

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 28 年 6 月 12 日現在

機関番号：17401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25860501

研究課題名(和文)マクロファージの活性化を制御する天然化合物のガン免疫療法への応用

研究課題名(英文)Application to cancer immunotherapy of natural compounds regulating macrophage activation

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・講師

研究者番号：70452886

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：近年、ガンの発症や進展に影響を与えるマクロファージの活性化制御(ガン治療に有効なオルタナティブ活性化から古典的活性化への制御)が新たなガン治療戦略になることが知られている。本研究では、そのマクロファージの活性化を制御する候補化合物(Corosolic acid, Oleanolic acid, Soyasapogenol等)を同定した。さらに、それら候補化合物がガン移植モデルマウスにおいても有効性を示すことを証明したことから、本研究にて同定した候補化合物が将来的にガン予防・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 tumor progression. In this study, we identified several natural compounds (corosolic acid, oleanolic acid and soyasapogenol etc.) as candidate compounds regulating macrophage activation and those compounds suppressed tumor proliferation under co-culture with macrophages and tumor cells. Furthermore, oral administration of those compounds significantly suppressed both tumor development and metastasis in a tumor-bearing mice. Therefore, these compounds may be potentially new tool for tumor prevention and therapy.

研究分野：医歯薬学

キーワード：代替医療 ガン マクロファージ

## 1. 研究開始当初の背景

近年、マクロファージ (M<sub>0</sub>) 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 M<sub>0</sub>) 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 M<sub>0</sub>) 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 M<sub>0</sub> が腫瘍血管の形成促進に関与すると共に、IL-10、PGE<sub>2</sub> 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 M<sub>0</sub> への分化が抑制され M1 M<sub>0</sub> 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 M<sub>0</sub> 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 M<sub>0</sub> 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。ゆえに、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：粥状動脈硬化巣形成や脂肪肥満の形成には、炎症性機序が関わるのが周知の事実であり、M1 M<sub>0</sub> が優位を占めている。つまり、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。

## 2. 研究の目的

前述した背景から、申請者はこれまでに、ガンの発症や進展に影響を与えるマクロファージの活性化機構を制御 (ガン治療に有効なオルタナティブ活性化から古典的活性化への制御) する天然化合物 (Corosolic acid, Oleanolic acid, Soyasapogenol, ONA, GNC) を発見した。本研究では、これら化合物の腫瘍移植モデルマウスにおける有効性を検証することで、天然化合物によるマクロファージ活性化制御に基づく新たなガン治療法の開発を目指すことを大きな目標としている。そこで、本研究では具体的に、(1) 化合物のマクロファージ活性化制御メカニズムの解明、(2) 骨肉腫移植モデルマウスや卵巣癌移植モデルマウスにおける有効性の検証、(3) *In vivo* でのマクロファージ以外の腫瘍免疫関連細胞 (MDSC, Treg, Helper T cell, CTL, NK cell) に対する作用の解析、(4) 既知抗ガン剤との併用効果の検証を目的と

して研究を行った。

## 3. 研究の方法

(1) マクロファージの活性化を制御する化合物の同定法

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 を指標に約 500 種の天然化合物の作用を検討した。具体的には、独自に作成した CD163 のモノクローナル抗体を利用した ELISA 法にて評価した。さらに、マクロファージ活性化マーカーサイトカイン (IL-10, IL-12 等) の分泌を ELISA 法にて測定することで候補化合物の絞り込みを行った。

(2) 候補化合物のマクロファージ活性化制御メカニズムの解明法

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 STAT3 や NF- $\kappa$ B の活性化に対する作用を、ウエスタンブロット法や免疫学的組織染色により評価した。

(3) マクロファージとガン細胞の共培養系における細胞増殖能の評価法

ヒト単球由来マクロファージに候補化合物を添加し 24 時間培養した。その後、そのマクロファージと腫瘍細胞 (ヒト骨肉腫細胞やヒト卵巣癌細胞) を共培養し、24 時間後の腫瘍細胞の増殖を BrdU ELISA にて測定した。

