

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6月19日現在

機関番号：34417

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2010～2012

課題番号：22390153

研究課題名（和文）

リン酸化 Smad を介する肝発癌機構の遺伝子改変マウスを用いた解明

研究課題名（英文）

Mechanisms of liver carcinogenesis through phospho-Smad by gene-targeted mice

研究代表者

松崎 恒一（MATSUZAKI KOICHI）

関西医科大学・医学部・准教授

研究者番号：70278638

研究成果の概要（和文）：これまで我々は、『ウイルス性慢性肝疾患における癌化過程では、肝細胞が癌抑制シグナルから癌化・線維化シグナルへ変遷するため発癌しやすい環境が形成される』と報告した。そこで今回我々は、かかる癌化シグナルが癌抑制シグナルに回帰するかを、発癌抑止、肝線維化の改善、さらに生命予後の延長と合わせて検討した。

研究成果の概要（英文）：During progression of chronic liver diseases, chronic inflammation together with somatic mutations shifts hepatocytic phospho-Smad signaling from tumor-suppression to fibro-carcinogenesis, accelerating liver fibrosis and increasing risk of liver cancer. Patients with mild fibrosis respond effectively to therapy by successfully switching Smad phospho-isoform signaling from fibro-carcinogenesis to tumor-suppression, while other therapy responders with advanced liver fibrosis do not (Cytokine & Growth Factor Review *in press*; Hepatology Research *Epub ahead of print*).

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	6,200,000	1,860,000	8,060,000
2011年度	5,500,000	1,650,000	7,150,000
2012年度	2,100,000	630,000	2,730,000
年度			
年度			
総計	13,800,000	4,140,000	17,940,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・消化器病学

キーワード：TGF- β , Smad, Liver fibrosis, Carcinogenesis

1. 研究開始当初の背景

多細胞生物では、巧みな細胞間のシグナル伝達によりその恒常性が維持されている。細胞外から細胞内へ、そして細胞質から核へのシグナル伝達カスケードに働く個々の分子は、細胞機能の調節に欠くことのできないものであり、そのわずかな異常は各種疾患の原因となる。正常上皮細胞での増殖に関わるシグナル伝達は、細胞増殖を抑制し、アポトーシスを誘導する Transforming Growth Factor (TGF)- β シグナルによって厳密に制御されている。しかしこの癌抑制シグナルが破綻すると、Ras 遺伝子を含む細胞増殖に関わる遺伝

子の変異が前癌段階細胞に多段階的に蓄積し、無秩序な増殖性を示す早期癌が形成される。進行癌になると、TGF- β シグナルは細胞増殖シグナルと協調して癌細胞に働き、自律的増殖能、浸潤・転移能など悪性化に伴う形質の獲得を積極的に促すと考えられている。

2. 研究の目的

まずTGF- β シグナル伝達に関する最新の知見を総括し、機能多様性の分子メカニズムを概説する。更に、ヒト肝発癌過程におけるTGF- β シグナルの変遷を紹介するとともに、病的TGF- β シグナルを標的とした肝発癌制御

の可能性について展望する。

本実験は、治療前後の患者肝組織中の Smad リン酸化程度を調べる部分と、遺伝子改変動物を用いた基礎的実験とがある。現在、後半の基礎実験を進行中であるが、臨床で得られた知見と合わせて考察したい。

3. 研究の方法

(1) 症例

慢性ウイルス性肝疾患組織 560 症例を線維化 (F1-F4) に分けて、Smad リン酸化程度を免疫組織化学染色、新たに作成した単クローン抗体を用いたサンドイッチ ELISA で測定した。

肝細胞の Smad リン酸化が低い群と高い群に分けてみた。この 2 群間で肝生検後 12 年の間に発癌が見られたか否か調べた。

(2) 肝細胞特異的 Smad3 ノックアウトマウスにリン酸化部位を欠く Smad3 を発現するトランスジェニックマウスの作成

内因性 Smad3 の影響を受けずにリン酸シグナルを肝細胞特異的に阻害するマウスを作成中。本マウス肝組織におけるシグナルは、病理組織学的に解析し、発癌率と合わせて検討する。細胞生物学的意義は、DNA 合成能とアポトーシス誘導能を指標に調べる。

