

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 6月 5日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010 ～ 2012

課題番号：22590856

研究課題名（和文）

フラボノイドが誘導するHO-1を介した急性肺障害の新規治療法開発の基礎的検討

研究課題名（英文）

Basic study for development of new therapy on ALI/ARDS by targeting flavonoid-induced HO-1

研究代表者

川部 勤 (KAWABE TSUTOMU)

名古屋大学・医学系研究科（保健）・教授

研究者番号：20378219

研究成果の概要（和文）：急性肺損傷/急性呼吸促迫症候群(ALI/ARDS)は肺内に過剰に集積した好中球による組織破壊が主たる病態であり、晩期には線維増殖も起こり、依然として薬物療法は確立していない。本研究ではHO-1の活性化能を指標として天然に存在する各種フラボノイドを用いたALI/ARDSに対する最初の薬物療法の開発を目指し、その基礎的検討を行った。その結果、フラボノイドのひとつであるケルセチンは転写因子Nrf2-HO-1の系を活性化させ肺傷害を抑制することが明らかとなった。

研究成果の概要（英文）：Tissue destruction by activated neutrophils invading in the lungs is important in the pathogenesis of acute lung injury/acute respiratory distress syndrome (ALI/ARDS). Pulmonary fibrosis or restoration of the normal pulmonary architecture occurs after ALI/ARDS, and there is no specific therapy available yet in preventing and/or treating ALI/ARDS. In this study, we showed that quercetin, one of the flavonoids, suppressed lung damage via Nrf2-HO-1 pathway and the possibilities of using flavonoids to develop drug therapy for ALI/ARDS.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2011年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2012年度	1,000,000	300,000	1,300,000
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：免疫学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学、呼吸器内科学

キーワード：フラボノイド、heme oxygenase-1、急性肺損傷/急性呼吸促迫症候群(ALI/ARDS)

1. 研究開始当初の背景

ALI/ARDSは現在でも3~4割が死亡するが有効な薬物療法は確立されておらず、全身管理や呼吸管理が治療の中心を占める疾患である。急性期にはびまん性肺胞損傷を特徴的な組織学的変化とし、また晩期には肺胞隔壁や肺胞管にまで及ぶ線維増殖を伴う疾患である。その発症機序には好中球からrespiratory burstの結果として放出される活性酸素やタンパク質分解酵素が中心的な役割

を果たすと考えられている。タンパク質分解酵素阻害剤をはじめ確実な効果のある治療薬の確立は喫緊の課題である。我々はフラボノイドの抗アレルギー作用を検討する中でフラボノイドがHO-1を活性化、ならびに発現誘導する新規作用機序を明らかにし報告した(Matsushima M, et al. *Inflamm Res*, 2009, Hirose E, et al. *Inflammation*, 2009)。ALI/ARDSにおいてHO-1はすでに防御的に働くことが報告されており、フラボノイドが肺胞上皮細胞

胞や線維芽細胞に HO-1 を発現誘導し活性化させれば肺の組織傷害を十分に軽減できる。フラボノイドは野菜や果実に含まれる 4000 種以上もある天然の機能性成分であり、その一部は抗酸化作用を代表とする細胞保護作用に期待してサプリメントとしても用いられるなど、生体に用いるうえで大きな問題はない。ケルセチンを中心に修飾部位等の異なる 10 種以上のフラボノイドを用いて肥満細胞の脱顆粒に及ぼす抑制効果を検討したところ、HO-1 の活性化や発現誘導能と抗アレルギー作用に相関が見出されている。ALI/ARDS の病態において肺局所でも効果的に HO-1 を誘導するフラボノイドが同定できれば実際の治療に十分に応用可能であると考えられる。予備実験で肺胞上皮細胞ならびに線維芽細胞においてフラボノイドの一種であるケルセチンが用量依存的に HO-1 を誘導可能であることを確認した。さらにケルセチンが活性酸素による肺胞上皮の傷害を抑え、またサイトカイン誘導性の膠原線維増生を抑制することも予備的に確認した。

