

令和 2 年 5 月 14 日現在

機関番号：10101

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2015～2018

課題番号：15H05659

研究課題名（和文）分子標的治療薬の非侵襲的・時空間的モニタリングに向けた革新的イメージング技術開発

研究課題名（英文）Development of the Innovative Bio-imaging for Non-invasive and Spatio-temporal Monitoring of Molecular-targeted Drug

研究代表者

芳賀 早苗（Haga, Sanae）

北海道大学・保健科学研究所・特任講師

研究者番号：60706505

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 17,900,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、種々の病態・疾患に關与する責任分子を選定し、その分子に結合することで活性化する光プローブ、その機能を制御するプローブの開発、さらに細胞質内送達技術開発を行った。最終的に、細胞におけるプローブ機能・有用性試験を検討した。これらの技術開発により、病態を制御する細胞死分子メカニズムの解析や、光照射による細胞機能の制御が可能であることを確認した。本研究では、細胞の標的分子の動態を、非侵襲的かつリアルタイムに観察・制御する技術の開発を試みた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

薬剤の効果、毒性・副作用、体内動態などの解析には莫大な費用と時間、労力が支払われるが、実際に臨床研究に辿り着くものはごくわずかである。これらの課題に対して、本研で進めた光プローブの技術開発は、生体、細胞内の病態制御分子の動態をより迅速かつ理論的に、時空間的に確認することを可能にした。本研究成果は、生物学的光イメージング診断・治療、薬剤評価、そして疾患研究のツールとして、臨床現場で広く応用可能な技術をもたらすと期待している。

研究成果の概要（英文）：In the present study, we tried to do develop the newly bio-imaging probe, which based on the antibody and observed molecular function, and intracellular delivery system, and validate the functionality and availability of the probes. These probes were originally designed and developed by the opto-engineering techniques using luciferase and other light-sensitive molecules, which allowed us to observe and control the molecular functions non-invasively and continuously. By these newly developed tools, we spatio-temporally succeeded in visualization and evaluation of cell survival- and death-associated signals and to control cellular function. These results will provide important perspectives on the potential pathological and therapeutic roles of molecular signals in cancer and other diseases and contribute to the development of more effective drugs in shorter periods.

研究分野：細胞内分子イメージング、分子生物学

キーワード：生体分子機能 光イメージング 細胞死 創薬

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

近年、様々な種類の癌、変性性疾患等に関して、生化学的あるいは分子生物学的な研究がすすみられ、その結果、多くの疾患の病態が解明され、発症および進行における責任分子も同定されてきている。病態の理解、責任分子の特定から、多くの病態をターゲットとした薬剤の開発が試みられるようになったが、いわゆる分子標的治療薬とは、疾患の発症・進行に対してもっとも責任ある分子をプライマリーターゲットとする薬剤である。近年その開発は、創薬の基本ともなっている。分子・細胞レベルでの疾患メカニズムが解明され、標的となる分子が特定されると、まず細胞レベルにて有効な薬剤の一次スクリーニングが行われる。その結果、いくつかの candidate に絞り込まれ、小動物・大動物実験により、その効果と毒性、催奇形性等の検討が行われる。薬剤の効果、毒性・副作用の有無、体内動態などの解析には莫大な費用と時間、労力が支払われるが、多くの薬剤 candidate は、これらの検討にて除外され、実際に臨床研究に辿り着くものはごくわずかである。このような背景のもと、分子標的治療薬、抗体治療薬、あるいは化合物等の治療効果(有効性)と毒性・副作用を、迅速かつ理論的に確認・予想し、さらにその効果をより効果的に判断するために、時空間的に理解するための技術開発が必要であると考えた。

