

平成 23 年 3 月 31 日現在

研究種目：特定領域研究  
 研究期間：2005～2009  
 課題番号：17014057  
 研究課題名（和文） 膜結合型増殖因子による細胞機能制御  
 研究課題名（英文） Cell function regulation by membrane-anchored growth factors  
 研究代表者  
 目加田 英輔 (MEKADA EISUKE)  
 大阪大学・微生物病研究所・教授  
 研究者番号：20135742

研究成果の概要（和文）：EGF ファミリーの細胞増殖因子である HB-EGF の細胞増殖促進作用、癌での発現と臨床的意義、癌治療の分子標的としての可能性を検討した。その結果、HB-EGF の増殖促進効果を *in vitro* で調べるためには細胞培養系の選択が重要であることを明らかにした。また HB-EGF は卵巣癌等の増殖・悪性化に大きく関与していることを明らかにし、HB-EGF を分子標的とする癌治療薬の有効性を示すと同時に、HB-EGF 阻害薬の臨床開発を開始した。

研究成果の概要（英文）：Role of HB-EGF in cell growth and tumor growth and the clinical significance of HB-EGF in ovarian cancer were studied. Results indicated HB-EGF is a promising target for cancer therapy. Clinical development of HB-EGF inhibitor CRM197 is in progress.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2005 年度	20,900,000	0	20,900,000
2006 年度	20,400,000	0	20,400,000
2007 年度	20,400,000	0	20,400,000
2008 年度	20,300,000	0	20,300,000
2009 年度	20,300,000	0	20,300,000
総計	102,300,000	0	102,300,000

研究分野：生物学

科研費の分科・細目：生物科学・細胞生物学

キーワード：3次元増殖、EGF、EGFR、HB-EGF、インテグリン、細胞増殖因子、腫瘍形成  
 細胞外マトリックス

## 1. 研究開始当初の背景

ある種の増殖因子は、膜貫通領域を持ったタンパク質として合成され、膜結合型増殖因子と呼ばれている。この中には、EGF-ErbB ファミリー、Delta-Notch システム、Ephrin-EPH ファミリーなど、生体にとって極めて重要な因子が多く含まれている。膜結合型増殖因子は、1)膜型が細胞接着を介して隣接した細胞に働きかけるもの、2)膜型は不活性型前駆体で、これが細胞表面で切断されて分泌型・活性型増殖因子を生じるもの、3)膜型、分泌型ともに生理的な作用を持つが両者で違った生物活性を示すもの、などその作用様式は

複雑で多様である。膜結合型増殖因子がどのようにして作用するのか、その詳細な機構を理解することは多細胞生物の発生、細胞増殖、増殖抑制、細胞間相互作用、がん細胞の増殖と浸潤転移機構を理解する上で重要であるが、その作用機構については未だ不明の点が多い。本研究代表者らは、膜結合型増殖因子であり、EGF ファミリーの一員である HB-EGF の作用機構について詳しく解析してきた。その結果、HB-EGF では膜型から分泌型への転換が極めて重要な意味を持ち、それゆえ生体では膜型から分泌型への転換にさまざまな細胞内シグナル分子が関わり、極めて厳密に制

御されていること、転換過程に異常が起こると組織の過剰な増殖や細胞死が起こることを、明らかにしてきた。すなわち、EGFファミリーでは、シグナルを受容する側の調節機構ばかりでなく、シグナルを発する側の調節が極めて重要であることを示した。また、これらの研究を遂行する過程で、ヒト卵巣癌の細胞増殖に HB-EGF の膜型から分泌型への転換が深く関わっていること、この過程を抑制すると卵巣癌細胞の腫瘍形成が抑えられることを見だし、HB-EGF が卵巣癌治療の有望な分子標的となることを世界に先駆け報告した。