2. 研究の目的

急性肺損傷/急性呼吸促迫症候群 (ALI/ARDS) は肺内に過剰に集積した好中球による組織破壊が主たる病態であり、活性酸素やタンパク質分解酵素などが組織破壊の中心的役割を果たす。また晩期には線維増殖が起こり、現在依然として薬物療法は確立していない。我々は抗酸化作用を持つフラボノイドが heme oxygenase 1 (HO-1) を介して作用することを見出し報告した。さらに予備実験でフラボノイドが活性酸素による肺胞上皮の傷害や膠原線維の増生を抑制することを確認している。本研究では HO-1 の活性化能を指標として各種フラボノイドを通して ALI/ARDS 治療薬としての可能性を検討し、薬物療法を開発することを目的とした。

3. 研究の方法

in vitro での検討には細胞はマウス肺胞上皮細胞株 LA-4 細胞、マウス線維芽細胞株 NIH-3T3 細胞を用いた。肺胞上皮細胞株の場合は実際の ALI/ARDS の病態では肺胞内に浸出した好中球や活性化された肺胞マクロファージからの活性酸素種が傷害を及ぼす大きな要因であると考え、過酸化水素曝露による細胞の傷害について、線維芽細胞の場合には TGF- β による膠原線維産生についてケルセチンの傷害抑制効果を検討した。また、それぞれの系で実際に HO-1 の作用が細胞保護作用のどの程度を担っているかを HO-1 の阻害剤を用いて検討した。さらにケルセチンがどのような細胞内シグナル伝達系を抑制し最終的な細胞保護作用を発揮しているかをウェスタンブロット法を中心に検討した。

ex vivo, *in vivo* の検討には BAL(気管支肺洗浄)により得た肺胞マクロファージおよび LPS(lipopolysaccharide)の気管内投与による ALI/ARDS モデルマウスをそれぞれ用いて、ケルセチンの細胞保護作用および HO-1 の関与について検討した。

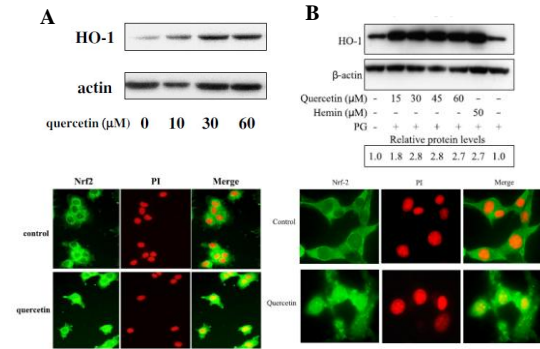


Fig. 1 ケルセチンによるHO-1の発現誘導およびNrf2の核内移行
A) LA-4細胞 B) NIH-3T3細胞

4. 研究成果

(1) フラボノイドによる HO-1 誘導能ならびに細胞保護作用について *in vitro* での検討

はじめに LA-4 細胞および NIH-3T3 細胞についてケルセチンは転写因子 Nrf2 の活性化を介して HO-1 の発現を誘導することを確認した (Fig. 1)。また、ケルセチンは LA-4 細胞の場合は過酸化水素曝露による細胞の傷害を、NIH-3T3 細胞の場合は TGF- β 刺激による collagen I の発現および産生を抑制した。さらに、ケルセチンは HO-1 の発現増強を介してこれらの抑制効果を示すことが明らかとなった (Fig. 2)。以上の研究結果については Am J Respir Cell Mol Biol. の 2011 年 5 月号(44 巻:614-20)、Biochem. Biophys. Res. Commun. の 2012 年 1 月号(417 巻:169-74)に報告した。

(2) フラボノイドによる HO-1 誘導能ならびに細胞保護作用について *ex vivo* および *in vivo* での検討

はじめに *in vitro* の検討で得られた知見をもとに ALI/ARDS の病態でも問題となる活性化肺胞マクロファージを用いてケルセチンによる HO-1 の発現誘導について *ex vivo* の系で検討した。マウスより BAL(気管支肺洗浄)にて得られた肺胞マクロファージにおいて、ケルセチンが HO-1 の発現を増強することを