4. 研究成果

(1) Smad リン酸化アイソフォーム

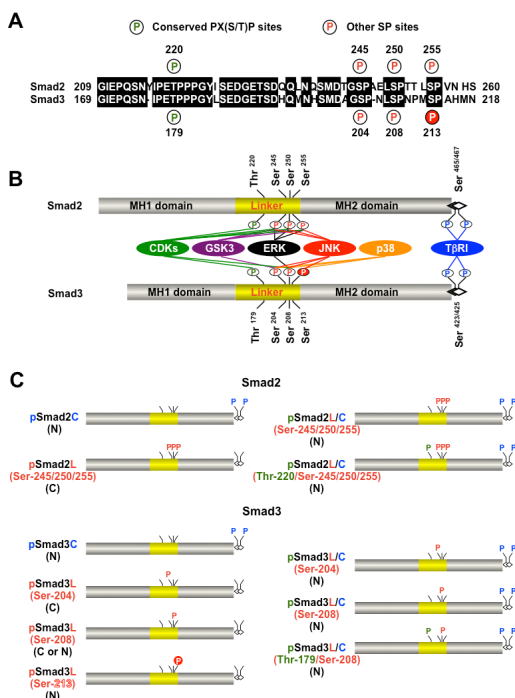


図 1 Smad リン酸化アイソフォーム

TGF- β シグナルは、主に Smad と呼ばれる転写因子によって伝達される。Smad は哺乳類では 8 種類の存在が知られているが、その機

能によってシグナル特異的 Smad2 ならびに Smad3, 共有型 Smad4 および抑制型 Smad7 に分類される。これらの Smad は、Smad ファミリー間で保存されている MH1 ドメインと MH2 ドメイン、そして、これら領域間に存在するリンカー部分から構成されている (図 1A)。シグナル特異的 Smad2/3 のリンカー部は、Ras カスケードの下流分子として代表的な extracellular signal-regulated kinase (ERK), c-Jun N-terminal kinase (JNK), p38 mitogen activated kinase (MAPK) ならびに cyclin-dependent kinase (CDK) や glycogen synthase kinase (GSK)-3 β によって直接リン酸化される (図 1B)。またシグナル特異的 Smad2/3 の C 末端には I 型 TGF- β 受容体によってリン酸化される SXS モチーフが存在する。これまで Smad2/3 の、Smad4 との複合体形成能、細胞内局在、標的遺伝子プロモーター DNA との結合、分解など、シグナル伝達の各ステップが、リン酸化で制御されていることが明らかにされている。

プロテインキナーゼによる細胞内シグナル伝達分子のリン酸化は、サイトカインの多様な生物作用を理解するために必須の現象である。こうした背景から、我々は Smad2 ならびに Smad3 に対する部位特異的抗リン酸化抗体を計 11 種類作成し、リン酸化 Smad2/3 を介するシグナル伝達機構について考察してきた。これら抗体はウエスタンブロット・免疫沈降のみならず免疫組織染色にも使用できるため、シグナル伝達を酵素生化学的に解析するだけでなく、ヒト組織内におけるシグナル伝達分子間反応を可視化してリアルタイムでモニターすることが可能となった。

我々は、これら部位特異的抗リン酸化抗体を用い、様々な Smad2/3 リン酸化アイソフォームの存在を明らかにしてきた。TGF- β 結合に伴い活性化した I 型 TGF- β 受容体と、JNK や CDK など Ras 関連キナーゼが、Smad2 ならびに Smad3 をリン酸化した結果、C 末端がリン酸化した Smad2/3 (pSmad2C と pSmad3C)、リンカー部がリン酸化した Smad2/3 (pSmad2L と pSmad3L)、ならびに両方がリン酸化した Smad2/3 (pSmad2L/C と pSmad3L/C) が形成される。図 1C に代表的 Smad リン酸化アイソフォームを示す。