## 2. 研究の目的

HB-EGF に関するこれまでの研究から、癌細胞の増殖過程で HB-EGF が EGF ファミリーの中でもとりわけ重要な因子であることが明らかになってきたが、未だその作用機構については不明の点が多い。膜型から分泌型への転換調節がどのような分子機構で行われているのか、分泌型 HB-EGF がなぜ腫瘍形成を促進するのか、どのような癌で HB-EGF が高発現しているのか等、多くの疑問が残されている。本研究では、HB-EGF の膜型から分泌型への転換の分子機構とその破綻による細胞の異常増殖機構を解析すると同時に、この異常が原因で過剰な増殖能を獲得しているがん細胞を明らかにし、HB-EGF がどのようにしてがん細胞の増殖に関わるのかを明らかにし、その成果をもとに新しいがん治療法の開発を目指した。

## 3. 研究の方法

HB-EGF の細胞増殖促進効果は通常組織培養系に加えて、コラーゲンゲル中での 3 次元培養システム、軟寒天培養システム、あるいはヌードマウス皮下に細胞を接種して腫瘍サイズを測定する *in vivo* システムで調べた。

卵巣癌における HB-EGF 発現の臨床的意義は福岡大学医学部産婦人科との共同研究を実施して検討した。

HB-EGF に対するモノクローナル抗体の作製は HB-EGF ノックアウトマウスにリコンビナント HB-EGF を免役して得たリンパ球からハイブリドーマを作製し、分離した。

HB-EGF に結合し HB-EGF の作用を抑制する CRM197 の臨床開発は、財団法人阪大微生物病研究会の協力の下、GMP, GLP, GCP に基づいて実施した。

## 4. 研究成果

(1) HB-EGF による細胞増殖促進作用の詳細な解析

HB-EGF を通常組織培養系に加えても細胞増殖促進作用はほとんど認められない。こ

れは細胞培養液に加える牛胎児血清の濃度を減じて、あるいは無血清培養液で培養した場合でも同様である。一方、ヌードマウス皮下に移植した細胞の増殖に対して HB-EGF は極めて顕著な増殖促進作用を示す。何故 *in vivo* と *in vitro* で HB-EGF の効果に差が生まれるのかを詳細に検討した。その結果、プラスチック皿を用いた通常の細胞培養システムではインテグリンを介した細胞接着が極めて強いために細胞増殖因子が存在しない条件でもインテグリンを介して強い増殖シグナルが惹起されるためであることを明らかにした。また、*in vivo* やインテグリンシグナルが弱められる三次元細胞培養システム等を用いると、HB-EGF 依存的細胞増殖が見られるようになることを実験的に示した（発表論文 23）。HB-EGF に限らず細胞増殖因子の細胞増殖促進作用を *in vitro* の細胞培養系で調べる実験系には細胞が限定されるなどの制限が多く、それが研究の進展を妨げてきたが、今回の発見によってなぜこれまで細胞増殖促進作用を *in vitro* で観察できなかったのかその疑問をようやく明らかにすることができた。今後増殖因子による癌細胞の細胞増殖機構を研究する上で極めて重要な知見であると考えている。

HB-EGF の N 末端部位が癌細胞の浸潤転移に重要な働きをしていると考えられている MT1-MMP によって切断されること、MT1-MMP によって切断されて生じる HB-EGF はこれまで知られていたよりサイズの大きな HB-EGF よりも細胞増殖促進作用が強いことを東大医科研清木教授のグループとの共同研究で明らかにした。またある種の癌細胞では MT1-MMP と HB-EGF の共同作用によって癌細胞の増殖や浸潤が促進されることが明らかとなり、これらを同時に抑制する新たな癌治療の可能性を示すことができた（発表論文 26, 30）。

癌細胞では HB-EGF は増殖促進に働くが、発生途上のマウス心臓弁形成過程では HB-EGF は弁間質細胞の増殖抑制に働いていること、その効果には弁間質に含まれるヘパラン硫酸プロテオグリカンとの相互作用が重要であることを細胞培養系、ノックインマウスを用いた *in vivo* システムで明らかにした（発表論文 27）。HB-EGF が周囲の環境あるいは他のシグナル因子と相互作用することで増殖促進と増殖抑制という相反する作用を示すことは、今後 HB-EGF を高発現する癌細胞において HB-EGF の作用を増殖抑制に向かわせる全く新たな癌治療法開発の可能性を示している。今後の研究課題として取り上げたいと考えている。

