

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 6 月 30 日現在

機関番号：33920

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K01967

研究課題名(和文) 三次元培養がん細胞の浸潤を阻害する微生物由来生理活性物質の探索

研究課題名(英文) Screening of cancer cell 3D invasion inhibitors from microbial metabolites

研究代表者

梅澤 一夫 (Umezawa, Kazuo)

愛知医科大学・医学部・教授

研究者番号：70114402

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)：本課題において、がん細胞の遊走を阻害する新規低分子化合物を微生物培養液および研究室の化合物ライブラリーから探索し、三次元培養(3D)浸潤阻害活性を調べた。その結果、二次元培養(2D)遊走・浸潤阻害剤としてNF-kappa B阻害剤DHMEQ、migracin誘導體migracinal、微生物由来新規生理活性物質terfestatin D、および既知抗生物質ketomycinなどを得た。この中からDHMEQとketomycinはがん細胞の3D浸潤を阻害することを見出し、いずれも機構を解析した。機構解析からketomycinは新規I-kappa B kinase阻害剤であることを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

学術的意義として、新規化合物p-terphenyl glycosideのterfestatin Dとmigracinalを発見し、ketomycinに新規活性を見出した。一方、DHMEQや浸潤を阻害するconophyllineにおいては疾患に関与する多くの新規活性を見出した。社会的意義として、ほとんどの成果を論文および学会発表して知見を社会に広めた。また、海外の大学と多くの共同研究を行って研究のグローバル化を推進させた。さらに3D浸潤は2D浸潤より臨床上の転移に近いモデルとされ、3D浸潤を阻害するDHMEQとketomycinは毒性の少ない抗がん剤として発展する可能性がある。

研究成果の概要(英文)：In the present research, we have screened low molecular weight compounds that inhibit cancer cell migration from microbial culture filtrates and our own chemical library, then, we have evaluated their effect on three-dimensional (3D) invasion. As a result, we found NF-kappa B inhibitor DHMEQ, migracinal that is a novel derivative of migracin, terfestatin D that is novel microbial metabolite, and a known antibiotic ketomycin as inhibitors of two-dimensional (2D) migration and invasion. Among them, DHMEQ and ketomycin were found to inhibit 3D invasion of cancer cells, and we looked into the mechanism of inhibition. The mechanistic study has shown that ketomycin is a new inhibitor of I-kappa B kinase.

研究分野：生物化学

キーワード：がん細胞 三次元培養 遊走 浸潤 NF-kappa B I-kappa B kinase ketomycin DHMEQ

様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

固形がんの転移はいくつかの過程で成り立っている。まず、一次腫瘍の塊から個々の細胞が離脱し、周辺に遊走・浸潤する。その後、血管やリンパ管に侵入して遠方に運ばれ、管から出て再び遊走・浸潤し、基底膜などに接着したのち増殖し、二次腫瘍を形成して転移巣となる（図1左）。今まで、がん細胞の図1中の2回目の浸潤から二次腫瘍形成に至る転移過程は多く研究されてきた。それに比べて転移の初期過程は適当な測定系がなく、機構や阻害物質はほとんどわかっていない。一方、がん細胞の三次元（3D）培養が最近開発され、二次元（2D）培養より形態や性質が生体内の状態に近く、体内における固形がんの環境を *in vitro* で模倣することができるようになった。私たちは、がん細胞の3D細胞塊を作り、細胞塊からの3D細胞浸潤を定量化する測定系を取り入れた。そして3D細胞浸潤は一次腫瘍からの離脱・遊走・浸潤に形態が近い（図1右）、転移の初期過程のモデルにできると考えた。

一方、私たちは今まで多くの生理活性物質を単離しており、本課題では、がん細胞の3D浸潤を阻害する化合物を探索し、転移の初期過程を阻害する新しい抗がん剤を見出すこととした。

