

平成 22 年 5 月 24 日現在

研究種目：特定領域研究

研究期間：2005～2009

課題番号：17014034

研究課題名（和文） がん血行転移を制御するシグナリング機構

研究課題名（英文） Signaling for regulating hematogenous metastasis of tumors

研究代表者

多久和 陽 (TAKUWA YOH)

金沢大学・医学系・教授

研究者番号：60171592

研究成果の概要（和文）： リゾリン脂質メディエータースフィンゴシン-1-リン酸 S1P は受容体ファミリーを介して細胞遊走・浸潤を正負に制御する。この中で細胞遊走・浸潤を負に制御する S1P₂ は生体では主として血管内皮・平滑筋、骨髄由来細胞に発現する。宿主細胞の S1P₂ は腫瘍血管新生を抑制し、転移を抑制する。従来の報告とは異なり、腫瘍細胞および宿主における S1P 産生酵素 sphingosine kinase-1 (SK1) の過剰発現は腫瘍進展に寄与しない。腫瘍・宿主の S1P₂ は新規な治療標的となりうる。

研究成果の概要（英文）： The lysophospholipid mediator sphingosine-1-phosphate (S1P) exerts positive or negative effects on cell migration and invasion via a receptor family. Among these, the S1P receptor type 2, S1P₂, was found to be expressed in vascular endothelial cells, smooth muscle cells, and bone marrow-derived cells. S1P₂ in the host cells suppresses tumor angiogenesis and tumor growth. On the contrary to previous reports, overexpression of the S1P synthesizing enzyme sphingosine kinase-1 in tumor cells or host tissues does not aggravate tumor progression. S1P₂ in tumor cells and host cells are a potential novel therapeutic target for tumors.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2005 年度	8,400,000	0	8,400,000
2006 年度	10,100,000	0	10,100,000
2007 年度	10,100,000	0	10,100,000
2008 年度	9,100,000	0	9,100,000
2009 年度	9,100,000	0	9,100,000
総計	46,800,000	0	46,800,000

研究分野：血管分子生理学

科研費の分科・細目：基礎医学・生理学一般

キーワード：がん、血管新生、スフィンゴシン-1-リン酸、S1P₂、血管成熟

1. 研究開始当初の背景

|

これまでの研究において、われわれのクローニングした新規 G 蛋白共役型受容体は、従来から細胞増殖、細胞運動、アポトーシスの制御など多彩な生物活性を有することが知られていたスフィンゴシン-1-リン酸 (S1P) に対する受容体であることを見出し、本受容体 (S1P₂) を含む複数の S1P 受容体が、がん細胞の運動・浸潤と低分子量 G 蛋白 Rac 活性をサブタイプ特異的に正負両方向に制御することを報告してきた。本研究は、われわれが作出した S1P 情報伝達系を構成する種々の主要分子の遺伝子改変マウスと野生型マウス、ならびに受容体サブタイプ特異的薬理学的手法を用い、in vivo 実験系における解析を行い、がん細胞と宿主細胞 (とくに血管新生に関わる間質系細胞) 双方に発現する内因性 S1P 受容体および S1P 合成酵素を介したがん血管新生・がん浸潤転移を制御する新たな治療法の可能性を追求した。

2. 研究の目的

S1P は血漿中に高濃度存在するリゾリン脂質メディエーターであり、G 蛋白共役型受容体 S1P₁, S1P₂, S1P₃ サブタイプを介して、Rho ファミリー低分子量 G 蛋白の活性と細胞運動、浸潤を受容体サブタイプ特異的に正負両方向に制御する。これまでのわれわれ自身の実験結果から、S1P あるいは受容体サブタイプ特異的アゴニスト・アンタゴニストが、がん細胞に内因性に発現する S1P 受容体を介し、がん細胞の転移、ならびにがん血管新生を制御しうる可能性が示唆される。本研究は、遺伝子改変マウスを用い、in vivo 実験系においてがん細胞と宿主細胞 (とくに血管新生に関わる間質系細胞) 双方に発現する S1P 受容体、S1P 合成酵素 sphingosine kinase-1 が各々転移・血管新生において果たす役割を明らかにし、内因性 S1P 受容体を標的としたサブタイプ特異的な新たなテイラーメイドがん治療法を確立するための基礎知見を得ることを目的とした。

