

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 4月10日現在

機関番号：13802

研究種目：特定領域研究

研究期間：2007～2011

課題番号：19057005

研究課題名（和文） ユビキチンシステムによる細胞周期制御

研究課題名（英文） Cell cycle regulation via ubiquitin system

研究代表者

北川 雅敏 (KITAGAWA MASATOSHI)

浜松医科大学・医学部・教授

研究者番号：50294971

研究成果の概要（和文）：

本研究では細胞周期抑制因子や増殖分化制御因子等のユビキチン化、リン酸化等のタンパク質の翻訳後修飾による質的量的制御機構を解析し、細胞周期と細胞分化の制御機構の解明を目的とし、ヒトの疾患発症の原因解明と治療法への貢献を目指し、その結果以下の成果を得た。①c-Mybのリン酸化依存性分解機構、②アデノ E1A タンパクの SCF-Fbw7 阻害活性、③p27 の新規 E3 としての Pirh2、④腎障害における Skp2/p27 の重要性、⑤Mig6 の Chk1 を介した EGFR 制御、⑥CK2 と Plk1 による Wee1 制御と β -TrCP の基質認識阻害分子の発見、⑦ β -TrCP のポロボックスドメイン依存結合を阻害する小分子化合物の単離、⑧Cdc25B の β -TrCP 依存的ユビキチン化における JNK の機能

研究成果の概要（英文）：

In this research, we investigated regulation of both cell cycle regulators and differentiation factors via post-translational modification such as ubiquitylation and phosphorylation to solve the molecular mechanisms of cell cycle and cell differentiation and thereby We aim at the contribution to the cause elucidation and cure for human disease development of symptoms. We achieved the following success in this research. ①Phosphorylation-dependent degradation of c-Myb. ② Inhibition of SCF-Fbw7 by adenovirus E1A protein. ③ Pirh2 as a novel E3 ligase for p27. ④ Involvement of Skp2/p27 axis in nephropathy ⑤ Regulation of Mig-6 by Chk1. ⑥ Regulation of Wee1 via CK2 and Plk ⑦ Identification of binding inhibitor of polobox domain to β -TrCP ⑧ JNK function in β -TrCP-mediated ubiquitylation of Cdc25B

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
19年度	16,800,000	0	16,800,000
20年度	16,800,000	0	16,800,000
21年度	16,800,000	0	16,800,000
22年度	16,300,000	0	16,300,000
23年度	16,300,000	0	16,300,000
総計	83,000,000	0	83,000,000

研究分野：生物学

科研費の分科・細目：生物科学・分子生物学

キーワード：ユビキチン、リン酸化、タンパク分解、細胞周期

1. 研究開始当初の背景

哺乳動物において、サイクリン、CDK 阻害タンパク質、癌抑制遺伝子産物などの細胞周期制御分子はそれらに固有な質的および量的調節機構によって緻密に制御されており、細胞周期の正確な実行を保証している。さらにこの細胞周期の正確性は、正常な発生、増殖、分化、成熟等の過程において必須である。一般に細胞内蛋白質のレベルは転写、翻訳、分解により調節されている。ユビキチン-プロテアソーム系はエネルギー依存的で迅速な細胞内蛋白質の特異的分解機構で、細胞周期制御因子を代表とする多くの細胞内タンパク質の量的制御に極めて重要で、分解される基質蛋白質の選択はそれらと結合する約千もの多様なユビキチンリガーゼ (E3) によってなされている。さらに基質の修飾も E3 との結合に必要な場合があり、シグナル依存的な分解等に機能していることが多い。よって細胞周期関連因子の E3 とその基質-E3 認識に関わる翻訳後修飾やシグナルを明らかにする事は、細胞周期制御機構の解明と連動する分化制御等の細胞運命の解明に極めて重要である。

2. 研究の目的

本研究では細胞周期抑制因子や増殖分化制御因子等のユビキチン化、リン酸化等のタンパク質の翻訳後修飾による質的量的制御機構を解析し、細胞周期と細胞分化の制御機構の解明を目指す。さらにその知見を基にヒトの疾患発症の原因の解明に寄与し、阻害剤スクリーニングを通じて治療法への貢献を目指す。

3. 研究の方法

培養細胞への基質、ユビキチン、E3 候補の cDNA 発現ベクターを導入し、細胞抽出液を基質を免疫沈降し、ウエスタンブロットによりユビキチン化を解析する。その他、CHX アッセイ、細胞増殖アッセイ、リン酸化アッセイ、質量分析等を駆使して、目的分子の翻訳後修飾と安定生制御機構を解析する。

