

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2020-2014
(P2020-2014A)

(43) 公開日 令和2年1月9日(2020.1.9)

(51) Int.Cl.			F I			テーマコード (参考)
A 6 1 K	31/352	(2006.01)	A 6 1 K	31/352		4 C 0 8 6
A 6 1 P	7/04	(2006.01)	A 6 1 P	7/04		4 C 0 8 7
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00		
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1	
A 6 1 K	36/062	(2006.01)	A 6 1 K	36/062		

審査請求 未請求 請求項の数 7 O L (全 11 頁)

(21) 出願番号 特願2018-119859 (P2018-119859)
(22) 出願日 平成30年6月25日 (2018.6.25)

(71) 出願人 598030238
日本システム企画株式会社
東京都渋谷区笹塚2-21-12
(74) 代理人 100080528
弁理士 下山 富士男
(74) 代理人 100073601
弁理士 前田 和男
(72) 発明者 山本 正雅
埼玉県さいたま市大宮区浅間町2-56-11
(72) 発明者 中楯 奨
福島県郡山市神明町7-15津野マンション6号

最終頁に続く

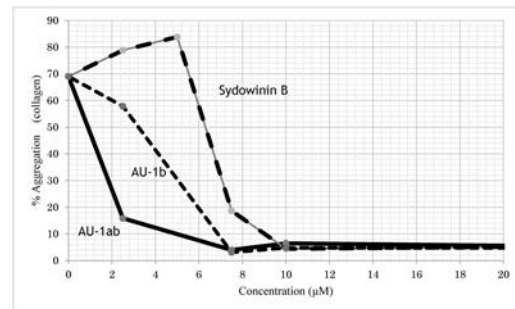
(54) 【発明の名称】 阻害活性物及びその精製方法

(57) 【要約】

【課題】本発明は、真菌株であるアスペルギルス属株 (Aspergillus udagawae IFM54302株) を利用し、血小板凝集阻害活性やがん細胞増殖抑制効果を有効に発揮させることができる阻害活性物を提供するものである。

【解決手段】本発明の阻害活性物は、真菌株であるアスペルギルス属株 (Aspergillus udagawae IFM54302株) を精製し、化1の絶対立体化学構造式で特定されるAU-1a(1R, 2S)-メチル 2, 8-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-9-オキソ-2, 9ジヒドロ-1H-キサンテン-1-カルボキシレートと、化2の絶対立体化学構造式で特定されるAU-1b(1S, 2R)-メチル 2, 8-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-9-オキソ-2, 9ジヒドロ-1H-キサンテン-1-カルボキシレートと、前記AU-1a、AU-1bのラセミ体であるAU-1abと、を得る構成としたものである。

【選択図】 図1



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

真菌株であるアスペルギルス属株 (*Aspergillus udagawae* IF M 5 4 3 0 2 株) を精製し、

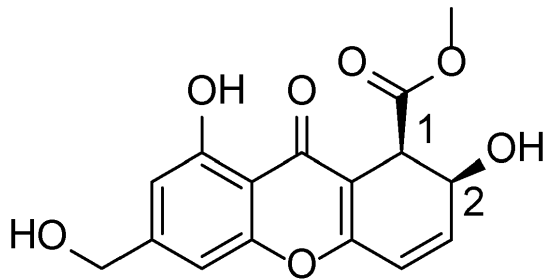
下記の化 1 の絶対立体化学構造式で特定される AU - 1 a (1 R, 2 S) - メチル 2, 8 - ジヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 9 - オキソ - 2, 9 ジヒドロ - 1 H - キサンテン - 1 - カルボキシレートと、

下記の化 2 の絶対立体化学構造式で特定される AU - 1 b (1 S, 2 R) - メチル 2, 8 - ジヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 9 - オキソ - 2, 9 ジヒドロ - 1 H - キサンテン - 1 - カルボキシレートと、

