

明 細 書

発明の名称： ガン予防及び／又は治療用組成物

技術分野

[0001] ガンを予防及び／又は治療するために用いられる組成物に関する。

背景技術

[0002] 近年のガン研究において、ガン組織は、均一な性質等を有する細胞の集合体ではなく、不均一な性質等を有する細胞の集合体であることが明らかとなっている。また、ガン組織にガン幹細胞が含有され、このガン幹細胞からガン細胞が分化されると共に、ガン幹細胞そのものも増殖することも知られている。

[0003] 人工多能性幹細胞（iPS細胞）をガン由来細胞株の培養液を使用して培養することによりガン幹細胞を誘導することができる。このように誘導されて作製されたガン幹細胞を用いて、ガン治療のための有効成分をスクリーニングする技術が知られている（特許文献1、2）。また、胚性幹細胞からガン幹細胞への誘導方法が、上記するiPS細胞からガン幹細胞への誘導方法と同じであることが、非特許文献1に開示されている。

[0004] スチルベン化合物は、動物が可食経験のあるブドウ等の植物体に含有される化合物であり、例えば、レスベラトロール、プテロスチルベン等のような抗酸化機能を発揮する化合物が知られている。プテロスチルベン又はその配糖体は、抗酸化機能だけではなく、美白効果（特許文献3、4）及び育毛効果（特許文献5）を発揮することが知られている。

[0005] ある化合物に水溶性を付与すること等を目的とした配糖化技術が開発されており、例えば、スチルベン化合物に糖を付与する技術が開発されている（特許文献6）。しかしながら、ある化合物を配糖化することにより、配糖化前の化合物が有する生理活性が失われてしまうことも知られている（非特許文献2）。故に、水溶性の付与等を所望して化合物を配糖化に供しても、そのメリットを享受できることは、ごく僅かであると理解されている。

先行技術文献

特許文献

[0006] 特許文献1：国際公開2014／148562

特許文献2：特開2014－207889

特許文献3：特許第6173543号

特許文献4：特許第6233826号

特許文献5：特許第6364143号

特許文献6：特許第6467762号

非特許文献

[0007] 非特許文献1：A. SENO et al., ONCOLOGY LETTERS 18:2756－2762, 2019

非特許文献2：D. Uesugi et al., Bioscience Biotechnology, and Biochemistry, 2017, Vol. 81, No. 2, 226－230

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0008] 既存のガン治療薬を投与しても、「5年生存率」のように治療効果が表現されることからわかるように、現実的に、ガンの根治は困難というのが一般的である。分子標的治療薬を含めた既存のガン治療薬が、ガン組織に含有される細胞集団内の特定のガン細胞にのみ効果を示し、不均一性を示す残りのガン細胞やガン幹細胞には薬効を示さないために、ガンが根治される可能性が少ないと推測される。ガンが根治できないことは、ガンに罹患する患者のみならず、その治療期間の長期化等により、患者の家族又は医療機関等にも重大な問題を及ぼす。このような事情に鑑み、本発明は、ガン幹細胞を抑制する技術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] 上記する課題を検討すべく、本発明者らが鋭意検討を重ねた結果、ブドウ

等に含有されるプテロスチルベン及び／又はその配糖体が、iPS細胞からガン幹細胞への誘導を抑制することを見出した。

[0010] 本発明は、斯かる知見に基づいて完成されたものであり、以下に示す態様の発明を広く包含する。

[0011] 1. 組成物

1-1 プテロスチルベン及びその配糖体からなる群より選択される少なくとも一種を含有する、幹細胞からガン幹細胞への誘導を抑制するために用いられる組成物。

[0012] 1-2 前記プテロスチルベン配糖体が、プテロスチルベンに糖がグリコシド結合した化学構造を有する、上記1-1に記載する組成物。

[0013] 1-3 前記グリコシド結合が、O-グリコシド結合である、上記1-2に記載する組成物。

[0014] 1-4 前記O-グリコシド結合が、(1-4)-O-グリコシド結合である、上記1-3に記載する組成物。

[0015] 1-5 前記O-グリコシド結合が、 β -O-グリコシド結合である、上記1-3又は1-4に記載する組成物。

[0016] 1-6 前記糖が、単糖又は多糖である、上記1-2～1-5のいずれかに記載する組成物。

[0017] 1-7 前記単糖が、オシキロース環、オキセトース環、ピラノース環、フラノース環、セプタノース環、又はオクタノース環構造の何れかの構造を取り得る、アルドース、ケトース、又はこれらの酸化物若しくは還元化物からなる群より選択される少なくとも一種の単糖である、上記1-6に記載する組成物。

[0018] 1-8 前記単糖が、グルコースである、上記1-6に記載する組成物。

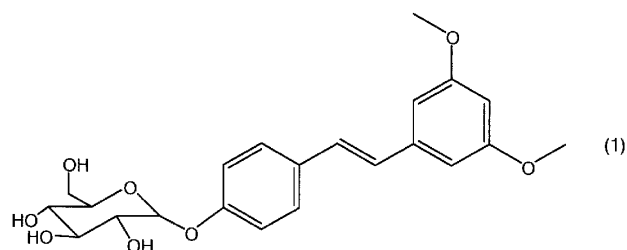
[0019] 1-9 前記多糖が、オシキロース環、オキセトース環、ピラノース環、フラノース環、セプタノース環、又はオクタノース環構造の何れかの構造を取り得る、アルドース、ケトース、デオキシ糖、又はこれらの酸化物若しくは還元化物からなる群より選択される少なくとも2種以上の単糖が、互いに

