

パイプライン

新製品開発状況

治験薬記号		GCP-001 (gGlu-HMRG)	GCP-002 (EP-HMRG)
有効成分の承認状況		未承認	未承認
対象疾患名		乳がん	食道がん
ステージ	国内	前臨床	前臨床
	海外	前臨床	前臨床

五稜化薬株式会社は現在、GCP-001(乳がん)及びGCP-002(食道がん)を外科的手術におけるナビゲーションドラッグとして1日も早く医療現場にお届け出来るよう開発中です。

参考文献

1) Yoichi Miyata, Takeaki Ishizawa, Mako Kamiya, Suguru Yamashita, Kiyoshi Hasegawa, Aya Ushiku, Junji Shibahara, Masashi Fukayama, Yasuteru Urano & Norihiro Kokudo *Scientific Reports*, 7:3542 DOI:10.1038/s41598-017-03760-3 (2017)

2) Ali Behrooz, Peter Waterman, Kristine O. Vasquez, Jeff Meganck, Jeffrey D. Peterson, Ilias Faqir, and Joshua Kempner *Optics Letters*, 42:2964-2967, DOI: 10.1364/OL.42.002964 (2017)

3) Yuko Nakamura, Toshiko Harada, Tadanobu Nagaya, Kazuhide Sato, Shuhei Okuyama, Peter L. Choyke, Hisataka Kobayashi *Oncotarget*. 7(32):51124-51137 (2016)

4) Takeshi Mizushima, Shunsuke Ohnishi, Yuichi Shimizu, Yutaka Hatanaka, Kanako C. Hatanaka, Hidetaka Hosono, Yoshimasa Kubota, Mitsuteru Natsuizaka, Mako Kamiya, Shouko Ono, Akihiro Homma, Mototsugu Kato, Naoya Sakamoto, and Yasuteru Urano *BMC Cancer*, 16, 411 (2016)

5) Ueo H, Shinden Y, Tobo T, Gamachi A, Udo M, Komatsu H, Nambara S, Saito T, Ueda M, Hirata H, Sakimura S, Takano Y, Uchi R, Kurashige J, Akiyoshi S, Iguchi T, Eguchi H, Sugimachi K, Kubota Y, Kai Y, Shibuta K, Kijima Y, Yoshinaka H, Natsugoe S, Mori M, Maehara Y, Sakabe M, Kamiya M, Kakareka JW, Pohida TJ, Choyke PL, Kobayashi H, Ueo H, Urano Y, Mimori K *Sci Rep*, 5, 12080 (2015)

6) Mitsunaga, M.; Kosaka, N.; Choyke, PL.; Young, MR.; Dextras, CR.; Saud, SM.; Colburn ,NH.; Sakabe, M.; Nagano, T.; Asanuma, D.; Urano, Y.; Kobayashi, H *Gut*, 62, 1179-1186 (2013)

7) Sakabe, M.; Asanuma, D.; Kamiya, M.; Iwatate, RJ.; Hanaoka, K.; Terai, T.; Nagano, T.; Urano, Y *J. Am. Chem. Soc*, 135, 409-414 (2013)

8) Urano Y *Curr Opin Chem Biol*, 16, 602-608 (2012)

9) Urano, Y.; Sakabe, M.; Kosaka, N.; Ogawa, M.; Mitsunaga, M.; Asanuma, D.; Kamiya, M.; Young, M. R.; Nagano, T.; Choyke, P. L.; Kobayashi, H *Sci. Transl. Med*, 129, 1-10 (2011)

10) 浦野泰照 *G.I.Research*, 21(1):79-86 (2013)

11) 浦野泰照 *Surgery Frontier*, 20(1):79-87 (2013)

12) 浦野泰照 癌と化学療法, 40(3): 299-303 (2013)

13) 浦野泰照 分子消化器病, 9(2): 138-144 (2012)

14) 浦野泰照, 神谷真子 病理と臨床, 30(7): 747-754 (2012)

15) 神谷真子, 浦野泰照 実験医学, 30(7): 1135-1144 (2012)

16) 浦野泰照, 神谷真子 実験医学, 30(15): 2519-2526 (2012)

