

平成 30 年 6 月 20 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H04337

研究課題名(和文) 立体構造情報を活用した上皮細胞の接着と細胞形態の動的制御機構の解明

研究課題名(英文) Dynamic mechanisms of regulating cell-cell junction and cell shape of epithelial cells unravelled by protein structure information

研究代表者

廣明 秀一 (HIROAKI, Hidekazu)

名古屋大学・創薬科学研究科・教授

研究者番号：10336589

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,600,000円

研究成果の概要(和文)：上皮細胞の細胞間接着ならびに細胞形態を制御する可能性があるタンパク質群のPDZドメインに着目して、それらPDZタンパク質群による細胞形態と細胞接着の動的制御機構の解明を試みた。特に、PDZドメインの立体構造を利用して、それを阻害する新規の化合物を単離し、ケミカルバイオロジー的手法ないし薬理学的手法を適用するための学術的基盤を構築した。ZO-1-PDZ1を阻害する化合物を発見したが、これは、既存医薬品の性能向上に役立つ「医薬品吸収促進剤」に応用可能である。LNX1阻害物質はバリア機能強化に活用可能である。新規に発見したDVL阻害薬は、トリプルネガティブ乳がん治療薬の開発候補物質である。

研究成果の概要(英文)：Cell shapes and inter-cellular junctions are dynamically regulated by many cytosolic scaffold proteins. Among them, we focused on the several PDZ-domain domains. We succeeded in obtaining new small chemical compounds that specifically inhibit the PDZ domains, including ZO-1-PDZ1, LNX1-PDZ2, and DVL-PDZ. These compounds are useful for chemical biology and pharmacological studies of epithelial cell homeostasis. In particular, our ZO-1-PDZ1 inhibitors are potent absorption enhancers that may improve efficacy of many existing drugs. LNX1-PDZ-inhibitors are thought to be useful for skin or intestinal barrier enhancers. DVL-PDZ inhibitors are candidates for developing anti-cancer drugs against triple negative breast cancer.

研究分野：構造生物学

キーワード：PDZドメイン タンパク質間相互作用阻害薬 ケミカルバイオロジー アントラニル酸 フラボノイド
グリチルリチン

1. 研究開始当初の背景

PDZ ドメインは、細胞接着装置膜タンパク質や膜受容体・チャネルなどの C 末端ペプチドを認識して結合するおよそ 90 アミノ酸残基のドメインである。ヒトゲノム中におよそ 300 種類が存在する。これまでに、ガン増殖のシグナル伝達系である Wnt シグナルの阻害剤として、Dishevelled (DVL) の PDZ ドメインの低分子阻害剤と、神経性疼痛・コカイン中毒症治療薬としての PICK1-PDZ の低分子阻害剤が海外で研究されている。しかし、これまでに、PDZ ドメイン阻害剤を系統的にスクリーニングし化合物展開する統一的方法論は発表されていない。

一方、著者らは、これまでに、ヒトゲノム中の PDZ ドメインに対する eF-Seek 網羅的検索により、ジクロフェナックとフルフェナミン酸(オパイリン・大正製薬)が群特異的阻害剤であることを見出した(Tenno et al., 2013)。一方、細胞接着装置の裏打ちタンパク質・制御タンパク質 (ZO1, LNX1, afadin) に含まれる PDZ ドメインの立体構造を NMR および X 線結晶解析により決定した (PDB-code, 2RRM, 3VFX, 3VFO, 3AXA)(Fujiwara et al., 2015)。更に、TJ 抑制因子の LNX1-PDZ を阻害する化合物をインシリコスクリーニングを行い、NPL-1010/NPL-1011 の二個の新規化合物を同定し、2014 年に特許を出願した。その過程で既存の PDZ 阻害剤の多くがアントラニル酸骨格を含むことに気づいた。その後、細胞接着に変化を及ぼす新規のアントラニル酸系化合物を複数取得した。ZO1-PDZ1 と LNX1-PDZ2 は細胞内では同じペプチド(クローデイン C 末端)に結合するので、これらの結果は、化合物がその特異性の差により TJ の増強または抑制が起っていることを示唆している。これまでに NPL-1010/1011 が LNX1-PDZ2 に相互作用すること、NPL-1010 が DVL2 の PDZ に相互作用することは、NMR 実験により確認した。しかし、一部の化合物で柱状の MDCK 細胞の高さが減少して平面方向での細胞の極端な形態の拡張が見られたが、これは想定外である。化学式の類似性から DVL-PDZ 阻害による Wnt シグナル系の阻害についても検証したが、市販 DVL 阻害剤 (CBC) による細胞拡張は限定的であった。