3. 研究の方法

S1P 情報伝達系を構成する種々の主要分子、すなわち S1P 受容体、S1P 合成酵素の遺伝子改変マウスを作出し解析した。

4. 研究成果

1) S1P₂ 受容体の腫瘍血管新生・腫瘍自然発

症・血行転移における役割

①腫瘍血管新生—さまざまな臓器でどのような種類の細胞が S1P₂ を発現しているのかは、免疫染色に使用可能な抗体が利用できないこともあって不明であった。そこで、S1P₂ 遺伝子座に LacZ 遺伝子をノックインしたマウスを樹立し、このマウスを解析することにより、インビボでは多くの臓器で血管内皮と平滑筋が S1P₂ を発現していることを見出した。S1P₂KO/LacZ ノックインマウス皮下に LLC マウス肺がん細胞を接種すると、腫瘍辺縁部の血管新生集簇部位の微小血管壁と腫瘍内毛細血管、および、血管外の間質に浸潤する細胞に S1P₂ の発現が見られた。腫瘍間質に浸潤する細胞は S1P₂KO マウスにおいて同腹野生型の約 2 倍の増加が見られた。S1P₂KO マウスでは、同腹野生型に比べて LLC 腫瘍血管新生と腫瘍増大が促進され、周皮細胞・平滑筋細胞を伴った腫瘍血管の成熟も促進されていた。B16BL6 メラノーマでも同様の結果であった。皮下マトリゲル・プラグ内の血管新生と血管成熟も S1P₂KO マウスで促進された。S1P₂KO および同腹野生型マウスから採取した肺胞毛細血管内皮 (MLEC) を用いた検討では、S1P₂ が内皮細胞の Rac 活性、細胞増殖・細胞遊走とマトリゲル上での管腔形成を抑制した。また、野生型 MLEC では S1P 刺激により S1P₂ 依存性に Akt が抑制されたが ERK は抑制されなかった。LLC を MLEC とともに野生型マウス皮下に接種すると、S1P₂KO 由来の血管内皮は野生型由来内皮に比べて LLC 腫瘍の血管新生と腫瘍増大を促進した。さらに骨髄移植による検討から、腫瘍浸潤細胞の少なくとも一部は、がん血管新生への関与が注目されている CD11b⁺骨髄由来細胞であり、S1P₂ を発現していた。以上から、血管内皮と骨髄由来浸潤細胞の双方に発現する S1P₂ が協調してがん血管新生を抑制的に制御していると考えられる。

②S1P₂KO マウスではリンパ腫の自然発症頻度が亢進していた。これらのリンパ種は表面マーカーの解析から、B 細胞リンパ腫であった。

③S1P₂KO マウスへの腫瘍移植実験において、遠隔血行転移が明らかに亢進していた。

④B16 メラノーマ細胞の解析から、腫瘍細胞の S1P₂ は Rac を抑制する他に、PI3P の 3' 特異的ホスファターゼ PTEN を抑制して Akt を抑制することを示した。しかし、S1P₂ によるがん細胞遊走抑制は PTEN を介するのではなく、Rac 抑制を介した。

2) S1P₁ 受容体の転移における役割

B16BL6 メラノーマ細胞のマウス尾静脈注入後肺転移実験において、肺転移に及ぼす S1P 及びその誘導体の効果を検討した。S1P は肺転移を抑制したが、S1P₁ 受容体の特異的アゴ