4. 研究成果

(1)~(5)は北川、(6)~(9)は分担者渡邊の成果

(1) 転写因子 c-Myb は GSK3 により T572 がリン酸化されることで SCF-Fbw7 により認識され、ユビキチン依存的に分解を受けることを見出した。また GATA 転写因子の分解も類似機構によって起こることを見いだした。

(2) アデノウイルス E1A タンパク質は癌抑制 E3 リガーゼである SCF-Fbw7 を阻害し、その分解標的である c-Myc や c-Myb 等の癌遺伝子

産物の安定性を増す事を見出した。

(3) CDK 阻害タンパク質 p27 の G1 後期における分解を担う新規 E3 リガーゼとして Pirh2 を見出した。また頭頸部癌において Pirh2 の高発現が癌の悪性度と相関することを見出した。

(4) 疾患発症におけるユビキチンシステムの関与を明らかにするため、腎障害モデルを用いて解析したところ、NFκB 経路を介した Skp2 誘導による p27 の分解亢進が腎障害の進行に必要であることを見出した。

(5) チェックポイントキナーゼ Chk1 の新規機能として EGF 受容体の阻害分子 Mig-6 をリン酸化することで、EGF シグナルの伝達を促進することを見出した。

(6) ユビキチンリガーゼ SCF-β-TrCP の基質である Wee1 に関し、その基質認識部位形成に重要であるリン酸化酵素 CK2 と Plk1 の Wee1 に対する新しい作用を明らかにした。この知見を基盤にβ-TrCP の基質認識を阻害する小分子化合物の単離系構築を行い阻害小分子候補を得た。

(7) β-TrCPによる基質認識のリン酸化を行うことの多い Plk1 の基質認識領域ポロボックスドメイン (PBD) 依存結合を阻害する小分子化合物を単離し PBD の分裂期染色体整列における役割を明らかにした。

(8) Cdc25B のβ-TrCP 依存ユビキチン化における、ストレス誘導性 MAP キナーゼ JNK の役割を詳細に解析した。

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 46 件)

1. Egawa, K., Kitagawa, K., Inoue K., Takayama, M., Takayama, C., Saitoh, S., Kishino, T., Kitagawa, M., Fukuda, A: Decreased tonic inhibition in cerebellar granule cells causes motor dysfunction in a mouse model of Angelman syndrome. *Sci Transl Med.* 4, 163ra157,1-10, 2012.
2. Suzuki, S., Ohashi, N. and Kitagawa, M.: Roles of the Skp2/p27 axis in the progression of chronic nephropathy. *Cell Mol Life Sci* 10.1007/s00018-012-1232-x in press.
3. Liu, N., Matsumoto M., Kitagawa K., Kotake Y., Suzuki S., Shirasawa S., Nakayama KI., Nakanishi M., Niida H., Kitagawa M.: Chk1 phosphorylates the tumor suppressor Mig-6, regulating the activation of EGF signaling. *EMBO J.* 31:2365-2377, 2012.

