

機関番号：10101

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2008～2010

課題番号：20390107

研究課題名（和文）バイオイメージングによる上皮間葉・間葉上皮移行の分子基盤とダイナミクスの解明

研究課題名（英文）Visualization of molecular dynamics of epithelial-mesenchymal and mesenchymal-epithelial transition

研究代表者

大場 雄介 (OHBA YUSUKE)

北海道大学・大学院医学研究科・准教授

研究者番号：30333503

研究成果の概要（和文）：

がん細胞の浸潤・転移や血管内皮細胞の血管新生動員に重要なプロセスである上皮間葉移行 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) を共通に制御する転写因子 TCF8 を同定し、TCF8 が EMT を制御する分子メカニズムをがん細胞側、血管内皮細胞側のそれぞれで解明した。また、がん間質側の違いが、がんそのものの悪性度に寄与する新たなエビデンスを見出し、新しいがんの制御法につながる新たな知見を提供した。

研究成果の概要（英文）：

We have hereby identified transcription factor 8 (TCF8) as a regulator of epithelial-mesenchymal transition, a critical process in cancer invasion/metastasis and endothelial mobilization to tumor angiogenesis. The molecular mechanisms by which TCF8 governs EMT were also revealed in both cancer cells and endothelial cells. In addition, novel evidence that the difference in the tumor microenvironment yields distinct feature of cancer malignancy is also provided, which might lead to the development of new strategies to cancer development.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	7,500,000	2,250,000	9,750,000
2009年度	5,100,000	1,530,000	6,630,000
2010年度	2,600,000	780,000	3,380,000
年度			
年度			
総計	15,200,000	4,560,000	19,760,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・実験病理学

キーワード：血管新生、EMT、MET、バイオイメージング

1. 研究開始当初の背景

上皮間葉移行 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) は、上皮細胞が一過性に間葉系細胞様に形態変化する現象であり、初期発生における原腸陥入や神経提細胞の運動等での重要なプロセスである。EMT の獲得が、運動性亢進や細胞外基質の蓄積あるいは分解の亢進を伴うことから、癌細胞の浸潤や線維症との関連も重要視されており、癌細胞浸潤・転移の初期過癌細胞の浸潤や線維症との

関連も重要視されており、癌細胞浸潤・転移の初期過程として研究が進んでいる一分野である。血管内皮細胞が血管新生に動員される際にも類似の過程が存在し、内皮間葉移行 (endothelial-mesenchymal transition) から同じく EMT と呼ばれている。他方、EMT によって浸潤した細胞は、元と同じ性格を再び発現する間葉上皮 (内皮) 移行 (MET) のプロセスを踏むことによって、最終的に癌細胞の転移巣の形成あるいは成熟した血管形成に至

る。EMTを引き起こす分子メカニズムについては、研究が進みつつあるのに対し、METに関する研究は少なく、実際の分子基盤を論じている報告はほとんど認められない。

我々は、血管形成3次元モデルを用いた研究の過程で、血管形成に伴い誘導される転写因子(transcription factor 8、以下 TCF8)を発見した。この分子をノックダウンすると、血管内皮細胞の浸潤能が亢進し、血管形成モデルの実験においては、形成された血管が不安定で絶えず新規血管新生と退縮を繰り返す傾向が認められた。この因子はまさに血管形成が完成した時に、内皮への再移行、即ちMETを誘導するキーになる分子と考えられる。従って、この分子の機能と制御機構を解明することにより、血管新生時におけるMETの分子基盤が明らかになると予想される。

興味深いことに、我々がMET制御因子として同定したTCF8はある種の癌細胞においては、EMTを促進する因子として報告されている。このことは、TCF8の制御機構が発現誘導だけではないことを示唆している。

