

令和元年5月29日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09247

研究課題名(和文) マクロファージのフェノタイプを制御する環状スルフィド化合物による新規ガン治療戦略

研究課題名(英文) Novel anti-cancer therapy with cyclic sulfide compounds regulating macrophage activation

研究代表者

藤原 章雄 (Fujiwara, Yukio)

熊本大学・大学院生命科学研究部(医)・講師

研究者番号：70452886

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：腫瘍微小環境においてガンの発症や進展に關与するマクロファージの活性化機構の制御(ガン治療に有効なオルタナティブ活性化から古典的活性化への制御)が新たなガン治療戦略になると考えられている。本研究では、そのマクロファージの活性化制御する化合物として環状スルフィド化合物を同定し、腫瘍移植モデルマウスにおいても有効性を示すこと明らかにした。つまり、本研究にて環状スルフィド化合物がマクロファージ活性化制御という作用機序を介してガン予防・治療に応用できる可能性を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、遺伝子改変動物等を用いた国内外での研究により、M 活性化調節が病態の改善に有効であると知られている。また、腫瘍内にはM2M などの免疫抑制的に働く細胞が多数浸潤しており、腫瘍免疫を抑制することで腫瘍増殖に關与している。ゆえに、既存の癌治療が著効しない症例ではM2M による免疫抑制が原因であると考えられている。本研究で同定した環状スルフィド化合物はM の活性化制御という既存の治療薬とは異なるメカニズムで腫瘍進展を抑制し、ガン治療に応用できる可能が示唆された。つまり本研究成果は、将来的に新たな分子標的薬を開発するための基礎的知見として学術的・社会的にも意義ある研究成果であると考えられる。

研究成果の概要(英文)：It is well known that regulating macrophages activation (regulation from M2-like phenotype into M1-like phenotype) in tumor microenvironment is novel strategy for tumor therapy. In the present study, we identified cyclic sulfide compounds regulating macrophage activation and those compounds suppressed tumor proliferation under co-culture with macrophages and tumor cells. Furthermore, administration of those compounds significantly suppressed tumor development in tumor-bearing mice, thus indicating that cyclic sulfide compounds may be potentially new strategy for tumor prevention and therapy.

研究分野：医歯薬学

キーワード：マクロファージマクロファージ ガン 代替医療

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19（共通）

### 1. 研究開始当初の背景

近年、マクロファージ (M $\phi$ ) の活性化機構には、古典的活性化経路とオルタナティブ活性化経路が存在することが明らかとなってきた。すなわち Th1 タイプのサイトカインでの刺激により炎症惹起性に機能する古典活性化マクロファージ (M1M $\phi$ ) と、Th2 タイプのサイトカインでの刺激により抗炎症性、組織修復性に機能するオルタナティブ活性化マクロファージ (M2M $\phi$ ) の2種類に大別されている。このような M $\phi$  の活性化の違いは、様々な疾患の病態形成や病態の消長と深く関連するため、M $\phi$  の活性化制御により、以下に示す疾病の予防や治療が可能であると考えられている。

(1) ガン: 腫瘍組織においては、M2M $\phi$  は抗腫瘍免疫を抑制することで腫瘍増殖に関与し、一方、M1M $\phi$  は抗腫瘍免疫を活性化することで腫瘍の増殖を抑制することが知られている。ゆえに、ガンではマクロファージの活性化状態を M2 から M1 に転換することができればガンの予防や治療への応用が期待できる。

(2) 動脈硬化およびメタボリックシンドローム: 粥状動脈硬化巣形成や脂肪肥満の形成には、炎症惹起性の M1M $\phi$  が優位を占めている。つまり、これら病態では、M $\phi$  の活性化状態を M1 から M2 に転換することができれば、M2M $\phi$  の抗炎症性作用を介した病態の改善が期待できる。

