

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5428107号
(P5428107)

(45) 発行日 平成26年2月26日(2014.2.26)

(24) 登録日 平成25年12月13日(2013.12.13)

(51) Int.Cl.

F 1

A 61 K 31/232	(2006.01)	A 61 K 31/232
A 61 P 35/00	(2006.01)	A 61 P 35/00
A 61 P 43/00	(2006.01)	A 61 P 43/00 105

請求項の数 5 (全 15 頁)

(21) 出願番号	特願2008-296535 (P2008-296535)
(22) 出願日	平成20年11月20日 (2008.11.20)
(65) 公開番号	特開2009-149615 (P2009-149615A)
(43) 公開日	平成21年7月9日 (2009.7.9)
審査請求日	平成23年9月7日 (2011.9.7)
(31) 優先権主張番号	特願2007-306099 (P2007-306099)
(32) 優先日	平成19年11月27日 (2007.11.27)
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)

(73) 特許権者	000183646 出光興産株式会社 東京都千代田区丸の内3丁目1番1号
(74) 代理人	100100549 弁理士 川口 嘉之
(74) 代理人	100089244 弁理士 遠山 勉
(74) 代理人	100126505 弁理士 佐貫 伸一
(74) 代理人	100131392 弁理士 丹羽 武司
(74) 代理人	100137338 弁理士 辻田 朋子

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】扁平上皮癌細胞増殖抑制剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

リノレン酸トリグリセリド、リノレン酸ジグリセリド、及びリノレン酸モノグリセリドのグリセリド混合物を含有することを特徴とする、扁平上皮癌細胞増殖抑制剤。

【請求項 2】

前記グリセリド混合物はリノレン酸トリグリセリドを酵素処理したものである、請求項1記載の扁平上皮癌細胞増殖抑制剤。

【請求項 3】

前記酵素がリパーゼである、請求項2記載の扁平上皮癌細胞増殖抑制剤。

【請求項 4】

前記グリセリド混合物が、50～500 μg / mL の濃度で投与されることを特徴とする、請求項1～3のいずれか1項に記載の扁平上皮癌細胞増殖抑制剤。

【請求項 5】

前記扁平上皮癌細胞が食道、肺、頭頸部、又は子宮頸部の扁平上皮癌細胞である、請求項1～4のいずれか1項に記載の扁平上皮癌細胞増殖抑制剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、扁平上皮癌細胞増殖抑制剤に関する。より詳細には、リノレン酸トリグリセリド、リノレン酸ジグリセリド、及びリノレン酸モノグリセリドのグリセリド混合

物を含有する扁平上皮癌細胞増殖抑制剤に関する。

【背景技術】

【0002】

従来、抗癌剤として用いられているものの多くは核酸の取り込み阻害であり、これらの抗癌剤、とりわけ扁平上皮癌に対する抗癌剤（以下、単に抗癌剤と称することもある）は正常細胞にも毒性があり、そして、抗癌剤そのものにも発癌性や催奇原性があるものが多い。従って、毒性、発癌性、催奇原性の低い、新規の癌化学療法剤を開発することが求められている。

一方、リノレン酸トリグリセリドはヒトのケラチノサイトの分化促進活性を発揮することが示されているが（特許文献1）、リノレン酸トリグリセリド、リノレン酸ジグリセリド、及びリノレン酸モノグリセリドのグリセリド混合物の活性は調べられておらず、その扁平上皮癌細胞増殖抑制効果についても調べられていない。
10

【0003】

【特許文献1】特開2006-342074号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

本発明は、毒性、発癌性、催奇原性の低い扁平上皮癌化学療法剤を提供することを課題とする。

【課題を解決するための手段】
20

【0005】

本発明は、リノレン酸トリグリセリド、リノレン酸ジグリセリド、及びリノレン酸モノグリセリドのグリセリド混合物を50～500μg/mL含有することを特徴とする、扁平上皮癌細胞増殖抑制剤を提供する。

【0006】

すなわち、本発明の要旨は、以下の通りである。

(1) リノレン酸トリグリセリド、リノレン酸ジグリセリド、及びリノレン酸モノグリセリドのグリセリド混合物を含有することを特徴とする、扁平上皮癌細胞増殖抑制剤。
。

(2) 前記グリセリド混合物はリノレン酸トリグリセリドを酵素処理したものである、
(1)記載の扁平上皮癌細胞増殖抑制剤。
30

(3) 前記酵素がリパーゼである、(2)記載の扁平上皮癌細胞増殖抑制剤。

(4) 前記グリセリド混合物が、50～500μg/mLの濃度で投与されることを特徴とする、(1)～(3)のいずれか1項に記載の扁平上皮癌細胞増殖抑制剤。

(5) 前記扁平上皮癌細胞が食道、肺、頭頸部、又は子宮頸部の扁平上皮癌細胞である、
(1)～(4)のいずれか1項に記載の扁平上皮癌細胞増殖抑制剤。
30

【発明の効果】

【0007】

本発明の扁平上皮癌細胞増殖抑制剤は、特に、食道、肺、頭頸部、又は子宮頸部の扁平上皮癌に対する毒性、発癌性、催奇原性の低い癌化学療法剤として利用できる。本発明の扁平上皮癌細胞増殖抑制剤は、生体内にもともと存在するものに由来するため、正常細胞に対する毒性の心配が少ない。
40

【発明を実施するための最良の形態】

【0008】

以下、本発明を詳細に説明する。

本発明の扁平上皮癌細胞増殖抑制剤は、リノレン酸（GLA）トリグリセリド、リノレン酸ジグリセリド、及びリノレン酸モノグリセリドのグリセリド混合物からなる。本発明の扁平上皮癌細胞増殖抑制剤において、リノレン酸グリセリド混合物は、リノレン酸トリグリセリド、リノレン酸ジグリセリド、及びリノレン酸モノグリセリドを含有し、扁平上皮癌細胞にアポトーシスを誘導する活性を有するものであれば、各グリセ
50

リドの割合は特に制限されないが、好ましくは、トリグリセリド、ジグリセリド、モノグリセリドの割合として、グリセリド全量に対してそれぞれ 10 ~ 79 質量%、20 ~ 70 質量% 及び 1 ~ 70 質量%、より好ましくは、グリセリド全量に対してそれぞれ 10 ~ 70 質量%、25 ~ 60 質量% 及び 3 ~ 65 質量% である。

