

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6613499号
(P6613499)

(45) 発行日 令和1年12月4日(2019.12.4)

(24) 登録日 令和1年11月15日(2019.11.15)

(51) Int.Cl.	F 1
A 61 K 38/10	(2006.01)
A 61 K 47/64	(2017.01)
A 61 K 47/65	(2017.01)
A 61 P 35/00	(2006.01)
A 61 P 15/00	(2006.01)
	A 61 K 38/10
	A 61 K 47/64
	A 61 K 47/65
	A 61 P 35/00
	A 61 P 15/00

請求項の数 9 (全 41 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2017-161556 (P2017-161556)
(22) 出願日	平成29年8月24日 (2017.8.24)
(65) 公開番号	特開2019-38772 (P2019-38772A)
(43) 公開日	平成31年3月14日 (2019.3.14)
審査請求日	令和1年8月13日 (2019.8.13)

早期審査対象出願

(73) 特許権者	000125381 学校法人藤田学園 愛知県豊明市沓掛町田楽ヶ窪1番地98
(74) 代理人	100165179 弁理士 田▲崎▼ 脍
(74) 代理人	100175824 弁理士 小林 淳一
(74) 代理人	100152272 弁理士 川越 雄一郎
(74) 代理人	100181722 弁理士 春田 洋季
(72) 発明者	杉原 一廣 静岡県浜松市東区半田山一丁目20番1号 国立大学法人浜松医科大学内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】細胞殺傷剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

配列番号1で表されるアミノ酸配列からなるペプチドと、標的分子と選択的に結合する部位とが、直接的又はリンカーを介して間接的に連結されている（ただし、前記配列番号1で表されるアミノ酸配列からなるペプチドのC末端にアラニンが連結されている場合を除く）、細胞殺傷剤。

【請求項 2】

前記標的分子が、細胞又は組織表面に存在する分子である、請求項1に記載の細胞殺傷剤。

【請求項 3】

前記配列番号1で表されるアミノ酸配列からなるペプチドが、
全てL-アミノ酸からなるペプチド、
配列番号1で表されるアミノ酸配列のうち、1～14番目のアミノ酸までがD-アミノ酸
からなり、15～19番目のアミノ酸までがL-アミノ酸からなるペプチド、
配列番号1で表されるアミノ酸配列のうち、1～14番目のアミノ酸までがL-アミノ酸
からなり、15～19番目のアミノ酸までがD-アミノ酸からなるペプチド、又は
全てD-アミノ酸からなるペプチドである、請求項1又は2に記載の細胞殺傷剤。

【請求項 4】

前記標的分子と選択的に結合する部位がペプチド又はタンパク質であり、前記配列番号1で表されるアミノ酸配列からなるペプチドと前記標的分子と選択的に結合する部位とが

10

20

直接的又は間接的に連結されている、請求項 1～3 のいずれか一項に記載の細胞殺傷剤。

【請求項 5】

前記標的分子が、C N G B 3 (cyclic nucleotide-gated channel beta 3) 又はアネキシン I である、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の細胞殺傷剤。

【請求項 6】

前記標的分子と選択的に結合する部位が、配列番号 2 で表されるアミノ酸配列からなるペプチドであり、

前記配列番号 1 で表されるアミノ酸配列からなるペプチドの下流に、前記標的分子と選択的に結合する部位が直接的又は間接的に連結されている、請求項 1 に記載の細胞殺傷剤。
10

【請求項 7】

前記標的分子と選択的に結合する部位が、配列番号 7 で表されるアミノ酸配列からなるペプチドであり、

前記標的分子と選択的に結合する部位の下流に、前記配列番号 1 で表されるアミノ酸配列からなるペプチドが直接的又は間接的に連結されている、請求項 1 に記載の細胞殺傷剤。
。

【請求項 8】

細胞の異常増殖に起因する疾患の治療剤である、請求項 1～7 のいずれか一項に記載の細胞殺傷剤。
20

【請求項 9】

前記疾患が、子宮内膜症又は癌である、請求項 8 に記載の細胞殺傷剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、標的の細胞に対して選択的にアポトーシスを誘導し得るペプチド薬剤に関する。
。

【背景技術】

【0002】

アポトーシスは、多細胞生物の細胞死のうち、増殖制御機構として管理・調節された細胞死である。多細胞生物においては、発生や再生過程で生じた不要な細胞や有害な細胞の排除を、これらの細胞にアポトーシスを誘導することによって行っている。また、アポトーシスを疾患の原因となる細胞に誘導させて排除することにより、病態の改善が期待できることから、アポトーシスを誘導する活性を持つ物質を医薬用途へ利用することも行われている。例えば、癌細胞に対してアポトーシスを誘導させることにより、癌を寛解又は治癒することが期待できる。
30

【0003】

アポトーシス誘導を疾患の治療を利用する場合には、アポトーシスを誘導する標的細胞に対する選択性が非常に重要である。標的選択性が低く、標的細胞以外の細胞に対してアポトーシスを誘導してしまうと、副作用が期待される治療効果を上回り、安全性の点から治療薬としては不適当である。標的細胞に対してのみ特異的にアポトーシスを誘導することができれば、副作用が充分に抑制された効果的な治療薬となり得る。
40

【0004】

子宮内膜症は、子宮内膜細胞が子宮内腔以外の部位で増殖する疾患である。多くのケースにおいて、骨盤の腹膜や卵巣内で子宮内膜細胞が増殖する。代表的な症状は、月経痛（月経困難症）や不妊症であり、また、激しい疼痛が起こり、失神することもあるほど重篤な場合がある。さらに、子宮内膜症を発生母体として癌が発症する場合もある。子宮内膜細胞は女性ホルモン（エストロゲン）の刺激を受けて増殖するため、子宮内膜症の治療薬としては、エストロゲンの分泌を抑制するようなホルモン剤、例えば、低用量ピル、プロゲステロン受容体に対する選択的なアゴニスト（卵巣機能及び子宮内膜細胞増殖に対する抑制剤）、G n R H アゴニスト（卵胞刺激ホルモンの分泌抑制剤）が使用されている。た
50

だし、根治療法は子宮と卵巣を摘出する手術しかなく、子宮内膜症の根治が望める治療薬の開発が求められている。

【0005】

例えば特許文献1には、子宮内膜症細胞（子宮内膜以外に存在する子宮内膜細胞）の細胞表面に特異的に発現しており、腹膜表面には発現していない分子であるCNGB3（cyclic nucleotide-gated channel beta 3）に特異的に結合するZ13ペプチドとエンドソームエスケープペプチドとの融合ペプチドと、Z13ペプチドとアポトーシス誘導ペプチドとの融合ペプチドとを含むペプチド組成物が開示されている。両ペプチドを、Z13ペプチド部分により子宮内膜症細胞と共に取り込ませることにより、子宮内膜症細胞に対して選択的にアポトーシスを誘導させることができる。実際に、子宮内膜症を発症しているヒビに、Z13ペプチドとエンドソームエスケープペプチドとの融合ペプチドと、Z13ペプチドとアポトーシス誘導ペプチドとの融合ペプチドとを含むペプチド組成物を、腹腔鏡を介して腹膜に投与したところ、子宮内膜症の病変の細胞のみ選択的にアポトーシスが誘導され、隣接するその他の細胞ではアポトーシスは誘導されなかった（非特許文献1参照。）。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【特許文献1】米国特許出願公開第2016/145308号明細書

【非特許文献】

【0007】

【非特許文献1】Sugihara, et al., NATURE COMMUNICATIONS, 2014年、第5巻、記事番号4478.

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

本発明は、標的の細胞に対して選択的にアポトーシスを誘導し得るペプチド薬剤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】

【0009】

本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意研究した結果、Z13ペプチドとエンドソームエスケープペプチドとの融合ペプチドと、Z13ペプチドとアポトーシス誘導ペプチドとの融合ペプチドとを含むペプチド組成物よりも、特定のペプチド配列からなるエンドソームエスケープペプチドと特定のペプチド配列からなるアポトーシス誘導ペプチドとZ13ペプチドとの融合ペプチドのほうが、より高い選択性で効率よく、CNGB3を発現している子宮内膜細胞に対してアポトーシスを誘導できることを見出した。さらに、CNGB3が、子宮内膜及び網膜のみならず、幾つかの癌細胞でも発現していることを見出し、本発明を完成させた。

【0010】

すなわち、本発明は、以下の細胞殺傷剤を提供するものである。

[1] 配列番号1で表されるアミノ酸配列からなるペプチドと、標的分子と選択的に結合する部位とが、直接的又はリンクカーを介して間接的に連結されている（ただし、前記配列番号1で表されるアミノ酸配列からなるペプチドのC末端にアラニンが連結されている場合を除く）、細胞殺傷剤。

[2] 前記標的分子が、細胞又は組織表面に存在する分子である、前記[1]の細胞殺傷剤。

[3] 前記配列番号1で表されるアミノ酸配列からなるペプチドが、全てL-アミノ酸からなるペプチド、配列番号1で表されるアミノ酸配列のうち、1～14番目のアミノ酸までがD-アミノ酸からなり、15～19番目のアミノ酸までがL-アミノ酸からなるペプチド、

10

20

30

40

50

配列番号 1 で表されるアミノ酸配列のうち、1 ~ 14 番目のアミノ酸までが L - アミノ酸からなり、15 ~ 19 番目のアミノ酸までが D - アミノ酸からなるペプチド、又は全て D - アミノ酸からなるペプチドである、前記 [1] 又は [2] の細胞殺傷剤。

[4] 前記標的分子と選択的に結合する部位がペプチド又はタンパク質であり、前記配列番号 1 で表されるアミノ酸配列からなるペプチドと前記標的分子と選択的に結合する部位とが直接的又は間接的に連結されている、前記 [1] ~ [3] のいずれかの細胞殺傷剤。

[5] 前記標的分子が、CNGB3 (cyclic nucleotide-gated channel beta 3) 又はアネキシン I である、前記 [1] ~ [4] のいずれかの細胞殺傷剤。

[6] 前記標的分子と選択的に結合する部位が、配列番号 2 で表されるアミノ酸配列からなるペプチドであり。 10

前記配列番号 1 で表されるアミノ酸配列からなるペプチドの下流に、前記標的分子と選択的に結合する部位が直接的又は間接的に連結されている、前記 [1] の細胞殺傷剤。

[7] 前記標的分子と選択的に結合する部位が、配列番号 7 で表されるアミノ酸配列からなるペプチドであり、

前記標的分子と選択的に結合する部位の下流に、前記配列番号 1 で表されるアミノ酸配列からなるペプチドが直接的又は間接的に連結されている、前記 [1] の細胞殺傷剤。

[8] 細胞の異常増殖に起因する疾患の治療剤である、前記 [1] ~ [7] のいずれかの細胞殺傷剤。

[9] 前記疾患が、子宮内膜症又は癌である、前記 [8] の細胞殺傷剤。 20

【発明の効果】

【0011】

本発明に係る細胞殺傷剤は、非常に効率よく標的の細胞に対してアポトーシスを誘導できる。このため、当該細胞殺傷剤は、特に、子宮内膜症や癌等の細胞の異常増殖に起因する疾患の治療剤として有効である。

また、本発明に係る子宮内膜症モデル動物は、子宮内膜症の治療剤候補物質に対する薬効試験等に有用である。

【図面の簡単な説明】

【0012】

【図 1】参考例 1 において、各ペプチドで処理した反応溶液の発光強度 (RLU) の測定結果を示した図である。 30

【図 2】実施例 1 において、各ペプチドで処理した反応溶液の発光強度 (RLU) の測定結果を示した図である。

【図 3】実施例 2 において、ペプチド 8 とペプチド A 1 ~ A 6 の各ペプチドで処理した反応溶液の発光強度 (RLU) の測定結果を示した図である。

【図 4】実施例 2 において、ペプチド 8 とペプチド B 1 ~ B 7 の各ペプチドで処理した反応溶液の発光強度 (RLU) の測定結果を示した図である。

【図 5】実施例 3 において、各ペプチドで処理した反応溶液の発光強度 (RLU) の測定結果を示した図である。

【図 6】実施例 4 において、ペプチド A 2 で処理した A431-CNGB3-myc 細胞の生存細胞数の測定結果を示した図である。 40

【図 7】実施例 4 において、ペプチド A 2 で処理した A431-CNGB3-myc 細胞に対して Apop-T ag assay と核染色を行った染色像である。

【図 8】実施例 5 において、ペプチド A 2 を腹腔内に単回投与した子宮内膜症モデルマウスの腹膜の発光強度 (RLU) の測定結果を示した図である。

【図 9】実施例 5 において、ペプチド A 2 を腹腔内に複数回投与した子宮内膜症モデルマウスの腹膜の発光強度 (RLU) の測定結果を示した図である。

【図 10】実施例 6 において、各ペプチドで処理した A431-CNGB3-myc 細胞の相対 ATP 量 (%) の測定結果を示した図である。

【図 11】実施例 6 において、各ペプチドで処理した Ishikawa 細胞の相対 ATP 量 (%) 50

の測定結果を示した図である。

【図12】実施例6において、各ペプチドで処理したSNG-II細胞の相対ATP量(%)の測定結果を示した図である。

【図13】実施例6において、各ペプチドで処理したHec-1A細胞の相対ATP量(%)の測定結果を示した図である。

【図14】実施例6において、各ペプチドで処理したRL95-2細胞の相対ATP量(%)の測定結果を示した図である。

【図15】実施例8において、IF7(RR)-(K+H)ペプチドを投与した担癌マウスのphoton数の増大率(%)を経時的に測定した結果を示した図である。

【図16】実施例8において、IF7(RR)-(K+H)ペプチドを投与した担癌マウスの腫瘍体積の増大率(%)を経時的に測定した結果を示した図である。 10

【発明を実施するための形態】

【0013】

<細胞殺傷剤>

本発明に係る細胞殺傷剤は、配列番号1で表されるアミノ酸配列(KLAKLAKKLAKLAKHLAHL)からなるペプチド(以下、「エフェクターペプチド」ということがある。)と、標的分子と選択的に結合する部位とを有する。エフェクターペプチドは、アポトーシス誘導活性を有するペプチドとエンドソームエスケープ活性を有するペプチドがタンデムに連結されたペプチドである。本発明に係る細胞殺傷剤は、標的分子と選択的に結合する部位を介して標的分子と結合し、標的細胞内へエンドサイトーシスにより取り込まれる。次いで、標的細胞内に取り込まれたエンドソームに内包された細胞殺傷剤は、エンドソームエスケープ活性を有するペプチド部位の作用によってエンドソーム膜が破壊される結果、標的細胞の細胞質へ放出される。細胞質へ放出された細胞殺傷剤は、アポトーシス誘導活性を有するペプチド部位の作用によって、ミトコンドリア膜を障害し当該標的細胞のアポトーシスを誘導する。 20