これまでの研究では、小動物における薬剤の効果・毒性の評価は、ある任意のタイミングにて肉眼的、組織学的、血液生化学的に“静的に”行われてきた。これにより、薬剤投与後のあるタイミングにおける“結果”としての治療効果・毒性・副作用は理解されたが、その因果関係に関する“動的な”評価は困難であった。“どの程度の量の薬剤”で、“どの臓器に”、“どの程度の影響”を“どういったタイミング”で及ぼすか、また、“主病変・副病変(転移巣)などへの効果とそのタイミング”、“薬剤効果がプラトーに達する量とタイミング”等に関しても、非侵襲的でリアルタイムな評価は困難であった。これらの課題を克服するために、今回、疾患部位におけるターゲット分子への効果のダイナミズム(タイミング、強度、持続時間など)だけでなく、他の臓器への影響(毒性・副作用など)を含めて、リアルタイムな評価を可能することに着眼し、これらを可能にするツール、システムを構築することができないかと考え、本研究に至った。

### 2. 研究の目的

本研究は、前述の分子標的治療薬、抗体治療薬、あるいは化合物等の開発、有効性に関する諸問題を克服するために、最も効率的で毒性・副作用の少ない薬剤投与量、投与経路などの評価を行うことが可能となる評価技術を研究・開発することを主要な目的とした。今回、「革新的な光イメージング技術」を進めるが、この技術は細胞内・外の標的分子の生体内での動態を、非侵襲的、かつリアルタイムに観察可能にするものである。またこれは、様々な分子標的治療薬の生体内作用の時・空間的理解を深め、合理的にかつ無駄のない創薬、治療、研究のための画期的なツールとなりうる。

具体的な開発・評価技術として、生体内で標的となる抗原分子を認識した時に初めて活性化される光プローブ開発を主体に、生体内・細胞内での抗原、分子の特異的なイメージングプローブ開発、プローブの送達技術、そしてそれらを導入した細胞の生体における機能解析と病態への有効性試験を進める。

### 3. 研究の方法

本研究を遂行するために、本研究目的を以下の主要研究テーマに細分化し、研究協力者らとともに系統的・有機的に研究を進める。

- (1) 抗原・抗体反応に依存する光プローブの開発に関する研究
- (2) 抗体プローブの細胞へのデリバリーシステムの開発
- (3) 病態関連分子の分子機能イメージング、機能制御技術開発に関する研究
- (4) プローブの機能性の検証と応用研究

上記テーマはプローブ別に、個々に開発を進め、各段階でその機能をチェックし、次段階の応用研究(「細胞、小動物病態モデルによるプローブの有効性試験」)へ研究を進める。各テーマでは、第一段階として以下の研究方法にて研究を進める計画とした。

#### (1) 抗原・抗体反応に依存する光プローブの開発に関する研究

プローブ開発用の標準抗原として、今回、まず、腫瘍細胞(肝細胞癌)表面に表出している Dlk-1 を選択した。本プローブの基本構造は本研究グループが以前から研究を進めてきたルシフェラーゼ再構成法の技術を基盤として、“抗原認識時のみ活性化するユニークな光プローブ”の開発を進める。デザインの概要は、発光部位として、分割した N 末端/C 末端ルシフェラーゼ(Fluc-N/FLuc-C)にそれぞれ SNAP タグを結合し、また、抗体部位は、MEA(monoethanolamin)にて還元・分離し、BG(benzylguanine)を融合した形で構成されたプロトタイプを作製し、段階的に改良を加える。Fluc-N/Fluc-C 蛋白質は、それぞれ大腸菌により合成し、SDS-PAGEにて確認する。また、[Fluc-N/-C=SNAP タグ]と[抗体=BG]が結合したかどうかは、Gel filtration chromatography 法にて確認する。

(2) 抗体プローブの細胞へのデリバリーシステムの開発

高分子の細胞内動態を制御するため Liposome をベースとしたデリバリーシステムの開発に成功している (R8-Liposome : *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2008)。本研究では、光プローブの細胞内への送達にこのシステムを利用することを計画しているが、細胞質内へのプローブの脱出が促進されるように、この技術をベースとした新しいパッケージング法を確立する。これにより、光プローブを細胞質内へ速く、効率良く送達するシステムの改良を行う。