なお、本発明で使用される リノレン酸トリグリセリド、リノレン酸ジグリセリドは、グリセロールの少なくとも 1 つの水酸基が リノレン酸とエステル結合していればよく、グリセロールの リノレン酸が結合した水酸基以外の水酸基が リノレン酸以外の脂肪酸とエステル結合したグリセリドも含むものである。

【0009】

本発明で使用されるグリセリド混合物は、GLA のトリグリセリドを酵素処理することにより切断された、モノ体、ジ体を含有した形態（いわゆる自己乳化型）を含むことが好ましい。本発明で使用される リノレン酸のトリグリセリドの酵素処理物は、好ましくはリバーゼなどの酵素で リノレン酸トリグリセリドを処理して得られたものである。処理の方法としては、特開 2005 - 198648 号公報を参照して行うことができる。なお、酵素処理物は、リノレン酸のトリグリセリドを高濃度、好ましくは 20 質量% 以上含む油脂を酵素処理したものでもよい。なお、遊離の リノレン酸やその他の脂肪酸は高濃度で細胞毒性を有する所以あるため、酵素処理後、遊離の脂肪酸を除いておくことが好ましい。

- リノレン酸のトリグリセリドは、常法により合成できる。なお、市販品として、N U - C H E K - P R E P , I n c 社、出光興産株式会社などにより販売されている。また、微生物によって製造されたものでもよい（特開昭 63 - 283589 号公報、特開平 03 - 072892 号公報、特開平 8 - 214892 号公報）。

【0010】

本発明の「扁平上皮癌細胞増殖抑制剤」とは、扁平上皮癌細胞にアポトーシスを誘導する活性を有し、例えば、扁平上皮癌細胞の増殖を抑制することができる薬剤をいう。扁平上皮癌細胞の種類としては、食道、皮膚、頭頸部、肺、肛門の扁平上皮癌細胞および子宮頸部癌細胞が挙げられる。

【0011】

本発明において、リノレン酸トリグリセリド、リノレン酸ジグリセリド、及び リノレン酸モノグリセリドのグリセリド混合物の濃度は、扁平上皮癌細胞に作用させることにより扁平上皮癌細胞にアポトーシスを誘導するためには、50 ~ 500 μg / mL で投与されることが好ましく、より好ましくは 75 ~ 400 μg / mL、更に好ましくは 100 ~ 300 μg / mL である。

【0012】

本発明の扁平上皮癌細胞増殖抑制剤は、医薬製剤の製造法で一般的に用いられている公知の手段に従って、リノレン酸トリグリセリド、リノレン酸ジグリセリド、及び リノレン酸モノグリセリドのグリセリド混合物を、そのまま、あるいは薬理学的に許容される担体と混合して医薬とすることができる。本発明の扁平上皮癌細胞増殖抑制剤を含む医薬は、好ましくは、リノレン酸トリグリセリドを酵素処理して、リノレン酸トリグリセリド、リノレン酸ジグリセリド、及び リノレン酸モノグリセリドのグリセリド混合物を含む リノレン酸の混合物を取得し、該混合物を薬理学的に許容し得る担体に配合することによって製造することができる。

【0013】

薬理学的に許容される担体としては、例えば固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤及び崩壊剤、あるいは液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤及び無痛化剤等が挙げられる。更に必要に応じ、通常の防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、吸着剤、湿潤剤等の添加物を適宜、適量用いることができる。賦形剤としては、例えば乳糖、白糖、D - マンニトール、デンプン、コーンスター、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸等が挙げられる。滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカ等が挙げられる。結合剤としては、例えば結晶

10

20

30

40

50

セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、デンプン、ショ糖、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム等が挙げられる。崩壊剤としては、例えばデンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルスター-チナトリウム、L-ヒドロキシプロピルセルロース等が挙げられる。溶剤としては、例えば、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油等が挙げられる。溶解補助剤としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等が挙げられる。懸濁化剤としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン、等の界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の親水性高分子等が挙げられる。等張化剤としては、例えばブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール等が挙げられる。緩衝剤としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩等の緩衝液等が挙げられる。無痛化剤としては、例えばベンジルアルコール等が挙げられる。防腐剤としては、例えばパラヒドロキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸等が挙げられる。抗酸化剤としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸、-トコフェロール等が挙げられる。
10
20

なお、本発明の扁平上皮癌細胞増殖抑制剤はその他の薬剤と併用してもよい。

【0014】

本発明の扁平上皮癌細胞増殖抑制剤を含有してなる医薬は、例えば、錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む）、散剤、顆粒剤、カプセル剤（ソフトカプセルを含む）、液剤、注射剤、坐剤、徐放剤等の医薬製剤として、経口的または非経口的（例、局所、直腸、静脈投与等）に安全に投与することができる。

【0015】

製剤中の扁平上皮癌細胞増殖抑制剤の好ましい含有量は、製剤全量に対して0.1～80質量%であり、より好ましくは1～50質量%である。
30

【0016】

本発明の扁平上皮癌細胞増殖抑制剤の投与方法としては特に制限されず、経口投与、静脈投与などが挙げられる。好ましい投与量は、投与対象、対象臓器、症状、投与方法などにより異なり特に制限されないが、例えば、患者（体重60kgとして）に対して、一日につき約0.1～100mg、好ましくは約1.0～50mg、より好ましくは約1.0～20mgである。

【0017】

本発明のリノレン酸トリグリセリド、リノレン酸ジグリセリド、及びリノレン酸モノグリセリドのグリセリド混合物からなる扁平上皮癌細胞増殖抑制剤は、食品として一般に用いられる原料、例えば、蛋白質、脂質、炭水化物、ビタミン類などに配合することにより、扁平上皮癌細胞に対してアポトーシスを誘導する活性を有する健康食品、健康補助食品、食事用補添物、栄養組成物としても用いることができる。本発明の食品は、好ましくは、リノレン酸トリグリセリドを酵素処理して、リノレン酸トリグリセリド、リノレン酸ジグリセリド、及びリノレン酸モノグリセリドを含むグリセリド混合物を取得し、混合物を食品原料に配合することにより製造することができる。
40