ニストである SEW2871 の投与は逆に肺転移を促進し、強力な S1P₁ 受容体脱感作薬である FTY720 の前投与は、SEW2871 による肺転移促進効果を阻害した。尾静脈注入後肺転移モデルの最初期のステップである肺微小血管内腫瘍塞栓形成に対して、S1P はこれを抑制したが、SEW2871 は逆に促進した。これらの結果から、S1P は S1P₁ 受容体を介して肺転移を促進し、S1P₁ 受容体以外の S1P 受容体を介して肺転移を抑制することが示唆された。B16 メラノーマ細胞は S1P₁ を発現しないので、SEW2871 による転移促進は宿主細胞に発現している S1P₁ 受容体を介すると考えられた。

3) S1P 合成酵素 sphingosine kinase-1 (SK1) の腫瘍増殖・腫瘍血管新生における役割

① SK1 過剰発現 B16BL6 メラノーマ細胞を樹立し、親株と比較した。過剰発現細胞のインビトロでの増殖は、親株に比較して、アポトーシス亢進を伴い低下していた。マウスに移植すると、過剰発現株の増殖は、親株に比較して低下していた。SK1 過剰発現腫瘍の血管密度は低下し、平滑筋細胞陽性血管は減少していた。すなわち、腫瘍細胞の S1P 過剰産生は腫瘍増殖に抑制的に作用した。

② SK1 過剰発現トランスジェニックマウス (TG マウス、C57BL6 背景) を樹立した。TG マウスではあらゆる腫瘍の自然発症頻度は、同腹野生型マウスと差がなかった。C57BL6 マウスは加齢に伴いリンパ腫を高頻度に発症するが、発症部位、浸潤などにおいて、差異は見られなかった。

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 33 件)

1. X Qi, Y Okamoto, T Murakawa, F Wang, O Oyama, R Ohkawa, K Yoshioka, W Du, N Sugimoto, Y Yatomi, N Takuwa, and Y Takuwa. Sustained delivery of sphingosine-1-phosphate using poly(lactic-co-glycolic acid)-based microparticles stimulates Akt/ERK-eNOS mediated angiogenesis and vascular maturation restoring blood flow in ischemic limbs of mice. *Eur J Pharmacol*; 634: 121-131. 2010. 査読あり
2. W Du, N Takuwa, K Yoshioka, Y Okamoto, K Gonda, K Sugihara, A Fukamizu, M Asano, Y Takuwa. S1P₂, the G protein-coupled receptor for sphingosine-1-phosphate, negatively regulates tumor angiogenesis and tumor growth in vivo in mice. *Cancer Res*; 70(2):772-781. 2010. 査読あり
3. Y. Yoshida, M. Nakada, N. Sugimoto, T. Harada, Y. Hayashi, D. Kita, N. Uchiyama, Y. Hayashi, A. Yachie, Y. Takuwa, JI. Hamada. Sphingosine-1-phosphate receptor type 1 regulates glioma cell proliferation and correlates with survival of patients with glioblastoma. *Int J Cancer*. 126(10):2341-2352. 2010. 査読あり
4. N. Takuwa, S. Ohkura, S. Takashima, K. Ohtani, Y. Okamoto, T. Tanaka, K. Hirano, S. Usui, F. Wang, W. Du, K. Yoshioka, Y. Banno, M. Sasaki, I. Ichi, M. Okamura, N. Sugimoto, K. Mizugishi, Y. Nakanuma, I. Ishii, M. Takamura, S. Kaneko, S. Kojo, K. Satouchi, K. Mitumori, J. Chun, Y. Takuwa. S1P₃-mediated cardiac fibrosis in sphingosine kinase 1 transgenic mice involves reactive oxygen species. *Cardiovasc Res* 85(3):484-493. 2010. 査読あり
5. H Ohkawara, T Ishibashi, M Shiomi, K Sugimoto, H Uekita, M Kamioka, Y Takuwa, T Teramoto, Y Maruyama, Y Takeishi. RhoA and Rac1 changes in the atherosclerotic lesions of WHHLMI rabbits. *J Atheroscler Thromb*. 16(6):846-856. 2009. 査読あり
6. H. Zhong, O. Matsui, K. Xu, T. Ogi, J. Sanada, Y. Okamoto, Y. Tabata, Y. Takuwa. Gene transduction into aortic wall using plasmid-loaded cationized gelatin hydrogel-coated polyester stent-graft. *J Vasc Surg* 50(6):1433-1443. 2009. 査読あり
7. K. Sugimoto, T. Ishibashi, T. Sawamura, N. Inoue, M. Kamioka, H. Uekita, H. Ohkawara, T. Sakamoto, N. Sakamoto, Y. Okamoto, Y. Takuwa, A. Kakino, Y. Fujita, T. Tanaka, T. Teramoto, Y. Maruyama, Y. Takeishi. LOX-1-LOX-1-MT1-MMP axis is crucial for RhoA and Rac1 activation induced by oxidized low-density lipoprotein in endothelial cells. *Cardiovasc Res*. 84(1):127-136. 2009. 査読あり
8. K. Yonesu, Y. Kawase, T. Inoue, N. Takagi, J. Tsuchida, Y. Takuwa, S. Kumakura, F. Nara. Involvement of sphingosine-1-phosphate and S1P(1) in angiogenesis: Analyses using a new S1P(1) antagonist of

