

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 8 日現在

機関番号：14101

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2014

課題番号：25670127

研究課題名(和文)新規腫瘍免疫寛容モデルの創成とヒト悪性腫瘍免疫治療機構

研究課題名(英文) Novel immunological tolerance in zebrafish of human cancer cell xenotransplants and cancer immunotherapy mechanisms

研究代表者

田中 利男 (TANAKA, TOSHIO)

三重大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：00135443

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：ヒト慢性骨髄性白血病細胞(K562)を放射線照射後、初回免疫するとK562に対する免疫寛容は成立するが、ヒト前立腺癌細胞(PC-3)に対する免疫寛容は成立せず、移植後拒絶される事を、定量的に明らかにした。また成魚になると、初回移植のヒト悪性腫瘍に対して免疫寛容が成立することを明らかにした。次にこのヒト悪性腫瘍免疫寛容の成立に必要なヒトがん細胞側遺伝子と悪性腫瘍免疫寛容ネットワークを形成する遺伝子クラスターを探索する事により、ヒト悪性腫瘍免疫寛容機構の解明を試みた。宿主の免疫システムの分化過程と初回免疫時期の対応関係を解析し、ヒト悪性腫瘍免疫寛容機構における候補遺伝子を検討した。

研究成果の概要(英文)：Immune suppression in host animals is an essential precondition for xenograft success because the host immune system has a tendency to reject implanted cancer cells. We developed a novel zebrafish model based on two-round cancer cell xenotransplantation that achieved cancer-specific immunological tolerance without immunosuppression. We irradiated human cancer cells to abolish their proliferative abilities and implanted them into young zebrafish. These cells lasted for 2 weeks. Three months after the first xenotransplantation, the same zebrafish were implanted with nonirradiated cell lines. These cancer cells proliferated and exhibited metastasis without immune suppression. We conducted dual RNA-seq of the tumour with its surrounding tissues and identified several regulatory genes in zebrafish that are involved in immunity were altered with immunotolerance. In conclusion, this xenograft method has potential as a platform for anti-cancer drug discovery.

研究分野：薬理ゲノミクス

キーワード：Zebrafish cancer xenotransplantation immunological tolerance RNA-seq

### 1. 研究開始当初の背景

**腫瘍免疫とは癌細胞に対する免疫機構**であり、宿主の免疫機構による認識を受け、排除される。この原理を利用したがん免疫細胞療法が、ようやく臨床的治療法として注目されているが、まだ数多くの課題を残しており、十分な治療効果が達成されていないのが現状である。

### 2. 研究の目的

我々は、**全く新しい腫瘍免疫寛容モデルを創出(特願 2012-234617)**し、このモデルの制御機構を解明する事により、独自の腫瘍免疫寛容モデルによるケミカルスクリーニングシステムを構築し、**低分子化合物による腫瘍免疫療法の基盤を確立**する。具体的には、1) 悪性腫瘍免疫寛容の成立に必要な抗原分子と悪性腫瘍免疫寛容ネットワークを形成する遺伝子クラスターの探索、2) 独自に創成した悪性腫瘍免疫寛容モデルによる免疫抑制が不要なヒト癌移植ケミカルスクリーニングによる悪性腫瘍免疫治療機構の解明を試みる。

### 3. 研究の方法

**独自に創成しているヒト悪性腫瘍免疫寛容モデル**を活用し、ヒト悪性腫瘍免疫機構の全容解明とヒト悪性腫瘍免疫制御薬の探索研究を計画する。具合的には、平成25年度、この免疫寛容が成立するヒトがん細胞側と宿主側の条件を明らかにする。すなわち、ヒトがん細胞側の細胞画分や遺伝子操作による免疫寛容成立の分子機構を解析する。さらに、ヒトがん細胞種による交差反応や遺伝子発現解析から責任遺伝子を抽出する。一方、宿主側の因子解析として、初回免疫条件や免疫寛容成立因子等を、トランスクリプトーム解析および遺伝子介入実験から検討する。平成26年度は、このモデルを活用したケミカルスクリーニングにより、**新規ヒト悪性腫瘍免疫制御薬を探索**し、得られたヒット化合物の作用機構とヒト悪性腫瘍免疫機構の関係を解明する。

