

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7日現在

機関番号：23701

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2010～2012

課題番号：22790074

研究課題名（和文）過酸化脂質解毒酵素による抗癌剤耐性化機序の解明

研究課題名（英文）Elucidation of molecular mechanism for chemoresistance elicited by lipid peroxide-detoxifying enzymes.

研究代表者

松永 俊之 (MATSUNAGA TOSHIYUKI)

岐阜薬科大学・薬学部・准教授

研究者番号：80306274

研究成果の概要（和文）：

大腸癌 HT29 細胞のドキソルビシンやマイトマイシン C 耐性獲得時には AKR1B10 発現量が増加した。また、それら耐性細胞を用いた数種の検討において、AKR1B10 の高発現は抗癌剤に対する還元代謝能や抗酸化能等の亢進等を介して抗癌剤耐性機序に関与することが示唆された。さらに、本酵素の過剰発現はこれら抗癌剤に対する感受性を低下させ、その選択的阻害剤は感受性を高めたことから、AKR1B10 は大腸癌の主要な抗癌剤耐性化因子であると予測された。

研究成果の概要（英文）：

Up-regulation of aldo-keto reductase (AKR) 1B10 was provoked with resistance development of human colon cancer HT29 cells toward doxorubicin or mitomycin C. In addition, results in several experiments with the two resistant cancer cells suggest that the high AKR1B10 expression contributes to mechanism(s) of the chemoresistance through facilitating the reductase activity toward the drugs and antioxidant activity. Furthermore, overexpression and inhibition of the enzyme in the non-resistant cells decreased and increased, respectively, susceptibility to cytotoxic effects of the drugs, raising the possibility that AKR1B10 is a predominant factor involved in gain of colon cancer chemoresistance.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	2,200,000	660,000	2,860,000
2011年度	500,000	150,000	650,000
2012年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・生物系薬学

キーワード：癌・還元酵素・抗癌剤・過酸化脂質

1. 研究開始当初の背景

ドキソルビシン (DOX)、マイトマイシン C (MMC)、シスプラチン (CDDP) およびオキサリプラチン (LOHP) は消化器癌など多様な

癌種の化学療法に汎用される抗癌剤であり、これらの作用機作として DNA へのインターカレーションを介した核酸障害や酸化ストレスの誘起が知られる。これら抗癌剤は大変

強力な抗癌作用を有するにも関わらず、継続的な投与によって癌細胞が容易に耐性を獲得するため、連日投与を避け、間歇投与を推奨するなど臨床での使用に制限が設けられている。それに加え、抗癌剤耐性化は癌細胞の転移や浸潤能の亢進、いわゆる悪性化にも繋がるため、抗癌剤耐性化を克服する新しい分子標的薬の開発が望まれている。

アルドクト還元酵素 (AKR) は糖質、脂質、ステロイドなどの内因性物質や環境汚染物質などのカルボニル化合物を NADPH 依存的に還元する 36 kDa のサイトゾル局在単量体酵素であり、AKR スーパーファミリーに属する酵素は現時点において 140 種以上を超える。その中でヒトアルドース還元酵素の類似酵素として発見された AKR1B10 は、肺癌や肝臓癌において高発現するだけでなく、癌の進行度に依存して発現量が増加することから、これらの癌種に対するマーカー酵素として大変注目されている。本酵素の細胞癌化や増殖における明確な意義については不明な点が多いが、*all-trans-retinal*、*acrolein*、*4-hydroxy-2-nonenal (HNE)* 等の様々な脂質過酸化由来アルデヒドを還元することにより、腫瘍の増殖に密接に関与するレチノイン酸ホメオスタシスや脂質代謝を調節すると考えられている。また最近、AKR1B10 はシクロホスファミド耐性髄芽腫およびメトトレキサート耐性大腸癌において高発現することが報告され、大腸癌細胞における本酵素の阻害はこれら抗癌剤に対する耐性抑制効果を発揮することが予測された。このように、シクロホスファミドやメトトレキサートなどいくつかの抗癌剤に対する耐性獲得機序への AKR1B10 の関与については明らかとなりつつあるが、それ以外の抗癌剤耐性化への関与についてはほとんど報告されていない。

