

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 31 日現在

機関番号：17401
 研究種目：若手研究（B）
 研究期間：2011～2012
 課題番号：23790747
 研究課題名（和文） マクロファージ活性化制御に基づく天然化合物による生活習慣病の
 治療戦略
 研究課題名（英文） Therapeutic effect of natural compounds regulating macrophage
 activation on life style-diseases.
 研究代表者
 藤原 章雄 (FUJIWARA YUKIO)
 熊本大学・大学院生命科学研究部・助教
 研究者番号：70452886

研究成果の概要（和文）：近年、マクロファージの活性化制御が生活習慣病に対する新たな予防・
 治療戦略になることが知られている。そこで、本研究では天然物化合物の中からマクロファージ
 の活性化を制御する化合物の探索を行った。その結果、corosolic acid や onionin が STAT3
 の活性化を抑制することでマクロファージの活性化を制御し、将来的にガン予防・治療に応用
 できる可能性を明らかにした。

研究成果の概要（英文）：It is well known that tumor-associated macrophages play an
 important role in cancer growth. In this study, we identified several natural compounds,
 such as corosolic acid and onionin which regulate macrophage activation. These compounds
 change M2 polarization to M1 polarization by inhibition of STAT3 activation in macrophages.
 Therefore, these compounds may be potentially new tool for tumor prevention and therapy.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学、内科学一般（含心身医学）

キーワード：代替医療

1. 研究開始当初の背景

近年、マクロファージの活性化機構には、
 古典的活性化経路とオルタナティブ活性化
 経路が存在することが明らかとなってきた。
 すなわち Th1 タイプのサイトカインでの刺激
 により炎症惹起性に機能する古典活性化マ
 クロファージ（M1 マクロファージ）と、Th2
 タイプのサイトカインでの刺激により抗炎症
 性、組織修復性に機能するオルタナティブ
 活性化マクロファージ（M2 マクロファージ）
 の2種類に大別されている。このようなマク
 ロファージの活性化の違いは、様々な疾患の
 病態形成や病態の消長と深く関連するため、
 マクロファージの活性化制御により、以下に
 示す疾病の予防や治療が可能であると考え
 られている。

（1）ガン：腫瘍組織においては、M2 マクロ

ファージが腫瘍血管の形成促進に関与する
 と共に、IL-10、PGE₂ 等の免疫抑制分子を産生
 するため、抗腫瘍免疫を抑制することが明ら
 かとなってきた。また、IL-4、IL-13、STAT3/6
 を欠損したマウスでは、腫瘍組織での M2 マ
 クロファージへの分化が抑制され M1 マクロ
 ファージの割合が増えるため、結果的に癌の
 発育・転移が抑制されると報告されている。
 つまり、M2 マクロファージは抗腫瘍免疫を抑
 制することで腫瘍増殖に関与しており、一方、
 M1 マクロファージは抗腫瘍免疫を活性化す
 ることで、腫瘍の増殖を抑制することが知ら
 れている。

（2）動脈硬化およびメタボリックシンドロ
 ーム：粥状動脈硬化症では、変性脂質を取り
 込み集積した泡沫化マクロファージが壊死
 に陥ることで粥腫破綻がおり、心筋梗塞や

脳梗塞などの急性期病変が惹起される。この粥状動脈硬化巣形成には、炎症性機序が関わることが周知の事実であり、M1 マクロファージが優位を占めている。また、肥満形成においても脂肪組織内のマクロファージが関与することが知られており、肥満脂肪内のマクロファージも M1 優位であると報告されている。

2. 研究の目的

前述した背景から、ガンではマクロファージの活性化状態を M2 から M1 に転換することができればガンの予防や治療への応用が期待でき、一方、動脈硬化やメタボリックシンドローム病態においては、マクロファージの活性化状態を M1 から M2 に転換することができれば、M2 マクロファージの抗炎症性作用を介した病態の改善が期待できる。そこで、本研究では、保有する天然化合物ライブラリーの中からマクロファージの活性化を制御する化合物を探索することで、これら病態の新たな予防・治療法の開発を目指すことを目的とした。

