

<医療・創薬・遺伝子・福祉分野>

スフィンゴ糖脂質誘導体を有効成分とする抗腫瘍剤及び免疫賦活剤

発名の名称：特願 2005-376609 抗腫瘍剤及び免疫賦活剤

出願者：琉球大学¹⁾ / (株)ディーエヌエーバンク²⁾、オリオンビール(株)

発明者：屋 宏展¹⁾、岩崎公典¹⁾、高良健作¹⁾、松崎吾朗¹⁾ / 石川貴大²⁾、竹内康二²⁾、平良 昭³⁾

<発明の背景>

がんは、我が国の死亡原因の第1位を占める生活習慣病の一つであり、平成17年現在約3人に一人が当該疾患によって命を失っており、がん治療法を確立しがんを克服することは今や国の健康対策における最重要課題となっている。がん治療法の一つである化学療法には抗腫瘍剤を体内に投与して腫瘍細胞を破壊する方法があり、現在多数の抗腫瘍剤が開発され、臨床医薬として使用され一定の効果がみられている。

抗腫瘍剤の有効成分として、近年セラミド(N-アシルスフィンゴシ)やその関連物質が注目されている。「セラミド」は生体内に存在する脂質の一種で、スフィンゴシンと脂肪酸が酸アミド結合した構造を有する物質である。また、「セラミド関連物質」とは当該セラミドを基本骨格とするスフィンゴ脂質であって、セラミドに糖が結合したスフィンゴ糖脂質とリン酸と塩基が結合したスフィンゴリン脂質が知られている。最近の研究からセラミドやセラミド関連物質は、生体内に導入することで腫瘍細胞にアポトーシス(細胞死)を誘導させるセカンドメッセンジャーとして機能することが明らかになってきている。

そのような背景から現在までにさまざまなセラミド関連物質の研究が行われ、それらを抗腫瘍剤や免疫賦活剤など、医薬用組成物として用いる技術が多数報告され、その有用性が期待されている。しかし一方で、既知のセラミド関連物質の殆どが正常細胞に対しても毒性(細胞傷害活性)を示すという副作用の問題を有していた。このような副作用は現在使用されている他の多くの抗腫瘍剤にも共通する不可避的な問題である。従って、標的である腫瘍細胞を的確に抑制しながらも正常細胞に対しては少しでも副作用の無い抗腫瘍剤がのぞまれていた。

一方、セラミドやセラミド関連物質を抗腫瘍剤として使用する場合には原料の安全性という別の問題もあった。例えば、従来のセラミド関連物質は牛等の家畜の脳から抽出されてきたが、BSE(牛海綿状脳症)のヒトへの感染が国際的に問題化し、人体に安全なセラミド関連物質の新たな天然原料、若しくは代替品が求められていた。

<発明の概要>

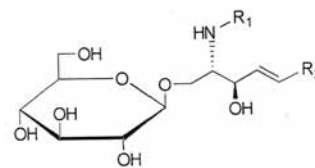
本発明は、このような背景の中で、人体に対して安全性が高く、かつ低コストのビール粕を原料として、副作用の少ないセラミド関連物質を有効成分として含有する抗腫瘍剤又は免疫賦活剤としての医薬用組成物を開発し、提供するものであり、発明の概要は以下のとおりである。

1)【化1】【化2】及び【化3】のスフィンゴ糖脂質誘導体(R₁, R₂, R₃, R₄指定)一以上を有効成分とする医薬用組成物。

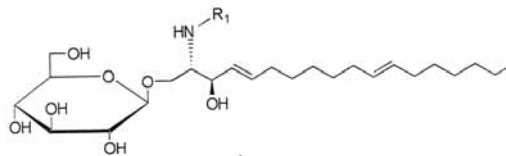
2) 次いでビール等の製造工程で得られるビール粕等より抽出されるスフィンゴ糖脂質誘導体である得られる医薬用組成物。