ゆえに、M $\phi$  の活性化を制御する化合物の探索が上記の病態に対する新たな治療・予防法の開発につながると考えられている。

### 2. 研究の目的

上記の背景をもとに、本研究では、これまでに同定した M $\phi$  活性化制御能を有する化合物 (Onionin A, Garlicnin C 等) や、前述の化合物が有する基本骨格である環状スルフィド構造をもつ化合物を用いて、腫瘍移植モデルマウスにおける有効性を検証し、ガン治療に応用可能な新たな分子標的薬を開発するために、以下に示す基礎的研究を行うことを目的とした。

(1) Onionin A や Garlicnin C を腫瘍移植モデルマウスに投与し、生体内での M $\phi$  活性化状態を解析すると共に、ガンに対する治療効果の評価。また、M $\phi$  以外の免疫関連細胞 (Myeloid-derived suppressor cells, CTL, NK cell 等) に対する作用の解析。

(2) 既存の抗腫瘍療法 (シスプラチン等の抗ガン剤) と Onionin A および Garlicnin C を腫瘍移植モデルマウスに投与することで、既存の抗腫瘍療法との併用効果の検討。

(3) 抗腫瘍作用の向上を目指して、Onionin 類、や Garlicnin 類の基本骨格である環状スルフィド構造を有する様々な誘導体を調整し、M $\phi$  活性化制御作用を解析すると共に構造活性相関を検討することで、より活性化制御作用が強い候補化合物の探索。

### 3. 研究の方法

(1) 化合物の M $\phi$  活性化制御作用の評価: ヒト単球由来 M $\phi$  を用い、M2M $\phi$  への分化に伴って発現が増強する CD163 を指標に Onionin A および Garlicnin C などの環状スルフィド化合物の作用を検討した。具体的には、独自に作成した CD163 のモノクローナル抗体を利用した ELISA 法にて評価した。さらに、M $\phi$  活性化マーカーサイトカイン (IL-10, IL-12 等) の分泌を ELISA 法にて測定した。

(2) 候補化合物の M $\phi$  活性化制御メカニズムの解明: ヒト単球由来 M $\phi$  に候補化合物を添加し、M $\phi$  の活性化制御に深く関わる転写因子である STAT3 の活性化に対する作用を、ウエスタンブロット法や免疫学的組織染色により評価した。

(3) M $\phi$  とガン細胞の共培養系における細胞増殖能の評価: M $\phi$  (ヒト単球由来 M $\phi$  もしくはマウス腹腔 M $\phi$ ) に環状スルフィド化合物を添加し 24 時間培養した。その後、その M $\phi$  と腫瘍細胞 (ヒト骨肉腫細胞、ヒト卵巣癌細胞、ヒト脳腫瘍細胞、マウス骨肉腫細胞、マウス卵巣癌細胞) を共培養し、24 時間後の腫瘍細胞の増殖を BrdU ELISA にて測定した。

(4) 腫瘍増殖抑制作用の測定: 腫瘍細胞に環状スルフィド化合物を添加し、24 時間後の腫瘍細胞の増殖に対する抑制効果を WST-8 assay により評価した。

(5) 環状スルフィド化合物の腫瘍移植モデルマウスにおける効果の検証

①マウスの生存率やガンの進展・転移に対する作用の検討: マウス腫瘍モデル (骨肉腫、卵巣癌) に、環状スルフィド化合物を投与し、コントロール群との腫瘍の発育および生存率を比較した。また、マウス骨肉腫 LM8 は高肺転移腫瘍モデルとして確立されているため、サンプリングした肺の組織切片を作成し、HE 染色を行うことでガン転移に対する効果を検討した。

②環状スルフィド化合物のマウスにおけるマクロファージ活性化制御作用の検討: 腫瘍の組織切片を用いて、M $\phi$  マーカー (F4/80) と pSTAT3 免疫染色を行うことで、腫瘍浸潤 M $\phi$  および腫

