

平成 22 年 5 月 20 日現在

研究種目：特定領域研究

研究期間：2005～2009

課題番号：17014078

研究課題名（和文）がん組織におけるリンパ管・血管新生の共通分子機構

研究課題名（英文）Identification of molecular mechanisms underlying lymphangiogenesis and angiogenesis in tumor progression and metastasis

研究代表者

尾池 雄一(OIKE YUICHI)

熊本大学・大学院生命科学研究部・教授

研究者番号：90312321

研究成果の概要(和文): がんの進展・転移状況は、その予後を大きく規定する。腫瘍内の血管・リンパ管新生は、がんの進展・転移に果たす役割は大きいため、その分子機構を解明することは、がん制御に重要不可欠な研究である。本研究により、腫瘍原発巣の微小環境の変化でアンジオポエチン様因子 2 発現が著明に誘導され、腫瘍血管・リンパ管新生促進などを介してがん進展・転移を促進させること、その制御ががん転移の新規治療法開発に貢献できる可能性を明らかにした。

研究成果の概要(英文): Despite intense effort, strategies designed to inhibit tumor cell metastasis have been unsuccessful because of lack of understanding of mechanisms underlying the process. Here we report that increases in expression and secretion of angiopoietin-like protein 2 (Angptl2) by primary tumors are highly correlated with the frequency of tumor metastasis both in patients and in tumor cell-implanted mouse models. Tumor cell-derived Angptl2 accelerates metastasis by activating tumor angiogenesis and lymphangiogenesis. Angptl2 expressed in tumor cells was induced by hypoxia and undernutrition, suggesting that the tumor microenvironment induces a tumor cell-derived Angptl2 signal that promotes metastasis. Conversely, targeted deletion of Angptl2 in tumor cells significantly decreased metastasis in tumor cell-implanted mouse models. Based on the present findings we propose that Angptl2 functions as a key regulator of tumor metastasis. These studies could form the basis of new treatment strategies to antagonize tumor metastasis.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2005 年度	8,400,000	0	8,400,000
2006 年度	10,100,000	0	10,100,000
2007 年度	10,100,000	0	10,100,000
2008 年度	10,100,000	0	10,100,000
2009 年度	10,100,000	0	10,100,000
総計	48,800,000	0	48,800,000

研究分野：循環器内科学・血液内科学

科研費の分科・細目：

キーワード：リンパ管、血管新生、がん、がん転移

1. 研究開始当初の背景

(1)がん原発組織が増大していく過程では、がん細胞に酸素や栄養を十分に供給する腫瘍栄養血管が形成されることが必須である。この腫瘍栄養血管は、生理的な組織の構築過程と同様、既存の血管から新しい血管の分枝が伸長していく、いわゆる血管新生と呼ばれる過程で構築されていく。しかし、腫瘍内と、正常組織内で血管新生により構築された血管を比較すると、正常組織内では、血管内皮細胞が壁細胞に覆われた安定な構造を呈するのに対して、腫瘍内では壁細胞の内皮細胞への裏打ちが多くの血管で欠損している。また通常の血管ではほとんど観察されない蛇行性を示す等、腫瘍内で形成された血管は、通常の血管とは異なる特徴を示す。また、腫瘍組織内においても、腫瘍周辺部位と、腫瘍中心部では血管の成熟度が大きく異なっており、抗癌剤などの薬剤の感受性に対する考慮すべき現象の一つとして、血管成熟化の機序を明らかにすることが重要と考えられている。また近年、腫瘍の転移においては、血行性転移に加え、リンパ節転移において腫瘍内に形成されるリンパ管がリンパ行性転移重要な役割を担っていることが示唆されてきており、腫瘍形成における血管およびリンパ管新生の制御機構の解明において、新規分子の単離やその機能解析をはじめ、がん治療に発展しうる研究が重要不可欠と考えられている。研究開始当初の背景としては、血管研究に比較して、リンパ管研究は、細胞株や特異的抗体等の研究に必要なインフラが整備されていないという大きな問題点があった。

2. 研究の目的

がんの増大・進展・転移の中心的役割を果たしている『血管新生』『リンパ管新生』に着目し、がん組織におけるリンパ管・血管新生の共通の分子機構を解明しその制御による新規治療法開発につながる基盤研究を行う。