4. Kitagawa, M., Kotake, Y. and Ohhata, T.: Long noncoding RNA involved in cancer development and cell fate determination. *Curr. Drug Targets* **13**:1616-1621, 2012.
5. Kitagawa, K. and Kitagawa, M.: The SCF ubiquitin ligases involved in hematopoietic lineage. *Curr. Drug Targets* **13**:1641-1648, 2012.
6. Niida, H. and Kitagawa, M.: Regulation of DNA replication licensing. *Curr. Drug Target* **13**:1588-1592, 2012.
7. Watanabe, N. and Osada H: Phosphorylation-dependent protein-protein interaction modules as potential molecular targets for cancer therapy *Curr. Drug Targets* **13**:1654-1658, 2012.
8. Suzuki, S., Fukasawa, H., Misaki, T., Togawa A., Ohashi, N., Kitagawa, K., Kotake, Y., Niida, H., Liu, N., Nakayama, K., Nakayama, K.I., Yamamoto, T. and Kitagawa, M.: The amelioration of renal damage in Skp2-deficient mice is canceled by p27^{Kip1} deficiency in Skp2^{-/-} p27^{-/-} mice. *PLoS ONE*, **7**: e31249, 2012.
9. Fukasawa, H., Fujigaki Y., Yamamoto, T., Hishida, A. and Kitagawa, M.: Protein Degradation by the Ubiquitin-Proteasome Pathway and Organ Fibrosis. *Current Medicinal Chemistry* (review article) **19** 893-900, 2012.
10. Suzuki, S., Fukasawa, H., Misaki, T., Togawa A., Ohashi, N., Kitagawa, K., Kotake, Y., Niida, H., Hishida, A., Yamamoto, T. and Kitagawa M.: Up-regulation of Cks1 and Skp2 with TNFa/NFkB signaling in chronic progressive nephropathy. *Genes Cells*. **16**: 1110-1120, 2011.
11. Kotake, Y., Nakagawa, T., Kitagawa, K., Suzuki, S., Liu, N., Kitagawa, M. and Xiong, Y. (*co-corresponding authors): Long non-coding RNA ANRIL is required for the PRC2 recruitment to and silencing of p15INK4B tumor suppressor gene. *Oncogene* **30**:1956-1962, 2011.
12. Nakajima, K., Inagawa, M., Uchida, C., Okada, K., Kojima, M., Kubota, K., Noda, M., Ogawa S., Shirato, H., Sato M., Suzuki-Migishima, R., Hino, T., Kitagawa, M. and Takeuchi, T.: Coordinated regulation of differentiation and proliferation of embryonic cardiomyocytes by a Jumonji (Jarid2)-cyclin D1 pathway. *Development* **138**:1771-1782, 2011.
13. Futamura, Y. Kawatani, M., Kazami, S., Tanaka, K., Muroi, M., Shimizu, T., Tomita, K., Watanabe, N., Osada, H.: Morphobase, an encyclopedic cell morphology database, and its use for drug target identification. *Chem Biol*. **19**: 1620-1630, 2011.
14. Ong, EB., *Watanabe, N., Saito, A., Futamura, Y., Abd El Galil, K.H., Koito, A., Najimudin, N., *Osada, H.: Vipirinin, a coumarin-based HIV-1 VPR inhibitor, interacts with a hydrophobic region of VPR. *J Biol. Chem.* **286**, 14049-14056. 2011.
15. Uchida, S., Watanabe, N., Kudo, Y., Yoshioka, K., Matsunaga, T., Ishizaka, Y., Nakagama, H., Poon, R.Y.C., and *Yamashita, K. (2011). SCF β TrCP mediates stress-activated MAP kinase-induced Cdc25B degradation. *J. Cell Sci.* **124**, 2816-2825.
16. Kitagawa, K., Kotake, Y., Hiramatsu, Y., Liu, N., Suzuki, S., Nakamura, S., Kikuchi, A. and Kitagawa, M.: GSK3 regulates the expression of human and mouse c-Myb via different mechanisms. *Cell Div.* **5**: 27, 2010.
17. Suzuki, T., Isobe, T., Kitagawa, M. and Ueda, K.: Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus- encoded LANA positively affects on ubiquitylation of p53. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **403**: 194-197, 2010.
18. Togawa, A., Sfakianos, J., Ishibe, S., Suzuki, S., Fujigaki, Y., Kitagawa, M., Mellman, I. and Cantley, L.G.: Hepatocyte Growth Factor stimulated cell scattering requires ERK and Cdc42-dependent Tight Junction Disassembly. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **400**: 271-277, 2010.
19. Sakai, S., Ohoka, N., Onozaki, K., Kitagawa, M., Nakanishi, M. and Hayashi, H.: Dual mode of regulation of Cdc25A protein by TRB3. *Biol. Pharm. Bull.* **33**: 1112-1116, 2010.
20. Fukasawa, H., Yamamoto, T., Fujigaki, Y., Misaki, T., Ohashi, N., Takayama, T., Suzuki, S., Mugiya, S., Oda, T., Uchida, C., Kitagawa, K., Hattori, T., Hayashi, H., Ozono, S., Kitagawa, M. and Hishida, A.: Reduction of transforming growth factor- β type II receptor is caused by the enhanced ubiquitin-dependent degradation in human renal cell carcinoma. *Int. J. Cancer* **127**: 1517-1525, 2010.
21. Gao, Y., Gu, C., Li, S., Tokuyama, T., Yokota, N., Nakayama, K.I., Kitagawa, M. and Namba, H.: p27 modulates tropism of mesenchymal stem cells toward brain tumors. *Exp. Ther. Med.* **1**: 695-699, 2010.
22. Olsen, BB., Kreutzer, N., Watanabe, N., Holm, T. and *Guerra, B.: Mapping of the interaction sites between Wee1 kinase and the regulatory b-subunit of protein kinase CK2. *Int. J. Oncol.* **36**, 1175-1182, 2010.
23. Isobe, T., Hattori, T., Kitagawa, K., Uchida,