2. 研究の目的

本研究では、ヒト大腸癌の抗癌剤耐性化における AKR1B10 の病態生理学的意義を明示し、その選択的阻害剤の抗癌剤耐性抑制効果を検証することを目的とした。具体的には、ヒト大腸癌 HT29 細胞の抗癌剤耐性細胞株を各種調製し、耐性化に伴う AKR1B10 発現量の変動を調べ、構造類似酵素 AKR1C1、AKR1C2 と AKR1C3 と比較した。また、大腸癌の抗癌剤耐性化、並びに増殖能や抗酸化能における AKR1B10 の役割を解明すべく、本酵素の一過性過剰発現株や発現抑制株を調製して種々検討を行った。さらに、既存の AKR1B10 阻害剤に加えて、本研究を通して得られた阻害剤による抗癌剤耐性克服効果について検証した。

3. 研究の方法

(1) 細胞培養と抗癌剤耐性細胞の調製

ヒト大腸癌 HT29 細胞は、37°C、5% CO₂ 条件下の炭酸ガスインキュベーター中で培養し、2 日毎に培地を交換して 7 日毎に継代維持した。増殖培地として 10% ウシ胎児血清および抗生物質を含む DMEM (pH 7.4) を用いた。AKR1B10 過剰発現細胞および発現抑制細胞は、Lipofectamine 2000 を用いてそれぞれベクターおよび siRNA を導入することにより調製した。過剰発現細胞に導入するベクターには AKR1B10 の cDNA を挿入した pGW1 発現ベクターを用いた。

4 種の抗癌剤 (DOX, MMC, CDDP と LOHP) に対する耐性細胞は、常時抗癌剤存在下に培養することによって調製し、その処理に使用した抗癌剤濃度は 3 継代(1:4)毎に段階的に上昇させた。

(2) 細胞増殖と薬剤感受性の測定

細胞の培地を血清不含処理培地に交換して 37°C、5% CO₂ 条件下で 2 時間培養後、培地中に試料を添加してさらに 24 時間培養した。細胞の生存率は、WST-1 を用いたホルマザン法にて計測した。また、細胞の DNA 複製能は 5-bromo-2-deoxyuridine の取り込みを指標に測定した。

(3) PCR 分析

培養細胞中のトータル RNA は TRIzol 試薬を用いて単離した。このトータル RNA に SuperscriptIII reverse transcriptase および oligo (dT)₁₂₋₁₈ primer を添加して、42°C、50 分間インキュベートすることにより一本鎖 cDNA を調製した。その cDNA (5 μg) を鋳型として PCR を行った後、増幅した PCR 産物は 1% アガロースゲルを用いた電気泳動し、エチジウムブロマイド染色下にて検出された。内標準物質としてヒト β-actin の cDNA を増幅した。

(4) 免疫染色

処理した細胞を冷 PBS で洗浄後、ラバーポリスマンを用いて細胞を剥離した。遠心分離により回収した細胞を 0.5% Triton X-100 および 0.3 mM phenylmethylsulfonyl fluoride を含む冷 PBS 中に懸濁して 26 ゲージの針を 30 回以上通すことにより細胞膜を破壊した。細胞破砕液を遠心分離し、その上清を採取して測定用細胞抽出液とした。

Laemmli の方法に従い、12.5% アクリルアミドゲルを用いた sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis により試料を分離した後、タンパク質を PVDF 膜に転写した。5% スキムミルクを含む TBS (0.15 M NaCl を含む 50 mM Tris-HCl, pH 7.5) 中でインキュベートした後、膜を 1 μg/mL の一次抗体および二次抗体を含む TBST (0.05% Tween 20 を含む TBS) と順次反応させた。抗体反応性タンパク質は ECL enhanced

chemiluminescence detection kit を用いた化学発光法にて検出をした。HNE 結合タンパク質やニトロ化タンパク質を測定する際には、ドットプロット装置を用いて細胞抽出液を直接 PVDF 膜に固定化し、ブロッキング操作以降の操作は上記と同様の方法で行った。