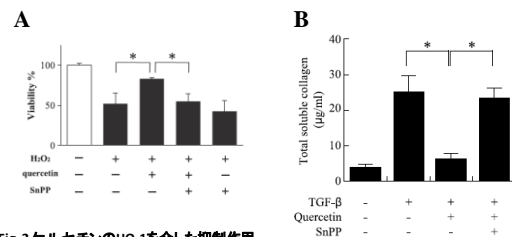


Fig. 2 ケルセチンのHO-1を介した抑制作用
A) H2O2刺激による細胞傷害に対するケルセチンの効果(LA-4細胞)
B) TGF- β 刺激によるコラーゲン産生に対するケルセチンの効果(NIH-3T3細胞)

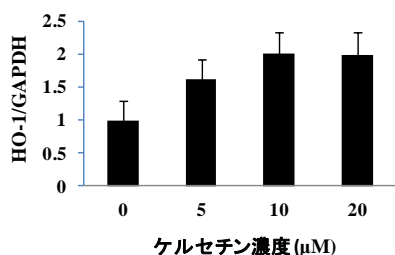


Fig. 3 BALでのケルセチンによるHO-1の発現誘導確認した (Fig. 3)。

次に実際に ALI/ARDS について *in vivo* の系でケルセチンの効果を確認するために、ALI/ARDS モデルマウスを作製し、肺の wet lung-to-body weight ratio、H&E 染色による病理組織所見の炎症の重症度を確認し、モデルマウス作製の系を確立した (Fig. 4)。

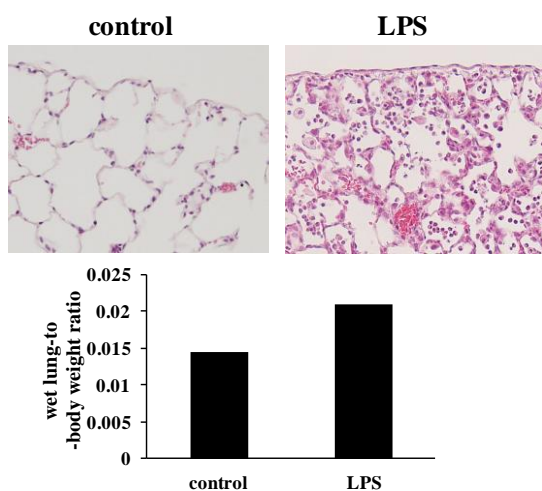


Fig. 4 ALI/ARDSモデル作製

作製した ALI/ARDS モデルを用いて、ALI/ARDS に対するケルセチンの効果を確認するために、まず吸入や点鼻、気管内投与などの投与方法による組織保護効果を、HO-1 誘導能や BAL 中の肺内細胞分画、TNF α をはじめとするサイトカインの発現抑制能により検討し、この結果をもとに、LPS の気管内投与による ALI/ARDS モデルマウスを作製し、肺傷害の改善が見られるか検討した。生体で観察されるケルセチンの組織保護作用は決して強いものではなかったが、LPS による肺傷害に対して肺の wet lung-to-body weight ratio においては有意差をもって、傷害の進行を抑えていた。本研究で用いたケルセチンによる ALI/ARDS の肺傷害抑制効果は決して強いものではなかったが、異なるフラボノイドが薬物治療候補となる可能性は十分に考えられ、今後も検討する予定である。

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 14 件)