(2) 癌における HB-EGF の臨床的重要性の検討  
腹水中に含まれる HB-EGF を含む EGF リガ

ンドのタンパク量を卵巣癌、卵巣のう腫、正常例で比較検討した。その結果、卵巣癌患者では腹水中の HB-EGF レベルが著しく高いことが判明した（発表論文 3）。また卵巣癌における HB-EGF を含む EGF リガンドおよびシグネディングに関わると考えられる ADAM17 の発現レベルと予後との関係を詳しく解析した。その結果 HB-EGF の発現が高いケースでは低いケースに比べて有意に予後が悪いことが明らかとなった（図 1）（発表論文 5）。また卵巣癌では ADAM17 の発現亢進が認められた。すでに明らかにしていたマウス腫瘍モデルを用いた実験結果と合わせて、HB-EGF が卵巣癌治療の分子標的として重要であることが明らかとなった。

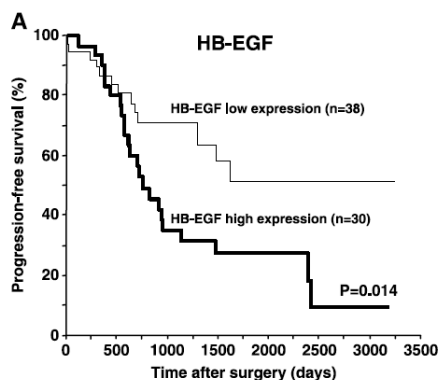


図 1 HB-EGF の発現レベルと予後

### (3) HB-EGF 抑制因子の開発

HB-EGF を分子標的とする抗癌剤の臨床開発を目指して、HB-EGF の増殖促進作用を抑制するモノクローナル抗体の作製を行った。HB-EGF に対するモノクローナル抗体の作製は過去何度か試みたがいずれも失敗に終わっていたので、今回は HB-EGF ノックアウトマウスにリコンビナント HB-EGF を免疫して、作製した。その結果 10 種類以上の抗 HB-EGF モノクローナル抗体を得ることができたので、詳細なキャラクタリゼーションを行った。これらの抗体の中には HB-EGF の増殖促進作用を直接抑制するモノクローナル抗体はなかったが、HB-EGF に結合することで HB-EGF のエクストドメインシグネディングを抑制する抗体が含まれていた（発表論文 28）。また本研究で得られたノウハウを元にさらにモノクローナル抗体の作製を試みたところ、HB-EGF の増殖促進作用を抑制するモノクローナル抗体を最終的に得ることができたので、現在製薬企業と抗体医薬として臨床開発するための共同研究を実施している（出願特許 3 および 4）。

HB-EGF の作用を抑制する分子としてジフテリア毒素変異体 CRM197 がある。ヒト卵巣癌細胞をヌードマウスに皮下移植した

xenograft モデルにおいて CRM197 が極めて強い腫瘍増殖抑制作用を示すことをこれまでに報告している。これに関して、さらに CRM197 の投与方法と抑制効果の関係を詳細に解析した。またタキソールとの併用で極めて強い相乗効果が得られることを見いだした（発表論文 25）。この相乗効果が何故起こるのかを詳細に検討し、タキソールで暴露された癌細胞は HB-EGF を anti-apoptotic 因子として HB-EGF を産生するが、CRM197 が HB-EGF を中和することで、相乗効果が生まれることが示唆された。

次に CRM197 の腫瘍抑制効果をさらに多くの癌種で調べた。その結果トリプルネガティブ乳癌、イレッサ抵抗性肺がんなどにも CRM197 の抑制効果が認められ、CRM197 の臨床応用の適応範囲が卵巣癌に限られないことが示唆された（発表論文 9, 17, 22）。

CRM197 の腫瘍抑制作用は HB-EGF に結合して HB-EGF が EGFR に結合する過程を阻害することで起こることはすでに知られていた。CRM197 の作用機序をさらに詳しく解析し、CRM197 には極めて弱いながらもジフテリア毒素のもつ EF2-ADPR 活性があること、膜型 HB-EGF に結合するとその活性で細胞のタンパク質合成を抑制する作用があることを明らかにした（発表論文 15）。これに加えて、さらに、CRM197 には膜型 HB-EGF のエクストドメインシグネディングを抑制する作用が存在することを明らかにした（発表論文 28）。これらのことから CRM197 は 3 種類の作用で HB-EGF を高発現する癌細胞の増殖を抑制することが明らかとなった。