- non-sphingosine-1-phosphate analog. *Biochem Pharmacol.* 15;77(6):1011-1020, 2009. 査読あり
9. A. Shiratsuchi, M. Ichiki, Y. Okamoto, N. Ueda, N. Sugimoto, Y. Takuwa, Y. Nakanishi Inhibitory effect of N-palmitoylphosphatidylethanolamine on macrophage phagocytosis through inhibition of Rac1 and Cdc42. *J. Biochem.* 145(1)43-50, 2009. 査読あり
 10. 多久和 陽, 岡本 安雄, 杜 娃, 戚 勳, 吉岡 和晃, 多久和 典子 生体におけるスフィンゴシン-1-リン酸シグナル系の機能 実験医学 27 (13) P2068-2073, 2009
 11. M. Takabatake, T. Takuwa, N. Takuw, H. Yasuno, S. Matsumoto, M. Shibutani, K. Mitsumori. A case report of a renal mixed epithelial and stromal tumor in a heterozygous S1P2 receptor deficient mouse. *J Vet Med Sci.* 70(5): 483-485, 2008 . 査読あり
 12. S. Takashima, N. Sugimoto, N. Takuwa, Y. Okamoto, K. Yoshioka, M. Takamura, S. Takata, S. Kanekob and Y. Takuwa. G12/13 and Gq mediate S1P2-induced inhibition of Rac and migration in vascular smooth muscle in a manner dependent on Rho but not Rho kinase. *Cardiovasc Res* 79(4):689-697, 2008. 査読あり
 13. Y. Takuwa, Y. Okamoto, K. Yoshioka, N. Takuwa Sphingosine-1-phosphate signaling and biological activities in the cardiovascular system. *Biochim. Biophys. Acta* 1781(9):483-488, 2008. 査読あり
 14. O. Oyama, N. Sugimoto, X. Qi, N. Takuwa, K. Mizugishi, J. Koizumi, Y. Takuwa. The lysophospholipid mediator sphingosine-1-phosphate promotes angiogenesis in vivo in ischemic hindlimbs of mice. *Cardiovasc Res.* 78. 301-307, 2008. 査読あり
 15. Y. Ueta, H. Hashimoto, E. Onuma, Y. Takuwa, E. Ogata. Hypothalamic Neuropeptides and Appetite Response in Anorexia-Cachexia Animal. *Endocr J.* 54(6):831-838, 2007. 査読あり
 16. M. Yano, T. Matsumura, T. Senokuchi, N. Ishii, Y. Murata, K. Taketa, H. Motoshima, T. Taguchi, K. Sonoda, D. Kukidome, Y. Takuwa, T. Kawada, M. Brownlee, T. Nishikawa, E. Araki. Statins activate peroxisome proliferator-activated receptor gamma through extracellular signal-regulated kinase 1/2 and p38 mitogen-activated protein kinase-dependent cyclooxygenase-2 expression in macrophages. *Circ Res.* 100(10):1442-1451, 2007. 査読あり
 17. T. Nakamura, K. Yonesu, Y. Mizuno, C. Suzuki, Y. Sakata, Y. Takuwa, F. Nara, S. Satoh Synthesis and SAR studies of a novel class of S1P(1) receptor antagonists. *Bioorg Med Chem.* 15:3548-3564, 2007. 査読あり
 18. K. Yoshioka, N. Sugimoto, N. Takuwa, Y. Takuwa Essential role for class II phosphoinositide 3-kinase alpha-isoform in Ca²⁺-induced, Rho- and Rho kinase-dependent regulation of myosin phosphatase and contraction in isolated vascular smooth muscle cells. *Mol Pharmacol.* 71(3):912-920, 2007. 査読あり
 19. H. Hashimoto, Y. Azuma, M. Kawasaki, H. Fujihara, E. Onuma, H. Yamada-Okabe, Y. Takuwa, E. Ogata, and Y. Ueta Parathyroid Hormone-Related Protein Induces Cachectic Syndromes without Directly Modulating the Expression of Hypothalamic Feeding-Regulating Peptides. *Clin Cancer Res* 13: 292-298, 2007. 査読あり
 20. T. Sakamoto, T. Ishibashi, K. Sugimoto, N. Sakamoto, H. Ohkawara, M. Niinuma, K. Nagata, M. Kamioka, N. Sugimoto, A. Watanabe, M. Kurabayashi, Y. Takuwa, Y. Maruyama. RhoA-dependent PAI-1 gene expression induced in endothelial cells by monocyte adhesion mediates geranylgeranyl transferase I and Ca²⁺ signaling. *Atherosclerosis.* 193(1):44-54, 2007. 査読あり
 21. T. Nakamura, K. Yonesu, Y. Mizuno, C. Suzuki, Y. Sakata, Y. Takuwa, F. Nara, S. Satoh Synthesis and SAR studies of a novel class of S1P(1) receptor antagonists. *Bioorg Med Chem.* 15:3548-3564, 2007. 査読あり
 22. K. Yoshioka, N. Sugimoto, N. Takuwa, Y. Takuwa Essential role for class II phosphoinositide 3-kinase alpha-isoform in Ca²⁺-induced, Rho- and Rho kinase-dependent regulation of myosin phosphatase and contraction in isolated vascular smooth muscle cells. *Mol Pharmacol.* 71(3):912-920, 2007. 査読あり
 23. H. Hashimoto, Y. Azuma, M. Kawasaki,