グリコシド結合した構造を有する多糖である、上記 1-6 ~ 1-8 のいずれかに記載する組成物。

[0020] 1-10 前記多糖を構成する単糖が、全てグルコースである、上記 1-9 に記載する組成物。

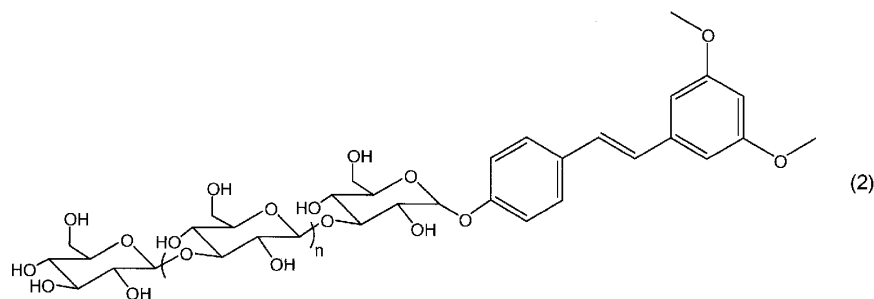
[0021] 1-11 前記プテロスチルベン配糖体が、下記式 (1) 又は (2) で表される化合物である、上記 1-1 ~ 1-10 の何れかに記載する組成物；

[0022] [化1]



[0023] (式中、グルコースとスチルベン骨格とのO-グリコシド結合は、 β 結合である。)。

[0024] [化2]



[0025] (式中、グルコースとスチルベン骨格とのO-グリコシド結合は、 β 結合であり、グルコース間のO-グリコシド結合は、全て α 結合であり、nは、0 ~ 8の整数である。)。

[0026] 1-12 前記幹細胞が、iPS細胞、胚性幹細胞、又は成体幹細胞の何れかである、上記 1-1 ~ 1-11 に記載する組成物。

[0027] 11. 飲食品組成物

11-1 上記 1-1 ~ 1-12 の何れかに記載する組成物を含有する飲食品組成物。

[0028] ⅠⅠ－２ ガンの予防及び／又は治療のために使用される、上記ⅠⅠ－１に記載する飲食品組成物。

[0029] ⅠⅠⅠ．医薬組成物

ⅠⅠⅠ－１ 上記Ⅰ－１～Ⅰ－１２の何れかに記載する組成物を含有する医薬組成物。

[0030] ⅠⅠⅠ－２ ガンの予防及び／又は治療のために使用される、上記ⅠⅠⅠ－１に記載する医薬組成物。

[0031] ⅠⅤ．幹細胞用培地組成物

ⅠⅤ－１ 上記Ⅰ－１～Ⅰ－１２の何れかに記載する組成物を含有する、ガン幹細胞の誘導を阻害するために用いられる幹細胞用培地組成物。

[0032] ⅠⅤ－２ 前記幹細胞が、iPS細胞、胚性幹細胞、又は成体幹細胞の何れかである、
上記ⅠⅤ－１に記載する幹細胞用培地組成物。

[0033] Ⅴ．予防及び／又は治療方法

Ⅴ－１ ガンの罹患に対して予防を所望する生体に、プテロスチルベン及びその配糖体からなる群より選択される少なくとも一種を含有する組成物を投与する工程を含む、ガンの予防方法。

[0034] Ⅴ－２ ガンに罹患した生体に、プテロスチルベン及びその配糖体からなる群より選択される少なくとも一種を含有する組成物を投与する工程を含む、ガンの治療方法。

発明の効果

[0035] 本発明の組成物はプテロスチルベン及び／又はその配糖体を含有しており、iPS細胞、体性幹細胞、又は胚性幹細胞等に代表される幹細胞から、ガン幹細胞への誘導を抑制する効果を発揮する。

[0036] ガン細胞は、ガン幹細胞から分化するので、幹細胞からガン幹細胞への誘導を阻害する効果を発揮する本発明の組成物は、ガンを治療する効果を発揮する。このような効果は、ガン細胞を分化させる基となるガン幹細胞への誘導を阻害することで奏される効果であることから、ガンの根治も期待できる

効果であると言える。また、このようなメカニズムに鑑みると、本発明の組成物は、ガン細胞を発生させない効果、すなわち、ガンの予防効果を発揮する。これらの効果を期待して、本発明の組成物を、飲食品又は医薬の分野に採用することができる。

[0037] 本発明の組成物は、プテロスチルベン及び／又はその配糖体を有効成分とする。プテロスチルベン及び／又はその配糖体は、ブドウ等の植物体に含有される成分であることから、生体が摂食経験のある成分ということができる。そのため、幹細胞からガン幹細胞への誘導の阻害を目的としてこれを摂食した生体が、その生命の危機に晒される程度の副作用を生じる可能性は、極めて低い。

[0038] i P S細胞に代表される幹細胞は、再生医療の分野にて用いられる各種の臓器を製造するための原料として極めて優れた素材であるものの、幹細胞から製造された臓器はガン化しやすいと指摘されることがある。本発明の組成物は、幹細胞を原料に製造される各種の臓器のガン化を抑制するためにも使用することができる。よってこの観点から、再生医療の分野にも採用することができる。