【0014】

本発明に係る細胞殺傷剤は、一分子中に、アポトーシス誘導活性を有するペプチド部分、エンドソームエスケープ活性を有するペプチド部分、及び標的分子と選択的に結合する部位の全てを含む。このため、標的分子と選択的に結合するペプチドとアポトーシス誘導活性を有するペプチドを連結させたペプチドと、標的分子と選択的に結合するペプチドとエンドソームエスケープ活性を有するペプチドを連結させたペプチドとをそれぞれ独立に含むペプチド組成物と比較して、非常に効率よく、標的細胞にアポトーシスを誘導することができる。 30

【0015】

なお、本発明及び本願明細書において、「標的細胞」は、アポトーシスを誘導したい対象の細胞である。「標的分子」は、アポトーシスを誘導したい対象の細胞の表面又は当該細胞が存在する組織表面に存在する分子であって、本発明に係る細胞殺傷剤が選択的に結合する分子である。

【0016】

特許文献1に開示されているように、KLAKの4アミノ酸の繰り返しからなるアミノ酸配列(以下、「KLAK配列」ということがある。)からなるペプチド(以下、「KLAKペプチド」ということがある。)は、ミトコンドリア膜を障害してアポトーシスを誘導する作用(アポトーシス誘導活性)を有し、HLAHの4アミノ酸の繰り返しからなるアミノ酸配列(以下、「HLAH配列」ということがある。)からなるペプチド(以下、「HLAHペプチド」ということがある。)は、エンドソームの膜を破壊する作用(エンドソームエスケープ活性)を有する。KLAKペプチドとHLAHペプチドを連結したペプチドは、エンドソームエスケープ活性とアポトーシス誘導活性を有するが、その活性の強さは、それぞれのペプチドのアミノ酸の長さと、連結の順番に影響を受ける。KLAKペプチドの下流(C末端)にHLAHペプチドを連結したペプチドと、HLAHペプチドの下流(C末端)にKLAKペプチドを連結したペプチドとは、いずれもエンドソームエ 40

スケープ活性とアポトーシス誘導活性を有するが、K L A Kペプチドの下流（C末端）にH L A Hペプチドを連結したペプチドのほうが、アポトーシス誘導活性が高い。

【0017】

配列番号1で表されるアミノ酸配列からなるエフェクターペプチドは、14アミノ酸からなるK L A K配列の下流に、5アミノ酸からなるH L A H配列が連結されたペプチドである。すなわち、配列番号1のアミノ酸配列のうち、1～14番目のアミノ酸までがアポトーシス誘導活性を有する部位であり、15～19番目のアミノ酸までがエンドソームエスケープ活性を有する部位である。このエフェクターペプチドは、標的細胞にエンドサイトで取り込まれた場合に、最も高いアポトーシス誘導活性が得られるように、K L A K配列の長さ、H L A H配列の長さ、及びK L A K配列とH L A H配列の連結の順番が最適化されたペプチドである。このエフェクターペプチドを有しているため、本発明に係る細胞殺傷剤は、非常に高いアポトーシス誘導活性を持つ。10

【0018】

本発明に係る細胞殺傷剤が有するエフェクターペプチドは、配列番号1で表されるアミノ酸配列からなるペプチドであれば特に限定されるものではなく、L-アミノ酸からなるペプチドであってもよく、D-アミノ酸からなるペプチドであってもよく、L-アミノ酸とD-アミノ酸からなるペプチドであってもよい。エンドソーム内における安定性が高く、より高いアポトーシス誘導活性が得られることから、エフェクターペプチドは、少なくとも一部にD-アミノ酸を含むペプチドであることが好ましく、K L A K配列（配列番号1で表されるアミノ酸配列のうち、1～14番目のアミノ酸）とH L A H配列の（配列番号1で表されるアミノ酸配列のうち、15～19番目のアミノ酸）少なくとも一方がD-アミノ酸からなるペプチドであることがより好ましく、全てD-アミノ酸からなるペプチドであることが特に好ましい。20

【0019】

本発明に係る細胞殺傷剤において、標的分子と選択的に結合する部位と配列番号1で表されるアミノ酸配列からなるエフェクターペプチドは、直接結合していてもよく、リンカーを介して間接的に結合していてもよい。当該リンカーとしては、特に限定されるものではなく、例えば、1～20個のアミノ酸程度のペプチド、糖鎖、ポリエチレンギリコール、ポリオレフィン等が挙げられる。合成が比較的容易であることから、本発明に係る細胞殺傷剤としては、標的分子と選択的に結合する部位がペプチド又はタンパク質であり、エフェクターペプチドと直接又は1～20個のアミノ酸程度のペプチドを介して結合しているものが好ましい。また、本発明に係る細胞殺傷剤において、標的分子と選択的に結合する部位は、標的分子との結合性が阻害されない限り、配列番号1で表されるアミノ酸配列からなるエフェクターペプチドのN末端側に連結されていてもよく、C末端側に連結されていてもよい。30

【0020】

本発明に係る細胞殺傷剤における標的分子と選択的に結合する部位は、特に限定されるものではなく、標的分子に合わせて決定される。当該部位は、ペプチドやタンパク質であってもよく、オリゴヌクレオチドや核酸であってもよく、糖鎖であってもよく、脂質であってもよく、低分子化合物であってもよい。40

【0021】

なお、本発明に係る細胞殺傷剤が選択的に結合する標的分子としては、アポトーシスを誘導する標的細胞又は組織の表面に存在している分子であれば特に限定されるものではなく、タンパク質であってもよく、糖鎖であってもよく、脂質であってもよい。

【0022】

本発明に係る細胞殺傷剤の選択性が高くなり、各種疾患の治療剤として使用した場合に副作用を低減させられる。このことから、本発明に係る細胞殺傷剤が選択的に結合する標的分子としては、標的細胞の表面又は当該標的細胞を含む組織の表面における発現量が、その他の多くの細胞及び組織における発現量と比較して顕著に多い分子であることが好ましく、標的細胞の表面又は当該標的細胞を含む組織の表面に特異的に発現している分子が50

より好ましい。

【0023】

例えば、C N G B 3は、正常組織では、子宮内膜と網膜においてのみ発現している膜タンパク質である。このため、本発明に係る細胞殺傷剤のうち標的分子をC N G B 3としたものは、子宮内膜や網膜の細胞に対して特異的にアポトーシスを誘導できる細胞殺傷剤であり、子宮内膜や網膜の疾患に対する治療薬として有用である。特に、腹腔や骨盤における正常細胞にはアポトーシスを誘導せず、子宮内膜症細胞に対して選択的にアポトーシスを誘導できるため、子宮内膜症の治療薬として非常に好適である。

【0024】

また、C N G B 3は、様々な癌細胞でも発現している。このため、本発明に係る細胞殺傷剤のうち標的分子をC N G B 3としたものは、C N G B 3を発現している癌細胞に対する選択性が高く、副作用が抑えられた抗癌剤として有用である。C N G B 3を発現している癌としては、例えば、子宮癌、子宮頸癌、骨盤腔癌、卵巣癌、乳癌、腹壁腫瘍、大網腫瘍、食道癌、胃癌、小腸癌、結腸癌、直腸癌、盲腸癌、胆嚢癌、脾臓癌、肝臓癌、脾臓癌、腎臓癌、舌癌、咽頭癌、鼻癌、耳下腺癌、甲状腺癌、悪性リンパ腫、骨腫瘍、皮膚癌、肺癌、縦隔癌、精巣癌、前立腺癌、膀胱癌、脳腫瘍等が挙げられる。同種の組織に由来する癌細胞であっても、C N G B 3が発現している癌細胞と発現していない癌細胞がある。このため、本発明に係る細胞殺傷剤のうち標的分子をC N G B 3としたものを抗癌剤として使用する場合には、予め、生検等により、標的とする癌細胞がC N G B 3を発現している細胞であることを確認するほうが好ましい。

10

20

【0025】

C N G B 3を標的分子とする場合、標的分子と選択的に結合する部位としては、例えば、配列番号2 (V R R A X N X P G ; Xは任意の天然に存在するアミノ酸を表す。)で表されるアミノ酸配列からなるペプチド、及び配列番号2で表されるアミノ酸配列の一部を改変したアミノ酸配列からなるペプチド(以下、これらのペプチドを「C N G B 3結合性ペプチド」ということがある。)が挙げられる(特許文献1)。配列番号2で表されるアミノ酸配列の一部を改変したアミノ酸配列からなるペプチドとしては、配列番号2で表されるアミノ酸配列の1個、2個、又は3個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されており、かつC N G B 3に対する結合能を保持しているペプチドや、配列番号2で表されるアミノ酸配列と少なくとも75%以上、好ましくは85%以上、より好ましくは90%以上の配列同一性を有しており、かつC N G B 3に対する結合能を保持しているペプチドが挙げられる。C N G B 3結合性ペプチドとしては、具体的には、配列番号3 (V R R A D N R P G)で表されるアミノ酸配列からなるペプチド(以下、「Z13ペプチド」ということがある。)、配列番号4 (V R R A E N R P G)で表されるアミノ酸配列からなるペプチド、配列番号5 (V R R A N N L P G)で表されるアミノ酸配列からなるペプチド、配列番号6 (V R R A N N R P G)で表されるアミノ酸配列からなるペプチドが挙げられる。

30

【0026】

C N G B 3を発現している細胞に対してより強いアポトーシス誘導活性を有するため、標的分子をC N G B 3とした細胞殺傷剤としては、Z13ペプチドと前記エフェクターペプチドが直接又はリンカーを介して間接的に連結されたものが好ましく、Z13ペプチドと前記エフェクターペプチドが直接又は1~20個のアミノ酸からなるペプチドを介して連結されたペプチドであることがより好ましく、前記エフェクターペプチドのC末端にZ13ペプチドが直接又は1~20個のアミノ酸からなるペプチドを介して連結されたペプチドであることがさらに好ましく、前記エフェクターペプチドのC末端がZ13ペプチドのN末端と直接連結したペプチド(配列番号26 : K L A K L A K K L A K L A K H L A H L V R R A D N R P G)であることがよりさらに好ましく、全てD-アミノ酸からなる前記エフェクターペプチドのC末端が全てL-アミノ酸からなるZ13ペプチドのN末端と直接連結したペプチドであることが特に好ましい。

40

【0027】

50

また、アネキシンⅠは、正常血管内皮細胞では細胞質に発現しているが、悪性腫瘍組織では新生された血管（腫瘍新生血管）の血管内皮細胞の血流側に特異的に発現している膜タンパク質である。生体内に投与されたアネキシンⅠと選択的に結合する分子は、悪性腫瘍組織では、腫瘍新生血管の血流側に発現しているアネキシンⅠとの結合を介して、腫瘍新生血管の血管内皮細胞に取り込まれる。血管内皮細胞に取り込まれた分子は、小胞輸送によりapical側からbasal側へ運ばれて間質へ排出される。排出された分子は、間質中を拡散して腫瘍細胞内へ取り込まれ得る。このため、本発明に係る細胞殺傷剤のうち標的分子をアネキシンⅠとしたものは、癌細胞に対してアポトーシスを誘導できる細胞殺傷剤であり、抗癌剤として有用である。標的分子をアネキシンⅠとした細胞殺傷剤は、腫瘍新生血管の血管内皮細胞に特異的に取り込まれ、血管内皮細胞内における小胞輸送の過程において、若しくは取り込まれた腫瘍細胞内における小胞輸送の過程において、H L A Hペプチド部分の機能によりエンドソームの膜を破壊して細胞質に放出される。その後K L A Kペプチドペプチド部分の機能により、当該細胞殺傷剤を取り込んだ細胞は殺傷される。標的分子をアネキシンⅠとした細胞殺傷剤を抗癌剤として使用する場合、治療対象とする癌種は特に限定されるものではなく、前記で列挙されているものと同様の癌に対して使用することができる。10

【0028】

アネキシンⅠを標的分子とする場合、標的分子と選択的に結合する部位としては、例えば、配列番号7（I F L L W Q R）で表されるアミノ酸配列からなるペプチド（以下、「I F 7ペプチド」ということがある。）、及び配列番号7で表されるアミノ酸配列の一部を改変したアミノ酸配列からなるペプチド（以下、これらのペプチドを「アネキシンⅠ結合性ペプチド」ということがある。）が挙げられる。配列番号7で表されるアミノ酸配列の一部を改変したアミノ酸配列からなるペプチドとしては、配列番号7で表されるアミノ酸配列の1個、2個、又は3個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されており、かつアネキシンⅠに対する結合能を保持しているペプチドや、配列番号7で表されるアミノ酸配列と少なくとも70%以上、好ましくは85%以上の配列同一性を有しており、かつアネキシンⅠに対する結合能を保持しているペプチドが挙げられる。20