- H. Fujihara, E. Onuma, H. Yamada-Okabe, Y. Takuwa, E. Ogata, and Y. Ueta Parathyroid Hormone-Related Protein Induces Cachectic Syndromes without Directly Modulating the Expression of Hypothalamic Feeding-Regulating Peptides. *Clin Cancer Res* 13: 292-298, 2007. 査読あり
24. MA. Azam, K. Yoshioka, S. Ohkura, N. Takuwa, N. Sugimoto, K. Sato, and Y. Takuwa Ca²⁺-independent, inhibitory effects of cyclic AMP on Ca²⁺ regulation of phosphoinositide 3-kinase C2a, Rho and myosin phosphatase in vascular smooth muscle *J. Pharm. Exp. Ther* 320(2): 907-916, 2007. 査読あり
25. R. Zheng, A. Iwase, R. Shen, OB. Goodman Jr, N. Sugimoto, Y. Takuwa, DJ. Lerner, DM. Nanus Neuropeptide-stimulated cell migration in prostate cancer cells is mediated by RhoA kinase signaling and inhibited by neutral endopeptidase. *Oncogene*. 25(44):5942-5952, 2006. 査読あり.
26. A. Tanabe, Y. Kamisuki, H. Hidaka, M. Suzuki, M. Negishi and Y. Takuwa PKC phosphorylates MARCKS Ser159 not only directly but also through RhoA/ROCK. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 345:156-161, 2006. 査読あり
27. I. Inoki, N. Takuwa, N. Sugimoto, K. Yoshioka, S. Takata, S. Kaneko and Y. Takuwa Negative regulation of endothelial morphogenesis and angiogenesis by S1P2 receptor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 346:293-300, 2006. 査読あり
28. S. Nagasawa, N. Takuwa, N. Sugimoto, H. Mabuchi and Y. Takuwa. Inhibition of Rac activation as a mechanism for negativeregulation of actin cytoskeletal reorganization and cell motility by cyclic AMP. *Biochem J.* 385:737-744, 2005. 査読あり
29. H. Ohkawara, T. Ishibashi, T. Sakamoto, K. Sugimoto, K. Nagata, K. Yokoyama, N. Sakamoto, M. Kamioka, I. Matsuoka, S. Fukuhara, N. Sugimoto, Y. Takuwa and Y. Maruyama. Thrombin-induced rapid geranylgeranylation of RhoA as an essential process for RhoA activation in endothelial cells. *J Biol Chem.* 18;280(11):10182-10188, 2005. 査読あり
30. M. Philippova, D. Ivanov, R. Allenspach, Y. Takuwa, P. Erne and T. Resink. RhoA and Rac mediate endothelial cell polarication and detachment induced by T-cadherin. *FASEB J.* 19(6):588-890. 2005. 査読あり
31. T. Senokuchi, T. Matsumura, M. Sakai, M. Yano, T. Taguchi, K. Sonoda, D. Kukidome, K. Imoto, T. Nishikawa, S. Kim-Mitsuyama, Y. Takuwa, E. Araki. Statins suppress oxidized low-density lipoprotein-induced macrophage proliferation by inactivation of small G protein -p38 MAPK pathway. *J. Biol. Chem.* 280(8):6627-6633. 2005. 査読あり
32. S. Nagasawa, N. Takuwa, N. Sugimoto, H. Mabuchi and Y. Takuwa. Inhibition of Rac activation as a mechanism for negativeregulation of actin cytoskeletal reorganization and cell motility by cyclic AMP. *Biochem J.* 385:737-744, 2005. 査読あり
33. 多久和 典子, 杉本 直俊, 多久和 陽 スフィンゴシン 1 リン酸受容体による癌浸潤・転移の制御とその分子構造 実験医学 23: (増刊) 218-223, 2005.
- [学会発表] (計 50 件)
1. 多久和陽 スフィンゴシン-1-リン酸と血管新生の制御 第43回加齢医学研究所シンポジウム 2010年3月24日 加齢医学研究所大会議室(仙台) シンポジウム発表
2. Wa Du, Noriko Takuwa, Kazuaki Yoshioka, Yasuo Okamoto, Masahide Asano and Yoh Takuwa HOST CELL S1P2 RECEPTOR NEGATIVELY REGULATES TUMOR GROWTH AND ANGIOGENESIS IN VIVO International Conference on Phospholipase A2 and Lipid Mediators 2009年5月25-28日 National Center of Sciences (東京) [シンポジウム]
3. Yoh Takuwa S1P2 IS AN ANGIOGENESIS-SUPPRESSIVE RECEPTOR International Conference on Phospholipase A2 and Lipid Mediators 2009年5月25-28日 National Center of Sciences (東京)
4. Yoh Takuwa, Wa Du, Noriko Takuwa, Kazuaki Yoshioka, Yasuo Okamoto Sphingosine-1-phosphate signaling in tumor biology THE U.S.-JAPAN COOPERATIVE CANCER RESEARCH PROGRAM WORKSHOP 2008 2008年3月20日 (平安会館)京都