(4) 腫瘍増殖抑制作用の測定法

ヒト腫瘍細胞 (脳腫瘍、骨肉腫、卵巣癌) に候補化合物を添加し、24 時間後の腫瘍細胞の増殖に対する抑制効果を WST-8 assay により評価した。

(5) 候補化合物の腫瘍移植モデルマウスにおける効果の検証

マウスの生存率やガンの進展・転移に対する作用の検討：マウス腫瘍モデルに、候補化合物を経口投与し、コントロール群との腫瘍の発育および生存率を比較した。また、マウス骨肉腫 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。

候補化合物のマウスにおけるマクロファージ活性化制御作用の検討：腫瘍の組織切片を用いて、マクロファージマーカー (F4/80) と pSTAT3 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 の活性化に対する作用を評価した。

候補化合物のマウスにおけるリンパ球、NK 細胞、MDSC に対する作用の検討：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

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 real time PCR で解析することで、候補化合物の MDSC に対する作用を評価した。さらに、候補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候補化合物の効果の評価した。

(6) 候補化合物の腫瘍移植モデルマウスにおける既知抗ガン剤との併用効果の検証：マウス腫瘍モデルに、候補化合物と既知抗ガン剤であるシスプラチンを投与し、シスプラチンおよび候補化合物単独群と併用群との腫瘍の発育を比較することで評価した。

#### 4. 研究成果

(1) マクロファージの活性化を制御する化合物の同定

我々はマクロファージの活性化制御を新たなガン治療への応用戦略として、マクロファージの活性化を M2 から M1 へ制御する天然化合物の探索を行った。候補化合物の同定を目的に、天然化合物ライブラリーの中から M2 マクロファージマーカーである CD163 の発現を指標としてスクリーニングを行ったところ、バナバ葉やリング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、ネギ属由来の新規化合物 ONA および GNC、そして、大豆由来のトリテルペノイド化合物である Soyasapogenol を候補化合物として同定した。そこで、本研究では、これら化合物のマクロファージ活性化制御作用を検討したところ、これら化合物は、M2 マーカーサイトカインである IL-10 の分泌を抑制するとともに、M1 マーカーサイトカインである IL-12 の分泌を促進した。したがって、Corosolic acid, Oleanolic acid, ONA, GNC および Soyasapogenol 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。

(2) 候補化合物のマクロファージ活性化制御メカニズムの解明

マクロファージの M2 活性化には、STAT3 や NF- $\kappa$ B といった転写因子の活性化が関与していることが知られている。ゆえに、同定した候補化合物は、これらの転写因子の調節を介して、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、これら化合物の STAT3 および NF- $\kappa$ B の活性化に対する作用を検討した。その結果 Corosolic acid は STAT3 ならびに NF- $\kappa$ B の活性化を抑制し、oleanolic acid, ONA, GNC および Soyasapogenol は、STAT3 の活性化を抑制した。ゆえに、Corosolic acid は STAT3 および NF- $\kappa$ B の両方の活性化を抑制することで、Oleanolic acid,

ONA, GNC および Soyasapogenol は、STAT3 の活性化を抑制することでマクロファージの M2 活性化を抑制することが示唆された。

(3) マクロファージとガン細胞の共培養系における候補化合物の腫瘍増殖抑制作用

腫瘍細胞とマクロファージの共培養系における候補化合物の抗腫瘍作用について、BrdU 取り込み assay を用いて評価した。これまでの報告と同様、腫瘍細胞（ヒト骨肉腫細胞やヒト卵巣癌細胞）の単培養と比較して、腫瘍細胞をヒト単球由来マクロファージと共培養した場合は、癌細胞の増殖能が増加した。本条件下において、ONA や GNC で前処理したマクロファージとの共培養では、非処理群と比較して腫瘍の増殖能の抑制が認められた。ゆえに、ONA や GNC はマクロファージの M2 活性化を抑制することで間接的に腫瘍の増殖を抑制することが示唆された。

(4) 候補化合物の直接的な腫瘍細胞への作用の検討

候補化合物のヒト腫瘍細胞（脳腫瘍、骨肉腫、卵巣癌）への直接的な腫瘍増殖抑制作用を評価したところ、すべての候補化合物が脳腫瘍細胞と骨肉腫細胞の増殖を濃度依存的に抑制し、Corosolic acid, ONA および GNC は、卵巣癌細胞の増殖も抑制した。また、STAT3 や NF- $\kappa$ 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、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、候補化合物のガン細胞の STAT3 および NF- $\kappa$ B の活性化に対する作用を検討した。その結果、すべての化合物が STAT3 の活性化を抑制した。ゆえに、候補化合物は、マクロファージおよびガン細胞の両方の STAT3 の活性化を抑制することが示唆された。しかしながら、腫瘍細胞に対する直接作用と比較してマクロファージの活性化に対する作用のほうが低濃度で誘導されたことから、マクロファージの活性化制御を介した腫瘍増殖抑制が主体であることが示唆された。