### (4) HB-EGF 阻害剤 CRM197 の臨床開発

本研究によって、HB-EGF が癌治療の新たな分子標的として有望であること、HB-EGF 特異的阻害剤 CRM197 が卵巣癌治療薬として開発できる可能性があることが示されたので、CRM197 が卵巣癌治療薬として開発可能であるかを見極めるためのトランスレーショナルリサーチを文科省がんトランスレーショナル事業、および橋渡し研究支援プログラムのサポートを受けて行ってきた。1) GMP レベルでの CRM197 の製造、2) 剤剤化、3) 非臨床薬効・薬理試験、4) GLP での毒性試験等を実施し、2007 年 12 月から福岡大学にて CRM197 の人体への安全性と推奨投与量を決定するための「治癒不能な進行・再発卵巣癌を対象とした HB-EGF 特異的抑制剤 BK-UM の第 I 相臨床試験」を医師主導治験として実施している。本治験は 2011 年春に終了予定であり、今後はさらに次相の治験実施を計画している。

### 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 30 件)

- ① Koshikawa, N., Mizushima, H., Minegishi, T., Eguchi, F., Yotsumoto, F., Nabeshima, K., Miyamoto, S., Mekada, E., Seiki, M. Proteolytic activation of heparin-binding EGF-like growth factor by membrane-type matrix metalloproteinase-1 in ovarian carcinoma cells. **Cancer Sci.** 102:111-116 (2011) 査読有
- ② Koshikawa, N., Mizushima, H., Minegishi, T., Iwamoto, R., Mekada, E., Seiki, M. MT1-MMP cleaves off the NH2-terminal portion of HB-EGF and converts it into a heparin-independent growth factor. **Cancer Res.** 70:6093-6103 (2010) 査読有
- ③ Iwamoto, R., Mine, N., Kawaguchi, T., Minami, S., Saeki, K., Mekada, E. HB-EGF function in cardiac valve development requires interaction with heparan sulfate proteoglycans. **Development** 137:2205-2214 (2010) 査読有
- ④ Hamaoka, M., Chinen, I., Murata, T., Takashima, S., Iwamoto, R., Mekada, E. Anti-human HB-EGF monoclonal antibodies inhibiting ectodomain shedding of HB-EGF and diphtheria toxin binding. **J. Biochem.** 148:55-69 (2010) 査読有
- ⑤ Ichise, T., Adachi, S., Ohishi, M., Ikawa, M., Okabe, M., Iwamoto, R., Mekada, E. Humanized Gene Replacement in Mice Reveals the Contribution of Cancer Stroma-Derived HB-EGF to Tumor Growth. **Cell Struct Funct.** 35:3-13 (2010) 査読有
- ⑥ Mizushima, H., Wang, X., Miyamoto, S., Mekada, E. Integrin signal masks growth-promotion activity of HB-EGF in monolayer cell cultures. **J. Cell Sci.** 122:4277-4286 (2009) 査読有
- ⑦ Yagi, H., Yotsumoto, F., Sonoda, K., Kuroki, M., Mekada, E., Miyamoto, S. Synergistic antitumor effect of paclitaxel with CRM197, an inhibitor of HB-EGF, in ovarian cancer. **Int J Cancer** 124:1429-1439 (2009) 査読有
- ⑧ Mekada, E., and Iwamoto, R. HB-EGF. **UCSD-Nature Molecule Pages.** Published online: 13 Nov 2008 / doi:10.1038/mp.a002932.01 査読有
