(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第3908260号
(P3908260)
(45)発行日　平成19年4月25日(2007.4.25)　(24)登録日　平成19年1月26日(2007.1.26)

(51)Int.Cl.		F I		
A61K 31/7028	*(2006.01)*	A61K	31/7028	
A61P 35/00	*(2006.01)*	A61P	35/00	
C07H 15/04	*(2006.01)*	C07H	15/04	E

請求項の数 5　(全 15 頁)

(21)出願番号　特願2006-28102(P2006-28102)
(22)出願日　平成18年2月6日(2006.2.6)
(62)分割の表示　特願2005-44686(P2005-44686)の分割
原出願日　平成17年2月21日(2005.2.21)
(65)公開番号　特開2006-137775(P2006-137775A)
(43)公開日　平成18年6月1日(2006.6.1)
審査請求日　平成18年6月29日(2006.6.29)
(31)優先権主張番号　特願2004-43481(P2004-43481)
(32)優先日　平成16年2月19日(2004.2.19)
(33)優先権主張国　日本国(JP)

早期審査対象出願

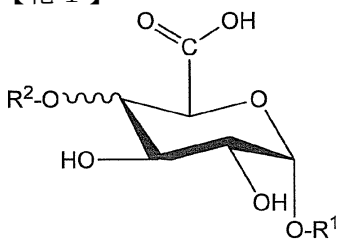
前置審査

(73)特許権者　000141510
株式会社紀文フードケミファ
東京都中央区入船２丁目１番１号
(73)特許権者　504064836
熊沢　義雄
神奈川県川崎市中原区井田２－２５－４
(74)代理人　110000109
特許業務法人特許事務所サイクス
(72)発明者　熊沢　義雄
神奈川県川崎市中原区井田２－２５－４
(72)発明者　村田　克巳
東京都中央区入船２－１－１　株式会社紀文フードケミファ内

最終頁に続く

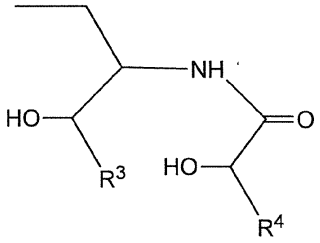
(54)【発明の名称】抗腫瘍作用組成物

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
下記式（１）で表される構造を有するスフィンゴ糖脂質を含有することを特徴とする抗腫瘍作用組成物。
式（１）
【化１】



（式（１）中、R^1は、下記式（１－１）
式（１－１）

【化２】



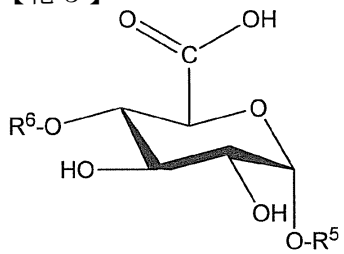
（式（１－１）中、R^3は、アルキル基またはアルケニル基であり、R^4は、アルキル基である。）を表し、
R^2は、水素原子である。）

【請求項２】

下記式（３）で表される構造を有するスフィンゴ糖脂質を含有することを特徴とする抗腫瘍作用組成物。

式（３）

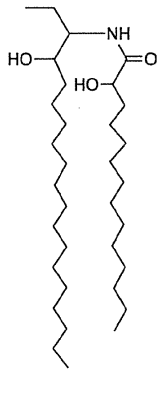
【化３】



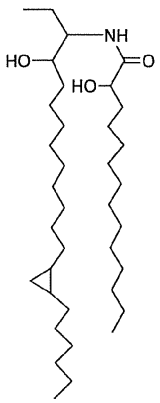
（式（３）中、R^5は、下記R^{51}、R^{52}、R^{53}、R^{54}、R^{55}、R^{56}、R^{57}、R^{58}、R^{59}、R^{70}、R^{71}、R^{72}、R^{73}、R^{74}、R^{75}、R^{76}、R^{77}又はR^{78}を表し、R^6は、水素原子を表す。）

【化４】

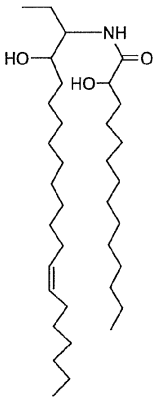
R^{51}：



R^{52}：

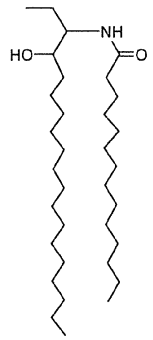


R^{53}：

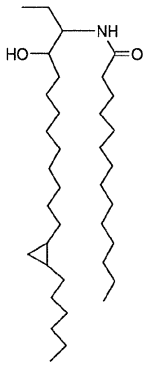


【化５】

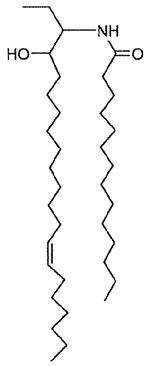
R^{54} :



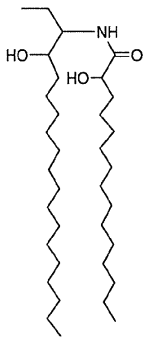
R^{55} :