#### (1)ヒト悪性腫瘍免疫寛容機構におけるヒト悪性腫瘍側の因子解析

ヒトがん細胞の種類に対する選択的免疫寛容成立機構解析

現時点では、ヒト慢性骨髄性白血病細胞(K562)を放射線照射後、初回免疫するとK562に対する免疫寛容は成立するが、ヒト前立腺癌細胞(PC-3)に対する免疫寛容は成立せず、移植後拒絶される事が明らかになっている。さらにヒト肝がん細胞を放射線照射後に初回移植免疫後、免疫寛容を確認できている。そこで、ヒト慢性骨髄性白血病幹細胞や他の白血病細胞での、初回免疫細胞と免疫寛容細胞の選択性がどこまでの範囲で成立しているのかを解析し、各細胞株におけるトランスクリプトーム解析とsiRNAノックダウン

により、**免疫寛容関連遺伝子を解明**する。

ヒトがん細胞、ヒト正常細胞およびマウス、ゼブラフィッシュ細胞に対する免疫寛容機構

我々が見出した異種細胞免疫寛容機構が、どの範囲までの異種を認識するか、あるいは同種移植免疫寛容は成立するかを検討し、それぞれの免疫寛容機構関連遺伝子を探索する。具体的には、免疫寛容が明確に成立する異種と、不明確な場合あるいは同種移植に対応するトランスクリプトーム解析とsiRNAノックダウンにより、**免疫寛容関連遺伝子を解析**する。

初期免疫抗現量(移植細胞数)細胞画分、組み替え抗原分子のヒト悪性腫瘍免疫寛容における役割を解析する。

ヒト悪性腫瘍免疫寛容遺伝子として、従来から知られている腫瘍特異抗原(TSA)、腫瘍関連抗原(TAA)、TGF- $\beta$ 、IL-10等の抑制性サイトカインなどに加え、本研究のトランスクリプトーム解析より候補遺伝子を抽出する。

#### (2)ヒト悪性腫瘍免疫寛容機構における**宿主側の因子解析**

##### ヒト悪性腫瘍免疫寛容機構と宿主発生プロセスとの関係解析

宿主(ゼブラフィッシュ)の免疫システムの分化過程と初回免疫時期の対応関係を解析し、最も効率の良いヒト悪性腫瘍免疫寛容成立を、明らかにする。さらに、ヒト悪性腫瘍免疫寛容が成立しない発生時期や初回免疫による持続期間を解明する。一方、初回免疫の抗原量、回数、間隔、期間等の至適化を試みる。

(3)独自に創成したヒト悪性腫瘍免疫寛容モデルを活用し、既存のケミカルライブラリーによる悪性腫瘍免疫寛容活性スクリーニングを実施し、**免疫寛容促進薬や免疫寛容抑制薬を探索**する。このスクリーニングは、**独自に開発したトランスジェニック透明ゼブラフィッシュ(特願 2012-235286)**を使用して、96穴マイクロプレートによりハイスループットに実施する事が可能となっている。

放射線照射し増殖能が抑制されたヒト慢性骨髄性白血病細胞(K562)を約200個、受精後48時間齢のゼブラフィッシュに移植すると、7日後にはK562細胞は縮小していく。さらに3ヶ月齢まで飼育し、2回目の移植をKusabira-Orange 蛍光タンパク質を強制発現したK562細胞を約5000個腹腔内へ移植する。この2回目移植後21日目に、K562細胞増殖、腫瘍血管新生、遠隔転移を96穴マイクロプレートでの全自動ライブ in vivo イメージングにより、定量解析する。この事が可能になるのは、**独自に開発したトランスジェニック透明ゼブラフィッシュ(特願 2012-235286)によるものである。**