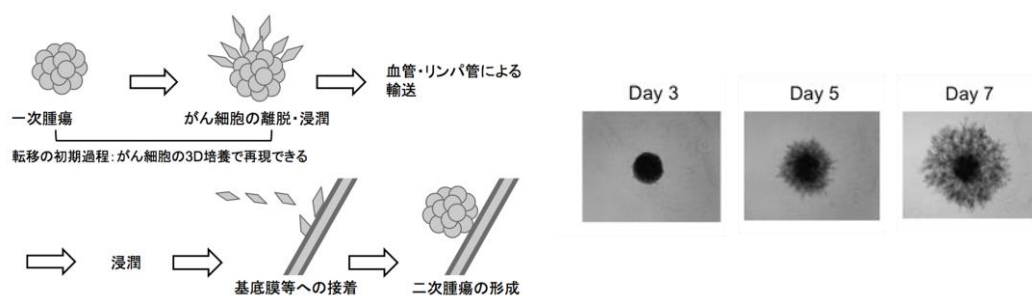


図1 左図は転移の過程。細胞の離脱・遊走・浸潤は初期過程にあたる。右図はヒト乳がん MDA-MB-231 細胞の3D浸潤

2. 研究の目的

本課題では、がん細胞の遊走を阻害する低分子化合物を微生物培養液から探索する。そして、見出された化合物の2Dおよび3D浸潤阻害活性を調べて機構を解析する。現在までの転移の機構研究はほとんどが、既に体内で移動した細胞が接着して二次腫瘍を形成する転移の後期過程の研究であり、初期過程の機構はほとんど調べられていない。そこで、化学と生物学を用いて新しい観点からがん転移の機構解析を行う特色があり、毒性の低い新しい抗がん剤を発見・開発することが目的である。

3. 研究の方法

天然物の単離精製には多くのクロマトグラフィーを用いた。構造決定は主に各種 NMR と mass spectroscopy を用いた。3D浸潤の評価には浸潤活性の強いヒト乳がん MDA-MB-231 細胞を用いた。3D浸潤には、がん細胞のスフェロイドを形成させ、invasion matrix を添加することにより3D培養での浸潤をモニターした（図1右）。細胞毒性は3D培養の後、MTTで評価した。毒性のない濃度で阻害する化合物においては、その阻害機構を、やはり3D培養で大量の細胞塊をつくらせるオントップ法にPCRアレイを使って、発現が増減する遺伝子を選び出した。そして選び出した遺伝子においてはPCRとWestern blotで作用を確認した。機構研究には si-RNA knockdown も用いた。

4. 研究成果

(1) NF-κB 阻害剤 DHMEQ による乳がん細胞3D浸潤の抑制

私たちは約 20 年前に特異的 NF- κ B 阻害剤(-)-DHMEQ を天然物からの分子デザインにより発見した (図 2 J. Biol. Chem. 277: 27625-27630, 2002)。その後、(-)-DHMEQ の NF- κ B 阻害機構を明らかにした(J. Med. Chem., 51: 5780-5788, 2008, Org. Biomol. Chem. 10: 3053-3059, 2012)。(-)-DHMEQ は(+)-DHMEQ より 10 倍ほど阻害活性が強く、(-)-DHMEQ は主に機構研究に、ラセミ体 DHMEQ は主に動物実験と臨床開発に使われている。DHMEQ は腹腔内に投与して、マウスの門脈から注入した膵がん細胞の肝への定着および転移巣の形成を阻害する (Clinical & Experimental Metastasis 30:381-392, 2013)。さらに DHMEQ で処理した胃がん細胞 (Cancer Science 102: 1052-1058, 2011) または膵がん細胞 (Oncology Res. 21: 333-342, 2014) は腹腔への転移能が低下する。これらの転移抑制はいずれも転移の後期過程の抑制を示したと言える。

DHMEQ は MDA-MB-231 細胞の 3D 浸潤を毒性のない濃度で顕著に阻害した。阻害の機構を解明するために 3D on top 法を用いた培養を行い、Tumor Metastasis PCR array で解析したところ、DHMEQ 処理によって MMP-2 の発現が低下することが見出された。また、MMP-2 を knockdown した場合も 3D 細胞浸潤能は低下した。NF- κ B 阻害による 3D 浸潤の阻害機構を図 2 に示す。以上のように、3D 培養で顕著な抑制を示したことから DHMEQ は転移の初期過程を阻害することがわかった。DHMEQ を局所投与あるいは皮下投与した場合、in vivo においても転移初期過程抑制活性があるかもしれない。以上の結果を原著 (2017) および総説 (2018) 論文に発表した。