(3) 病態関連分子の分子機能イメージング、機能制御技術開発に関する研究

様々な病態を発症および進行させる責任分子に関する研究は、日々進められている。その関りと重要性が明らかになった分子は、疾患・病態の理解～診断治療にまで役立つ可能性を持っている。その可能性を確認するために、新たに着目した分子に対するプローブの開発を進める。ターゲット分子の機能解析によりその重要性を検討したのち、(1)のシステムやこれまでの研究で構築した基本機技術を応用し、新しいプローブの作製を試みる。

(4) プローブの機能性試験と応用研究

細胞・生体内における標的分子（およびその分子機能）を正確に評価するために、作製したプローブの機能を細胞、小動物内で検証する必要がある。このために、作製したプローブを細胞内に導入し、その機能を試験する。各プローブは、*in vivo* レベルで十分利用可能と考えられるシグナル強度 (s/n 比) を有するものを目指す。他のプローブ関しても同様に、ターゲット分子の発現、活性化刺激細胞などを適宜選出し、これらを利用して機能をテストする。

抗体プローブに関しては、D1k-1 に対する抗体および D1k-1 発現/非発現肝癌細胞株 (Huh-7) を用いて検討を行う。D1k-1 非発現細胞株に対して、十分なシグナル強度 (s/n=10 程度) を示すプローブ開発を目指す。十分な結果が得られない場合は、抗体の変更あるいは Fluc-N/FLuc-C の切断部位の変更等、各ポイントで改良を施す。

以上を確認の後、次の段階として「細胞、小動物病態モデルによるプローブの有効性試験」研究を進める。細胞レベルでの検討では、細胞病態モデル（急性傷害、慢性疾患モデル等）における有用性を確認する。*in vivo* レベルでの検討は、急性、慢性疾患モデルマウスを用い、病態に対する実用性の検証実験を行う。

#### 4. 研究成果

本研究は前述の研究方法を受け、テーマごとに段階的な研究を進めた。各段階を進める中で、いくつかの課題に直面したが、これらに対する解決策を講じながら、当初の研究目的遂行に向けて適切なアプローチ法を考慮して研究を進めた。本研究により得られた主な成果は、以下のとおりである。

- (1) 抗原結合時にのみ活性化される光プローブの開発と改良
- (2) 細胞質内送達技術の改良と機能性試験
- (3) ターゲット分子の機能・有用性の確認および分子機能イメージング・分子機能制御プローブの作製
- (4) 細胞でのプローブ機能性試験と細胞病態モデルにおけるプローブ検証実験

(1) 抗原結合時にのみ活性化される光プローブの開発と改良

抗原結合時にのみ活性化される新しい抗体光プローブは、研究方法に記載した方法・構造に基づいて作製を行った。

このプローブは、それぞれの抗体が同一抗原内の近傍エピトープを認識し、抗原・抗体反応が起こる際に分割（不活性化）したルシフェラーゼが再構成して活性化するようにデザインした。まず、プローブ（発光部位）タンパクは、分割したルシフェラーゼ (N/C 末端) にそれぞれ SNAP タグを結合させた。これらは電気泳動で発現を確認のち、精製を行った。一方抗体側は、ターゲットとして腫瘍細胞表面に表出している D1k-1 分子を選び、この抗体に SNAP タグに対する基質 (BG) を付加させた。上記のプローブと抗体は一式となるよう共有結合させ、精製を行った。D1k-1 抗体については、当初、モノクローナル抗体を分離した構造を検討していたが、プローブ構造をシンプルにするためポリクローナル抗体を利用することにした。精製段階では、予期せぬプローブの凝集が引き起こされ、工程の見直し、および再精製を行った。その後の検討では、作製したプローブ機能に関しては、十分なシグナル強度が得られなかったため ((4) - ①)、プローブに用いる抗体に関しても再検討を行う必要が生じた。今回新たな理論による光プローブ作製を試みてきたが、構造面でさらなる改良の余地があることが判明し、継続して検討を進めている。プローブの発光機能については、これまでの研究によりルシフェラーゼ最適な分割部位のスクリーニングシステムを既に確立しているが、抗原を認識する抗体部位と発光能検討をさらに進めることが必要であることが分かった。