【0029】

癌細胞に対してより強いアポトーシス誘導活性を有するため、標的分子をアネキシンⅠとした細胞殺傷剤としては、I F 7ペプチドと前記エフェクターペプチドが直接又はリンカーを介して間接的に連結されたものが好ましく、I F 7ペプチドと前記エフェクターペプチドが直接又は1~20個のアミノ酸からなるペプチドを介して連結されたペプチドであることがより好ましく、I F 7ペプチドのC末端に前記エフェクターペプチドが直接又は1~20個のアミノ酸からなるペプチドを介して連結されたペプチドであることがさらに好ましく、I F 7ペプチドのC末端に前記エフェクターペプチドが1~5個のアミノ酸からなるペプチドを介して連結されたペプチドであることがよりさらに好ましく、全てL-アミノ酸からなるI F 7ペプチドのC末端が全てD-アミノ酸からなる前記エフェクターペプチドのN末端と1~5個のL-アミノ酸からなるペプチドを介して連結したペプチドであることが特に好ましい。I F 7ペプチドのC末端が前記エフェクターペプチドのN末端と1~5個のアミノ酸からなるペプチドを介して連結したペプチドとしては、例えば、配列番号40で表されるアミノ酸配列（I F L L W Q R R R K L A K L A K K L A K L A K H L A H L）からなるペプチドが挙げられる。3040

【0030】

本発明に係る細胞殺傷剤を医薬として使用する場合、投与経路は特に限定されるものではなく、標的細胞及びそれを含む組織に応じて適宜決定される。例えば、本発明に係る細胞殺傷剤の投与経路としては、経口投与、経静脈投与、腹腔内投与、注腸投与等が挙げられる。

【0031】

本発明に係る細胞殺傷剤は、通常の方法によって、散剤、顆粒剤、カプセル剤、錠剤、チュアブル剤、徐放剤などの経口用固形剤、溶液剤、シロップ剤などの経口用液剤、注射50

剤、注腸剤、スプレー剤、貼付剤、軟膏剤などに製剤化することができる。

【0032】

本発明に係る細胞殺傷剤は、製剤上の必要に応じて、賦形剤、結合剤、滑沢剤、崩壊剤、流動化剤、溶剤、溶解補助剤、緩衝剤、懸濁化剤、乳化剤、等張化剤、安定化剤、防腐剤、抗酸化剤、香味矯臭剤、着色剤等を配合して製剤化される。

【0033】

賦形剤としては、乳糖、ブドウ糖、D-マンニトールなどの糖類、デンプン、結晶セルロースなどのセルロース類、エリスリトール、ソルビトール、キシリトールなどの糖アルコール類、リン酸二カルシウム、炭酸カルシウム、カオリンなどが挙げられる。結合剤としては、化デンプン、ゼラチン、アラビアゴム、メチルセルロース、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ナトリウム、結晶セルロース、D-マンニトール、トレハロース、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、ポリビニルアルコールなどが挙げられる。滑沢剤としては、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、タルク、ショ糖脂肪酸エステル、ポリエチレングリコールなどが挙げられる。崩壊剤としては、クロスボビドン（架橋ポリビニルピロリドン）、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、デンプン、アルギン酸、アルギン酸ナトリウムなどが挙げられる。流動化剤としては、ケイ酸、無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウム、ケイ酸カルシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム化合物、酸化アルミニウム、水酸化アルミニウム、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウムなどが挙げられる。溶剤としては、精製水、生理的食塩水などが挙げられる。溶解補助剤としては、デキストラン、ポリビニルピロリドン、安息香酸ナトリウム、エチレンジアミン、サリチル酸アミド、ニコチン酸アミド、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油誘導体などが挙げられる。緩衝剤としては、例えば、クエン酸ナトリウム水和物、酢酸ナトリウム水和物、炭酸水素ナトリウム、トロメタモール、ホウ酸、ホウ砂、リン酸水素ナトリウム水和物、リン酸二水素ナトリウムなどが挙げられる。懸濁化剤あるいは乳化剤としては、ラウリル硫酸ナトリウム、アラビアゴム、ゼラチン、レシチン、モノステアリン酸グリセリン、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などのセルロース類、ポリソルベート類、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油などが挙げられる。等張化剤としては、乳糖、ブドウ糖、D-マンニトールなどの糖類、塩化ナトリウム、塩化カリウム、グリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、尿素などが挙げられる。安定化剤としては、ポリエチレングリコール、デキストラン硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウムなどが挙げられる。防腐剤としては、パラオ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、クロロクレゾール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。抗酸化剤としては、亜硫酸塩、アスコルビン酸などが挙げられる。香味矯臭剤としては、医薬及び食品分野において通常に使用される甘味料、香料などが挙げられる。着色剤としては、医薬及び食品分野において通常に使用される着色料が挙げられる。

【0034】

本発明に係る細胞殺傷剤は、そのまま使用してもよく、その他の成分も含む医薬用組成物として使用することもできる。当該医薬用組成物に含まれるその他の成分としては、例えば、前記の賦形剤、結合剤、滑沢剤、崩壊剤、流動化剤、溶剤、溶解補助剤、緩衝剤、懸濁化剤、乳化剤、等張化剤、安定化剤、防腐剤、抗酸化剤、香味矯臭剤、着色剤等が挙げられる。また、当該医薬用組成物は、本発明に係る細胞殺傷剤以外の他の有効成分を含有していてもよい。

【0035】

本発明に係る細胞殺傷剤は、哺乳動物に投与されるものであることが好ましく、ヒトや、マウス、ラット、ウサギ、モルモット、ハムスター、サル、ヒツジ、ウマ、ウシ、ブタ、ロバ、イヌ、ネコ等の家畜や実験動物に投与されるものであることがより好ましく、ヒトに投与されるものであることがさらに好ましい。

【0036】

10

20

30

40

50

<子宮内膜症モデル動物>

子宮内膜症細胞は、CNGB3を発現している。また、多くの子宮内膜症においては、子宮内膜症細胞は腹腔内において増殖する。このため、CNGB3を過剰発現させた細胞が腹腔内に移植されている動物を、子宮内膜症モデル動物とすることができる。

【0037】

過剰発現させるCNGB3としては、子宮内膜細胞において発現している野生型のヒトCNGB3(NCB1のGene ID: 54714)と同じ機能を奏するタンパク質であれば特に限定されるものではない。例えば、ヒト以外の動物に由来するヒトCNGB3のホモログタンパク質であってもよく、ヒトCNGB3又はそのホモログの改変体であって、ヒトCNGB3と同じ機能を保持するタンパク質であってもよい。

10

【0038】

前記改変体としては、例えば、ヒトCNGB3又はそのホモログのアミノ酸配列の1又は複数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されているアミノ酸配列からなり、かつCNGB3としての機能を保持しているタンパク質が挙げられる。欠失等するアミノ酸の数は、1~50個が好ましく、1~30個がより好ましく、1~20個がさらに好ましく、1~10個がよりさらに好ましい。ヒトCNGB3又はそのホモログのN末端又はC末端に付加するアミノ酸としては、Hisタグ、Myctag、Flagタグ等のタグペプチドが挙げられる。また、前記改変体としては、例えば、ヒトCNGB3又はそのホモログのアミノ酸配列との配列同一性が70%以上、好ましくは80%以上、より好ましくは85%以上、さらに好ましくは90%以上、よりさらに好ましくは95%以上のアミノ酸配列からなり、かつCNGB3としての機能を保持しているタンパク質も挙げられる。

20

【0039】

なお、本発明及び本願明細書において、「タンパク質においてアミノ酸が欠失する」とは、タンパク質を構成しているアミノ酸の一部が失われる(除去される)ことを意味する。

本発明及び本願明細書において、「タンパク質においてアミノ酸が置換する」とは、タンパク質を構成しているアミノ酸が別のアミノ酸に変わることを意味する。

本発明及び本願明細書において、「タンパク質においてアミノ酸が付加される」とは、タンパク質中に新たなアミノ酸が挿入されることを意味する。

【0040】

30

CNGB3過剰発現細胞を調製するために、CNGB3をコードする遺伝子(CNGB3遺伝子)を導入する細胞(宿主細胞)としては、特に限定されるものではなく、子宮内皮細胞であってもよく、動物の組織から採取された子宮内皮細胞以外の細胞の初代培養細胞であってもよく、培養細胞株であってもよい。また、CNGB3遺伝子を導入する宿主細胞は、ヒト由来の細胞であってもよく、ヒト以外の動物由来の細胞であってもよい。

【0041】

CNGB3過剰発現細胞は、宿主細胞に、CNGB3遺伝子を発現可能な状態で導入することによって得られる。具体的には、CNGB3を発現させるために必要なDNAの組み合わせからなる発現カセットを組み込んだ発現ベクターを、宿主細胞に導入する。発現カセットは、発現させるタンパク質をコードする遺伝子と、当該遺伝子の発現を制御するプロモーターとを備える。発現カセットは、さらに、ターミネーター、5'-非翻訳領域、3'-非翻訳領域のいずれか1つ以上が含まれていてもよい。好ましい発現カセットは、タンパク質をコードする遺伝子配列、プロモーター、ターミネーター、5'-非翻訳領域、3'-非翻訳領域を全て含む発現カセットである。宿主細胞に導入するCNGB3遺伝子は、目的のアミノ酸配列からなるCNGB3をコードする塩基配列からなるものであればよく、宿主細胞のコドン頻度に応じて改変してもよい。

40

【0042】

プロモーターとターミネーターは、宿主細胞内で機能するものであればよい。宿主細胞内で機能するプロモーター及びターミネーターとしては、宿主細胞が本来有するものであってもよく、宿主細胞が本来有していないものであってもよい。

50

【 0 0 4 3 】

C N G B 3 遺伝子の発現カセットを組み込んで発現ベクターを作製するためのベクターは、宿主細胞への導入に通常用いられる任意のベクターを用いることができる。当該ベクターは、環状のプラスミドベクターであってもよく、直鎖状のベクターであってもよく、アデノウイルス等のウイルスベクターであってもよい。市販されている哺乳細胞発現用ベクターのクローニングサイトにC N G B 3 遺伝子を組込むことによっても、発現ベクターを作製することができる。

【 0 0 4 4 】

C N G B 3 過剰発現細胞は、C N G B 3 遺伝子の発現カセットが、宿主細胞の細胞内で染色体外遺伝子として保持される形質転換体であってもよく、宿主細胞の染色体中に組み込まれた形質転換体であってもよい。また、発現ベクターを宿主となる哺乳細胞へ導入する形質転換方法は、リポフェクション法、リン酸カルシウム沈殿法、酢酸リチウム法、エレクトロポレーション法等の公知の形質転換方法の中から適宜選択して行うことができる。得られたC N G B 3 過剰発現細胞は、宿主とした哺乳細胞と同様の条件で培養することができる。

10

【 0 0 4 5 】

C N G B 3 過剰発現細胞を腹腔内に移植する非ヒト動物の生物種は特に限定されるものではない。本発明に係る子宮内膜症モデル動物としては、例えば、マウス、ラット、ウサギ、モルモット、ハムスター、サル、ヒツジ、ウマ、ウシ、ブタ、ロバ、イヌ、ネコ等の家畜や実験動物が好ましい。C N G B 3 過剰発現細胞の腹腔内への移植は常法により行うことができる。

20

【 実施例 】**【 0 0 4 6 】**

次に実施例を示して本発明をさらに詳細に説明するが、本発明は以下の実施例に限定されるものではない。

【 0 0 4 7 】

<子宮内膜症モデル細胞 (A431-CNGB3-myc細胞)>

A431細胞（ヒト上皮様細胞癌由来細胞株）に、C末端にmycタグを融合させたヒトC N G B 3 をコードする遺伝子を導入して強制発現させた形質転換細胞（A431-CNGB3-myc細胞）を、子宮内膜症モデル細胞として調製した。

30

【 0 0 4 8 】

A431-CNGB3-myc細胞の培養は、DMEM High Glucose培地（GIBCO社製）に10%の非動物化FBS（ウシ胎児血清、Corning社製）と1%のpenicillin-streptomycin（Invitrogen社製）を含有させた培地を培養培地として、37℃、5容積%二酸化炭素環境下で行った。継代は2～3日ごとに行った。

【 0 0 4 9 】

<子宮内膜症モデルマウス>

免疫不全マウス（NOD/ShiJic-scid Jcl系統、日本クレア社より供給）の腹腔にA431-CN GB3-myc細胞を移植して子宮内膜症モデルマウスを作製した。

具体的には、凍結保存してあるA431-CNGB3-myc細胞を解凍した後、10cmディッシュ（Thermo Fisher Scientific社製、Lot No. F3BAXQ103）を用いて2回継代した細胞を 1×10^7 cells/0.5 mL/bodyとなるように培養培地を加えて調製した細胞液を投与液とした。この投与液を、調製後可及的速やかに、7週齢の雌の免疫不全マウスに腹腔内投与することにより、A431-CNGB3-myc細胞を移植した。

40

【 0 0 5 0 】

なお、マウスは、ポリカーボネートケージ（W×D×H=270×440×187（mm））内で5～10匹/ケージを、19.8～27.1、湿度32～75%、12時間照明の環境下で飼育した。飼料（滅菌済CRF-1（固型）、オリエンタル酵母工業社製）と飲料水（滅菌済水道水）は自由摂取させた。

【 0 0 5 1 】

50

モデル作製の確認は、腹膜腫瘍の観察及び採材によって行った。A431-CNGB3-myc細胞移植から1～3週間後に、各週2匹ずつに対して剖検を行い、腹膜に腫瘍（1mm程度の粒状）が認められるかを目視で確認し、写真撮影を行った。その後、腹膜を採材し、4カ所（腹部・背部の各左右）を切り出してそれぞれ10%中性緩衝ホルマリンに浸漬して固定し、冷蔵保存した。ホルマリン固定後の腹膜に対して、抗c-myc抗体を用いて免疫組織化学染色し、播種の状態を調べた。

【0052】

A431-CNGB3-myc細胞移植後のマウスの目視確認の結果、1回目の実験では、移植から1週間後では、目視で腫瘍が確認されたものの、腹膜播種は見られなかつたが、移植から2又は3週間後には、目視で腫瘍及び腹膜播種が確認された。2回目の実験では、移植から1週間後でも、目視で腹膜播種が確認された。また、移植後マウスの腹膜組織片のc-myc染色の結果、移植から1週間後には既に腹膜播種していることが確認された。10

【0053】

[参考例1]

K L A KペプチドとH L A HペプチドとC N G B 3結合性ペプチドとが連結されたペプチドについて、C N G B 3結合性ペプチドのアミノ酸配列の種類と子宮内膜症細胞に対する細胞障害性の強さに対する影響を調べた。