ケミカルライブラリーとしては、既存の医薬品ライブラリーに加え、免疫抑制薬および免疫刺激薬等を中心に、広範に実施する。

(4)本研究によるケミカルスクリーニングによりヒットした**ヒト悪性腫瘍免疫寛容阻害薬や促進薬の作用機序を解析**し、平成25年度に明らかになった**ヒト悪性腫瘍免疫寛容関連遺伝子クラスターとの関係**を明らかにする。

本研究のヒト悪性腫瘍免疫寛容モデルにおいて2回目に移植されたがん細胞増殖を抑制する化合物を、**ヒト悪性腫瘍免疫寛容阻害薬**として選択する。

本研究のヒト悪性腫瘍免疫寛容モデルにおいて2回目に移植されたがん細胞増殖を促進する化合物を、**ヒト悪性腫瘍免疫寛容促進薬**として選択する。

本研究によるケミカルスクリーニングによりヒットしたヒト悪性腫瘍免疫寛容阻害薬や促進薬の作用機序を解析するため、高速DNA シークエンサーにより2回目の移植部位における遺伝子発現プロファイルを明らかにする。哺乳類モデルの場合高速DNA シークエンサーによる短いシークエンスでは種差判別が困難な時があるが、ゼブラフィッシュの場合は、塩基配列の相同性が約7割しか無いため、**ヒト悪性腫瘍細胞由来遺伝子発現か宿主ゼブラフィッシュ由来遺伝子発現かが同一の検体から明確に判別でき、ヒトがん細胞-宿主相互作用の同時解析が実現**する事も、本研究の大きな特徴である。

**ヒト悪性腫瘍免疫寛容阻害薬投与時の遺伝子発現からヒト悪性腫瘍免疫寛容促進薬投与時遺伝子発現を差引き抽出して、ヒト悪性腫瘍免疫寛容遺伝子として、その役割を解明**する。

#### 4. 研究成果

悪性腫瘍免疫寛容の成立に必要な抗原分子と悪性腫瘍免疫寛容ネットワークを形成する遺伝子クラスターの探索、独自に創成した悪性腫瘍免疫寛容モデルによる悪性腫瘍免疫治療機構の解明を試みた。すなわちヒト慢性骨髄性白血病細胞(K562)を放射線照射後、初回免疫するとK562に対する免疫寛容は成立するが、ヒト前立腺癌細胞(PC-3)に対する免疫寛容は成立せず、移植後拒絶される事を、定量的に明らかにした。そこで、まずヒト慢性骨髄性白血病細胞(K562)を放射線照射後、初回免疫するとK562に対して成立する免疫寛容におけるトランスクリプトーム解析により、免疫寛容関連遺伝子を探索し、いくつかの候補遺伝子を見出した。独自に創成した悪性腫瘍免疫寛容モデルは、まず放射線照射により増殖能を低下させた種々のヒト悪性腫瘍細胞を、発生初期の免疫システムが未分化状態にあるゼブラフィッシュ稚魚に

移植すると、ほとんど消失するが、次に成魚になると、初回移植のヒト悪性腫瘍に対して免疫寛容が成立することを明らかにした。本研究では、このヒト悪性腫瘍免疫寛容の成立に必要なヒトがん細胞側遺伝子と悪性腫瘍免疫寛容ネットワークを形成する遺伝子クラスターを探索する事により、ヒト悪性腫瘍免疫寛容機構の解明を、試みた。宿主の免疫システムの分化過程と初回免疫時期の対応関係を解析し、ヒト悪性腫瘍免疫寛容機構における候補遺伝子を検討した。

#### 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15件)

Biomaterials.2015.02.009 Volume 52, June 2015, Pages 14-25doi:10.1016/j.