以上のように筆者は、PDZ ドメインに結合しその細胞内機能を制御する化合物の共通ファーマコフォアとして、アントラニル酸骨格を同定し、それを含む非ペプチド性の化合物の分子薬理学的研究を系統的に開始できる環境をほぼ確立し、LNX1-PDZ2 ドメインならびにヒト DVL2-PDZ ドメインに相互作用する新規の化合物を既に同定していた。これらの知見をさらに発展させることで、共通のファーマコフォアから化合物展開を行い、個々の PDZ ドメインに特異的に結合する阻害剤を取

得する可能性は高いと考えられた。

2. 研究の目的

本研究の目的は、申請者が新規に発見した[上皮細胞の細胞接着装置と細胞形態を制御する低分子化合物]である一連のアントラニル酸系化合物を、発展させ最適化することにより、皮膚バリア機能強化・脳血液閥門制御・血圧調節・ガン転移抑制などの、新しい医薬品へと実用化する技術・物質基盤を確立することを目的とする。特に上皮タイトジャンクション(TJ)を動的に制御する化合物に注力する。アントラニル酸骨格は PDZ ドメインに対して共通に作用するファーマコフォアであるため、標的分子への特異性を高めるためには、標的 PDZ ドメインに対する阻害活性の化合物プロファイリングと、SBDD 手法の基盤となる分子間相互作用の解析を行う。また、既に取得した化合物を用いたケミカルバイオロジー手法による細胞の形態研究を行うことで、既存の視点では得られない、細胞接着装置そのものおよびそれに連結した細胞骨格の制御メカニズムの基盤解明を行う。

そのために以下の課題を設定する。

課題 1. 【TJ 制御薬の探索】候補化合物の TJ に対する薬理活性を評価するとともに、標的 PDZ ドメインと複合体の立体構造を決定し、構造に基づいた分子設計を進め、高活性の化合物を設計・合成(委託)・取得する。

課題 2. 【細胞形態制御の研究】細胞変形・拡張の作用機序(アクチン細胞骨格制御系)について、薬理活性を評価し、PDZ ドメインを介したメカニズムを解明する。

課題 3. 【Wnt 阻害薬・AJ 制御薬の探索】申請研究期間中に取り扱うアントラニル酸系化合物について、更に afadin および DVL の PDZ ドメインの阻害活性を試験管内と細胞アッセイで調べ、新たな研究用阻害剤として確立する。

3. 研究の方法

TJ・AJ の裏打ちタンパク質、細胞接着装置の近傍でアクチン重合シグナルを司る LIM キナーゼならびに RHO-GEF タンパク質、ならびに Wnt シグナル伝達系の鍵分子 DVL について、それぞれ PDZ ドメインを大腸菌で発現し、化合物の相互作用の試験管内アッセイ系を構築する。併せて、¹⁵N 標識タンパク質試料を調製し、¹H-¹⁵N-HSQC シグナルの分離の良好な試料については、更に、シグナル帰属を進めて、NMR スクリーニングによる、高精度な化合物探索が可能な環境を整える。立体構造が既知、あるいはモデリングが可能な PDZ ドメインタンパク質につき、プログラム

GOLD ならびに公開化合物データベースである LIGANDBOX を利用してインシリコスクリーニングを行う。

試験管内で有意な結合が見られた化合物に対して、それぞれの PDZ ドメインの細胞機能を評価する培養細胞実験系を構築し、細胞内の薬理活性を評価する。

4. 研究成果

課題 1. 【TJ 制御薬の探索】

【アントラニル酸系化合物 NPL-3004/3013 の発見と薬理作用の解析】

タイトジャンクション (TJ) は、膜タンパク質クローディン (CLD) や細胞内足場タンパク質 ZO1・ユビキチン E3 酵素 LNX1p80 などから構成され、上皮細胞の頂端部に形成される。このうち、ZO1 と LNX1p80 はそれぞれ PDZ ドメインを有し、TJ の主要構成膜タンパク質である claudin (CLD) の C 末端を認識し結合する。ZO1 と LNX1p80 の CLD への結合は拮抗的であると考えられており、ZO1 が結合すると CLD は TJ を形成するタンパク質の帯状の凝集体 (TJ ベルト) に組み込まれ、他方、LNX1 が優位に働くと、TJ はエンドサイトーシスを経て、抑制分解される (TJ 動的平衡仮説)。筆者らは TJ の構成因子の PDZ ドメインへ結合する化合物を探索した結果、イヌの近位尿細管由来の細胞である MDCK II 細胞の細胞境界の CLD2 量を変動させる化合物 NPL-3004/3013 を見出した。興味深いことに、化合物を曝露した際、CLD1、CLD7 には TJ に集積しているタンパク質量の減少が見られたが、TJ のマーカーでもある OCL には変化が見られなかった。