(2) pSmad3C を介する細胞増殖抑制 TGF- β シグナル

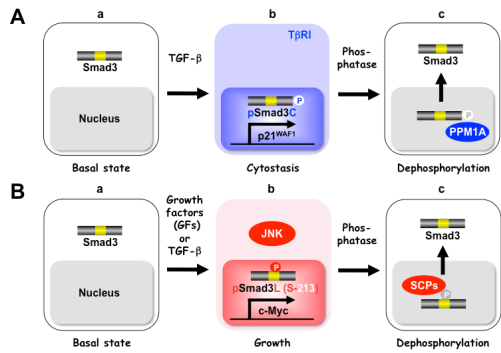


図 2 AB

pSmad3C ならびに pSmad3L (Ser-213) を介するシグナル伝達機構

分化した正常上皮細胞の核に存在する I 型 TGF-β 受容体を介する TGF-β シグナルは最終的に細胞増殖抑制、アポトーシス誘導などの癌抑制シグナルに関わるものである。そのシグナル伝達経路は TGF-β が II 型 TGF-β 受容体に結合することにより、I 型 TGF-β 受容体の GS ドメインをリン酸化する。活性化した I 型 TGF-β 受容体は、Smad2 ならびに Smad3 の C 末端を直接リン酸化し、pSmad2C と pSmad3C を形成する (図 2A)。特に pSmad3C は核移行した後、p21^{WAF1} 遺伝子のプロモーター領域に結合し転写を活性化させることで細胞増殖は停止し、Bcl-2 の発現を抑制させるとアポトーシスを誘導すると報告されている。その後、過度の細胞増殖抑制シグナルを回避するため、Protein phosphatase 1A, magnesium-dependent (PPM1A) など、Smad C 末端リン酸化に対して特異的なフォスファターゼにより脱リン酸化され、Smad は細胞質に戻る。

(3) pSmad3L (Ser-213) を介する細胞増殖促進シグナル

リン酸化 Smad を介した二つ目のシグナルカスケードとして pSmad3L (Ser-213) 経路があげられる (図 2B)。我々は、HBx 蛋白などウイルス構成成分、IL-1β や TNF-α など炎症性サイトカイン、HGF や PDGF などのチロシンキナーゼ型受容体を介する増殖因子、ならびに変異遺伝子として Ras などが (図 2B)、細胞質に存在する JNK を活性化して (これら因子と比して TGF-β 自身の JNK 活性化は弱い)、リンカー部をリン酸化させた結果、増殖期の未熟上皮細胞において pSmad3L (Ser-213) が形成されると報告してきた。核移行した pSmad3L (Ser-213) は、c-Myc 遺伝子の発現を誘導して細胞増殖を促進させる。特筆すべき事象として、pSmad3L (Ser-213) が形成させると構造が変化し、pSmad3C が形成されなくなる事があげられる。したがって pSmad3L (Ser-213) を介する細胞増殖シグナルと

pSmad3C を介する細胞増殖抑制シグナルは、相反する関係にある。さらに JNK 活性化の阻害やリンカー部リン酸化部位をリン酸化されないアミノ酸に置換した Smad3 変異体でリンカー部リン酸化を特異的にブロックすると、pSmad3C 経路への回復が観察された。Smad3 リンカー部 (Ser-204/208/213) リン酸化は、この部位に特異的な small CTD phosphatases (SCP) によって脱リン酸化された後、細胞質に戻ると考えられている。

(4) pSmad2L (Ser-245/250/255)/C ならびに pSmad3L (Ser-204)/C を介する線維化・浸潤能に関わる TGF-β シグナル