本発明の食品中に含まれる扁平上皮癌細胞増殖抑制剤の量は、特に限定されず適宜選択すればよいが、例えば、食品中に0.1～50質量%、好ましくは1～10質量%とするのがよい。

また、本発明の食品は、上記の癌に対する予防または治療効果を有する健康食品や特定
50

保健用食品などとすることもできる。本発明の食品は、例えば「抗腫瘍効果を有する食品」、「抗腫瘍効果を有する成分を含有する食品」等の表示を付して販売することもできる。

さらに、本発明の扁平上皮癌細胞増殖抑制剤は、飲食物、動物飼料、ペットフード、ペット用健康食品などとしても用いることができる。

【実施例】

【0018】

以下に、実施例を挙げて、本発明について更に詳細に説明を加えるが、本発明が、これら実施例にのみ、限定を受けないことは言うまでもない。

【0019】

実施例1．本発明の扁平上皮癌細胞増殖抑制剤の製造

特開2005-198648号公報に記載されるように、GLA含有油脂（出光興産（株）製、商品名：グラノイルHGC、GLA：25.9質量%）100g及び蒸留水100gを含む反応系に、Rhizopus niveus產生リパーゼ（天野エンザイム（株）製、ニューラーゼF3G、30,000U/g）を、20,000ユニット加え、攪拌しながら30で48時間反応させた。酵素処理後、遊離の脂肪酸を除いた。

得られた分解反応物に10質量%水酸化ナトリウム水溶液を添加して分解反応物のpHを8～9に調整した後、ジエチルエーテル200ミリリットルを用いて分解反応物中の油分を抽出し、水洗し、脱水後エーテルを除去して油分（油脂組成物）を得た。この組成は、トリグリセリド 59.2質量%、ジグリセリド 37.2質量%、モノグリセリド 3.6質量%であった。

以下、この油脂組成物を、本発明の扁平上皮癌細胞増殖抑制剤として用いた。

【0020】

実施例2．本発明の扁平上皮癌細胞増殖抑制剤のヒト食道癌細胞への作用

食道扁平上皮癌細胞株（TE1、TE3）の培養系に、本発明の扁平上皮癌細胞増殖抑制剤（GLA酵素処理物）を100μg/ml、500μg/mlの濃度で加えた。CO₂インキュベーターにて5%CO₂、37にて2日間培養し、倒立顕微鏡にて観察した。結果を図1に示す。ここで、TE1とTE3はいずれも食道扁平上皮癌から樹立された細胞株である（文献：Nishihara T, Kasai M, Kitamura M, Hirayama K, Akashi T, Sekine Y. (1985) In vitro models for cancer research (Webber M M, and Sekely L I, Eds) Vol.1, pp.65-79. CRC Press, Inc., Florida.）。なお、コントロールとしてメタノールを用いた。

2株（TE1、TE3）とも100μg/mlの低濃度で細胞の著しい扁平上皮癌細胞増殖抑制・アポトーシスが観察された（図1）。

【0021】

実施例3．本発明の扁平上皮癌細胞増殖抑制剤のヒト肺癌細胞への作用

肺扁平上皮癌細胞株（EBC-1、LC-1/sq、LK-2、RERF-LC-KJ、RERF-LC-AI）の培養系に、本発明の扁平上皮癌細胞増殖抑制剤（GLA酵素処理物）を250μg/mlの濃度で加えた。CO₂インキュベーターにて5%CO₂、37にて2日間または3日間培養し、倒立顕微鏡にて観察した。結果を図2に示す。なお、コントロールとしてエタノールを用いた。ここで、EBC-1、LC-1/sq、LK-2、RERF-LC-KJ、RERF-LC-AIは、理化学研究所細胞銀行から入手した。各細胞の理研登録番号は、EBC-1 (RCB1965)、LC-1/sq (RCB0455)、LK-2 (RCB1970)、RERF-LC-KJ (RCB1313)、RERF-LC-AI (RCB0444)である。

5株（EBC-1、LC-1/sq、LK-2、RERF-LC-KJ、RERF-LC-AI）とも250μg/mlの濃度で細胞の著しい扁平上皮癌細胞増殖抑制・アポトーシスが観察された（図2）。

【0022】

実施例4．本発明の扁平上皮癌細胞増殖抑制剤のヒト頭頸部癌細胞への作用

頭頸部扁平上皮癌細胞株（HSQ-89、HO-1-u-1、HSC-2、T3M-1 Clone 2、HSC-3）の培養系に、本発明の扁平上皮癌細胞増殖抑制剤（GLA酵素処理物）を250μg/mlの濃度で加えた。CO₂インキュベーターにて5%CO₂、37にて5日間または7日間培養し、倒立顕微鏡にて観察した。結果を図3に示す。なお、コントロールとしてエタノールを用い

10

20

30

40

50

た。ここで、HSQ-89、HO-1-u-1、HSC-2、T3M-1 Clone 2、HSC-3は、理化学研究所細胞銀行から入手した。各細胞の理研登録番号は、HSQ-89 (RCB0789)、HO-1-u-1 (RCB2102)、HSC-2 (RCB1945)、T3M-1 Clone 2 (RCB1015)、HSC-3 (RCB1975)である。

5 株 (HSQ-89、HO-1-u-1、HSC-2、T3M-1 Clone 2、HSC-3) とも 250 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度で細胞の著しい扁平上皮癌細胞増殖抑制・アポトーシスが観察された (図 3)。

【0023】

実施例 5 . 本発明の扁平上皮癌細胞増殖抑制剤のヒト子宮頸癌細胞への作用

子宮頸部扁平上皮癌細胞株 (JHUS-nk1、TCS) の培養系に、本発明の扁平上皮癌細胞増殖抑制剤 (GLA酵素処理物) を 250 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度で加えた。CO₂インキュベーターにて 5 % CO₂、37 ℃にて 5 日間または 7 日間培養し、倒立顕微鏡にて観察した。結果を図 4 に示す。なお、コントロールとしてエタノールを用いた。ここで、JHUS-nk1、TCS は、理化学研究所細胞銀行から入手した。各細胞の理研登録番号は、JHUS-nk1 (RCB1558)、TCS (RCB0638) である。