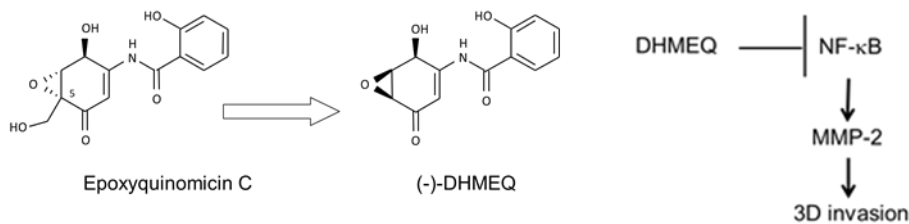


図 2 epoxyquinomicin 由来 DHMEQ の構造と MDA-MB-231 細胞 3D 浸潤阻害の機構

(2) 新しい I- κ B kinase 阻害剤 ketomycin による乳がん細胞 3D 浸潤の抑制

私たちは微生物培養液からヒト乳がん MDA-MB-231 細胞の遊走を阻害する低分子化合物をスクリーニングしたところ、放線菌由来から既知抗生物質の ketomycin が得られた (図 3)。ketomycin は MDA-MB-231 細胞およびヒト乳がん MCF-7 細胞において遊走と浸潤を毒性のない濃度で阻害した。Tumor Metastasis PCR Array を用いて解析したところ、ketomycin は MMP-9 と MMP-11 の発現を低下させた。

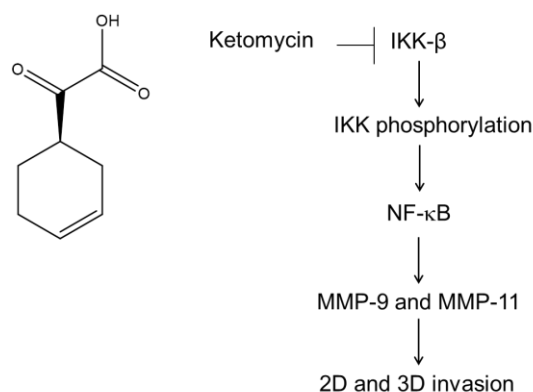


図 3 ketomycin の構造と MDA-MB-231 細胞 3D 浸潤阻害の機構

上流の機構を調べたところ、ketomycin は恒常的に活性化している細胞内 NF- κ B 活性を低下させ、上流の I- κ B kinase のリン酸化を減少させた (原著 2019, 総説 2020)。さらに I- κ B kinase

β の酵素活性を *in vitro* で阻害することがわかった。そこで surface plasmon resonance を用いて、物理学的相互作用を解析したところ、ketomycin は I- κ B kinase β に直接結合することが示唆された(論文投稿中)。以上のように、ketomycin は直接酵素タンパク質に結合する新しい I- κ B kinase β の阻害剤であることがわかった(図3)。比較的簡単な構造で開発に有利であり、*in vivo* 転移阻害活性、血管新生阻害活性の評価を検討している。

(3) migracin 脱糖アルデヒド体 migracinal による卵巣がん細胞遊走・浸潤の抑制

私たちは乳がんMDA-MB-231細胞の遊走を阻害する新規阻害物質として放線菌から migracin A および B (図4) を発見した (J. Antibiot. 66: 225–230, 2013)。さらに明細胞卵巣がん ES-2 細胞において migracin A が IGF-1 発現および下流のシグナルを阻害することで遊走と浸潤を阻害することを示した (PLOS One 10(9): e0137663, 2015 DOI:10.1371/journal.pone.0137663)。一方、migracin は生産菌からの収量が少なく合成も難しいことから今回、構造を単純化した脱糖アルデヒド体 migracinal (図4) を分子デザイン・合成し、ES-2 細胞の遊走・浸潤阻害活性を調べた。その結果、migracinal は毒性のない濃度で ES-2 細胞の遊走・浸潤を阻害した。阻害の機構として、migracin A と同様に IGF-1 発現を低下させた。さらに、migracinal は ES-2 細胞のアノキスをアポトーシスより低濃度で誘導した。一方、migracin A は 100 μ g/ml でも寒天内増殖を阻害しないが、migracinal は 30 μ g/ml で阻害し、寒天内培養の増殖阻害は向上していることがわかった。以上の結果を論文発表した (2017)。migracinal は合成が可能であり、転移を抑制する新しい分子標的医薬の候補として可能性がある。

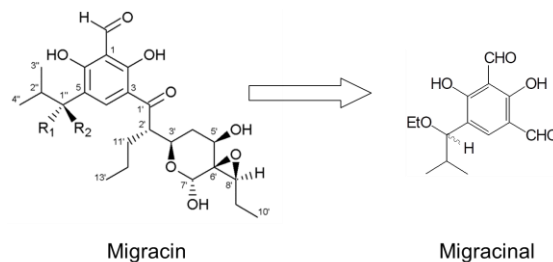


図4 migracin の脱糖誘導体 migracinal の分子デザイン。migracin A, $R_1=H$, $R_2=OEt$; B, $R_1=OEt$ $R_2=H$