(2) 細胞質内送達技術の改良と機能性試験

生きた細胞内へ抗体を送達させるシステムとしてリポソームをベースとしたシステムを利用しており、より効率よく物質を細胞質に送達するための修飾を施している。修飾は、pH感受性膜融合促進ペプチドである GALA をリポソーム表面に装着するものであり、今回、抗体搭載プローブの送達を想定して、免疫グロブリンの細胞内への導入を試みた。その結果、細胞質への抗体の送達を確認できた。また、この機能は、非常に迅速で安定していることを確認することができた。実際に (1) で作製したプローブが、本システムによって細胞内に導入できるかの検討を行える段階まで研究を進めた。

### (3) 分子機能プローブの開発・作製と分子機能の解析

本研究の研究過程において、腫瘍の形成や進行に関与する可能性の有る分子がいくつか明らかになってきた。これら分子は、本研究における新規ターゲットとなる可能性を有しているため、これら分子の病態への関わりについても検討を進めた。また、一部の分子はすでにプローブ化を行ったが、これらは、分子を標的とした診断、治療、研究に応用するための準備を進めた。

#### ①細胞死に関わる分子機序

我々はかつてより細胞死に関する研究を進めてきた。これまでは、アポトーシスを中心とした細胞死について、様々な臓器・細胞傷害との関係を研究してきた。近年、アポトーシスとは異なった新たな形態のプログラム細胞死が報告されるようになった。その中で今回、「ネクロプトーシス」細胞死に着目し、これを司る RIPK1/RIPK3 の分子機能をターゲットとして、新たな追加検討分子とした。ネクロプトーシスはプログラムされた能動的なネクロトーシス様細胞死を示すが、近年、がん疾患 (*Semin Cell Dev Biol.* 2014 35:51-6., *Immunol Cell Biol.* 2017 95:137-145.) をはじめ、種々の病態に深く関与することが明らかになりつつある。

今回、細胞内 RIP1/RIP3 分子の相互作用により活性化する発光プローブを作製し、それを肝細胞に導入したネクロプトーシス感受性肝細胞株を樹立した。本プローブも前述のルシフェラーゼ再構成システムを利用し、RIPK1/RIPK3 の相互作用が引き起こされて初めて、発光するようデザインし作製した。

#### ②細胞生存分子を制御するプローブ

細胞の生存・癌化に重要な意義を示す Akt 分子について、この分子を光照射により活性化制御させるプローブを作製している。これは、細胞膜へ移動することによって活性化するという Akt の活性化機序を利用し、光照射により、互いの親和性高める特徴を持つ植物由来光応答性分子 (CIBN と CRY2) を利用しデザインした。これを種々の細胞に安定導入し、ストレスに対する細胞の傷害抑制・生存能を制御可能であるかの試験につなげた。この分子活性化を制御することは、特に抗がん剤の薬効評価など、がんの研究面での意義が期待できる。

③病態、疾患について、近年報告がなされている分子に関して、その病態に対する重要性を確認するため、*in vitro* レベルでの解析を開始した。脂肪肝のような慢性的な病態から、高度脂肪化～NASH～線維化～がん化に至る疾患について、これらの病態を増悪させるいくつかのキー分子に着目している。これら分子機能の重要性について解析を進めている。

### (4) 細胞でのプローブ機能性試験

抗体・分子のプローブ化 ((1) および

(3) ) ののち、生きた細胞内にテスト

導入を行い、その機能性を検証した。

①抗体 (D1k) 光プローブは作製工程、および構造の見直しを行った後、Dlk-1 発現/非発現細胞に試験導入を行い、発光レベルの観察を行ったが、Dlk-1 発現細胞における発光レベルおよびプローブの s/n 比が以降の実験に供与可能なレベルに達していないことが判明した。再び構造のデザイン段階へ戻り、検討を進めた。