3. 研究の方法

マクロファージの活性化を制御する天然化合物のスクリーニング

- (1) ヒト単球由来マクロファージを用い、M2 マクロファージへの分化に伴って発現が増強する CD163 (ヘモグロビンスカベンジャー受容体) ならびに CD204 (クラス A スカベンジャー受容体) を指標に約 500 種の天然化合物を一次スクリーニングした。具体的な方法としては、独自に作成した CD163 および CD204 のモノクローナル抗体を利用して、ELISA およびウェスタンブロッティングによって発現量を定量化し、これらの発現を変化させた化合物を選択した。次に、二次スクリーニングとして、マクロファージ活性化マーカーサイトカイン (IL-10, IL-12, IL-6, TNF- α) の分泌を指標として化合物の絞り込みを行った。
- (2) 上記の方法で絞り込まれた化合物を用いて、マクロファージ活性化制御メカニズムを解析した。具体的には、ヒト単球由来マクロファージに候補化合物を添加し、マクロファージの活性化制御に深く関わる転写因子である STAT1 (Signal transducer and activator of transcription-1) や STAT3、NF- κ B の活

性化に対する作用を、ウェスタンブロット法や免疫学的組織染色により評価した。

Corosolic acid および Onionin A の癌モデル動物における効果の検証

上記のスクリーニングに同定された corosolic acid および onionin A に関して、以下の方法で *in vivo* における効果を検討した。

(1) Corosolic acid および Onionin A の *in vivo* におけるマクロファージ活性化制御作用の検討: 腫瘍内には多数の M2 マクロファージ (CD163^{high}, CD204^{high}, CD206^{high}) が浸潤しているため、化合物投与により、腫瘍内のマクロファージが M1 (CD163^{low}, CD204^{low}, CD206^{low}) に分化するかを免疫染色にて評価した。具体的には、腫瘍の組織切片を用いて、マクロファージマーカー (CD68) と M2 マーカー (CD163, CD204, CD206) の免疫染色を行うことで、腫瘍浸潤マクロファージが M1 へ分化しているかを検討した。

(2) Corosolic acid および Onionin A の *in vivo* における STAT3, NF- κ B 活性化抑制作用の検討: 腫瘍内に存在するマクロファージは STAT3 および NF- κ B の活性化により M2 マクロファージに分化し、骨肉腫やグリオーマ等のガン細胞では、STAT3 の活性化により細胞増殖が促される。近年、STAT3 阻害剤は癌に対する新しい分子標的薬として注目されており、Corosolic acid や Onionin A も *in vitro* において STAT3 の活性化を抑制したことから、*in vivo* での効果を検討した。具体的には、腫瘍の組織切片を用いて、マクロファージマーカー (CD68) と pSTAT3 および pNF- κ B の免疫染色を行うことで、腫瘍浸潤マクロファージおよび腫瘍細胞の STAT3 や NF- κ B の活性化に対する作用を評価した。

(3) Corosolic acid および Onionin A の生存率や癌の転移に対する作用の検討: 具体的には、マウス腫瘍モデルに、Corosolic acid および Onionin A を経口投与し、コントロール群との腫瘍の発育および生存率を比較する。また、骨肉腫 LM8 は高肺転移腫瘍モデルとして確立されているため、サンプリングした肺の組織切片を作成し、HE 染色を行うことでガン転移に対する効果を検討した。

(4) Corosolic acid, Onionin A のリンパ球、NK 細胞、MDSC に対する作用の検討

具体的には、皮下腫瘍の組織切片を用いて、リンパ球マーカー (CD3, CD4, CD8)、NK 細胞マーカー (NK1.1) の免疫染色を行うことで評価した。また、腫瘍組織内において免疫抑