- C., Kotake, Y., Kosugi, I., Oda, T. and Kitagawa, M.: Adenovirus E1A inhibits SCFFbw7 ubiquitin ligase. *J. Biol. Chem.* **284**: 27766-27779, 2009.
24. Kitagawa, K., Hiramatsu, Y., Uchida, C., Isobe, T., Hattori, T., Oda, T., Shibata, K., Nakamura, S., Kikuchi, A. and Kitagawa, M.: Fbw7 promotes ubiquitin-dependent degradation of c-Myb: involvement of GSK3-mediated phosphorylation of Thr-572 in mouse c-Myb. *Oncogene* **28**: 2383-2405, 2009.
25. Kitagawa, K., Kotake, Y. and Kitagawa, M.: Ubiquitin-mediated control of oncogene and tumor suppressor gene products. *Cancer Sci.* **100**: 1374-1381, 2009.
26. Misaki, T., Yamamoto, T., Suzuki, S., Fukasawa, H., Togawa, A., Ohashi, N., Suzuki, H., Fujigaki, Y., Oda, T., Uchida, C., Kitagawa, K., Hattori, T., Kitagawa, M. and Hishida, A.: Decrease in TRADD resulted from ubiquitin-dependent degradation in the obstructive renal injury in rats. *Am. J. Pathol.* **175**: 74-83, 2009.
27. Shimada, M., Kitagawa, K., Dobashi, Y., Isobe, T., Hattori, T., Uchida, C., Abe, K., Kotake, Y., Oda, T., Suzuki, H., Hashimoto, K. and Kitagawa, M.: High expression of Pirh2, an E3 ligase for p27, is associated with low expression of p27 and poor prognosis in head and neck cancers. *Cancer Sci.* **100**: 866-872, 2009.
28. Tamura, Y., Simizu, S., Muroi, M., Takagi, S., Kawatani, M., Watanabe, N., and *Osada, H.: Polo-like kinase 1 phosphorylates and regulates Bcl-xL during pironetin-induced apoptosis. *Oncogene* **28**, 107-116, 2009.
29. *Watanabe, N., Sekine, T., Takagi, M., Iwasaki, J., Imamoto, N., Kawasaki, H., and Osada, H.: Deficiency in chromosome congression by the inhibition of PLK1 polo box domain-dependent recognition. *J Biol. Chem.* **284**, 2344-2353, 2009.
30. Yamamoto, M., Kikuchi, H., Ohta, M., Kawabata, T., Hiramatsu, Y., Kondo, K., Baba, M., Kamiya, K., Tanaka, T., Kitagawa M. and Konno, H.: TSU68 prevents liver metastasis of colon cancer xenografts by modulating the pre-metastatic niche. *Cancer Res.* **68**: 9754-9762, 2008.
31. Ohashi, N., Yamamoto, T., Huang, Y., Misaki, T., Fukasawa, H., Suzuki, H., Togawa, A., Suzuki, S., Fujigaki, Y., Nakagawa, T., Nakamura, Y., Suzuki, F., Kitagawa, M. and Hishida, A.: Intrarenal RAS activity and urinary angiotensinogen excretion in anti-thymocyte serum nephritis rats. *Am. J. Physiol Renal Physiol.* **295**: F1512-1518, 2008.
32. Hayakawa, M., Matsushima, M., Hagiwara, H., Oshima, T., Fujino, T., Ando, K., Kikugawa, K., Tanaka, H., Miyazawa, K. and Kitagawa, M.: Novel insights into FGD3, a putative GEF for Cdc42, that undergoes SCF/b-TrCP-mediated proteasomal degradation analogous to that of its homologue FGD1 but regulates cell morphology and motility differently from FGD1. *Genes to Cells* **13**: 329-442, 2008.
33. Abe, K., Hattori, T., Isobe, T., Kitagawa, K., Oda, T., Uchida, C., and Kitagawa, M.: Pirh2 interacts with and ubiquitylates signal recognition particle receptor beta subunit. *Biomed Res.* **29**:53-60, 2008.
34. Kurata, K., Yanagisawa, R., Ohira, M., Kitagawa, M., Nakagawara, A. and Kamijo, T.: Stress via p53 pathway causes apoptosis by mitochondrial Noxa upregulation in doxorubicin-treated neuroblastoma cells. *Oncogene* **27**: 741-754, 2008.
35. Fukasawa, H., Yamamoto, T., Kitagawa, M. and Hishida, A.: Regulation of TGF-beta signaling by Smads and its roles in tissue fibrosis. *Current signal transduction therapy* (review article) **3**: 1-6, 2008.
36. Kamata, M., Watanabe, N., Nagaoka, Y., and *Chen, IS.: Human immunodeficiency virus type 1 Vpr binds to the N lobe of the Wee1 kinase domain and enhances kinase activity for CDC2. *J Virol.* **82**, 5672-5682, 2008.
37. Yde, C.W., Olsen, B.B., Meek, D., Watanabe, N., and *Guerra, B.: The regulatory b-subunit of protein kinase CK2 regulates cell-cycle progression at the onset of mitosis. *Oncogene* **27**, 4986-4997, 2008.
38. Hattori, T., Isobe, T., Abe, K., Kikuchi, H., Kitagawa, K., Oda, T., Uchida, C. and Kitagawa, M.: Pirh2 Promotes Ubiquitin-Dependent Degradation of the CDK Inhibitor p27^{Kip1}. *Cancer Res.* **67**: 10789-10795, 2007.
39. Ohoka, N., Hattori, T., Kitagawa, M., Onozaki, K. and Hayashi H.: Critical and functional regulation of CHOP (C/EBP homologous protein) through the N-terminal portion. *J. Biol. Chem.* **282**: 35687-35694, 2007.
40. Arakawa, T., Yamamura, T., Hattori, T., Hayashi H., Mori, A., Yoshida, A., Uchida, C., Kitagawa, M. and Onozaki, K.: Contribution of Extracellular Signal-Regulated Kinases to the IL-1-induced Growth Inhibition of Human Melanoma Cells A375. *Int. Immunopharm.* **8**: 80-89, 2007.

