

ペプチドを用いる “からだにやさしい”

新しい医療技術の開発研究

細胞膜を透過する性質をもつ

ペプチドの“がん”への応用

腫瘍病理学部では患者の皆様との協力のもと、がん細胞やがん組織の形の特徴やその発生の原因、転移のしくみなどを実際の病気とのかかわりを視野に入れて日々研究を進めています。

さらに最近、これらの基礎研究で得られた情報を生かしながら、「ペプチド」という小さなアミノ酸分子を用いた「従来にない新しい」からだにやさしい”
診断法や治療法開発のための基盤技術の研究も患者の皆さんへの還元をめざして精力的に行っています。

ペプチドとは？？

アミノ酸がいくつか結合した物質が**ペプチド**です。アミノ酸が2個結合したものが「ジペプチド」、3個結合したものが「トリペプチド」、数十個結合したもので「オリゴペプチド」です。それ以上大きいものは“タンパク”と総称されています。このようなアミノ酸が短く結合したものがペプチドですが、**アミノ酸単独とは違ったユニークな性質や生理機能が明らかになりつつあり、研究が進められています。**

最近では商業でもよく見かけるように、様々な種類のペプチドが健康食品や特保(特定保健用食品)といわれる食品として飲み物や食べ物、サプリなどにさかんに取り入れられています。

ペプチドは、**消化吸収や分解がよく、また副作用の少ない、からだに負担の少ない物質**なのです。

ペプチドを成分に取り入れた食品がたくさん登場！

血圧が高めの方に



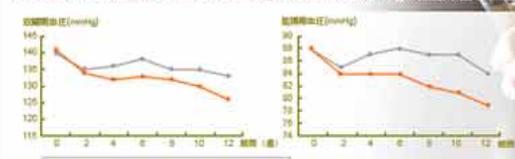
サントリー ゴマペプ茶

厚生労働省許可
特定保健用食品

毎日、続けて飲むために、味にこだわったカロリーゼロの無糖茶です。
美味しく飲んで、血圧コントロールに役立つ特定保健用食品です。

1日1本で、手軽に血圧コントロール

血圧コントロールに役立つ成分として、サントリーが目にしたのが、ロイシン、バリン、チロシン3つのアミノ酸で構成されるゴマペプチドです。
サントリーは、長年のゴマ研究から、このゴマペプチドを発見し、高めの血圧をコントロールし明らかにしました。
血圧が高めの方が「ゴマペプ茶」を1日1本飲用した場合、飲用4週間で血圧の低下がみられ、さらに12週間後には、最高血圧で13mmHg、最低血圧で5mmHgの血圧の低下が確認されました。



血圧コントロールに役立つ成分として、サントリーが目にしたのが、ロイシン、バリン、チロシン3つのアミノ酸で構成されるゴマペプチドです。

血圧が高めの方が「ゴマペプ茶」を1日1本飲用した場合、飲用4週間で血圧の低下がみられ、さらに12週間後には、最高血圧で13mmHg、最低血圧で5mmHgの血圧の低下が確認されました。

小林製薬の通信販売

イワシペプチド&紅麹



塩辛いものがお好みの方には、イワシのたんぱく質由来のペプチドと紅麹を配合しました。塩分が気になる方にはおすすめです。

イワシペプチド & 紅麹セット

2,625円
(本体価格 2,500円)

■内容量	… 300mg×90粒(約30日分) <タブレット>	■全配合イワシペプチド	… 0.082g
■1日の目安	… 3粒	■紅麹	… 0.014g
		■栄養成分	… 0.079g
		■エネルギー	… 0.1g
		■たんぱく質	… 0.25~2.5mg
		■脂質	
		■糖質	
		■食物繊維	
		■ナトリウム	

森永ペプチドミルク E赤ちゃん

▶E赤ちゃんは母乳に近いもうひとつの育児用ミルクです ▶E赤ちゃんの特長 ▶全商品写真 ▶別のミルクへの切り替えは？ ▶ミルクの選び方 ▶ミルクの作り方 ▶特定原材料について ▶原材料名 ▶ご使用上の注意



森永ペプチドミルク E赤ちゃん

すべての牛乳たんぱく質を消化吸収のよいペプチドとしています。(ミルクアレルギー疾患用ではありません)

母乳が不足したとき、新生児期から安心してお使いいただけるミルク(乳児用調製粉乳)です。

- この商品のQ&A
- この商品を使ったレシピ

E赤ちゃんは母乳に近いもうひとつの育児用ミルクです

赤ちゃんにとって最も良い栄養は母乳です。ママやパパがアレルギー体質を持っている赤ちゃんにもいばんいばん母乳です。でも、足りないとき、こまるのはミルクのこと。「いままでのミルクでいいから。」「ミルクアレルギー疾患用のミルクはどうか？でもミルクアレルギーになったわけでもないし…」こんなママ、パパに安心していただける、もうひとつの育児用ミルクが「E赤ちゃん」です。「E赤ちゃん」は平成6年からたくさんの赤ちゃんやママの笑顔を守り、これからも赤ちゃんのすくすくやさしく応援していきます。

すべての牛乳たんぱく質を消化吸収のよいペプチドにしています

栄養成分ははぐくみと同様です

- ラクトフェリン
- DHA+アラキドン酸(ARA)
- 2種類のオリゴ糖
- ビタミン、ミネラル

栄養ははぐくみと同じ

ペプチドだからやさしいね



母乳に近い栄養成分です。「E赤ちゃん」は母乳(特に初乳)に多く含まれ、赤ちゃんの健康と発育に重要なたんぱく質であるといわれているラクトフェリンを消化物として配合しています。



大きなたんぱく質はミルクアレルギーの原因になることがあります。「E赤ちゃん」はこの大きなたんぱく質を、すべて小さなたんぱく質「ペプチド」にし、消化吸収に配慮しています。(ただし、ミルクアレルギー疾患用ではありません。)

たんぱく質	… 0.082g
脂質	… 0.014g
糖質	… 0.079g
食物繊維	… 0.1g
ナトリウム	… 0.25~2.5mg

ペプチドの持つ利点



からだが異物として処理しにくい。
(からだを受け入れやすい。)

体内で分解されやすく、いつまでも残らない。

自由に、すぐに、デザインできたり、変えたりできる。
(通常の医薬の開発に比べて、開発費が安く、さらに
手間がかからず、早い。)

がん新医療技術のもとになる細胞膜透過ペプチドの開発

約10兆種類のさまざまな配列のペプチドを含む溶液

ペプチドは蛍光
で光るように
細工しておく。

この液をがん細胞に
ふりかける！



がん細胞に良好に
取り込まれる
ペプチドが
あるかも？



よく取り込まれるペプチドが多く含まれる
濃縮液に変えて、作業を繰り返していく。



光っている細胞だけ
集めて、中に入っている
ペプチドをしらべる。



光っている
細胞があるか、
顕微鏡で覗いて
チェックする。

細胞を洗う。
(細胞に取り込まなかった
余分なペプチドを除くため。)