(1) 研究開始当初の背景としては、血管研究に比較して、リンパ管研究は、細胞株や特異的抗体等の研究に必要なインフラが整備されていないという大きな問題点があった。本研究開始前に、その問題を解決するために、我々は、リンパ管内皮細胞特異的分子であるマウス LYVE-1 (Lymphatic vessel endothelial hyaluronan receptor-1) に対するモノクローナル抗体の作成に成功していた。本研究では、抗 LYVE-1 モノクローナル抗体を用いて純化、単離したリンパ管内皮細胞の解析を行い、血管新生・リンパ管新生には共通の分子機構の探索、及び我々が血管研究でその機能を解明してきた Tie2 受容体 / アンジオポエチンシグナルがリンパ管新生でも機能しているかどうかを検討することを目的とした。

(2)リンパ管研究に必要なリンパ管内皮細胞株を得るために、ヒトリンパ管腫よりリンパ管内皮細胞の細胞株樹立を目指すことを目的とした。

(3) 本研究開始前に我々は、アンジオポエチンに構造上類似した機能未知のアンジオポエチン様因子ファミリー分子(Angpt1)の同定に成功していた。また、これらの分子の中に、血管新生制御作用を有するものがあることを見出していた(PNAS 2003, Cancer Res 2003, Blood 2004)。本研究では、Angpt1の『血管新生』『リンパ管新生』における機能解析を行い、そのシグナル及び発現制御による腫瘍増殖、浸潤及び転移抑制が可能であるか検討することを目的とした。

(4)様々な再生組織においても血管新生は重要であるが、そのソースとなる細胞の多くは、骨髄細胞由来であることが示唆され始めていた。また、我々は、コピキチンリガーゼ Fbxw7 が、血管内皮細胞の動脈・静脈への分化に重要であることを報告していた(J Biol Chem 2004)。本研究では、骨髄由来動脈・静脈血管内皮細胞のがんの増大・進展・転移への貢献の検討を行うことを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 抗 LYVE-1 モノクローナル抗体を用いて蛍光細胞分離装置 (FACS) を行い、マウス胎児より発生過程でのリンパ管内皮細胞と血管内皮細胞を各々純化、単離し、これまで血管新生で重要な機能を果たすことが報告されている因子、シグナルに関して、リンパ管内皮細胞にも発現しているかどうか検討し、リンパ管・血管新生の共通の分子候補を抽出する。その中で、機能が解明されていない分子を選択し、さらにリンパ管内皮細胞における機能解析を行う。

(2) ヒトリンパ管腫症例のリンパ管腫摘出症例からヒトリンパ管内皮細胞株の樹立を行い、さらに不死化リンパ管内皮細胞の細胞株樹立を行う。

(3) アンジオポエチン様因子ファミリー分子(Angpt1)の遺伝子改変マウスを作製し、『血管新生』『リンパ管新生』における機能解析を行う。また、各臓器のヒトがん細胞株での発現を検討する。また、関連が強く示唆されるがん細胞株においては、in vitroでのAngpt1の機能解析、免疫不全マウスを用いた細胞株の移植実験を行い、in vivoでの腫瘍増殖、浸潤及び転移におけるAngpt1の機能解析を行い、そのシグナル及び発現制御による腫瘍増殖、浸潤及び転移抑制が可能であるか検討する。

(4) 骨髄由来動脈・静脈血管内皮細胞のがんの増大・進展・転移への貢献の検討を行うことを目的にコピキチンリガーゼ Fbxw7 の骨髄細胞特異的

遺伝子欠損マウスを作製し、がん細胞移植モデルを用いて骨髄由来動脈・静脈血管内皮細胞のがんの増大・進展・転移への貢献の検討を行う。

4. 研究成果

(1) 抗 LYVE-1 モノクローナル抗体を用いて蛍光細胞分離装置 (FACS) を行い、マウス胎児より発生過程でのリンパ管内皮細胞と血管内皮細胞を各々純化、単離し、今まで血管系で重要と考えられていたシグナルの受容体 (VEGFR1, VEGFR2, TIE2) などが LYVE-1 陽性のリンパ管内皮細胞にも同等量発現していることを見出した (図 1)。これらの結果から、血管新生・リンパ管新生には共通の分子機構があるが明らかとなった。特に、Tie2 受容体 / アンジオポエチンシグナルがリンパ管新生にも重要であることを明らかにした (図 2) (Morisada et al. Blood 2005, Tammela et al. Blood 2005, Hamaguchi et al. Blood 2006)。