2. 研究の目的

我々は、転写因子TCF8が血管形成時にMETを引き起こす(あるいは最終段階でEMTを抑制する)分子であることを発見した(13)。興味深いことに、このTCFはある種の悪性腫瘍においてはEMTを促進する因子として報告されている。このTCFの機能解析を足がかりに、EMTとMETあるいは両者の関連についての分子基盤について明らかにする。特に、TCFが細胞種によって正反対の機能を有する分子機序について、時空間的なダイナミクスという観点から明らかにする。最近の研究から、情報伝達の特異性や多様性は、情報伝達構成要素の時空間的な制御に依存することが明らかになってきている。また、EMTやMETの過程は、細胞の形態や周囲の環境との相互作用が非常に重要である。以上のことから、本研究課題を進めるにあたり、バイオイメージング技術の導入によるアドバンテージは非常に大きい。

研究代表者らはこれまで蛍光蛋白質とそれを用いた蛍光共鳴エネルギー移動(FRET, Fluorescence resonance energy transfer)の技術を駆使し、細胞内情報伝達の時空間的な制御機構の重要性について数多くの業績を上げてきた。これまで蓄積してきた技術を生かし、TCFの機能解析、新規分子の探索や機能解析を併せて行い、EMTとMETを制御する分子基盤とその時空間的なダイナミクスの全貌を明らかにする。また、これら一連の研究を通して、EMT及びMETの分子基盤とそのダイナミクスを解明し、医学生物学的应用への足がかりを築きたい。

3. 研究の方法

今回我々が、MET制御因子として同定したTCF8について、その機能と制御機構を分子レベルで詳細に解析する。実験手法としては、生化学・分子生物的手法に加えて、バイオイメージング技術を駆使する。主として、細胞増殖能、細胞接着能および細胞運動性について分子レベルで細胞内のダイナミクスも含めて解明する。これらの検討は2次元での培養のみならず、3次元培養条件下でのイメージングを行うことにより、実際の細胞の形態変化や周囲間質との相互作用との連関を明らかにすることに重点を置く。また、TCF8が発現制御している分子を探索することによって、転写レベルでの制御機構を明らかにする。さらに血管形成時の内皮細胞を用いたマイクロアレイ解析によって、TCF8と独立、あるいは協調して働く制御因子を探索、それに分子に関わるメカニズムを明らかにする。

4. 研究成果

(1) 血管内皮MET誘導因子としてのTCF8

本研究において、転写因子TCF8が血管新生時、血管内皮細胞のEMTを抑制、あるいはMETを促進する分子であり、結果として血管新生を抑制することを明らかにした。またTCF8のヘテロ欠損マウスでは、血管新生の亢進を解して、がんがより悪性度の高い表現系を示す環境を提供することを示した。即ち、野生型マウスにおいては非浸潤性で境界明瞭な腫瘍を形成する癌細胞が、TCF8の遺伝子改変マウスにおいては、腫瘍重量が大きく、浸潤性で、野生型では見られなかった肺への遠隔転移を示すことを明らかにした。実際にTCF8ヘテロ欠損マウスで形成された腫瘍組織内の血管新生は亢進していた(図1)。

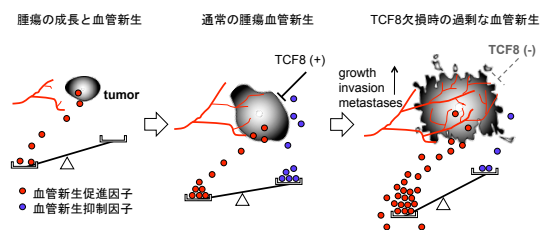


図1 TCF8欠損による腫瘍血管新生・がん細胞浸潤・転移亢進の模式図

TCF8の機能に関しても、当初の計画に基づき、TCF8をsiRNAでノックダウンしたヒト臍帯静脈内皮細胞をモデルに細胞レベルで明らかにした。内皮細胞が血管新生に動員されるためには、隣接する細胞間接着と基底膜から離脱、基底膜を破壊した後に、周囲の基質と相互作用しながら浸潤する必要がある。細胞間接着能を高分子デキストランの透過性で評価したところ、TCF8のノックダウン細胞で透過性の亢進が認められた。また、