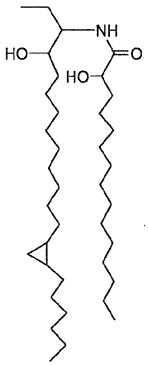
R^{56} :



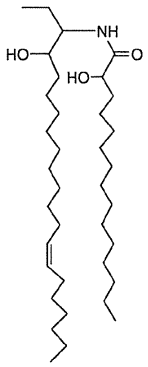
R^{57} :



R^{58} :

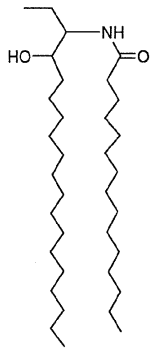


R^{59} :

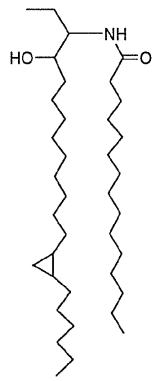


【化６】

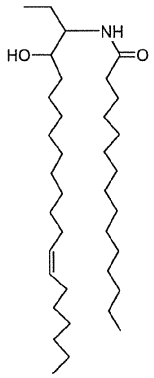
R^{70} :



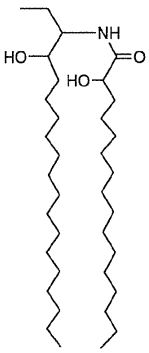
R^{71} :



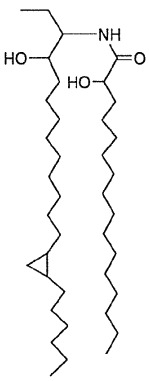
R^{72} :



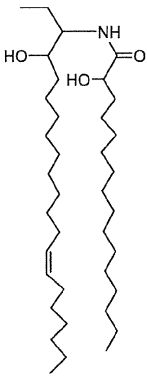
R^{73} :



R^{74} :

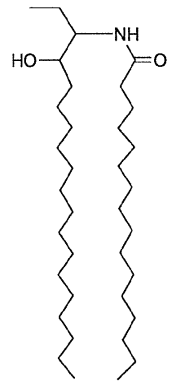


R^{75} :

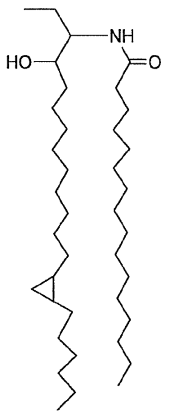


【化７】

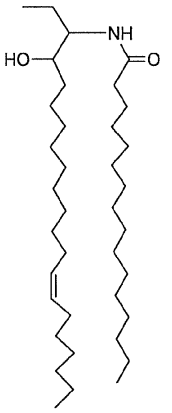
R^{76}:



R^{77}:



R^{78}:



【請求項３】
前記スフィンゴ糖脂質が、スフィンゴモナスパウシモビリスおよび／またはスフィンゴモナスヤノイクヤエから産生されたものである、請求項１または２に記載の抗腫瘍作用組成物。
【請求項４】
前記スフィンゴ糖脂質が、スフィンゴモナスパウシモビリスから産生されたものである、請求項１または２に記載の抗腫瘍作用組成物。
【請求項５】
前記スフィンゴ糖脂質が、スフィンゴモナスヤノイクヤエから産生されたものである、請求項１または２に記載の抗腫瘍作用組成物。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本願発明は、特定の構造からなるスフィンゴ糖脂質を含む抗腫瘍作用組成物に関する。
【背景技術】
【０００２】
従来から、スフィンゴ糖脂質は動物細胞等の表層に存在している物質であり、認識機構に関与するものと考えられている。一方、グラム陰性細菌はその細胞表層に、リポ多糖、蛋白質及びリン酸よりなる外膜を持っており、これを介して外界とのやりとりを行っている。従って、外膜の主要成分であるリポ多糖は全てのグラム陰性菌に共通に存在し、必須なものであると考えられてきた。ところが、近年になって、好気性グラム陰性菌であって、以前シュードモナス パウシモビリス（Pseudomonas paucimobilis）と呼ばれていたスフィンゴモナス パウシモビリス（Sphingomonas paucimobilis）は、リポ多糖を全く保有しないこと及びこの菌は菌体脂質としてスフィンゴ糖脂質を含有していることが知られてきた。
そこで、本願出願人は、上記スフィンゴモナス パウシモビリスの菌体から糖脂質を単離し、さらに、その化学構造を解析し、同定することに成功している（特許文献１）。そして、本願出願人は、上記スフィンゴ糖脂質が優れた保湿効果と肌荒れ防止効果を有しているため化粧品として広く採用しうることを開示している（特許文献２）。加えて、本願出願人は、上記スフィンゴ糖脂質が優れた乳化作用を有することも明らかにしている（特許文献３）。
加えて、本願出願人は、他のスフィンゴモナス科の菌株から得られたスフィンゴ糖脂質についても化粧組成物及び医薬組成物として優れていることを開示している（特許文献４）。
【０００３】
一方、Ｔ細胞レセプター（ＴＣＲ）を発現するＮＫＴ細胞は、Ｌａｒｇｅ Ｇｒａｎｕ