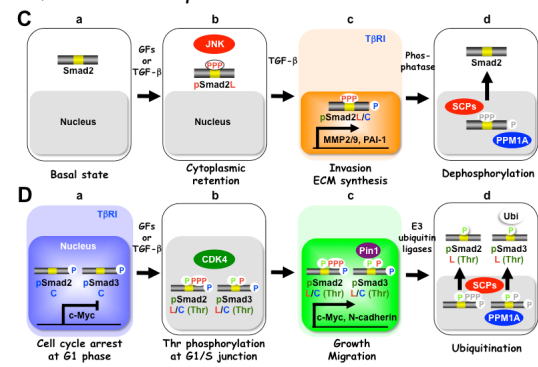


図 2 CD

pSmad2L (Ser-245/250/255)/C ならびに pSmad2/3 (Thr)/C を介するシグナル伝達機構

リン酸化 Smad を介した 3 つ目の TGF-β シグナルカスケードとして pSmad2L (Ser-245/250/255)/C と pSmad3L (Ser-204)/C 経路があげられる (図 2C)。細胞質に存在する JNK や GSK-3β によりリン酸化された pSmad2L (Ser-245/250/255) と pSmad3L (Ser-204) は、I 型 TGF-β 受容体によって C 末端がリン酸化され、pSmad2L (Ser-245/250/255)/C と pSmad3L (Ser-204)/C が形成される。pSmad2L/C と pSmad3L/C 経路を介して線維化と強く関わる Collagen の転写が促進されると報告された。そこで我々は、pSmad2L (Ser-245/250/255)/C と pSmad3L (Ser-204)/C が、肝線維化を強力に促進させる活性型肝星細胞において、Collagen 遺伝子の転写活性を促進させることを急性肝炎モデルと培養肝星細胞を用いて報告した。また pSmad2L (Ser-245/250/255)/C が、plasminogen activator inhibitor type I (PAI-1) 転写を活性化して、細胞外マトリックス蛋白の蓄積を促すことも報告している。さらに Smad2 ノックアウトマウス由来胎児線維芽細胞に Smad2 リンカー部または C 末端のリン酸化ができない変異体を入れた細胞株では、TGF-β 刺激による matrix metalloproteinase (MMP)-9 の誘導ならびに浸潤性が失われた。これら事象より、TGF-β

による浸潤能の獲得には Smad2 のリンカー部 (Ser-245/250/255) と C 末端部両方のリン酸化が必要な条件であると考えられた。このリン酸化 Smad アイソフォームは、C 末端ならびにリンカー部リン酸化のフォスファターゼにより脱リン酸化され、Smad は細胞質に戻ると考えられた。

(5) pSmad2L (Thr-220)/C ならびに pSmad3L (Thr-179)/C を介する細胞増殖・遊走能に関わる TGF-βシグナル

リン酸化 Smad を介した最後の TGF-βシグナルカスケードとして pSmad2L (Thr-220)/C と pSmad3L (Thr-179)/C 経路があげられる (図 2D)。これまで CDK4 が Smad3 リンカー部を直接リン酸化すると報告されていたが、我々は I 型 TGF-β受容体活性化に伴い核移行した pSmad2C ならびに pSmad3C のリンカー部 (Thr-220/179) が、核内 cyclinD1・CDK4 複合体によってリン酸化されると確証した。これら 2 種類の異なる酵素によって形成された pSmad2L (Thr-220)/C ならびに pSmad3L (Thr-179)/C は、c-Myc 転写を促し、細胞を増殖させる。Pin1 蛋白と結合したリン酸化 Smad は、Smad の C 末端ならびにリンカー部 (Smad2: Ser-245/250/255; Smad3: Ser-204/208/213) リン酸化に特異的なフォスファターゼにより脱リン酸化を受ける。細胞質に戻った pSmad3L (Thr-179) は、細胞質で E3 ユビキチンリガーゼによってユビキチン化されるものと考えられている。興味深いことにこのリン酸化アイソフォームは、ヒト消化管上皮の幹細胞に特異的に分布しており、進行癌では積極的に浸潤・増殖して、癌幹細胞が多く存在する先端部 (invasion front) に見られた。

(6) ヒト正常上皮再生過程における pSmad3L (Ser-213) と pSmad3C シグナルの生理的役割

正常上皮細胞の増殖と分化は正反対に調節されており、一般的には増殖が盛んなときには分化が抑制され、分化してしまえば増殖が抑制されると考えられている。Smad3 リン酸化のスイッチングは、これら分子機序をうまく説明しうる。細胞増殖から分化への転換は増殖・分化両方の働きに関わっている Smad3 のリン酸化によって行われており、さらに上皮細胞の増殖に深く関わる酵素 (JNK など) は pSmad3L (Ser-213) を介する細胞増殖カスケードと pSmad3C を介する増殖抑制カスケードを reciprocal に調節している。一般的に正常上皮細胞が再生する場合、まず未熟上皮細胞において pSmad3L (Ser-213) を介する増殖シグナルが観察され、つぎに pSmad3C 経路に

