# クリングルファーマ株式会社

## 企業理念

NK4ならびにHGFの研究開発を介して、
病に苦しむ患者さん、世界のガン患者さんを
新しい治療法によって救済します。

代表取締役社長
岩谷邦夫

### ご挨拶

癌の治癒率は年々僅かながら上昇を続けておりますが、日本では1981年以来癌が依然として死因のトップを占めており、今や日本人の3人に1人が癌で亡くなっています。従って癌撲滅を目的とした新しい概念や革新的技術に基づく制癌法の確立には社会全体の期待が高まっています。

クリングルファーマ株式会社は大阪大学発バイオベンチャーで癌の撲滅を主たる目標として2001年12月に設立された企業です。

従来の制癌剤は癌細胞を直接殺す事を目的に開発されており、それ故に副作用として著しい臓器不全や免疫力の低下をきたし実質的な延命、或いはQOLの改善といった患者さんのニーズに合わないことが過去に多く見られました。

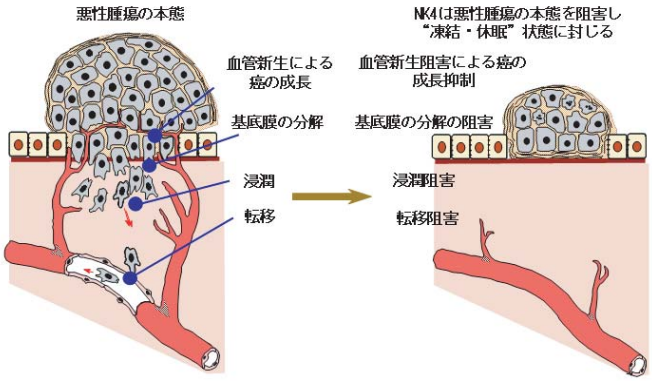
弊社の目指す癌治療は、大阪大学の中村教授、松本助教授によって発見されましたNK4という蛋白質を用いて行うものです。私は、このNK4が癌細胞の他臓器への転移を止め“凍結状態”にすると共に、癌組織に酸素や栄養素を補給する血管新生を抑制し“休眠状態”にするという作用を持つ事から21世紀の新しい癌治療法を開くものになる、と信じています。

NK4は中村教授の20年来の研究テーマでありますHGF（肝細胞増殖因子）から生まれたものですが、弊社はこのNK4とHGFの研究開発を介して病に苦しむ患者、世界の癌患者の方々を新しい治療法によって救済することを、そして更に独創性の高い創薬につながる日本発のシーズを掘り起こし世界に発信出来る治療法に育成する事を事業理念としております。

一日も早く病で苦しむ患者の方々に朗報を届ける事が出来るよう、頑張って参りますので皆様方のご支援をよろしくお願い申し上げます。

# NK4

## NK4による癌の凍結・休眠療法



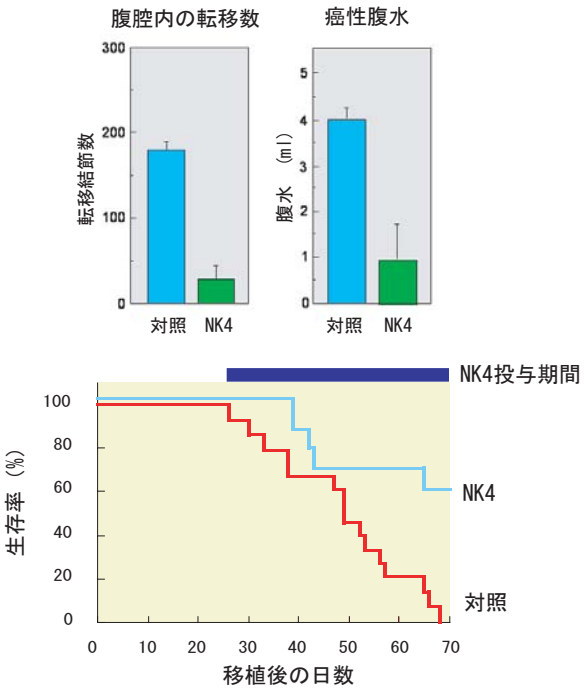

癌患者の約90%は、原発腫瘍ではなく、原発巣から全身に転移した腫瘍によって命を落とすと言われており、癌治療においては転移を抑制することが重要であります。中でも膵臓癌は非常に悪性度の高い癌の一つです。そこで、マウスに膵臓癌細胞を移植し、転移巣が形成された末期膵臓癌モデルマウスを作成し、NK4タンパク質の作用を検討しました。