(5) 腫瘍移植モデルにおける効果の検討  
骨肉腫移植モデルマウスでの検討

マウス骨肉腫 LM8 移植モデルマウスを用いて、1 週間に 2 回の候補化合物 (20 mg/kg) の経口投与を行い、皮下への腫瘍移植後 3 週目に評価を行った。その結果、候補化合物投与群すべてにおいて、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。また、投与群において生存期間の延長も認められた。ゆえに、候補化合物は *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, ONA, GNC, Soyasapogenol 投与により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 リンパ球の増加が認められた。そこで、Corosolic acid, ONA, GNC, Soyasapogenol に関しては、最近注目されている T 細胞の抑制に働くと思われる myeloid-derived suppressor cell (MDSC) に対する作用を調べたところ、MDSC の数には影響を与えなかったが、MDSC の活性化を抑制した。つまり、Corosolic acid, ONA および GNC は、ガンで活性化した MDSC を抑制することで T 細胞の活性化を改善し、腫瘍免疫を賦活化する作用も有することが示唆された。

#### 卵巣癌移植モデルマウスでの検討

マウス卵巣癌 iMOC 移植モデルマウスを用いて、1 週間に 2 回の ONA (20 mg/kg) の経口投与を続け、腫瘍移植後 3 週目に評価を行った。その結果、ONA 投与群では、有意に腫瘍重量が減少し、生存期間の延長も認められた。また、腫瘍組織を用いて免疫染色を行ったところ、ONA 投与により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 リンパ球の増加が認められた。ゆえに、ONA は卵巣癌モデルでも有効性を示すことが明らかとなった。

#### (6) 腫瘍移植モデルにおける既知ガン剤との併用効果の検討

マウス腫瘍移植モデルに Corosolic acid, ONA, シスプラチンを単剤あるいは、Corosolic acid とシスプラチンの二剤もしくは、ONA とシスプラチンの二剤を投与し、腫瘍移植後 18 日目に評価した。その結果、Corosolic acid 単剤 (5mg/kg)、ONA 単剤 (5mg/kg) もしくは CDDP 単剤 (0.5mg/kg) では腫瘍重量は低下しなかったが、これらを併用するとプラセボコントロール群と比較して腫瘍重量は有意に低下したことから、候補化合物 (Corosolic acid, ONA) は既知抗ガン剤であるシスプラチンとの併用効果を有することが示唆された。

最後に、本研究は、マクロファージの活性化を調節する化合物を癌治療に応用しようとする特色ある研究である。今後、本研究で同定された天然由来候補化合物のさらなる有効性の向上を目指して、これら候補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物質の同定を目指したい。

#### 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 20 件)

Komohara Y, Fujiwara Y(2<sup>nd</sup> author), +2 authors. Tumor-associated

macrophages: Potential therapeutic targets for anti-cancer therapy. *Adv Drug Deliv Rev.* 99, 180-185 (2016).

査読有

DOI: 10.1016/j.addr.2015.11.009.

Komohara Y, Fujiwara Y(2<sup>nd</sup> author), +3 authors. Contribution of Macrophage Polarization to Metabolic Diseases. *J Atheroscler Thromb.* 23, 10-17 (2016).

査読有

DOI: 10.5551/jat.32359.

Fujiwara Y(1<sup>st</sup> author), +6 authors.

Soyasapogenols contained in soybeans suppress tumour progression by regulating macrophage differentiation into the protumoural phenotype. *J Funct Foods* 19, 594-605 (2015).

査読有

DOI: 10.1016/j.jff.2015.09.055

Nohara T, Fujiwara Y(2<sup>nd</sup> author), +6 authors, Saponins, Esculeosides B-1 and B-2, in Tomato Juice and Sapogenol, Esculeogenin B1. *Chem Pharm Bull.* 63, 848-850 (2015).

査読有

DOI: 10.1248/cpb.c15-00449.