前記 AU - 1 a、AU - 1 b のラセミ体である AU - 1 a b と、
を得て、

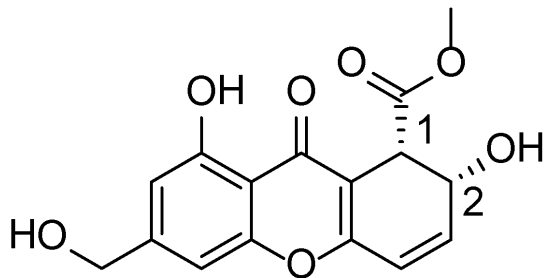
前記 AU - 1 a、AU - 1 b、AU - 1 a b を生体の阻害活性薬として用いることを特徴とする阻害活性物。

【化 1】



20

【化 2】



30

【請求項 2】

前記 AU - 1 a、AU - 1 b は、それぞれ血小板凝集を抑制する抗血小板薬として用いられることを特徴とする請求項 1 に記載の阻害活性物。

【請求項 3】

前記 AU - 1 a、AU - 1 b のラセミ体である AU - 1 a b は、血小板凝集を抑制する抗血小板薬として用いられることを特徴とする請求項 1 に記載の阻害活性物。

40

【請求項 4】

前記 AU - 1 a、AU - 1 b 及び前記 AU - 1 a b は、抗がん剤として用いられることを特徴とする請求項 1 に記載の阻害活性物。

【請求項 5】

前記 AU - 1 b は、チロシンキナーゼの阻害活性薬として用いられることを特徴とする請求項 1 に記載の阻害活性物。

【請求項 6】

真菌株であるアスペルギルス属株 (*Aspergillus udagawae* IF M 5 4 3 0 2 株) を培養し、溶媒を用いた抽出後に溶媒を留去する工程と、

溶媒を留去した生成物から水可溶部を除去しエキスを得て、低極性化合物を含む可溶部

50

及び不溶部の除去、濃縮を行って濃縮エキスを得る工程と、

濃縮エキスに対するシリカゲルを用いたクロマトグラフィー処理により前記濃縮エキスのフラクションを抽出する工程と、

前記フラクションの濃縮、シリカゲルを用いた再度のクロマトグラフィー処理により粗生成物を得る工程と、

前記粗生成物に対するシリカゲルを用いた中圧クロマトグラフィー処理及び処理後の粗生成物の再結晶化処理によりAU-1a、AU-1bのラセミ体であるAU-1abを得る工程と、

前記ラセミ体であるAU-1abに対する逆相の高速液体クロマトグラフィー処理によりAU-1a、AU-1bの混合物を得る工程と、

AU-1a、AU-1bの混合物に対する多糖誘導体キラルカラム高速液体クロマトグラフィー処理によりAU-1a、AU-1bを光学分割する工程と、

光学分割したAU-1a、AU-1bの再結晶化によりこれらを単離する工程と、
を有することを特徴とする阻害活性物の精製方法。

【請求項7】

真菌株であるアスペルギルス属株 (*Aspergillus udagawae* IFM54302株) を培養し、溶媒を用いた抽出後に溶媒を留去する工程と、

溶媒を留去した生成物に対して水を加えて懸濁させ、懸濁溶液の液々分配を行って可溶部を濃縮して得たエキスについて、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー処理によりフラクションを溶出する工程と、

溶出したフラクションを濃縮後、再度シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー処理により粗生成物を精製する工程と、

前記粗生成物に対するシリカゲルを用いた中圧クロマトグラフィー処理及び処理後の粗生成物の再結晶化処理によりAU-1a、AU-1bのラセミ体であるAU-1abを得る工程と、