ｌａｒ Ｌｙｍｐｈｏｃｙｔｅ（ＬＧＬ）様の形態を示すこと、ＩＬ－２Ｒ βを常時表出すること、パーフォリンを有する点などでは、ＮＫ細胞と類縁の細胞であるが、ＴＣＲを有するという点でＮＫ細胞とは決定的に異なる細胞群であることが報告されている（非特許文献１）。

かかる状況のもと、非特許文献２、非特許文献３には、マウスではＩＬ－１２により活性化されたＴ細胞の中でもＮＫ１．１を発現しているＮＫＴ細胞が、腫瘍の肝臓や肺への血行性転移抑制の重要なエフェクター細胞であることが報告されている。

以上のように、このＮＫＴ細胞は、近年、新しい細胞群として非常に注目を集めている細胞群である。

さらに特許文献５は、特定の構造を有するα－グリコシルセラミドがＮＫＴ細胞活性剤として有効であると述べている。しかしながら、より効果的なＮＫＴ細胞活性化剤が求められている。

【０００４】

【特許文献１】国際公開９２／１２９８６号公報

【特許文献２】特開平１１－４３４３７号公報

【特許文献３】特開２０００－５１６７６号公報

【特許文献４】特開２００２－０１０７９７号公報

【特許文献５】国際公開９８／４４９２８号公報

【非特許文献１】J. Immunol., 155, 2972（1995）

【非特許文献２】J. Immunol., 154, 4333(1995)

【非特許文献３】J. Immunol., 88, 82(1996)

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【０００５】

本願発明の目的は、上記課題を解決することであって、より効果的な抗腫瘍作用組成物を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

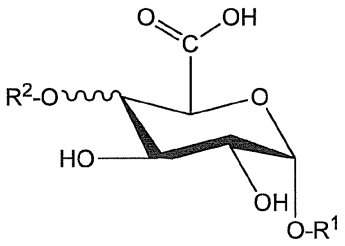
【０００６】

上記課題のもと、本願発明者は下記手段により上記課題を解決しうることを見出した。

（１）　下記式（１）で表される構造を有するスフィンゴ糖脂質を含有することを特徴とする抗腫瘍作用組成物。

式（１）

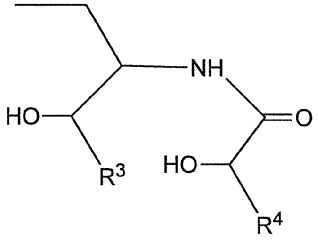
【化８】



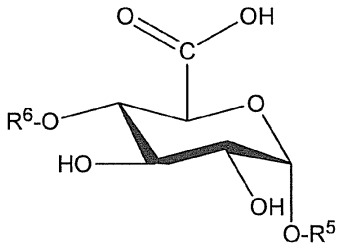
（式（１）中、R^1は、下記式（１－１）

式（１－１）

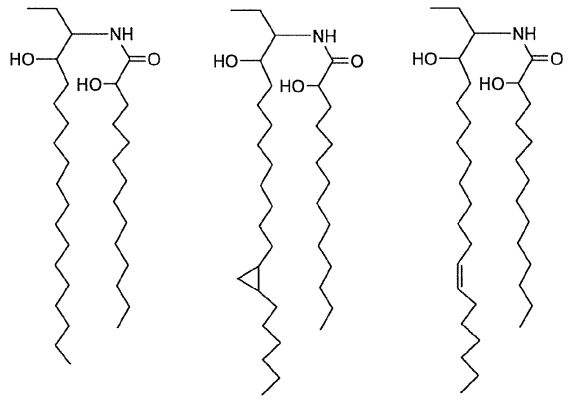
【化９】



（式（１－１）中、R^3は、アルキル基またはアルケニル基であり、R^4は、アルキル基である。）を表し、
R^2は、水素原子である。）
（２）　下記式（３）で表される構造を有するスフィンゴ糖脂質を含有することを特徴とする抗腫瘍作用組成物。
式（３）
【化１０】

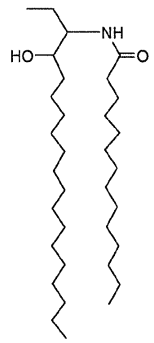


（式（３）中、R^5は、下記R^{51}、R^{52}、R^{53}、R^{54}、R^{55}、R^{56}、R^{57}、R^{58}、R^{59}、R^{70}、R^{71}、R^{72}、R^{73}、R^{74}、R^{75}、R^{76}、R^{77}又はR^{78}を表し、R^6は、水素原子を表す。）
【化１１】
R^{51}：　　R^{52}：　　R^{53}：