TJ の CLD は傍細胞経路を介した上皮細胞の透過性を調節しているため、本化合物の曝露により物質透過性を変化させる可能性がある。そこでヒトの消化管上皮のモデルとして用いられる Caco-2 細胞を用いて、化合物曝露による TJ のバリア機能と物質透過性の変化を調べた。

Caco-2 細胞をトランスウェルプレート of インサートメンブレン上に培養し、上部槽の培地を化合物および FITC-dextran (分子量 4000) などの蛍光トレーサーを含む培地に交換した。一定時間経過後、経上皮電気抵抗 (TER) や下部槽に透過した蛍光トレーサーの量を測定した。

減少させた化合物に曝露すると、Caco-2 細胞では TER が半分程度に減少した。そして、この細胞の培地を通常の培地に交換すると TER が回復することから、この TER の変化は化合物依存的かつ可逆的な変化であること

が示された。また FITC-dextran の透過量は、化合物に曝露した後、経過時間とともに増加した。これらの結果は、この化合物が Caco-2 細胞の TJ のバリア機能に変化をもたらし、物質透過性を増加させたことを示唆している。

【TJ を制御するフラボノイド系化合物の新規発見】

前述のように、アントラニル酸骨格を有する合成・非ペプチド性化合物として、NPL-1011/3009 (TJ 増強剤) と、NPL-3004/3013 (TJ 緩和剤) の 2 系統の化合物を発見した。TJ 増強剤は、皮膚の保水力の強化において、TJ 緩和剤は、表皮を浸透しにくい薬用化粧品成分の送達促進において、いずれも化粧品の分野での応用が期待された。しかし、化粧品基準ならびに薬機法の関連から、植物に含まれる天然成分など、より実用化に適した TJ 制御成分が望まれている。筆者らは、フラボノイドに着目した。

フラボノイドは植物に含まれる二次代謝産物の一つである。文献情報からは、EGCG, quercetin, myricetin など多くのフラボノイドが、TJ 構成因子である CLDs や ZO1 の mRNA 発現量を増加させることで TJ を強化することが報告されている。また、wogonoside など漢方薬オウゴンに含まれるフラボノイド成分が、ZO1 の PDZ ドメインと配列相同性が高い、PSD-95 の PDZ ドメインと結合していることが報告されていた。そこで、筆者らは、フラボノイドは TJ 制御タンパク質である ZO1 ないし LNX1 と相互作用する可能性があると考えられた。

そこでまず、フラボノイドと TJ 制御タンパク質である ZO1-PDZ1 と LNX-PDZ2 の相互作用を、NMR 法を用いて解析すべく 13 種類のフラボノイドについて調査した。その結果、フラボノイドの中から LNX-PDZ2 ではなく ZO1-PDZ1 に結合するものがあることを確認した。前述の仮説に基づくと、これらの化合物は ZO1-PDZ1 と CLDs の結合を阻害して TJ を消失させると考えられた。MDCK-II 細胞を用いた蛍光顕微鏡観察により、3 種類のフラボノイドに CLD2 の減弱効果が確認された。

併せて、1 種類のフラボノイドに、TJ を強化する活性が、また別の種類のフラボノイドに、後述する Wnt シグナル伝達系の後段で働く β -catenin の分解消失を促進する化合物が見だされた。

【ZO1-PDZ に直接相互作用する食品由来天然物グリチルリチンの発見】

他方、筆者らはこれまでに、東北大学の木下らが開発したプログラム eF-site を用いた

ZO1-PDZ1 に結合する化合物の探索で、アントラニル骨格ともフラボノイドとも異なるトリテルペン系化合物・フシジン酸ナトリウムが、ZO1-PDZ1 に結合することを見だしていた(Tenno et al., 2013).