2 株 (JHUS-nk1、TCS) とも 250 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度で細胞の著しい扁平上皮癌細胞増殖抑制・アポトーシスが観察された (図 4)。

【0024】

比較例 . 本発明の扁平上皮癌細胞増殖抑制剤のヒト胃腺癌細胞への作用

胃腺癌細胞株 (HSC60、MKN28) の培養系に、本発明の扁平上皮癌細胞増殖抑制剤 (GLA酵素処理物) を 500 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度で加えた。CO₂インキュベーターにて 5 % CO₂、37 ℃にて 2 日間培養し、倒立顕微鏡にて観察した。結果を図 5 に示す。ここで、胃腺癌細胞株は、いずれも腺上皮癌から樹立された細胞株であり、HSC60 は未分化型腺癌由来、MKN28 は中分化型腺癌由来である (文献 : Fukaya M, et al., Hedgehog signal activation in gastric pit cell and in diffuse type gastric cancer. Gastroenterology 131: 14-29, 2006)。なお、コントロールとしてメタノールを用いた。

胃腺癌細胞株のHSC60、MKN28では、細胞増殖抑制・アポトーシス誘導は起こらなかった (図 5)。

【0025】

本発明の リノレン酸トリグリセリド、リノレン酸ジグリセリド、及び リノレン酸モノグリセリドのグリセリド混合物を含む扁平上皮癌細胞増殖抑制剤は、調査した食道、肺、頭頸部、子宮頸部の扁平上皮癌細胞株のすべてに 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ または 250 $\mu\text{g}/\text{ml}$ という濃度で効果を発揮した。一方、胃腺癌細胞では、500 $\mu\text{g}/\text{ml}$ という高濃度であっても効果を発揮しなかった。

【産業上の利用可能性】

【0026】

本発明により、扁平上皮癌細胞増殖抑制剤を提供することができる。本発明の扁平上皮癌細胞増殖抑制剤は、癌予防および治療の分野で有用である。

【図面の簡単な説明】

【0027】

【図 1】食道癌細胞株での本発明の扁平上皮癌細胞増殖抑制剤 (GLA酵素処理物) の添加の影響およびその濃度による変化を示す (顕微鏡写真)。

【図 2 A】肺癌細胞株での本発明の扁平上皮癌細胞増殖抑制剤 (GLA酵素処理物) の添加の影響を示す (顕微鏡写真)。

【図 2 B】肺癌細胞株での本発明の扁平上皮癌細胞増殖抑制剤 (GLA酵素処理物) の添加の影響を示す (顕微鏡写真)。

【図 3 A】頭頸部癌細胞株での本発明の扁平上皮癌細胞増殖抑制剤 (GLA酵素処理物) の添加の影響を示す (顕微鏡写真)。

【図 3 B】頭頸部癌細胞株での本発明の扁平上皮癌細胞増殖抑制剤 (GLA酵素処理物) の添加の影響を示す (顕微鏡写真)。

【図 4】子宮頸癌細胞株での本発明の扁平上皮癌細胞増殖抑制剤 (GLA酵素処理物) の添加の影響を示す (顕微鏡写真)。

10

20

30

40

50

【図5】胃腺癌細胞株での本発明の扁平上皮癌細胞増殖抑制剤（GLA酵素処理物）の添加の影響を示す（顕微鏡写真）。

【図1】

食道扁平上皮癌由来細胞株
2 days after treatment

TE1
(食道癌
細胞株)

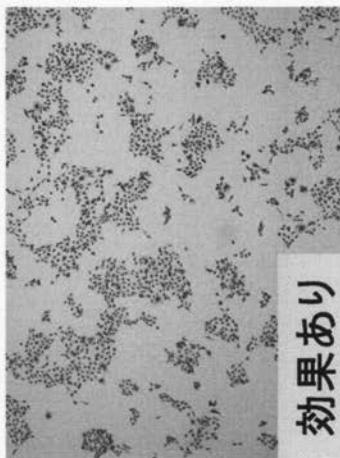
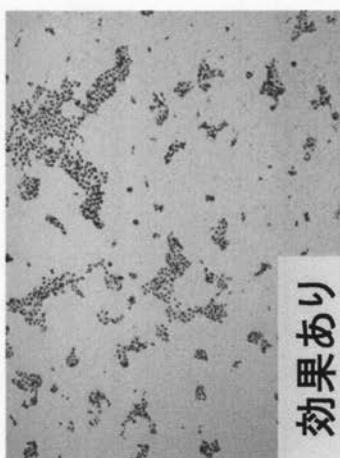
TE3
(食道癌
細胞株)

Control

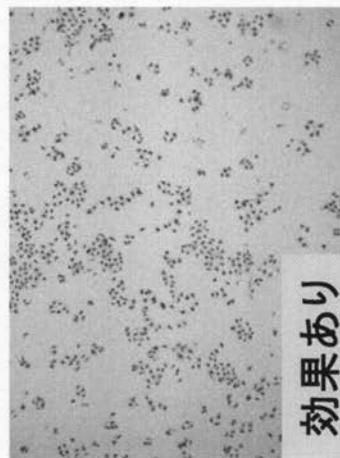
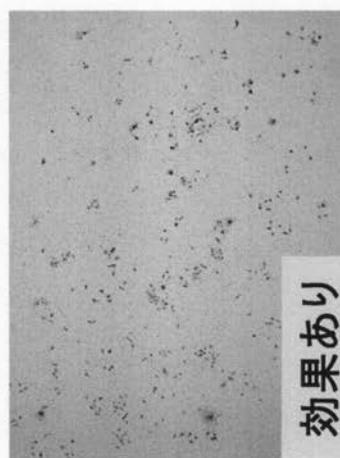
100 μ g/ml

500 μ g/ml

効果あり
($\times 40$)