制に強く関与する MDSC や抑制 T 細胞に対する作用はフローサイトメトリーで数を測定することで評価した。また、脾臓から単離した MDSC の遺伝子発現を realtime PCR で解析することで、天然化合物の MDSC に対する作用について評価した。さらに、天然化合物を投与した腫瘍移植モデルマウスの脾臓から単離した MDSC と正常マウスの脾臓から単離した T cell を共培養し、MDSC による T cell の活性化抑制作用に対する天然化合物の効果を評価した。

4. 研究成果

マクロファージの活性化を M2 から M1 に制御する天然化合物のスクリーニング

マクロファージの活性化は様々な病態の発症や進展に関与することから、我々はマクロファージの活性化制御を疾患治療に応用するというアイデアのもとに、マクロファージの活性化を制御する天然化合物の探索を行っている。まず、腫瘍増殖を抑制することを目的として、保有する 400 種類の天然化合物ライブラリーの中からマクロファージの活性化を M2 から M1 に制御する (M2 活性化を抑制する) 化合物の探索を行った。スクリーニングの方法としては、ヒト単球由来マクロファージを IL-10 で刺激し、M2 マーカーである CD163 の発現を誘導する条件下に天然化合物を添加し、M2 活性化に対する天然化合物の抑制効果を検討した。その結果、バナバ葉やリンゴ果実に含まれるトリテルペノイド化合物である corosolic acid や生薬「大棗」に含まれる oleanolic acid、タマネギ由来新規低分子硫黄化合物 onionin A に顕著な CD163 の発現抑制作用 (M2 活性化抑制作用) が認められた。次に、マクロファージによる IL-10、IL-12 の分泌に対する作用を検討したところ、これら化合物は、M2 マーカーである IL-10 の分泌を抑制するとともに、M1 マーカーである IL-12 の分泌を促進した。したがって、corosolic acid, oleanolic acid, onionin A はマクロファージの活性化を M2 から M1 にシフトすることが示唆された。

Corosolic acid, Oleanolic acid, Onionin A のマクロファージ活性化制御作用メカニズムの解明

STAT3 (Signal transducer and activator of transcription-3) や NF- κ B (Nuclear factor- κ B) は、マクロファージの M2 活性化に関与していることが知られている。ゆえに、スクリーニングで得られた 3 種の化合物は、これらの転写因子を調節することで、マクロファージの活性化を制御している可能性が示唆されたため、次に、これら化合物の STAT3

および NF- κ B の活性化に対する作用を検討した。方法としては、IL-10 および TCS により HMDM が M2 活性化する条件下 (STAT3 および NF- κ B が活性化する条件下) に、試験化合物を添加し、細胞内のリン酸化 STAT3 および、核内の NF- κ B の発現量をウェスタンブロット法にて測定することで評価した。その結果 corosolic acid は STAT3 ならびに NF- κ B の活性化を抑制し、oleanolic acid および onionin A は、STAT3 の活性化を抑制した。ゆえに、corosolic acid は STAT3 および NF- κ B の両方の活性化を抑制することで、oleanolic acid と onionin A は、STAT3 の活性化を抑制することでマクロファージの M2 活性化を抑制していることが示唆された。

ガン細胞の STAT3 および NF- κ B 活性化に対する Corosolic acid, Oleanolic acid, Onionin A の作用

STAT3 や NF- κ B は、ガン細胞においては細胞の生存や増殖に関わっており、また近年、STAT3 阻害剤は新たな抗ガン剤のターゲット分子としても注目されていることから、ガン細胞の STAT3 および NF- κ B の活性化に対する 3 種の化合物の作用を検討した。本研究では、ヒト由来ガン細胞株 (U373 ヒトグリオーマ細胞株、SKOV3 ヒト卵巣ガン細胞株、SaOS2 ヒト骨肉腫細胞株) を用いて検討を行った。その結果、使用した 3 種の化合物は、ガン細胞の STAT3 の活性化を顕著に抑制した。ゆえに、corosolic acid, oleanolic acid, onionin A は、マクロファージおよびガン細胞 (U373 ヒトグリオーマ細胞株、SKOV3 ヒト卵巣ガン細胞株、SaOS2 ヒト骨肉腫細胞株) 両方の STAT3 の活性化を抑制することが示唆された。