【0054】

具体的には、表2に示すアミノ酸配列からなる2種類のペプチドを合成し、A431-CNGB3-myc細胞に対する細胞障害性を比較した。これらの2種類のペプチドは、K L A K配列とH L A H配列部分をD-アミノ酸から、C N G B 3結合性ペプチド部分をL-アミノ酸で合成した。20

【0055】

【表1】

	KLA-K-HLAH	Seq.	Seq. No.
WT	14+14	KLA KLA K-KLA KLA K-HLA HLA H-HLA HLA H-VRRADNRPG	8
D5E	14+14	KLA KLA K-KLA KLA K-HLA HLA H-HLA HLA H-VRRAENRPG	9

【0056】

<細胞殺傷活性の評価>

各ペプチドの細胞殺傷活性の評価は、CellTiter-Glo（登録商標）アッセイキット（プロメガ社製）を用いて、各ペプチドで処理したA431-CNGB3-myc細胞のATP量を測定して行った。30

【0057】

具体的には、まず、2回継代後のA431-CNGB3-myc細胞を、96ウェルプレート（Corning/Costar社製、Lot No. 00515003）に、 1×10^4 cells/wellになるように細胞の濃度を調製して播種した。播種から2日間培養した後、各ウェルに、各ペプチドをそれぞれ、終濃度が35.5、75、又は150 μMになるよう添加し、24時間培養した。その後、各ウェルから培養上清を除去し、残った細胞にCellTiter-Glo bufferを加えてホモジナイズした後、遠心により上清を回収し、これをライセートとした。このライセートに2倍量のPBS及びライセートと同量の2×CellTiter Glo Reagentを加えて攪拌したものを反応溶液とし、この反応溶液を10分間室温で静置した。室温静置後の反応溶液の発光強度（Luminescence）（RLU：RELATIVE LIGHT UNITS）を、Synergy H1ハイブリッドマルチモードマイクロプレートリーダー（BioTek社製）を用いて測定した。反応溶液の発光強度はATP量の指標である。反応溶液の発光強度が小さいほど、ATP量が少なく、投与されたペプチドの細胞殺傷活性が強いことを示す。全ての試行はtriplicateで測定し、その平均を各ペプチドの濃度の細胞殺傷活性として評価した。40

【0058】

各ペプチドのA431-CNGB3-myc細胞に対する細胞殺傷活性の評価において、各反応溶液の発光強度（RLU）の測定結果を図1に示す。図1中、「WT」が表1のペプチドWTの結50

果を、「D 5 E」が表1のペプチドD 5 Eの結果を、それぞれ示す。両ペプチドは共に濃度依存的に細胞殺傷活性作用を示した。C N G B 3 結合性ペプチドがZ 1 3ペプチドであるペプチドW T のほうが、C N G B 3 結合性ペプチドが配列番号4のペプチドであるペプチドD 5 Eよりも強い細胞殺傷活性作用を示した。

【0059】

[実施例1]

K L A KペプチドとH L A HペプチドとZ 1 3ペプチドとが連結されたペプチドについて、K L A K配列とH L A H配列の長さを、子宮内膜症細胞に対する細胞障害性の強さが最大となるように最適化した。

【0060】

具体的には、表2に示すアミノ酸配列からなる16種類のペプチドを合成し、A431-CNGB3-myc細胞に対する細胞障害性を比較した。これらの16種類のペプチドは、K L A K配列とH L A H配列部分をD-アミノ酸から、Z 1 3ペプチド部分をL-アミノ酸で合成した。

【0061】

【表2】

ペプチド	KLAK-HLAH	Seq.	Seq. No.
1	14+14	KLAKLAK-KLAKLAK-HLAHLAH-HLAHLAH-VRRADNRPG	8
2	14+13	KLAKLAK-KLAKLAK-HLAHLAH-HLAHLA-VRRADNRPG	10
3	14+12	KLAKLAK-KLAKLAK-HLAHLAH-HLAHL-VRRADNRPG	11
4	14+11	KLAKLAK-KLAKLAK-HLAHLAH-HLAH-VRRADNRPG	12
5	14+10	KLAKLAK-KLAKLAK-HLAHLAH-HLA-VRRADNRPG	13
6	14+9	KLAKLAK-KLAKLAK-HLAHLAH-HL-VRRADNRPG	14
7	14+8	KLAKLAK-KLAKLAK-HLAHLAH-H-VRRADNRPG	15
8	14+7	KLAKLAK-KLAKLAK-HLAHLAH-VRRADNRPG	16
	HLAH-KLAK		
9	14+14	HLAHLAH-HLAHLAH-KLAKLAK-KLAKLAK-VRRADNRPG	17
10	14+13	HLAHLAH-HLAHLAH-KLAKLAK-KLAKLA-VRRADNRPG	18
11	14+12	HLAHLAH-HLAHLAH-KLAKLAK-KLAKL-VRRADNRPG	19
12	14+11	HLAHLAH-HLAHLAH-KLAKLAK-KLAK-VRRADNRPG	20
13	14+10	HLAHLAH-HLAHLAH-KLAKLAK-KLA-VRRADNRPG	21
14	14+9	HLAHLAH-HLAHLAH-KLAKLAK-KL-VRRADNRPG	22
15	14+8	HLAHLAH-HLAHLAH-KLAKLAK-K-VRRADNRPG	23
16	14+7	HLAHLAH-HLAHLAH-KLAKLAK-VRRADNRPG	24

【0062】

96ウェルプレートに播いたA431-CNGB3-myc細胞に添加する各ペプチドの終濃度を、2.34、4.69、9.38、18.8、37.5、75、又は150 μMとし、かつペプチド添加後の培養時間を20時間とした以外は、参考例1と同様にして、各ペプチドの細胞殺傷活性を評価した。各ペプチドのA431-CNGB3-myc細胞に対する細胞殺傷活性の評価において、各反応溶液の発光強度(RLU)の測定結果を図2に示す。図中、「1」～「16」は、それぞれ、表2のペプチド1～16を添加した反応溶液の結果を示す。いずれも、ペプチド添加から20時間後には濃度依存的に細胞殺傷活性作用を示した。K L A K配列のペプチドの下流にH L A H配列のペプチドが連結されたペプチド1～8のほうが、H L A H配列のペプチドの下流にK L A K配列のペプチドが連結されたペプチド9～16よりも強い細胞殺傷活性作用を示した。さらに、ペプチド1～8の中では最短であるペプチド8は、最長であるペプチド1よりも細胞殺傷活性が強く、ペプチド9～16の中では最短であるペプチド16は、最長であるペプチド9よりも細胞殺傷活性が強かった。

【0063】

[実施例2]

実施例1において最も強い細胞殺傷活性作用を示したペプチド8をさらに短くし、子宮

10

20

30

40

50

内膜症細胞に対する細胞障害性の強さが最大となるように最適化した。

【0064】

具体的には、表3に示すアミノ酸配列からなる14種類のペプチドを合成し、A431-CNG B3-myc細胞に対する細胞障害性を比較した。これらの14種類のペプチドは、K L A K配列とH L A H配列部分をD-アミノ酸から、Z13ペプチド部分をL-アミノ酸で合成した。

【0065】

【表3】

ペプチド	KLAK-HLAH	Seq.	Seq. No.
8	14+7	KLAKLAK-KLAKLAK-HLAHLAH-VRRADNRPG	16
A1	14+6	KLAKLAK-KLAKLAK-HLAHLA-VRRADNRPG	25
A2	14+5	KLAKLAK-KLAKLAK-HLAHL-VRRADNRPG	26
A3	14+4	KLAKLAK-KLAKLAK-HLAH-VRRADNRPG	27
A4	14+3	KLAKLAK-KLAKLAK-HLA-VRRADNRPG	28
A5	14+2	KLAKLAK-KLAKLAK-HL-VRRADNRPG	29
A6	14+1	KLAKLAK-KLAKLAK-H-VRRADNRPG	30
B1	13+7	KLAKLAK-KLAKLA-HLAHLAH-VRRADNRPG	31
B2	12+7	KLAKLAK-KLAKL-HLAHLAH-VRRADNRPG	32
B3	11+7	KLAKLAK-KLAK-HLAHLAH-VRRADNRPG	33
B4	10+7	KLAKLAK-KLA-HLAHLAH-VRRADNRPG	34
B5	9+7	KLAKLAK-KL-HLAHLAH-VRRADNRPG	35
B6	8+7	KLAKLAK-K-HLAHLAH-VRRADNRPG	36
B7	7+7	KLAKLAK-HLAHLAH-VRRADNRPG	37

10

20

30

【0066】

実施例1と同様にして、各ペプチドの細胞殺傷活性を評価した。各ペプチドのA431-CNG B3-myc細胞に対する細胞殺傷活性の評価において、ペプチド8とペプチドA1～A6で処理した反応溶液の発光強度(RLU)の測定結果を図3に、ペプチド8とペプチドB1～B7で処理した反応溶液の発光強度(RLU)の測定結果を図4に示す。図中、「#8」は表3のペプチド8を添加した反応溶液の結果を示し、「A1」～「A6」とび「B1」～「B6」は、それぞれ、表3のペプチドA1～A6、B1～B6を添加した反応溶液の結果を示す。K L A K配列が14アミノ酸からなるペプチドA1～A6のうち、H L A H配列が4アミノ酸以下のペプチドA3～6は、ペプチド終濃度が75μMでもほとんど細胞殺傷活性を示さなかった(図3)。また、H L A H配列が7アミノ酸からなるペプチドB1～B7のうち、K L A K配列が11アミノ酸以下のペプチドB3～B7は、ペプチド終濃度が75μMでもほとんど細胞殺傷活性を示さなかった(図4)。また、ペプチドA2のみが、ペプチド8よりも強い細胞殺傷活性を示した。これらの結果から、エフェクターペプチドとしては、K L A K配列が14アミノ酸からなるペプチドとH L A H配列が5アミノ酸からなるペプチドとを連結させたペプチドが、最も高い細胞殺傷活性を示すことがわかった。

【0067】

40

[実施例3]

K L A KペプチドとH L A HペプチドとZ13ペプチドを連結したペプチドにおいて、構成するアミノ酸をD-アミノ酸とした場合とL-アミノ酸とした場合の細胞殺傷活性の強さを調べた。

【0068】

具体的には、表3に記載のペプチドA2(14アミノ酸からなるK L A K配列と5アミノ酸からなるH L A H配列の両方がD-アミノ酸からなる。ペプチド(14D+5D)ともいう。)と、ペプチド8のアミノ酸のうち、14アミノ酸からなるK L A K配列がD-アミノ酸からなり、5アミノ酸からなるH L A H配列がL-アミノ酸からなるペプチド(14D+5L)、ペプチド8のアミノ酸のうち、14アミノ酸からなるK L A K配列がL

50

- アミノ酸からなり、5アミノ酸からなるH L A H配列がD - アミノ酸からなるペプチド(14L + 5D)、ペプチド8のアミノ酸の全てがL - アミノ酸からなるペプチド(14L + 5L)の細胞殺傷活性の強さを、実施例1と同様にして調べた。なお、これらのペプチドのZ13ペプチド部分はいずれもL - アミノ酸のみからなる。

【0069】

各ペプチドのA431-CNGB3-myc細胞に対する細胞殺傷活性の評価において、各ペプチドで処理した反応溶液の発光強度(RLU)の測定結果を図5に示す。エスケープペプチドの全てがL - アミノ酸からなるペプチド(14L + 5L)の細胞殺傷活性が最も小さく、エスケープペプチドの全てがD - アミノ酸からなるペプチドA2(ペプチド(14D + 5D))の細胞殺傷活性が最も大きかった。これは、D - アミノ酸からなるペプチドのほうが、L - アミノ酸からなるペプチドよりもエンドソーム内や細胞質内で消化され難く、エンドソームエスケープ活性とアポトーシス誘導活性が充分に発揮されるためと推察された。
10

【0070】

[実施例4]

実施例2及び3で最も細胞殺傷活性が高かったペプチドA2の細胞殺傷活性について調べた。

【0071】

<生存細胞の定量的解析>

細胞培養用マルチディッシュに置いたカバーグラスに播いたA431-CNGB3-myc細胞に、ペプチドA2を終濃度が0(コントロール)、37.5、75、又は150μMとなるよう添加して培養した。ペプチド添加から24、48又は72時間後に、カバーグラスに接着しスプレッドしている細胞(生存細胞)数をカウントした。一視野当たりの生存細胞数(Cells/view)の測定結果を図6に示す。この結果、A431-CNGB3-myc細胞の生存細胞数は、添加したペプチドA2の濃度依存的かつ経時的に減少することが判明した。
20

【0072】

<アポトーシス誘導活性の解析>

細胞培養用マルチディッシュに置いたカバーグラスに播いたA431-CNGB3-myc細胞に、ペプチドA2を終濃度が0(コントロール)、37.5、75、又は150μMとなるよう添加して培養した。ペプチド添加から24、48又は72時間後に、ApopTag(登録商標)Fluorescein In Situ Apoptosis Detection Kitを用いてアポトーシスを検出した。図7に、ペプチド添加から48時間経過後の細胞に対してApop-Tag assayを行った結果を示す。図中、「Hoechst」は、Hoechst 33342 solutionによる核染色の結果を示す。この結果、添加したペプチドA2の濃度依存的に、Apop-Tag染色された細胞数が多くなっており、ペプチドA2によりアポトーシスが誘導されたことが確認された。
30

【0073】

[実施例5]

子宮内膜症モデルマウスに、実施例2及び3で最も細胞殺傷活性が高かったペプチドA2を投与し、子宮内膜症に対する治療効果を調べた。

【0074】

<ペプチドの腹腔内への単回投与>

A431-CNGB3-myc細胞を腹腔内に移植してから7日後の子宮内膜症モデルマウスに対して、イソフルラン麻酔下で、腹腔内に、37℃に温めた生理的食塩液0.5mLを入れてマッサージした直後に、ペプチドA2を生理食塩水に溶解させた溶液を腹腔内投与した。ペプチドA2は、マウスの体重当たりの投与量が0mg/10mL/kg(対照)、5mg/10mL/kg、又は10mg/10mL/kgとなるように投与した(n=3)。
40