基底膜の成分を模倣したマトリゲルを用いた実験で、マトリゲルへの接着能の低下と浸潤能の亢進が TCF8 ノックダウン細胞で認められた。以上の結果から、TCF8 は細胞間接着や基底膜との接着能を亢進し、基底膜の分解を抑制することにより、血管新生を負に制御することが示された。さらに周囲結合組織への浸潤能をコラーゲンコートしたトランスウェルで検討したところ、TCF8 のノックダウン細胞では細胞の浸潤能が亢進しており、同時に細胞外基質分解酵素 MMP1 の発現亢進が認められた。また、TCF8 は MMP1 のプロモーター領域に結合することも明らかにした。よって、TCF8 は MMP1 の発現抑制を介して内皮細胞の浸潤能を抑制する分子であることを示された (図 2)。以上の結果は *Cancer Research* 誌に報告した (業績 13)。

(2) TCF8 による血管新生抑制の分子機序

上記(1)の研究結果を基礎に、血管内皮細胞に見られる表現型から、TCF8 が低分子量 GTP 結合タンパク質 R-Ras を活性化することを見出した。R-Ras は他のグループからも血管新生に対し負に働くことが報告されている。R-Ras の恒常的活性化型変異体導入は、TCF8 ノックダウンによる血管新生亢進をキャンセルし、逆に R-Ras の優勢劣性型変異体は TCF8 過剰発現による血管新生抑制作用を復活させる。以上のことから TCF8 は R-Ras の上流で機能することが明らかになった。

興味深い事に R-Ras の活性化に TCF8 の転写制御機能は必要ではなく、実際に R-Ras の制御因子群の発現量は TCF8 の有無によって変化しなかった。一方で蛍光バイオイメージング手法を用いた解析から TCF8 と CalDAG-GEFIII という R-Ras 活性化因子の細胞質での結合が上記 R-Ras の活性化に重要であることが示された (図 2)。尚、本研究結果は、転写制御以外の TCF8 の機能を初めて明らかにした点で意義が大きい。また、下記(3)のがん細胞では TCF8 依存性の R-Ras 活性化は認められないことから、血管内皮細胞とがん細胞での TCF8 の機能の差を説明するための足がかりになるものと期待できる。本研究結果は *BBRC* 誌に発表した (業績 14)。

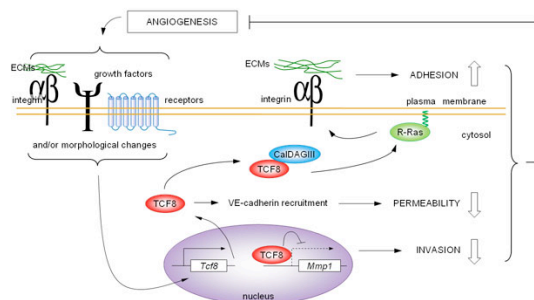


図 2 TCF8 による EMT 誘導の分子メカニズム

(3) がん細胞 EMT 誘導における TCF8 の役割
 癌細胞の上皮間葉移行 (EMT) の制御において RANKL に誘導される TCF8 が口腔癌細胞の EMT 誘導と組織学的分化度に決定的因子であることを *American Journal of Pathology* 誌に報告した (業績 1)。TCF8 が E-cadherin の発現抑制を介する EMT 誘導の鍵を握る因子であることは以前より知られていたが、類似の機能を有する因子群があるため、実際の腫瘍組織中での重要性に関しては議論の余地があった。特に培養細胞を用いた多くの研究においては Snail が最も強力な EMT 誘導因子として位置づけられつつある。我々は、*in vivo* において癌細胞の EMT 誘導を制御可能な実験系を構築することでこの命題に挑戦していたが、生体内においては TCF8 が主要な EMT 誘導因子であることを明らかにした。具体的にはヒトおよびマウスの癌組織で低分化型扁平上皮癌、すなわち EMT の亢進を誘導する RANKL の発現量をコントロール可能な癌細胞を樹立することで、*in vivo* において同一起源の細胞株から組織型の異なる腫瘍を形成させることに成功した。この実験系においては TCF8 の発現亢進が低分化型組織型形成と EMT 誘導に必要十分であった。すなわち TCF8 は *in vivo* において EMT を誘導する主要因子であることが明らかになった。一方、TCF8 が MET を誘導する血管内皮細胞においては、RANKL 受容体 RANK が存在するにもかかわらず TCF8 の発現誘導が認められないことから、癌細胞とは異なる細胞内マシナリーを有している事も明らかになった。