(5) 酵素活性の測定

回収した細胞を 5 mM 2-mercaptoethanol および 20% glycerol を含む 10 mM Tris-HCl (pH 7.4) に懸濁し、26 ゲージの針を 30 回通すことにより細胞膜を破壊した。細胞破砕液を遠心分離し、その上清を採取して酵素活性測定用細胞抽出液とした。細胞抽出液中の還元活性は、以下の反応系における補酵素 NADPH の減少速度を分光学的 (340 nm) に測定することにより算出した。反応系は、0.1 M potassium phosphate (pH 7.4)、0.1 mM NADPH、基質および細胞抽出液(または酵素)を含む全量 2.0 mL とした。また、それぞれの活性測定用基質として、pyridine-3-aldehyde (終濃度 0.2 mM)、HNE (10 μ M)、DOX (10 μ M) および MMC (10 μ M) を用いた。酵素活性 1 unit (U) は、25°Cにおいて 1 分間に 1 μ mol の NADPH を酸化する酵素量とし、モル吸光計数 ($\epsilon = 6.22 \times 10^3 \text{ cm}^2 \text{ M}^{-1}$) を用いて算出した。

(6) ニトロ化 AKR1B10 の検出

細胞内のニトロ化 AKR1B10 は、AKR1B10 抗体固定化プロテイン A セファローズビーズを用いた免疫沈降法とニトロチロシン抗体を使用した上記免疫染色にて検出した。

4. 研究成果

(1) 抗癌剤耐性化による AKR1B10 の発現上昇

4 種の抗癌剤 (DOX、MMC、CDDP と LOHP) で大腸癌 HT29 細胞を長期間曝露することによりそれぞれの耐性細胞株を調製し、4 種の AKR (1B10、1C1、1C2 と 1C3) の抗癌剤耐性化に伴う発現変動を PCR 分析にて調べた。抗癌剤耐性化は 4 種全ての酵素の発現量を高めたが、その中で AKR1B10 の増加が著明であった。また、同様の傾向がタンパク質レベルおよび酵素活性レベルにおいても認められた。

AKR1B10 の発現上昇は DOX や MMC に対する耐性化時において大きく、CDDP と LOHP 耐性細胞ではそれらよりも小さかったことから、AKR1B10 は大腸癌の DOX や MMC 耐性化時の標的酵素となることが示唆された。AKR1B10 の発現は Nrf2-Keap1 システムによって調節されているため、DOX や MMC 耐性大腸癌における AKR1B10 高発現はこれら抗癌剤によって誘導される酸化ストレスへの慢性的な曝露に起因するかもしれない。

(2) 抗癌剤耐性化による AKR1B10 の意義

① 大腸癌の抗癌剤感受性に及ぼす AKR1B10 の過剰発現と発現抑制の効果

HT29 細胞の AKR1B10 一過性過剰発現株を調製して 4 種の抗癌剤の感受性を調べたところ、本酵素の過剰発現は DOX、MMC、CDDP、LOHP の順に感受性を低下させた。また、このような傾向は他の大腸癌細胞 (HCT15 と DLD1) においても認められた。さらに、siRNA の導入による発現抑制は DOX と MMC による細胞毒性を著明に強めたことから、AKR1B10 の発現上昇は DOX や MMC に対する耐性発現において中心的な役割を果たすと考えられた。

② 抗癌剤耐性化に伴う増殖能の変化

AKR1B10 は癌細胞の増殖を誘導することが知られているため、DOX や MMC 耐性化時の細胞増殖能を対照細胞と比較したところ、耐性化の程度と増殖能との間に正の相関は認められなかった。それに対して、LOHP 耐性細胞中の AKR1B10 発現量は 5-bromo-2-deoxyuridine を指標とした増殖能試験の結果と正の相関を示した。また、AKR1B10 によるその抗癌剤耐性細胞の増殖機序へのファルネサルなどのイソプレノイドアルデヒドのアルコール体 (ファルネソール) への還元、低分子量 G タンパク質のプレニル化や MAP キナーゼカスケードの活性化等の関与が示唆された。

③ AKR1B10 による抗癌剤代謝能

4 種の AKR (1B10、1C1、1C2 と 1C3) の精製酵素を用いて抗癌剤の還元代謝能を測定したところ、それら酵素は CDDP や LOHP を全く還元しなかったが、MMC や DOX に対しては弱いながら還元活性を示した。また、その活性は 1C3>1B10>1C1・1C2 の順に高く、それと同様の結果が酵素過剰発現細胞の抽出液を用いた検討においても確認されたことから、AKR1B10 発現量増加は MMC や DOX を抗癌作用の弱い還元体へと代謝することによって抗癌剤感受性を下げることが示唆された。MMC 耐性大腸癌 HT29 細胞の培地中 MMC 量の減少は非耐性細胞よりも著明であり、それと同様の傾向が AKR1B10 過剰発現細胞においても見られたことから、AKR1B10 の発現上昇と抗癌剤排泄に関わる輸送タンパク質機能との関連性が推察された。