1. Hashimoto I, Imaizumi K, Hashimoto N, Furukawa H, Noda Y, Kawabe T, Honda T, Ogawa T, Matsuo M, Imai N, Ito S, Sato M, Kondo M, Shimokata K, Hasegawa Y. An aqueous fraction of *Sauropus androgynus* might be responsible for bronchiolitis obliterans. *Respirology* 18(2):340-7, 2013 査読有
doi: 10.1111/j.1440-1843.2012.02286.x.
2. Sakamoto K, Hashimoto N, Kondoh Y, Imaizumi K, Aoyama D, Kohnoh T, Kusunose M, Kimura M, Kawabe T, Taniguchi H, Hasegawa Y. Differential modulation of surfactant protein D under acute and persistent hypoxia in acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 303(1):L43-53, 2012 査読有
doi: 10.1152/ajplung.00061.2012
3. Matsuo M, Hashimoto N, Usami N, Imaizumi K, Wakai K, Kawabe T, Yokoi K, Hasegawa Y. Inspiratory capacity as a preoperative assessment of patients undergoing thoracic surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 14(5):560-4, 2012 査読有 doi: 10.1093/icvts/ivr090
4. Nakashima H, Hashimoto N, Aoyama D, Kohnoh T, Sakamoto K, Kusunose M, Imaizumi K, Takeyama Y, Sato M, Kawabe T, Hasegawa Y. Involvement of the transcription factor twist in phenotype alteration through epithelial-mesenchymal transition in lung cancer cells. *Mol Carcinog.* 51(5):400-10, 2012 査読有
doi: 10.1002/mc.20802
5. Ishida S, Nishizawa N, Kitatsuji M, Ohshima H, Hasegawa Y, Matsushima M, Kawabe T. Observation of Fine Lung Structure by Ultrahigh-Resolution Optical Coherence Tomography Using 800, 1060, and 1300nm Supercontinua. *Jpn. J. Appl. Phys.* 51: 047001, 2012 査読有 DOI: 10.1143/JJAP.51.047001
6. Hayashi Y, Matsushima M, Nakamura T, Shibasaki M, Hashimoto N, Imaizumi K, Shimokata K, Hasegawa Y, Kawabe T. Quercetin protects against pulmonary oxidant stress via heme oxygenase-1 induction in lung epithelial cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 417(1):169-74, 2012 査読有
DOI: 10.1016/j.bbrc.2011.11.078
7. Ito K, Futamura M, Movérare R, Tanaka A, Kawabe T, Sakamoto T, Borres MP. The