今回、筆者らは、同じカルボキシル基を有する多環式テルペノイドであるグリチルリチンとそのアグリコンであるグリチルレチン酸に着目した。15N 標識した ZO1-PDZ1 にグリチルレチン酸を添加したところ沈殿が生じたため、両者の相互作用による ZO1-PDZ1 の NMR スペクトル変化は確認できなかったが、残存試料由来の NMR シグナルにも移動は見られなかった。一方、グリチルリチンと ZO1-PDZ1 の結合を確認した。NMR によるシグナルの移動度は、前述の NPL-3013 よりも大きく、比較的強い結合定数で、相互作用していることが推察された。また結合部位は、生理的基質であるクローディン結合部位や、NPL 化合物、フラボノイドとも重複していた。このことから結合においては、グリチルリチンのグルコン酸糖部が関与している可能性が示された。

課題 2. 【細胞形態制御の研究】

【LIMK2-PDZ ドメインの NMR 解析と既報相互作用分子の再評価】

アントラニル酸系化合物の細胞内薬理活性を調査する段階で、複数の化合物が、TJ の増強または減弱の活性とは独立に、MDCK II 細胞の形状を変形させる活性を有していた。詳細に調査したところ、それらの化合物は、柱状の極性細胞の底面のアクチンストレスファイバーの重合を促進する一方、細胞側面のコルティカルアクチン・リングを消失させていた。また、プレリミナリな実験では、メカノトランスダクションシグナル系に関与する細胞内の転写因子、YAP の分解を促進していた。

筆者らは、これらの薬理作用が、アクチン上流で働く主に RHO シグナル伝達系を制御するタンパク質で、特に PDZ ドメインを有しているタンパク質ではないかと考えた。そこで、LARG, PRG の二つの RHO-GEF 因子、ならびに、LIMK1, LIMK2 の LIM キナーゼの PDZ ドメインに注目した。しかし、細胞形状を変化させる代表的な化合物である NPL-3006 は、いずれの PDZ ドメインにも結合しなかった。

他方、アミノ酸配列相同性を比較すると、LIMK1/2 の PDZ ドメインは、他と有意に相同性が低く、特別な基質特異性を有していると考えられた。

そこで、13C/15N の安定同位体試料調製を試み、特に性質のよかった LIMK2-PDZ ドメインの

主鎖シグナルの完全帰属を達成した(論文投稿準備中)。さらに、既報の、LIMK に結合する可能性のあるタンパク質として、Parkin の C 末端ペプチドと TPPP-p25 を調製し、NMR により相互作用を調べた。しかし、いずれの分子も LIMK2-PDZ とは結合しなかった。

課題 3. 【Wnt 阻害薬・AJ 制御薬の探索】

【DVL-PDZ 阻害剤を効率的に探索するための新規方法論の開発】

in silico 創薬において、3次元化合物データベースと創薬標的タンパク質の立体構造座標を用いた高速ドッキングシミュレーションは、欠かすことのできない技術である。しかし、膨大の数のリガンドを短時間で処理すること、計算に基づく結合自由エネルギー ΔG の精密な予測は、常にトレードオフの関係にある。また、ドッキングアルゴリズムそのものやリガンド配座のサンプリング法、ドッキング結果の評価関数など、実施可能な手法の組合せは無数にあり、任意の標的タンパク質と任意の化合物群の組合せに対して万能に高性能を発揮する方法は未だない。こうした背景のもと、2016年に Huang らは単一の創薬標的の複数の立体構造座標を PDB から選択してそれぞれを比較し、ドッキング結果と予備的に得られた生化学実験結果がよりよく相関する座標をドッキングに供することで、高いヒット率を得るという手法を提案した(Huang & Wong, 2016)。我々は、Huang らの方法を改良し、標的タンパク質の座標は単一に固定したものの、ドッキングソフトウェア GOLD により提供されている複数の評価関数から、NMR 滴定実験の結果をよりよく再現するものを選別するために、下記の NMR-derived docking performance index (NMR-DPI; NMR 情報に基づくドッキング性能指標)を導入することとした。(ただし i 番目の評価関数について、式中、 $D(i,j)$ は 0~1 間の数値に標準化された j 番目の化合物のドッキングスコアを、 $N(j)$ は j 番目の化合物を添加した際の標的タンパク質の標準化された NMR 化学シフト変化を示す。)

$$\text{NMR_DPI}(i) = \text{sqrt} \left(\sum^j (D(i,j) - N(j))^2 \right)$$

我々はすでに human Dvl1-PDZ に結合する 18 種類の化合物の NMR 滴定実験を終了していたため、これら化合物について 9 種類の評価関数をそれぞれ用いて GOLD によりドッキングを行い、この系に最適な評価関数を決定した。さらにその条件を用いて、5,553 個の focused library から、in silico と NMR 滴定実験の二段階スクリーニングを実施した。その結果、既報の Dvl-PDZ ドメイン阻害剤より