前記ラセミ体であるAU-1abに対する逆相の高速液体クロマトグラフィー処理によりAU-1a、AU-1bの混合物を得る工程と、

AU-1a、AU-1bの混合物に対する多糖誘導体キラルカラム高速液体クロマトグラフィー処理によりAU-1a、AU-1bを光学分割する工程と、

光学分割したAU-1a、AU-1bの再結晶化によりこれらを単離する工程と、
を有することを特徴とする阻害活性物の精製方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、阻害活性物及びその精製方法に関し、詳しくは、真菌株であるアスペルギルス属株 (*Aspergillus udagawae* IFM54302株) を基にした血小板凝集阻害活性やがん細胞増殖抑制効果を有効に発揮させることができる阻害活性物及びその精製方法に関するものである。

【背景技術】

【0002】

従来、血小板凝集阻害活性やがん細胞増殖抑制効果を発揮させるための阻害活性物や阻害活性方法が種々提案されている。

【0003】

特許文献1には、本発明に関連する技術として、所定の植物の抽出物から特定の化合物を得てこれを対象物に添加し、UVを照射しDNA活性を阻害するように構成したDNA活性阻害方法が提案されている。

【0004】

しかし、上述した特許文献1の技術を含め、真菌株であるアスペルギルス属株を利用した阻害活性物は開発されていないのが現状である。

【先行技術文献】

10

20

30

40

50

【特許文献】

【0005】

【特許文献1】特開2003-81818号公報

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

本発明は、従来における上記事情に鑑み開発されたものであり、真菌株であるアスペルギルス属株 (*Aspergillus udagawae* IFM54302株) を利用し、血小板凝集阻害活性やがん細胞増殖抑制効果を有効に発揮させることができる阻害活性物及びその生成方法を提供するものである。

10

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明は、真菌株であるアスペルギルス属株 (*Aspergillus udagawae* IFM54302株) を精製し、化1の絶対立体化学構造式で特定されるAU-1a(1R, 2S)-メチル 2, 8-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-9-オキソ-2, 9ジヒドロ-1H-キサンテン-1-カルボキシレートと、化2の絶対立体化学構造式で特定されるAU-1b(1S, 2R)-メチル 2, 8-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-9-オキソ-2, 9ジヒドロ-1H-キサンテン-1-カルボキシレートと、前記AU-1a、AU-1bのラセミ体であるAU-1abと、を得て、前記AU-1a、AU-1b、AU-1abを生体の阻害活性薬として用いることを最も主要な特徴とする。

20

【発明の効果】

【0008】

請求項1記載の発明によれば、血小板凝集を抑制する抗血小板薬として有効で、そして、抗がん剤として有効で、更に、チロシンキナーゼの阻害活性薬として有効な阻害活性物を実現し提供することができる。

【0009】

請求項2記載の発明によれば、前記AU-1a、AU-1bをそれぞれ血小板凝集を抑制する抗血小板薬として有効に機能させることができる阻害活性物を実現し提供することができる。

30

【0010】

請求項3記載の発明によれば、前記AU-1a、AU-1bのラセミ体であるAU-1abを血小板凝集を抑制する抗血小板薬として有効に機能させることができる阻害活性物を実現し提供することができる。

【0011】

請求項4記載の発明によれば、前記AU-1a、AU-1b及び前記AU-1abを抗がん剤として有効に機能させることができる阻害活性物を実現し提供することができる。

【0012】

請求項5記載の発明によれば、前記AU-1bを、チロシンキナーゼの阻害活性薬として有効に機能させることができる阻害活性物を実現し提供することができる。

40

【0013】

請求項6記載の発明によれば、既述した効果を奏する阻害活性物であるAU-1ab、AU-1a及びAU-1bを、主に各種クロマトグラフィー処理により効率よく精製することができる阻害活性物の精製方法を実現し提供することができる。

【0014】

請求項7記載の発明によれば、請求項6記載の発明と同様に、既述した効果を奏する阻害活性物であるAU-1ab、AU-1a及びAU-1bを、主に各種クロマトグラフィー処理により効率よく精製することができる阻害活性物の精製方法を実現し提供することができる。