In vivo selective imaging and inhibition of leukemia stem-like cells using the fluorescent carbocyanine derivative, DiOC5(3) 査読有

Beibei Zhang, Yasuhiro Shimada, Junya Kuroyanagi, Michiko Ariyoshi, Tsuyoshi Nomoto, Taichi Shintou, Noriko Umemoto, Yuhei Nishimura, Takeshi Miyazaki, Toshio Tanaka

Journal of Nanoscience and Nanotechnology, Volume 15, Number 3, March 2015, pp. 2140-2147(8) 査読有

Copper Oxide Nanoparticles Reduce Vasculogenesis in Transgenic Zebrafish Through Down-Regulation of Vascular Endothelial Growth Factor Expression and Induction of Apoptosis

Chang, Jie; Ichihara, Gaku; Shimada, Yasuhiro; Tada-Oikawa, Saeko; Kuroyanagi, Junya; Zhang, Beibei; Suzuki, Yuka; Sehsah, Radwa; Kato, Masashi; Tanaka, Toshio; Ichihara, Sahoko

Toxicol Sci. 2015 Feb;143(2):374-384. doi: 10.1093/toxsci/kfu235. Epub 2014 Nov 3. 査読有

Downregulation of Stanniocalcin 1 is Responsible for Sorafenib-Induced Cardiotoxicity.

Kawabata M, Umemoto N, Shimada Y, Nishimura Y, Zhang B, Kuroyanagi J, Miyabe M, Tanaka T

Stroke. 2014 Dec;45(12):3698-3703. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.005891. Epub 2014 Nov 4. 査読有

In vivo imaging of the mouse neurovascular unit under chronic cerebral hypoperfusion.

Yata K, Nishimura Y, Unekawa M, Tomita Y, Suzuki N, Tanaka T, Mizoguchi A, Tomimoto H.

Tumour Biology 2014 Dec;35(12):11861-11869.

doi:10.1007/s13277-014-2417-8. Epub 2014 Sep 11. 査読有  
Zebrafish xenotransplantation model for cancer stem-like cell study and high-throughput screening of inhibitors. Zhang B, Shimada Y, Kuroyanagi J, Nishimura Y, Umemoto N, Nomoto T, Shintou T, Miyazaki T, Tanaka T. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2015 Feb;55(1):1-16. doi: 10.1111/cga.12079. 査読有  
Zebrafish as a systems toxicology model for developmental neurotoxicity testing. Nishimura Y, Murakami S, Ashikawa Y, Sasagawa S, Umemoto N, Shimada Y, Tanaka T. *FEBS Letters* 588 (2014) 3409-3416 査読有  
Zinc finger MYND-type containing 8 promotes tumour angiogenesis via induction of vascular endothelial growth factor-A expression Junya Kuroyanagi, Yasuhito Shimada, Beibei Zhanga, Michiko Ariyoshia, Noriko Umemoto, Yuhei Nishimura, Toshio Tanaka *Journal of Functional Foods* Volume 10, September 2014, pp. 499-510 DOI information: 10.1016/j.jff.2014.08.002 査読有  
Effects of Yuzu (Citrus junos Siebold ex Tanaka) peel on the diet-induced obesity in a zebrafish model Liqing Zang, Yasuhito Shimada, Jumpei Kawajiria, Toshio Tanaka, Norihiro Nishimura *Scientific Reports* 2014 Jan 15;4:3708. doi: 10.1038/srep03708 査読有  
Eriocitrin ameliorates diet-induced hepatic steatosis with activation of mitochondrial biogenesis Masanori Hiramitsu, Yasuhito Shimada, Junya Kuroyanagi, Takashi Inoue, Takao Katagiri, Liqing Zang, Yuhei Nishimura, Norihiro Nishimura & Toshio Tanaka *PLoS One*. 2014 Jan 15;9(1):e85439. doi: 10.1371/journal.pone.0085439. eCollection 2014. 査読有  
Quantitative Phenotyping-Based In Vivo Chemical Screening in a Zebrafish Model of Leukemia Stem Cell Xenotransplantation Beibei Zhang, Yasuhito Shimada, Junya Kuroyanagi, Noriko Umemoto, Yuhei Nishimura, Toshio Tanaka *International Journal of Obesity (Lond)*. 2014 Aug;38(8):1053-60. doi: 10.1038/ijo.2013.217. Epub 2013 Nov 20 査読有  
Downregulation of max dimerization protein 3 is involved in decreased visceral adipose tissue by inhibiting