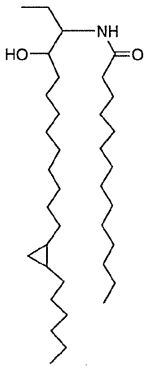


【化１２】

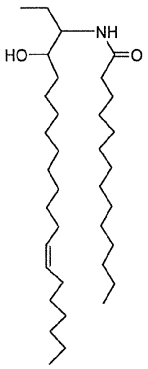
R^{54} :



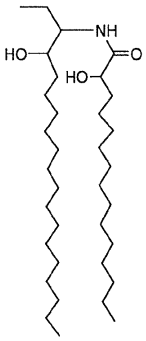
R^{55} :



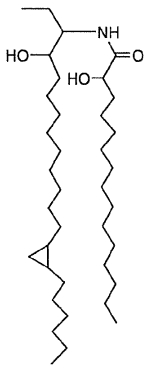
R^{56} :



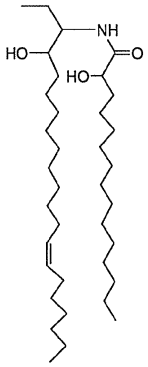
R^{57} :



R^{58} :

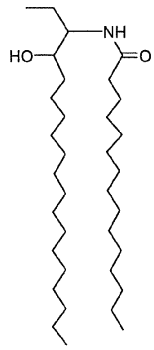


R^{59} :

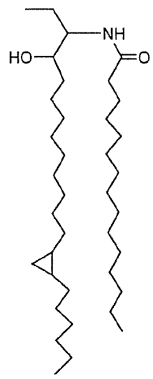


【化１３】

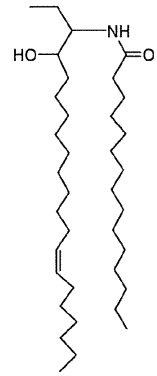
R^{70} :



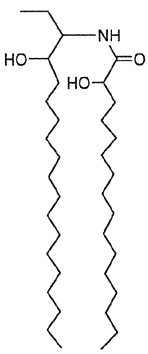
R^{71} :



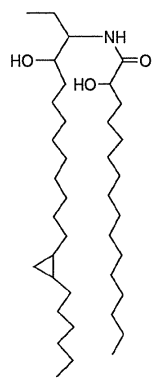
R^{72} :



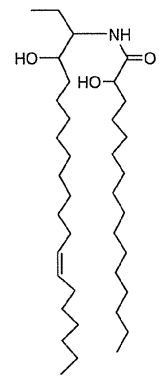
R^{73} :



R^{74} :

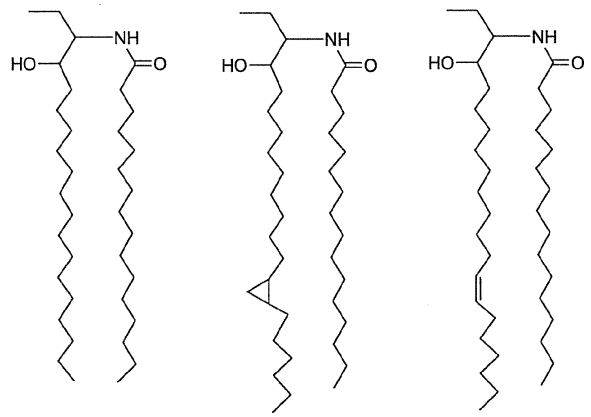


R^{75} :



【化１４】

R^{76}:　　R^{77}:　　R^{78}:



（３）　前記スフィンゴ糖脂質が、スフィンゴモナスパウシモビリスおよび／またはスフィンゴモナスヤノイクヤエから産生されたものである、（１）または（２）に記載の抗腫瘍作用組成物。

（４）　前記スフィンゴ糖脂質が、スフィンゴモナスパウシモビリスから産生されたものである、（１）または（２）に記載の抗腫瘍作用組成物。

（５）　前記スフィンゴ糖脂質が、スフィンゴモナスヤノイクヤエから産生されたものである、（１）または（２）に記載の抗腫瘍作用組成物。

【発明の効果】

【０００８】

本願発明の組成物を採用することにより、より効果的な抗腫瘍作用組成物が得られた。

さらに、本願発明の組成物は、毒性が低く、エンドトキシントレランスが誘導されないため、副作用が低いという観点からも有用である。

【発明を実施するための最良の形態】

【０００９】

以下において、本願発明の内容について詳細に説明する。尚、本願明細書において「～」とはその前後に記載される数値を下限値及び上限値として含む意味で使用される。また、本願明細書において、上記式（３）中、R^{51}、R^{52}、R^{53}、R^{54}、R^{55}、R^{56}、R^{57}、R^{58}、R^{59}、R^{70}、R^{71}、R^{72}、R^{73}、R^{74}、R^{75}、R^{76}、R^{77}、R^{78}を、「R^{51}～R^{78}」と示すことがある。