- ⑨ Miyamoto, S., Yagi, H., Yotsumoto, F., Kawarabayashi, T., Mekada, E. Heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor as a new target molecule for cancer therapy. **Adv Exp Med Biol.** 622:281-295 (2008) 査読有
- ⑩ Miyado, K., Yoshida, K., Yamagata, K., Sakakibara, K., Okabe, M., Wang, X., Miyamoto, K., Akutsu, H., Kondo, T., Takahashi, Y., Ban, T., Ito, C., Toshimori, K., Nakamura, A., Ito, M., Miyado, M., Mekada, E., Umezawa, A. The fusing ability of sperm is bestowed by CD9-containing vesicles released from eggs in mice. **Proc Natl Acad Sci U S A** 105:12921-12926 (2008) 査読有
- ⑪ Takeda, Y., He, P., Tachibana, I., Zhou, B., Miyado, K., Kaneko, H., Suzuki, M., Minami, S., Iwasaki, T., Goya, S., Kijima, T., Kumagai, T., Yoshida, M., Osaki, T., Komori, T., Mekada, E., Kawase, I. Double deficiency of tetraspanins CD9 and CD81 alters cell motility and protease production of macrophages and causes COPD-like phenotype in mice. **J Biol Chem.** 283:26089-26097 (2008) 査読有
- ⑫ Tanigawa, M., Miyamoto, K., Kobayashi, S., Sato, M., Akutsu, H., Okabe, M., Mekada, E., Sakakibara, K., Miyado, M., Umezawa, A., Miyado, K. Possible involvement of CD81 in acrosome reaction of sperm in mice. **Mol Reprod Dev.** 75:150-155 (2008) 査読有
- ⑬ Minami, S., Iwamoto, R., Mekada, E. HB-EGF decelerates cell proliferation synergistically with TGF- $\alpha$  in perinatal distal lung development. **Dev. Dyn.** 237:247-258 (2008) 査読有
- ⑭ Yotsumoto, F., Yagi, H., Suzuki, S. O., Oki, E., Tsujioka, H., Hachisuga, T., Sonoda, K., Kawarabayashi, T., Mekada, E., Miyamoto, S. Validation of HB-EGF and amphiregulin as targets for human cancer therapy. **Biochem Biophys Res Commun.** 365:555-561 (2008) 査読有
- ⑮ Xie, H., Wang, H., Tranguch, S., Iwamoto, R., Mekada, E., DeMayo F. J., Lydon, J. P., Das, S. K., Dey, S. K. Maternal heparin-binding-EGF deficiency limits pregnancy success in mice. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA** 104:18315-18320 (2007) 査読有
- ⑯ Oki, S., Hashimoto, R., Okui, Y., Shen, M. M., Mekada, E., Otani, H., Saijoh, Y., Hamada, H. Sulfated glycosaminoglycans are necessary for Nodal signal transmission from the node to the left lateral plate in the