41. Kono, S., Suzuki, H., Oda, T., Takahashi, Y., Shirakawa, K., Takahashi, Y., Kitagawa, M. and Miyajima, H.: Cys-881 is essential for the trafficking and secretion of truncated mutant ceruloplasmin in aceruloplasminemia. *J. Hepatology* 47: 844-850, 2007.
42. Kikuchi, H., Yamamoto, M., Hiramatsu, Y., Baba, M., Ohta, M., Kamiya, K., Tanaka, T., Suzuki, S., Sugimura, H., Kitagawa, M., Kanai, T., Kitayama, Y., Kanda, T., Nishikura, K. and Konno, H.: Effect of loss of heterozygosity of the c-kit gene on prognosis after hepatectomy for metastatic liver gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Sci.* 98: 1734-1739, 2007.
43. Kikuchi, H., Uchida, C., Hattori, T., Isobe, T., Hiramatsu, Y., Kitagawa, K., Oda, T., Konno, H. and Kitagawa, M.: ARA54 is involved in transcriptional regulation of the cyclin D1 gene in human cancer cells. *Carcinogenesis* 28: 1752-1758, 2007.
44. Suzuki, S., Fukasawa, H., Kitagawa, K., Uchida, C., Hattori, T., Isobe, T., Oda, T., Masaki, T., Ohashi, N., Nakayama, K., Nakayama, K.I., Hishida, A., Yamamoto, T. and Kitagawa, M.: Renal damage in obstructive nephropathy is decreased in Skp2-deficient mice. *Am. J. Pathol.* 171: 473-483, 2007.
45. Inoue, Y., Kitagawa, M. and Taya, Y.: Phosphorylation of pRB at Ser612 by Chk1/2 leads to a complex between pRB and E2F-1 after DNA damage. *EMBO J.* 26: 2083-2093, 2007.
46. Li, S., Gao, Y., Tokuyama, T., Yamamoto, J., Yokota, N., Yamamoto, S., Terakawa, S., Kitagawa, M. and Namba, H.: Genetically engineered neural stem cells migrate and suppress glioma cell growth at distant intracranial sites. *Cancer Lett.* 251: 220-227, 2007.