本願発明で採用するスフィンゴ糖脂質（以下、「ＧＳＬ」と呼ぶことがある）は、上記式（１）で表される構造を有するものである。ここで、式（１）のR^{1}に含まれるR^{3}のアルキル基は、シクロアルキル基を有していてもよく、該シクロアルキル基は、R^{3}のアルキル末端でもよいし、鎖の中に含まれていてもよい。好ましいシクロアルキル基としては、シクロプロパン基があげられる。R^{3}のアルキル基の炭素数としては、好ましくは１３～２３、より好ましくは１５、１６、１７、１８、１９、２０又は２１である。また、R^{3}のアルキル基及びアルケニル基は、好ましくは置換または無置換の直鎖のものである。また、アルケニル基に含まれる２重結合は、いずれの位置にあってもよい。

一方、R^{4}のアルキル基の炭素数は好ましくは１０～２０、より好ましくは１０、１１、１２、１３、１４、１５又は１６であり、さらに好ましくは、１０、１１、１２、１３、１４または１５である。さらに、R^{4}のアルキル基は、置換または無置換の直鎖アルキル基であることが好ましい。

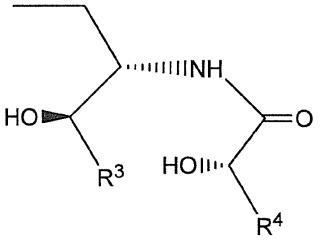
【００１０】

さらに好ましくは、R^{1}が上記R^{51}～R^{78}のいずれかである。

また、式（１）のR^{1}は、下記式（１－２）の立体構造をとるものが好ましい。

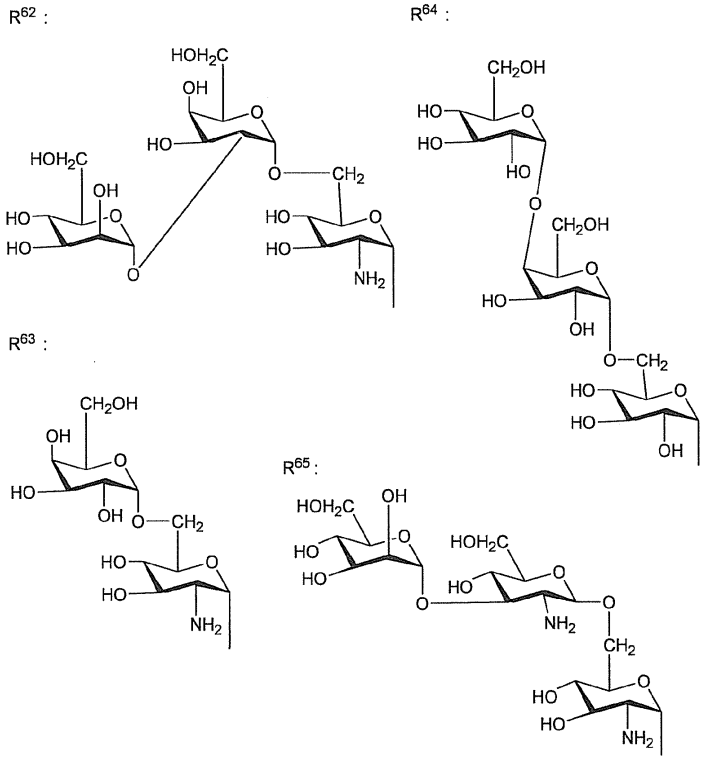
式（１－２）

【化１５】

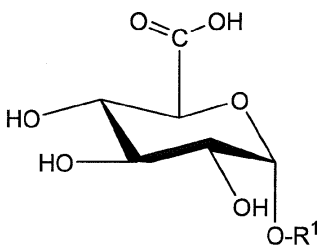


ここで、上記式（１－２）中のR^3およびR^4は、上記式（１－１）のR^3およびR^4と同義である。従って、上記R^{51}～R^{78}も上記立体構造をとるものがより好ましい。
また、上記式（１）は、好ましくは、式（３）、式（４）又は式（５）で表されるものである。
また、本明細書中、式（３）において、R^5が、R^{51}～R^{78}のいずれかであって、R^6が水素原子の場合を構造Ａということがあり、R^5が、R^{51}～R^{78}のいずれかであって、R^6がR^{62}の場合を構造Ｂということがあり、R^5が、R^{51}～R^{78}のいずれかであって、R^6がR^{63}の場合を構造Ｃということがあり、R^5が、R^{51}～R^{78}のいずれかであって、R^6がR^{64}の場合を構造Ｄということがあり、R^5が、R^{51}～R^{78}のいずれかであって、R^6がR^{65}の場合を構造Ｅということがある。本発明では、構造Ａの中でも、R^5が、R^{51}、R^{52}又はR^{53}のものをより好ましく採用できる。

【化１６】



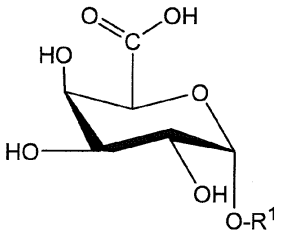
【００１１】
式（４）
【化１１】



式（４）中、R^1は、上記式（１）のR^1と同義である。また、R^1の好ましい範囲も上記とR^1と同義である（式（４）で表される化合物の少なくとも一種を含むものを以下、構造ＡＡと呼ぶことがある）。