瘍細胞の STAT3 の活性化に対する作用を評価した。

③環状スルフィド化合物のマウスにおけるリンパ球、NK 細胞、MDSC に対する作用の検討：腫瘍の組織切片を用いて、リンパ球マーカー (CD3, CD4, CD8)、NK 細胞マーカー (NK1.1) の免疫染色を行うことで評価した。また、腫瘍組織内において免疫抑制に強く関与する MDSC や抑制 T 細胞に対する作用はフローサイトメトリーで数を測定することで評価した。また、脾臓から単離した MDSC の遺伝子発現を realtime PCR で解析することで、環状スルフィド化合物の MDSC に対する作用を評価した。さらに、環状スルフィド化合物を投与した腫瘍移植モデルマウスの脾臓から単離した MDSC と正常マウスの脾臓から単離した T cell を共培養し、MDSC による T cell の活性化抑制作用に対する環状スルフィド化合物の効果を評価した。

(6) 環状スルフィド化合物の腫瘍移植モデルマウスにおける既知抗ガン剤との併用効果の検証：マウス腫瘍モデルに、環状スルフィド化合物と既知抗ガンであるシスプラチンを投与し、シスプラチンおよび候補化合物単独群と併用群との腫瘍の発育を比較することで評価した。

#### 4. 研究成果

(1) 化合物の M<sub>0</sub> 活性化制御作用の評価：環状スルフィド化合物である Onionin A および Garlicnin C は CD163 の発現を濃度依存的に抑制し、M2 マーカーサイトカインである IL-10 の分泌抑制ならびに M1 マーカーサイトカインである IL-12 の分泌を促進した。さらに、Onionin A の化学構造を基本として設計した環状スルフィド化合物誘導体も同様の作用が認められた。ゆえに、これら環状スルフィド化合物は M<sub>0</sub> の活性化状態を M2 から M1 にシフトすることが示唆された。

(2) 候補化合物の M<sub>0</sub> 活性化制御メカニズムの解明：転写因子である STAT3 は M<sub>0</sub> の M2 活性化に関与していることが知られている。ゆえに、環状スルフィド化合物の STAT3 の活性化に対する作用を評価したところ、Onionin A、Garlicnin C および環状スルフィド化合物誘導体は STAT3 の活性化を抑制した。ゆえに、これら環状スルフィド化合物は STAT3 の活性化を抑制することでマクロファージの M2 活性化を抑制し、活性化状態を M1 にシフトしていることが示唆された。

(3) M<sub>0</sub> とガン細胞の共培養系における細胞増殖能の評価：腫瘍細胞は腫瘍微小環境において、M2M<sub>0</sub> が共存することでその増殖が促進することが知られている。そこで、腫瘍と M<sub>0</sub> の共培養系における環状スルフィド化合物の腫瘍細胞の増殖に対する作用を評価した。Onionin A で刺激した M<sub>0</sub> との共培養では、無刺激の M<sub>0</sub> との共培養と比較して腫瘍細胞 (ヒト骨肉腫細胞、ヒト卵巣癌細胞、ヒト脳腫瘍細胞、マウス骨肉腫細胞、マウス卵巣癌細胞) の増殖が顕著に抑制された。Garlicnin C および環状スルフィド化合物誘導体においても同様の結果が得られた。ゆえに、環状スルフィド化合物で刺激した M<sub>0</sub> は、M2 活性化が抑制されることで共培養における腫瘍の増殖を抑制することが示唆された。また、Onionin A は腫瘍細胞との共培養で分泌が増加する CCL5 の分泌を低下させることで腫瘍の増殖を抑制することが明らかとなった。

(4) 腫瘍増殖抑制作用の測定：Onionin A の腫瘍細胞に対する直接的な細胞増殖抑制作用を WST-8 assay にて評価したところ、Onionin A は腫瘍細胞 (ヒト骨肉腫細胞、ヒト卵巣癌細胞、ヒト脳腫瘍細胞、マウス骨肉腫細胞、マウス卵巣癌細胞) の増殖を抑制した。同様の結果は Garlicnin C および環状スルフィド化合物誘導体においても認められた。また、これらの環状スルフィド化合物は、腫瘍細胞における STAT3 の活性化を抑制することで細胞増殖を抑制することを明らかにした。