【0075】

<ペプチドの腹腔内への複数回投与>

A431-CNGB3-myc細胞を腹腔内に移植してから7日後の子宮内膜症モデルマウスに対して、イソフルラン麻酔下で、腹腔内に、37℃に温めた生理的食塩液0.5mLを入れてマッサージした直後に、ペプチドA2を生理食塩水に溶解させた溶液を腹腔内投与した(1
50

回目投与）。その後、A431-CNGB3-myc細胞を腹腔内に移植してから8日後と9日後に、同様にしてペプチドA2溶液を投与した。つまり、ペプチドA2溶液を1日1回、合計3回投与した。ペプチドA2は、マウスの体重当たりの投与量が0mg/10mL/kg(対照)、2.5mg/10mL/kg、5.0mg/10mL/kg、又は7.5mg/10mL/kgとなるように投与した(n=3)。

【0076】

<腹膜の採取(採材)>

ペプチドA2を投与した子宮内膜症モデルマウスは、最終投与から24時間後又は48時間後に、イソフルラン麻酔下で放血死させ、腹膜を採取した。ATP測定用腹膜は、液体窒素で凍結後、測定までディープフリーザで保管した。病理標本作製用腹膜は、10%中性緩衝ホルマリンに浸漬して固定した後、冷蔵で保管した。

10

【0077】

なお、各マウスは放血死させる前に体重を測定した。ペプチドA2の投与量や投与回数にかかわらず、各マウスの体重に特に変化はなかった。

【0078】

<ATP量測定>

ATP量測定は、CellTiter-Glo(登録商標)アッセイキット(プロメガ社製)を用いて行った。凍結した腹膜の重量を測定し、凍結組織の10倍量のCellTiter-Glo bufferを加えてホモジナイズした後、遠心により上清を回収し、これをライセートとした。このライセートに2倍量のPBS及びライセートと同量の2×CellTiter Glo Reagentを加えて攪拌したものを反応溶液とし、この反応溶液を10分間室温で静置した。室温静置後の反応溶液の発光強度(RLU)を、Synergy H1ハイブリッドマルチモードマイクロプレートリーダー(BioTek社製)を用いて測定した。反応溶液の発光強度はATP量の指標であり、発光強度が小さいほど、ATP量が少なく、投与されたペプチドの細胞殺傷活性が強いことを示す。全ての試行はtriplicate(n=3)で測定し、その平均を各ペプチドの細胞殺傷活性として評価した。

20

【0079】

ペプチドA2を単回投与した子宮内膜症モデルマウスの腹膜の発光強度(RLU)の測定結果を図8に示す。また、ペプチドA2を3回繰り返し投与した子宮内膜症モデルマウスの腹膜の発光強度(RLU)の測定結果を図9に示す。図8及び図9に示す通り、単回投与と複数回投与のいずれのマウスにおいても、投与したペプチドA2の量依存的に腹膜の発光強度(RLU)が低下しており、腹膜のATP量が低下したことが確認された。腹膜のATP量の低下は、腹膜に移植されたA431-CNGB3-myc細胞の生存細胞数の減少を意味する。これらの結果から、ペプチドA2により、腹腔内のA431-CNGB3-myc細胞が殺傷されること、すなわち、ペプチドA2は、生体内環境において細胞殺傷効果を発揮することができ、特に子宮内膜症に対する治療薬として有用であること、がいえる。

30

【0080】

<TUREL染色>

10%中性緩衝ホルマリンで固定した病理標本作製用腹膜に対して、HE染色及びTUREL染色を行った。この結果、ペプチドA2投与群では、TUREL法(TdT-mediated dUTP nick end labeling)陽性であり(図示せず。)、ペプチドA2はアポトーシスを誘導し、細胞殺傷効果を示すことが確認された。

40

【0081】

[実施例6]

A431-CNGB3-myc細胞及び各種の子宮癌細胞に由来する細胞株に対する、ペプチドA2(ペプチド(14D+5D))の細胞殺傷活性作用を調べた。

癌細胞由来細胞株としては、ヒト子宮内膜腺癌由来のishikawa細胞、ヒト子宮内膜癌由来のSNG-II細胞、ヒト子宮体癌由来のHec-1A細胞、ヒト子宮内膜癌由来のRL95-2細胞を用いた。これらの細胞はA431-CNGB3-myc細胞と同様にして培養した。

【0082】

50

各細胞を処理するペプチドとしては、表4に示すアミノ酸配列からなる3種類のペプチドを用いた。これらの3種類のペプチドは、K L A K配列とH L A H配列部分をD-アミノ酸から、Z 1 3ペプチド部分をL-アミノ酸で合成した。

【0083】

【表4】

	KLAK-HLAH-Z13	Seq.	Seq. No.
A 2	14D+5D+Z13	KLAKLAK-KLAKLAK-HLAHL-VRRADNRPG	26
A 2-1	14D+Z13	KLAKLAK-KLAKLAK- VRRADNRPG	38
A 2-2	5D+Z13	HLAHL-VRRADNRPG	39

10

【0084】

96ウェルプレートに播いた各細胞に添加する各ペプチドの終濃度を、0(ペプチド無添加)、2.34、4.69、9.38、18.8、37.5、75.0、150.0、又は300.0 μMとした以外は実施例1と同様にして、各ペプチドの細胞殺傷活性を評価した。ペプチド無添加の反応溶液の発光強度(RLU)を100%とした場合の各反応溶液の相対発光強度(%)を相対ATP量(%)として算出した。算出結果を図10~14に示す。図中、「14D-Z13+5D-Z13」は、ペプチドA2-1とペプチドA2-2の両方を添加した反応溶液の相対ATP量を、「14D-Z13」は、ペプチドA2-1のみを添加した反応溶液の相対ATP量を、「5D-Z13」は、ペプチドA2-2のみを添加した反応溶液の相対ATP量を、「14D-5D-Z13」は、ペプチドA2のみを添加した反応溶液の相対ATP量(%)を、それぞれ示す。図10~14に示すように、ペプチドA2はA431-CNGB3-myc細胞のみならず、子宮癌細胞に由来する様々な細胞株に対しても細胞殺傷活性作用を有していることが確認された。また、K L A KペプチドとZ 1 3ペプチドの連結ペプチドとH L A HペプチドとZ 1 3ペプチドの連結ペプチドの両方で処理した細胞では、K L A KペプチドとZ 1 3ペプチドの連結ペプチドのみで処理した細胞及びH L A HペプチドとZ 1 3ペプチドの連結ペプチドのみで処理した細胞と同様に細胞殺傷活性作用はほとんど観察されないか、非常に弱かった。

20

【0085】

【実施例7】

A431細胞はヒト上皮様細胞癌由来の細胞株であることから、A431-CNGB3-myc細胞が腹腔に移植された子宮内膜症モデルマウスは、担癌マウスでもある。そこで、子宮内膜症モデルマウスの腹腔に、配列番号1で表されるアミノ酸配列からなるエフェクターペプチドとI F 7ペプチドを連結したペプチド(IFLLWQR-RR-KLAKLAK-KLAKLAK-HLAHL、配列番号40)(以下、「I F 7(RR)-(K+H)ペプチド」ということがある。)を投与し、癌細胞に対する細胞殺傷活性作用を調べた。I F 7(RR)-(K+H)ペプチドは、K L A K配列とH L A H配列部分をD-アミノ酸から、その他のペプチド部分をL-アミノ酸で合成した。

30

【0086】

<ペプチドの経尾静脈投与>

A431-CNGB3-myc細胞を腹腔内に移植してから14日後の子宮内膜症モデルマウスに対して、1日1回、6日間連続して、I F 7(RR)-(K+H)ペプチドを生理食塩水に溶解させた溶液50 μLを尾静脈から投与した。I F 7(RR)-(K+H)ペプチドは、マウスの体重当たりの投与量が0 μg / b o d y(対照)、10 μg / b o d y、又は50 μg / b o d yとなるように投与した。

40

【0087】

この結果、ペプチドを投与していない対照群(n=8)では、A431-CNGB3-myc細胞を腹腔内に移植してから24日後までにおける死亡個体数は1であり、生存率は88.9%であった。これに対して、I F 7(RR)-(K+H)ペプチドを10 μg / b o d y / day又は50 μg / b o d yとなるように投与した群(n=6)では、生存率は100%であった。また、試験終了時点において全てのマウスの腹腔の癌細胞(A431-CNGB3-myc細

50

胞)の広がりを調べたところ、対照群では癌細胞は腹膜全体に広がっていたが、IF7(RR)-(K+H)ペプチドを投与した群では、多くのマウスにおいて、癌細胞の広がりは比較的限局的であった。なお、各マウスの体重は、IF7(RR)-(K+H)ペプチドの投与量や投与回数にかかわらず、特に変化はなかった。これらの結果から、経静脈投与されたIF7(RR)-(K+H)ペプチドは、癌細胞に対する細胞殺傷活性作用を有し、抗癌剤として有用であることがわかった。

【0088】

[実施例8]

背中に腫瘍を形成させた担癌マウスに対して、実施例7で用いたIF7(RR)-(K+H)ペプチドを経静脈投与し、癌細胞に対する細胞殺傷活性作用を調べた。

10

【0089】

<ルシフェラーゼ遺伝子導入卵巣がん担癌皮下腫瘍マウス(OVCAR3-Lucマウス)>

マウスに移植する腫瘍組織は、ルシフェラーゼ遺伝子を導入した卵巣がん細胞株(OVCA R3-Luc細胞、他施設より移譲)を培養したもの用いた。OVCAR3-Luc細胞の培養は、RPM I medium 1640(11875-093、gibe by life technologies)を培養培地として、37℃、5容量%二酸化炭素環境下で行った。

【0090】

8週齢メスのSCIDマウス(C.B-17/lcr-scid/scid Jcl系統、日本クレア社より供給)の背部に、OVCAR3-Luc細胞約 1×10^6 個を移植して、OVCAR3-Lucマウスを作製した。

20

【0091】

<ペプチドの経尾静脈投与>

実施例7と同様にして、OVCAR3-Lucマウスに、1日1回、6日間連続して、IF7(RR)-(K+H)ペプチドを生理食塩水に溶解させた溶液50μLを尾静脈から投与した。IF7(RR)-(K+H)ペプチドは、マウスの体重当たりの投与量が0μg/body(対照)又は10μg/bodyとなるように投与した。

【0092】

<腫瘍組織の大きさの測定>

各マウスに対して発光イメージング検査を行い、背中の腫瘍のphotons数と腫瘍組織の大きさを経時的に測定した。

【0093】

30

(1) Photon数の測定

ルシフェリン・ルシフェラーゼ発光機構を利用し、in vivo発光イメージング装置(Xenogen IVIS-200、Caliper Corporation製)を用いて測定した。まず、OVCAR3-Lucマウスの腹腔内に、30mg/mLのD-ルシフェリンカリウム(126-05116、和光純薬工業社製)溶液100μLを投与した。投与から15分後に、当該マウスをin vivo発光イメージング装置で測定し、Photon数を計測した。

【0094】

(2) 腫瘍体積の測定

各OVCAR3-Lucマウスの背部の推定腫瘍体積(mm³)は、腫瘍の長径と短径から、下記式により求めた。なお、腫瘍の長径(mm)と短径(mm)は、ノギスを用いて測定した。

40

【0095】

$$[\text{推定腫瘍体積}(\text{mm}^3)] = [\text{長径}(\text{mm})] \times [\text{短径}(\text{mm})] \times [\text{短径}(\text{mm})] \times 1/2$$

【0096】

図15に、各マウスの背中の腫瘍のphotons数の増大率(%)の経時的变化を示し、図16に、各マウスの背中の腫瘍体積(mm³)の増大率(%)の経時的变化を示す。photons数の増大率及び腫瘍体積の増大率はいずれも、ペプチド溶液を投与開始日の前日の値を基準(100%)とした。図中、「treatment」は、ペプチド溶液を経静脈投与した処理期間を示す。図15に示すように、IF7(RR)-(K+H)ペプチドを投与したマウスでは、ペプチド処理期間には、photons数がほとんど増大せず

50

、また、ペプチド処理期間後の増大率も、対照群 (Saline) よりも小さかった。また、腫瘍体積は、ペプチド処理期間には、対照群と I F 7 (R R) - (K + H) ペプチド投与群に差はないが、当該処理期間経過後の増大率は、I F 7 (R R) - (K + H) ペプチド投与群のほうが明らかに小さかった。これらの結果から、I F 7 (R R) - (K + H) ペプチドの投与により、生体内の腫瘍組織を殺傷することができ、当該ペプチドは抗癌剤として有用であるといえる。

【 0 0 9 7 】

[参考例 2]

各種臓器の癌組織のパラフィン包埋切片を、抗 C N G B 3 抗体で免疫染色し、C N G B 3 の発現の有無を調べた。10

組織切片は、市販されているヒトの卵巣癌組織アレイ (Ovary cancer tissue array) (US Biomax社製) 4種のうちの2種類 (OV20811及びOV2088) と、各種臓器の癌組織アレイ (Multiple organ tumor tissue array) のうちの2種類 (FDA800a及びMC964a) を用いた。また、抗 C N G B 3 抗体は、市販されている抗体のうち、Biorbyt (Catalog No.orb1 56415BRT 100UG) (以下、「抗体orb」ということがある。) 及びOsenses (Code; OSC002 53W) (以下、「抗体253W」ということがある。) の2種類を用いた。