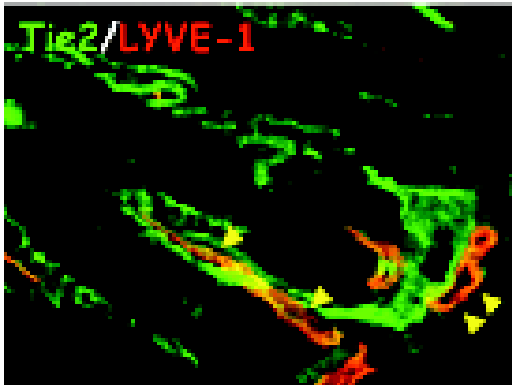


図 1 Tie2 はリンパ管内皮細胞に発現する。

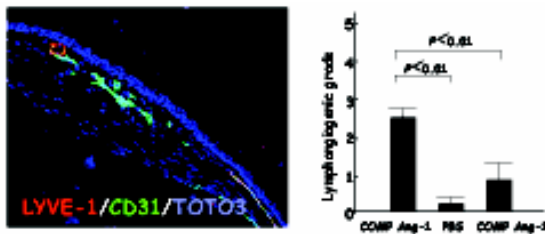


図 2 Tie2 受容体 / アンジオポエチンシグナルはリンパ管新生を誘導する

さらに、アンジオポエチンの特異的受容体である TIE2 の可溶性受容体 (アンジオポエチントラップ) を作成し、マウスへの腫瘍移植実験に投与したところ、投与群は対照群に比較し腫瘍の増殖が軽度であることを確認しており、アンジオポエチンシグナルを介した血管、リンパ管新生が腫瘍増殖に寄与しており、治療標的になる可能性を見出した。

(2) ヒトリンパ管腫よりヒトリンパ管内皮細胞の細胞株樹立に成功し (図 3)、血管研究に比較し研究の手法が極めて少ないリンパ管研究のインフラ整備に貢献できた。

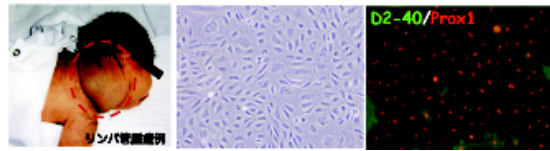


図 3 ヒトリンパ管腫より樹立したヒトリンパ管内皮細胞

(3) アンジオポエチン様因子 (Angpt1) ファミリーとがんに関する研究で平成 17 年度に Angpt12 がある種のがん細胞株で発現が亢進していること、化学物質による誘導で生じるがんでもその発現が誘導されることを見出し、平成 18 年度に生物学的作用として血管新生作用、リンパ管新生作用、単球遊走能促進を示すこと、トランスジェニックマウスを用いたマウス個体での過剰発現により、単球の接着及び透過性の亢進した病的な血管 (図 4)、径の拡大したリンパ管 (図 5) が誘導されることを見出した。