#### (5) 環状スルフィド化合物の腫瘍移植モデルマウスにおける効果の検証

①マウスの生存率やガンの進展・転移に対する作用の検討：Onionin A を高肺転移株である LM8 肉腫細胞を皮下移植した C3H/He マウスに、週に 2 回の頻度で GNC を経口投与し 3 週後に評価した。その結果、Onionin A 投与群では有意に皮下腫瘍重量が減少し、腫瘍の肺転移も有意に抑制された。また、Onionin A 投与群では生存期間も有意に延長した。さらに、マウス卵巣癌移植モデルにても同様の腫瘍進展抑制効果が認められた。一方、Garlicnin C および環状スルフィド化合物誘導体の投与においても同様の腫瘍進展抑制効果が認められたことから、環状スルフィド化合物は in vivo において有効であることが示唆された。

②環状スルフィド化合物のマウスにおける M<sub>0</sub> 活性化制御作用の検討：皮下腫瘍を用いて、Onionin A の腫瘍微小環境における M<sub>0</sub> ならびに腫瘍細胞における作用を免疫組織化学的解析にて評価した。その結果、Onionin A 投与により皮下腫瘍内の pSTAT3 陽性細胞数の減少が認められた。同様の結果は、Garlicnin C および環状スルフィド化合物誘導体投与群でも認められた。ゆえに、環状スルフィド化合物は in vivo においても M<sub>0</sub> ならびに腫瘍細胞の STAT3 の活性化を抑制することで腫瘍の進展を抑制することが示唆された。

③環状スルフィド化合物のマウスにおけるリンパ球、NK 細胞、MDSC に対する作用の検討：スルフィド化合物の腫瘍微小環境における様々な免疫関連細胞に対する作用をマウス腫瘍モデルの皮下腫瘍を用いて評価したところ、Onionin A 投与により皮下腫瘍内の CD8 陽性ならびに CD4 陽性リンパ球は増加し、さらに MDSC の活性化は低下したことから、Onionin A は M<sub>0</sub> 以外の腫瘍免疫関連細胞にも作用し腫瘍免疫を活性化していることが示唆された。また、Garlicnin C および環状スルフィド化合物誘導体投与群においても同様の結果が認められた。ゆえに、環状スルフィド化合物は強い M<sub>0</sub> の活性化制御作用を有しつつ、それ以外の免疫関連細胞に対しても作用することで、腫瘍免疫を活性化し、結果的に腫瘍進展を抑制することが示唆された。

(6) 環状スルフィド化合物の腫瘍移植モデルマウスにおける既知抗ガン剤との併用効果の検証：M<sub>0</sub> 活性化制御化合物を既知抗ガン剤との併用効果を検証するために、マウス腫瘍モデルに、環状スルフィド化合物 (Onionin A, 環状スルフィド化合物誘導体) とシスプラチンを投与したところ、併用群では単独投与群と比較して、有意に腫瘍進展が抑制され、生存期間も延長した。ゆえに、M<sub>0</sub> 活性化制御作用を有する環状スルフィド化合物は、既知抗ガン剤との併用による腫瘍進展抑制効果も認められることが示唆された。

ゆえに、本研究結果を総括すると環状スルフィド化合物はマクロファージ活性化制御を介した間接的なメカニズムをもつ抗ガン剤として応用できる可能性が強く示唆された。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 20 件)