adipocyte differentiation in zebrafish and mice. Shimada Y, Kuroyanagi J, Zhang B, Ariyoshi M, Umemoto N, Nishimura Y, Tanaka T. *Sci Rep*. 2013 Jul 16;3:2202. doi: 10.1038/srep02202. 査読有  
S-nitrosylation regulates mitochondrial quality control via activation of parkin. Ozawa K, Komatsubara AT, Nishimura Y, Sawada T, Kawafune H, Tsumoto H, Tsuji Y, Zhao J, Kyotani Y, Tanaka T, Takahashi R, Yoshizumi M. *ACS Chem. Neurosci.*, 2013, 4 (8), pp 1183-1193 DOI: 10.1021/cn400010t 査読有  
Identification of a Novel Indoline Derivative for in Vivo Fluorescent Imaging of Blood-Brain Barrier Disruption in Animal Models. Nishimura Y, Yata K, Nomoto T, Ogiwara T, Watanabe K, Shintou T, Tsuboyama A, Okano M, Umemoto N, Zhang Z, Kawabata M, Zhang B, Kuroyanagi J, Shimada Y, Miyazaki T, Inamura T, Tomimoto H, Tanaka T. *Molecular Biotechnology* October 2013, Volume 55, Issue 2, pp 131-142, 査読有  
Fluorescent-Based Methods for Gene Knockdown and Functional Cardiac Imaging in Zebrafish. Umemoto N, Nishimura Y, Shimada Y, Yamanaka Y, Kishi S, Ito S, Okamori K, Nakamura Y, Kuroyanagi J, Zhang Z, Zang L, Wang Z, Nishimura N, Tanaka T. *Zebrafish*. September 2013, 10(3): 425-432. doi:10.1089/zeb.2012.0862. 査読有  
A Novel, Reliable Method for Repeated Blood Collection from Aquarium Fish. Zang L, Shimada Y, Nishimura Y, Tanaka T, Nishimura N.  
〔学会発表〕(計 28 件)  
ゼブラフィッシュを用いた創薬スクリーニング  
西村有平  
日本薬学会第 135 回 (2015.3.27) 神戸学院大学  
システムズ薬理学を用いた網膜疾患の病態解析  
西村有平  
第 88 回日本薬理学会 (2015.3.20) 名古屋国際会議場  
次世代ゼブラフィッシュ創薬の新展開  
田中利男  
第 88 回日本薬理学会 (2015.3.18) 名古屋国際会議場  
分子標的薬の心毒性に関するシステムズ薬理学  
西村有平、川端美湖、梅本紀子、島田康人、黒柳淳哉、張貝貝、宮部雅幸、田中利男