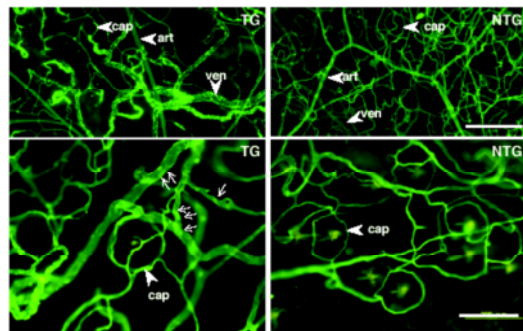


図 4 レクチン染色で描出された Angpt12 によって誘導された病的血管

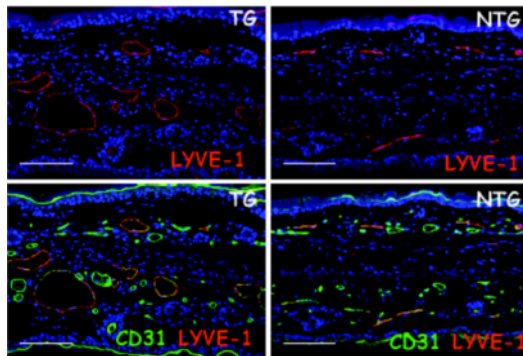


図 5 Angpt12 によって誘導された拡大した LYVE-1 陽性リンパ管

平成 19 年度にはヒトのがんでの発現が検討できるように複数の抗体を作製した。作製した抗体は、免疫染色に使用できるだけでなく、組み合わせにより ELISA 法にて濃度を定量的に測定できることを確認した。我々は、乳がん患者、肺がん患者における血清 ANGPTL2 値を測定し、両がん患者とも、がん細胞が原発巣にとどまらず、周辺他臓器に浸潤、遠隔他臓器に転移した進行がん症例では、健常人と比較して血清 ANGPTL2 値が有意 (P 値 < 0.05) に高値であることを見出した。また乳がん症例において、化学療法治療前後の経過におけ

る血清 ANGPTL2 値の変化を検討したところ、診断時は高値であった血清 ANGPTL2 値が化学療法後のがん細胞の消失に伴い低下した。しかしながら、遠隔臓器への転移として再発した際に、血清 ANGPTL2 値は再上昇した。これらの結果より、血清 ANGPTL2 値は、がんの進行度と密接に関連しており、新規がん転移診断マーカーとして有用である可能性が示唆された(特許申請中)。これまで、ANGPTL2 の発現は、低酸素や酸化ストレスなどの刺激により上昇することを報告していたが、本研究により ANGPTL2 の発現調節にはがん微小環境ストレスによって誘導される転写因子群が重要であることを明らかにした(論文投稿中)。次に、低転移性肺がん細胞株とその亜株である高転移性肺がん細胞株を用いてマウス担がんモデルを作成し解析を行ったところ、高転移性株を移植した腫瘍細胞は大部分が ANGPTL2 陽性細胞であるのに対し、低転移性株では、ANGPTL2 陽性細胞の占める割合が高転移性株と比較して有意に低値であり、ANGPTL2 陽性細胞が高転移性を示す可能性が示唆された。この可能性を検証するために ANGPTL2 持続高発現肺がん細胞株を作製し、マウス担がんモデルを作成したところ、コントロール株と比較して肺転移能、リンパ節転移能が増強され、逆に ANGPTL2 をノックダウンした細胞株では転移が抑制されていた(論文投稿中)。以上より、我々は、ANGPTL2 が、がん細胞進展・転移の促進因子であることを明らかにした。

(4) 以前我々が血管内皮細胞の動脈・静脈への分化に重要であることを報告している(J Biol Chem 2004)細胞周期を抑制的に制御するユビキチンリガーゼ Fbxw7 の骨髄細胞特異的遺伝子欠損マウスを作製し、がん細胞移植モデルを用いて骨髄由来動脈・静脈血管内皮細胞のがんの増大・進展・転移への貢献の検討を試みる計画を行った。予想外 Fbxw7 骨髄細胞特異的欠損マウスは、約半数が T 細胞性急性リンパ性白血病(T-ALL)を発症したため、目的の解析は行えなかった。しかし、このマウスの白血病細胞は、正常マウスに移植すると同様の白血病を繰り返しひきおこすことから、その中に白血病幹細胞が存在することが示唆された。さらに日本人の T 細胞性急性リンパ性白血病(T-ALL)の 44 症例中 8 症例で FBXW7 の遺伝子変異が存在することも確認し、Fbxw7 が造血幹細胞を細胞周期の静止期にとどめ、過剰な細胞分裂に伴う造血幹細胞の枯渇を未然に防いでいるとともに白血病発症を阻止する安全弁としても機能していることを報告した(Genes Dev 2008)。

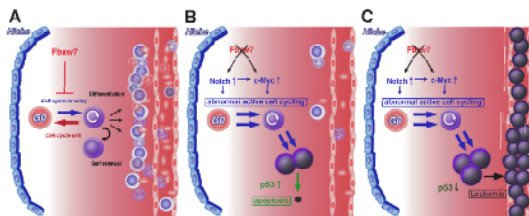


図 Fbxw7 が正常造血維持と白血病発症抑制に働く機序

A) Fbxw7 は細胞周期を促進する分子を抑制することによって静止状態にある造血幹細胞の維持に

働いている。B) Fbxw7 が欠損した造血幹細胞では細胞周期を促進する分子が分解されずに蓄積するため、細胞周期が過剰に亢進する。この細胞周期が過剰に亢進した異常な細胞は p53 に依存したアポトーシスにより排除され、その結果、造血幹細胞数が著明に減少し造血が維持されなくなる。C) Fbxw7 が欠損した血液細胞では p53 の不活化が高頻度で認められる。そのため細胞周期が過剰に亢進した異常な造血幹-前駆細胞の中からアポトーシスによる細胞死を逃れる細胞が出現し、白血病をひきおこすと考えられる。