【 0 0 9 8 】

組織切片の免疫染色は以下の通りにして行った。まず、パラフィン包埋組織切片を、液状免疫実験用ブロッキング剤 (イムノプロック、DSファーマバイオメディカル社製) で30分間反応させて非特異的反応をブロッキングした後、T B S T (Tween 20含有トリス緩衝生理食塩水) による5分間の洗浄処理を2回行った。次いで、当該組織切片を、0.3%の過酸化水素水に浸漬させて5分間反応させ、内在性ペルオキシダーゼ活性のブロッキング処理を行った後、T B S T による5分間の洗浄処理を2回行った。続いて、当該組織切片を、抗 C N G B 3 抗体をREAL Antibody Diluent (Code S2022、Dako社製) で100倍に希釈した一次抗体溶液に浸漬させて室温で30分間反応させた後、T B S T による5分間の洗浄処理を2回行った。さらに、当該組織切片を、標識二次抗体 (EnVision+System-HRP 標識 Polymer 抗ウサギ抗体、Dako社製) と室温で30分間反応させた後、T B S T による5分間の洗浄処理を2回行った。その後、当該組織切片を、D A B 発色試薬 [D A B + Liquid (ラージサイズ)、RUO (K3468)、Dako社製] で5分間処理して発色させた。20。D A B 発色後の組織切片は、水洗した後、マイヤー・ヘマトキシリンで2分間処理して核を染色した後、封入した。30

【 0 0 9 9 】

ヒトの卵巣癌組織アレイのうちのOV20811の染色結果を表5～10に、OV2088の染色結果を表11～16に、それぞれ示す。各種臓器の癌組織アレイのうちのFDA800aの染色結果を表17、18に、MC964aの染色結果を表19～21に、それぞれ示す。表中、各抗 C N G B 3 抗体の欄が「+」は当該抗体で免疫染色された結果を、「-」は当該抗体で免疫染色されなかった結果を、それぞれ意味する。大部分の組織切片が抗 C N G B 3 抗体による免疫染色されており、C N G B 3 が発現していることがわかった。

【 0 1 0 0 】

【表5】

OV20811		Grade	Stage	orb	253W	
1	Serous adenocarcinoma	1	Ia	+	+	
2	Serous adenocarcinoma		I	-	-	
3	Adenocarcinoma (sparse)	-	Ia	+	+	
4	Serous papillary adenocarcinoma	2	II	+	+	
5	Serous papillary adenocarcinoma		Ia	-	+	
6	Mucinous papillary adenocarcinoma	1	Ic	-	+	
7	Mucinous papillary adenocarcinoma (fibrous tissue and blood vessel)	-	Ia	+	-	
8	Mucinous papillary adenocarcinoma			+	-	
9				-	-	
10				+	+	
11	1	IIa	+	+		
12		Serous papillary adenocarcinoma		Ic	+	+
13	2	Ib	+	-		
14		IIIc	+	+		
15			+	-		
16	3	IV	+	-		
17		Ic	+	+		
18		Serous papillary adenocarcinoma (carcinoma sparse necrosis)	IIIa	+	+	
19	Serous papillary adenocarcinoma	3	Ic	+	+	
20			Ib	+	+	
21		2		-	+	
22		IIb	+	+		
23		3	Ia	+	+	
24			IIb	+	+	
25			Ib	+	+	
26	Mucinous papillary adenocarcinoma			+	-	
27	3	Ia	+	+		
28		IIa	+	+		
29	2	Ib	+	+		
30		Ia	+	+		
31	Serous papillary adenocarcinoma	IIa	+	+		
32		-	Ib	+	+	
33		3	Ia	+	+	
34		2	IIIc	+	+	
35		2-3	II	+	+	
36	Mucinous papillary adenocarcinoma	2	I	+	+	
37	Mucinous papillary adenocarcinoma (tumoral necrosis)	-	Ib	-	-	

【0101】

【表6】

OV20811		Grade	Stage	orb	253W	
38	Serous papillary adenocarcinoma	3	IIa	+	+	
39			IV	+	+	
40			+	+		
41		2	Ib	+	+	
42		2-3	Ia	-	+	
43	Serous papillary adenocarcinoma (fibrous tissue and blood vessel)	-	IIIC	+	+	
44	Serous papillary adenocarcinoma	3	IV	+	+	
45	Mucinous papillary adenocarcinoma		IIIC	+	+	
46	Serous papillary adenocarcinoma		+	+		
47	Ia	+	+			
48		+	+			
49	-	IIIb	+	+		
50	3	Ia	+	+		
51		IIb	+	+		
52	Serous adenocarcinoma	2	II	+	+	
53	Serous papillary adenocarcinoma	3	Ia	+	+	
54			+	+		
55		2	IIa	+	+	
56	Mucinous papillary adenocarcinoma	3	Ia	+	+	
57	Serous papillary adenocarcinoma		II	+	+	
58	Serous adenocarcinoma		IIIC	+	+	
59	Serous papillary adenocarcinoma	3	Ib	+	+	
60	Serous papillary adenocarcinoma		IIIC	+	+	
61	Mucinous papillary adenocarcinoma with necrosis		Ia	+	+	
62	Serous papillary adenocarcinoma		IIa	+	+	
63			Ia	+	+	
64	-	IIa	+	+		
65		Serous adenocarcinoma	Ia	+	+	
66	Serous papillary adenocarcinoma	3	+	+		
67			+	+		
68			II	+	+	
69		-	Ib	+	+	
70			Ic	+	+	
71	Mucinous papillary adenocarcinoma	3	Ia	+	+	
72	Mucinous papillary adenocarcinoma (corpus albicans tissue)		+	+		
73	Serous papillary adenocarcinoma (fibrous tissue)	-	Ib	+	+	
74	Serous papillary adenocarcinoma	3	III	+	+	

【0 1 0 2】

【表7】

OV20811		Grade	Stage	orb	253W	
75	Serous papillary adenocarcinoma (ovary tissue)	3	Ic	-	+	
76	Serous papillary adenocarcinoma		IIa	+	+	
77			IIa	+	+	
78			IIb	+	+	
79	Mucinous papillary adenocarcinoma with necrosis		II	+	+	
80	Serous papillary adenocarcinoma		Ib	+	+	
81			Ib	+	+	
82	Serous papillary adenocarcinoma (ovary tissue)		II	+	+	
83	Serous papillary adenocarcinoma	3	Ia	+	+	
84	Serous papillary adenocarcinoma (chronic inflammation of fibrous tissue and blood vessel)		Ia	+	+	
85	Serous papillary adenocarcinoma	3	Ib	+	+	
86			I	+	+	
87			Ia	+	+	
88	Serous papillary adenocarcinoma with necrosis		I	+	+	
89	Serous papillary adenocarcinoma	2	II	+	+	
90			Ic	-	+	
91			Ib	+	+	
92	Mucinous papillary adenocarcinoma with necrosis		III	-	+	
93	Adenocarcinoma (sparse)	3	I	+	+	
94	Serous papillary adenocarcinoma		Ia	+	+	
95			Ib	+	+	
96	Mucinous papillary adenocarcinoma		IIa	-	+	
97	Mucinous adenocarcinoma		Ib	+	+	
89			Ia	+	+	
99	Adenocarcinoma		II	+	+	
100			2	Ia	+	
101	Endometrioid adenocarcinoma		1	Ib	+	
102	Endometrioid adenocarcinoma		1	II	-	
103	Endometrioid adenocarcinoma (tumoral necrosis)	1	II	-	-	
104	Endometrioid adenocarcinoma		1	II	+	
105	Endometrioid adenocarcinoma (tumoral necrosis)	-	Ic	-	-	

【0 1 0 3】

【表8】

OV20811		Grade	Stage	orb	253W	
106	Endometrioid adenocarcinoma	1	Ia	+	+	
107	Endometrioid adenocarcinoma (sparse)		IIa	-	+	
108			Ia	+	+	
109			I	-	+	
110				+	+	
111			Ib	+	+	
112			Ia	+	+	
113			IIa	+	+	
114			I	+	+	
115			Ia	+	+	
116		3	I	+	+	
117	Endometrioid adenocarcinoma	2	Ia	+	+	
118			I	+	+	
119			IIa	+	+	
120			IV	+	+	
121		2	Ic	+	+	
122			IIc	+	+	
123		3	Ia	+	+	
124			Ic	+	+	
125			Ib	+	+	
126			IIa	+	+	
127	Clear cell carcinoma	-	I	-	-	
128				+	+	
129	Clear cell carcinoma (sparse) with massive necrosis		IIIc	-	+	
130	Clear cell carcinoma (sparse) with necrosis		I	+	+	
131	Clear cell carcinoma			+	+	
132			I	+	+	
133	Clear cell carcinoma (tumoral necrosis)		II	-	-	
134	Clear cell carcinoma		Ic	+	+	
135			I	+	+	
136	Undifferentiated carcinoma		II	+	+	
137			Ia	+	+	
138	Squamous cell carcinoma from malignant transformation of teratoma	1	I	+	+	
139		2	Ia	+	+	
140			IIa	+	+	
141			IIIc	+	+	
142		3	Ia	+	+	
143				+	+	
144				+	+	

【0104】

10

20

30

40

【表9】

OV20811	Grade	Stage	orb	253W
145 Squamous cell carcinoma		Ib	+	+
146			+	+
147 Transitional cell carcinoma		IIIC	+	+
148			-	+
149		Ia	+	+
150			-	+
151		IV	-	+
152			-	-
153		Ic	-	+
154			-	+
155		Ib	-	+
156 Endodermal sinus carcinoma			-	+
157		I	-	+
158			-	+
159		II	+	+
160		Ib	-	+
161			-	+
162		II	-	+
163		Ib	-	+
164		IV	-	-
165			-	-
166		Ia	+	-
167			+	-
168		I	-	+
169		Ic	-	+
170		Ib	-	-
171 Granular cell tumor			-	-
172		I	-	+
173		Ia	-	+
174		IIIB	+	-
175		Ic	-	-
176			-	-
177		I	-	+
178			-	-

10

20

30

【0 1 0 5】

40

【表10】

OV20811	Grade	Stage	orb	253W
179	Granular cell tumor	Ib	+	-
180			-	-
181		Ia	-	-
182		II	-	+
183		Ib	N.T.	+
184		Ia	+	+
185		Ib	+	+
186		Ia	+	+
187			+	+
188			+	-
189	Dysgerminoma	IIb	+	-
190		Ia	-	-
191		I	-	+
192		Ia	-	-
193			+	+
194			-	-
195	Sertoli cell tumor	Ia	-	-
196			+	+
197			-	-
198		Ic	-	-
199		I	-	-
200	Theca cell tumor	Ia	-	-
201			-	-
202		Ib	-	+
203		III	-	-
204		Ia	-	+
205	Malignant theca cell tumor	Ib	-	-
206			-	-
207		I	-	-
208		Ia	-	-
			-	-

【0106】

【表 11】

OV2088		Grade	Stage	orb	253W
1	Serous papillary adenocarcinoma	1	Ia	+	+
2				+	+
3		2	Ib	+	+
4				-	-
5		1	Ia	-	+
6				-	+
7		2	Ib	+	+
8				+	+
9		1	Ia	-	-
10				-	-
11				-	+
12				-	+
13				-	-
14	Serous papillary adenocarcinoma (fibrous tissue and blood vessel)			-	-
15	Serous papillary adenocarcinoma	1	Ic	-	-
16				-	-
17	Serous adenocarcinoma	2	I	+	+
18				+	+
19	Serous papillary adenocarcinoma	1	Ia	+	+
20				-	+
21				-	+
22				+	-
23		2	Ic	-	+
24				+	+
25				-	-
26				-	-
27	Serous papillary adenocarcinoma	1	III	-	+
28				-	+
29				-	+
30				-	-
31				-	-
32				-	-
33		2	Ia	-	+
34				-	+
35	Serous adenocarcinoma with necrosis			-	-
36	Serous adenocarcinoma (sparse)			+	-
37	Serous papillary adenocarcinoma	1	II	+	+
38				+	+
39		2	Ib	+	+
40				+	-

【0107】

【表12】

OV2088		Grade	Stage	orb	253W
41	Serous adenocarcinoma (sparse)	2	Ib	-	-
42	Serous adenocarcinoma (fibrous tissue and blood vessel)	-		-	-
43	Serous adenocarcinoma	3	Ia	-	-
44		2		-	-
45		2		-	+
46		2		-	+
47		-		-	-
48		-		-	-
49	Serous adenocarcinoma	3	Ib	+	+
50		-		+	+
51		-		+	+
52		-		-	+
53	Serous papillary adenocarcinoma	3	Ia	-	+
54		-	Ia	-	+
55		2	II	+	+
56		2	II	+	+
57		3	Ib	-	+
58		3		-	+
59		-		+	+
60		-		+	-
61		2	III	-	-
62		2		-	-
63		-		+	+
64		-		-	+
65	Serous adenocarcinoma (necrotic tissue)	-	I	-	-
66		-		-	-
67		-		-	+
68		3		+	+
69	Serous papillary adenocarcinoma (fibrous tissue and blood vessel)	-	Ib	+	+
70		-	Ib	-	+
71		-	Ib	-	+
72		-	Ic	-	+
73		-	Ic	-	+
74		-	III	-	+
75		-	III	-	-
76		-	II	+	+
77		-	II	+	+
78		-	Ic	-	+
79		-	Ic	-	+
80		-	Ia	-	+

【0108】

【表 1 3】

OV2088		Grade	Stage	orb	253W	
81	Serous adenocarcinoma	3	IIc	+	+	
82				+	+	
83			Ia	+	+	
84				-	+	
85		2	Ib	+	+	
86	Serous adenocarcinoma (ovarian tissue)			-	+	
87	3	II	+	+		
88			+	+		
89		I	-	+		
90			-	+		
91		II	-	+		
92			-	+		
93		IV	+	-		
94			+	-		
95		II	-	+		
96			-	+		
97	IIa	IIa	-	+		
89			-	+		
99		Ia	-	-		
100			+	+		
101	Serous adenocarcinoma (chronic inflammation of fibrous tissue and blood vessel)	-	Ia	+	+	
102	Serous adenocarcinoma	3		+	+	
103	Serous adenocarcinoma (fibrous tissue and blood vessel)	-	Ic	+	+	
104				-	+	
105	Serous adenocarcinoma	3	Ic	+	+	
106				-	-	
107	Serous papillary adenocarcinoma		Ib	-	-	
108				-	-	
109	Serous adenocarcinoma		Ia	-	-	
110				-	-	
111	Serous adenocarcinoma (ovarian tissue)	-	Ib	-	+	
112				-	+	
113	Serous adenocarcinoma	3	Ia	+	-	
114				+	-	
115			I	-	-	
116				-	+	
117				-	-	
118			I	-	+	
119				-	+	
120				-	-	