【図面の簡単な説明】

50

【0015】

【図1】図1は本発明の実施例に係る阻害活性物におけるAU-1a及びAU-1abと、Sydowinin Bのコラーゲンに関する血小板凝集に及ぼす影響についての濃度と凝集能との関係を示す図である。

【図2】図2は本実施例に係る阻害活性物におけるAU-1aのコラーゲンに関する血小板凝集に及ぼす影響についての濃度と凝集能との関係を示す図である。

【図3】図3は本実施例に係る阻害活性物におけるAU-1ab、AU-1a及びAU-1bと、Sydowinin Bのコラーゲンに関する50%阻害活性値を示す図である。

【図4】図4は本実施例に係る阻害活性物におけるAU-1ab、AU-1bと、Sydowinin B及び深海真菌由来のEngyodontiumone Hのがん細胞増殖抑制効果を示す図である。

【図5】図5は本実施例に係る阻害活性物におけるAU-1ab、AU-1bと、Sydowinin Bのがん細胞増殖抑制効果に関する50%阻害活性値の逆数プロット図である。

【図6】図6はbcr-ablチロシンキナーゼと本実施例に係るAU-1b分子との分子ドッキングにより予想される結合像を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0016】

本発明は、真菌株であるアスペルギルス属株 (*Aspergillus udagawae* IFM54302株) を利用し、血小板凝集阻害活性やがん細胞増殖抑制効果を有効に発揮させることができる阻害活性物を実現し提供するという目的を、真菌株であるアスペルギルス属株 (*Aspergillus udagawae* IFM54302株) を精製し、化1の絶対立体化学構造式で特定されるAU-1a (1R, 2S) -メチル 2, 8 -ジヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 9 - オキソ - 2, 9 ジヒドロ - 1 H - キサンテン - 1 - カルボキシレートと、化2の絶対立体化学構造式で特定されるAU-1b (1S, 2R) -メチル 2, 8 -ジヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 9 - オキソ - 2, 9 ジヒドロ - 1 H - キサンテン - 1 - カルボキシレートと、前記AU-1a、AU-1bのラセミ体であるAU-1abと、を得て、前記AU-1a、AU-1b、AU-1abを、血小板凝集抑制、がん細胞増殖抑制、更にはチロシンキナーゼ阻害活性を発揮する阻害活性薬として用いる構成により実現した。

【実施例】

【0017】

以下、図面を参照して、本発明の実施例に係る阻害活性物及びその精製方法について詳細に説明する。

【0018】

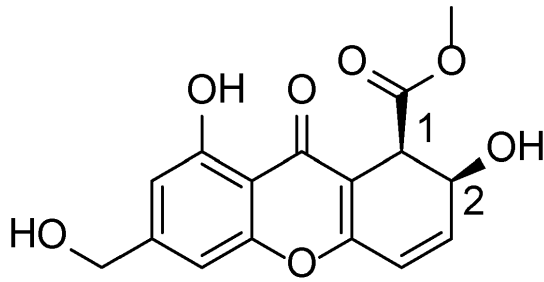
まず、本実施例に係る阻害活性物について図1乃至図6を参照して詳細に説明する。

【0019】

本実施例に係る阻害活性物は、真菌株であるアスペルギルス属株 (*Aspergillus udagawae* IFM54302株) を精製して、下記の化1の絶対立体化学構造式で特定されるAU-1a (1R, 2S) -メチル 2, 8 -ジヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 9 - オキソ - 2, 9 ジヒドロ - 1 H - キサンテン - 1 - カルボキシレートと、下記の化2の絶対立体化学構造式で特定される前記AU-1aの立体異性体であるAU-1b (1S, 2R) -メチル 2, 8 -ジヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 9 - オキソ - 2, 9 ジヒドロ - 1 H - キサンテン - 1 - カルボキシレートと、前記AU-1a、AU-1bのラセミ体であるAU-1abと、を得て、前記AU-1a、AU-1b、AU-1abを生体の阻害活性薬として用いるものである。