以上の結果より当初の予定であった同じ分子が EMT と MET の双方に関与する原因の一端を明らかにすることを研究期間内に達成した。現在はさらに TCF8 の上流下流因子をマイクロレイでリストアップしており、今後さらなる分子メカニズムの解明も進める予定である。

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 17 件) すべて査読有

1. T. Yamada, M. Tsuda, T. Takahashi, Y. Totsuka, M. Shindoh and Y. Ohba. RANKL expression specifically observed *in vivo* promotes epithelial mesenchymal transition and tumor progression. *Am. J. Pathol.* (in press)
2. K. Tsushima, T. Osawa, H. Yanai, A. Nakajima, A. Takaoka, I. Manabe, Y. Ohba, Y. Imai, T. Taniguchi and R. Nagai. IRF3 regulates cardiac fibrosis but not hypertrophy in mice during angiotensin II-induced hypertension. *FASEB J.* (in press)

3. Y. Fujioka, M. Tsuda, T. Hattori, J. Sasaki, T. Sasaki, T. Miyazaki and Y. Ohba. The Ras-PI3K Signaling Pathway Is Involved in Clathrin-Independent Endocytosis and the Internalization of Influenza Viruses. **PLoS One** 6(1): e16324 (2011)
 4. K. Atarashi, T. Tanoue, T. Shima, A. Imaoka, T. Kuwahara, Y. Momose, G. Cheng, S. Yamasaki, T. Saito, Y. Ohba, T. Taniguchi, K. Takeda, S. Hori, I.I. Ivanov, Y. Umesaki, K. Itoh and K. Honda. Induction of Colonic Regulatory T Cells by Indigenous *Clostridium* Species. **Science** 331(6015): 337-341 (2011)
 5. S. Hayakawa, S. Shiratori, H. Yamato, T. Kameyama, C. Kitatsuji, F. Kashigi, S. Goto, S. Kameoka, D. Fujikura, T. Yamada, T. Mizutani, M. Kazumata, M. Sato, J. Tanaka, M. Asaka, Y. Ohba, T. Miyazaki, M. Imamura and A. Takaoka. ZAPS is a potent stimulator of RIG-I-mediated signaling for antiviral response. **Nat. Immunol.** 12(1): 37-44 (2011)
 6. Y. Saito, N. Murata-Kamiya, Y. Ohba and M. Hatakeyama. Conversion of *Helicobacter pylori* CagA from senescence inducer to oncogenic driver through polarity-dependent regulation of p21. **J. Exp. Med.** 207(10): 2157-2174 (2010)
 7. T. Mizutani, T. Kondo, S. Darmanin, M. Tsuda, S. Tanaka, M. Tobiume, M. Asaka and Y. Ohba. A novel FRET-based biosensor for the measurement of BCR-ABL activity and its response to drugs in living cells. **Clin. Cancer Res.** 16(15): 3964-3975 (2010)
 8. K. Tsutsumi, M. Tsuda, N. Yazawa, H. Nakamura, S. Ishihara, H. Haga, M. Yasuda, R. Yamazaki, H. Shirato, H. Kawaguchi, T. Nishioka and Y. Ohba. Increased motility and invasiveness of tumor cells that survived 10 Gy irradiation. **Cell Struct. Funct.** 34(2): 89-96 (2009)