も強く結合する新規の化合物を得ることに成功した。

【新規 DVL-PDZ 阻害剤 NPL-4011 の発見と細胞機能の評価】

前述の改良された NMR ドッキング指標を活用した *in silico* スクリーニング法により、新たに 11 個の化合物を購入し、NMR 法により DVL-PDZ ドメインとの相互作用を検証したところ、7 化合物が優位な結合を示した。この確率は非常に高く、前述の NMR-DPI 指標が極めて効果的であることを示している。そのうち特に強く結合した NPL-4011 について、ドッキングモデルの詳細な検討や、NMR 相互作用実験の精査を続けた。その結果、化合物は、細長い三日月上の形状で、DVL の PDZ ドメインに特徴的に観察される、基質結合部位の長い溝に、効果的にはまり込むように結合しているモデルが示唆された。この溝は、非古典的なりガンド結合を示す DVL に特徴的であり、例えば ZO1-PDZ1 のような代表的な PDZ ドメインにはない溝である。

このことに着想を得て、NPL-4011 の他の PDZ ドメインに対する特異性を検討した。その結果、既存の市販の DVL 阻害剤である CalBioChem-322338 が ZO1-PDZ1 にも良好に結合する一方、NPL-4011 はほとんど結合せず、DVL に高い特異性を有していることが示された (特許出願済み)。

このように良好な試験管内の性質を示す NPL-4011 であるが、残念ながら細胞での活性は、必ずしも高くなかった。前述のように DVL はガン増殖のシグナル伝達系である Wnt シグナル伝達系の鍵分子であり、Wnt 受容体である Fzd からのシグナルを細胞内に伝える役割を持つ。Wnt シグナルの活性化は、がん細胞の細胞増殖と未分化性の維持に関与しているといわれており、特に、予後が不良で既存の抗がん剤が効きにくい、トリプルネガティブ乳がんが活性化している。トリプルネガティブ乳がんのモデル細胞 BT-20 に、今回発見した NPL-4002, 4003, 4011 および CalBioChem-322338 を曝露したところ、CalBioChem-322338 が BT-20 細胞の増殖の 90% を抑制したのに対し、4002, 4003 が 80%, 4011 は 65% であった (論文投稿中)。試験管内での Dvl-PDZ へのアフィニティーは CalBioChem の 5 倍以上強いこと、4011 は分子量が CalBioChem よりも大きく、また分子に含まれる水素結合アクセプター原子の数も多いことから、細胞透過性が低く、期待された細胞活性が出なかったと考えた。今後、これらの知見を活かし、更なる高活性の Dvl 阻害剤の分子設計を行う予定である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者に

は下線)

[雑誌論文] (計 1 件)

主要な成果に関する論文は投稿中ならびにリバイス中である。出版されたものは以下の総説である。

1. Hiroaki, H*, Application of NMR in Drug Discovery, 2016, *Special Periodical Reports; Nuclear Magnetic Resonance Volume 45* (Royal Society of Chemistry) : 217–239 (invited review) 査読有り
DOI:10.1039/9781782624103-00217

[学会発表] (計 38 件)

1. 久田美咲, 野田翔太, 天野剛志, 廣明秀二, “グリチルリチンと ZO1 タンパク質 PDZ ドメインの直接相互作用の NMR による観測”, 日本薬学会第 138 年会, 金沢, 2018 年 3 月 27 日
2. 堀公法, 味岡果澄, 合田名都子, 天野剛志, 廣明秀一, “NMR 法を活用した Wnt シグナル阻害剤の探索”, 2017 年度生物物理学会中部支部講演会, 名古屋, 2018 年 3 月 10 日
3. 久田美咲, 野田翔太, 天野剛志, 廣明秀一, “タイトジャンクションを制御する植物由来成分の発見”, 2017 年度生物物理学会中部支部講演会, 名古屋, 2018 年 3 月 10 日
4. 堀公法, 味岡果澄, 合田名都子, 天野剛志, 高岸麻紀, 進藤麻子, 廣明秀一, “Discovery of potent Dishevelled inhibitors using virtual screening optimized with NMR-based docking performance index.”, Wnt 研究会 2017 @KOBE, 神戸, 2017 年 12 月 10 日
5. 天野剛志, 野田翔太, 中倉由香子, 合田名都子, 廣明秀一, “PDZ ドメイン結合化合物によるタイトジャンクション透過性の制御”, 2017 年度生命科学系学会合同年次大会, 神戸, 2017 年 12 月 7-9 日
6. 堀公法, 味岡果澄, 合田名都子, 天野剛志, 高岸麻紀, 進藤麻子, 廣明秀一, “Wnt シグナル伝達因子 Dishevelled の PDZ ドメインを標的とした阻害剤の探索と分子デザイン”, 2017 年度生命科学系学会合同年次大会, 神戸, 2017 年 12 月 7-9 日
7. 久田美咲, 野田翔太, 天野剛志, 廣明秀二, “フラボノイドとタイトジャンクション制御タンパク質の直接相互作用”,