- mouse embryo. **Development** 134:3893-3904 (2007) 査読有
- ⑰ Sonoda, K., Miyamoto, S., Yamazaki, A., Kobayashi, H., Nakashima, M., Mekada, E., Wake, N. Biologic significance of receptor-binding cancer antigen expressed on SiSo cells (RCAS1) as a pivotal regulator of tumor growth through angiogenesis in human uterine cancer. **Cancer** 110:1979-1990 (2007) 査読有
- ⑱ Kageyama, T., Ohishi, M., Miyamoto, S., Mizushima, H., Iwamoto, R. and Mekada, E. Diphtheria toxin mutant CRM197 possesses weak EF2-ADP-ribosyl activity that potentiates its anti-tumorigenic activity. **J. Biochem.** 142:95-104 (2007) 査読有
- ⑲ Katayama, H., Kusaka, Y., Yokota, H., Akao, T., Kojima, M., Nakamura, O., Mekada, E. and Mizuki, E. Parasporin-1, a novel cytotoxic protein from *Bacillus thuringiensis*, induces Ca<sup>2+</sup> influx and a sustained elevation of the cytoplasmic Ca<sup>2+</sup> concentration in toxin-sensitive cells. **J. Biol. Chem.** 282:7742-7752 (2007) 査読有
- ⑳ Kakumoto, K., Sasai, K., Sukezane, T., Oneyama, C., Ishimaru, S., Shibutani, K., Mizushima, H., Mekada E., Hanafusa, H. and Akagi, T. FRA1 is a determinant for the difference in RAS-induced transformation between human and rat fibroblasts. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA** 103:5490-5495 (2006) 査読有
- ㉑ Nanba, D., Kinugasa, Y., Morimoto, C., Koizumi, M., Yamamura, H., Takahashi, K., Takakura, N., Mekada, E., Hashimoto, K., Higashiyama, S. Loss of HB-EGF in smooth muscle or endothelial cell lineages causes heart malformation. **Biochem Biophys Res Commun.** 350:315-321 (2006) 査読有
- ㉒ Miyamoto, s., Yagi, H., Yotsumoto, F., Kawarabayashi, T., Mekada, E. Heparin-binding EGF-like growth factor as a novel targeting molecule for cancer therapy. **Cancer Sci.** 97:341-347 (2006) 査読有
- ㉓ Iwamoto, R. Mekada, E. ErbB and HB-EGF signaling in heart development and function. **Cell Struct. Funct.** 31:1-14 (2006) 査読有
- ㉔ Wang, X., Mizushima, H., Adachi, S., Ohishi, M., Iwamoto, R., Mekada, E. Cytoplasmic Domain Phosphorylation of Heparin-Binding EGF-like Growth Factor. **Cell Struct. Funct.** 31:15-27 (2006) 査読有
- ㉕ Mine, N., Iwamoto, R. and Mekada, E. HB-EGF promotes epithelial cell migration in eyelid development. **Development** 132:4317-4326 (2005) 査読有
- [学会発表] (計 25 件)
- ① 目加田英輔, HB-EGF の作用機構と癌分子標的としての解析、日本癌学会、2010. 9. 23、大阪
- ② Eisuke Mekada "HB-EGF is a novel therapeutic target for ovarian cancer: Development of an HB-EGF inhibitor as an anticancer drug." at 8th Joint Conference of the American Association for Cancer Research and the Japanese Cancer Association, 2010. 2. 5-9, Hawaii, USA.
- ③ 水島寛人, 宮本新吾, 目加田英輔, インテグリンシグナルは EGF ファミリー増殖因子の増殖因子活性を単層培養において不顕在化する、第 61 回日本細胞生物学会大会、名古屋、2009. 6. 2-4
- ④ 岩本亮, 目加田英輔, HB-EGF の生理機能発揮におけるエクトドメイン・シエディングの役割、第 60 回日本細胞生物学会大会、横浜、2008. 6. 29
- ⑤ 中村尚志、吉本晃正、戸井田英俊、小川拓哉、北川(石田)教弘、岩本亮、目加田英輔、竹家達夫、骨のリモデリング制御因子としての HB-EGF の役割 第 30 回日本分子生物学会・第 80 回日本生化学会合同大会、横浜、2007. 12. 11-14
- ⑥ 目加田英輔 HB-EGF:新しいがんの分子標的、日本癌学会、横浜、2007. 10. 4
- ⑦ 岩本亮、目加田英輔、Regulation of HB-EGF function by HSPGs、第 40 回日本発生生物学会・第 59 回日本細胞生物学会合同大会、福岡、2007. 5. 29
- ⑧ Iwamoto, R. Interaction of HB-EGF with heparan sulfate proteoglycans is required for normal cardiac valve development. The 1<sup>st</sup> Thailand-Japan Joint Forum on Infectious Diseases, Bangkok, January, 30, 2007.
- ⑨ 岩本亮、目加田英輔 ヘパラン硫酸プロテオグリカンによる増殖因子 HB-EGF の生理機能制御、日本分子生物学会 2006 フォーラム、名古屋、2006. 12. 6-8
- ⑩ Dealy, C. N., Fisher, M., Omi, M., Seghatoleslami, M. R., Clinton, G. M., Maihle, N. J., Iwamoto, R., Mekada, E. and Mine, N. ErbB signaling in cartilage and bone development. 9<sup>th</sup> International Conference on Limb