 9. T. Watanabe, M. Tsuda, S. Tanaka, Y. Ohba, H. Kawaguchi, T. Majima, H. Sawa and A. Minami. The adaptor protein Crk induces Src-dependent activation of p38 MAPK in regulation of synovial sarcoma cell proliferation. **Mol. Cancer Res.** 7(9): 1582-1592 (2009)
 10. K. Tsutsumi, Y. Fujioka, M. Tsuda, H. Kawaguchi and Y. Ohba. Visualization of Ras-PI3K interaction in the endosome using BiFC. **Cell. Signal.** 21(11): 1672-1679 (2009)
 11. M. Umeda, N. Murata-Kamiya, Y. Saito, Y. Ohba, M. Takahashi and M. Hatakeyama. *Helicobacter pylori* CagA causes mitotic impairment and induces chromosomal instability. **J. Biol. Chem.** 284(33): 22166-22172 (2009)
 12. K. Shiba, T. Arai, S. Sato, SI. Kubo, Y. Ohba, Y. Mizuno and N. Hattori. Parkin stabilizes PINK1 through direct interaction. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 383(3): 331-335 (2009)
 13. T. Inuzuka, M. Tsuda, S. Tanaka, H. Kawaguchi, Y. Higashi and Y. Ohba. Integral role of transcription factor 8 in the negative regulation of tumor angiogenesis. **Cancer Res.** 69(4): 1678-1684 (2009)
 14. T. Inuzuka, M. Tsuda, H. Kawaguchi and Y. Ohba. Transcription factor 8 activates R-Ras to regulate angiogenesis. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 379(2): 510-513 (2009)
 15. K. Takeda, I. Kinoshita, Y. Shimizu, Y. Ohba, T. Itoh, Y. Matsuno and H. Dosaka-Akita. Clinicopathological significance of expression of p-c-Jun, TCF4 and β -Catenin in colorectal tumors. **BMC-Cancer** 8: 328 (2008)
 16. T. Yamada, M. Tsuda, Y. Ohba, H. Kawaguchi, Y. Totsuka and M. Shindoh. PTHrP promotes malignancy of human oral cancer cell downstream of the EGFR signaling. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 368(3): 575-581 (2008)
 17. T. Mizutani, K. Tsuji, Y. Ebihara, S. Taki, Y. Ohba, T. Taniguchi and K. Honda. Homeostatic erythropoiesis by the transcription factor IRF2 through attenuation of type I interferon signaling. **Exp. Hematol.** 36(3): 255-264 (2008)
- [学会発表] (計 26 件)
- ① 大場 雄介、細胞機能に光をあてるー蛍光バイオイメージング技術とその応用ー、第 8 回がんとハイポキシア研究会、2011 年 1 月 29 日、北海道大学学術交流会館
 - ② 山田 珠希、RANKL 発現は腫瘍形成と EMT を亢進する、第 69 回日本癌学会学術総会、2010 年 9 月 24 日、大阪国際会議場
 - ③ 大場 雄介、RANKL は微小環境特異的に発現し細胞接着・EMT・腫瘍形成を促進する生体内特異的機能マーカーである、第 62 回日本細胞生物学会大会、2010 年 5 月 21 日、大阪国際会議場