5. 上田 陽一、橋本 弘史、東 由美子、小沼 悦郎、岡部 尚文、鈴木 仁士、川崎 展、藤原 広明、多久和 陽、尾形 悦郎 癌悪液質モデルラットにおける視床下部摂食関連遺伝子発現とPTHrPの関与 第80回日本内分泌学会東京国際フォーラム(東京) 2007年6月14日
6. Y. Takuwa Transgenic overexpression of sphingosine kinase 1a in mice provokes cardiac fibrosis but not increased spontaneous malignancy. 3rd International Conference on Phospholipase A2 and Lipid Mediators Gland Hotel Vesuvio (イタリア) 2007年5月10日
7. Naotoshi Sugimoto, Noriko Takuwa, Yoh Takuwa. Regulation of Akt activation and cell migration by Lysophosphatidic acid (LPA) 第20回国際生化学・分子生物学会議/第79回日本生化学会大会 国立京都国際会館、京都宝ヶ池プリンスホテル(京都)2006年6月18-23日
8. 多久和 典子, 杉本 直俊, 尾山 治, 多久和 陽 S1P2受容体を介したB16メラノーマ細胞の制御 第82回日本生理学会大会 仙台国際センター(仙台)2005年5月18-20日
9. Sugimoto, N, Takuwa, N, Takuwa, Y. Lysophosphatidic acid (LPA) receptor LPA1/Edg2 generates both the stimulatory and inhibitory signals for Rac and cell migration. International Union of Physiological Sciences 2005. Pali Mountain, (アメリカ) 2005年4月7-10日