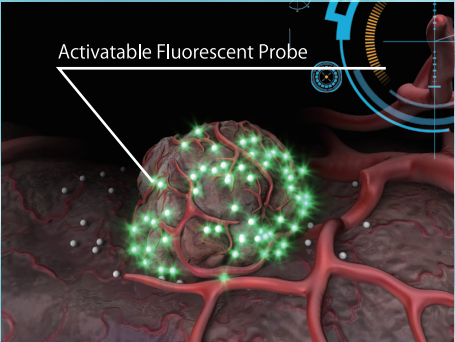
監修

東京大学大学院薬学系研究科・医学系研究科 教授 浦野 泰照 先生  
東京大学医学部附属病院 胃食道・乳腺内分泌外科 教授 瀬戸 泰之 先生

取扱店

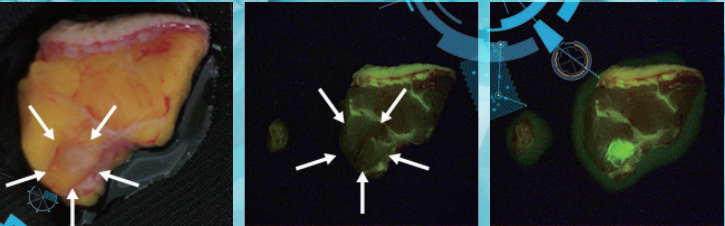
# Fluorescent Image-Guided Surgery

## がん手術におけるアクティベータブル蛍光プローブを用いた 標的部位の検出

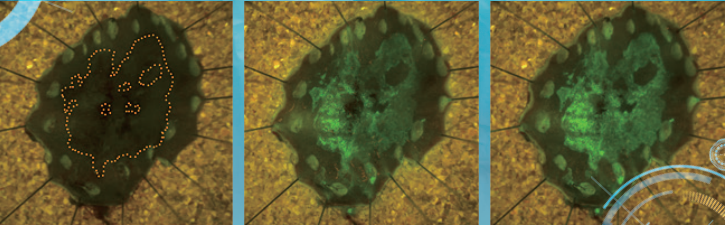


### 臨床データ公開中!

#1 gGlu-HMRG 乳がんを対象としたがん部位の検出



#2 EP-HMRG 食道がんを対象としたがん部位の検出





がん手術におけるアクティベイタブル蛍光プローブを用いた  
Fluorescent Image-Guided Surgery (FIGS)の実現に向けて

がんの手術において、がん細胞を残らず取り除くことは重要です。例えば海外において、乳がん手術(乳房部分切除)を受けた患者のうち約 25%が再発により再手術が必要となるとの報告があります。

再発の原因の一つとして、手術時にかん細胞の取り残しがあった可能性が考えられています。判別しにくい微小ながん部位を手術中に見やすくすることで、取り残しを減らすことができると考えられるため、微小ながんの可視化はがん手術における重要な課題のひとつです。

現在、微小ながん部位を特定する術前診断技法として一般的には、PET(陽電子断層撮像法)、SPECT(単一光子放射断層撮像法)、MRI(核磁気共鳴撮像法)が使用されています。

また近年、手術中の技法として FIGS、すなわち手術中に蛍光プローブによって、標的部位を検出する技術ががん部位の検出に用いられており、一定の成果を上げています。しかし 現在用いられているプローブでは困難とされています。

その理由として、従来から FIGS に用いられている蛍光プローブはがん組織に結合しやすかったり、がんに取り込まれやすい特性を持っているものを使用しますが、それがわずかながら健全な組織にも分布することが挙げられます。このわずかな蛍光がノイズとなり、微小ながん部位から発せられる弱い蛍光シグナルが埋もれてしまうため、常に蛍光を発するプローブ(always-ON プローブ)は、微小ながん部位を発見しにくいという問題点を抱えています。