【0020】

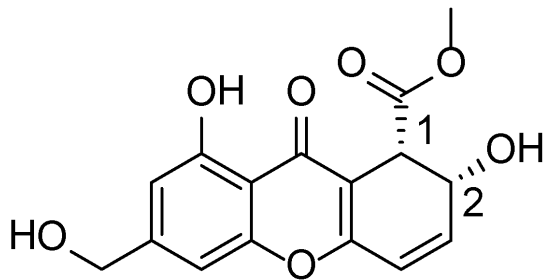
【化 1】



10

【0021】

【化 2】



20

【0022】

図 1 は本実施例に係る阻害活性物における AU - 1 b 及び AU - 1 a b と、Sydowinin B のコラーゲンに関する血小板凝集に及ぼす影響についての濃度と凝集能との関係を示すものであり、また、図 2 は本実施例に係る阻害活性物における AU - 1 b のコラーゲンに関する血小板凝集に及ぼす影響についての濃度と凝集能との関係を示すものである。

【0023】

図 1 から明らかなように、AU - 1 b 及び AU - 1 a b は Sydowinin B に比べて特に低濃度（0 以上 10 未満）の範囲でコラーゲンに関する血小板凝集能が少なく、優れた阻害活性を発揮することが分かる。

30

【0024】

また、図 2 から明らかなように、AU - 1 a も低濃度の範囲でコラーゲンに関する血小板凝集能が少なく、優れた阻害活性を発揮することが分かる。

【0025】

図 3 は、本実施例に係る阻害活性物における AU - 1 a b、AU - 1 a、AU - 1 b と、Sydowinin B のコラーゲンに関する 50% 阻害活性値（ IC_{50} ）を示すものであり、AU - 1 a b の $IC_{50} = 2.5$ 、AU - 1 a の $IC_{50} = 2$ 、AU - 1 b の $IC_{50} = 4.5$ 、Sydowinin B の $IC_{50} = 6.8$ である。

40

【0026】

図 4 は、本実施例に係る阻害活性物における AU - 1 a b、AU - 1 b と、Sydowinin B 及び Engyodontiumone H の各種のがん細胞増殖抑制効果を示すものであり、本実施例に係る AU - 1 a b、AU - 1 b の各種のがん細胞増殖に関する 50% 阻害活性値（ IC_{50} ）は、Sydowinin B 及び Engyodontiumone H の IC_{50} に比べてはるかに小さく、各種のがん細胞増殖抑制に関して優れた阻害活性を発揮することが分かる。

【0027】

すなわち、本実施例に係る AU - 1 a b、AU - 1 b は、肺がん、胃がん、大腸がん、卵巣がん、脳腫瘍、乳がん、胃がん、前立腺がん、メラノーマ等の治療薬として極めて有益である。

50

そして、本実施例に係るAU-1aについても同様な効果が予想される。

【0028】

図5は、本実施例に係る阻害活性物におけるAU-1ab、AU-1bと、Sydowinin Bのがん細胞増殖抑制効果に関する50%阻害活性値IC₅₀の逆数プロットを示すものである。

【0029】

次に、慢性骨髄性白血病というのは、遺伝子の転座により起きており、その転座により新しい遺伝子(フィラデルフィア遺伝子と称される)ができるため、それにより新しいキナーゼの一種である「bcr-ablチロシンキナーゼ」という酵素が合成される。

【0030】

図6は、bcr-ablチロシンキナーゼとAU-1b分子の分子解析ソフトを用いた分子ドッキングの結合像(立体構造)を示すものであり、AU-1b分子はbcr-ablチロシンキナーゼの酵素を阻害活性するとされており、阻害活性物として機能するものである。