②細胞死 (ネクロプトーシス ; RIPK1/RIPK3) プローブは安定発現細胞株にて、既知のネクロプトーシス誘導刺激 (zVAD-fmk によるカスパーゼ阻害下の TNF $\alpha$  リガンド刺激) に確かに反応し、その他、細胞死誘導リガンド刺激 (Fas リガンド等) に対しても、十分なシグナル強度を示し、機能することが確認できた。

③Akt 活性化制御プローブは、いろいろな研究面での利用を考慮し、種々の細胞株で安定導入株を作製しているが、個々の細胞において、光照射によって Akt 活性化誘導する条件を

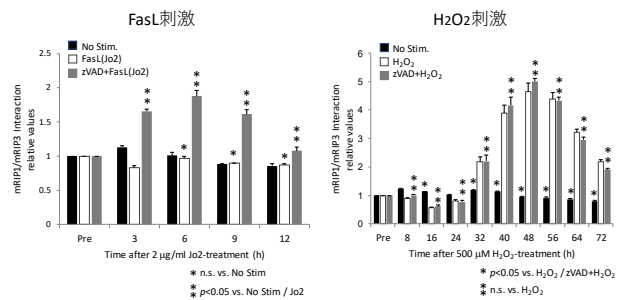


図1 リガンド (FasL) による肝細胞死はアポトーシス誘導性のカスパーゼ阻害下でのみRIP1/3を活性化(結合)によるネクロトーシスを誘導したが、酸化ストレス(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>刺激)によるネクロプトーシスは、カスパーゼ阻害に関わらず刺激後期に引き起こされた

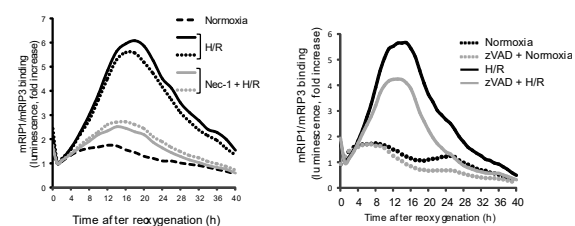


図2 低酸素/再酸素化(H/R)細胞傷害にはRIP1/3(結合)活性化依存性のネクロプトーシスが関与するが、これはカスパーゼ非依存性細胞死機序であることが明らかになった

試験し、細胞傷害が無く、分子活性を効率よく誘導する条件を検討した。

### 細胞病態モデルにおけるプローブ応用実験

機能性試験にて、その機能性が確認されたものは、実際の細胞病態モデルにて有効性を検討した。

①急性・慢性疾患や癌など、様々な病態の進行に生体内のレドックス環境が重大な影響を与えることが分かっている。まず、RIPK1/RIPK3 プローブにて、レドックス誘導性細胞死におけるネクロプトーシスのリアルタイム観察を試みた。直接的な酸化ストレスである  $H_2O_2$  刺激による細胞傷害モデルを用いたが、刺激後、アポトーシス阻害剤の非存在下で RIP1/3 の活性化がプローブの発光により確認できた。この酸化ストレス依存性ネクロプトーシスは、前述の (4) -②で観察されたリガンド依存性のそれと異なり、カスパーゼ非依存的に誘導されることが分かった (図1)。また、細胞の低酸素・再酸素化でも細胞内に酸化ストレスが産生されるが、この再酸素化時に RIPK1/RIPK3 の活性化が、やはりカスパーゼ阻害無しに、後期のタイミングで観察された (図2)。今回観察されたレドックス依存性ネクロプトーシスは、カスパーゼ依存性アポトーシスとは異なった動態を示すことが明らかになった。プローブを用いた今回の検討結果は、種々の病態に関与する細胞死は単純に制御されてはならず、様々な細胞死が目的に合った経路で、適したタイミングにより機能することで複雑に制御されていることを明らかにした。