NK4を投与していないマウスの腹腔内には多数の転移結節が形成され、直径1mm以上の結節は平均約180個に及びました。また、癌性腹水の貯留も約4ml(体重60kgのヒトに換算すると12ℓに相当)に達していました。これに対して、NK4を投与したマウスでは直径1mm以上の結節数が平均約29個と抑制され、腹水の貯留も約1mlと強く抑制されました(右図上)。その結果、NK4を投与しない群では癌細胞移植後70日で全てのマウスが死亡するのに対し、NK4投与群においては60%のマウスが生存していました(右図下)。

また、NK4による制癌作用は、NK4遺伝子を遺伝子医薬として用いる遺伝子治療法によっても再現されます。これらの研究成果についてまとめたものを下表に示しました。このように、様々な癌に対して、NK4が優れた制癌作用を示すことが明らかとなっています。

HGFは、傷害を受けた臓器の修復・再生を促す一方、腫瘍組織に対しては成長・浸潤・転移・血管新生を促進し、その悪性化の要因ともなっています。NK4はHGFのアンタゴニストとして中村・松本ら(大阪大学)によって発見されたタンパク質で、癌の浸潤・転移を抑制します。さらに、その活性とは独立に血管新生阻害作用をも有しており、他に類のない2機能分子であることが明らかとなっています。このNK4の機能によって、癌の凍結(浸潤・転移の抑制)・休眠(血管新生抑制による腫瘍組織成長阻害)療法が可能となります(左図)。

## NK4投与による癌の治癒・改善




Tomioka et al., Cancer Res, 61,7518-7524(2001)

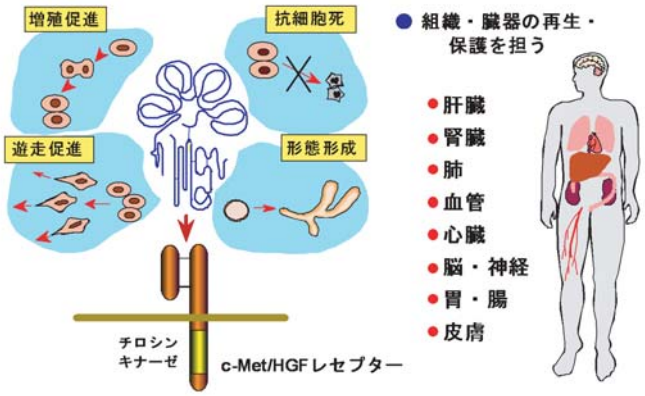
## 実験動物においてNK4の制癌作用が認められた癌

| 癌の種類 | NK4による治療法 | 認められた制癌作用 |
|---|---|---|
| 肺癌 | タンパク質投与or遺伝子治療 | 成長抑制、転移抑制、延命 |
| 乳癌 | タンパク質投与 | 成長抑制、転移抑制 |
| 胆のう癌 | タンパク質投与or遺伝子治療 | 成長抑制、浸潤阻害 |
| 膵臓癌 | タンパク質投与or遺伝子治療 | 成長抑制、浸潤・転移抑制、癌性腹水の抑制、延命 |
| 胃癌 | 遺伝子治療 | 成長抑制、転移抑制 |
| 大腸癌 | 遺伝子治療 | 成長抑制、転移抑制、延命 |
| 前立腺癌 | タンパク質投与 | 成長抑制、血管新生抑制 |
| 悪性黒色腫 | 遺伝子治療 | 転移抑制、癌性腹水の抑制、延命 |
| 卵巣癌 | 遺伝子治療 | 成長抑制、転移抑制 |
| 脳腫瘍 | タンパク質投与 | 成長抑制、血管新生抑制 |
| リンパ腫 | 遺伝子治療 | 成長抑制、血管新生抑制 |

※ 当社は動物実験倫理委員会を設置し、動物実験倫理指針に則って試験を行っています。

# HGF

## 内因性再生・修復因子HGF




HGF(hepatocyte growth factor; 肝細胞増殖因子)は、成熟肝細胞に対する増殖促進因子として中村ら(大阪大学)によって世界に先駆けて発見・単離・クローニングされました。HGFは肝細胞のみならず様々な細胞に対して、細胞増殖促進、細胞運動促進、抗アポトーシス(細胞死)、形態形成誘導などの多才な生理活性を有し、肝臓、腎臓、肺、心・血管系、神経系など様々な組織・臓器の再生・保護を担う内因性因子であることが明らかにされています(左図)。