シフトして、分化した上皮細胞は増殖抑制、アポトーシス誘導などの内因性制御を受ける。

(7) 肝発癌過程における恒常的 pSmad3L (Ser-213) シグナル

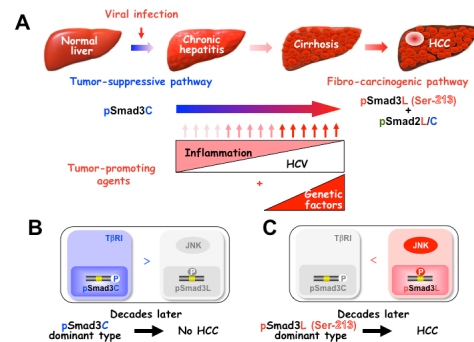


図 3 ABC

ウイルスや慢性炎症が協調して pSmad3C を介する癌抑制シグナルを pSmad3L (Ser-213) と pSmad2L/C を介する癌・線維化シグナルに変換させる

これら pSmad3C を介する内因性制御をくぐり抜けたものが非浸潤段階の (早期) 癌細胞の特徴である。発癌過程における癌抑制シグナル減弱の分子機構が多く報告されている。その原因としては TGF-β受容体や Smad の変異が知られているが、一方で肝癌など TGF-βシグナル伝達分子に異常を認めない癌も多数存在する。我々はヒト癌化過程における恒常的 pSmad3L (Ser-213) シグナル伝達を報告してきた (図 3A)。初期の癌化過程では、ウイルスや慢性炎症など外的要因が上皮細胞に働き Smad3 リンカー部をリン酸化した結果、肝細胞が増殖のポテンシャルを保ちながら、抑制された pSmad3C (抗アポトーシス作用) によって遺伝子変異を生じやすい状態を作る。次にこの変異遺伝子自体が、pSmad3L (Ser-213) 経路を恒常的に活性化させると、新たな変異遺伝子が次第に蓄積するようになり、発癌しやすい環境 “高発癌状態” が形成されると考察した。

(8) 肝発癌過程における pSmad2L/C を介する線維化シグナル

本邦における肝細胞癌の約 90% は、B 型 C 型肝炎ウイルスの持続感染による。肝炎ウイルス感染後の肝生検で長期に経過を追うと線維化の進展がみられる。また肝線維化の進展したもののほど高率に発癌する。さらに慢性炎症は、肝線維化のみならず発癌も促進させる。これら事象は、肝炎ウイルスの持続感染に基づく慢性炎症が、慢性肝炎、肝硬変へと線維化を進展させ、それと同時に発癌リスクを高めることを示している。TGF-β は、活性化筋線維芽細胞において細胞外マトリックスの産

生を活性化し、肝線維化に関与している。一方、持続的炎症に伴って炎症性サイトカインである IL-1 β や TNF- α が分泌され、JNK カスケードも活性化されるため、炎症性サイトカイン/JNK カスケードも慢性肝疾患を増悪させる。

これらを背景として、我々は pSmad2L/C の慢性肝疾患組織内分布を調べてみた。pSmad2L/C は、門脈域の活性化筋線維芽細胞のみならず、炎症の強い領域に存在する肝細胞にも認められた。慢性肝炎が肝硬変から肝癌に進展するにつれて、pSmad2L/C は標的遺伝子である PAI-1 と共に、ほぼすべての肝細胞に見られるようになっていた (図 3A)。この事象から、肝細胞も細胞外マトリックスの蓄積を通じて線維化に積極的に関与していると推測された。

(9) ウイルスと慢性炎症による pSmad3C シグナルから pSmad3L (Ser-213) と pSmad2L/C を介する癌化・線維化シグナルへの転換

肝炎ウイルスと持続感染に伴う慢性炎症は、肝発癌・線維化を促進する 2 大素因と考えられている。ウイルス自体と慢性炎症が協調して pSmad3C から pSmad3L (Ser-213) と pSmad2L/C を介するシグナルへの転換を促しているが、B 型肝炎初期では主に HBV がこの転換を促進し、C 型肝炎では慢性炎症が深く関与していた (図 3A)。肝硬変になると B も C も区別がつかなくなる程、pSmad3L (Ser-213) と pSmad2L/C 経路が優位に働いていた。