- ④ 藤岡 容一朗、Ras-PI3K シグナル経路がエンドサイトーシスとインフルエンザ感染を調節する、第 62 回日本細胞生物学会大会、2010 年 5 月 21 日、大阪国際会議場
- ⑤ 津田 真寿美、エンドソームにおけるアンジオテンシン 2 型受容体による 1 型受容体シグナリングの抑制機構、第 62 回日本細胞生物学会大会、2010 年 5 月 19 日、大阪国際会議場
- ⑥ 山田 珠希、RANKL expression induced by the tumor microenvironment promotes epithelial mesenchymal transition and tumor progression in vivo、The 8th AACR-JCA Joint Conference、2010 年 2 月 8 日、Waikoloa, HI, USA
- ⑦ 水谷 龍明、A novel FRET-based biosensor for the measurement of BCR-ABL activity and its response to molecular target drugs in living chronic myeloid leukemia cells、The 8th AACR-JCA Joint Conference、2010 年 2 月 6 日、Waikoloa, HI, USA
- ⑧ 藤岡 容一朗、Ras-PI3K signaling regulates influenza virus infection、第 32 回日本分子生物学会年会、2009 年 12 月 11 日、パシフィコ横浜
- ⑨ 新井 隆太、Effect of Src family kinase inhibitor on proliferation and invasion in human synovial sarcoma in vivo、第 32 回日本分子生物学会年会、2009 年 12 月 9 日、パシフィコ横浜
- ⑩ 水谷 龍明、A FRET-based biosensor for the evaluation of the efficacy of molecular targeted drugs for chronic myeloid leukemia、第 68 回日本癌学会総会、2009 年 10 月 3 日、パシフィコ横浜
- ⑪ 山田 珠希、Requirement for tumor microenvironment-induced RANKL expression in the tumorigenesis in vivo、第 68 回日本癌学会総会、2009 年 10 月 3 日、パシフィコ横浜
- ⑫ 藤岡容一朗、エンドソームにおける Ras 依存性 PI3K 活性化機構の時空間的解析、第 61 回日本細胞生物学会、2009 年 6 月 4 日、名古屋国際会議場
- ⑬ 津田真寿美、Crk が制御する Src を介した Gab1 Y307 のリン酸化は、細胞接着斑の形成と運動能の亢進に重要である、第 61 回日本細胞生物学会、2009 年 6 月 2 日、名古屋国際会議場
- ⑭ 犬塚貴之、TCF8 は血管新生の負の制御因子である、第 98 回日本病理学会総会、2009 年 5 月 3 日、国立京都国際会館
- ⑮ 山田珠希、Receptor activator of NF-KB ligand (RANKL) 発現口腔癌細胞株の悪性形質に関する機能解析、第 98 回日本病理学会総会、2009 年 5 月 3 日、国立京都国際会館
- ⑯ 水谷龍明、慢性骨髄性白血病に対する分子標的治療薬の新たな薬効評価系の構築、第 98 回日本病理学会総会、2009 年 5 月 1 日、国立京都国際会館
- ⑰ 水谷龍明、慢性骨髄性白血病に対する分子標的治療薬の新たな薬効評価系の構築、第 31 回日本分子生物学会年会・第 81 回日本生化学会大会 合同大会、2008 年 12 月 12 日、神戸国際会議場
- ⑱ 山田珠希、口腔癌細胞の接着に関連する分子の機能解析、第 31 回日本分子生物学会年会・第 81 回日本生化学会大会 合同大会、2008 年 12 月 10 日、神戸国際会議場
- ⑲ 犬塚貴之、TCF8 は血管新生の負の制御因子である、第 31 回日本分子生物学会年会・第 81 回日本生化学会大会 合同大会、2008 年 12 月 10 日、神戸国際会議場
- ⑳ 藤岡容一朗、エンドソームにおける Ras 依存性 PI3K 活性化機構のイメージング手法を用いた解析、第 31 回日本分子生物学会年会・第 81 回日本生化学会大会 合同大会、2008 年 12 月 9 日、神戸国際会議場
- ㉑ 大場 雄介、Negative regulation of angiogenesis by zinc-finger transcription factor TCF8、The 25th Annual Meeting of ISHR Japanese Section、2008 年 12 月 6 日、横浜開港記念会館
- ㉒ 大場雄介、バイオイメージングの基礎と診断への応用、日本病理学会、2008 年 11 月 19 日、松山市総合コミュニティセンター
- ㉓ 津田真寿美、SYT-SSX1 トランスジェニックマウスは p53 ヘテロ環境下で滑膜肉腫様腫瘍を発生する、日本癌学会、2008 年 10 月 30 日、名古屋国際会議場
- ㉔ 犬塚貴之、血管新生抑制性転写因子の機能解析、日本癌学会、2008 年 10 月 29 日、名古屋国際会議場