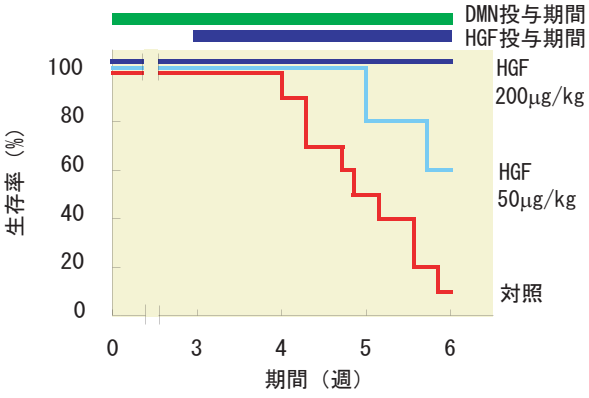
## HGF投与による肝硬変の治癒・改善

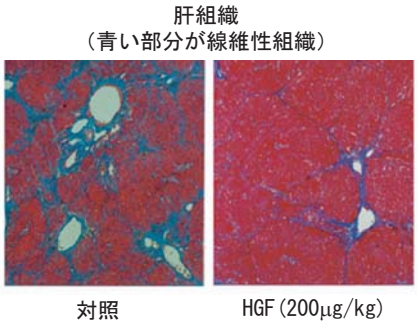
肝硬変や慢性腎不全といった慢性線維性疾患に対しては対症療法か臓器移植という選択肢しかなく、根本的な治療法が存在しないのが現状です。これらの疾患においては、HGFの分泌量が低下していることが知られており、HGFの補充により症状を改善する可能性が考えられました。

そこで、ジメチルニトロサミン(DMN)投与により肝硬変を発症したモデルラットを用いてHGFの再生治癒作用を検討しました。DMNは肝臓毒の一種で、連続投与を行うと約3週間で肝硬変を発症し、投与開始後6週間後には90%のマウスが死に至ります。しかし、肝硬変発症マウスにHGFタンパク質を継続投与すると、50μg/kgの投与で約60%、200μg/kgの投与でほぼ全てのマウスが生存していました(右図上)。

また、肝組織について詳細に検討したところ、HGFを投与していないマウスの肝臓では線維性組織の沈着がみられるのに対し、HGF投与群では線維性組織の顕著な減少が認められました(右図下)。

このほか、各種疾患モデル動物を用いた研究により、HGFは様々な難治性疾患に対し、顕著な再生治癒作用を示すことが明らかとなっています(下表)。




Matsuda et al., J.Biochem.118, 643-649(1995)

## HGFの臨床応用が期待される疾患

| 疾患臓器 | 疾患名 |
|---|---|
| 肝臓 | 急性肝炎、劇症肝炎、肝硬変、胆道閉鎖症、脂肪肝、肝移植 |
| 腎臓 | 急性腎不全、慢性腎不全、腎移植、糖尿病性腎臓症 |
| 肺 | 急性肺炎、肺線維症、肺移植 |
| 循環器系 | 血管障害(閉塞性動脈硬化症、血管再狭窄防止など)、心筋梗塞、拡張型心筋症 |
| その他 | 皮膚潰瘍、脳梗塞、筋萎縮性側索硬化症(ALS) |

## NK4, HGFの臨床開発

現在、当社は、NK4タンパク質、NK4遺伝子、HGFタンパク質の臨床開発に取り組んでいます。

| プロジェクト | 医薬品形態 | 対象疾患 | 開発段階 | 提携先 |
|---|---|---|---|---|
| NK4 | タンパク質 | 各種固形癌 | 前臨床試験中 | 未定 |
| | 遺伝子 | 各種固形癌 | 前臨床試験中 | 未定 |
| HGF | タンパク質 | 難治性線維化疾患、<br>皮膚潰瘍、神経疾患など | 前臨床試験中 | 未定 |

## 会 社 概 要


社　　名：クリングルファーマ株式会社 (Kringle Pharma, Inc.)
資 本 金：8億6250万円
代 表 者：代表取締役社長　岩谷邦夫
設　　立：平成13年12月21日
本　　社：〒560-0082
豊中市新千里東町1-5-3　千里朝日阪急ビル8F
Tel: 06-6831-3330　　Fax: 06-6831-3430
e-mail: info@kringle-pharma.com
URL: http://www.kringle-pharma.com
研 究 所：〒567-0085
茨木市彩都あさぎ7-7-15　彩都バイオインキュベータ2F
Tel: 072-641-8739　　Fax: 072-641-8730
米国連絡事務所：ワシントンDC　アメリカ合衆国
International Access Corporation, Inc.　代表　由岐友弘
Tel: +1-202-223-7040　e-mail: info@iacdc.com
欧州連絡事務所：フランクフルト ドイツ連邦共和国
LifeScience Vision AG　Dr. Joerg Michel
Tel: +49(0)6936-40-460 e-mail: contact@lsvision.com