- usefulness of casein-specific IgE and IgG4 antibodies in cow's milk allergic children. *Clin Mol Allergy*. 10(1):1, 2012 査読有 doi:10.1186/1476-7961-10-1
8. 片山 真、杉田智哉、加藤竜司、大河内美奈、松島充代子、川部 勤、高瀬智和、吉田安子、川瀬三雄、本多裕之。ミルクタンパク質全網羅ペプチドアレイを用いたIgG結合ペプチドの探索。 *化学工学論文集*, 37 (6): 546-550, 2011 査読有 DOI: 10.1252/kakoronbunshu.37.546
 9. Kawabe T, Matsushima M, Hashimoto N, Imaizumi K, Hasegawa Y. CD40/CD40 ligand interactions in immune responses and pulmonary immunity. *Nagoya J Med Sci*, 73 (3-4): 69-78, 2011 査読有 http://www.med.nagoya-u.ac.jp/medlib/nagoya_j_med_sci/7334/v73n34p69_78.pdf
 10. Nakamura T, Matsushima M, Hayashi Y, Shibasaki M, Imaizumi K, Hashimoto N, Shimokata K, Hasegawa Y, Kawabe T. Attenuation of TGF- β -Stimulated Collagen Production in Fibroblasts by Quercetin-Induced HO-1. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 44(5):614-620. 2011 査読有 DOI : 10.1165/rcmb.2010-0338OC
 11. Takahashi Y, Tamakoshi K, Matsushima M, Kawabe T. Comparison of salivary cortisol, heart rate, and oxygen saturation between early skin-to-skin contact with different initiation and duration times in healthy, full-term infants. *Early Hum. Dev*, 87 (3) 151-157. 2011 査読有
 12. Shikida M, Yokota T, Kawabe T, Funaki T, Matsushima M, Iwai S, Matsunaga N, Sato K. Characteristics of an optimized catheter-type thermal flow sensor for measuring reciprocating airflows in bronchial pathways. *J. Micromech. Microen*, 20 (12)1-11, 2010 査読有
 13. Hirayama T, Kawabe T, Matsushima M, Nishimura Y, Kobe Y, Ota Y, Baba K, Takagi K. Ghrelin and obestatin promote the allergic action in rat peritoneal mast cells as basic secretagogues. *Peptides*, 31 (11) 2109-2113, 2010 査読有
 14. Hashimoto N, Phan SH, Imaizumi K, Matsuo M, Nakashima H, Kawabe T, Shimokata K, Hasegawa Y. Endothelial-mesenchymal transition in bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 43(2):161-72, 2010 査読有 doi: 10.1165/rcmb.2009-0031OC
- [学会発表] (計 3 4 件)
1. Shikano T., Shikida M., Matsushima M, Kawabe T., and Sato K. MEASUREMENT OF BREATHING CHARACTERISTIC IN MOUSE DURING INHALING DRUG. *25th International Conference on Micro Electro Mechanical Systems*, Marriott Paris Rive Gauche Hotel (Paris, France), 2012.2.2
 2. Nishizawa N., Ishida S., Kitatsuji M., Ohshima H., Hasegawa Y., Matsushima M., and Kawabe T. Ultrahigh resolution optical coherence tomography imaging of diseased rat lung using Gaussian shaped super continuum sources. *BIOS*, The Moscone Center (San Francisco, California, USA), 20 January 2012
 3. Kawabe T, Nakamura T, Matsushima M, Hayashi Y, Shibasaki M, Imaizumi K, Hashimoto N, Shimokata K, Hasegawa Y. Heme oxygenase-1 induced by quercetin attenuates TGF- β -stimulated collagen production in fibroblasts. *ERS Amsterdam 2011 Congress*, RAI Amsterdam (Amsterdam, Netherlands), September 26th 2011
 4. Matsushima M, Shikida M, Yamamoto Y, Yamamoto Y, Iwai S, Shikano T, Kawabe T. Development of thermal flow microsensors for transbronchial measurement of local lung function. *21st Congress of Interasthma Japan North Asia*, Gifu, Japan, July 1st 2011. 岐阜都ホテル (岐阜県)
 5. Nishizawa N., Ishida S., Ohta T. Itoh K., Kitatsuji M., Ohshima H., Hasegawa Y., Matsushima M., and Kawabe T. Ultrahigh resolution optical coherence tomography imaging of lung structure using Gaussian shaped super continuum sources. *BIOS*, USA, January 2011
 6. Nishizawa N., Ishida S., Ohta T. Itoh K., Kitatsuji M., Ohshima H., Hasegawa Y., Matsushima M., and Kawabe T. *Ex-vivo* ultra-high-resolution optical coherence tomography imaging of fine lung structure by use of a high-power Gaussian-like supercontinuum at 0.8- μ m wavelength. *BIOS*, USA, January 2011
 7. Yamaguchi T, Matsushima M, Nose H, Kawabe T. Analysis of IgE-binding epitope variation in the allergen after repeated immunization. *第 41 回日本免疫学会*, 2012.12.6 神戸コンベンションセンター (兵庫県)
 8. Nose H, Matsushima M, Yamaguchi T, Kawabe T. Attenuation of Transforming Growth Factor- β -Stimulated Collagen Production in Fibroblasts by Chrysin. *第 41*

- 回日本免疫学会, 2012.12.5 神戸コンベンションセンター (兵庫県)
9. **Matsushima M**, Nose H, Yamaguchi T, **Kawabe T**. The Effect of Quercetin on the Activation of Alveolar Macrophages. **第41回日本免疫学会**, 2012.12.5 神戸コンベンションセンター (兵庫県)
 10. 山口剛広、**松島充代子**、**川部 勤**. 頻回な抗原の曝露によるIgE認識エピトープの解析. **第62回日本アレルギー学会秋季学術大会** 2012.12.1 大阪国際会議場 (大阪府)
 11. 野瀬遙加、**松島充代子**、太田川茅沙、**川部 勤**. 線維化に及ぼすクリシンの効果の検討. **第62回日本アレルギー学会秋季学術大会** 2012.12.1 大阪国際会議場 (大阪府)
 12. **松島充代子**、式田光宏、山本ゆき、吉川和宏、鹿野嵩瑛、**川部 勤**. 微細気流計を用いた喘息モデルマウスの気流変化の観察. **第62回日本アレルギー学会秋季学術大会** 2012.11.29 大阪国際会議場 (大阪府)
 13. 西澤典彦、石田周太郎、北辻真史、大島啓嘉、**松島充代子**、**川部 勤**. 超高分解能 OCT による肺組織の3次元高解像度断層イメージング. **日本光学会年次大会 Optics & Photonics Japan 2012** 2012.10.24 タワーホール船堀 (東京都)
 14. 野瀬遙加、**松島充代子**、太田川茅沙、**川部 勤**. 膠原線維産生に及ぼすクリシンの効果についての検討. **第7回日本臨床検査教育協議会** 2012.8.24 名古屋国際会議場 (愛知県)
 15. 山口剛広、**松島充代子**、**川部 勤**. IgE結合部位からみたアレルゲンの抗原性の変化. **第7回日本臨床検査教育協議会** 2012.8.23 名古屋国際会議場 (愛知県)
 16. 高嶋浩司、**松島充代子**、西澤典彦、北辻真史、大島博嘉、長谷川好規、**川部 勤**. 超高分解能 OCT を用いた正常ならびに疾患肺の組織学的検討. **第52回日本呼吸器学会学術講演会** 2012.4.21 神戸コンベンションセンター (兵庫県)
 17. Nakamura T, **Matsushima M**, Hayashi Y, Shibasaki M, Imaizumi K, Hashimoto N, Hasegawa Y, **Kawabe T**. TGF- β -stimulated collagen production in fibroblasts is attenuated by quercetin-induced heme oxygenase-1. **第52回日本呼吸器学会学術講演会** 2012.4.20 神戸コンベンションセンター (兵庫県)
 18. **松島充代子**、寺西彩香、小笠原名奈子、山本祐規子、高木 健三、**川部 勤**. 肥満細胞活性化におけるクリシンの効果 **第132回日本薬学会** 2012.3.29 北海道大学 (北海道)
 19. 寺西彩香、**松島充代子**、**川部 勤**. Analysis on the inhibitory effect of chrysin in mast cell degranulation. **第40回日本免疫学会**, 2011.11.29 幕張メッセ (千葉県)
 20. **松島充代子**、中村俊信、今泉和良、長谷川好規、**川部 勤**. ケルセチンの抗線維化作用とHO-1の関与. **第61回日本アレルギー学会秋季学術大会**, 2011.11.12 グランドプリンスホテル新高輪 国際館パミール (東京都)
 21. 寺西彩香、**松島充代子**、山本祐規子、高木健三、**川部 勤**. クリシンの脱顆粒抑制機序の検討. **第61回日本アレルギー学会秋季学術大会**, 2011.11.11 グランドプリンスホテル新高輪 国際館パミール (東京都)
 22. 山本祐規子、**松島充代子**、寺西彩香、高木健三、**川部 勤**. 抗原に対する抗体の高親和性獲得におけるCD40の役割, **第61回日本アレルギー学会秋季学術大会**, 2011.11.10 グランドプリンスホテル新高輪 国際館パミール (東京都)
 23. 西澤典彦、石田周太郎、北辻真史、大島啓嘉、**松島充代子**、**川部 勤**. 超高分解能 OCT による肺組織の高解像度観察 **Ultrahigh resolution OCT imaging of lung tissues. 日本光学会年次学術講演会 Optics & Photonics Japan 2011**, 2011.11.30 大阪大学・吹田キャンパス (大阪府)
 24. 寺西彩香、**松島充代子**、森 朱美、山本祐規子、高木健三、**川部 勤**. 脱顆粒抑制能をもつクリシンの作用機序の検討. **第42回日本職業・環境アレルギー学会総会・学術大会**, 2011.6.3 名古屋国際会議場 (愛知県)
 25. **松島充代子**、長谷川好規、**川部 勤**. 肺組織観察用超高分解能 OCT の開発. **第23回日本アレルギー学会春季臨床大会**, 2011.5.15 幕張メッセ (千葉県)
 26. **Matsushima M**, Hirayama T, Mori A, **Kawabe T**. Structure-activity relationship of flavonoids for anti-allergic effects and the induction of heme oxygenase-1 in RBL-2H3 cells. **14th International Congress of Immunology**, 2010.8.23 神戸コンベンションセンター (兵庫県)
 27. Matsunaga N., Yokota T., Shikida M., **Kawabe T.**, **Matsushima M.**, Iwai S., Sato K. Implantable flow sensor into airway for laboratory animal. **APCOT**, Perth, Australia, 2010.7.8
 28. 寺西彩香、**松島充代子**、森 朱美、山本祐規子、高木健三、**川部 勤**. クリシンの抗アレルギー作用とHO-1の関与. **第60回日本アレルギー学会秋季学術大会**,