式（５）

【化１２】



式（５）中、R^1は、上記式（１）のR^1と同義である（以下、構造Ｆということがある）。また、R^1の好ましい範囲も上記R^1と同義である。

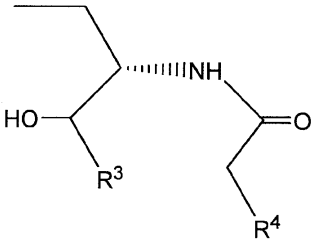
【００１２】

さらに、本願発明のスフィンゴ糖脂質は１種類のみを採用しても良いし、２種類以上を採用しても良い。２種以上を組み合わせて含有させる場合の各成分の比率は特に制限されない。例えば、上記構造Ａに該当する３種類の化合物のうち１種類以上を含むもの、上記構造Ｂに該当する３種類の化合物のうち１種類以上を含むもの、上記構造Ｆに該当する化合物を少なくとも１種以上含むもの等を挙げることができる。この中でも好ましくは、R^1が、R^{51}、R^{52}又はR^{53}のいずれかの場合である（以下、構造ＦＡと呼ぶことがある）。

本願発明で開示する組成物には、上記に加えて、上記式（１）において、式（１）中の式（１－１）が式（１－１－１）の立体構造で表されるものも含まれていてもよい。

式（１－１－１）

【化１３】

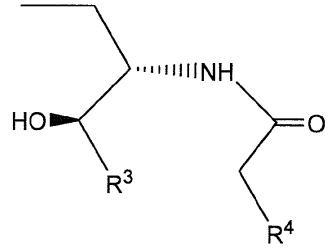


式（１－１－１）中、R^3及びR^4は、それぞれ、上記式（１－１）と同義であり、好ましい範囲も同義である。

式（１－１－１）は、さらに好ましくは、下記式（１－１－２）で表される立体構造のものである。

式（１－１－２）

【化１４】



式（１－１－２）中、R^3及びR^4は、それぞれ、上記式（１－１）と同義であり、好ましい範囲も同義である。

【００１３】

式（１）で表されるスフィンゴ糖脂質は、スフィンゴ糖脂質を有する菌体から抽出する

ことによって得ることができる。例えば、国際公開ＷＯ９２／１２９８６号パンフレットや特開２００２－１０７９７号公報に記載の方法を採用することができる。スフィンゴ糖脂質は、スフィンゴモナス科に属する菌体中に含まれていることから、スフィンゴモナス科に属する菌のいずれかを用いて抽出すれば式（１）で表されるスフィンゴ糖脂質を得ることができる。ここで、スフィンゴモナス科に属する菌とは、従来から一般的に「スフィンゴモナス属」（Sphingomonas）に属する菌と言われているものの他、該菌と実質的に同じ科に属するものとして分類される菌を含む趣旨である。本願発明で採用できる菌株としては、例えば、Microbiol. Immunol.,2000,44,563-575に示されるいずれの菌株も採用することができる。

【００１４】

式（１）で表されるスフィンゴ糖脂質は、アセトンに対して不溶性であることから、抽出操作を行なう前に菌体をアセトンで洗浄しておくのが好ましい。式（１）のスフィンゴ糖脂質の抽出に用いる溶媒は、メタノールなどのアルコール系溶媒またはアルコール系溶媒とクロロホルムなどの極性溶媒の混合溶媒にするのが収率の点で好ましい。ただし、スフィンゴ糖脂質溶解性の溶媒であれば、これらの以外の溶媒を用いても構わない。

スフィンゴ糖脂質の混合物が得られた場合は、本技術分野で周知の方法にしたがって各成分を分離することができる。たとえば、クロマトグラフィー法によって、スフィンゴ糖脂質は完全に分離することができる。溶出液としてクロロホルム／メタノール混合溶液を用いた場合は、構造Ａ、構造Ｆ、構造Ｃ、構造Ｂあるいは構造Ｄあるいは構造Ｅの順に各スフィンゴ糖脂質が溶出し、構造Ｂ、Ｄ、Ｅは、一般的に異なる菌株が産生するため、極めて簡便に分離することができる。充填剤、溶出液、溶出速度、圧力、温度などのクロマトグラフィーの分離条件については、適宜調節することができる。また、スフィンゴ糖脂質の混合物に含まれる特定の物質のみに選択的に反応する試薬を作用させて該物質の誘導体を調製し、その誘導体の化学的性質または物理的性質を利用して分離を行なうこともできる。菌として、スフィンゴモナスパウシモビリス（Sphingomonas paucimobilis）を用いた場合には、一般に構造Ａのスフィンゴ糖脂質と構造Ｂのスフィンゴ糖脂質が得られる。また、スフィンゴモナスカプスラータ（Sphingomonas capsulata）（新名：Novosphingobium capsulatum）を用いた場合には、一般に構造Ａのスフィンゴ糖脂質と構造Ｃのスフィンゴ糖脂質が得られる。さらに、スフィンゴモナスアドハエシバ(Sphingomonas adhaesiva)を用いた場合には、一般に構造Ａのスフィンゴ糖脂質と構造Ｄのスフィンゴ糖脂質が得られる。加えて、スフィンゴモナススピーシーズＭＫ３４６(Sphingomonas sp. MK346)を用いた場合には、一般に構造Ａのスフィンゴ糖脂質と構造Ｅのスフィンゴ糖脂質が得られる。また、スフィンゴモナスウィッティチアィ（Sphingomonas wittichii）、スフィンゴモナスマクロゴルタビダス（Sphingomonas macrogoltabidus）（新名：Sphingopyxis macrogoltabida）、スフィンゴモナステラエ（Sphingomonas terrae）又はスフィンゴモナスヤノイクヤエ（Sphingomonas yanoikuyae）(新名：Sphingobium yanoikuyae)を用いた場合には、一般に構造ＡＡ（例えば、構造Ａ）のスフィンゴ糖脂質と構造Ｆ（例えば、構造ＦＡ）のスフィンゴ糖脂質が得られる。したがって、これらの情報に基づいて菌を選択すれば、目的とするスフィンゴ糖脂質を効率よく得ることができる。