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 22 件)

- 1) Heishi T., Hosaka T., Suzuki Y., Miyashita H., Oike Y., Takahashi T., Nakamura T., Arioka S., Mitsuda Y., Takakura T., Hojo K., Matsumoto M., Yamauchi C., Ohta H., Sonoda H. & Sato Y.: Endogenous angiogenesis inhibitor vasohibin1 exhibits broad-spectrum antilymphangiogenic activity and suppresses lymph node metastasis. *Am J Pathol* 176:1950-1958, 2010 査読有
- 2) Okada T., Tsukano H., Endo M., Tabata M., Miyata K., Kadomatsu T., Miyashita K., Senba K., Nakamura E., Tsukano M., Mizuta H. & Oike Y.*: Synoviocyte-derived Angiopoietin-like protein 2 contributes to synovial chronic inflammation in rheumatoid arthritis. *Am J Pathol* 176:2309-2319, 2010 査読有
- 3) Oike Y.* & Tabata M.: Angiopoietin-like proteins: potential therapeutic targets for metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Circ J* 73:2192-2197, 2009 査読有
- 4) Shinriki S., Jono H., Ota K., Ueda M., Kudo M., Ota T., Oike Y., Endo M., Ibusuki M., Hiraki A., Nakayama H., Yoshitake Y., Shinohara M. & Ando Y.: Humanized anti-Interleukin-6 receptor antibody suppresses tumor angiogenesis and in vivo growth of human oral squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 15:5426-5434, 2009 査読有
- 5) Tabata M., Kadomatsu T., Fukuhara S., Miyata K., Ito Y., Endo M., Urano T., Zhu HJ., Tsukano H., Tazume H., Kaikita K., Miyashita K., Iwakaki T., Shimabukuro M., Sakaguchi K., Ito T., Ando Y., Ogawa H., Mochizuki N., Itoh H., Suda T. & Oike Y.*: Angiopoietin-like protein 2 promotes chronic adipose tissue inflammation and obesity-related systemic insulin resistance. *Cell Metab* 10:178-188, 2009 査読有
- 6) Harada K., Yamazaki T., Iwata C., Yoshimatsu Y.,