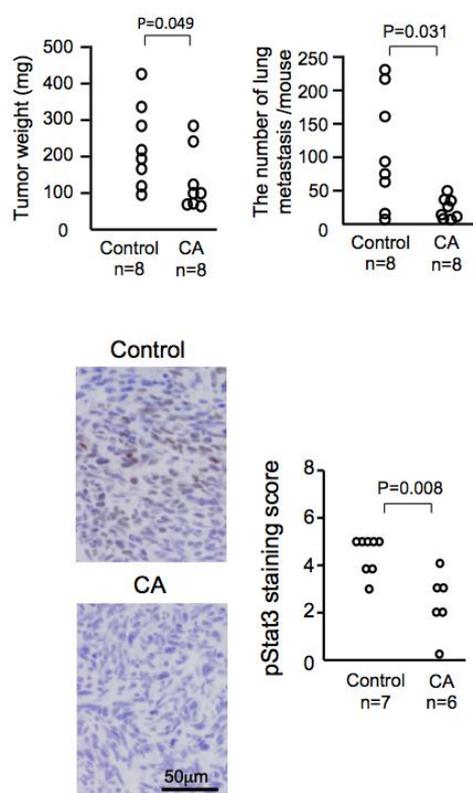
ガン細胞の増殖に対する Corosolic acid, Oleanolic acid, Onionin A の作用

前述したように、3 種の化合物がガン細胞の生存や増殖に関わる STAT3 の活性化を抑制したため、corosolic acid, oleanolic acid, onionin A のガン細胞の細胞増殖に対する作用を検討した。その結果、これらの化合物は、ガン細胞の細胞増殖を濃度依存的に抑制した。つまり、これらの化合物は、STAT3 の活性化を抑制することで、ガン細胞の生存および増殖を阻害することが示唆された。ゆえに、corosolic acid, oleanolic acid, onionin A は、STAT3 の活性化を抑制することで、マクロファージの活性化状態を M2 から M1 にシフトさせる作用およびガン細胞の生存・増殖を阻害し、両方の作用により効率的に *in vivo* におけるガンの増殖や転移を抑制する可能性が示唆された。

Corosolic acid, Onionin A のマウス骨肉腫移植モデルマウスにおける効果の検討

次に *in vivo* での腫瘍移植モデルマウスにおける効果を検討することにした。そこで、本研究では、マウス骨肉腫 LM8 移植モデルマ

ウスを用いて検討を行った。動物実験の方法としては、corosolic acid (20 mg/kg) onionin A (20 mg/kg) の前投与を2回行った後、LM8細胞を皮下移植し、その後、1週間に2回の経口投与を続け、皮下移植後3週目に評価を行った。その結果、corosolic acid (CA) および onionin A 投与群では、有意に皮下腫瘍重量が減少し、また、腫瘍の肺転移も有意に抑制された。ゆえに、corosolic acid (CA) ならびに onionin A は *in vivo* においても有効性を示すことが明らかとなった。また、皮下腫瘍組織を用いて免疫染色を行ったところ、corosolic acid (CA) および onionin A 投与により皮下腫瘍組織中のマクロファージの数には変化はなかったが、STAT3 陽性細胞数は減少し、CD8 陽性 T リンパ球ならびに CD4 陽性 T リンパ球の数は増加した。ゆえに、corosolic acid (CA) ならびに onionin A は、マクロファージの活性化制御のみならず、その他の免疫細胞にも作用することで抗腫瘍免疫を高めている可能性が示唆された。さらに、corosolic acid (CA) に関しては、最近注目されている T 細胞の抑制に働くこととされる myeloid-derived suppressor cell (MDSC) に対する作用を検討したところ、MDSC の数には影響を与えなかったが、MDSC の機能低下を誘導した。つまり、corosolic acid (CA) は、骨肉腫移植に伴う MDSC による T 細胞の抑制作用を低下させ T 細胞の活性化を改善することが示唆された。