式（１）で表されるスフィンゴ糖脂質は、周知の合成法を組み合わせることによって合成することもできる。たとえば、糖とスフィンゴシン部分をあらかじめ合成するか、菌体から抽出しておき、アミド結合を形成することによって式（１）で表される各スフィンゴ糖脂質を調製することができる。

【００１７】

また、本願発明の組成物を医薬品若しくは医薬部外品やその有効成分として利用する場合、好ましくは、当業者に周知の方法によって製造可能な医薬組成物として投与することができる。医薬用組成物としては、例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、液剤、及びシロップ剤等をあげることができる。上記の医薬組成物は、薬理学的、製剤学的に許容し得る添加物を加えて製造することができる。薬理学的、製剤学的に許容し得る添加物の例としては、例えば、賦形剤、崩壊剤ないし崩壊補助剤、結合剤、滑沢剤、コー

ティング剤、色素、希釈剤、基剤、溶解剤ないし崩壊補助剤、等張化剤、ｐＨ調節剤、安定化剤、噴射剤、及び粘着剤等をあげることができる。上記の医薬組成物には、本願発明の趣旨を逸脱しない範囲内で、他の効能を有する成分を１種又は２種以上配合してもよい。本願発明の医薬の投与量は特に限定されず、有効成分の種類などに応じて適宜選択することができ、さらに患者の体重や年齢、疾患の種類や症状、投与経路など通常考慮すべき種々の要因に応じて、適宜増減することができる。一般的には、成人一日あたり、０．００１～１００ｍｇ好ましくは０．００１～１０ｍｇの範囲で用いることができる。また、投与方法も特に限定されず、注射剤、輸液剤等として、静脈注射により投与してもよいし、経口的に投与してもよい。

【実施例】

【００１８】

以下に実施例を挙げて本願発明をさらに具体的に説明する。以下の実施例に示す材料、使用量、割合、処理内容、処理手順等は、本願発明の趣旨を逸脱しない限り、適宜、変更することができる。従って、本願発明の範囲は以下に示す具体例に限定されるものではない。

【００１９】

本実施例においては、ＧＳＬとして、スフィンゴモナスパウシモビリスから産生された構造Ａのもの（ＧＳＬ－１）、スフィンゴモナスパウシモビリスから産生された構造Ｂのもの（ＧＳＬ－２）、スフィンゴモナスカプスラータから産生された構造Ｃのもの（ＧＳＬ－３）、スフィンゴモナスアドハエシバから産生された構造Ｄのもの（ＧＳＬ－４）、スフィンゴモナススピーシーズＭＫ３４６から産生された構造Ｅのもの（ＧＳＬ－５）、スフィンゴモナスヤノイクヤエから産生された構造ＡＡのもの（ＧＳＬ－６）、スフィンゴモナスヤノイクヤエから産生された構造Ｆのもの（ＧＳＬ－７）、スフィンゴモナスウィッティチアィから産生された構造ＡＡのもの（ＧＳＬ－８）、スフィンゴモナスウィッティチアィから産生された構造Ｆのもの（ＧＳＬ－９）、スフィンゴモナスマクロゴルタビダスから産生された構造ＡＡのもの（ＧＳＬ－１０）、スフィンゴモナスマクロゴルタビダスから産生された構造Ｆのもの（ＧＳＬ－１１）、スフィンゴモナステラエから産生された構造ＡＡのもの（ＧＳＬ－１２）、スフィンゴモナステラエから産生された構造Ｆのもの（ＧＳＬ－１３）を採用した。これらは、国際公開ＷＯ９２／１２９８６号公報、特開２００２－０１０７９７号公報に記載の方法に従って分離した。