④ 抗癌剤耐性化に伴う抗酸化能の変化

いくつかの抗癌剤による大腸癌細胞毒性機序の一つに酸化ストレスの誘導とそれに伴う (HNE などの) 過酸化脂質の増加が知られる。DOX、MMC や CDDP 耐性大腸癌細胞の抗酸化能について抗酸化剤

N-acetyl-L-cysteine を用いた感受性試験を指標として調べた結果、いずれの抗癌剤に対する耐性細胞も非耐性細胞に比し高い抗酸化活性を示した。また、HNE 結合タンパク質の生成や HNE 毒性は抗癌剤耐性化や AKR1B10 過剰発現によって有意に抑制されたことから、抗癌剤耐性化に伴う AKR1B10 の高発現は HNE 等の誘導な過酸化脂質の解毒代謝を介して抗癌剤耐性獲得に寄与すると考えられた。

(2) 酸化ストレス誘導剤による AKR1B10 の修飾

既存の酸化ストレス誘導剤 (H₂O₂、グルコースオキシダーゼとフェナントラキノン) での HT29 細胞処理は AKR1B10 の還元活性にほとんど影響を及ぼさなかったが、一酸化窒素ドナーでは酵素活性に変動が見られた (低濃度において一時的に活性が増加し、高濃度では顕著に減少)。また、AKR1B10 のパーオキシナイトライト修飾の有無を調べたところ、MMC 耐性化に伴って HT29 細胞中の全 AKR1B10 に対するニトロ化 AKR1B10 の割合が減少することが示された。さらに、AKR1B10 精製酵素のパーオキシナイトライト処理は酵素活性を若干減少させたことから、MMC 耐性化時の抗酸化能や抗癌剤代謝能の亢進機序として AKR1B10 発現量の著増と活性の弱いニトロ化体の相対的な減少が考えられた。

(3) 新規 AKR1B10 阻害剤の開発と有効性評価

DOX や MMC 耐性細胞の抗癌剤感受性は 3 種の AKR1C サブファミリー酵素 (1C1、1C2 と 1C3) の阻害剤添加時にも高まったが、それらの感受性化は AKR1B10 阻害剤 (クロメン誘導体) の添加時において顕著であった。

多様な天然化合物の網羅的検索と *in silico* スクリーニングの結果、ブドウの皮に含まれるトリテルペノイド オレアノール酸、プロポリス含有成分カフェ酸フェネチルエステルの誘導体やマンゴスチン成分に強力かつ選択的な AKR1B10 阻害効果があることを見出した。これらの阻害剤での HT29 細胞処理は強力な MMC 耐性化克服効果を示したことから、これら AKR1B10 阻害剤は大腸癌の MMC 耐性のアジュバント療法剤の候補化合物となることが示唆された。

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 12 件)

①Endo S, Fujimoto A, Kumada S, Matsunaga T, Ohno S, Mano J, Tajima K, El-Kabbani O,

Hara A, Modulation of activity and inhibitor sensitivity of rabbit aldose reductase-like protein (AKR1B19) by oxidized glutathione and SH-reagents, *Chem. Biol. Interact.*, 査読有、202 巻、2013、146-152

DOI: 10.1016/j.cbi.2012.11.026.

②Matsunaga T, Hojo A, Yamane Y, Endo S, El-Kabbani O, Hara A, Pathophysiological roles of aldo-keto reductases (AKR1C1 and AKR1C3) in development of cisplatin resistance in human colon cancers, *Chem. Biol. Interact.*, 査読有、202 巻、2013、234-242

DOI: 10.1016/j.cbi.2012.09.024.

③Soda M, Endo S, Matsunaga T, Zhao HT, El-Kabbani O, Iinuma M, Yamamura K, Hara A, Inhibition of human aldose reductase-like protein (AKR1B10) by α - and γ - mangostins, major components of pericarps of mangosteen, *Biol. Pharm. Bull.*, 査読有、35 巻、2012、2075-2080

DOI: 10.1248/bpb.b12-00538.