最後に、近年マクロファージ活性化関連因子をノックアウトした遺伝子改変動物等を用いた国内外での研究により、マクロファージ活性化機構の調節が病態の改善に有効であることは明らかである。また、腫瘍内には、M2 マクロファージ（腫瘍浸潤マクロファージ）や MDSC などの免疫抑制的に働く細胞が多数浸潤しており、癌細胞に対する免疫応答を抑制することでその増殖を促進することが知られている。ゆえに、既存の癌治療（化学療法、癌ペプチドワクチン療法）が著効しない症例では、M2 マクロファージや MDSC による免疫抑制が原因であると考えられている。本研究は、マクロファージの活性化を調節する天然化合物を癌の治療に応用しようとする特色ある研究である。今後、corosolic acid ならびに onionin A を骨肉腫以外の腫瘍移植モデルマウスに投与し、単独での有効性を評価するとともに既存の抗ガン剤や癌ペプチドワクチンとの併用効果を評価する。また、これら化合物をリード化合物とした誘導体を作成し、その効果を検証することで、マクロファージの活性化制御を介したガン治療に応用可能な新たな分子標的薬の候補化合物の同定を目指したいと考えている。

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 19 件)

- ① Horlad H, Fujiwara Y (Equal contribution as the first author), +8 authors. Corosolic acid impairs tumor development and lung metastasis by inhibiting the immunosuppressive activity of myeloid-derived suppressor cells. *Mol Nutr Food Res.* in press. 査読有
DOI: 10.1002/mnfr.201200610.
- ② Nohara T, Fujiwara Y (4th author), +8 authors. The Tomato Saponin, Esculeoside A ; *J. Nat. Prod.* in press. 査読有
<http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/np100311t>
- ③ Komohara Y, Fujiwara Y (4th author), +8 authors. Importance of direct macrophage - Tumor cell interaction on progression of human glioma. *Cancer Sci.* 103, 2165-2172 (2012). 査読有
DOI: 10.1111/cas.12015.
- ④ Shiraishi D, Fujiwara Y (Equal contribution as the first author), +3 authors. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) induces M2 polarization of human macrophages via STAT3 activation. *Biochem*

Biophys Res Commun. 425, 304-308 (2012).
査読有

DOI: 10.1016/j.bbrc.2012.07.086.

⑤Nohara T, **Fujiwara Y (7th author)**, +7 authors. Garlicnins B(1), C(1), and D, from the fraction regulating macrophage activation of *Allium sativum*. *Chem Pharm Bull.* 60, 747-751 (2012). 査読有

https://www.jstage.jst.go.jp/article/cpb/60/6/60_c12-00125/_article

⑥ **Fujiwara Y (1st author)**, +8 authors. Tomatidine, a tomato sapogenol, ameliorates hyperlipidemia and atherosclerosis in apoE-deficient mice by inhibiting ACAT. *J Agric Food Chem.* 60, 2472-2479 (2012). 査読有

DOI: 10.1021/jf204197r.

⑦ Lai YL, **Fujiwara Y (7th author)**, +8 authors. Dysregulation of dimethylarginine dimethylaminohydrolase/asymmetric dimethylarginine pathway in rat type II diabetic nephropathy. *J Clin Biochem Nutr.* 51, 143-149 (2012). 査読有

DOI: 10.3164/jcfn.11-33.

⑧Matsubara J, **Fujiwara Y (4th author)**, +17 authors. A dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, des-fluoro-sitagliptin, improves endothelial function and reduces atherosclerotic lesion formation in apolipoprotein e-deficient mice. *J Am Coll Cardiol.* 59, 265-276 (2012). 査読有

DOI: 10.1016/j.jacc.2011.07.053.