(4) がん細胞の遊走を阻害する放線菌由来新規化合物 terfestatin D の発見

マクロファージ様の性質を示すマウス単球性白血病 RAW264.7 細胞において LPS に誘導される NO 産生を阻害する化合物を微生物培養液から探索した。その結果、沖縄土壌の放線菌 *Actinomycete* SF2911 培養液に毒性を示さずに NO 産生を阻害する活性があり、活性本体を精製・構造決定した。そして活性本体は新規構造の *p*-terphenyl glycoside であり、terfestatin D と命名した(図5)。terfestatin D は RAW264.7 細胞において、NO 産生を阻害したが、それより顕著に、ヒト乳がん MDA-MB-231 細胞の遊走を阻害し、論文発表した (2017)。

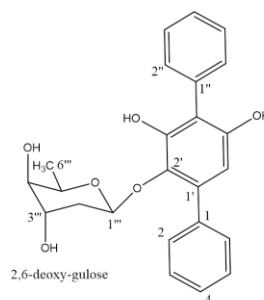


図5 がん細胞の遊走を阻害する微生物由来新規物質 terfestatin D

(5) 浸潤阻害活性を有する DHMEQ, DTCM-glutarimide, conophylline の新しい生物活性

DHMEQは今まで多くの疾患モデルで抗炎症活性・抗がん活性を示してきた。一方、大気汚染物質PM2.5のうち、ナノ粒子と呼ばれる100 nm以下の粒子は気管支や肺に入り込み、炎症を起こすと考えられている。私たちはTiO₂ナノ粒子を用いてPM2.5に誘導される炎症の細胞モデルをつくり、DHMEQの阻害活性を調べた。分化させたヒト単球性白血病THP-1細胞において、DHMEQはTiO₂ナノ粒子に誘導されるIL-1βの発現を抑えることを見出した(2018 以下カッコ内は論文発表年)。また、DHMEQ軟膏がつくられ、中国の瀋陽薬科大学との共同研究で、マウスアトピーモデルにおいて、tacrolimus軟膏と同程度の改善活性があることがわかった(2020)。tacrolimus軟膏は悪性リンパ腫など副作用が報告されており、DHMEQの方が副作用は少ないと考えられる。LPSに誘導されるラットブドウ膜炎モデルにおいてDHMEQの腹腔内投与は改善効果を示した(2020)。さらに、ヒト網膜 pigment epithelial (ARPE-19)細胞において、DHMEQはTNF-αに誘導されるICAM-1, MCP-1, IL-8など炎症性因子の発現を阻害した(2020)。また、DHMEQの腹腔内投与はラットにおいて免疫抑制剤cyclosporine Aによる腎毒性を低減させた(2020 preprint)。DHMEQの腹腔内投与は腹腔透析の副作用である炎症や線維化を改善する可能性があるが、ポーランドのPoznan University of Medical Sciencesと共同で腹腔透析の問題点およびDHMEQの有用性を総説にした(2019)。がん領域では未分化甲状腺がん細胞において、DHMEQを用いて、がん幹細胞の性質にNF-κBが関与することがわかった(2018)。また、ドイツのUniversity of Freiburgとの共同研究で、微小環境間質系細胞がDHMEQによる慢性リンパ性白血病細胞のアポトーシス誘導を抑制することがわかった(2018)。オーストラリアのQueensland University of Technologyとの共同研究で、cisplatin耐性非小細胞肺癌細胞において、DHMEQは感受性を増加させることがわかった(2019)。ブラジルのUniversity of San Franciscoとの共同研究で、DHMEQを用いることで、抗炎症作用のあるdipotassium glycyrrhizinateによるglioblastoma細胞のアポトーシス誘導にNF-κB不活性化が重要であることがわかった(2019)。

私たちは以前、LPS誘導NO産生阻害物質として放線菌から既知の9-methylstreptimidoneを単離した(Heterocycles 69: 377-383, 2006)。そして構造を簡単にしたDTCM-glutarimideをデザイン・合成し、培養細胞や動物実験で抗炎症作用を示した(Inflammation Research 60: 879-888, 2011)。さらにDTCM-glutarimideはmelanoma細胞の浸潤を阻害した(Creative Surgery and Oncology 2012: 4-9, 2012)。2018年度にはブラジルのUniversity of San Pauloとの共同研究で、DTCM-glutarimideはglioblastoma細胞の放射線感受性を向上させることが示された(2018)。