②Akt 活性化制御プローブは、様々な細胞において、その有用性を確認することができた。青色光照射したプローブ導入肝細胞では、様々な細胞で確かに Akt の活性化 (リン酸化) が引き起こされたが、それに伴い下流シグナルの活性化も誘導された (図3)。また、この Akt 活性化制御により、細胞の生存機能が向上し、細胞傷害を低減することも明らかになった。光プローブにより、細胞内ターゲット分子の活性を制御し、内因性下流シグナルの活性化をも誘導することが可能であったが、この検討によって、Akt が細胞生存のキーとなる役割を果たしている分子であることも確認できた。

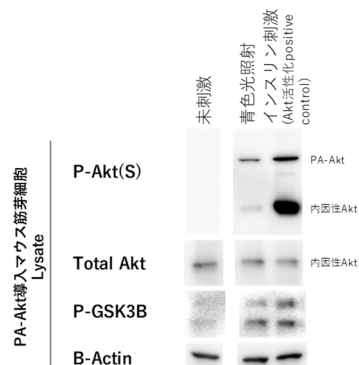


図3 青色光照射によりPA-Akt probeのリン酸化が誘導でき、内因性のAkt下流シグナル (GSK-3beta) の活性化も誘導した

本研究は、疾患・病態に深くかかわる分子をターゲットとし、抗体、分子機能、そして活性化機序を、我々独自のプローブ技術に応用し、新しい概念の光プローブの開発を目指した。研究成果であるプローブは、腫瘍を含めた種々の病態の特徴を規定する分子の動態をとらえること、また、分子自体の活性を制御し、細胞機能を制御することに成功した。この成果は細胞内・外の標的分子の生体内での動態を、非侵襲的、かつリアルタイムに観察・制御することを可能にし、イメージング技術実用化への大きな一歩となったと考えている。

また、近年明らかになりつつある様々な細胞死の解析は、生細胞におけるストレス応答として、その病理病態学的意義を明らかにすることができたが、このことは細胞死研究分野に大いに貢献したものと考えている。分子の機能を制御する技術開発を進めた研究は、疾患の治療や癌研究への応用が期待できるだけでなく、他の分子制御にも応用可能な独創的なツールであることが示唆された。