3) 医薬用組成物が大腸がん細胞、肝臓がん細胞、皮膚がん細胞、肺腺がん細胞、白血病細胞の腫瘍細胞に対して選択的な細胞傷害性を有する医薬用組成物。

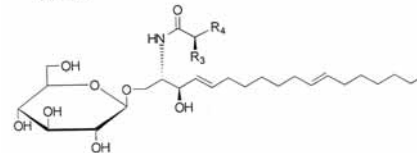
【化1】



【化2】



【化3】

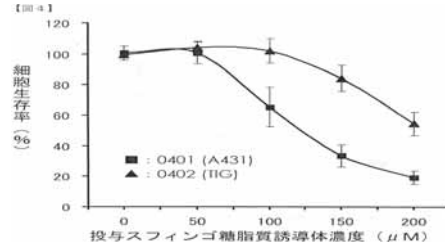
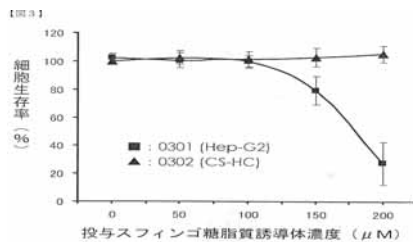


4) 免疫賦活剤としての医薬用組成物。

< 発明の効果 >

1) 本発明の化合物は、特定の腫瘍細胞のみを標的とした強い細胞傷害活性を有し、かつ正常細胞に対する毒性は極めて弱い、すなわち副作用の少ない抗腫瘍剤としての医薬用組成物である。

図3は肝臓がん細胞(Hep-G2)と正常肝細胞(TIG)、図4は扁平上皮がん細胞(A431)と正常扁平上皮細胞での結果を示したもので、肺腺がん細胞、白血病細胞、大腸がん細胞に対しても同様な効果みられた。



2) 本発明の化合物は、免疫賦活効果を有することで知られる GalCerと比較してより高濃度でNKT細胞を活性化するが、GalCerと異なり血中IFN- γ は増大させずNKT細胞に対する活性化の作用機序が異なるものと考えられ、GalCerで引き起こされる肝細胞の細胞傷害性は殆どない副作用が極めて少ない免疫賦活剤となる。

3) 本発明による化合物は、GalCerと同様にその投与によってNKT細胞が活性化されNKT細胞のアポトーシスが誘導されるが、GalCerに比較して比較的緩やかに進行する。

< 発明の活用 >

本発明は物質特許であって、【化1】【化2】及び【化3】を化学合成によって製造しても良いが、好ましくはビール粕など天然原料から抽出されるものが好ましく、その製造方法は実施例で示す通りであり、低コストで、かつ人体に対して安全性の高い原料から製造される医薬用蘇生物質を提供できる。

本発明のスフィンゴ糖脂質誘導体を有効成分とする医薬用組成物は、当該スフィンゴ糖脂質誘導体をそのまま、又は適当な担体と共に製剤化した医薬製剤として医薬製剤とすることでヒト、又は動物に投与することができる。

投与方法は、合目的な投与であれば特に制限はない。例えば、ヒトの場合であれば注射等による局所投与、静脈または動脈への血管内投与、腹腔内投与、胸腔内投与、筋肉内投与、直腸投与、皮下投与、経皮吸収、経口投与、又は舌下投与等の方法によって投与することができる。

医薬製剤の剤型は、投与方法や投与目的等に応じて適宜選択すればよい。例えば、経口投与であれば錠剤やカプセル剤などが、非経口投与であれば注射剤や座剤などがあげられる。

製剤化に用いる担体や添加剤も適宜選択すればよい。

< 特記事項 >

本発明は、人体に対して安全性が高く、かつビール粕など低コストの天然の安全な原料をも用い、特定の腫瘍細胞のみを標的とした強い細胞傷害活性を有し、かつ正常細胞にたいする毒性は極めて弱い、すなわち副作用の少ない抗腫瘍剤として用の少ないセラミド関連物質を有効成分とする医薬用組成物を提供するものである。