【0 1 0 9】

【表 14】

OV2088		Grade	Stage	orb	253W
121	Serous adenocarcinoma with clear cell carcinoma	3	Ia	-	+
122				-	-
123		1	I	-	-
124	Mucinous papillary adenocarcinoma			-	-
125		2	Ic	-	-
126				-	+
127	Serous papillary adenocarcinoma	1-2	II	-	-
128				-	-
129		1	I	+	+
130				+	+
131	Mucinous papillary adenocarcinoma			+	+
132		1-2	Ia	+	+
133				+	+
134				-	-
135		2		-	-
136	Mucinous adenocarcinoma			-	-
137			I	-	-
138				-	-
139	Adenocarcinoma			-	-
140		3	Ia	-	-
141	Adenocarcinoma from malignant transformation of teratoma			-	-
142				-	-
143	Adenocarcinoma			-	-
144				-	-
145	Endometrioid carcinoma (sparse)			+	+
146				+	+
147	Squamous cell carcinoma from malignant transformation of teratoma (mature teratoma sparse)		IIIc	N.T.	N.T.
148				+	+
149	Squamous cell carcinoma from malignant transformation of teratoma		3	+	-
150				-	-
151	Squamous cell carcinoma			-	+
152				-	+
153	Squamous cell carcinoma from malignant transformation of teratoma			+	-
154				+	-
155			Ia	-	+
156				-	+
157	Endodermal sinus carcinoma			-	+
158				-	+
159			Ib	-	-
160				-	-

【0110】

【表 15】

OV2088		Grade	Stage	orb	253W
161	Endometrioid carcinoma	2	Ia	+	+
162				+	+
163				-	-
164				-	+
165				+	+
166				+	+
167			Ib	-	-
168				+	+
169				-	-
170				-	-
171	Granular cell tumor	-	Ia	-	-
172				-	-
173				-	-
174				-	-
175				-	+
176				-	+
177			Ia	+	-
178				+	-
179	Clear cell carcinoma	2	I	+	+
180				+	+
181				+	+
182				+	+
183		3	IIIc	+	+
184				-	-
185	Dysgerminoma	-	I	-	+
186				-	+
187			Ia	+	+
188				+	+
189			Ib	-	-
190				-	-
191				-	+
192				-	-
193	Immature teratoma	-	Ia	-	+
194				-	-
195			Ib	+	+
196				+	+
197				+	-
198	Strumal carcinoid (sparse)	2	Ib	+	-
199				+	+
200				+	N.T.

【0 1 1 1】

【表 1 6】

OV2088		Grade	Stage	orb	253W
201	Carcinosarcoma	-	Ia	-	-
202				-	-
203	Cellular fibroma		-	-	-
204				-	-
205	Embryonal carcinoma	-	Ia	-	-
206				N.T.	N.T.
207	Diffuse B-cell lymphoma		-	-	-
208				-	-

10

【0 1 1 2】

【表 17】

FDA800a			orb	253W
1	皮膚	Basal cell carcinoma of occipitalia skin	+	-
2		Squamous cell carcinoma of left chest wall	+	-
3	肺	Small cell carcinoma	-	-
4		Adenocarcinoma	+	-
5		Squamous cell carcinoma	-	+
6		Large cell carcinoma	+	+
7		Bronchoalveolar carcinoma	-	-
8		Spermatocytoma	+	-
9	精巣	Spermatocytoma	-	-
10		Embryonal carcinoma	+	+
11		Adenocarcinoma (Gleason grade:4; Gleason score:4+5)	+	+
12	前立腺	Rhabdomyosarcoma	-	-
13	胆囊	Adenocarcinoma	+	+
14		Adenosquamous carcinoma	+	-
15	小腸	Adenocarcinoma	+	-
16		Low grade malignant interstitialoma	-	+
17	脾臓	Duct Adenocarcinoma	+	+
18		Islet cell carcinoma	-	+
19	結腸	Adenocarcinoma	+	+
20		Low grade malignant interstitialoma	+	+
21	直腸	Adenocarcinoma	+	+
22		Low grade malignant interstitialoma	-	-
23		Malignant melanoma	+	+
24	食道	Squamous cell carcinoma	+	+
25		Adenocarcinoma	+	-
26	盲腸	Adenocarcinoma	+	+
27	舌	Squamous cell carcinoma	+	+
28	耳下腺	Adenoid cystic carcinoma	+	+
29	胃	Mucinous adenocarcinoma	+	+
30	肝臓	Hepatoblastoma	+	-
31		Hepatocellular carcinoma	+	+
32	乳房	Ductal carcinoma in situ	+	+
33		Invasive ductal carcinoma	+	+
34		Ductal carcinoma in situ	+	-
35		Medullary carcinoma	N.T.	N.T.
36	子宮	Adenocarcinoma endometrium	+	+
37		Clear cell carcinoma with necrosis (sparse)	+	+
38		Leiomyoma	-	-
39		Squamous cell carcinoma	+	+
40	子宮頸	Endocervical type adenocarcinoma	+	+

10

20

30

40

【0113】

【表 18】

FDA800a			orb	253W
41	卵巢	Mucinous adenocarcinoma	-	+
42		Serous adenocarcinoma	+	+
43	縫隔	Thymoma (type B3)	+	+
44	甲状腺	Medullary carcinoma	-	-
45		Papillary carcinoma	+	+
46	脳	Atypical meningioma	-	+
47		Malignant ependymoma of right occipital lobe	-	-
48		Anaplastic oligodendroglioma with calcification (sparse)	-	-
49		Pantmorphic glioblastoma of right occipital lobe	+	-
50		Medulloblastoma of cerebellum	+	-
51	膀胱	Transitional cell carcinoma	-	-
52		Low grade malignant leiomyosarcoma	+	-
53	腎臓	Transitional cell carcinoma	-	+
54		Papillary renal cell carcinoma	-	-
55		Clear cell carcinoma	+	+
56	リンパ節	Diffuse B-cell lymphoma	+	-
57		Diffuse B-cell lymphoma of right thigh	-	-
58		Diffuse B-cell lymphoma of mandible	-	-
59		Diffuse B-cell lymphoma of spleen	-	-
60		Hodgkin's lymphoma of left clavicle	-	-
61	軟部組織	Leiomysarcoma of chest wall	-	-
62		Embryonal rhabdomyosarcoma of left leg	-	-
63	後腹膜	Rhabdomyosarcoma	-	-
64		Primitive neuroectodermal tumor	-	-
65	腹壁	Clear cell sarcoma	+	+
66	後腹膜	Neuroblastoma	-	-
67	腹腔	Mucinous liposarcoma	-	-
68	骨盤腔	Chordoma	+	+
69	軟部組織	Neurofibroma of right low back	N.T.	N.T.
70	骨盤腔	Synovial sarcoma of right chest wall	-	-
71	骨	Osteosarcoma of right femur	-	-
72	腹膜	Malignant mesothelioma	-	-

【0114】

【表19】

MC964a			orb	253W
1	大脳	Astrocytoma	+	-
2		Anaplastic oligogendroglioma	-	-
3		Malignant ependymoma	+	-
4		Astrocytoma	+	-
5		Astrocytoma	+	-
6		Glioblastoma	+	+
7	食道	Squamous cell carcinoma (sparse)	+	+
8		Squamous cell carcinoma (sparse)	+	+
9		Squamous cell carcinoma	+	+
10	胃	Adenocarcinoma	-	-
11		Adenocarcinoma	+	+
12		Interstitialoma	+	+
13	肝臓	Hepatocellular carcinoma	+	+
14		Cholangioma	+	+
15		Hepatoblastoma	+	+
16	小腸	Adenocarcinoma	+	+
17		Diffuse B-cell lymphoma	-	-
18		Interstitialoma	+	+
19	結腸	Adenocarcinoma	+	+
20		Interstitialoma	-	+
21		Diffuse B-cell lymphoma	-	-
22	直腸	Adenocarcinoma	+	+
23		Interstitialoma	+	+
24		Interstitialoma	+	-
25	膵臓	Islet cell carcinoma	+	+
26		Adenocarcinoma	+	+
27		Adenocarcinoma	+	+
28	大網	Metastatic adenocarcinoma	+	+
29		Metastatic dysgerminoma	-	+
30		Interstitialoma	-	-
31	肺	Small cell undifferentiated carcinoma	-	-
32		Small cell undifferentiated carcinoma	-	-
33		Atypical carcinoid	+	-
34		Squamous cell carcinoma	+	+
35		Adenocarcinoma	+	+
36		Squamous cell carcinoma	+	+

【0115】

10

20

30

40

【表20】

MC964a			orb	253W
37	子宮頸部	Squamous cell carcinoma	+	+
38		Squamous cell carcinoma	+	+
39		Squamous cell carcinoma	+	+
40	子宮	Endometrioid adenocarcinoma	+	+
41		Endometrioid adenocarcinoma	+	+
42		Clear cell carcinoma	-	+
43	乳房	Invasive lobular carcinoma	+	-
44		Invasive ductal carcinoma	-	+
45		Cystosarcoma phyllodes	-	-
46	卵巣	Serous adenocarcinoma	-	-
47		Serous adenocarcinoma	-	+
48		Serous adenocarcinoma	+	+
49	脾臓	Diffuse B-cell lymphoma	+	-
50		Diffuse non-Hodgkin's lymphoma	-	-
51		Diffuse B-cell lymphoma	+	+
52	前立腺	Adenocarcinoma (Gleason grade:3; Gleason score:3+4)	+	+
53		Adenocarcinoma (Gleason grade:3; Gleason score:3+3)	+	+
54		Adenocarcinoma (Gleason grade:3; Gleason score:2+3)	-	+
55	精巣	Seminoma with necrosis	-	+
56		Diffuse B-cell lymphoma	-	-
57		Embryonal carcinoma	+	+
58	腎臓	Clear cell carcinoma	-	+
59		Clear cell carcinoma	-	+
60		Sarcomatoid carcinoma	-	-
61	膀胱	Transitional cell carcinoma	+	+
62		Mucinous adenocarcinoma	+	+
63		Leiomyosarcoma	+	+

【0116】

【表 2 1】

MC964a			orb	253W
64	リンパ節	Hodgkin's lymphoma of neck	+	+
65		Hodgkin's lymphoma of neck	-	+
66		Diffuse B-cell lymphoma of left groin	-	-
67		Diffuse B-cell lymphoma of light elbow joint	-	-
68	縦隔	Diffuse T-cell lymphoma of mediastinum	-	-
69	腸間膜	Diffuse B-cell lymphoma of mesentery	+	-
70	骨	Osteosarcoma of left leg	+	+
71		Osteosarcoma of right femur	-	+
72		Osteosarcoma of right femur	-	+
73		Dedifferentiation chondrosarcoma of pars sacralis	-	-
74		Well-differentiated chondrosarcoma of right femur	+	+
75		Mesenchymal chondrosarcoma of pars sacralis	+	-
76	皮膚	Squamous cell carcinoma of cheek	+	+
77	舌	Squamous cell carcinoma of lip	+	+
78	鼻	Squamous cell carcinoma of nose	+	+
79	舌	Squamous cell carcinoma of pharynx	+	+
80	喉頭	Squamous cell carcinoma of larynx	+	+
81		Squamous cell carcinoma of larynx	+	+
82	咽頭	Diffuse B-cell lymphoma of pharynx	-	-
83	喉頭	Squamous cell carcinoma of larynx	+	+
84	鼻	Squamous cell carcinoma of nasopharynx	-	-
85	舌	Squamous cell carcinoma	+	+
86		Embryonal rhabdomyosarcoma	-	+
87		Mucoepidermoid carcinoma	+	+
88	脂肪組織	Mucoid liposarcoma of left leg	+	+
89	線維組織	Isolated fibroma of chest wall	-	-
90		Fibrosarcoma of left forearm	+	+
91	甲状腺	Medullary carcinoma	+	+
92		Papillary carcinoma	+	+
93		Diffuse B-cell lymphoma	-	-
94	皮膚	Malignant melanoma of anus margin	+	+
95		Basal cell carcinoma of scalp	-	-
96		Squamous cell carcinoma of left chest wall	+	+