- Sasea H., Mishima K., Morishita Y., Hirashima M., Oike Y., Suda T., Miura N., Watabe T. & Miyazono K.: Identification of targets of Prox1 during in vitro vascular differentiation from embryonic stem cells: functional roles of Hoxd8 in lymphangiogenesis.
J Cell Sci 122:3293-3230, 2009 査読有
- 7) Hato T., Tabata M. & Oike Y.*: The role of angiopoietin-like proteins (Angptl1) in angiogenesis and metabolism.
Trends Cardiovasc Med 18:6-14, 2008 査読有
- 8) Urano T., Ito Y., Akao M., Sawa T., Miyata K., Tabata M., Morisada T., Hato T., Kadomatsu T., Yano T., Yasunaga K., Shibata R., Murohara T., Akaike T., Tanihara H., Suda T. & Oike Y.*: Angiopoietin-related growth factor enhances blood flow via activation of the ERK1/2-eNOS-NO pathway in a mouse hind-limb ischemia model.
Arterioscler Thromb Vasc Biol 28:827-834, 2008 査読有
- 9) Matsuoka S., Oike Y.*, Onoyama I., Iwama A., Arai F., Takubo K., Mashimo Y., Oguro H., Nitta E., Ito K., Miyamoto K., Yoshiwara H., Hosokawa K., Nakamura Y., Gomei Y., Iwasaki H., Hayashi Y., Matsuzaki Y., Nakayama K., Ikeda Y., Hata A., Chiba S., Nakayama K. & Suda T.: Fbxw7 acts as a critical fail-safe against premature loss of hematopoietic stem cells and development of T-ALL.
Genes Dev 22:986-991, 2008 査読有
- 10) Cho CH., Jun Koh Y., Han J., Sung HK., Jong Lee H., Morisada T., Schwendener RA., Brekken RA., Kang G., Oike Y., Choi TS., Suda T., Yoo OJ. & Koh GY.: Angiogenic role of LYVE-1-positive macrophages in adipose tissue.
Circ Res 100:e47-57, 2007 査読有
- 11) Mishima K., Watabe T., Saito A., Yoshimatsu Y., Imaizumi N., Masui S., Hirashima M., Morisada T., Oike Y., Araie M., Niwa H., Kubo H., Suda T. & Miyazono K.: Prox1 induces lymphatic endothelial differentiation via integrin $\alpha 9$ and other signaling cascades.
Mol Biol Cell 18:1421-1429, 2007 査読有
- 12) Taniguchi K., Kohno R., Ayada T., Kato R., Morisada T., Oike Y., Yonemitsu Y., Maehara Y. & Yoshimura, A.: Spreds are essential for embryonic lymphangiogenesis by regulating vascular endothelial growth factor receptor-3 signaling.
Mol Cell Biol 27:4541-4550, 2007 査読有
- 13) Morisada T., Kubota Y., Urano T., Suda T. & Oike Y.*: Angiopoietins and Angiopoietin-like proteins in angiogenesis.
Endothelium 13:71-79, 2006 査読有
- 14) Haraguchi I., Morisada T., Azuma M., Murakami K., Kuramitsu M., Mizukami T., Ohbo K., Yamaguchi K., Oike Y., Dumont DJ. & Suda T.: Loss of Tie2 receptor compromises embryonic stem cell-derived endothelial but not hematopoietic cell survival.
Blood 107:1207-1213, 2006 査読有
- 15) Odaka C., Morisada T., Oike Y. & Suda T.: Distribution of lymphatic vessels in mouse thymus: immunofluorescence analysis.
Cell Tissue Res 325:13-22, 2006 査読有
- 16) Takayanagi S., Hiroshima T., Yamazaki S., Nakajima T., Morita Y., Usui J., Eto K., Motohashi T., Shiomi K., Keino-Masu K., Oike Y., Mori S., Yoshida N., Iwama A. & Nakakuchi H.: Genetic marking of hematopoietic stem and endothelial cells: identification of the Tmsp gene encoding a novel cell-surface protein with the thrombospondin-1 domain.
Blood 107:4317-4325, 2006 査読有
- 17) Sung HK., Morisada T., Cho CH., Oike Y., Lee J., Sung EK., Chung JH., Suda T. & Koh GY.: Intestinal and peri-tumoral lymphatic endothelial cells are resistant to radiation-induced apoptosis.
Biochem Biophys Res Commun 345:545-551, 2006 査読有
- 18) Morisada T., Oike Y.*, Yamada Y., Urano T., Akao M., Kubota Y., Maekawa H., Kimura Y., Ohmura M., Miyamoto T., Nozawa S., Koh GY., Alitalo K. & Suda T.: Angiopoietin-1 promotes LYVE-1-positive lymphatic vessel formation.
Blood 105:4649-4656, 2005 査読有
- 19) Tarmela T., Saaristo A., Lohela M., Morisada T., Tornberg J., Norrmén C., Oike Y., Pajusola K., Thurston G., Suda T., Ylä-Herttuala S. & Alitalo K.: Angiopoietin-1 promotes lymphatic sprouting and hyperplasia.
Blood 105:4642-4648, 2005 査読有
- 20) Yuasa H.#, Oike Y.# *, Iwama A., Nishikata I., Sugiyama D., Perkins A., Mucenski ML., Suda T. & Morishita K. (# equally contributed): Oncogenic transcription factor Evi-1 regulates hematopoietic stem cell proliferation through GATA-2 expression.
EMBO J 24:1976-1987, 2005 査読有
- 21) Kubota Y., Oike Y.*, Satoh S., Tabata Y., Niikura Y., Morisada T., Akao M., Urano T., Ito Y., Miyamoto T., Nagai N., Koh GY., Watanabe S. & Suda T.: Cooperative interaction of Angiopoietin-like proteins 1 and 2 in zebrafish vascular development.
Proc Natl Acad Sci USA 102:13502-13507, 2005 査読有
- 22) Kubota Y., Oike Y.*, Satoh S., Tabata Y., Niikura Y., Morisada T., Akao M., Urano T., Ito Y., Miyamoto T., Watanabe S. & Suda T.: Isolation and expression patterns of genes for three angiopoietin-like proteins, Angptl1, 2 and 6 in zebrafish.