(10) pSmad3L (Ser-213) 増加/pSmad3C 低下に比例した発癌率の上昇

更に、B 型肝炎組織 60 症例において肝細胞の Smad3 リン酸化が低い群と高い群に分けてみた。この 2 群間で肝生検後 12 年の間に発癌が見られたか否か調べたところ、リンカー部リン酸化の高い群 28 症例から 6 例が発癌していた (図 3C)。しかし、低い群 32 症例中発癌していた症例は 1 例のみであった。逆に、C 末端リン酸化の高い群 30 症例からは 1 例も肝癌を発症せず (図 3B)、発癌した症例はもっぱら pSmad3C 経路の破綻した群からであった。C 型肝炎でも同様の結果が得られたことから我々は、実臨床においても癌抑制シグナルは pSmad3C を介して伝達され、癌化シグナルは pSmad3L (Ser-213) を介して伝達されると結論した。これらの結果から Smad3 リン酸化の評価による肝発癌の高危険群設定が可能となった。とくに B 型肝炎では、一見すると肝病態は進展していないと思われる症例においても pSmad3L (Ser-213) 増加/pSmad3C 低下がある患者は、発癌の可能性を

念頭に置いて経過観察する必要がある。

(11) 抗ウイルス療法後の pSmad3L (Ser-213) と pSmad2L/C から pSmad3C シグナルへの回帰

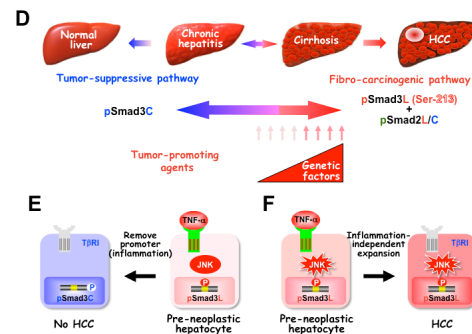


図 3 DEF

ウイルスや慢性炎症が終息すると pSmad3L (Ser-213) と pSmad2L/C を介する癌・線維化シグナルは pSmad3C を介する癌抑制シグナルに回帰する

最近我々は、C 型肝炎患者にインターフェロン治療を行いウイルスが消失した後のリン酸化 Smad シグナルを検討した。線維化の進行していない発癌リスクの少ない症例では、pSmad3L (Ser-213) と pSmad2L/C から pSmad3C シグナルへの回帰がみられた (図 3DE)。これらより肝炎ウイルスは単独でも弱いながら発癌活性 (活性化した pSmad3L 経路などを介して) をもち、この発癌活性が炎症というプロセスを介して効果的に増強されると思われた。病態が進み肝硬変期に入ると、この変異遺伝子自体が pSmad3L (Ser-213) 経路を恒常的に活性化するようになり、新たな変異遺伝子が多段階的に蓄積する。そのため、肝硬変期の癌前駆肝細胞は、抗ウイルス療法を施行した後も、pSmad3L (Ser-213) と pSmad2L/C を介する癌化・線維化シグナルを保持したままの状態が続き、もはや pSmad3C を介する癌抑制シグナルに戻らなくなっていた (図 3DF)。かかる視点から Smad リン酸化は、抗ウイルス療法の際、肝炎ウイルス・慢性炎症の除去が、肝線維化改善・発癌阻止につながるか否かを判断するバイオマーカーとして、肝炎ウイルス感染者に用いることが期待される。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者には下線)

[雑誌論文] (計 11 件)

① Matsuzaki K. 査読有

Smad phospho-isoforms direct context dependent TGF- β signaling

Cytokine & Growth Factor Review, *in press*

②Yamaguchi T, Matsuzaki K. 査読有
Phosphorylated Smad2 and Smad3 signaling:
Shifting between tumor suppression and
fibro-carcinogenesis in chronic hepatitis C
Hepatology Res [Epub ahead of print] doi:
10.1111/hepr.12082.

③Yumoto K, Thomas S, Matsuzaki K. 査読有
TGF- β -activated Kinase 1 (Tak1) Mediates
Agonist-induced Smad activation and linker
region phosphorylation in embryonic craniofacial
neural crest-derived cells.
J Biol Chem 288:13467-80, 2013. doi:
10.1074/jbc.M112.431775.

④Meindl-Beinker M, Matsuzaki K. 査読有
TGF- β Signaling in Onset and Progression of
Hepatocellular Carcinoma.
Digestive Dis, 30: 514-23, 2012. doi:
10.1159/000341704.