第 44 回日本心脈管作動物質学会 (2015.2.6) 高松センタービル  
ソラフェニブの心毒性には stanniocalcin1 が関与する  
西村有平、川端美湖、梅本紀子、島田康人、黒柳淳哉、張貝貝、宮部雅幸、田中利男  
第 24 回日本循環薬理学会 (2014.12.5) 山形テルサ  
ゼブラフィッシュによる新しい網膜保護機構解析  
西村有平、梅本紀子、田中利男  
第 34 回日本眼薬理学会 (2014.9.13-14) 長良川国際会議場  
遺伝子ノックアウトゼブラフィッシュを用いたニコチンの発達神経毒性評価  
西村有平、村上宗一郎、芦川芳史、笹川翔太、川端美湖、梅本紀子、有吉美稚子、張貝貝、島田康人、田中利男  
第 41 回日本毒性学会 (2014.7.2-4) 神戸コンベンションセンター  
医薬品の生殖発生毒性評価のためのパラダイムシフト  
田中利男  
第 41 回日本毒性学会 (2014.07.03) 神戸コンベンションセンター  
ゼブラフィッシュを用いた BBB 機能イメージング  
西村有平、梅本紀子、田中利男  
第 9 回トランスポーター研究会年会シンポジウム II (2014.6.14-15) 名古屋市立大学大学院薬学研究科  
HSP90 阻害薬の網膜毒性に関するシステムズ薬理学  
西村有平、笹川翔太、村上宗一郎、川端美湖、張貝貝、梅本紀子、島田康人、山田裕一郎、金丸千沙子、木村和哉、井上智彰、千葉修一、田中利男  
第 9 回日本ケミカルバイオロジー学会 (2014.6.11-13) 大阪大学 豊中キャンパス  
ゼブラフィッシュを用いた医薬品の発達神経毒性のシステムズ薬理学  
西村有平、村上宗一郎、芦川芳史、笹川翔太、梅本紀子、川端美湖、張貝貝、島田康人、田中利男  
第 87 回日本薬理学会年会 (2014.3.19-21) 東北大学萩ホール・仙台国際センター  
食餌性ゼブラフィッシュとヒト臨床肥満の統合トランスクリプトーム解析による新規内蔵脂肪制御遺伝子 MXD3 の発見  
島田康人、黒柳淳哉、張貝貝、有吉美稚子、梅本紀子、西村有平、田中利男  
第 87 回日本薬理学会年会 (2014.3.19-21) 東北大学萩ホール・仙台国際センター  
ゼブラフィッシュを用いた医薬品の安全性評価  
田中利男  
第 117 回基礎研究部総会 (2014.2.20) 京都リサーチパーク  
新規腫瘍血管新生制御遺伝子 ZMYND8 の発見と臨床応用

島田康人、黒柳淳哉、梅本紀子、張貝貝、西村有平、田中利男  
第 43 回日本心脈管作動物質学会 (2014.2.15-16) 神戸国際会議場  
中枢神経系のゼブラフィッシュ安全性システムズ薬理学  
田中利男  
第 5 回日本安全性薬理研究会学術年会 (2014.2.14-15) 東京大学弥生講堂  
ゼブラフィッシュを用いた網膜毒性評価  
西村有平  
第 28 回比較眼科学会基礎部研究会 (2013.12.7) 大日本住友製薬(株)大阪研究所  
僧帽弁閉鎖不全症モデルゼブラフィッシュを用いた新規心不全治療標的遺伝子 EC12 の発見  
島田康人、臧黎清、有吉美稚子、梅本紀子、西村有平、田中利男  
第 23 回日本循環薬理学会 (2013.12.5-6) 福岡大学メディカルホール  
Arp1 遺伝子のノックダウンによる視細胞形成障害は、繊毛症による視細胞変性と類似する  
西村有平、今鉄男、笹川翔太、中村祐基、梅本紀子、黒柳淳哉、島田康人、田中利男  
第 36 回日本分子生物学会年会 (2013.12.4-6) 神戸ポートアイランド  
ゼブラフィッシュによる定量的システムズ薬理学  
田中利男  
第 46 回筑波実験動物研究会 (2013.11.8) 文科省研究交流センター  
新しい網膜変性疾患モデルの創成と機能解析  
西村有平、今鉄男、笹川翔太、中村祐基、村上宗一郎、川端美湖、梅本紀子、張貝貝、黒柳淳哉、島田康人、田中利男  
第 124 回日本薬理学会近畿部会 (2013.11.1) 京都ガーデンパレス  
② ターゲットバリテーションとシステムズ薬理学  
田中利男  
Shikoku Synphony 研究会 (2013.7.27) ホテルクレメント徳島  
② 希少疾患と創薬  
田中利男  
ゲノム創薬フォーラム第 33 回談話会 (2013.7.25) 東大医科研講堂  
③ ゼブラフィッシュを用いた新しい発達神経毒性評価システム  
西村有平、島田康人、田中利男  
第 53 回日本先天異常学会学術集会 (2013.7.21-23) 千里ライフサイエンスセンター  
④ 新しい定量的遺伝子ノックダウン法を用いたシステムズ薬理学  
梅本紀子、西村有平、島田康人、山中裕貴子、岸誠也、伊藤早紀、岡森加奈、中村祐基、黒柳淳哉、張孜、田中利男  
第 123 回日本薬理学会近畿部会 (2013.7.12)