【００３８】

実施例１　抗腫瘍作用

マウスは、Ｃ５７ＢＬ／６マウス（７週令、メス）を用いた。腫瘍細胞Ｂ１６－Ｆ１０（北海道大学遺伝子病制御研究所）（2×10^5個）を尾静脈から移植した。各ＧＳＬは、上記実施例２と同様の方法で溶解した。ＧＳＬの投与量は、１００μｇとし、腫瘍細胞移植後１日、５日、９日目に腹腔内投与した。移植１４日目に解剖し、肺の転移巣数を測定した。結果を表１に示す。

【００３９】

【表１】

試料（溶媒）	転移巣数 （平均値±標準偏差）
コントロール	111.2±17.5
GSL-1 (P)	89.5±15.9
GSL-6 (P)	63.2±21.8
GSL-1 (P+S)	69.7±16.9
GSL-6 (P+S)	68.7±19.9
GSL-7 (P+S)	67.5±14.7

【００４０】

表１から明らかなとおり、上記いずれのＧＳＬにおいても効果的に肺の転移を抑制した

。

【００５４】

実施例２

本願発明のＧＳＬ組成物についての毒性について確認した。マウスは、Ｃ５７ＢＬ／６マウス（７週令、メス）を用いた。２０ｍｇのガラクトサミンを腹腔内投与直後に、リポ多糖（以下、「ＬＰＳ」と示すことがある）（Salmonella abortus equi由来、マックスプランク免疫生物学研究所、ドイツ、フライブルグ市）（溶媒は生理食塩水）、または、下記表２に示したＧＳＬ（溶媒は「Ｐ＋Ｓ」）の下記表２に示した量を、マウス尾静脈から投与した。投与２４時間後、マウスの生死を観察した。その結果を表２に示した。

【００５５】

【表２】

ＬＰＳまたはＧＳＬ	添加量	死亡数／実験数
ＧＳＬ－１	１００μｇ	０／３
ＧＳＬ－２	１００μｇ	０／３
ＧＳＬ－３	１００μｇ	０／３
ＧＳＬ－４	１００μｇ	０／３
ＧＳＬ－５	１００μｇ	０／３
ＧＳＬ－６	１００μｇ	０／３
ＧＳＬ－７	１００μｇ	０／３
ＧＳＬ－８	１００μｇ	０／３
ＧＳＬ－９	１００μｇ	０／３
ＧＳＬ－１０	１００μｇ	０／３
ＧＳＬ－１１	１００μｇ	０／３
ＧＳＬ－１２	１００μｇ	０／３
ＧＳＬ－１３	１００μｇ	０／３
ＬＰＳ	１００ｎｇ	３／３
ＬＰＳ	１０ｎｇ	３／３

【００５６】

ＬＰＳを添加した場合、１０ｎｇの添加でもすべてのマウスが死亡した。一方、ＧＳＬでは１００μｇ添加してもすべてのマウスが生存していた。このように本願発明の組成物はきわめて毒性が低いことが認められた。

【００５７】

実施例３

エンドトキシントレランスが誘導されるか否かについて確認した。マウスは、Ｃ５７ＢＬ／６マウス（７週令、メス）を用いた。ＬＰＳ（溶媒は生理食塩水）または各ＧＳＬの下記表３に示す量をマウス尾静脈から投与した。投与後２４時間に、ガラクトサミン（２０ｍｇ）およびＬＰＳ（１００ｎｇ、溶媒は生理食塩水）を腹腔内投与し、マウスの生死を観察した。その結果を、表３に示す。

【００５８】

【表３】

ＬＰＳまたはＧＳＬ	添加量	死亡数／実験数
ＧＳＬ－１	１００μｇ	３／３
ＧＳＬ－２	１００μｇ	３／３
ＧＳＬ－６	１００μｇ	３／３
ＧＳＬ－７	１００μｇ	３／３
ＬＰＳ	１００ｎｇ	０／３

【００５９】

表3から明らかなとおり、ＧＳＬ－１、ＧＳＬ－２、ＧＳＬ－６およびＧＳＬ－７を１００μｇ添加してもエンドトキシントレランスは誘導されず、すべてのマウスが死亡した。一方、ＬＰＳは１００ｎｇの添加でもエンドトキシントレランスが誘導された。

フロントページの続き

(72)発明者　川原　一芳
東京都北区東田端二丁目８番１５号　マンションニュー田端３１２
(72)発明者　滝本　博明
東京都町田市原町田４－９－８－１６０２

審査官　伊藤　幸司

(56)参考文献　INFECTION AND IMMUNITY, 1995, Vol.63, No.8, pp.2899-2905
最新 医学大辞典 第2版, 第771-772頁, 「腫瘍壊死因子<TNF>」,　2001年10月20日 医歯薬出版株式会社発行

(58)調査した分野(Int.Cl., ＤＢ名)
Ａ６１Ｋ
ＣＡＰＬＵＳ（ＳＴＮ）
ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）
ＭＥＤＬＩＮＥ（ＳＴＮ）
ＢＩＯＳＩＳ（ＳＴＮ）
ＥＭＢＡＳＥ（ＳＴＮ）