- ① Minayoshi Y, Fujiwara Y (12<sup>th</sup> author) +22 authors. *Drug Deliv.* 25, 1067-1077 (2018). 査読有り doi: 10.1080/10717544.2018.1464083.
- ② Shiraishi D, Fujiwara Y (Equal contribution as the first author), Horlad H (3<sup>rd</sup> author), +11 authors. CD163 is required for protumoral activation of macrophages in human and murine sarcoma. *Cancer Res.* 78, 3255-3266 (2018). 査読有り doi: 10.1158/0008-5472.CAN-17-2011.
- ③ Fujiwara Y (1<sup>st</sup> author), +7 authors. Natural compounds that regulate lymph node sinus macrophages: Inducing an anti-tumor effect by regulating macrophage activation. *J Clin Exp Hematop.* 58, 17-23 (2018). 査読有り doi: 10.3960/jslrt.17032.
- ④ Yamada S, Fujiwara Y (13<sup>th</sup> author) +15 authors. Inhibition of Local Macrophage Growth Ameliorates Focal Inflammation and Suppresses Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 38, 994-1006 (2018). 査読有り doi: 10.1161/ATVBAHA.117.310320.
- ⑤ Nohara T, Fujiwara Y (5<sup>th</sup> author) +6 authors. New cyclic sulfides extracted from *Allium sativum*: garlicnins P, J2, and Q. *J Nat Med.* 72, 335-341 (2018). 査読有り doi: 10.1007/s11418-017-1151-0.
- ⑥ Nohara T, Fujiwara Y (5<sup>th</sup> author) +6 authors. New cyclic sulfides, garlicnins I2, M, N, and O, from *Allium sativum*. *J Nat Med.* 72, 326-331 (2018). 査読有り doi: 10.1007/s11418-017-1133-2.
- ⑦ Komohara Y, Horlad H (5<sup>th</sup> author), Fujiwara Y (6<sup>th</sup> author) +6 authors. Selective depletion of cultured macrophages by magnetite nanoparticles modified with gelatin. *Exp Ther Med.* 14, 1640-1646 (2017). 査読有り doi: 10.3892/etm.2017.4640.
- ⑧ Nakagawa T, Horlad H (5<sup>th</sup> author), Fujiwara Y (6<sup>th</sup> author) +5 authors. Optimum immunohistochemical procedures for analysis of macrophages in human and mouse formalin fixed paraffin-embedded tissue samples. *Clin Exp Hematop.* 57, 31-36 (2017). 査読有り doi: 10.3960/jslrt.17017.
- ⑨ Ma C, Horlad H (2<sup>nd</sup> author), Fujiwara Y (6<sup>th</sup> author) +9 authors. Stat3 inhibitor abrogates the expression of PD-1 ligands on lymphoma cell lines. *J Clin Exp Hematop.* 57, 21-25 (2017) 査読有り doi: 10.3960/jslrt.17006.
- ⑩ Komohara Y, Horlad H (5<sup>th</sup> author), Fujiwara Y (8<sup>th</sup> author) +12 authors. Cell adhesion molecule-1 (CADM1) expressed on adult T-cell leukemia/lymphoma cells is not involved in the interaction with macrophages. *J Clin Exp Hematop.* 57, 15-20 (2017) 査読有り doi: 10.1016/j.lungcan.2017.01.003.
- ⑪ Komohara Y, Fujiwara Y (2<sup>nd</sup> author) +4 authors. Recent advances in research regarding to natural compounds that target pro-tumor macrophages. *Macrophage* 4, (2017) 査読有り doi: 10.14800/Macrophage.1507.