私たちは植物由来アルカロイドの conophylline を抗 Ras 物質として単離し、がん細胞の浸潤を阻害することも報告している(Anticancer Res. 16: 55-60, 1996)。その後、動物モデルで幹細胞から膵β細胞への分化促進、膵島や肝の線維化阻害、NASH の抑制、および細胞モデルでパーキンソン病およびハンチントン病の改善を見出した。2018 年度にこれらをまとめて metabolic syndrome への活性として総説を発表した(2018)。特にNASHに関しては、経口投与で methionine, choline-deficient diet で誘導されるマウスの NASH (2017) と高脂肪食で誘導されるマウスの NASH (2019) をどちらも改善した。ヒト初代培養線維芽細胞においてマトリクス形成阻害活性も見出された(2018)。また、cancer-associated fibroblast による炎症性サイトカイン生成を阻害し、膵臓がんを in vivo で抑制した(2019)。以上のように、海外研究機関との共同研究が多く、成果に関しては、がん細胞浸潤阻害能のある DHMEQ, DTCM-glutarimide, conophylline に関して、多くの新しい活性を見つけて論文発表した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計21件（うち査読付論文 20件 / うち国際共著 8件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 T. Ukaji, N. Koide, Y. Lin, K. Banno, S. Gantsev and K. Umezawa	4. 巻 7
2. 論文標題 Molecular design of sugar-free migracin analog migracinal that inhibits ovarian cancer cell migration and invasion	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Creative Surgery and Oncology	6. 最初と最後の頁 16-20
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.24060/2076-3093- 2017-7-4-16-20	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 T. Ukaji, Y. Lin, S. Okada and K. Umezawa	4. 巻 485
2. 論文標題 Inhibition of MMP-2-mediated cellular invasion by NF-kappa B inhibitor DHMEQ in 3D culture of breast carcinoma MDA-MB-231 cells: A model for early phase of metastasis	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Biochem. Biophys. Res. Commun.	6. 最初と最後の頁 76-81
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2017.02.022	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 L. Wang, M. Li, J. Tang, Y. Y. Lin, K. Sidthipong, N. Sumida, N. Kushida and K. Umezawa	4. 巻 70
2. 論文標題 Novel p-terphenyl glycoside with a rare 2,6-dideoxy- hexopyranose moiety from Actinomycete strain SF2911 that inhibits cancer cell migration	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J. Antibiot.	6. 最初と最後の頁 987-990
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/ja.2017.83	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Y. Nakade, K. Sakamoto, T. Yamauchi, Tadahisa Inoue, Y. Kobayashi, T. Yamamoto, N. Ishii, T. Ohashi; Y. Sumida; K. Ito, H. Nakao, Y. Fukuzawa, K. Umezawa and M. Yoneda	4. 巻 12(6)
2. 論文標題 Conophylline inhibits non-alcoholic steatohepatitis in mice	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLOS One	6. 最初と最後の頁 e0178436
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0178436	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 T. Tezuka, A. Ota, S. Karnan, K. Matsuura, K. Yokoo, Y. Hosokawa, D. Vigetti, A. Passi, S. Hatano, K. Umezawa and H. Watanabe	4. 巻 293
2. 論文標題 The plant alkaloid conophylline inhibits matrix formation of fibroblasts.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J. Biol. Chem.	6. 最初と最後の頁 20214&-20226
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA118.005783	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 H. Fukatsu, N. Koide, S. Tada-Oikawa, K. Izuoka, A. Ikegami, S. Ichihara, T. Ukaji, N. Morita, Y. Naiki, T. Komatsu and K. Umezawa	4. 巻 18
2. 論文標題 NF- B inhibitor DHMEQ inhibits titanium dioxide nanoparticle-induced interleukin-1beta; production: Inhibition of PM2.5-induced inflammation model	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Molecular Medicine Reports	6. 最初と最後の頁 5279-5285
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/mmr.2018.9533	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 C-P. Simon-Gabriel, K. Foerster, M. Benkisser-Petersen, D. Bleckmann, N. Thornton, K. Umezawa, S. Decker, C. Dierks, M. Burger, H. Veelken, R. Claus, J. Duyster and K. Zirlik	4. 巻 103
2. 論文標題 The microenvironmental stromal cells abrogate NF- B inhibitor induced apoptosis in chronic lymphocytic leukemia	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Hematologica	6. 最初と最後の頁 136-147
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3324/haematol.2017.165381	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 K. Umezawa, I. Kojima, S. Simizu, Y. Lin, H. Fukatsu, N. Koide, Y. Nakade and M. Yoneda	4. 巻 31
2. 論文標題 Therapeutic activity of plant-derived alkaloid conophylline on metabolic syndrome and neurodegenerative disease models	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Human Cell	6. 最初と最後の頁 95-101
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13577-017-0196-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Y. Lin, T. Ukaji, N. Koide and K. Umezawa	4. 巻 19
2. 論文標題 Inhibition of late and early phases of cancer metastasis by NF- B inhibitor DHMEQ derived from microbial bioactive metabolite epoxyquinomicin: A review	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Int. J. Mol. Sci.	6. 最初と最後の頁 electronic
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms19030729	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 G. B. M. Roberto, H. H. Paiva, L. E. B. deSouza, J. A. Pezuk, G. M. Vieira, H. F. deOliveira, K. Umezawa, L. G. Tone and M. S. Brassesco	4. 巻 18
2. 論文標題 DTCM-glutarimide delays growth and radiosensitizes glioblastoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Anti-cancer Agents in Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 1323-1329
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2174/1871520618666180423105740	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 T. Ohashi, Y. Nakade, M. Ibusuki, R Kitano, T. Yamauchi, S. Kimoto, T. Inoue, Y. Kobayashi, N. Ishii, Y. Sumida, K. Ito, H. Nakao, K. Umezawa and M. Yoneda	4. 巻 14
2. 論文標題 Conophylline inhibits high fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease in mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLOS One	6. 最初と最後の頁 e0210068
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0210068	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Y. Lin, Y. Chen, T. Ukaji, S. Okada and K. Umezawa	4. 巻 72
2. 論文標題 Isolation of ketomycin from Actinomycetes as an inhibitor of 2D and 3D cancer cell invasion	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J. Antibiot.	6. 最初と最後の頁 148-154
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41429-018-0129-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 N. Ishii, K. Araki, T. Yokobori, K. Hagiwara, G. Dolgormaa, T. Yamanaka, T. Handa, M. Tsukagoshi, T. Igarashi, A. Watanabe, N. Kubo, N. Harimoto, A. Masamune, K. Umezawa, H. Kuwano and K. Shirabe	4. 巻 10
2. 論文標題 Conophylline suppresses pancreatic cancer desmoplasia and cancer-promoting cytokines produced by cancer-associated fibroblasts	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 334-344
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13874	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 K. Shiraiwa, M. Mitsutake, Y. Nakazawa, T. Ogi, K. Suzuki, V. Saenko, K. Umezawa, S. Yamashita and K. Tsukamoto	4. 巻 29
2. 論文標題 The JAK/STAT3 and NF- B signaling pathways regulate cancer stem cell properties in anaplastic thyroid cancer cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Thyroid	6. 最初と最後の頁 674-682
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/thy.2018.0212	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 H. He, X. Gao, X. Wang, X. Li, X. Jiang, Z. Xie, K. Ma, J. Ma, K. Umezawa and Y. Zhang	4. 巻 71
2. 論文標題 Comparison of anti-atopic dermatitis activities between DHMEQ and tacrolimus ointments in mouse model without stratum corneum	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Immunopharmacology	6. 最初と最後の頁 43-51
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.intimp.2019.03.015	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 A. Breborowicz and K. Umezawa	4. 巻 88
2. 論文標題 Causes and mechanisms of peritoneal fibrosis and possible application of NF- B inhibitor for prevention and treatment	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Medical Science	6. 最初と最後の頁 102-111
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.20883/jms.352	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 S.-L. Ryan, S. Beard, M. P. Barr, K. Umezawa, S. Heavey, P. Godwin, S. G. Gray, D. Cormican, S. P. Finn, K. A. Gately, A. M. Davies, E. W. Thompson, D. J. Richard, K. J. O'Byrne, M. N. Adams and A.-M. Baird	4. 巻 135
2. 論文標題 Targeting NF- B-mediated inflammatory pathways in cisplatin-resistant NSCLC	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Lung Cancer	6. 最初と最後の頁 217-227
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.lungcan.2019.07.006	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 G. A. Bonafe, J. S. dos Santos, J. V. Ziegler, K. Umezawa, M. L. Ribeiro, T. Rocha and M. M. Ortega	4. 巻 13
2. 論文標題 Growth inhibitory effects of dipotassium glycyrrhizinate in glioblastoma cell lines by targeting microRNAs through the NF- B signaling pathway	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Cellular Neuroscience	6. 最初と最後の頁 Article 216
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fncel.2019.00216	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Y. Ando, Y. Sato, A. Kudo, T. Watanabe, A. Hirakata, A. A. Okada, K. Umezawa and H. Keino	4. 巻 22
2. 論文標題 Anti-inflammatory effects of the NF- B inhibitor dehydroxymethylepoxyquinomicin on ARPE-19 cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Medicine Reports	6. 最初と最後の頁 582-590
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/mmr.2020.11115	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 K. Umezawa and Y. Lin	4. 巻 1868
2. 論文標題 Inhibition of matrix metalloproteinase expression and cellular invasion by NF- B inhibitors of microbial origin	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BBA-Proteins and Proteomics	6. 最初と最後の頁 Electronic