【0031】

また、AU-1a分子も同様に、阻害活性物として機能すると予想される。

【0032】

以上説明した本実施例に係る阻害活性物であるAU-1a、AU-1bは、血小板凝集を抑制する抗血小板薬として、また、前記AU-1a、AU-1bのラセミ体であるAU-1abも、血小板凝集を抑制する抗血小板薬として有用に用いることができる。

【0033】

また、前記AU-1a、AU-1b及び前記AU-1abは、抗がん剤として、更に前記AU-1bは、チロシンキナーゼの阻害活性薬として有用に用いることができる。

【0034】

次に、本実施例に係る阻害活性物の精製方法について説明する。

【0035】

(精製方法A)

真菌株であるアスペルギルス属株(Aspergillus udagawae IFM54302株)を米培地で、25℃で21日間培養した。

【0036】

そして、CHCl₃-MeOH(1:1)で抽出後に溶媒を留去し、水とEtOAcで液々分配を行って水可溶部を除き、有機層を濃縮してEtOAcエキスを得た。

【0037】

更に、MeCNとhexaneを加えて、液々分配を行って低極性化合物を多く含むhexane可溶部分及び不溶物を除いた。

【0038】

MeCN可溶部を濃縮して得たエキスについて、エキスの20倍量のシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、CHCl₃-EtOH(100:1、50:1、20:1、10:1、5:1、1:1、0:1)の混合比を変化させ、順次フラクションを溶出した。

【0039】

CHCl₃-EtOH=20:1で溶出したフラクションを濃縮後、再度シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、CHCl₃-EtOH=30:1を移動相に用いて精製した。

【0040】

得られた粗精製物は、固定相にシリカゲルを用いた中圧クロマトグラフィーでCyclohexane-CHCl₃-EtOH=5:5:1にて更に精製した。

【0041】

ここで得られる粗製生物からAcetone又はMeOHを用いて再結晶化を行うことにより、AU-1a/1bのラセミ体であるAU-1abが得られる。

10

20

30

40

50

【0042】

次いで、ODS（オクタデシルシリル（Octa Decyl Silyl）基）を担体とした逆相のHPLCでMeCN - H₂O - TFA = 32 : 68 : 0.03の移動相を使用して、AU - 1a及びAU - 1bの混合物を得た。

【0043】

AU - 1a及びAU - 1bの混合物は、移動相にMeOHを用いた多糖誘導体キラルカラムHPLCに付すことにより、AU - 1a、AU - 1bを光学分割した。

【0044】

更に、Acetone又はAcetone - Hexane混合溶媒により再結晶化を行ってAU - 1a、AU - 1bを単離した。

10

【0045】

以上説明した本実施例に係る阻害活性物の精製方法Aによれば、既述した効果を奏する阻害活性物であるAU - 1ab、AU - 1a及びAU - 1bを主に各種クロマトグラフィー処理により効率よく精製することができる。

【0046】

（精製方法B）

真菌株であるアスペルギルス属株（Aspergillus udagawae IFM54302株）を米培地で、25℃で21日間培養した。

【0047】

次に、CHCl₃ - MeOH（1 : 1）で抽出後に溶媒を留去し、水を加えて懸濁させた。

20

【0048】

そして、懸濁溶液に対して、Hexane、EtOAc、n - BuOHで順に液々分配を行った。

【0049】

上記EtOAc可溶部を濃縮して得たエキスについて、エキスの20倍量のシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、CHCl₃ - EtOH（1 : 0、100 : 1、50 : 1、20 : 1、10 : 1、5 : 1、1 : 1、0 : 1）の混合比を変化させ、順次フラクションを溶出した。

【0050】

CHCl₃ - EtOH = 10 : 1で溶出したフラクションを濃縮後、再度シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、Hexane - Acetone = 1 : 1を移動相に用いて精製した。

30

【0051】

次に、既述した場合と同様、得られた粗精製物は、固定相にシリカゲルを用いた中圧クロマトグラフィーにてCyclohexane - CHCl₃ - EtOH = 5 : 5 : 1にて更に精製した。