2017 年度生命科学系学会合同年次大会，
神戸，2017 年 12 月 7-9 日

8. 廣明秀一，“NMR 滴定実験と化学シフト
摂動実験を再考する”，平成 29 年度日本
分光学会 NMR 部会講習会，京都，2017
年 10 月 10 日
9. 廣明秀一，“NMR 滴定実験とタンパク質
間相互作用阻害剤開発から見えてきたこ
と”，第 18 回若手 NMR 研究会，和歌
山，2017 年 9 月 1 日
10. 味岡果澄，堀公法，岡崎寛貴，三上翔平，
伊藤素行，合田名都子，天野剛志，廣明
秀一，“NMR ドッキング性能指標を活用
した Dvl PDZ ドメイン阻害剤のバーチ
ャルスクリーニング”，第 17 回日本蛋白
質学会年会，仙台，2017 年 6 月 22-24
日
11. 天野剛志，野田翔太，中倉由香子，合田
名都子，廣明秀一，“PDZ ドメイン結合
化合物による上皮細胞の透過性の制御”，
第 17 回日本蛋白質学会年会，仙台，
2017 年 6 月 22-24 日
12. 廣明秀一，“新規モダリティの医薬品吸
収補助剤の基盤技術”，BIOTECH2017・
アカデミックフォーラム，東京，2017 年
6 月 28-30 日
13. 堀公法，天野剛志，重光佳基，合田名都
子，野田翔太，廣明秀一，“アクチン骨格
制御分子 LIM キナーゼ 2 の PDZ ドメイ
ンの NMR 解析”，日本薬学会第 137 年
会，宮城，2017 年 3 月 24-27 日

他 25 件

[図書] (計 2 件)

1. Hiroaki, H., Kohda, D*. Chapter 21:
Protein-ligand interactions studied by
NMR, in “Experimental Approaches of
NMR Spectroscopy - Methodology
and Application to Life Science and
Materials Science” (Springer), edited
by The NMR Society of Japan, 2018,
579-600 (invited review). ISBN 978-
981-10-5965-0, DOI:10.1007/978-981-
10-5966-7_21
2. 技術情報協会 In silico 創薬におけるスク
リーニングの高速化・効率化技術 (2018)
担当項目 第一章 第7節 NMR による in-
silico スクリーニング計算結果の検証
廣明秀一*

[産業財産権]

○出願状況 (計 2 件)

名称:「W n t シグナル伝達系阻害剤，該阻害
剤を有効成分として含む医薬組成物」
発明者: 廣明秀一，天野剛志，進藤麻子，高岸
麻紀，堀公則
権利者: 名古屋大学
種類: 特許
番号: 特願 2017-235036
出願年月日: 2017/12/7
国内外の別: 国内

名称:「タイトジャンクションの緩和剤，該緩
和剤を含む薬剤吸収補助剤，及び該緩和剤を
含む医薬組成物」
発明者: 廣明秀一，天野剛志，野田翔太
権利者: 名古屋大学
種類: 特許
番号: 特願 2017-520717
出願年月日: 2016/5/24 (再表)
国内外の別: 国内

○取得状況 (計 0 件)

[その他]
ホームページ等

6. 研究組織
- (1)研究代表者
廣明秀一 (HIROAKI, Hidekazu)
名古屋大学・大学院創薬科学研究科・教授
研究者番号: 10336589
- (2)研究分担者
なし
- (3)連携研究者
古瀬幹夫 (FURUSE, Mikio)
自然科学研究機構・生理学研究所・細胞構
造研究部門・教授
研究者番号: 90281089
- (4)研究協力者
天野名都子 (TENNO(GODA), Natsuko)
天野剛志 (TENNO, Takeshi)
野田翔太 (NODA, Shota)
堀公則 (HORI, Kiminori)