[学会発表](計10件)

- 1) 第32回日本分子生物学会総会
(平成21年12月9日-12日、パシフィコ横浜)
尾池雄一
ワークショップ「Chronic inflammation: molecular basis of lifestyle-related disease and cancer (慢性炎症:生活習慣病・癌に共通する基盤病態)」
演題名; Roles of ANGPTL2 in chronic inflammation and life-style related diseases ("慢性炎症" の鍵因子 ANGPTL2 と生活習慣病・癌の病態生理)
- 2) 第82回日本生化学会大会
(平成21年10月21日-24日、神戸ポートアイランド) 尾池雄一
シンポジウム「生命科学における血管新生研究のインパクト/ Regulation of Angiogenesis -Physiology and Pathology」
演題名;血管新生因子 ANGPTL ファミリー研究の最前線
- 3) 第68回日本癌学会学術総会
(平成21年10月1日-3日、パシフィコ横浜)
尾池雄一
シンポジウム「Tumor angiogenesis and lymphangiogenesis 腫瘍血管・リンパ管新生」
演題名;がん浸潤・転移におけるアンジオポエチン様因子の機能解析
- 4) 第29回日本炎症・再生医学会
(平成20年7月8日-10日、東京都・都市センターホテル) 尾池雄一
シンポジウム「モデル動物を使った血管・リンパ管発生メカニズム」
演題名;アンジオポエチン様因子(ANGPTL)と血管・リンパ管
- 5) THE U.S.-JAPAN COOPERATIVE CANCER RESEARCH
(平成20年3月19日-21日、京都)
尾池雄一
ワークショップ「Lymphangiogenesis」
演題名; Roles of Angiopoietins and Angiopoietin-like proteins (Angptls) in angiogenesis and Lymphangiogenesis
- 6) 第15回日本血管生物医学学会学術大会
(平成19年11月29日-30日、九州大学)
尾池雄一
シンポジウム「リンパ管発生・新生制御機構の解明」
演題名;アンジオポエチンファミリーとリンパ管・血管-リンパ管・血管標的抗がん療法を目指して-
- 7) 4th Korea-Japan Joint Symposium on Vascular Biology
(December 14-15, 2006, Tokyo, Japan)
Symposium New approach for vascular biology」
Yuichi Oike,

演題名; Pleiotropic effects of angiopoietin-like proteins (Angptls)

- 8) 第65回日本癌学会
(平成18年9月28-30日、パシフィコ横浜)
シンポジウム「がん細胞の特性-接着、浸潤、転移」
尾池雄一、森定徹、羽藤 泰
演題名;アンジオポエチンファミリーと血管・リンパ管-血管・リンパ管標的療法を目指して-
- 9) XIVth International Vascular Biology meeting
(平成18年6月6-10日、Noordwijkerhout, Netherlands) Symposium
Yuichi Oike
演題名; Roles of Angiopoietin-like proteins (Angptls) in angiogenesis
- 10) 第28回日本分子生物学会
(平成17年12月7-10日、福岡・国立病院機構九州医療センター)
ワークショップ「リンパ管の分子生物学」
尾池雄一、森定徹、須田年生
演題名;リンパ管形成の分子基盤解明

[産業財産権]

出願状況(計2件)

- 1) 特願 2009-228033
発明の名称: 癌治療剤
出願日: 2009.9.30
出願人: 熊本大学
発明者: 尾池雄一 他1名
種類: 特許
国内外の別: 国内
- 2) 特願 2008-285006
発明の名称: 生活習慣病及び/又は癌の診断剤
出願日: 2008.11.6
出願人: 熊本大学
発明者: 尾池雄一 他6名
種類: 特許
国内外の別: 国内

[その他]

ホームページ等

<http://molegene.kumamoto-u.ac.jp/>

6. 研究組織

- (1) 研究代表者
尾池 雄一(OIKE YUICHI)
熊本大学・大学院生命科学研究部・教授
研究者番号: 90312321
- (2) 研究分担者
森定 徹(MORISADA TOORU)
慶応義塾大学・医学部・助教
研究者番号: 70317923
(H17-19)