【0052】

ここで得られる粗製生物からAcetone又はMeOHを用いて再結晶化を行うことにより、AU - 1a / 1bのラセミ体であるAU - 1abが得られる。

40

【0053】

次いでODSを担体とした逆相のHPLCでMeCN - H₂O - TFA = 32 : 68 : 0.03の移動相を使用して、AU - 1a及びAU - 1b混合物を得た。

【0054】

AU - 1a及びAU - 1b混合物は、移動相にMeOHを用いた、多糖誘導体キラルカラムHPLCに付すことにより、AU - 1a及びAU - 1bを光学分割した。

【0055】

更に、Acetone又はAcetone - Hexane混合溶媒により再結晶化を行ってAU - 1a、AU - 1bを単離した。

【0056】

50

以上説明した本実施例に係る阻害活性物の精製方法 B によれば、上述した精製方法 A の場合と同様、既述した効果を奏する阻害活性物である A U - 1 a b、A U - 1 a 及び A U - 1 b を、主に各種クロマトグラフィー処理により効率よく精製することができる。

【産業上の利用可能性】

【0057】

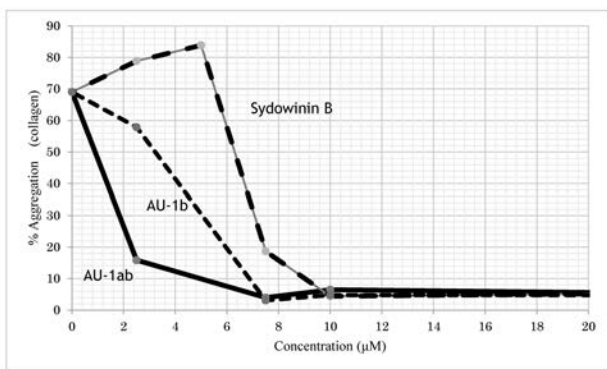
本発明の阻害活性物は、上述した場合の他、心筋梗塞、血栓症等の循環器病用の阻害活性物として広範に応用可能である。