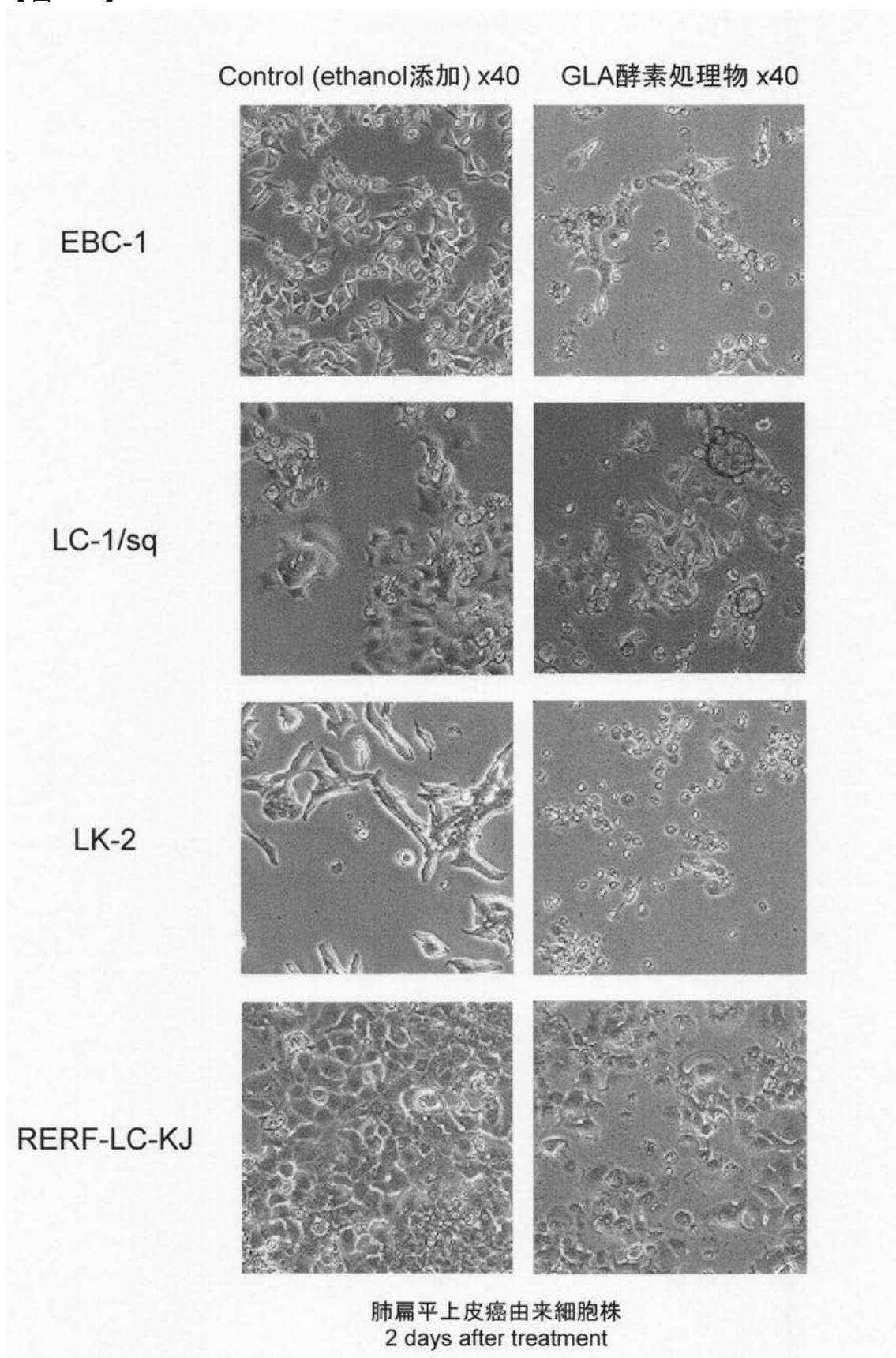


効果あり

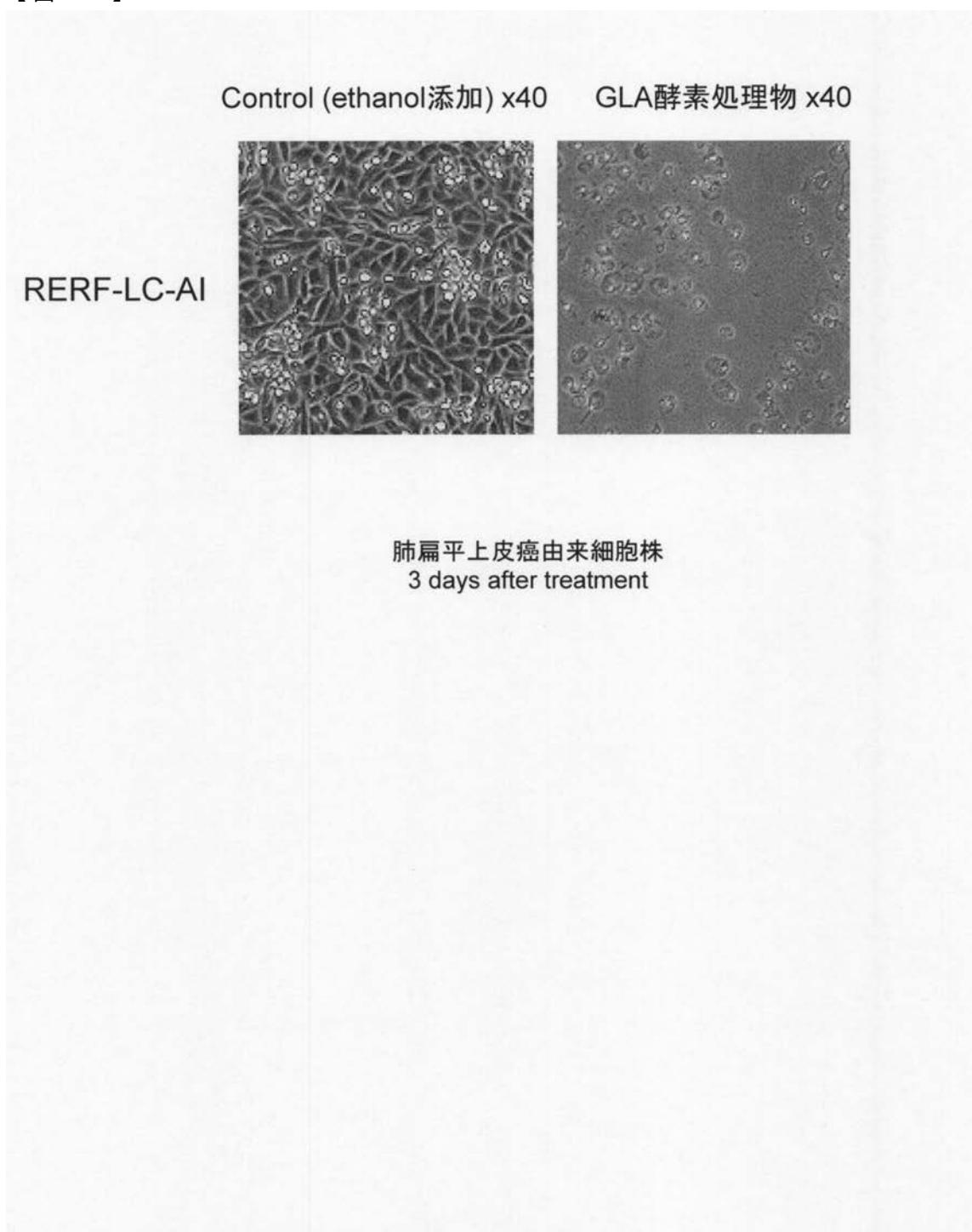


効果あり

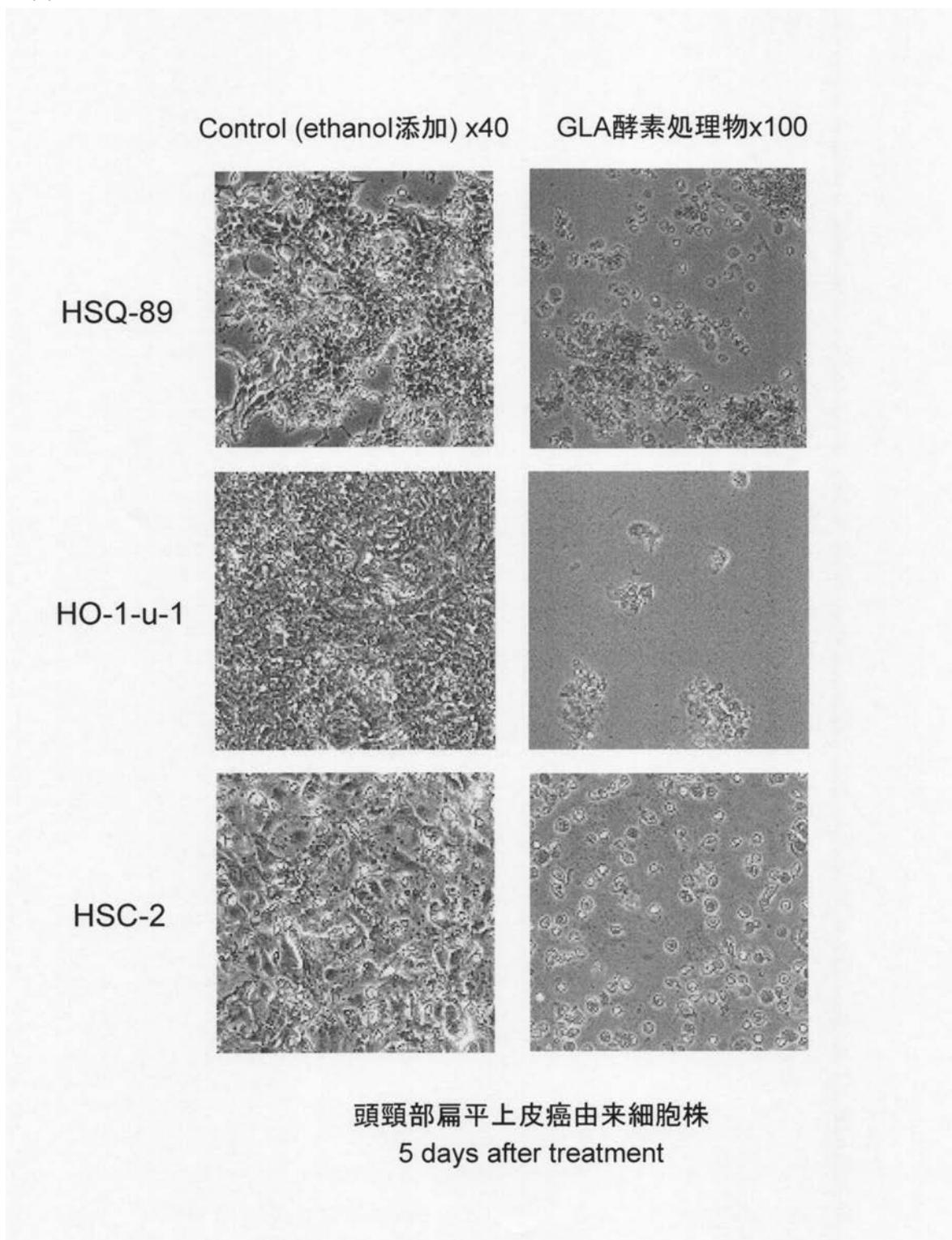
【図2A】



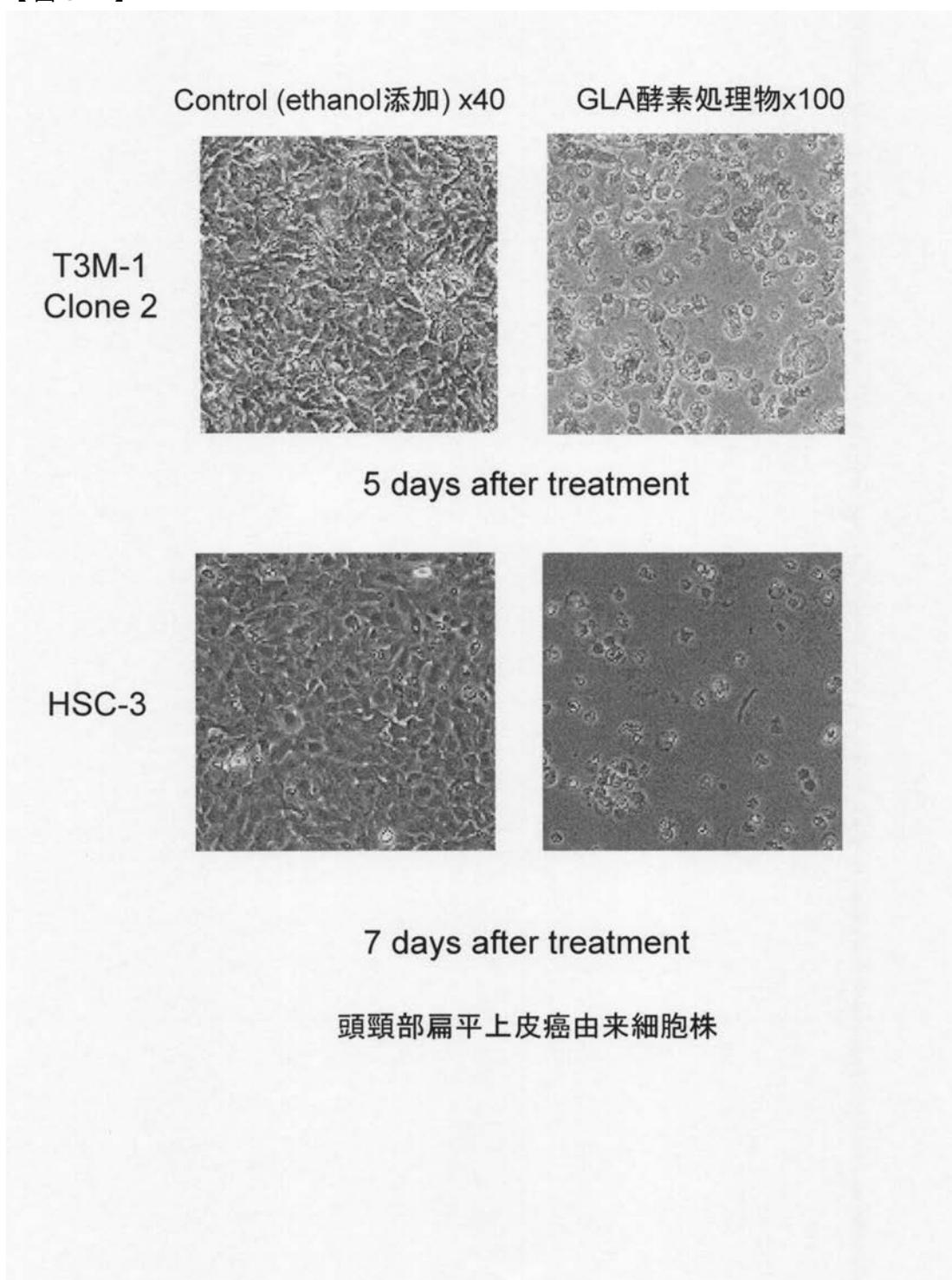
【図2B】



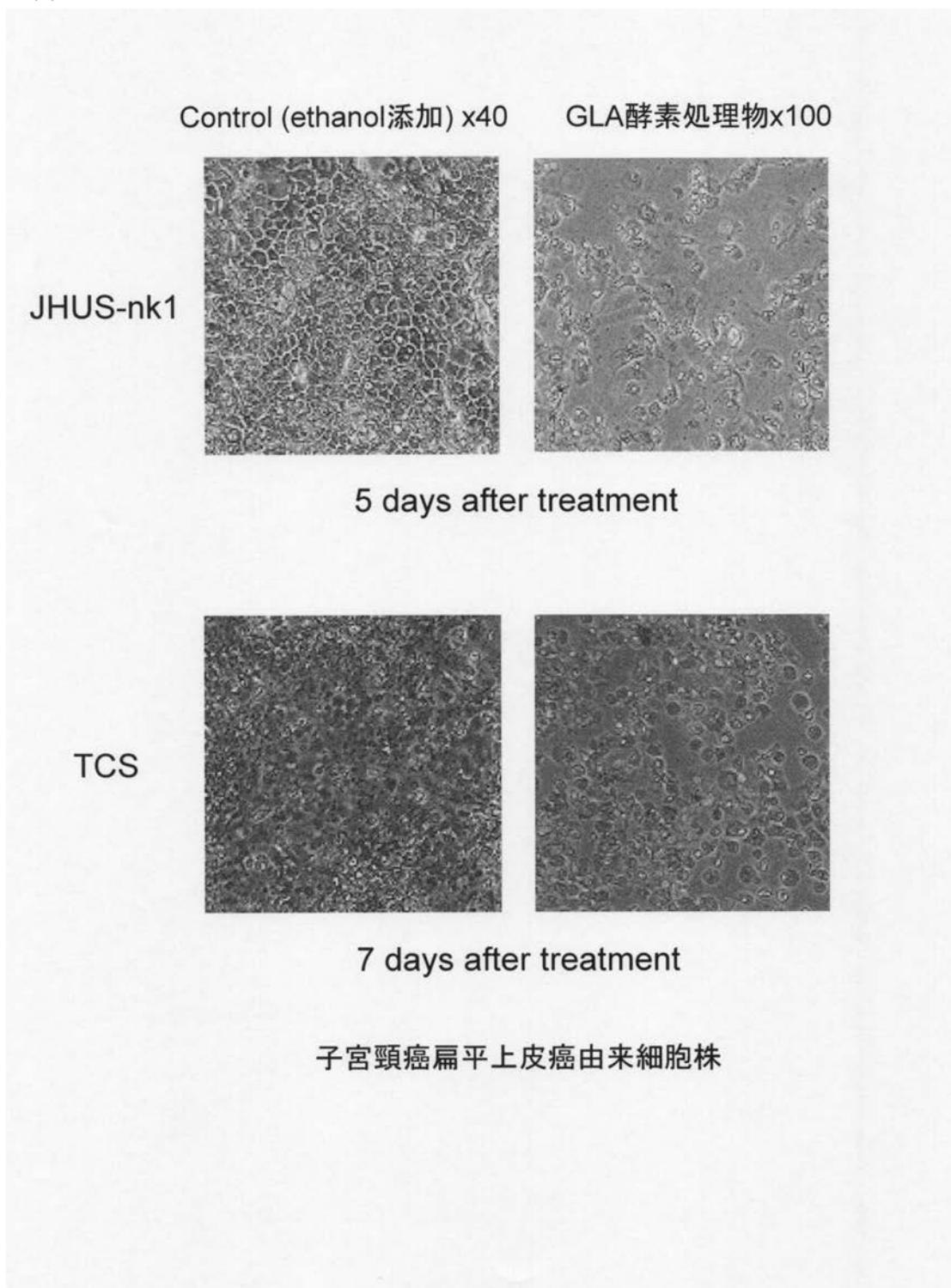
【図3A】



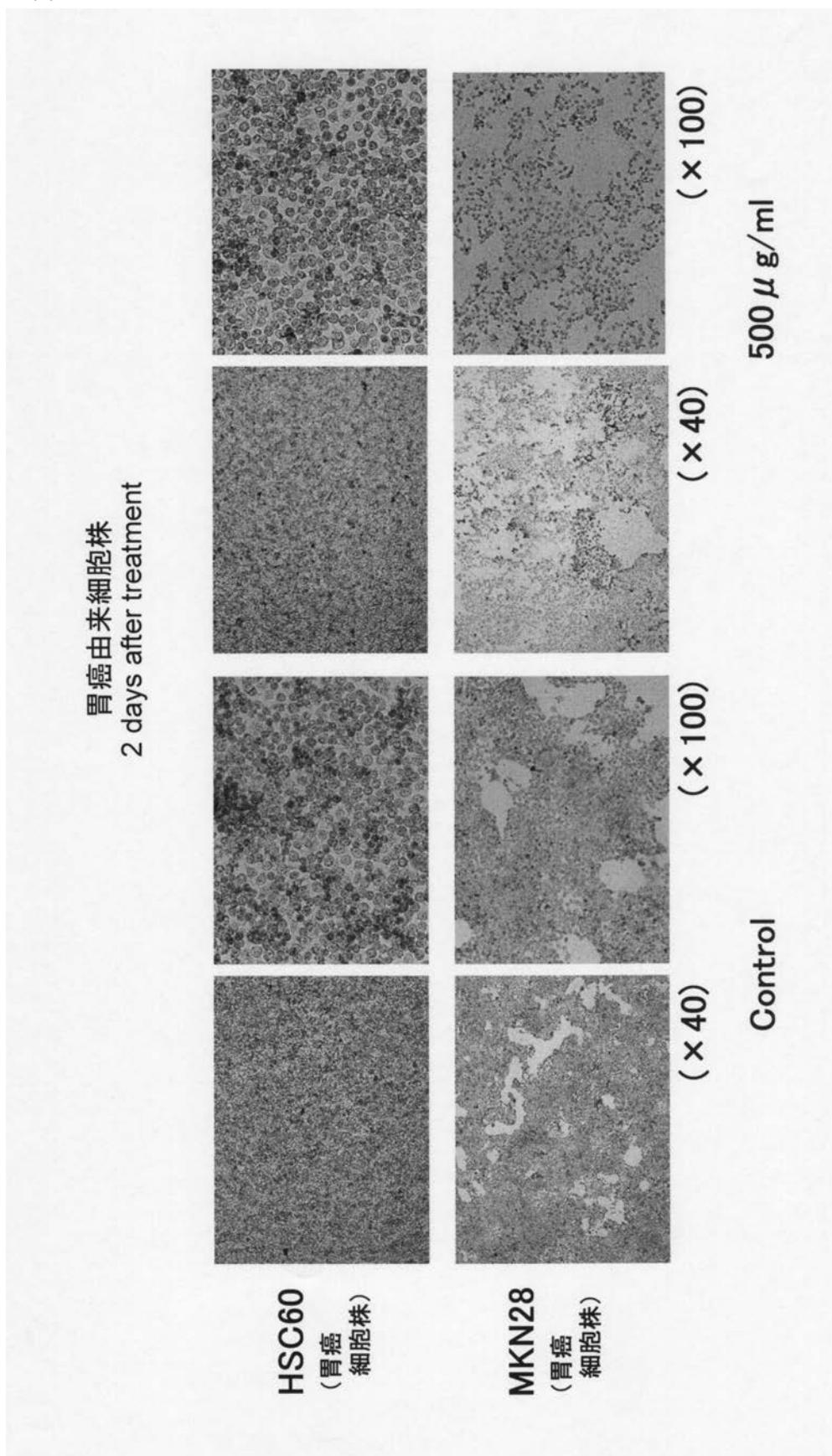
【図3B】



【図4】



【図5】



フロントページの続き

(73)特許権者 510097747

独立行政法人国立がん研究センター
東京都中央区築地五丁目1番1号

(74)代理人 100100549

弁理士 川口 嘉之

(74)代理人 100126505