がん細胞選択的透過性 人工配列CPPs

正常ヒト皮膚
線維芽細胞

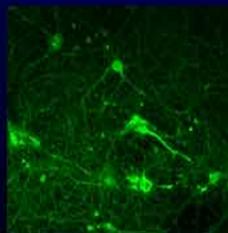
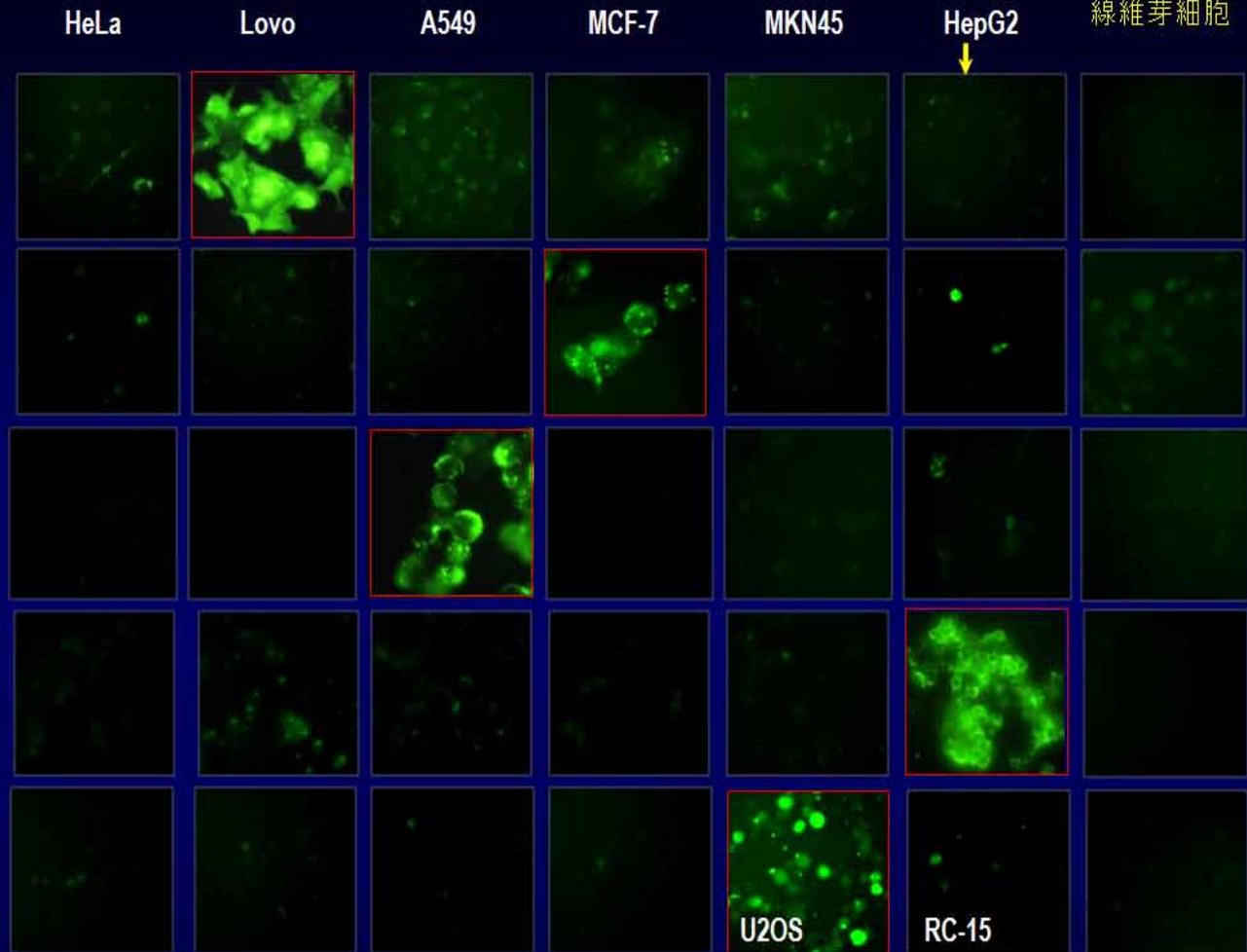
大腸がん選択的

乳がん選択的

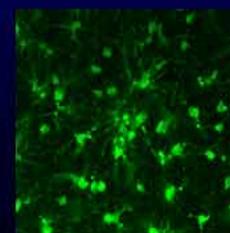
肺がん選択的

肝細胞癌選択的

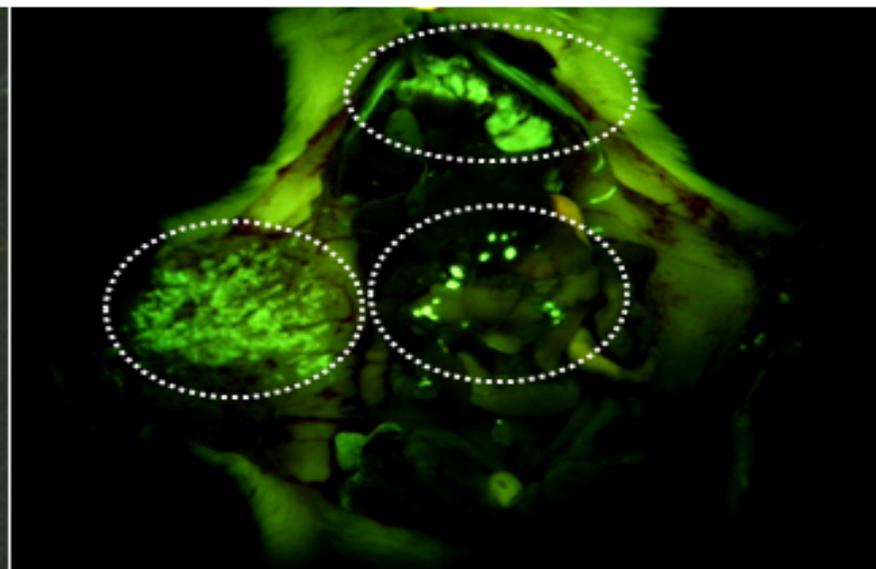
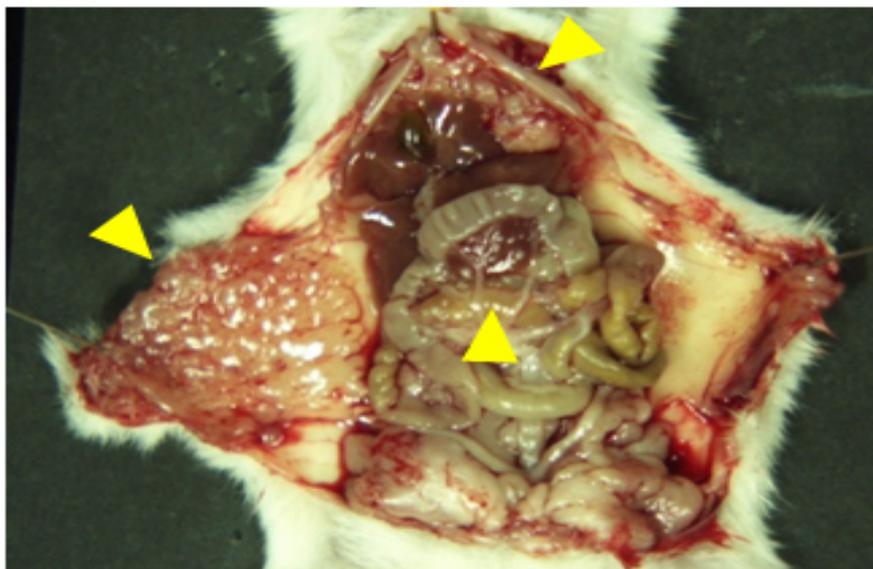
骨肉腫選択的