ウインクあいち

②⑤食餌性肥満ゼブラフィッシュを用いた脂肪肝治療薬探索のシステムズ薬理学研究

島田康人、平光正典、片桐孝夫、張貝貝、黒柳淳哉、有吉美稚子、梅本紀子、西村有平、田中利男

第 123 回日本薬理学会近畿部会(2013.7.12)

ウインクあいち

②⑥摂食制御遺伝子/化合物の in vivo ハイスループットスクリーニング

島田康人、張貝貝、有吉美稚子、梅本紀子、西村有平、田中利男

第 8 回日本ケミカルバイオロジー(2013.6.19-20)東京医科歯科大

②⑦ゼブラフィッシュを用いた HSP90 阻害薬の網膜毒性発現機構解析

西村有平、梅本紀子、張孜、川端美湖、張貝貝、黒柳淳哉、島田康人、山田裕一郎、金丸千沙子、木村和哉、井上智彰、千葉修一、田中利男

第 40 回日本毒性学会学術年会(2013.6.18)

幕張メッセ千葉

②⑧食餌性肥満ゼブラフィッシュを用いたエリオシトリンの抗脂肪肝作用メカニズムのシステムズ薬理学研究

島田康人、平光正典、片桐孝夫、植田智希、張貝貝、有吉美稚子、梅本紀子、西村有平、田中利男

第 77 回日本生化学会中部支部会(2013.5.25)名古屋大学

〔図書〕(計 1 件)

Cancer Cell Signaling Methods and Protocols

Yasuhito Shimada, Yuhei Nishimura, Toshio Tanaka

2014 総ページ 3-260 (pp223-238) Springer

〔産業財産権〕

出願状況(計 3 件)

名称：がん細胞阻害薬、がん幹細胞検出用プローブ

発明者：田中 利男、島田 康人、西村 有平、新藤 太一、渡邊 耕平、野本 毅、宮崎 健

権利者：キヤノン株式会社、国立大学法人三重大学

種類：特許

番号：特願 2013-222025

出願年月日：2013/10/25

国内外の別：国内

名称：養殖魚類、畜産動物、ペット動物の内臓脂肪蓄積を抑制する素材、及び該素材を用いた動物用飼料

発明者：田中 利男、島田 康人、國永 史生、椎名 康彦、高橋 義宜

権利者：株式会社マル八二チ口水産、国立大学法人三重大学

種類：特許

番号：特願 2014-026583

出願年月日：2014/2/14

国内外の別：国内

名称：イメージング用小魚管理装置及びそれに用いられる小魚用イメージングプレート

発明者：田中 利男、島田 康人、梅本 紀子、小幡 勝、橋本 正敏

権利者：橋本電子工業株式会社、国立大学法人三重大学

種類：特許

番号：特願 2014-150299

出願年月日：2014/7/24

国内外の別：国内

6. 研究組織

(1) 研究代表者

田中 利男 (TANAKA TOSHIO)

三重大学・大学院医学系研究科・薬理ゲノミクス・教授

研究者番号：00135443

(2) 研究分担者

西村 有平 (NISHIMURA YUHEI)

三重大学・大学院医学系研究科・薬理ゲノミクス・准教授

研究者番号：30303720

島田 康人 (SHIMADA YASUHITO)

三重大学・大学院医学系研究科・薬理ゲノミクス・助教

研究者番号：40378427

梅本 紀子 (UMRMOTO NORIKO)

三重大学・大学院医学系研究科・薬理ゲノミクス・助教

研究者番号：40649365