さらに、今後、抗体プローブの開発が実現化すれば、これらを適宜応用した、研究面、臨床面で利用可能な生物学的な光イメージング診断・治療、分子標的治療薬の確立に大きく貢献するものと期待している。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Junji Matsuo, Sanae Haga, Kent Hashimoto, Torahiko Okubo, Takeaki Ozawa, Michitaka Ozaki, Hiroyuki Yamaguchi.	4. 巻 65
2. 論文標題 Activation of caspase-3 during Chlamydia trachomatis-induced apoptosis at a late stage.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Can J Microbiol .	6. 最初と最後の頁 135-143
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1139/cjm-2018-0408	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Sanae Haga, Takeaki Ozawa, Naoki Morita, Mami Asano, Shigeki Jin, Yimin, Michitaka Ozaki.	4. 巻 26
2. 論文標題 Photo-Activatable Akt Probe: A New Tool to Study the Akt-Dependent Physiopathology of Cancer Cells.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncology Research	6. 最初と最後の頁 467-472
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) <a href="https://doi.org/10.3727/096504017X15040166233313">https://doi.org/10.3727/096504017X15040166233313</a>	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Haga Sanae, Kanno Akira, Ozawa Takeaki, Morita Naoki, Asano Mami, Ozaki Michitaka	4. 巻 26
2. 論文標題 Detection of Necroptosis in Ligand-Mediated and Hypoxia-Induced Injury of Hepatocytes Using a Novel Optic Probe-Detecting Receptor-Interacting Protein (RIP)1/RIP3 Binding	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncology Research Featuring Preclinical and Clinical Cancer Therapeutics	6. 最初と最後の頁 503 ~ 513
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) <a href="https://doi.org/10.3727/096504017X15005102445191">https://doi.org/10.3727/096504017X15005102445191</a>	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Haga Sanae, Yimin, Ozaki Michitaka	4. 巻 17
2. 論文標題 Relevance of FXR-p62/SQSTM1 pathway for survival and protection of mouse hepatocytes and liver, especially with steatosis	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 BMC Gastroenterol.	6. 最初と最後の頁 9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12876-016-0568-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Naoki Morita, Sanae Haga, Yoshihiro Ohmiya, Michitaka Ozaki.	4. 巻 497
2. 論文標題 Long-term ex vivo and in vivo monitoring of tumor progression by using dual luciferases.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Analytical Chemistry	6. 最初と最後の頁 24-26
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ab.2015.12.007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計27件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Mami Asano, Sanae Haga, Shiina Itashiki, Sae Kamada, Aya Mikami, Michitaka Ozaki.
2. 発表標題 Palmitate induces release of pro-inflammatory cytokines prior to cell death in mouse AML12 hepatocytes.
3. 学会等名 CSH-Asia Liver, Biology, Diseases & Cancer, (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 芳賀 早苗、森田 直樹、尾崎 倫孝
2. 発表標題 Fasリガンド/酸化ストレスによって引き起こされるプログラム細胞死の機序解析 Analysis of programmed cell death in hepatocytes induced by Fas ligand and oxidative stressw
3. 学会等名 第92回日本生化学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 尾崎 倫孝、芳賀 早苗、森田 直樹、小澤 岳昌
2. 発表標題 肝虚血・再灌流、酸化ストレスと細胞死 (臓器傷害) とその制御 -マウス肝における虚血再灌流傷害進展の分子機構 -
3. 学会等名 第72回日本酸化ストレス学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 芳賀 早苗、浅野 真未、森田 直樹、尾崎 倫孝
2. 発表標題 脂肪肝における易傷害性メカニズム解析の基礎的研究
3. 学会等名 第26回肝細胞研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 尾崎 倫孝、芳賀 早苗、森田 直樹、浜田 俊幸、小 澤岳昌
2. 発表標題 細胞・臓器の病態生理の時空間イメージングと研究・臨床への応用- 外科医が望むもの、そして今していること -
3. 学会等名 第16回医用分光学会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 芳賀 早苗、伊 敏、森田 直樹、浅野 真未、荘 敏 哲哉、尾崎 倫孝
2. 発表標題 マウス脂肪肝モデルをもちいたビルベリーの予防効果に関する検討
3. 学会等名 第39回日本肥満学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 芳賀 早苗、小澤 岳昌、森田 直樹、伊 敏、尾崎 倫孝
2. 発表標題 光による細胞生存能 (Akt/PKB分子) 制御に関する研究
3. 学会等名 第91回日本生化学会
4. 発表年 2018年