[図書] (計2件)

1. 尾山 治、多久和 陽 Vascular Biology Update 医歯薬出版株式会社 2007
2. Y. Takuwa, N. Sugimoto, N. Takuwa, and Y. Igarashi Signaling mechanisms for positive and negative regulation of cell motility by sphingosine-1-phosphate receptors. Sphingolipid Biology. pp. 415-425, 2006 Y. Hirabayashi, Y. Igarashi, A. H. Merrill (Eds.) Springer

[産業財産権]

○出願状況 (計1件)

名称：非ヒトノックアウト動物、並びにその用途およびその作製方法
 発明者：多久和 陽、吉岡 和晃

権利者：国立大学法人金沢大学
 種類：特許
 番号：特願 2010-090078
 出願年月日：平成 22 年 4 月 9 日
 国内外の別：国内

○取得状況 (計1件)

名称：癌細胞の転移を阻害する化合物をインビボの系でスクリーニングする方法
 発明者：多久和 陽 名川 弘一
 権利者：国立大学法人金沢大学
 種類：特許
 番号：特許第 4117379 号
 取得年月日：平成 20 年 5 月 2 日
 国内外の別：国内

[その他]

ホームページ等
<http://web.kanazawa-u.ac.jp/~med04/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

多久和 陽 (TAKUWA YOH)
 金沢大学・医学系・教授
 研究者番号：60171592

(2) 研究分担者

岡本 安雄 (OKAMOTO YASUO)
 金沢大学・医学系・准教授
 研究者番号：80293877

吉岡 和晃 (YOSHIOKA KAZUAKI)
 金沢大学・医学系・助手
 研究者番号：80333368

(3) 連携研究者

杉本 直俊 (SUGIMOTO NAOTOSHI)
 金沢大学・医学系・准教授
 研究者番号：80272954
 (H17→H19：研究分担者)

多久和 典子 (TAKUWA NORIKO)
 石川県立看護大学・看護学部・教授
 研究者番号：70150290
 (H17→H19：研究分担者)