⑨El-Aasr M, **Fujiwara Y (2nd author)**, +9 authors. Garlicnin A from the fraction regulating macrophage activation of *Allium sativum*. *Chem Pharm Bull.* 59, 1340-1343 (2011). 査読有

https://www.jstage.jst.go.jp/article/cpb/59/11/59_11_1340/_article

⑩ **Fujiwara Y (1st author)**, +6 authors. Oleonic acid inhibits macrophage differentiation into the M2 phenotype and glioblastoma cell proliferation by suppressing the activation of STAT3. *Oncol Rep.* 26, 1533-1537 (2011). 査読有

DOI: 10.3892/or.2011.1454.

⑪Shimasaki S, **Fujiwara Y (7th author)**, +6 authors. N^ε-(carboxymethyl)arginine Accumulates in Glycated Collagen and Klotho-deficient Mouse Skin. *Anti-Aging Medicine*, 8, 82-87 (2011). 査読有

[http://www.anti-aging.gr.jp/english/pdf/2011/8\(6\)82-87.pdf](http://www.anti-aging.gr.jp/english/pdf/2011/8(6)82-87.pdf)

⑫Ohnishi K, **Fujiwara Y (3rd author)**, +6 authors. Suppression of TLR4-mediated inflammatory response by macrophage class

A scavenger receptor (CD204). *Biochem Biophys Res Commun.* 411, 516-522 (2011). 査読有

DOI: 10.1016/j.bbrc.2011.06.161.

⑬ **Fujiwara Y (1st author)**, +9 authors. Triterpenoids Isolated from *Zizyphus jujuba* Inhibit Foam Cell Formation in Macrophages. *J Agric Food Chem.* 59, 4544-4552 (2011). 査読有

DOI: 10.1021/jf200193r.

⑭Sakashita N, **Fujiwara Y (5th author)**, +6 authors. A case of pulmonary capillary hemangiomas with pulmonary fibrosis associated with MMP-9 related pulmonary remodeling. *Pathol Int.* 61, 306-312 (2011). 査読有

DOI: 10.1111/j.1440-1827.2011.02652.x.

⑮Komohara Y, **Fujiwara Y (4th author)**, +5 authors. Macrophage infiltration and its prognostic relevance in clear cell renal cell carcinoma. *Cancer Sci.* 102, 1424-1431 (2011). 査読有

DOI: 10.1111/j.1349-7006.2011.01945.x.

⑯ **Fujiwara Y (1st author)**, +10 authors. Natural compounds containing catechol group enhance the formation of Nepsilon-(carboxyethyl)lysine of the Maillard reaction., *Free Radic Biol Med.* 50, 883-891 (2011). 査読有

DOI:

10.1016/j.freeradbiomed.2010.12.033.

⑰Katsumata A, **Fujiwara Y (7th author)**, +6 authors. Changes in Esculeoside A Content in Different Regions of the Tomato Fruit during Maturation and Heat Processing., *J Agric Food Chem.* 59, 4104-4110 (2011). 査読有

DOI: 10.1021/jf104025p.

⑱ **Fujiwara Y (1st author)**, +3 authors. Corosolic acid Inhibits Glioblastoma Cell Proliferation by Suppressing the Activation of STAT3 and NF- κ B in Tumor Cells and Tumor-associated Macrophages., *Cancer Sci.* 102, 206-211 (2011). 査読有

DOI: 10.1111/j.1349-7006.2010.01772.x.

⑲Manabe H, **Fujiwara Y (5th author)**, +5 authors. Content variations of the tomato saponin esculeoside A in various processed tomatoes., *J Nat Med.* 65, 176-179 (2011). 査読有

DOI: 10.1007/s11418-010-0443-4.