1. 発表者名 Michitaka Ozaki, Sanae Haga, Yimin.
2. 発表標題 Relevance of FXR-p62/SQSTM1 pathway for survival and protection of mouse hepatocytes and liver with steatosis.
3. 学会等名 IBD and Liver: East Meets West (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 芳賀 早苗、菅野 憲、小澤 岳昌、森田 直樹、浅野 真未、伊 敏、尾崎 倫孝
2. 発表標題 発光プローブによるプログラム細胞死(アポトーシス、ネクロプトーシス)動的解析の試み
3. 学会等名 第27回日本Cell Death学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 芳賀 早苗、菅野 憲、小澤 岳昌、森田 直樹、浅野 真未、尾崎 倫孝
2. 発表標題 レドックスが制御するネクローシス型細胞死(ネクロプトーシス)の光プローブによる動的解析
3. 学会等名 第25回肝細胞研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 尾崎 倫孝, 芳賀 早苗
2. 発表標題 光プローブをもちいたプログラム細胞死(アポトーシス、ネクロプトーシス)の動的解析
3. 学会等名 第22回日本がん分子標的治療学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松尾 淳司、芳賀 早苗、大久保 寅彦、中村 真二、小澤 岳昌、尾崎 倫孝、山口 博之
2. 発表標題 カスパーゼ3プロローブ発現細胞を用いたクラミジア感染宿主細胞内のアポトーシス制御機構の探索
3. 学会等名 ConBio2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 芳賀 早苗、菅野 憲、小澤 岳昌、森田 直樹、浅野 真未、伊 敏、尾崎 倫孝
2. 発表標題 肝細胞におけるレドックス依存性ネクロトーシスの動態解析
3. 学会等名 ConBio2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 芳賀 早苗、荘巖 哲哉、伊 敏、森田 直樹、浅野 真未、尾崎 倫孝
2. 発表標題 マウス脂肪化肝細胞・脂肪肝に対するビルベリーの抑制効果の検討
3. 学会等名 第38回日本肥満学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 尾崎 倫孝、芳賀 早苗、伊 敏
2. 発表標題 肝核内受容体FXRはp62/SQSTM1およびSHPを經由して、それぞれ抗酸化・細胞保護効果、脂肪化抑制効果を示す
3. 学会等名 第24回肝細胞研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 芳賀 早苗、荘巖 哲哉、伊 敏、森田 直樹、浅野 真未、尾崎 倫孝
2. 発表標題 脂肪化肝細胞・脂肪肝に対するビルベリーの効果とその機序の検討
3. 学会等名 第24回肝細胞研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 芳賀 早苗、菅野 憲、小澤 岳昌、尾崎 倫孝
2. 発表標題 肝細胞におけるプログラム細胞死(アポトーシス、ネクロプトーシス)の動的解析 Dynamic analysis of apoptotic and necroptotic death of hepatocytes with optical probes
3. 学会等名 第39回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 尾崎倫孝、芳賀早苗、小澤岳昌、森田直樹、浜田俊幸
2. 発表標題 光技術を用いた臓器・細胞機能評価と制御の可能性
3. 学会等名 第43回日本臓器保存生物医学会学術集会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 尾崎 倫孝、芳賀 早苗、森田 直樹
2. 発表標題 FXRを起点とした脂肪肝傷害抑制と 脂肪化改善の機序
3. 学会等名 第25回日本肝臓医生物学研究会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 尾崎 倫孝、芳賀 早苗、小澤 岳昌、山田 勇磨
2. 発表標題 光プローブをもちいた時空間的病態解析と積極的病態制御の試み
3. 学会等名 第71回日本消化器外科学会総会（招待講演）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Naoki Morita, Sanae Haga, Yoshihiro Ohmiya, Michitaka Ozaki
2. 発表標題 Long-term ex vivo and in vivo monitoring of tumor progression by using dual luciferases.
3. 学会等名 19th International Symposium on Bioluminescence & Chemiluminescence (ISBC2016) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Sanae Haga, Takeaki Ozawa, Naoki Morita, Mami Asano, James Remington, Michitaka Ozaki.
2. 発表標題 Optical evaluation and monitoring of oxidative stress & damage in vivo.
3. 学会等名 19th International Symposium on Bioluminescence & Chemiluminescence (ISBC2016) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 芳賀 早苗、菅野 憲、小澤 岳昌、尾崎 倫孝
2. 発表標題 Evaluation of necroptotic cell death by monitoring RIP1/RIP3 interaction in hepatocytes. (肝細胞におけるRIP1/RIP3結合能のモニタリングによるネクロプトーシス評価の試み)
3. 学会等名 BMB2015
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 尾崎 倫孝、芳賀 早苗、森田 直樹、伊 敏
2. 発表標題 p62/SQSTM1 を基軸とした新たな肝臓・肝細胞保護・機能維持法の探索
3. 学会等名 第42回日本臓器保存生物医学会学術集会
4. 発表年 2015年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考