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbapap.2020.140412	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Y. Ando, H. Keino, A. Kudo, A. Hitrakata, A. A. Okada and K. Umezawa	4. 巻 28
2. 論文標題 Anti-inflammatory effect of dehydroxymethylepoxyquinomicin, a nuclear factor- B inhibitor, on endotoxin-induced uveitis in rats in vivo and in vitro	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Ocular Immunology & Inflammation	6. 最初と最後の頁 240-248
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/09273948.2019.1568502	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計20件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 深津仁見、宇梶珠、及川佐枝、出岡、市原佐保、小出直樹、梅澤一夫
2. 発表標題 NF- B阻害剤DHMEQによるナノ粒子誘導IL-1 産生の抑制
3. 学会等名 第12回日本ケミカルバイオロジー学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 宇梶珠未、林音知、梅澤一夫
2. 発表標題 migracin脱糖アルデヒド体migracinalによる卵巣がん細胞遊走・浸潤の抑制
3. 学会等名 第21回がん分子標的治療学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Sidthipong Kulrawee、宇梶珠未、梅澤一夫
2. 発表標題 NF- B阻害剤DHMEQによるマウス形質細胞腫SP-2/0細胞のMMP-9およびMMP-13が関与する浸潤の抑制と抗がん剤感受性の増強
3. 学会等名 第21回がん分子標的治療学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 宇梶珠未、深津仁見、及川佐枝子、出岡淑、市原佐保子、梅澤一夫、小出直樹
2. 発表標題 NF- B阻害剤DHMEQによるTiO2ナノ粒子に誘導されるマクロファージ炎症反応の抑制
3. 学会等名 第64回トキシシンポジウム (若手奨励講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yinzhi Lin and Kazuo Umezawa
2. 発表標題 Isolation of ketomycin from Streptomyces as an inhibitor of breast cancer cell migration and invasion
3. 学会等名 第76回日本癌学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Tamami Ukaji, Yinzhi Lin, Naoki Koide, and Kazuo Umezawa
2. 発表標題 Molecular design of sugar-free migracin analog migracinal that inhibits cancer cell migration and invasion
3. 学会等名 第76回日本癌学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kazuo Umezawa, Hitomi Fukatsu, Tamami Ukaji and Naoki Koide
2. 発表標題 Inhibition of TiO2 nanoparticle-induced inflammatory reaction in macrophages by NF- B inhibitor DHMEQ
3. 学会等名 13th Keio-Yonsei Joint Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hitomi Fukatsu, Tamami Ukaji, Saeko Tada-Oikawa, Kiyora Izuoka, Yoshikazu Naiki, Takayuki Komatsu, Naoki Koide, Akihiko Ikegami, Sahoko Ichihara, Kazuo Umezawa
2. 発表標題 Inhibition of titanium dioxide nanoparticle-induced inflammatory reaction by NF- κ B inhibitor DHMEQ in human macrophage-like cells
3. 学会等名 21st International Symposium on Molecular Medicine (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kazuo Umezawa
2. 発表標題 Amelioration of metabolic syndrome and neurodegenerative disease models by plant-derived alkaloid conophylline
3. 学会等名 21st International Symposium on Molecular Medicine (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Lin Yinzhi、梅澤一夫
2. 発表標題 がん細胞の遊走を阻害する放線菌由来ketomycinのスクリーニングと乳がんMDA-MB-231細胞における2Dおよび3D浸潤の抑制
3. 学会等名 第22回がん分子標的治療学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 深津仁見、梅澤一夫、森田奈央子、内記良一、小松孝行、小出直樹
2. 発表標題 PM2.5モデルTiO ₂ ナノ粒子に誘導されるマクロファージのIL-1 β 産生とNF- κ B阻害剤DHMEQによる抑制
3. 学会等名 新規素材探索研究会第17回セミナー
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Lin Yinzhi、Wu Yanhua、梅澤一夫
2. 発表標題 放線菌由来細胞遊走阻害剤ketomycinの単離と乳がん細胞におけるMMP依存性浸潤の抑制
3. 学会等名 第13回日本ケミカルバイオロジー学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yinzhi Lin, Yanhua Wu, Kazuo Umezawa
2. 発表標題 Isolation of ketomycin from Streptomyces as an inhibitor of 2D and 3D invasion of human breast carcinoma cells
3. 学会等名 第77回日本癌学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kazuo Umezawa
2. 発表標題 Discovery, mechanism of action, and therapeutic activity of NF-kappa B inhibitor DHMEQ
3. 学会等名 "Future of Oncology is Laid Today", Bashkortostan, Russia (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 林音知、王立岩、Wu Yanhua、小出直樹、梅澤一夫
2. 発表標題 深海カビAspergillusが産生するcycloopeninによる炎症誘起因子発現の抑制と八工学習障害モデルの改善
3. 学会等名 新規素材探索研究会第18回セミナー
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Lin Yinzhi、杉浦信夫、小嶋しおり、小出直樹、梅澤一夫
2. 発表標題 新しいI κ -B kinase 阻害剤ketomycinによる細胞の遊走・浸潤および炎症性サイトカイン産生の抑制
3. 学会等名 第14回日本ケミカルバイオロジー学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Lin Yinzhi、小嶋しおり、梅澤一夫
2. 発表標題 新しいI κ -B kinase 阻害剤ketomycinによる乳がん細胞の遊走・浸潤およびヒト臍帯静脈内皮細胞管腔形成の抑制
3. 学会等名 第23回がん分子標的治療学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Lin Yinzhi、小出直樹、梅澤一夫
2. 発表標題 inhibition of cellular invasion and increase of drug sensitivity by NF- κ B inhibitor DHMEQ in mouse plasmacytoma cells
3. 学会等名 第78回日本癌学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kazuo Umezawa
2. 発表標題 Role of peritoneal NF- κ B on cancer and inflammation
3. 学会等名 Medical Forum, Shymkent, Kazakhstan (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 林音知、深津仁見、小嶋しおり、梅澤一夫、小出直樹
2. 発表標題 クマササ含有成分および誘導体によるLPSに誘導される炎症反応の抑制
3. 学会等名 第93回日本細菌学会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計3件