- ⑫ Iriki T, Fujiwara Y (3<sup>rd</sup> author), Horlad H (4<sup>th</sup> author) +10 authors. The cell-cell interaction between tumor-associated macrophages and small cell lung cancer cells is involved in tumor progression via STAT3 activation. *Lung Cancer*. 106, 22-32 (2017) 査読有り doi: 10.3960/jslrt.17003.
- ⑬ Nohara T, Fujiwara Y (2<sup>nd</sup> author) +5 authors. Antitumor Allium Sulfides. *Chem Pharm Bull*. 65, 209-217 (2017). 査読有り doi: 10.1248/cpb.c16-00844.
- ⑭ Ono M, Fujiwara Y (2<sup>nd</sup> author) +7 authors. Atypical Cyclic Sulfides, Garlicnins G, I, and J, Extracted from Allium sativum. *Chem Pharm Bull*. 65, 102-106 (2017). 査読有り doi: 10.1248/cpb.c16-00648.
- ⑮ Fujiwara Y (1<sup>st</sup> author) +7 authors. Guanylate-binding protein 5 is a marker of interferon-g-induced classically activated macrophages. *Clinical & Translational Immunology* 5, e111 (2016) 査読有り doi: 10.1038/cti.2016.59.
- ⑯ Horlad H (1<sup>st</sup> author), Fujiwara Y (6<sup>th</sup> author) +10 authors. An IL-27/Stat3 axis induces expression of programmed cell death 1 ligands (PD-L1/2) on infiltrating macrophages in lymphoma. *Cancer Sci*. 107, 1696-1704 (2016). 査読有り doi: 10.1111/cas.13065.
- ⑰ Horlad H (1<sup>st</sup> author), Fujiwara Y (4<sup>th</sup> author) +8 authors. TIM-3 expression in lymphoma cells predicts chemoresistance in patients with adult T-cell leukemia/lymphoma. *Oncol Lett*. 12, 1519-1524. (2016) 査読有り doi: 10.3892/ol.2016.4774.
- ⑱ Tsuboki J, Fujiwara Y (Equal contribution as the first author), Horlad H (3<sup>rd</sup> author), Shiraishi D (4<sup>th</sup> author) +11 authors. Onionin A inhibits ovarian cancer progression by suppressing cancer cell proliferation and the protumour function of macrophages. *Sci Rep*, 6, 29588. (2016) 査読有り doi: 10.1038/srep29588.
- ⑲ Fujiwara Y (1<sup>st</sup> author), Horlad H (2<sup>nd</sup> author), Shiraishi D (3<sup>rd</sup> author) +6 authors. Onionin A, a sulfur-containing compound isolated from onions, impairs tumor development and lung metastasis by inhibiting the protumoral and immunosuppressive functions of myeloid cells. *Mol Nutr Food Res*. 60, 2467-2480 (2016) 査読有り doi: 10.1002/mnfr.201500995.
- ⑳ Ishiuchi K, Fujiwara Y (3<sup>rd</sup> author) +3 authors. Serralongamines B-D, three new *Lycopodium* alkaloids from *Lycopodium serratum* var. *longipetiolatum*, and their inhibitory effects on foam cell formation in macrophages. *Bioorg Med Chem Lett*. 26, 2636-2640 (2016). 査読有り doi: 10.1016/j.bmcl.2016.04.019.

[学会発表] (計 13 件)

- ① 藤原章雄、大西紘二、菰原義弘. 環状硫黄化合物による腫瘍関連マクロファージをターゲットとしたがん治療への応用. 日本薬学会 第 139 回年会 2019 年
- ② Yukio Fujiwara, Koji Ohnishi, Yoshihiro Komohara, Cheng Pan. Orosomucoid is indirectly involved in tumor development via macrophages. 11th AACR-JCA Joint Conference, 2019
- ③ 藤原章雄、西東洋一、菰原義弘. CD163 陽性マクロファージを誘導する物資の生体材料への応用の可能性. 第 45 回 日本臨床バイオメカニクス学会 2018 年
- ④ 藤原章雄、白石大偉輔、Hasita Horlad、菰原義弘. 肉腫の腫瘍微小環境におけるマクロファージスカベンジャー受容体 CD163 の機能解析. 第 77 回 日本癌学会学術総会 2018 年
- ⑤ 藤原章雄、白石大偉輔、潘程、中川雄伸、宮川育子、菰原義弘. M2 マクロファージマーカーの腫瘍進展における機能. 第 91 回 日本生化学会大会 2018 年
- ⑥ 藤原章雄、白石大偉輔、西東洋一、潘程、小田義直、竹屋元裕、菰原義弘. マクロファージ CD163 の肉腫進展における機能解析. 第 58 回日本リンパ網内系学会 2018 年
- ⑦ 藤原章雄、白石大偉輔、潘程、中川雄伸、宮川育子、竹屋元裕、菰原義弘. 腫瘍進展におけるマクロファージスカベンジャー受容体 CD163 の機能解析. 日本薬学会第 138 回年会 2018 年
- ⑧ 藤原章雄、西東洋一、Horlad Hasita、菰原義弘. ヒトマクロファージをターゲットとした創薬研究. 第 7 回 超異分野学会 2018 年
- ⑨ 藤原章雄、潘程、入來豊久、西東洋一、竹屋元裕、菰原義弘. Orosomucoid のマクロファージを介した間接的な腫瘍進展への関与. 第 76 回日本癌学会学術総会 2017 年