【符号の説明】

【0058】

- A U - 1 a 阻害活性物
- A U - 1 b 阻害活性物
- A U - 1 a b A U - 1 a / 1 b のラセミ体

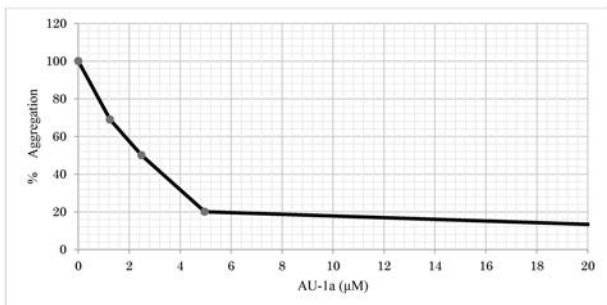
【図 1】



【図 3】

Substance	Collagen Agg IC50 (µM)
AU-1ab	2.5
AU-1a	2
AU-1b	4.5
Sydowinin B	6.8

【図 2】

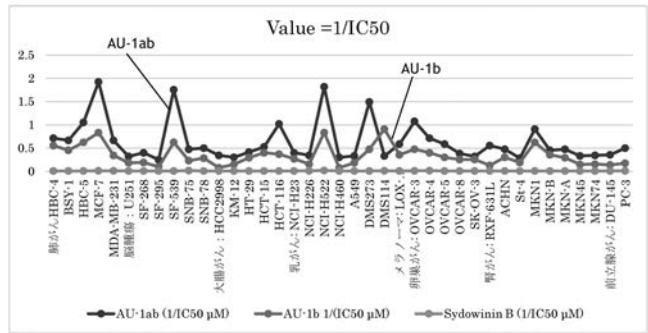


【 図 4 】

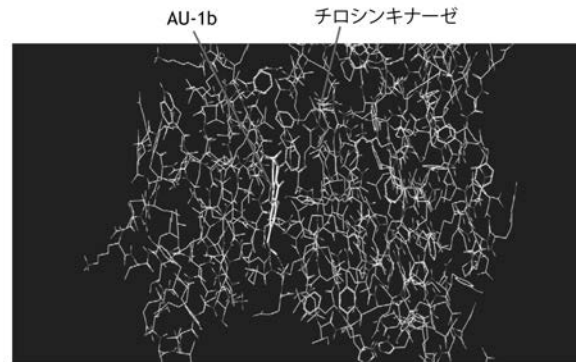
AU-1ab、AU-1b、Sydowinin B のがん細胞増殖抑制効果

がん細胞系	細胞株名	AU-1ab (IC ₅₀ μM)	AU-1b (IC ₅₀ μM)	Sydowinin B (IC ₅₀ μM)	Engyodontiumone H (IC ₅₀ μM) (Yao et al)
肺がん	HBC-4	1.4	1.8	100	—
肺がん	BSY-1	1.5	2.2	100	—
肺がん	HBC-5	0.95	1.6	100	—
肺がん	MCF-7	0.52	1.2	71	38.5
肺がん	MDA-MB-231	1.5	2.9	74	—
脳腫瘍	U251	3.1	5.4	100	—
脳腫瘍	SF-268	2.5	5.2	100	—
脳腫瘍	SF-295	4	10	100	—
脳腫瘍	SF-539	0.57	1.6	100	—
脳腫瘍	SNB-75	2.1	4.3	55	—
脳腫瘍	SNB-78	2	3.5	100	—
大腸がん	HCC2998	2.9	13	100	—
大腸がん	KM-12	3.3	6.6	100	—
大腸がん	HT-29	2.4	3.4	100	—
大腸がん	HCT-15	1.9	2.5	100	—
大腸がん	HCT-116	0.98	2.7	100	—
乳がん	NCI-H23	2.5	3.7	100	—
乳がん	NCI-H226	2.9	6.4	71	—
乳がん	NCI-H522	0.55	1.2	48	—
乳がん	NCI-H460	3.3	13	100	—
乳がん	A549	3	5.4	100	—
乳がん	DMS273	0.67	2.1	100	—
乳がん	DMS114	3	1.1	71	—
メラノーマ	LOX-IMV1	1.7	2.8	91	—
卵巣がん	OVCAR-3	0.93	2.1	84	—
卵巣がん	OVCAR-4	1.4	2.5	57	—
卵巣がん	OVCAR-5	1.7	3.3	100	—
卵巣がん	OVCAR-8	2.6	3.9	100	—
卵巣がん	SK-OV-3	3.1	3.9	100	—
腎がん	RXF-631L	1.8	7.7	100	—
腎がん	ACHN	2.1	3.3	100	—
胃がん	St-4	3.5	5.2	100	—
胃がん	MKN1	1.1	1.6	100	—
胃がん	MKN-B	2.2	2.8	100	—
胃がん	MKN-A	2.1	3.4	100	—
胃がん	MKN45	3	6.7	100	—
胃がん	MKN74	2.9	6.4	100	—
前立腺がん	DU-145	2.8	7.1	100	—
前立腺がん	PC-3	2	5.7	83	—

【 図 5 】



【 図 6 】



フロントページの続き

(72)発明者 熊野 活行

東京都渋谷区笹塚 2 - 2 1 - 1 2 日本システム企画株式会社内

(72)発明者 飯島 洋

千葉県船橋市習志野台 6 - 1 8 - 1 3

(72)発明者 旦 慎吾

東京都江東区有明三丁目 8 - 3 1 公益財団法人がん研究会内

Fターム(参考) 4C086 AA01 AA02 BA08 GA16 MA01 MA04 NA14 ZA54 ZB26 ZC20
ZC41

4C087 AA01 AA02 BC06 CA11 NA14 ZA54 ZB26 ZC20 ZC41