⑤Yoshida K. Matsuzaki K. 査読有
Modulation of TGF- β /Smad signaling in hepatic
stellate cells during chronic liver injury
Frontiers in Gastro Sci 3:1-7, 2012. doi:
10.3389/fphys.2012.00053.

⑥Matsuzaki K. 査読有
Smad phosphoisoform signals in acute and
chronic liver injury: similarities and differences
between epithelial and mesenchymal cells
Cell & Tissue Res 347: 225-43, 2012. doi:
10.1007/s00441-011-1178-6.

⑦Fukui T, Kishimoto M, Nakajima A, Yamashina
M, Nakayama S, Sakaguchi Y, Yoshida K,
Matsuzaki K., et al. 査読有
The specific linker phosphorylation of Smad2/3
indicates epithelial stem cells in stomach;
particularly increasing in mucosae of
Helicobacter-associated gastritis.
J Gastroenterol, 46: 456-68, 2011. doi:
10.1007/s00535-010-0364-8.

⑧Kawamata S, Matsuzaki K., et al. 査読有
Oncogenic Smad3 signaling induced by chronic
inflammation is an early event in ulcerative
colitis-associated carcinogenesis.
Inflammatory Bowel Dis 7: 683-95, 2011. doi:
10.1002/ibd.21395.

⑨Matsuzaki K. 査読有 Smad phosphoisoform
signaling specificity: the right place at the right
time. Carcinogenesis 32: 1578-88, 2011. doi:
10.1093/carcin/bgr172.

⑩Molina-Jiménez F, Benedicto I, Seki T,
Okazaki K, Matsuzaki K., et al. 査読有
Expression of pituitary tumor transforming gene 1
(PTTG1)/securin in hepatitis B virus-associated
liver diseases: evidence for a hepatitis B virus X
protein-mediated inhibition of PTTG1
ubiquitination and degradation.
Hepatology 51: 777-87, 2010. doi:

10.1002/hep.23468.

[学会発表] (計 9 件)

① Matsuzaki K. Reversible phospho-Smad
signaling between tumor-suppression and
fibro-carcinogenesis in human chronic liver
diseases The 2nd JSGE-AGA Joint Meeting,
Kagoshima, Japan March, 2, 2013

②Matsuzaki K. Smad phosphoisoform signaling
specificity: the right place at the right time
70th Annual Meeting of the Japanese Cancer
Association, Nagoya, Japan. October, 7, 2011

③ Matsuzaki K. Reversible phosphorylated
Smad3 signaling between tumor-suppression and
fibro-carcinogenesis in chronic hepatitis C The
3rd JCA-AACR Special Joint Conference, Chiba,
Japan March, 16, 2011

④Matsuzaki K. Reversible Smad signaling in
chronic liver diseases Roche round table
seminar, Vienna, Austria April, 7, 2010

⑤Matsuzaki K. Smad signaling in human liver
diseases -GastroForschung- Kolloquium-2010
Heidelberg University, Heidelberg, Germany
April, 5, 2010

[図書] (計 1 件)

① Future Outlook. In Hepatocellular Carcinoma
(ed. Daria Nahtigel). Early chronic inflammation
and subsequent somatic mutations shift
phospho-Smad3 signaling from
tumor-suppression to fibro-carcinogenesis in
human chronic liver diseases. (Murata M,
Yoshida K, and Matsuzaki K.) 査読あり

InTech – open science, *In press*

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

名称: リンカー領域がリン酸化された Smad3
を特異的に認識するモノクローナル抗体
発明者: 瀬川辰也、清藤勉、松崎恒一
権利者: 株式会社免疫生物研究所
種類: 特許
番号: 特許出願 2012-108133
出願年月日: 24年7月7日
国内外の別: 国内

6. 研究組織

(1) 研究代表者

松崎 恒一 (MATSUZAKI KOICHI)
関西医科大学・医学部・准教授
研究者番号: 70278638

(2) 研究分担者

岡崎 和一 (OKAZAKI KAZUICHI)
関西医科大学・医学部・教授
研究者番号: 70145126
関 寿人 (SEKI TOSHIHITO)
関西医科大学・医学部・教授
研究者番号: 70163087