図面の簡単な説明

[0039] [図1]図1は、実施例1のガン幹細胞誘導抑制試験結果を示す。(A)は、プテロスチルベン(アグリコン)、(B)は、プテロスチルベン- α -モノグルコシド、(C)は、プテロスチルベン- β -モノグルコシド、(D)は、プテロスチルベンジグルコシド、(E)は、プテロスチルベントリグルコシド、(F)は、プテロスチルベン配糖体の混合物、(G)は、PD0325901(ガン幹細胞誘導促進剤)、(H)は、ATRA(A l l - t r a n c e r e t i n o i c a c i d ; ガン幹細胞誘導阻害剤)をサンプルとする結果である。各グラフの縦軸は、GFPの相対強度(%)であり、横軸は、上記各サンプルの濃度($\mu\text{g}/\text{ml}$)である。

[図2]図2は、実施例2のMTTアッセイの結果を示す。各グラフの(A)～(H)は、それぞれ図1と同じサンプルである。各グラフの縦軸は、細胞の

生存率 (%) であり、横軸は、上記各サンプルの濃度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$) である。

発明を実施するための形態

[0040] 以下、本発明について、更に詳細に説明する。以下の説明にて使用する用語「含む」又

は「含有する」は、「本質的にからなる」及び、「からなる」と意味を包含する。なお、用語「質量」は、「重量」と読み替えることができる。

[0041] 1. 組成物

本発明の組成物は、プテロスチルベン及びその配糖体からなる群より選択される少なくとも一種を含有する。また、本発明の組成物は、幹細胞からガン幹細胞への誘導を抑制するために用いることができる。

[0042] プテロスチルベンとは、トランス-1-(3, 5-ジメトキシフェニル)-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチレン又は4'-ヒドロキシ-3, 5-ジメトキシトランススチルベンとも呼ばれるスチルベン化合物である。プテロスチルベンは、スチルベン骨格を有するポリフェノールであり、ブドウ等に含有されている。

[0043] 本発明の組成物に含有されるプテロスチルベンの配糖体は、本発明の効果を奏する範囲において、特に限定されない。例えば、プテロスチルベンと糖とが、グリコシド結合した化合物を挙げることができる。斯かる配糖体は、生体適合性を有するリンカー等を介してグリコシド結合したものも包含する。

[0044] 上記するグリコシド結合は、O-グリコシド結合には限定されず、C-グリコシド結合、N-グリコシド結合、又はS-グリコシド結合等を挙げることができる。上記する糖が入手しやすいこと又はプテロスチルベンを比較的簡便に配糖化できること等を理由に、上記するグリコシド結合は、O-グリコシド結合であることが好ましい。すなわち、プテロスチルベンが有する水酸基を介したグリコシド結合であることが好ましい。

[0045] 上記するプテロスチルベンの配糖体において、糖とプテロスチルベンとの

グリコシド結合におけるアノマーの結合態様は、本発明の効果を奏する範囲において、特に限定されない。例えば、 α -グリコシド結合であっても、 β -グリコシド結合であってもよい。本発明の効果をより発揮することができる観点から、上記するアノマーの結合態様は、 β -グリコシド結合であることが好ましい。

[0046] 上記するプテロスチルベンの配糖体において、プテロスチルベンに結合する糖は、本発明の効果を奏する範囲において、特に限定されない。例えば、単糖であっても、多糖であってもよい。

[0047] 上記する単糖は、本発明の効果を奏する範囲において、特に限定されない。例えば、オシキロース環、オキセトース環、ピラノース環、フラノース環、セプタノース環、又はオクタノース環構造を取り得る、アルドース又はケトース等を挙げることができる。斯かる単糖として、具体的に、グルコース、マルトース、又はガラクトース等を挙げることができ、グルコースが好ましい。なお、上記するアルドース又はケトースの酸化体であるウロン酸、アルドン酸、若しくはアルダル酸、又は還元化体であるアルジトール若しくは糖アルコール等も、上記する単糖に包含することができる。

[0048] 上記する単糖の立体構造は、特に限定されることはない、例えば、D体、L体、又はラセミ体とすることもできる。上記する糖が入手しやすいこと又はプテロスチルベンを比較的簡便に配糖化できること等を理由に、上記する単糖の立体構造は、D体であることが好ましい。

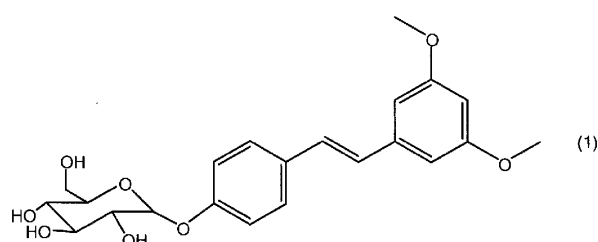
[0049] 上記する多糖は、本発明の効果を奏する範囲において、特に限定されない。例えば、オシキロース環、オキセトース環、ピラノース環、フラノース環、セプタノース環、又はオクタノース環構造を取り得る、アルドース又はケトースより選択される少なくとも2個以上の単糖が、互いにグリコシド結合した構造を有する多糖を挙げることができる。斯かる多糖を構成する単糖は、全て同一であっても、それぞれ異なってもよい。上記するプテロスチルベンを比較的簡便に配糖化できることを理由に、多糖を構成する単糖は、全て同一であることが好ましい。

- [0050] 上記する多糖を構成する単糖は、本発明の効果を奏する範囲において、特に限定されない。例えば、上記するプテロスチルベンの配糖体において、プテロスチルベンに結合する単糖と同じ単糖を挙げることができる。
- [0051] 上記する多糖における、2個以上の単糖間のグリコシド結合の態様は、Oーグリコシド結合には限定されず、Cーグリコシド結合、Nーグリコシド結合、又はSーグリコシド結合を挙げることができる。上記する糖が入手しやすいこと又はプテロスチルベンを比較的簡便に配糖化できること等を理由に、2個以上の単糖間のグリコシド結合の態様は、Oーグリコシド結合であることが好ましい。また、これらのグリコシド結合の態様は、全てが同一である必要はなく、それぞれ異なった態様であってもよい。上記するプテロスチルベンを比較的簡便に配糖化できる事等を理由に、上記する2個以上の単糖間のグリコシド結合の態様は、全て同一であることが好ましい。
- [0052] 上記する多糖における、2個以上の単糖間のグリコシド結合のアノマー結合態様は、本発明の効果を奏する範囲において、特に限定されない。例えば、 α ーグリコシド結合であっても、 β ーグリコシド結合であってもよい。上記するプテロスチルベンを比較的簡便に配糖化できる事等を理由に、2個以上の単糖間のグリコシド結合のアノマー結合態様は、 α ーグリコシド結合であることが好ましい。また、これらのアノマー結合態様は、全てが同一である必要はなく、それぞれ異なったアノマー結合態様であってもよい。上記するプテロスチルベンを比較的簡便に配糖化できる事等を理由に、上記する多糖における、2個以上の単糖間のグリコシド結合のアノマー結合態様は、全て同一であることが好ましい。
- [0053] 上記する多糖における、2個以上の単糖間のグリコシド結合における単糖の炭素番号間の結合態様は、本発明の効果を奏する範囲において、特に限定されない。例えば、(1-1)グリコシド結合、(1-2)グリコシド結合、(1-3)グリコシド結合、(1-4)グリコシド結合、又は(1-6)グリコシド結合を挙げることができる。上記する糖が入手しやすいこと又はプテロスチルベンを比較的簡便に配糖化できること等を理由に、(1-4)

グリコシド結合であることが好ましい。また、これらの結合態様は、全て同一である必要はなく、それぞれ異なった単糖の炭素番号間の結合態様とすることもできる。上記するプテロスチルベンを簡便に配糖化することに鑑みて、2個以上の単糖間のグリコシド結合における単糖の炭素番号間の結合態様は、全て同一であることが好ましい。

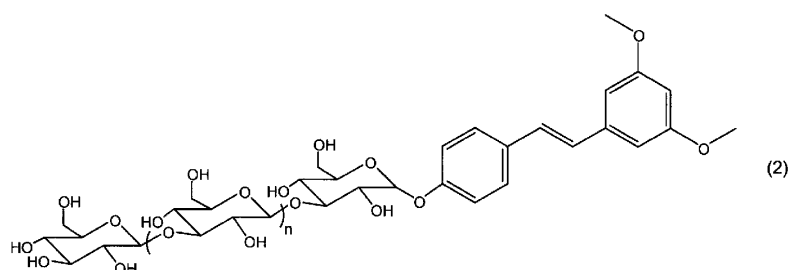
[0054] 上記するプテロスチルベンの好ましい態様として、例えば、下記式(1)又は(2)に示す化合物を挙げることかできる。

[0055] [化3]



[0056] (式中、グルコースとスチルベン骨格とのO-グリコシド結合は、 α 結合又は β 結合である。)。

[0057] [化4]



[0058] (式中、グルコースとスチルベン骨格とのO-グリコシド結合は、 α 結合又は β 結合であり、グルコース間のO-グリコシド結合は、全て α 結合であり、nは、0～8の整数である。)。

[0059] 式(1)で表される化合物として、O-グリコシド結合は、 β 結合であることが、さらに好ましい。

[0060] なお、本発明の組成物に式(2)で表される化合物が含有される場合、nが、異なる整数の化合物から構成される混合物として含有されることもでき

る。このような混合物を構成する、それぞれ式（２）で表される化合物の含有比率は特に限定されない。例えば、 n が大きい整数の化合物になるにつれて、その含有比率が少なくなる傾向とすることができる。また、本発明の組成物に上記する混合物が含有される場合、式（１）で表される化合物も含有されることもできる。

[0061] このようなプテロスチルベンの配糖体は、市場から入手することもできるし、特許文献１～４等に記載の方法を採用して作成することもできる。

[0062] 本発明のプテロスチルベン及び／又はその配糖体を含有する組成物によってガン幹細胞への誘導を抑制する対象となる幹細胞は、特に限定されることは無い。このような幹細胞として、生体（特に、哺乳類）に保持される幹細胞であることが好ましい。具体的には、胚性幹細胞及び成体幹細胞等を挙げることができる。斯かる成体幹細胞は、体性幹細胞又は組織幹細胞とも呼ばれ、ガン幹細胞への誘導能を有することが知られる幹細胞である限り、特に限定されない。具体的には、造血幹細胞、衛星細胞、腸管幹細胞、毛包幹細胞、乳腺幹細胞、間葉系幹細胞、ニューロスフェア、内皮幹細胞、嗅粘膜幹細胞、神経冠幹細胞、及び精巢細胞等を挙げることができる。

[0063] 本発明の組成物に含有されるプテロスチルベン及び／又はその配糖体の量は、本発明の効果を奏する範囲において、特に限定されない。具体的に、１００質量％の組成物に対するプテロスチルベン及び／又はその配糖体の含有量を、０．００１～１００質量％程度とすることができる。

[0064] 本発明の組成物に含有されるプテロスチルベン及びその配糖体は、iPS細胞からガン幹細胞への誘導を阻害する効果を発揮する。ガン細胞は、ガン幹細胞から分化するので、本発明の組成物は、ガンの予防及び／又は治療効果を発揮する。このような効果を発揮することを期待して、本発明の組成物を、例えば、飲食品又は医薬の分野で用いることができる。

[0065] iPS細胞に代表される幹細胞を原料に再生医療用の細胞、組織、及び臓器等を製造する際に、これらの細胞等のガン化が問題となっている。このような問題を解決すべく、本発明の組成物は、幹細胞を細胞、組織、又は臓器

等に誘導する際のガン化を抑制するために用いることもできる。より具体的には、例えば、幹細胞を原料に再生医療用の細胞等を製造する際の使用する培地に、例えば、バッファー等の形態にして添加することができる。

[0066] 2. 飲食品組成物

本発明の飲食品組成物に含有される有効成分は、上記する本発明の組成物に含有されるプテロスチルベン及び／又はその配糖体である。プテロスチルベン及び／又はその配糖体は、幹細胞からガン幹細胞への誘導を阻害する効果を発揮するので、本発明の飲食品組成物は、ガン幹細胞を産生させない効果を発揮する飲食品組成物とすることができる。ガン細胞は、ガン幹細胞から分化するので、本発明の飲食品組成物は、ガンの予防及び／又は治療のために、好ましくはガンの予防のために用いることができる。

[0067] 本発明の飲食品組成物に含有される有効成分の量は、本発明の効果を奏する範囲において、特に限定されない。具体的に、100質量%の飲食品組成物に対する有効成分の含有量を、0.001～100質量%程度とすることができる。

[0068] 本発明の飲食品組成物には、特定保健用食品、機能性表示食品、及び栄養機能食品等の保健機能食品（飲料を含む）；栄養補助食品、健康補助食品、及び栄養調整食品等；並びに一般食品（飲料を含む）の何れもが包含されるものとすることができる。また、本発明の飲食品組成物には、家畜用飼料、養魚用飼料、及びペットフード等の愛玩動物用飼料等の飼料も包含することができる。これらの飲食品組成物は、慣用の飲食物の形状を有していればよく、例えば、一般の食品、飲料の形態（明らかな食品）のほか、幹細胞からガン幹細胞への誘導を抑制する効果を奏することを、飲食品の機能として謳うことのできる特定保健用食品、又は機能性表示食品とすることができる。具体的に、本発明の飲食品組成物は、健康維持、元気になる、毎日を元気に過ごせる、悪い酸素を消すパワー、ガンが気になるかたへ等と謳うことができる。

[0069] 本発明の飲食品組成物の形状は、本発明の効果を奏する範囲において、特

に限定されない。例えば、清涼飲料、炭酸飲料、栄養飲料、果実飲料、乳酸飲料等の飲料；アイスクリーム、かき氷等の冷菓；ガム、チョコレート、飴、錠菓、スナック菓子、ゼリー、ジャム、クリーム、グミ等の菓子；そば、うどん、即席麺、中華麺等の麺；かまぼこ、ハム、ソーセージ等の水産又は畜産加工食品；加工乳、発酵乳等の乳製品；サラダ油、マヨネーズ、ホイップクリーム、ドレッシング等の油脂、又は油脂加工食品；ソース、たれ等の調味料；スープ、サラダ、惣菜、漬物、パン、又はシリアル等を挙げることができる。

[0070] 本発明の飲食品組成物は、例えば、粉末、顆粒、カプセル、トローチ、又は錠剤（タブレット）等の固形製剤；シロップ又はドリンク等の液体製剤等、一般にサプリメントとして提供される製剤形態とすることもできる。

[0071] 本発明の飲食品組成物の摂取させる対象は、ガン幹細胞に誘導し得る幹細胞を保持する生体であって、幹細胞からガン幹細胞への誘導を抑制することを所望する生体である限り、特に限定されない。

[0072] 例えば、ヒトの他、ウシ、ブタ、イノシシ、ヒツジ、ウマ、ヤギ、ロバ、クマ、トナカイ、ウサギ、トナカイ、及びカエル等の家畜；ニワトリ、アヒル、ガチョウ、シチメンチョウ、バリケン、ウズラ、ダチョウ、ハト、キジ、カモ、及びウ等の家禽；魚類、甲殻類、軟体動物等の養殖海産物；ハチ及びカイコ等の飼育昆虫；イヌ、ネコ、げっ歯類、ウサギ、サル、ブタ等、オウム、インコ、ヘビ、ワニ、カメ、サンショウウオ、観賞魚（金魚及び熱帯魚等）、カブトムシ、クワガタムシ、クモ、サソリ等の愛玩動物を挙げることができる。

[0073] 本発明の飲食品組成物の摂取量は、適用対象の性別、年齢、当該飲食品組成物の適用形態、所望する効果の程度等に基づいて適宜設定することができる、特に限定されない。例えば、体重50gのマウスであれば、本発明の飲食品組成物の有効成分を、一日当たり、0.1mg～1000mg程度となる量で摂取させることができる。なお、マウス以外の対象に対する摂取量は、上記する数値範囲を基に、その対象の体重等を勘案して、適宜設定すること

ができる。

[0074] 本発明の飲食品組成物を摂取させる間隔も、適用対象の性別、年齢、当該飲食品組成物の適用形態、所望する効果の程度等に基づいて適宜設定することができ、特に限定されない。例えば、上記する本発明の飲食品組成物を、一日一回で摂取させてもよいし、2～3回の複数回の間隔に分けて摂取させてもよい。また、数日～数週間に一回の間隔で摂取させることもできる。

[0075] 3. 医薬組成物

本発明の医薬組成物に含有される有効成分は、上記する本発明の組成物に含有されるプテロスチルベン及び／又はその配糖体である。プテロスチルベン及び／又はその配糖体は、幹細胞からガン幹細胞への誘導を阻害する効果を発揮するので、本発明の医薬組成物は、ガン幹細胞を産生させない効果を発揮する医薬組成物とすることができる。ガン細胞は、ガン幹細胞から分化するので、本発明の医薬組成物は、ガンの予防及び／又は治療のために、好ましくはガンの予防のために用いることができる。

[0076] 本発明の医薬組成物に含有される有効成分の量は、本発明の効果を奏する範囲において、特に限定されない。具体的に、100質量%の医薬組成物に対する有効成分の含有量を、0.001～100質量%程度とすることができる。

[0077] 本発明の医薬組成物は、上記有効成分と、薬学分野の組成物を製造する際に使用される、薬学的に許容可能な公知の担体又は添加物とを配合することによって、製造することができる。斯かる担体又は添加物は、本発明の効果を奏する範囲において、特に限定されない。例えば、任意の担体、希釈剤、賦形剤、懸濁剤、潤滑剤、アジュバント、媒体、送達システム、乳化剤、錠剤分解物質、吸収剤、保存剤、界面活性剤、着色剤、香料、又は甘味料等を挙げることができる。

[0078] 本発明の医薬組成物は、上記する担体又は添加物を適宜組み合わせ、種々の剤形とすることができる。よって、本発明の医薬組成物の剤形は、本発明の効果を奏する範囲において、特に限定されない。具体的には、輸液剤、

埋め込み注射剤、マイクロニードル、又は持続性注射剤等の注射剤；腹膜透析剤又は血液透析剤等の透析剤；口腔内崩壊錠、チュアブル錠、発泡錠、分散錠、又は溶解錠等の錠剤；硬カプセル錠又は軟カプセル錠等のカプセル剤；発泡顆粒剤、徐放性顆粒剤、又は腸溶性顆粒剤等を含有する顆粒剤；散剤、エリキシル剤、懸濁剤、乳剤、又はリモナーゼ剤等の経口液剤；シロップ剤、経口ゼリー剤、トローチ剤、舌下錠、バツカル錠、付着錠、又はガム剤等の口腔用錠剤；口腔用スプレー剤、口腔用半固形剤、含嗽剤、吸入粉末剤、吸入液剤、又は吸入エアゾール剤等の吸入剤；眼軟膏剤等の点眼剤；点耳剤；点鼻粉末剤又は点鼻液剤等の点鼻剤；坐剤、直腸用半固形剤、注腸剤、膣錠、膣用坐剤、又は外用散剤等の外用固形剤；リニメント剤又はローション剤等の外用液剤；外用エアゾール剤又はポンプスプレー剤等のスプレー剤；軟膏剤、クリーム剤、ゲル剤、テープ剤、又はパップ剤等の貼付剤等を挙げることができる。

[0079] 本発明の医薬組成物の投与方法は、上記する各剤形に最適化される公知の投与方法である限り、特に限定されない。具体的には、経口投与、筋肉内投与、静脈内投与、動脈内投与、蜘蛛膜下腔内投与、皮内投与、腹腔内投与、鼻腔内投与、肺内投与、眼内投与、膣内投与、頸部内投与、直腸内投与、又は皮下投与等を挙げることができる。

[0080] なお、本発明の医薬組成物の投与対象は、ガン幹細胞に誘導し得る幹細胞を保持する生体（ガンに罹患する可能性がある生体）であって、幹細胞からガン幹細胞への誘導を抑制することを所望する生体（ガンの予防及び／又は治療されることを所望する生体）である限り、特に限定されない。具体的には、上記する飲食品組成物を摂取させる対象と同様にすることができる。

[0081] 本発明の医薬組成物の投与量は、本発明の効果を奏する範囲において、特に限定されない。具体的には、適用対象の性別や年齢、当該医薬組成物の適用形態、所望する効果の程度などに基づいて、適宜設定することができる。例えば、体重50gのマウスであれば、本発明の医薬組成物の有効成分を、一日当たり、0.1mg～1000mg程度となる量で投与することができる。

る。なお、マウス以外の対象に対する投与量は、上記する数値範囲を基に、その対象の体重等を勘案して、適宜設定することができる。

[0082] 本発明の飲食品組成物の投与間隔も、適用対象の性別、年齢、当該飲食品組成物の適用形態、所望する効果の程度等に基づいて適宜設定することができる、特に限定されない。例えば、上記する本発明の飲食品組成物を、一日一回の投与としてもよいし、2～3回の複数回の間隔に分けて投与してもよい。また、数日～数週間に一回の間隔の投与とすることもできる。

[0083] 4. 幹細胞用培地組成物

本発明の幹細胞用培地組成物に含有される有効成分は、上記する本発明の組成物に含有されるプテロスチルベン及び／又はその配糖体である。プテロスチルベン及び／又はその配糖体は、幹細胞からガン幹細胞への誘導を阻害する効果を発揮するので、本発明の幹細胞用培地組成物は、ガン幹細胞を産生させない効果を発揮する幹細胞用培地組成物とすることができる。ガン細胞は、ガン幹細胞から分化するので、本発明の幹細胞用培地組成物は、幹細胞を原料に製造される各種細胞、組織、又は臓器等のガン化を予防するために用いることができる。

[0084] 上記する幹細胞とは、特に限定されない。例えば、i P S細胞、胚性幹細胞、又は成体幹細胞等を挙げることができる。成体幹細胞とは、上記する1. 組成物の記載を参考にすることができる。

[0085] 本発明の幹細胞用培地組成物に含有される有効成分の量は、本発明の効果を奏する範囲において、特に限定されない。具体的に、100質量%の幹細胞用培地添加剤に対する有効成分の含有量を、0.001～100質量%程度とすることができる。

[0086] 本発明の幹細胞用培地組成物には、再生医療の分野で、幹細胞を原料に各種の臓器を培養して得るために通常使用される分化用又は増殖用培地に含有される成分を、上記する有効成分の他に含有させることができる。このような分化用又は増殖用培地に含有される成分とは、特に限定はされない。具体的には、どのような細胞、組織、又は臓器を分化させる目的の培養であるか

又は培養対象とする幹細胞の種類等に鑑みて、適宜決定することができる。

[0087] 本発明の幹細胞用培地組成物の形状は、本発明の効果を奏する範囲において、特に限定されない。具体的には、液体培地、固体培地、固形培地、半固体培地、反固形培地、二層培地等を挙げることができる。

[0088] 5. 予防及び／又は治療方法

本発明の予防方法は、ガンの罹患に対して予防を所望する生体に、プテロスチルベン及びその配糖体からなる群より選択される少なくとも一種を含有する組成物を接触させる工程を含む、ガンの予防方法である。

[0089] 本発明の治療方法は、ガンに罹患した生体に、プテロスチルベン及びその配糖体からなる群より選択される少なくとも一種を含有する組成物を接触させる工程を含む、ガンの治療方法である。

[0090] プテロスチルベン及びその配糖体からなる群より選択される少なくとも一種を含有する組成物は、上記する1. 組成物の記載を参考にすることができる。

[0091] 本発明の具体的な予防及び治療方法は、上記する1. 組成物、2. 飲食品組成物、及び3. 医薬組成物の記載を参考にすることができる。

実施例

[0092] 以下に、本発明をより詳細に説明するための実施例を示す。なお、本発明が以下の実施例に記載する発明に限定されないのは言うまでもない。

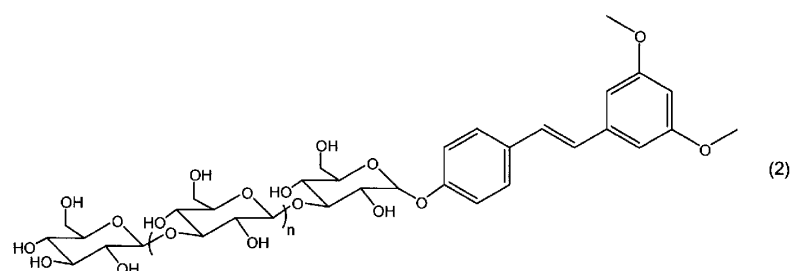
[0093] 本実施例でサンプルとして使用したプテロスチルベン又はその配糖体は、以下に示す6種類の化合物である。これらの化合物の入手先は、全てマイスターバイオ社である。

[0094] (サンプル)

1. プテロスチルベン (アグリコン)
2. プテロスチルベン- α -モノグルコシド
3. プテロスチルベン- β -モノグルコシド
4. 下記式(2)で表される、プテロスチルベンジグルコシド ($n = 0$)
5. 下記式(2)で表される、プテロスチルベントリグルコシド ($n = 1$)

6. 下記式（１）で表される、プテロスチルベン‐ β ‐モノグルコシドと、
下記式（２）で表されるプテロスチルベン‐ポリグルコシド（ $n = 0 \sim 8$ ）と
の混合物

[0095] [化5]



[0096] （式中、グルコースとスチルベン骨格とのＯ‐グリコシド結合は、 β 結合であり、グルコース間のＯ‐グリコシド結合は、全て α 結合である。）

フィーダレス培養に純化したマウス iPS 細胞（iPS-MEF-NG-20D-17；理化学研究所 BRC）をガン幹細胞誘導培地に懸濁し、96 ウェルプレートに、ウェル当たり 1000 細胞の量で播種した。ガン幹細胞誘導培地とは、ルイス肺癌細胞株（JCRB 細胞バンク）の培養上清と、LIF を含有しないマウス iPS 細胞用培地（DMEM high glucose（和光純薬），15% FBS，0.1 mM NEAA，2 mM L-Glutamine，50 U/ml Pen/Strep，0.1 mM 2-mercaptoethanol）との混合培地である。

[0097] 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の各サンプルを含有するガン幹細胞誘導培地を調製した後
に 2 倍の系列希釈を行い、これらをそれぞれウェルに播種した細胞に曝露し
た。その翌日から 6 日目まで、同一のサンプル濃度を含有する培地を用いて
、各ウェルの培養上清のハーフチェンジを行った。

[0098] コントロール実験として、上記のガン幹細胞誘導培地に 0.05% の DM
SO を添加した実験を行った。また、上記のガン幹細胞誘導培地にする効果
を発揮する 0.8 ~ 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の PD0325901（ガン幹細胞誘導
促進剤；Stemgent）及び 0.8 ~ 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ のオールトランス
レチノイン酸（ATRA：ガン幹細胞誘導抑制剤；Stemgent）を添

加した培地を用い、それぞれ上記サンプル同様に、添加する最終濃度を希釈して使用した実験も行った。

[0099] (実施例 1) 蛍光強度の測定によるガン幹細胞誘導抑制の評価

マウス i P S 細胞 (i P S - M E F - N g - 2 0 D - 1 7) は、N a n o g 遺伝子のプロモーター下流に、G F P 遺伝子が設けられた核酸を発現する細胞であるため、細胞が未分化な状態であると G F P 蛍光が強く検出される。これを利用して、この細胞へ各サンプルを暴露した後の 7 日目に、1. 0 % の T w e e n 2 0 を加えて各細胞を溶解して、それぞれのウェル内の相対 G F P 蛍光強度を測定し、各細胞がどの程度の幹細胞性を示すかどうかを評価した。

[0100] マウス i P S 細胞をガン幹細胞誘導培地において培養を継続すると、ガン幹細胞が誘導される。ガン幹細胞は、未分化細胞であることから、細胞内の N a n o g 遺伝子の発現に伴って相対 G F P 蛍光が維持され、初日から比較する 7 日目までは測定される G F P 蛍光強度が強くなる傾向を示す。各サンプルにおける相対 G F P 蛍光強度を図 1 に示す。

[0101] 図 1 に示すグラフは、上記サンプルの各濃度で得られた相対 G F P 蛍光強度を、コントロールである D M S O を添加したときに得られる相対 G F P 蛍光強度に対して算出した数値である。

[0102] ガン幹細胞の誘導を促進する P D 0 3 2 5 9 0 1 は、未分化なガン幹細胞の状態を維持するため、1 9 . 4 μ g / m l 以下の添加量であっても、相対 G F P 蛍光強度を 1 0 0 % 以上に増強した。また、それよりも少量の 0 . 8 μ g / m l の添加量であっても、相対 G F P 蛍光強度は、7 0 % を超えていた。その一方で、ガン幹細胞の誘導を阻害する A T R A は、0 . 8 μ g / m l との低濃度の添加量であっても、その相対 G F P 蛍光強度は、1 0 0 % を超えることなく、高濃度の添加量となるにつれて幹細胞性を保持していることを示す相対 G F P 蛍光強度が下がる傾向となった。しかしながら、その強度は 5 0 % を超えることないことから、死滅した細胞は、ほとんど無いと考られる。

[0103] 表1のグラフに示す結果から、100%の相対GFP蛍光強度を示す濃度（100%点）と50%の相対GFP蛍光強度を示す濃度（50%点）とを、各サンプル毎に算出した結果を、下記の表1に示す。

[0104] [表1]

ug/ml	1	2	3	4	5	6	PD0325901	ATRA
100%点	<1.6	<1.6	<1.6	10.5	5.6	26.6	19.4	<0.8
50%点	5.3	17.6	6.1	20.2	10.4	44.5	>50	48.8

[0105] 表1に示す結果から、各サンプルのプテロスチルベン及びその配糖体は、概ね、iPS細胞からガン幹細胞への誘導を抑制することが明らかとなった。中でも、プテロスチルベンのアグリコン（サンプル1）、プテロスチルベン- α -モノグルコシド（サンプル2）、プテロスチルベン- β -モノグルコシド（サンプル3）、プテロスチルベン-ジグルコシド（サンプル4）、及びプテロスチルベン-トリグルコシド（サンプル5）による効果が、より優れていることも判明した。

[0106] （実施例2）増殖抑制測定によるがん幹細胞誘導抑制の評価

実施例1と同じ条件にて7日間培養したマウスiPS細胞を、MTTアッセイに供した。その結果を図2に示し、この結果から算出したIC₅₀値を表2に示す。

[0107] [表2]

ug/ml	1	2	3	4	5	6	PD0325901	ATRA
IC ₅₀ 値	22.2	40.3	16.3	28.0	32.9	-	22.5	9.3

[0108] 実施例1に示す実験結果より、全ての上記サンプルは、ATRAと同様に分化誘導能を示し、そしてiPS細胞の死滅する傾向が見受けられなかったことに鑑みると、MTTアッセイの結果は、細胞が分化することによる増殖の抑制の程度を示していると解釈できる。具体的には、IC₅₀値が低い方が、マウスiPS細胞の増殖が抑制されること、すなわち、ガン幹細胞への誘導を抑制する効果が高いと判断できる。

[0109] そうすると、各サンプルのプテロスチルベン及びその配糖体は、概ね、i

P S細胞からガン幹細胞への誘導を抑制する効果を発揮することが明らかとなった。中でも、プテロスチルベンのアグリコン（サンプル1）、プテロスチルベン- β -モノグルコシド（サンプル3）、及びプテロスチルベンジグルコシド（サンプル4）による効果が、より優れていることも判明した。