この問題を改善するため、微小な標的部位を高感度かつ高選択的に可視化できるアクティベイタブル蛍光プローブの開発が東京大学の浦野教授らにより開始されています。

アクティベイタブル蛍光プローブとは

それ自身は無蛍光であるが、観測対象分子に特異的に結合・反応し、その前後で蛍光特性を大きく変化させる分子です。

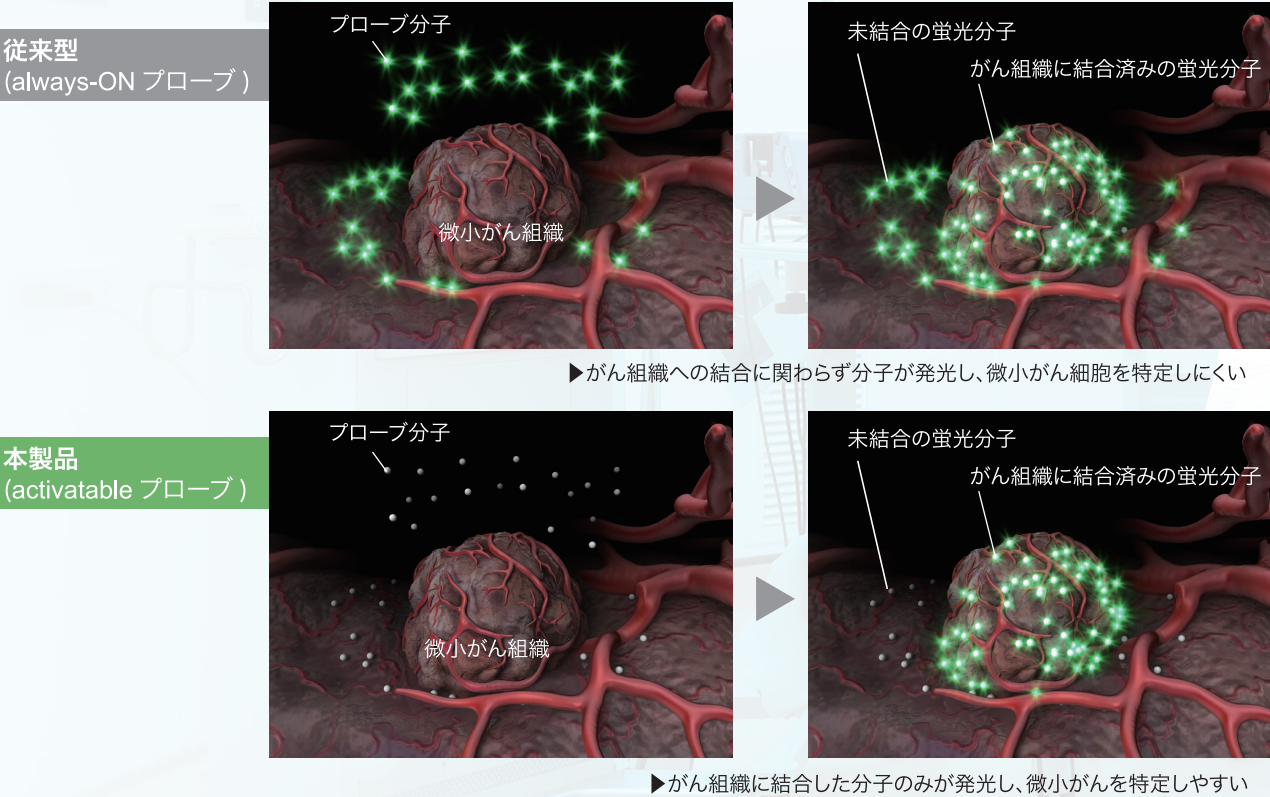


図1 "always-ON"プローブと"activatable"プローブによるがんイメージングの比較  
(東京大学大学院薬学系研究科 浦野先生提供の図をもとに改変)

ナビゲーションドラッグ

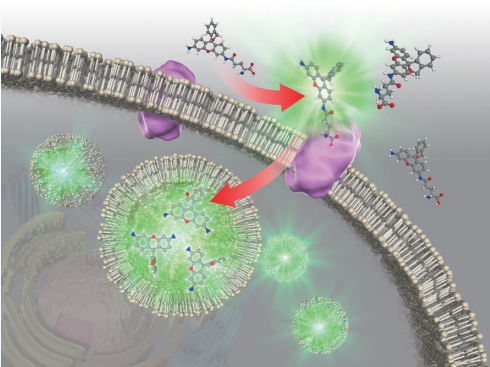
#1 gGlu-HMRG 乳がんを対象としたアクティベイタブル蛍光プローブによるがん部位の検出機構