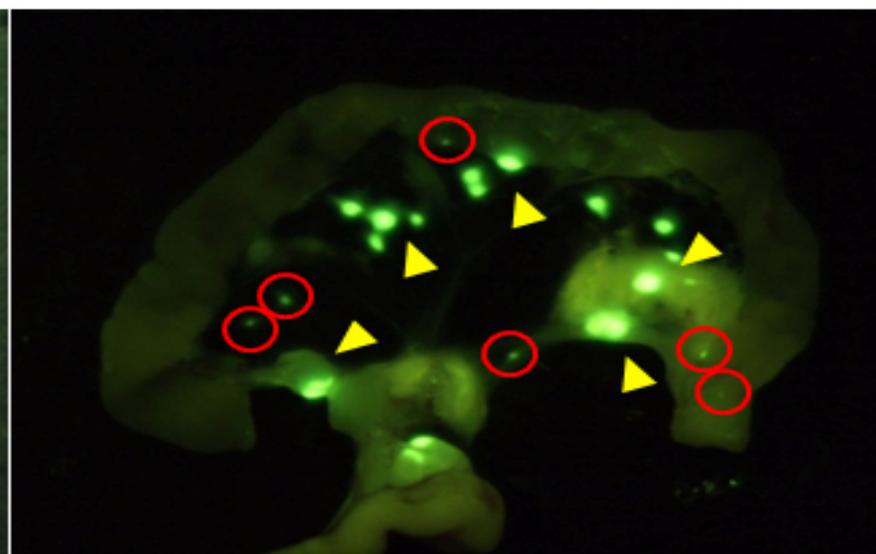
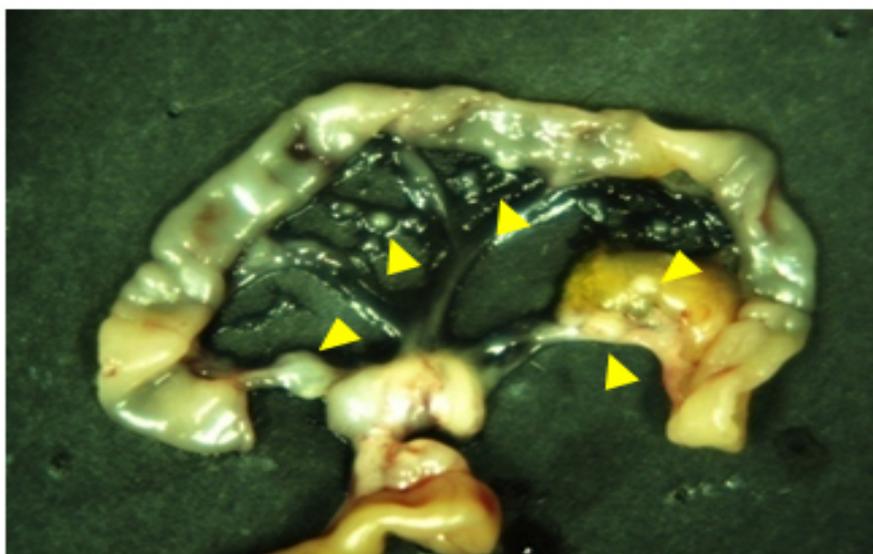
神経細胞
選択的



グリア
選択的



腹腔内にばらまかれたほとんどの転移を検出する！



腸管膜に発生したごく初期のがん転移を描き出す！

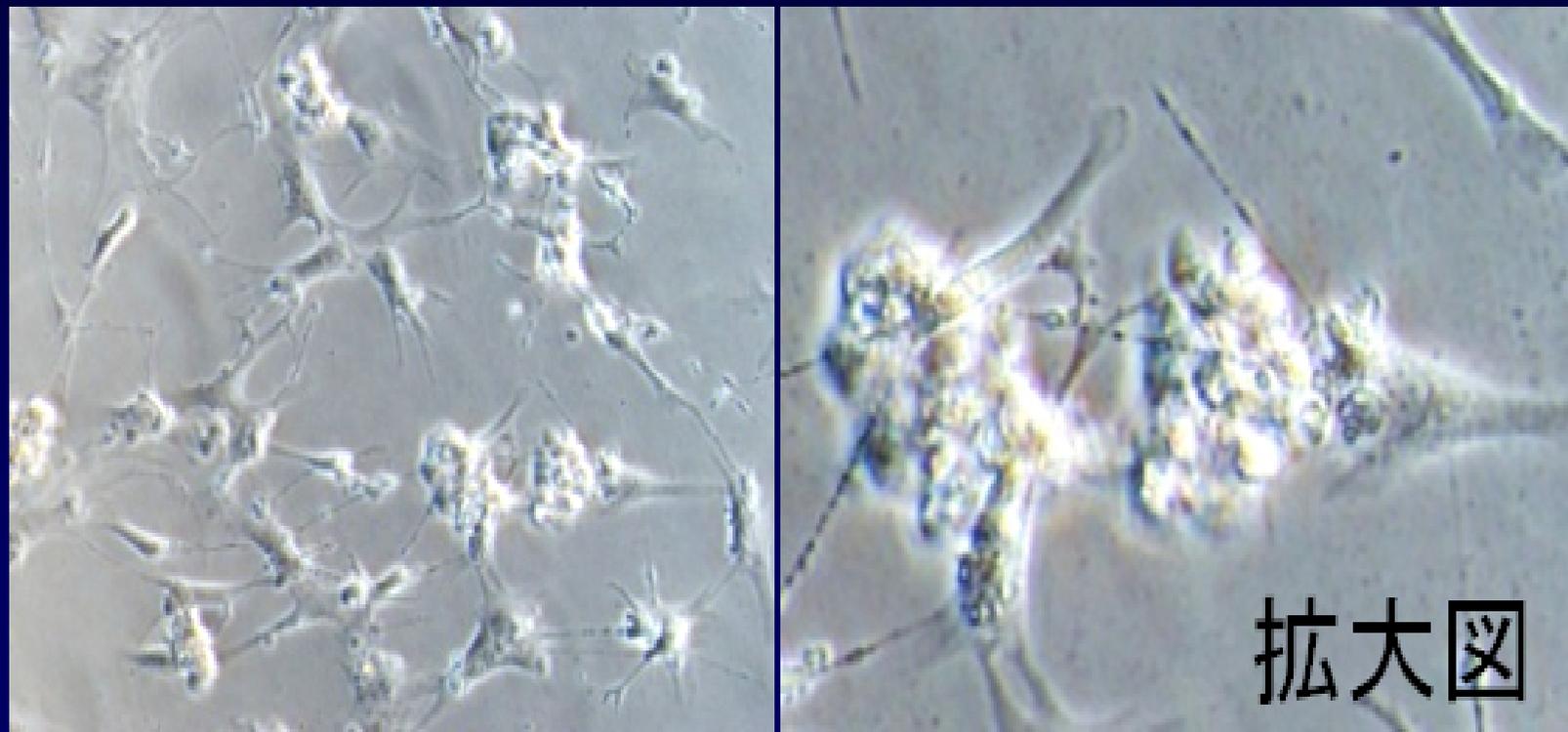
当研究室におけるペプチド研究の流れ

10兆種類以上の違った配列をもつペプチドのプールから、特定の種類のがん細胞に効率よく取り込まれる(透過する)ペプチドを分離する作業。

の作業で得られたいろいろな種類のヒトがん細胞に高効率で取り込まれるペプチド
(例は、大腸がん、乳がん、肺がん、肝がんなどに良く取り込まれるもの。)

がん細胞を検知したり、たたいたりする
道具に使う。(例: 下左図と下右図)

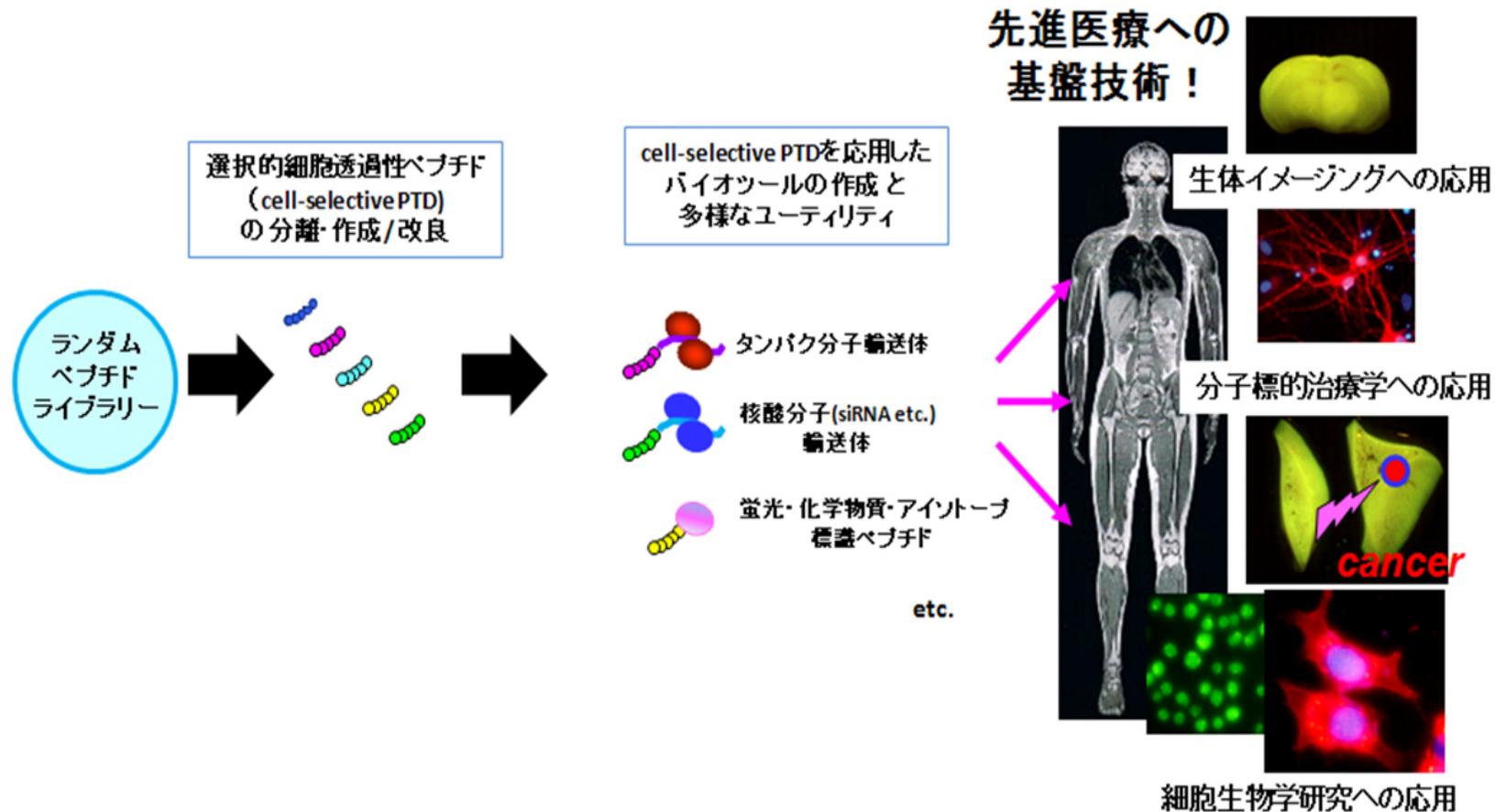
透過性ペプチドに細工を施して
大腸がん細胞に潜り込ませ、
効率良くがん細胞をやっつける！



診断・検査治療技術へ！

がん細胞透過性ペプチドのさまざまな用途と期待される将来性（右まとめ図）。

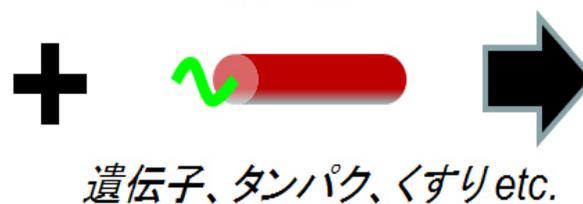
我が国の患者の皆様のための先進がん医療の開発と発展に向けて、ペプチド医療技術を確立すべく研究を進めていきます。



がんの種類に最適な取り込み機能ペプチド



後ろに目的の物質をつけると、必要なものをがん細胞だけに運べる！



特定のがんに最も有効な輸送システム



胃がんに対する分子標的治療

近年、我が国においても上皮成長因子受容体(EGFR)に変異のある肺がんやHER2に遺伝子増幅のある乳がんなどに対して低分子阻害薬(イレッサ)や抗体薬(ハーセプチン、アービタックス、アバスチン)を用い、がん細胞や腫瘍血管を特異的に叩く分子標的治療が導入され、生存率の向上に寄与しています。しかし**胃がんにおける分子標的治療**の研究は遅れており、臨床では未だ使われていません。私たちはHER2を高発現する胃がん細胞を本邦において初めて樹立するなど、胃がんに対する新しい分子標的治療の開発を行っています。

1 従来の抗癌剤とのちがい

- ・従来の抗癌剤は細胞のDNA合成や細胞分裂に関与する分子に直接作用するため正常細胞も障害し、重篤な副作用を引き起こす。
- ・分子標的治療薬は細胞増殖や血管新生に関わる増殖因子や受容体など発現異常をきたした特定の分子を阻害するため副作用が軽度である。

2 種類

- ・低分子化合物;チロシンキナーゼ阻害剤等 イレッサなど
- ・モノクローナル抗体;ハーセプチン(HER2抗体)、アービタックス(EGFR抗体)、アバスチン(VEGF抗体)など

3 作用機序

- ・イレッサ(Iressa)は低分子阻害薬の代で、ATPと競合阻害することによりEGFRの細胞内キナーゼ活性を阻害し、下流の増殖シグナルをブロックして、がんの増殖を抑えます(図1右)。
- ・ハーセプチンはHER2の細胞外ドメインに結合し、HER2の分解を促進し増殖シグナルを抑制したり、抗体依存性細胞障害によりNK細胞などの免疫細胞を活性化し、がん細胞を殺します(図1左)。

図1 分子標的薬の種類と作用機序

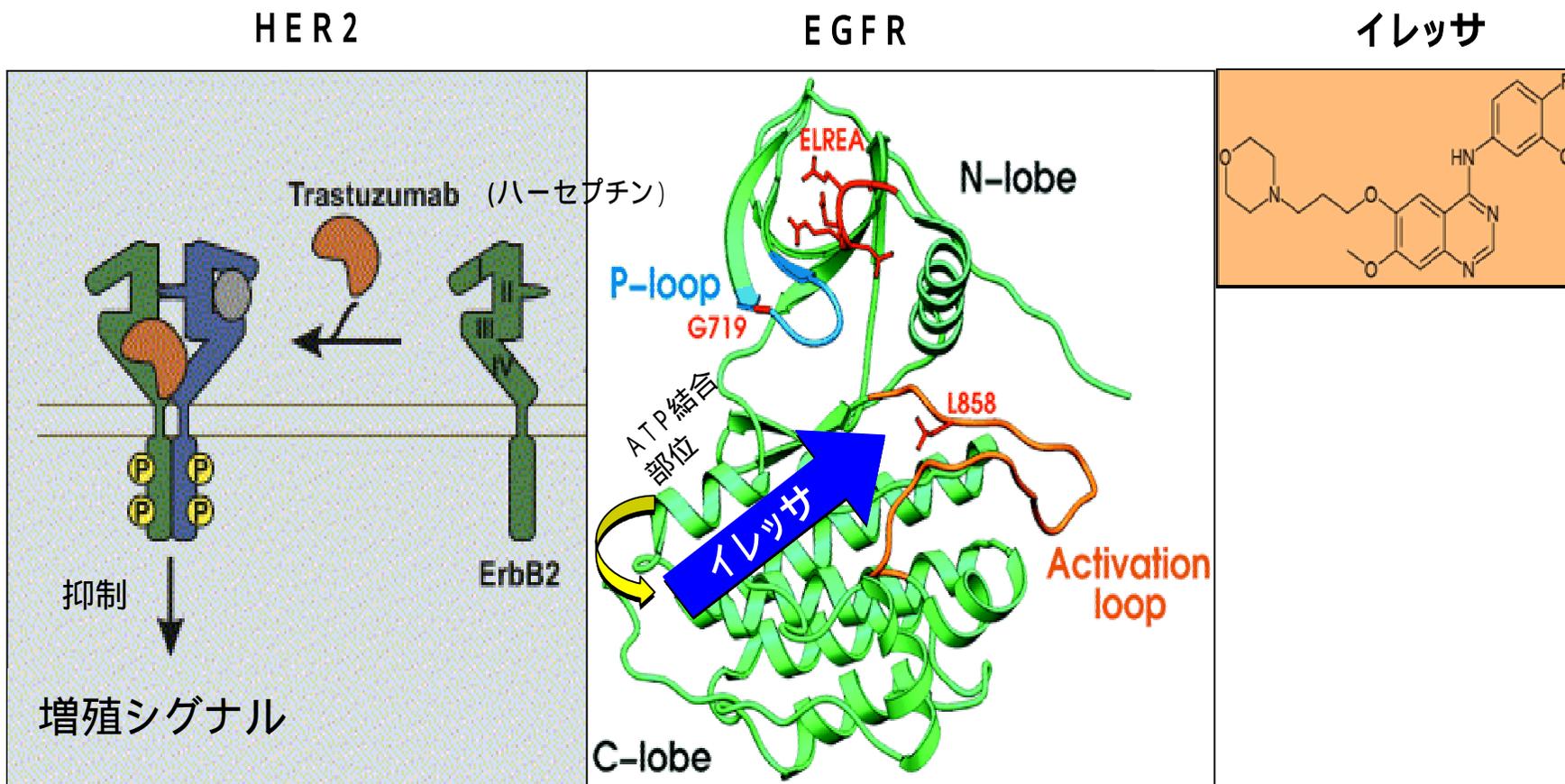


表1 我が国で使われている分子標的()

低分子化合物

A チロシンキナーゼ阻害剤

・イマチニブ(グリベック)

Bcr - AblおよびKITチロシンキナーゼ阻害剤であり、慢性骨髄性白血病、消化管間質腫瘍(GIST)の治療に使用される。

・ゲフィチニブ(イレッサ)

上皮成長因子受容体(EGFR)チロシンキナーゼ阻害剤であり、非小細胞肺癌の治療に使用される。

・スニチニブ(SU11248, スーテント)

PDGFRキナーゼ、VEGFRキナーゼ、KITキナーゼを阻害剤するマルチキナーゼ阻害剤。GISTや腎癌の治療に使用される。

・ラパチニブ(GW572016, タイケルブ)

EGFRとHER2/neuの双方を阻害する二重チロシンキナーゼ阻害剤であり、HER2過剰発現乳癌に対し使用される。

B Rafキナーゼ阻害薬

・ソラフェニブ(BAY43-9006, ネクサバル)

Rafキナーゼ、PDGFRキナーゼ、VEGFRキナーゼ、KITキナーゼを阻害剤するマルチキナーゼ阻害剤。腎癌や肝細胞癌に対し保険適応があり、乳癌に対しても臨床試験中。

表2 我が国で使われている分子標的()

抗体医薬

免疫グロブリン製剤で、抗原抗体反応を利用して特定の分子の機能を阻害する。また、ADCC (抗体依存性細胞介在性障害作用)やCDC (補体依存性細胞障害作用)が治療効果の関与しているものもある。

A キメラ抗体

可変領域はマウス由来であるが、その他の定常領域をヒト由来の免疫グロブリンに置換したもの。

・リツキシマブ(リツキサン)

抗CD20抗体であり、B細胞性非ホジキンリンパ腫やB細胞性白血病に使用される。

・セツキシマブ(アービタックス)

抗上皮成長因子受容体(EGFR)抗体であり、大腸癌、頭頸部癌に使用される。

B ヒト化抗体

可変領域のうちごく一部のみがマウス由来で、その他をヒト由来としたもの。免疫原性キメラ抗体よりもさらに低減する。

・トラスツズマブ(ハーセプチン)

抗HER2抗体であり、乳癌の治療に使用される。

・ベバシズマブ(アバスチン)

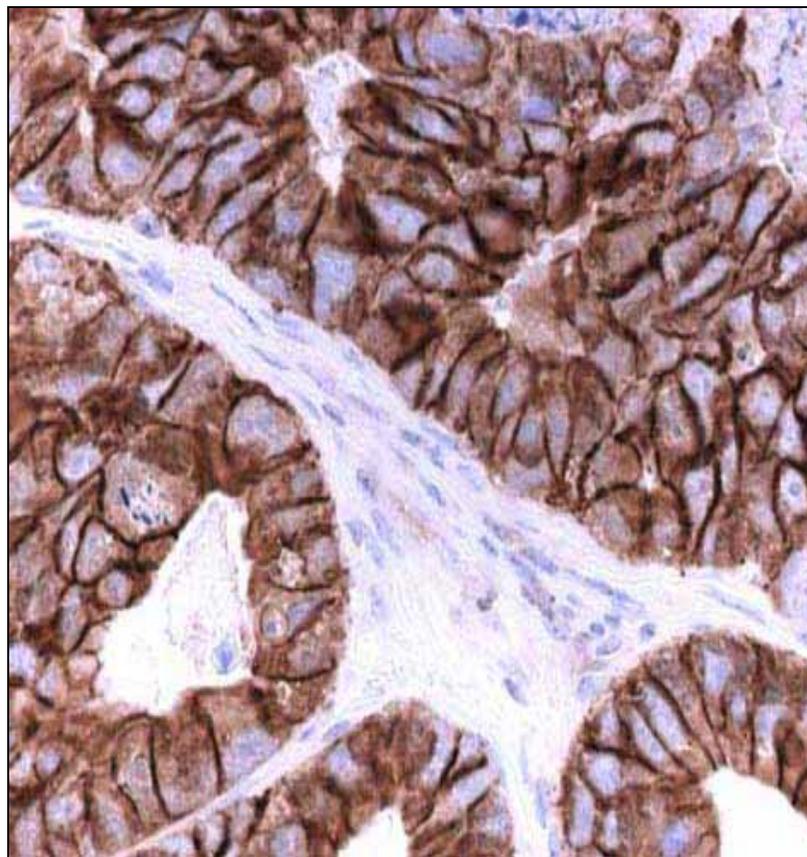
抗血管内皮細胞増殖因子(VEGF)抗体であり、大腸癌、非小細胞肺癌、乳癌の使用される。

実験

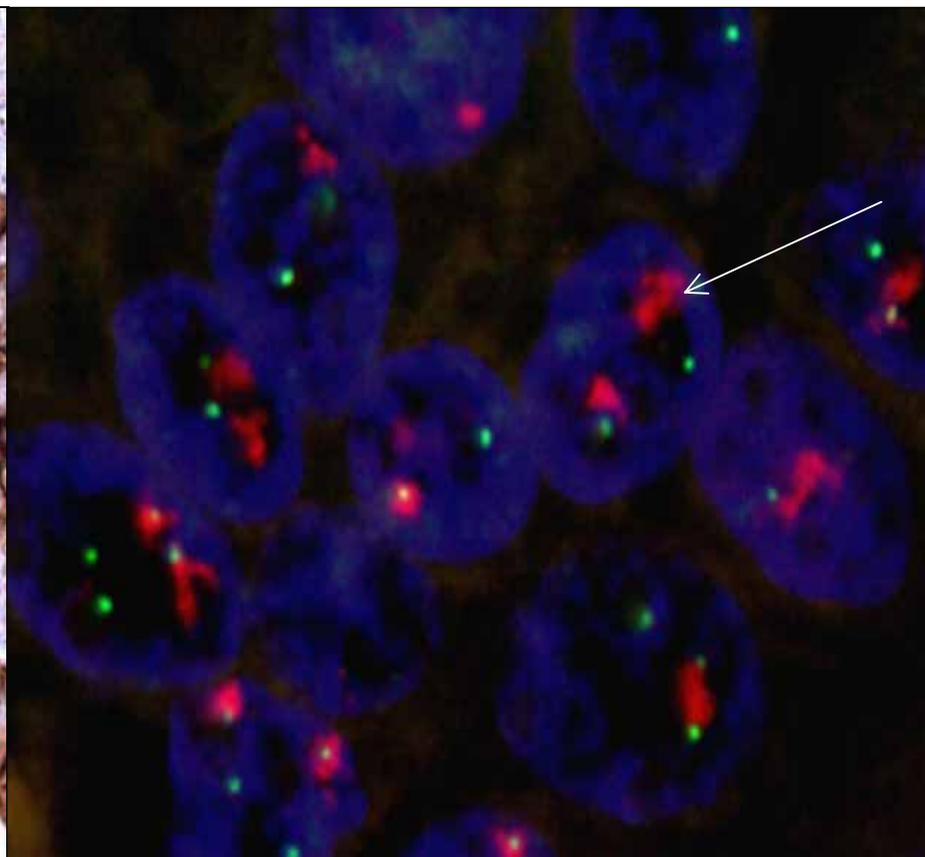
胃がんでは10-20%の頻度でHER2が高発現していることが知られています。私たちは腹膜転移症例の原発巣(20.5%)に比べ、肝転移症例の原発巣では49.1%に発現を認め、血行性転移症例で有意に高い頻度でHER2が高発現していることを見出しました。

私たちはこの胃がんの肝転移巣からHER2の遺伝子増幅のある日本人由来の細胞株を我が国で初めて樹立し(GLM-1)、新しい分子標的治療薬であるタイカーブ(Lapatinib)の抗腫瘍効果を明らかにしました。(図3,4)

図2 当教室で樹立したHER2高発現胃癌細胞株
(GLM-1)



免疫染色法;細胞膜が強陽性(3+)



FISH法;遺伝子増幅を示す。

図3 分子標的薬の抗腫瘍効果

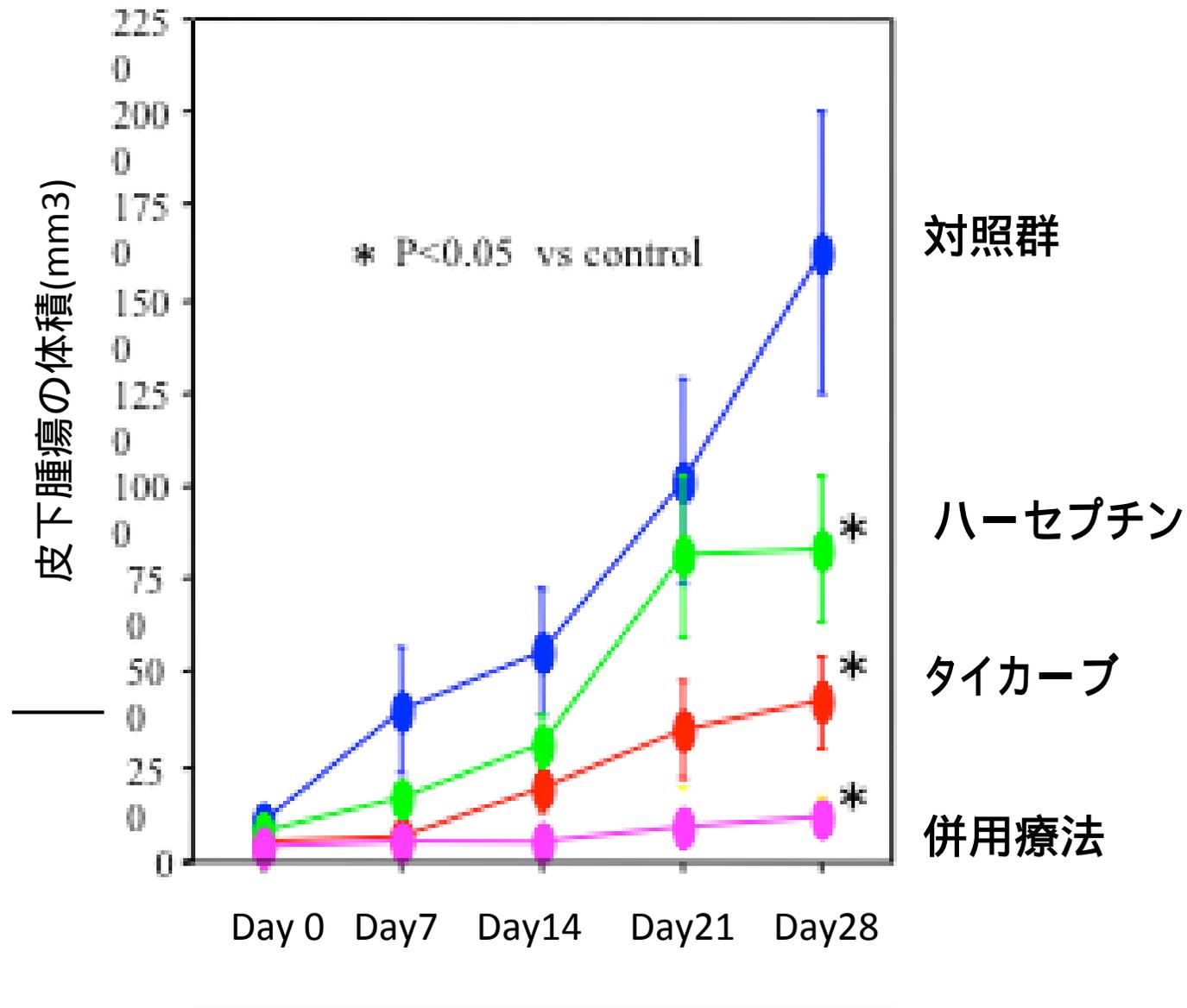
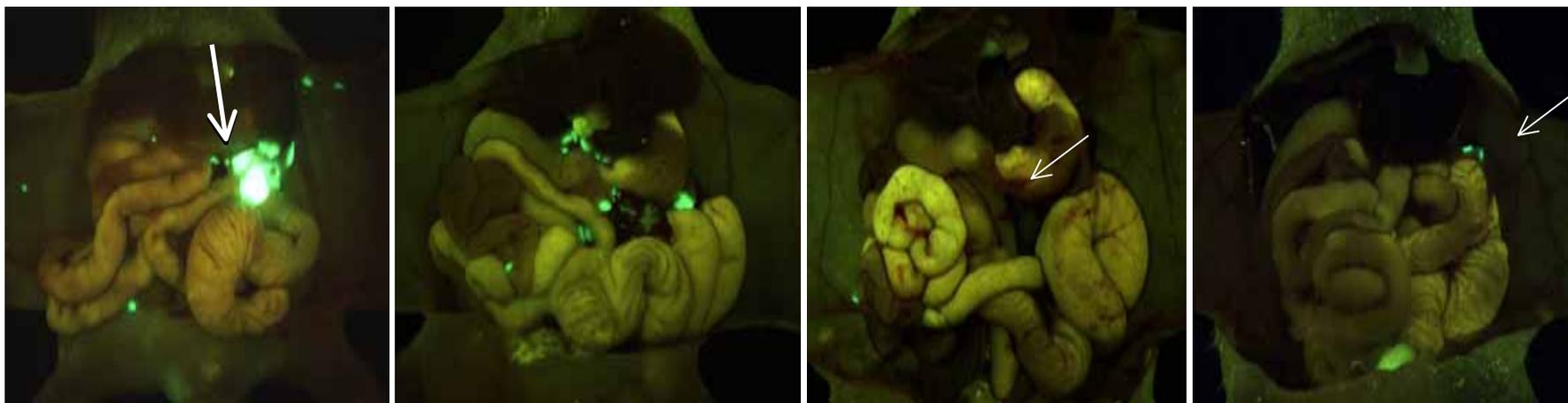