- 2010.11.25 東京国際フォーラム (東京都)
29. 森 朱美、松島充代子、寺西彩香、山本祐規子、高木健三、川部 勤、肥満細胞の TNF- α 産生に対するフラボノイドの効果と HO-1 の関与. **第60回日本アレルギー学会秋季学術大会**, 2010.11.25 東京国際フォーラム (東京都)
30. 西澤典彦、石田周太郎、太田健史、伊東一良、北辻真史、大島啓嘉、松島充代子、川部勤、ガウス型スーパーコンティニューム光を用いた肺組織の超高分解能 OCT イメージング **Ultrahigh resolution optical coherence tomography imaging of lung tissue using Gaussian shaped super continuum sources**. **日本光学会年次学術講演会 Optics & Photonics Japan 2010**, 2010.11.9 中央大学 駿河台記念館 (東京都)
31. 片山真、加藤竜司、大河内美奈、本多裕之、川部勤、松島充代子、川瀬三雄、吉田安子、高瀬智和、ペプチドアレイへの IgE/IgG4 の結合パターンによるミルクアレルギー診断. **化学工学会第42回秋季大会**, 2010.9.6 同志社大学 今出川キャンパス (京都府)
32. 松島充代子、高木健三、森 朱美、寺西彩香、山本祐規子、川部 勤、フラボノイドの抗アレルギー作用および HO-1 の発現誘導を決定する構造の探索. **第41回日本職業・環境アレルギー学会総会・学術大会**, 2010. 7.16 高崎ビューホテル (群馬県)
33. 森 朱美、松島充代子、寺西彩香、山本祐規子、高木健三、川部 勤、フラボノイドの HO-1 を介した抗アレルギー作用と C 環 2 重結合の意義. **第6回日本食品免疫学会**, 2010. 6. 1 東京大学安田講堂 (東京都)
34. 森 朱美、川部 勤、松島充代子、平山達也、高木健三. フラボノイドによる HO-1 を介した抗アレルギー作用とその構造. **第22回日本アレルギー学会春季臨床大会**, 2010. 5. 8 国立京都国際会館 (京都府)

[図書] (計1件)

1. 熊之郷淳、坂口薫雄、竹田 潔、吉田裕樹. 免疫学コア講義 改訂3版. 南山堂, 2012, p227-233

[産業財産権]

○出願状況 (計1件)

名称: 生体埋め込み型流量センサ
 発明者: 式田光宏、川部 勤、松島充代子、横田拓央、岩井 聡、松永直之
 権利者: 国立大学法人名古屋大学
 種類: 特許

番号: PCT/JP2010/063568
 出願年月日: 2010年8月10日
 国内外の別: 国外

○取得状況 (計0件)

名称:
 発明者:
 権利者:
 種類:
 番号:
 取得年月日:
 国内外の別:

[その他]

研究室 HP
<http://square.umin.ac.jp/kawabe/index.html>

6. 研究組織

(1)研究代表者

川部 勤 (KAWABE TSUTOMU)
 名古屋大学・医学系研究科 (保健)・教授
 研究者番号: 20378219

(2)研究分担者

松島 充代子 (MATSUSHIMA MIYOKO)
 名古屋大学・医学系研究科 (保健)・助教
 研究者番号: 10509665

(3)連携研究者なし