⑳ 山田珠希、上皮細胞増殖因子(EGF)依存的な PTHrP の発現制御と口腔癌細胞の増殖能・局所浸潤能との関連性、日本インターフェロンサイトカイン学会、2008 年 7 月 11 日、北海道大学学術交流会館

㉑ 犬塚貴之、血管新生を制御する新規遺伝子の同定とその機能解析、日本インターフェロンサイトカイン学会、2008 年 7 月 11 日、北海道大学学術交流会館

〔図書〕(計 3 件)

1. 大場雄介. 蛍光タンパク質を用いた白血球分子標的治療薬の効果判定技術. **バイオインダストリー** 28(2): 33-39 (2011)
2. 津田真寿美, 大場雄介. バイオイメーキングの基礎と応用. **細胞** 41(11): 462-463 (2009)
3. 大場雄介, 津田真寿美. 細胞内シグナル伝達の可視化とその創薬への応用. **実験医学 (増刊号)** 26: 2506-2513 (2008)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 8 件)

名称: ウイルス感染抑制および/または感染症治療剤、ならびにウイルスの感染を抑制および/または感染症を治療する方法
発明者: 大場雄介、宮崎忠昭
権利者: 北海道大学
種類: 特許出願
番号: PCT/JP2011/058804
出願年月日: 2011 年 4 月 7 日
国内外の別: 国外

名称: ウイルスの感染を抑制する物質のスクリーニング方法およびウイルス感染抑制剤
発明者: 大場雄介、宮崎忠昭
権利者: 北海道大学
種類: 特許出願
番号: PCT/JP2010/068010
出願年月日: 2010 年 10 月 14 日
国内外の別: 国外

名称: ウイルスの感染を抑制する物質のスクリーニング方法およびウイルス感染抑制剤
発明者: 大場雄介、宮崎忠昭
権利者: 北海道大学
種類: 特許出願
番号: 2010-10762
出願年月日: 2010 年 5 月 7 日
国内外の別: 国内

名称: ウイルス感染抑制および/または感染症治療剤
発明者: 大場雄介、宮崎忠昭

権利者: 北海道大学
種類: 特許出願
番号: 2010-090745
出願年月日: 2010 年 4 月 9 日
国内外の別: 国内

名称: ウイルスの感染を抑制する物質のスクリーニング方法およびウイルス感染抑制剤
発明者: 大場雄介、宮崎忠昭
権利者: 北海道大学
種類: 特許出願
番号: 2009-23758
出願年月日: 2009 年 10 月 14 日
国内外の別: 国内

名称: 血管新生抑制剤
発明者: 大場雄介
権利者: 北海道大学
種類: 特許出願
番号: PCT/JP2009/062508
出願年月日: 2009 年 7 月 9 日
国内外の別: 国外

名称: 血管新生抑制剤
発明者: 大場雄介
権利者: 北海道大学
種類: 特許出願
番号: 2008-178615
出願年月日: 2008 年 7 月 9 日
国内外の別: 国内

名称: BCR-ABL チロシンキナーゼ活性測定試薬
発明者: 大場雄介、近藤 健
権利者: 北海道大学
種類: 特許出願
番号: 2008-135973
出願年月日: 2008 年 5 月 23 日
国内外の別: 国内

〔その他〕

ホームページ等
<http://www.cellsignal-imaging.com/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大場 雄介 (OHBA YUSUKE)
北海道大学・大学院医学研究科・准教授
研究者番号: 30333503

(2) 研究分担者
なし

(3) 連携研究者

津田 真寿美 (TSUDA MASUMI)
北海道大学・大学院医学研究科・助教
研究者番号: 30431307