④Endo S, Matsunaga T, Kumada S, Fujimoto A, Ohno S, El-Kabbani O, Hu D, Toyooka N, Mano J, Tajima K, Hara A, Characterization of rabbit aldose reductase-like protein with 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase activity, *Arch. Biochem. Biophys.*, 査読有、527 巻、2012、23-30

DOI: 10.1016/j.abb.2012.07.012.

⑤Endo S, Matsunaga T, Kanamori A, Otsuji Y, Nagai H, Sundaram K, El-Kabbani O, Toyooka N, Ohta S, Hara A, Selective inhibition of human type-5 17 β - hydroxysteroid dehydrogenase (AKR1C3) by baccharin, a component of Brazilian propolis, *J. Nat. Prod.*, 査読有、75 巻、2012、716-721

DOI: 10.1021/np201002x.

⑥Sundaram K, Endo S, Matsunaga T, Tanaka N, Hara A, El-Kabbani O, Structure of the His269Arg mutant of the rat aldose reductase-like protein AKR1B14 complexed with NADPH, *Acta. Crystallogr. Sect. F Struct. Biol. Cryst. Commun.*, 査読有、68 巻、2012、400-403

DOI: 10.1107/S1744309112008810.

⑦Matsunaga T, Endo S, Takemura M, Soda M, Yamamura K, Tajima K, Miura T, Terada T, El-Kabbani O, Hara A, Reduction of cytotoxic *p*-quinone metabolites of *tert*-butylhydroquinone by human aldo-keto reductase (AKR) 1B10, *Drug Metab. Pharmacokinet.*, 査読有、27 巻、2012、553-558

DOI: 10.2133/DMPK-12-NT-012.

⑧Matsunaga T, Wada Y, Endo S, Soda M, El-Kabbani O, Hara A, Aldo-keto reductase 1B10 and its role in proliferation capacity of

drug-resistant cancers, *Front. Pharmacol.*, 査読有、3巻、2012、5

DOI: 10.3389/fphar.2012.00005.

- ⑨ Soda M, Hu D, Endo S, Takemura M, Li J, Wada R, Ifuku S, Zhao HT, El-Kabbani O, Ohta S, Yamamura K, Toyooka N, Hara A, Matsunaga T, Design, synthesis and evaluation of caffeic acid phenethyl ester-based inhibitors targeting a selectivity pocket in the active site of human aldo-keto reductase 1B10, *Eur. J. Med. Chem.*, 査読有、48巻、2012、321-329
DOI: 10.1016/j.ejmech.2011.12.034.
- ⑩ Takemura M, Endo S, Matsunaga T, Soda M, Zhao HT, El-Kabbani O, Tajima K, Iinuma M, Hara A, Selective inhibition of the tumor marker aldo-keto reductase family member 1B10 by oleanolic acid, *J. Nat. Prod.*, 査読有、74巻、2011、1201-1206
DOI: 10.1021/np200118q.
- ⑪ Matsunaga T, Yamane Y, Iida K, Endo S, Banno Y, El-Kabbani O, Hara A, Involvement of the aldo-keto reductase, AKR1B10, in mitomycin-c resistance through reactive oxygen species-dependent mechanisms, *Anticancer Drugs.*, 査読有、22巻、2011、402-408
DOI: 10.1097/CAD.0b013e3283448df0.
- ⑫ Endo S, Matsunaga T, Ohta C, Soda M, Kanamori A, Kitade Y, Ohno S, Tajima K, El-Kabbani O, Hara A, Roles of rat and human aldo-keto reductases in metabolism of farnesol and geranylgeraniol, *Chem. Biol. Interact.*, 査読有、191巻、2011、261-268
DOI: 10.1016/j.cbi.2010.12.017.
- [学会発表] (計 13 件)
- ① 友國琢允、松永俊之、北條杏季、森川嘉文、遠藤智史、原明、肺癌細胞のシスプラチン耐性に対するアルドケト還元酵素1B10阻害剤の有用性、平成24年度日本薬学会東海支部例会、2012年11月18日、岐阜
- ② 西山彩子、遠藤智史、曾田翠、竹村麻祐子、藤本愛理、松永俊之、田島和男、原明、ブチルヒドロキシアニソールのキノン代謝物によるオートファジー細胞死の誘導、平成24年度日本薬学会東海支部例会、2012年11月18日、岐阜
- ③ Matsunaga T, Hojo A, Yamane Y, Endo S, El-Kabbani O, Hara A, Pathophysiological roles of aldo-keto reductases (AKR1C1 and AKR1C3) in development of cisplatin resistance in human colon cancers, 16th International Symposium of Enzymology and Molecular Biology of Carbonyl Metabolism, 2012年7月10-15日、ドイツ
- ④ Endo S, Kumada S, Fujimoto A, Matsunaga T, Ohno S, Mano J, Tajima K, El-Ka