図4 分子標的薬の転移抑制効果



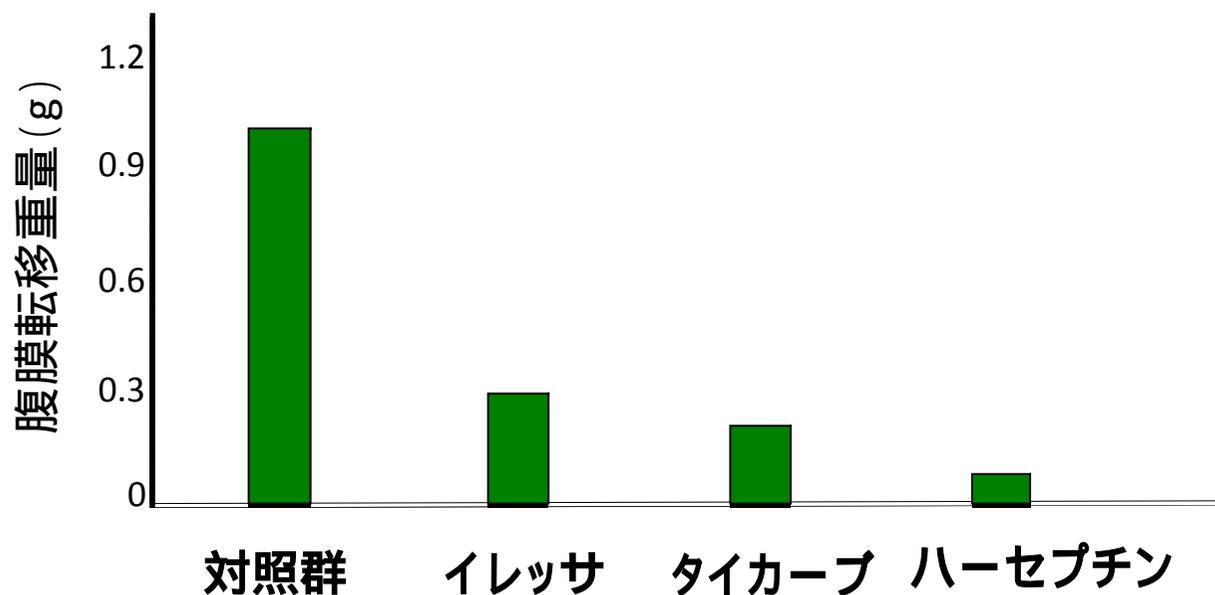
対照群

イレッサ

タイカーブ

ハーセプチン

矢印(緑色蛍光)はGFP遺伝子を導入した胃癌細胞による腹膜転移を示す。

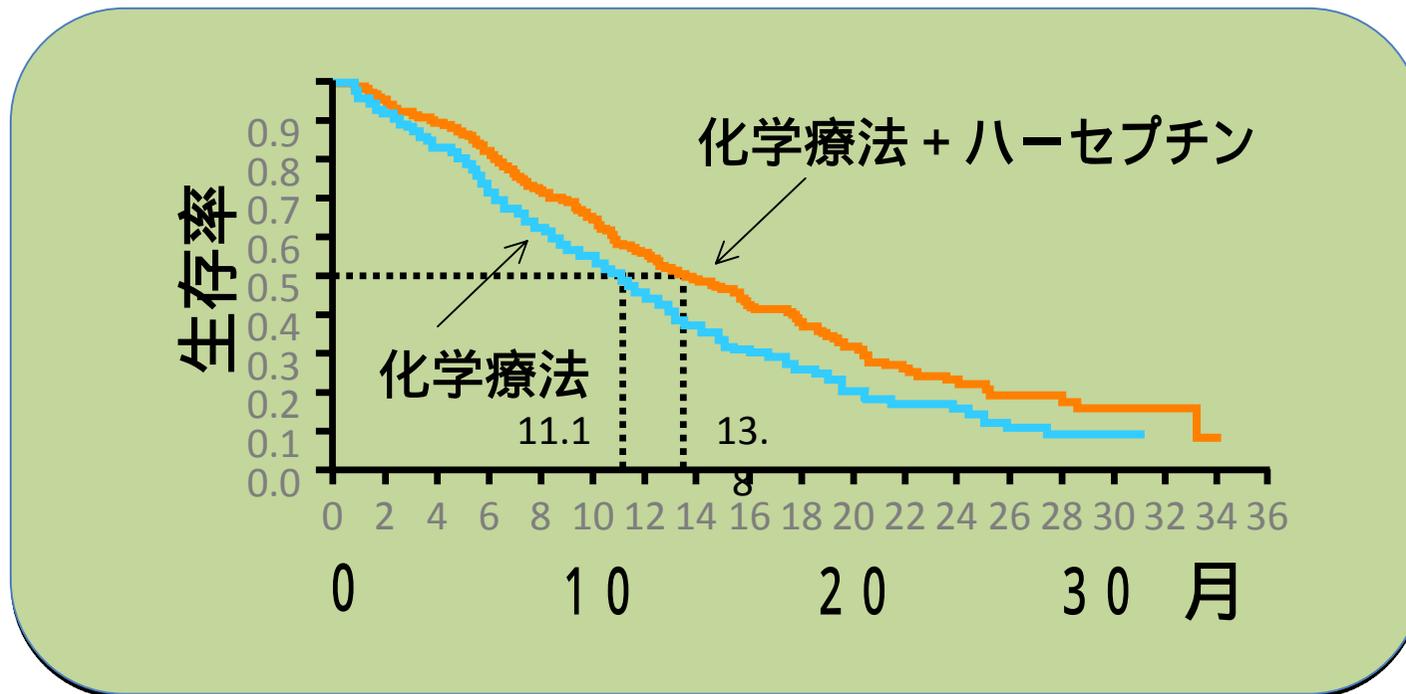
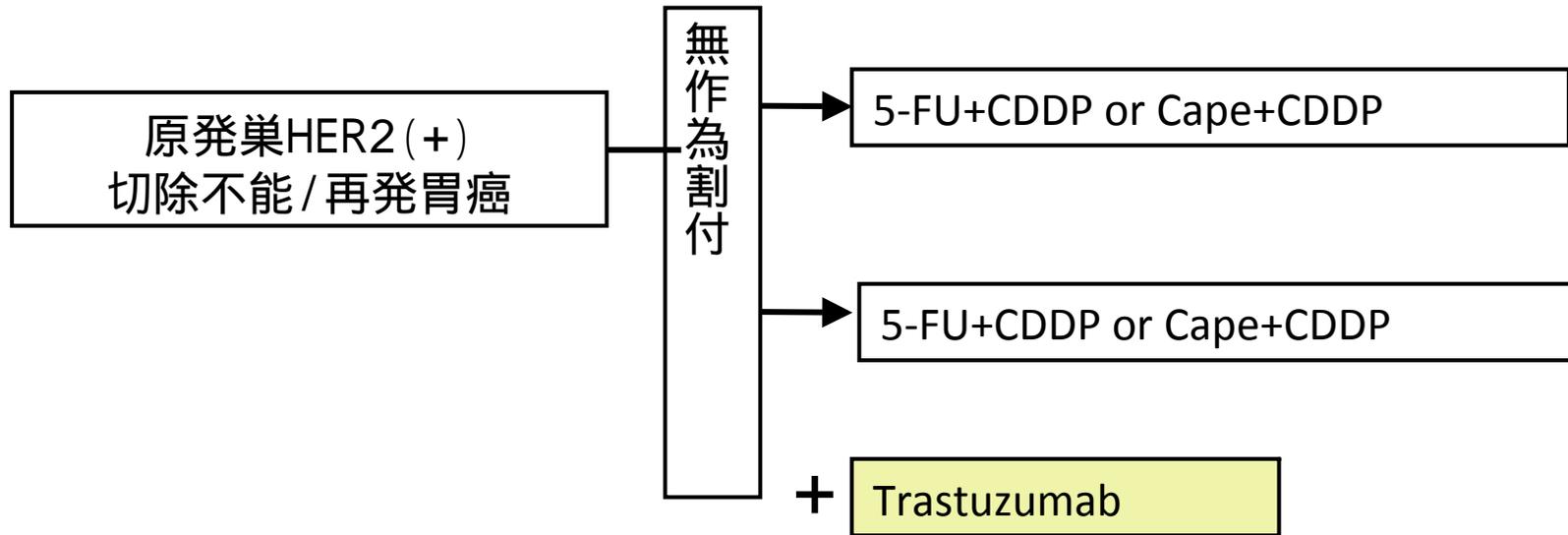


結果

・ハーセプチン(Trastuzumab)は、HER2高発現細胞のヌードマウス皮下腫瘍に対しては抗腫瘍効果は比較的弱いものの、腹膜転移に対しては顕著な抑制効果を示しました。

・EGFR/HER2両者を阻害する新しい低分子阻害薬であるタイカブ(Lapatinib)は皮下腫瘍、腹膜転移に対して強い効果を示し、両者の併用はさらに強い抗腫瘍効果を示しました。

臨床試験 (TOGA study)



まとめ

進行胃癌の原発巣でHER2陽性胃癌患者において、化学療法単独群とハーセプチンを加えた群を比較する国際共同臨床試験TOGA studyが行われ、生存延長効果が証明されました。この結果、ハーセプチンは来年度から本邦でも保険承認され、HER2高発現胃癌に対する標準療法になります。

一方、乳がんと同様、胃癌においてもハーセプチン抵抗性胃癌がかなりの割合で存在するものと考えられ、**タイカーブ (Lapatinib)はこのハーセプチン不応性の胃癌に対する有効な分子標的薬になることが期待されます。**