- ⑩ 藤原章雄、坪木純子、Horlad Hasita、野原稔弘、池田剛、竹屋元裕、菰原義弘. タマネギ由来成分 Onionin A はマクロファージの活性化を制御することで腫瘍の進展を抑制する. 日本農芸化学会 2017 年度大会 2017 年
- ⑪ Yukio Fujiwara, Chang Pan, Yoshihiro Komohara, Motohiro Takeya. The effect of AGP on tumor proliferation via macrophage activation. Cytokine 2017, 2017
- ⑫ Yukio Fujiwara, Junko Tsuboki, Hasita Horlad, Daisuke Shiraishi, Toshihiro Nohara, Yoshihiro Komohara, Motohiro Takeya. Onionin A, a sulfur-containing compound isolated from onions, impairs tumor progression by inhibiting the protumoral functions of macrophages. Keystone Symposia, Mononuclear Phagocytes in Health, Immune Defense and Disease (D3) 2017
- ⑬ 藤原章雄、西東洋一、菰原義弘、竹屋元裕. ヘモグロビンスカベンジャー (CD163) と脂質代謝との関連性について. 第 89 回 日本生化学会大会 2016 年

[図書] (計 4 件)

- ① 菰原義弘、大西紘二、藤原章雄、竹屋元裕. がん免疫(第 7 回) がん免疫におけるマクロファージの意義とその制御. 炎症と免疫 26: 56-61, 2018.
- ② 竹屋元裕、菰原義弘、藤原章雄. 腫瘍随伴マクロファージ (TAM) と M2 活性化. 臨床免疫・アレルギー科 70: 45-52, 2018.
- ③ 藤原章雄、白石大偉輔、池田剛、竹屋元裕、菰原義弘. 大豆に含まれるトリテルペノイドの新規機能性 : マクロファージ活性化制御を介した抗腫瘍作用. New food industry 59: 17-22, 2017.
- ④ 藤原章雄、菰原義弘、大西紘二、竹屋元裕. マクロファージの活性化制御によるがん治療. 別冊 BIO Clinica 慢性炎症と疾患 5:(1) 慢性炎症とがん, 112-117, 2016.

[その他]

ホームページ等

<http://www.medic.kumamoto-u.ac.jp/dept/patho2/patho2.html>

(研究室ホームページ)

## 6. 研究組織

### (1) 研究分担者

研究分担者氏名 : 哈 斯塔

ローマ字氏名 : Horlad Hasita

所属研究機関名 : 熊本大学

部局名 : 大学院生命科学研究部 (医)

職名 : 研究員

研究者番号 (8 桁) : 00644840

研究分担者氏名 : 白石大偉輔

ローマ字氏名 : Shiraishi Daisuke

所属研究機関名 : 熊本大学

部局名 : 医学部附属病院

職名 : 非常勤診療医師

研究者番号 (8 桁) : 70769512

### (2) 研究協力者

研究協力者氏名 : 菰原義弘

ローマ字氏名 : Komohara Yoshihiro

研究協力者氏名 : 大西紘二

ローマ字氏名 : Ohnishi Koji