産業財産権の名称 NO産生抑制剤及び固形腫瘍に対する転移・浸潤抑制剤	発明者 梅澤一夫	権利者 学校法人愛知医科大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2017-193428	出願年 2017年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 コノフィリンまたはその薬理的に許容される塩を有効成分とする癌関連線維芽細胞抑制剤および癌治療用医薬	発明者 調憲、梅澤一夫、新木健一郎、石井範洋	権利者 国立大学法人群馬大学、学校法人愛知医科大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願 2017-159685	出願年 2017年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 ヒアルロン酸合成阻害剤、およびヒアルロン酸が関与する疾患または状態の治療または予防剤	発明者 渡辺秀人、手塚剛彦、太田明伸、梅澤一夫	権利者 学校法人愛知医科大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2018-059268	出願年 2018年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計1件

産業財産権の名称 外用組成物の生産方法	発明者 梅澤一夫、小出悠紀子	権利者 ブルネエズ株式会社
産業財産権の種類、番号 特許、特許第6651104号	取得年 2020年	国内・外国の別 国内

〔その他〕

<p>http://www.umelab.net: 梅澤ラボチャンネル、研究室の紹介、DHMEQの発見や開発の説明。</p> <p>http://www.aichi-med-u.ac.jp: 愛知医科大学ホームページより分子標的医薬寄附講座へ。刊行論文等を記載。</p> <p>Facebook Umelab Aichi: 海外における学会発表や共同研究を写真とともに紹介している。</p>
--

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	小出 直樹 (Koide Naoki) (50308962)	愛知医科大学・医学部・教授 (33920)	2019年7月まで