bbani O, Hara A, Modulation of activity and inhibitor sensitivity of rabbit aldo-keto reductase-like protein by oxidized glutathione and SH-reagents. 16th International Symposium of Enzymology and Molecular Biology of Carbonyl Metabolism, 2012年7月10-15日、ドイツ

- ⑤ 大辻陽子、永井寛子、金森綾野、遠藤智史、松永俊之、原明、プロポリス成分baccharinによる前立腺・乳癌治療の創薬標的AKR1C3の選択的阻害、第76回日本生化学会中部支部例会、2012年5月26日、岡崎
- ⑥ 北條杏季、松永俊之、山根有未、森田宏美、山口綾乃、遠藤智史、原明、大腸癌細胞のシスプラチン耐性獲得におけるアルドケト還元酵素の高発現の意義、第76回日本生化学会中部支部例会、2012年5月26日、岡崎
- ⑦ 熊田翔、藤本愛理、遠藤智史、松永俊之、原明、田島和男、真野純一、ウサギのアルドース還元酵素類似タンパクは3β-ヒドロキシステロイド脱水素酵素活性を示す。第76回日本生化学会中部支部例会、2012年5月26日、岡崎
- ⑧ Endo S, Matsunaga T, Soda M, Takemura M, Hu D, Li J, Wada R, Toyooka N, Zhao HT, El-Kabbani O, Design, synthesis and evaluation of caffeic acid phenethyl ester-based inhibitors targeting a selectivity pocket in the active site of human aldo-keto reductase (AKR) 1B10, 8th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium, 2011年11月29日-12月2日、東京
- ⑨ 飯田桂子、松永俊之、和田康弘、北條杏季、遠藤智史、原明、大腸癌細胞のオキサリプラチン耐性におけるカルボニル還元酵素の意義、平成23年度日本薬学会東海支部例会、2011年11月23日、名古屋
- ⑩ 胡大イ、李杰、松谷裕二、杉本健士、遠藤智史、松永俊之、原明、El-Kabbani O、豊岡尚樹、選択的AKR1B10阻害に基づく新規抗がん剤の開発研究(2)、平成23年度有機合成化学北陸セミナー、2011年10月7-8日、坂井
- ⑪ 胡大イ、李杰、和田亮吾、伊福翔平、曾田翠、竹村麻祐子、遠藤智史、松永俊之、原明、Zhao HT, El-Kabbani O、豊岡尚樹、選択的AKR1B10阻害に基づく新規抗がん剤の開発研究(1)、平成23年度有機合成化学北陸セミナー、2011年10月7-8日、坂井
- ⑫ 和田康弘、松永俊之、飯田桂子、友國琢允、北條杏季、遠藤智史、坂野喜子、原明、オキサリプラチン耐性大腸癌細胞におけるアルドケト還元酵素1B10発現と増殖能の関連性、第84回日本生化学会大会、2011年9月21-24日、京都

⑬山根有未、松永俊之、飯田桂子、遠藤智史、原明、マイトマイシンC耐性大腸癌細胞におけるアルドケト還元酵素1B10の発現量の増加、第33回日本分子生物学会年会 第83回日本生化学会大会合同大会、2010年12月10日、神戸

〔図書〕（計0件）

〔産業財産権〕

- 出願状況（計0件）
- 取得状況（計0件）

〔その他〕

岐阜薬科大学 生化学研究室 ホームページ

<http://www.gifu-pu.ac.jp/lab/seika/index.html>

6. 研究組織

(1)研究代表者

松永 俊之 (MATSUNAGA TOSHIYUKI)

岐阜薬科大学・薬学部・准教授

研究者番号：80306274

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし