(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2011 年 2 月 3 日(03.02.2011)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2011/013786 A1

(51) 国際特許分類:
A61K 45/00 (2006.01) *A61P 35/04* (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2010/062874

(22) 国際出願日: 2010 年 7 月 30 日(30.07.2010)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2009-179780 2009 年 7 月 31 日(31.07.2009) JP

(72) 発明者; および
(71) 出願人 : 前田 慎 (**MAEDA, Shin**) [JP/JP]; 〒1120001 東京都文京区白山２－１２－４－６０７ Tokyo (JP).

(74) 代理人: 清水 初志, 外 (**SHIMIZU, Hatsushi** et al.); 〒3000847 茨城県土浦市卸町１－１－１関鉄つくばビル６階 Ibaraki (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告（条約第 21 条(3)）

WO 2011/013786 A1

(54) **Title**: CANCER METASTASIS INHIBITOR

(54) 発明の名称 : 癌の転移抑制剤

(57) **Abstract**: For the purpose of determining whether or not the activation of hepatic NF-κB is involved in the onset of metastatic tumors, a liver metastatic model induced in the spleen is used. When IKKβ is lacked in both hepatocytes and hematopoietically-derived cells, the onset of tumors is remarkably decreased. A tumor cell activates an adjacent bone marrow cell (Kupffer cell) to produce a mitogen such as interleukin (IL)-6, and the mitogen accelerates the proliferation of a tumor and neovascularization. The production of the mitogen depends on NF-κB in hematopoietically-derived Kupffer cells. In addition, the treatment with an anti-IL-6 receptor antibody can decrease the level of the onset of a metastatic tumor. Consequently, it is demonstrated that the metastasis of tumors depends on inflammations, and it is also demonstrated that the proinflammatory mediation which targets at Kupffer cells is useful in the chemoprevention of metastatic tumors. It is also demonstrated that the inhibition of an IKKβ/NF-κB signaling pathway, particularly IL-6, can be employed as an anti-metastasis agent.

(57) 要約: 本発明者らは、肝臓の NF-κB の活性化が転移腫瘍の発生に関係しているか否かを決定するために、脾臓内で誘導された肝転移モデルを用いた。肝細胞および造血由来細胞の双方において IKKβ を欠失すると、腫瘍の発生は顕著に減少した。腫瘍細胞は隣接する骨髄細胞（クッパー細胞）を活性化して、インターロイキン（IL）-6 のようなマイトゲンを産生し、これが腫瘍の増殖および血管新生を促進した。これらのマイトゲンの産生は、造血由来クッパー細胞において NF-κB に依存していた。また、抗 IL-6 受容体抗体による処置により、転移腫瘍の発生程度は低下した。すなわち、本発明者により、腫瘍の転移が炎症に依存することを示しており、転移腫瘍の化学的予防においてクッパー細胞を標的とする前炎症的介入が有用であることが示された。また、IKKβ/NF-κB シグナル伝達経路、特に IL-6 の阻害が抗転移薬として使用できることが示された。