1 検出原理

gGlu-HMRGはγ-グルタミルトランスペプチダーゼ (GGT) を検出する蛍光プローブです。このGGTは乳がん細胞の表面に多く存在します。

蛍光発現機序

gGlu-HMRGプローブそれ自身は無蛍光で、正常細胞に散布しても蛍光は観察されません。しかしGGTを高発現しているがん細胞に出会うと、細胞膜表面上のGGTと反応し、強い蛍光を発するHMRGが生成されます。HMRGは細胞膜を通過し、主に細胞内のリソソームに蓄積するため、がん細胞だけを特異的に蛍光染色することができます。



2 臨床データ

九州大学病院別府病院を中心としたグループによる臨床研究の結果、gGlu-HMRGは特定のがん部位に対して、高い感度及び特異性を有することが示されています。

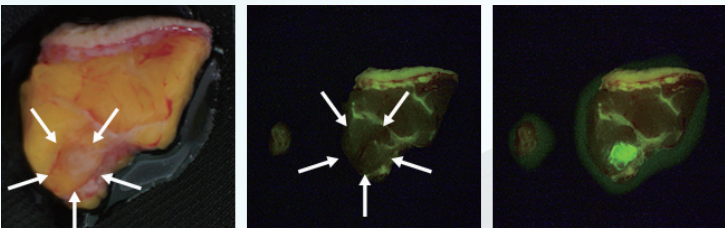


図2 ヒト乳がん手術摘出検体にgGlu-HMRGをスプレーする前(左・中央)とスプレーした後3分(右)の色調変化。がん部位は矢印で囲まれたところ。右図の右下付近で緑色に光っているのがgGlu-HMRGの蛍光。  
(提供：福岡県済生会福岡総合病院 乳腺外科 上尾先生)

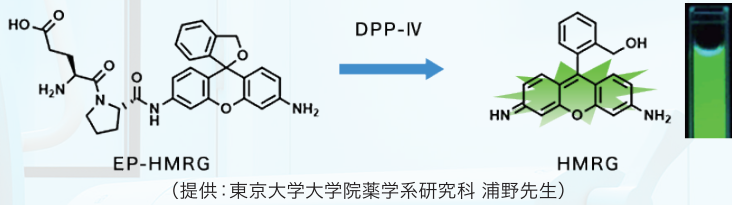
#2 EP-HMRG 食道がんを対象としたアクティベイタブル蛍光プローブによるがん部位の検出機構

1 検出原理

EP-HMRGはジベブジルペプチダーゼIV (DPP-IV) を検出する蛍光プローブです。DPP-IV は食道がん細胞表面に多く存在しているとの報告があります。

蛍光発現機序

EP-HMRGの蛍光発現機序は前述のgGlu-HMRGと同様です。EP-HMRGプローブそれ自身は無蛍光であるため、正常細胞に散布しても蛍光は観察されません。しかしDPP-IVを高発現しているがん細胞に出会うと、細胞膜表面上のDPP-IVによる反応が起こり、強い蛍光を発するHMRGが生成されます。HMRGは細胞膜を通過し、主に細胞内のリソソームに蓄積するため、がん細胞だけを特異的に蛍光染色できます。



2 臨床データ

東京大学医学部附属病院での臨床研究において、EP-HMRGをヒト食道がんESD摘出検体にスプレーし、がん部位の特定を試みた結果、EP-HMRGには高い感度と特異性があることが示されています。

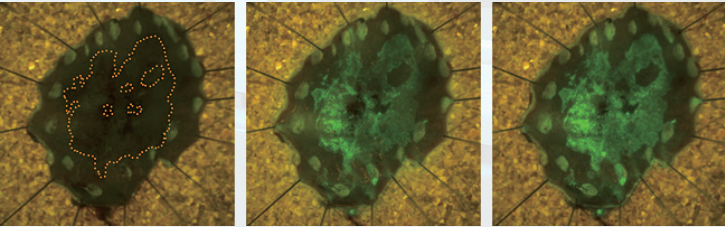


図3 ヒト食道がんESD摘出検体にEP-HMRGをスプレーする前(左)とスプレーした後5分(中央)、スプレー後10分(右)の色調変化。がん部位は左写真の点線で示した部位。中央付近の緑に光っている部位がEP-HMRGによる蛍光シグナル。  
(提供：東京大学医学部附属病院 胃食道・乳腺内分泌外科 瀬戸先生)