〔学会発表〕 (計 12 件)

①藤原章雄、Hasita Horlad、白石大偉輔、菰原義弘、池田剛、竹屋元裕 (大豆含有成分のマクロファージ活性化制御を介した骨肉腫抑制作用の検討) 日本薬学会 第 133 年会、

2013. 3. 27-30、パシフィコ横浜 (横浜)

②藤原章雄、白石大偉輔、菰原義弘、水田博志、竹屋元裕 (GLP-1 はマクロファージを M2 フェノタイプへ誘導する) 第 85 回 日本生化学会大会、2012. 12. 14-16、マリンメッセ福岡 (福岡)

③藤原章雄 (マクロファージの活性化を制御する天然化合物の探索研究 ~ガン免疫療法への応用を目指して~) 日本生薬学会 第 59 回年会、2012. 9. 17-18、かずさアカデミアパーク (千葉)

④藤原章雄、白石大偉輔、Horlad Hasita、菰原義弘、工藤梨乃、野原稔弘、竹屋元裕 (Onionin A のマクロファージ活性化制御を介した腫瘍免疫賦活作用) 第 52 回 日本リンパ網内系学会総会、2012. 6. 14-16、ホテル福島グリーンパレス (福島)

⑤藤原章雄、Horlad Hasita、菰原義弘、大西紘二、池田剛、竹屋元裕 (マクロファージの活性化を制御する Corosolic acid の骨肉腫移植モデルマウスにおける効果の検討) 第 101 回 日本病理学会総会、2012. 4. 26-28、京王プラザホテル (東京)

⑥ Yukio Fujiwara, Yoshihiro Komohara, Horlad Hasita, Koji Ohnishi, Kenichi Takemura, Tsuyoshi Ikeda, Motohiro Takeya (Corosolic acid suppresses osteosarcoma development and lung metastasis by targeting STAT3 signaling pathway), The 11th Korean-Japanese lymphoreticular workshop, 2012. 1. 27-29, Seoul University (Korea)

⑦藤原章雄、吉富万希子、池田剛、永井竜児、竹屋元裕 (CMA 生成を阻害する天然化合物の探索) 第 21 回 日本メイラード学会年会、2011. 10. 28、サピアタワー (東京)

⑧藤原章雄、工藤梨乃、菰原義弘、Horlad Hasita、大西紘二、野原稔弘、竹屋元裕 (タマネギ由来新規化合物 onionin A のマクロファージ活性化に対する作用の検討) 日本生薬学会 第 58 回年会、2011. 9. 24-25、昭和大学 (東京)

⑨藤原章雄、工藤梨乃、菰原義弘、Horlad Hasita、大西紘二、野原稔弘、竹屋元裕 (Onionin A のマクロファージ活性化制御を介したガン細胞増殖抑制作用) 第 84 回 日本生化学会大会、2011. 9. 21-24、国立京都国際会館 (京都)

⑩ Yukio Fujiwara, Yoshihiro Komohara, Rino Kudo, Tsuyoshi Ikeda, Toshihiro Nohara, Motohiro Takeya (Corosolic acid, onionin A and garlicnin A Inhibit Tumor Cells Proliferation by Suppressing the Activation of STAT3 in Tumor Cells and Tumor-associated Macrophages), XI ASIAN CONGRESS OF NUTRITION 2011, 2011. 7. 13-16, Suntec Singapore International Convention

and Exhibition Centre (Singapore)

⑪藤原章雄、菰原義弘、竹村健一、池田剛、竹屋元裕 (Corosolic acid のマクロファージ活性化制御を介した癌免疫賦活作用) 第 51 回 日本リンパ網内系学会、2011. 7. 1-2、福岡国際会議場 (福岡)

⑫藤原章雄、工藤梨乃、菰原義弘、野原稔弘、坂下直実、竹屋元裕 (Onionin A のマクロファージ活性化制御作用) 第 100 回 日本病理学会総会、2011. 4. 28-30、パシフィコ横浜 (神奈川)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.medic.kumamoto-u.ac.jp/dept/patho2/patho2.html> (研究室ホームページ)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

藤原 章雄 (FUJIWARA YUKIO)

熊本大学・大学院生命科学研究部・助教

研究者番号：70452886