10

20

30

【図1】

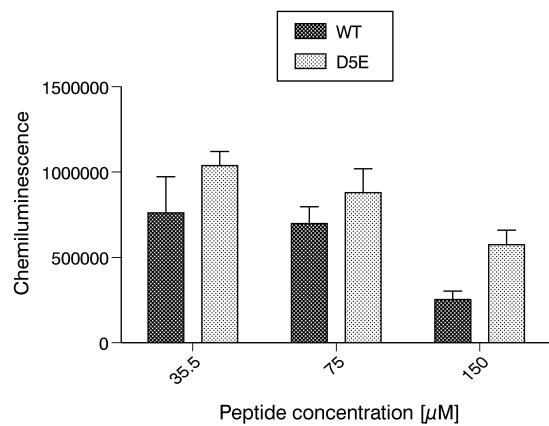


図1

【図2】

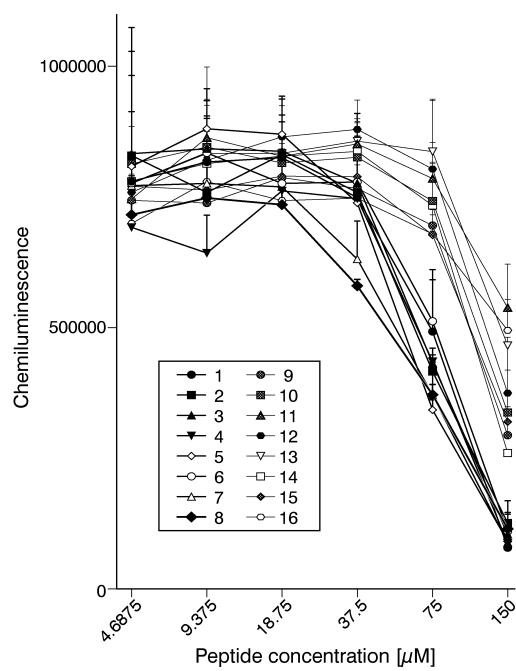


図2

【図3】

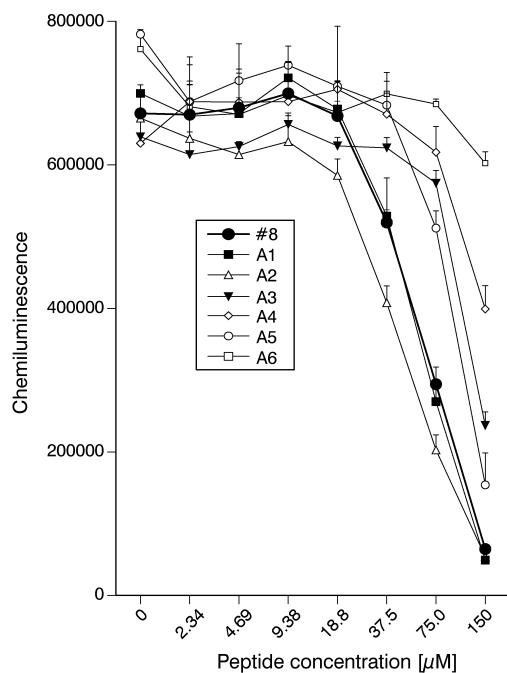


図3

【図4】

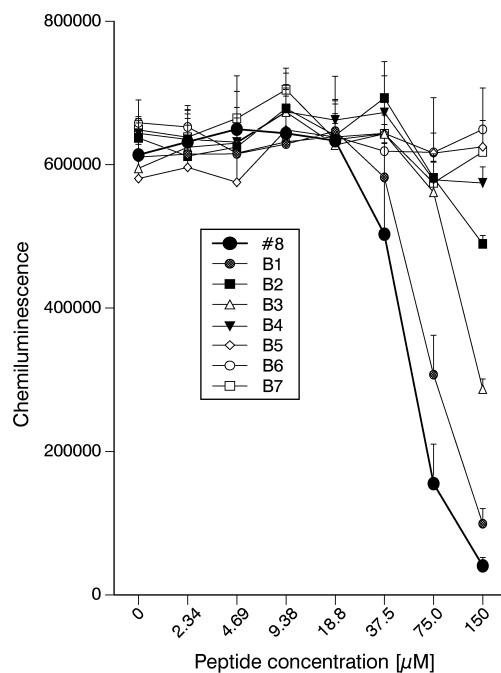


図4

【図5】

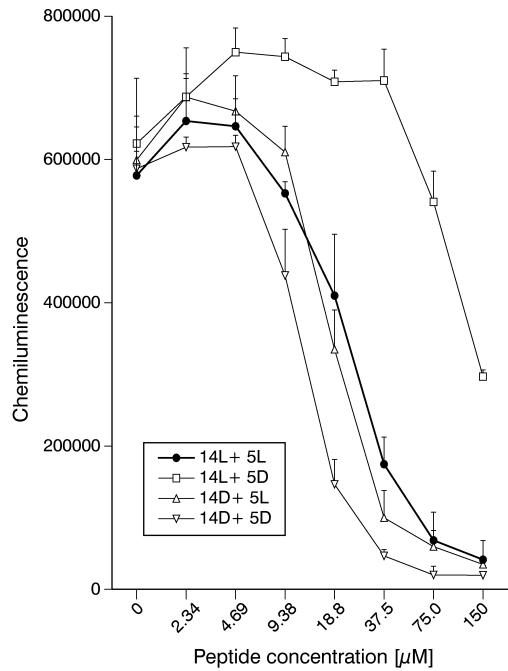


図5

【図6】

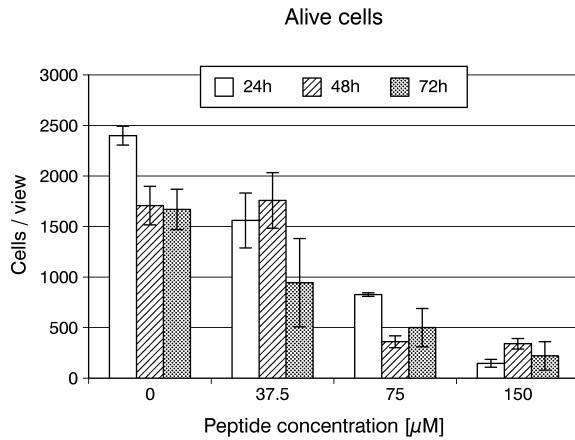


図6

【図7】

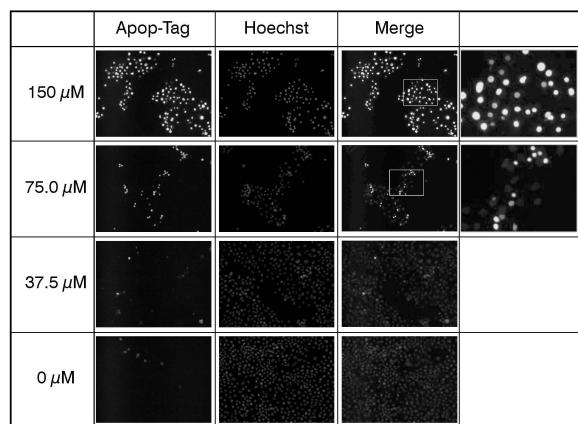


図7

【図8】

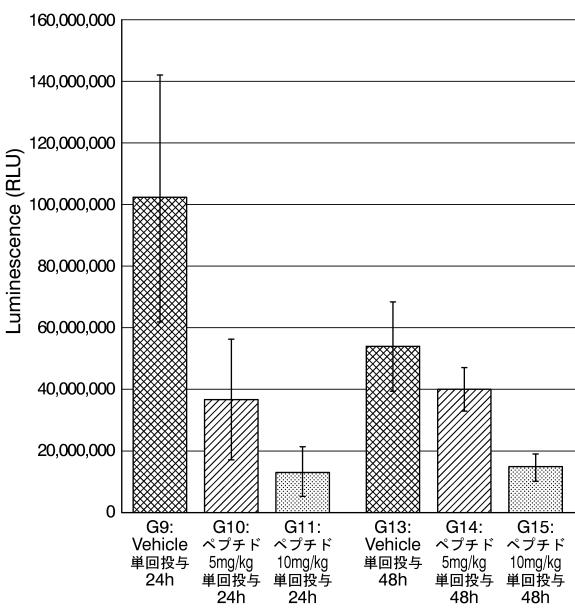


図8

【図9】

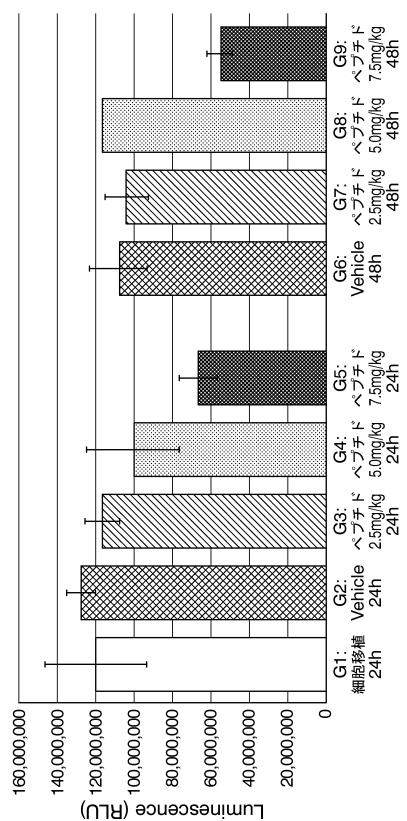


図9

【図10】

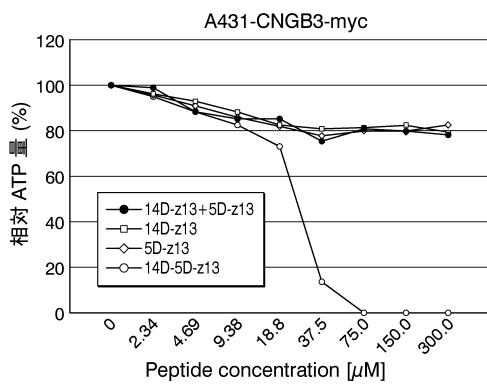


図10

【図11】

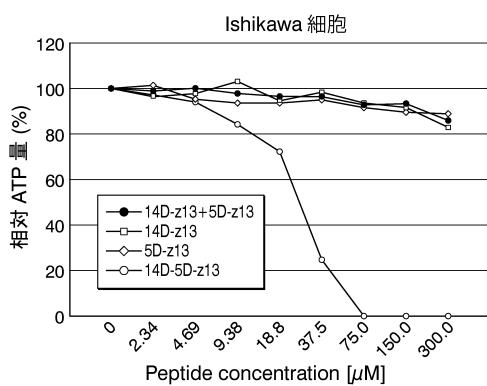


図11

【図12】

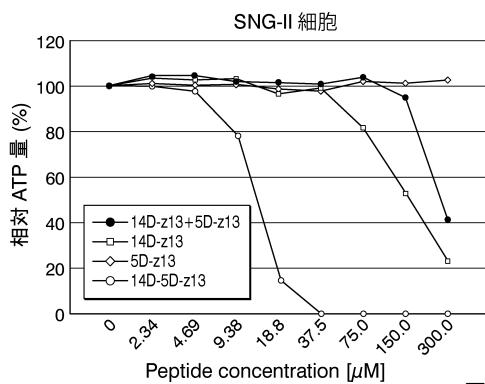


図12

【図14】

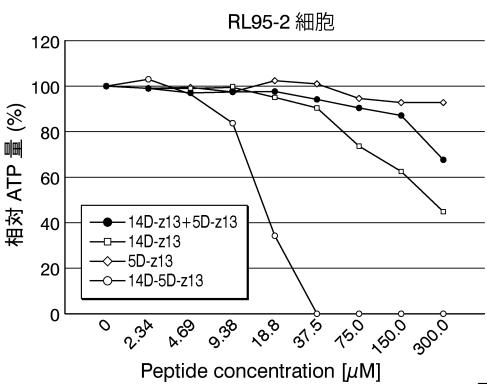


図14

【図13】

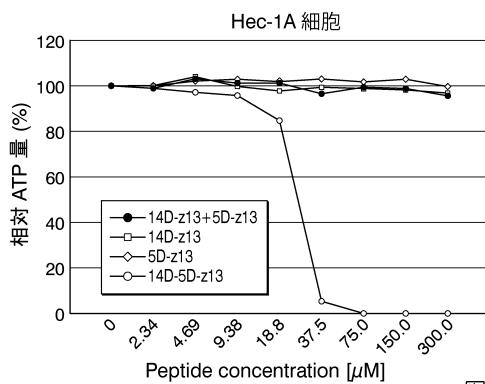


図13

【図15】

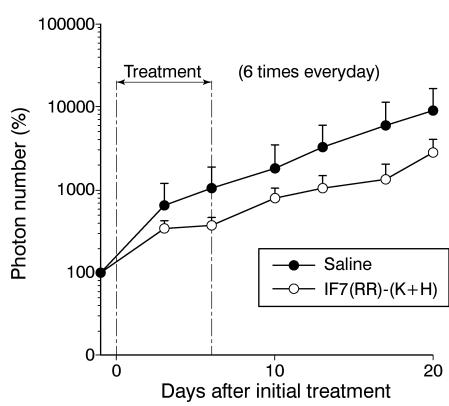


図15

【図 1 6】

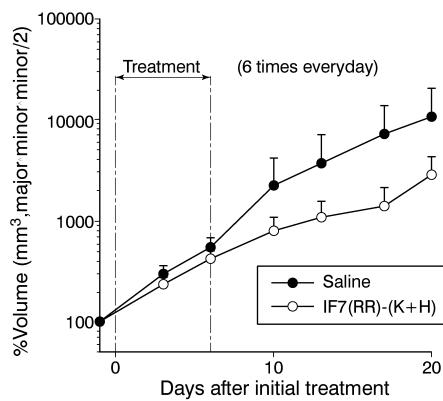


図 1 6

【配列表】

0006613499000001.app

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 0 5
C 0 7 K 19/00 (2006.01)	C 0 7 K 19/00 Z N A
C 0 7 K 7/08 (2006.01)	C 0 7 K 7/08

(72)発明者 金山 尚裕
静岡県浜松市東区半田山一丁目20番1号 国立大学法人浜松医科大学内

(72)発明者 小野寺 雄一郎
静岡県浜松市東区半田山一丁目20番1号 国立大学法人浜松医科大学内

(72)発明者 福田 道子
茨城県つくば市東1-1-1 国立研究開発法人産業技術総合研究所つくばセンター内

(72)発明者 野中 元裕
茨城県つくば市東1-1-1 国立研究開発法人産業技術総合研究所つくばセンター内

審査官 参鍋 祐子

(56)参考文献 米国特許出願公開第2016/0145308 (U.S., A1)
杉原 一廣 ほか, 子宮内膜症に対するペプチド治療薬の探索, 第32回日本DDS学会学術集会
プログラム予稿集, 2016年, p.170, 2-C-20
柴田 俊章 ほか, 糖鎖をmimicするペプチドを用いた抗腫瘍薬, 日本産科婦人科学会雑誌 (Acta Obstetrica et Gynaecologica Japonica), 2016年, 第68巻第2号, p.858, P3-14-1, I
SSN:0300-9165
SUGIHARA, K. et al., Development of pro-apoptotic peptides as potential therapy for peritoneal endometriosis, NATURE COMMUNICATIONS, 2014年, Vol.5:4478, DOI: 10.1038/ncomms5478, pp.1-9, ISSN:2041-1723

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K	3 8 / 1 0
A 6 1 K	4 7 / 6 4
A 6 1 K	4 7 / 6 5
A 6 1 P	1 5 / 0 0
A 6 1 P	3 5 / 0 0
A 6 1 P	4 3 / 0 0
C 0 7 K	7 / 0 8
C 0 7 K	1 9 / 0 0
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 I)	
C a p l u s / 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)	