Development and Regeneration, Awaji, July, 26, 2006

- ① Mine, N., Iwamoto, R. and Mekada, E. HB-EGF promotes epithelial cell migration in eyelid development. The 45<sup>th</sup> Annual Meeting of The American Society for Cell Biology, San Francisco, December, 13, 2005

[図書] (計1件)

- ① Horiguchi, Y. and Mekada, E. "Toxin receptors" in The comprehensive Sourcebook of Bacterial Protein Toxins, ed by Alouf, J.E. and Popoff, M.R. Academic Press (2006)

[産業財産権]

○出願状況 (計7件)

- ① 名称: 連続投与された CRM197 による抗腫瘍効果 発明者: 目加田英輔、宮本新吾、東雍 出願人: 国立大学法人大阪大学、学校法人福岡大学、財団法人阪大微生物病研究会 特願 2007-180081 出願日: 平成 19 年 7 月 9 日
- ② 名称: 肺がん治療薬 発明者: 目加田英輔、宮本新吾 出願人: 大阪大学、福岡大学 特願 2007-167529 出願日: 平成 19 年 6 月 26 日
- ③ 名称: 抗癌剤の効果増強剤 発明者: 目加田英輔、宮本新吾 出願人: 大阪大学、財団法人大阪産業振興機構、福岡大学 特願 2007-011939 出願日: 平成 19 年 1 月 22 日
- ④ 名称: アンフィレギュリン濃度に基づく絨毛膜羊膜炎の診断 発明者: 吉里俊幸、宮本新吾、瓦林達比古、目加田英輔 出願人: 福岡大学、大阪大学 特願 2006-238576 出願日: 平成 18 年 9 月 4 日
- ⑤ 名称: ヘパリン結合上皮細胞増殖因子様増殖因子に結合するモノクローナル抗体 発明者: 目加田英輔、岩本亮、宮本新吾、設楽研也、古谷安希子、高橋久美子 出願人: 大阪大学、福岡大学、協和発酵株式会社 特願 2006-157279 出願日: 平成 18 年 6 月 6 日
- ⑥ 名称: 分泌型ヘパリン結合上皮細胞増殖因子様増殖因子の測定方法 発明者: 目加田英輔、岩本亮、宮本新吾、設楽研也、古谷安希子 出願人: 大阪大学、福岡大学、協和発酵株式会社 特願 2006-157278 出願日: 平成 18 年 6 月 6 日
- ⑦ 名称: 癌治療薬 発明者: 目加田英輔、宮本新吾 出願人: 大阪大学、関西 TLO 特願 2005-181314 出願日: 平成 17 年 6 月 21 日

○取得状況 (計3件)

- ① 名称: 制癌剤 発明者: 目加田英輔、宮本新吾 権利者: 阪大微生物病研究会 種類: 特許 番号: 特登-04203742 取得年月日: 2008 年 10 月 24 日 国内外の別: 国内

- ② 名称: 癌治療薬 発明者: 目加田英輔、宮本新吾、権利者: 阪大微生物病研究会 出願番号: PCT/JP2006/312321 出願日: 2006 年 6 月 20 日、米国 (11/917706、2009-0105135) 登録番号: 7700546 国内外の別: 国外

- ③ 名称: CD9/CD81 二重欠損非ヒト動物 発明者: 目加田英輔 他 3 名、出願番号: 特願 2003-162916 PCT/JP2004/008261、EU (登録番号: 04745835.1)、米国 (登録番号: 11/293388) 米国、EU、日本で特許成立

[その他]

ホームページ

<http://cell-biology.biken.osaka-u.ac.jp/MekadaLabHP/Home.html>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

目加田 英輔 (MEKADA EISUKE)  
大阪大学・微生物病研究所・教授  
研究者番号: 20135742

### (2) 研究分担者

岩本 亮 (IWAMOTO RYO)  
大阪大学・微生物病研究所・准教授  
研究者番号: 10213323

麻野 四郎 (ASANO SHIRO)

大阪大学・微生物病研究所・特任研究員  
研究者番号: 00397613  
(H19 年度まで参画)

### (3) 連携研究者

水島 寛人 (MIZUSHIMA HIROTO)  
大阪大学・微生物病研究所・助教  
研究者番号: 30379094  
(H19 年度まで分担者、H20 年度から連携研究者として参画)

中村 邦明 (NAKAMURA KUNIAKI)

大阪大学・微生物病研究所・特任研究員  
研究者番号: 70311305  
(H20 年度から H22 年 5 月末日まで参画)