[学会発表] (計 14 件)

1. 北川雅敏、劉寧: Chk1 phosphorylates the tumor suppressor Mig-6, regulating the activation of EGF signaling. 第 45 回日本発生生物学会、第 64 回日本細胞生物学会合同年会、平成 24 年 5 月 31 日、神戸
2. 北川雅敏: 長鎖ノンコーディング RNA ANRIL は *INK4* locus の転写抑制を介し細胞増殖に関与する。日本細胞生物学会平成 23 年 6 月 27 日、札幌
3. 北川雅敏: Chk1 の新機能、日本生化学会、日本生化学会、平成 23 年 9 月 22 日 横浜
4. 北川雅敏: Phosphorylation-mediated

- regulation of the tumor suppressor Mig-6. 日本癌学会 平成 23 年 10 月 4 日 名古屋
5. Watanabe, N.: Role of phosphorylation dependent protein-protein interaction on the cell cycle progression. MEXT Priority Research Project "Cell Proliferation Control" International Symposium Cell Cycle and Cell Differentiation From A to Z、平成 22 年 11 月 名古屋
 6. Watanabe, N. et al.: A small molecule inhibitor of phosphorylation-dependent protein-protein interaction. 8th Joint Conference of the American Association for Cancer Research and the Japanese Cancer Association H22年2月9日 ハワイ州、ワイコロア
 7. 北川雅敏、磯部智康: アデノウイルスE1A 蛋白質は SCF-Fbw7 ユビキチンリガーゼを阻害する。第 32 回日本分子生物学会年会 平成 21 年 12 月 12 日 横浜
 8. 渡邊信元 他: Role of peptidyl prolyl isomerization during M-phase progression 第 32 回日本分子生物学会年会、平成 21 年 12 月 12 日、横浜
 9. 渡邊信元 他: Screening of small molecule inhibitors for polo box domain dependent interaction 第 68 回日本癌学会学術総会、平成 21 年 10 月 3 日、横浜
 10. 北川雅敏 他: Pirh2 は p27 のユビキチンリガーゼとしてヒトの癌の悪性化に関与する。第 68 回日本癌学会学術総会、平成 21 年 10 月 3 日、横浜
 11. 渡邊信元 他: 小分子阻害剤を用いた細胞分裂における PBD 依存性結合の役割の解析 第 31 回日本分子生物学会年会・第 81 回日本生化学会大会 (BMB2008) 平成 20 年 12 月 10 日 神戸
 12. 北川雅敏: 細胞周期制御分子 p27 のユビキチン依存的分解機構と病態、第 30 回日本分子生物学会第 80 回日本生化学会合同大会、平成 19 年 12 月 12 日、横浜
 13. 北川雅敏: 癌関連核内因子のユビキチン依存的制御機構、Nuclear Signaling JAPAN 2007 シンポジウム、平成 19 年 7 月 13 日、東京
 14. Kitagawa, M. et al.: Novel regulatory mechanisms of Cyclin D1 expression、第 66 回日本癌学会学術総会、平成 19 年 10 月 5 日、横浜

[図書] (計 2 件)

1. 渡邊信元 他: 癌細胞の細胞周期異常 日本臨牀, 67 巻増刊号 1 「癌薬物療法学 基礎・臨床研究のアップデート」, 2009
2. 渡邊信元 他: がん化学療法・分子標的治

療 update (西條長広、西尾和人 編) 第2章 がん化学療法の標的 3. 細胞周期, 中外医学社, 2009

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 2 件)

名称: 癌の転移性及び浸潤能の検査方法

発明者: 北川雅敏、高芸、北川恭子

権利者: 浜松医科大学

種類: 特許

番号: 4887505 号

取得年月日: 平成 23 年 12 月 22 日

国内外の別: 国内

名称: 癌治療用組成物

発明者: 北川雅敏、高芸、北川恭子

権利者: 浜松医科大学

種類: 特許

番号: 4967137 号

取得年月日: 平成 24 年 2 月 16 日

国内外の別: 国内

[その他]

ホームページ等

http://www.hama-med.ac.jp/uni_education_igakubu_igaku_seika1.html

6. 研究組織

(1) 研究代表者

北川 雅敏 (KITAGAWA MASATOSHI)

浜松医科大学・医学部・教授

研究者番号: 50294971

(2) 研究分担者

渡邊 信元 (WATANABE NOBUMOTO)

独立行政法人理化学研究所・化合物バンク
評価研究チーム・チームヘッド

研究者番号: 90221689

(3) 連携研究者

なし