弁理士 佐貴 伸一

(74)代理人 100131392

弁理士 丹羽 武司

(72)発明者 冷牟田 修一

千葉県袖ヶ浦市上泉1280番地

(72)発明者 中島 寿昭

東京都墨田区横網一丁目6番1号

(72)発明者 佐々木 博己

東京都中央区築地5-1-1

(72)発明者 青柳 一彦

東京都中央区築地5-1-1

審査官 関 景輔

(56)参考文献 特開2006-347984(JP,A)

特開2005-194222(JP,A)

特開2000-336029(JP,A)

特開2006-342074(JP,A)

特開2005-198648(JP,A)

特開2005-179211(JP,A)

特開平07-233062(JP,A)

特開平07-126160(JP,A)

特開平03-047119(JP,A)

特開昭57-091915(JP,A)

特開2009-096799(JP,A)

Joubert,A.M. et al , Comparative study of the effects of polyunsaturated fatty acids and their metabolites on cell growth and tyrosine kinase activity in esophageal carcinoma cells , Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids , 1999年 , Vol.61, No.3 , p.171-182

Ferguson,P.J. , Cytotoxic and chemomodulative effects of gamma-linolenic acid (GLA) against a human squamous carcinoma line and multidrug resistant (MDR) and carboplatin-resistant (CP-R) variants , Proceedings of the American Association for Cancer Research Annual Meeting , 1995年 , Vol.36 , p.290

Takeda,S. et al , CYTOTOXIC EFFECTS OF POLYUNSATURATED FATTY ACIDS AGAINST HUMAN ORAL CANCER CELL LINES , FASEB Journal , 1989年 , Vol.3, No.3 , p.A471

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

A 61 K 31 / 232

A 61 P 35 / 00

A 61 P 43 / 00

C A / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I)