Eguchi K, Fujiwara Y(3<sup>rd</sup> author), +6

authors, Bastadins, brominated-tyrosine derivatives, suppress accumulation of cholesterol ester in macrophages. *Bioorg Med Chem Lett.* 25, 5389-5392 (2015).

査読有

DOI: 10.1016/j.bmcl.2015.09.024.

Saito Y, Fujiwara Y(5<sup>th</sup> author), +10 authors, Prognostic Significance of CD169+ Lymph Node Sinus Macrophages in Patients with Malignant Melanoma. *Cancer Immunol Res.* 3, 1356-1363 (2015).

査読有

DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0180.

Nohara T, Fujiwara Y(2<sup>nd</sup> author), +6 authors, Cyclic Sulfoxides-Garlicins K1, K2, and H1-Extracted from *Allium sativum*. *Chem Pharm Bull.* 2015;63(2):117-21.

査読有

DOI: 10.1248/cpb.c14-00538.

Nohara T, Fujiwara Y(2<sup>nd</sup> author), +7 authors, Isolation and characterization of new onionins A2 and A3 from *Allium cepa*, and of onionins A1, A2, and A3 from *Allium fistulosum*. *Chem Pharm Bull.* 2014;62(11):1141-5.

査読有

DOI: <http://doi.org/10.1248/cpb.c14-00461>

Kamikawa M, Fujiwara Y(3<sup>rd</sup> author), +5 authors, ACAT1-associated late endosomes/lysosomes significantly improve impaired intracellular cholesterol metabolism and the survival of Niemann-Pick type C mice.

Acta Histochem Cytochem. 47, 35-43 (2014). 査読有  
DOI: 10.1267/ahc.13033.  
Nagai R, Fujiwara Y(3<sup>rd</sup> author), +5 authors, Detection of AGEs as markers for carbohydrate metabolism and protein denaturation. J Clin Biochem Nutr, 55, 1-6 (2014). 査読有  
DOI: 10.3164/jcfn.13-112.  
Ono M, Fujiwara Y(4<sup>th</sup> author), +4 authors, Triterpenoids from the fruits and leaves of the blackberry (*Rubus allegheniensis*) and their inhibitory activities on foam cell formation in human monocyte-derived macrophage. Nat Prod Res. 28, 2347-50 (2014). 査読有  
DOI:10.1080/14786419.2014.939087.  
Nohara T, Fujiwara Y(3<sup>rd</sup> author), +7 authors, Conversion of tomato saponins to pregnane derivatives. Chem Pharm Bull, 62, 483-487 (2014). 査読有  
DOI:http://doi.org/10.1248/cpb.c14-0004  
Nohara T, Fujiwara Y(2<sup>nd</sup> author), +7 authors, Acyclic Sulfides, Garlicins L-1-L-4, E, and F, from *Allium sativum*. Chem Pharm Bull, 62, 477-482 (2014). 査読有  
DOI:http://doi.org/10.1248/cpb.c14-0003  
Fujiwara Y(1<sup>st</sup> author), +2 authors. A Novel Strategy for Inducing the Antitumor Effects of Triterpenoid Compounds: Blocking the Protumoral Functions of Tumor-Associated Macrophages via STAT3 Inhibition. Biomed Res Int, 2014, 348539 (2014). 査読有  
DOI: 10.1155/2014/348539.  
Khan S, Fujiwara Y(5<sup>th</sup> author), +14 authors, Promotion of atherosclerosis by *Helicobacter cinaedi* infection that involves macrophage-driven proinflammatory responses. Sci Rep, 4, 4680 (2014). 査読有  
DOI:10.1038/srep04680.  
Fujiwara Y(1<sup>st</sup> author), +6 authors. Corosolic acid enhances the anti-tumor effects of chemotherapy to ovarian cancer by inhibiting STAT3 signaling. Oncol Lett, 6, 1619-1623 (2013). 査読有  
DOI: 10.3892/ol.2013.1591  
Bai B, Fujiwara Y(5<sup>th</sup> author), +5 authors, Role of Stat3 activation in cell-cell interaction between B-cell lymphoma and macrophages: the in vitro study. J Clin Exp Hematop, 53, 127-133 (2013). 査読有

DOI:http://doi.org/10.3960/jslrt.53.127  
Manabe H, Fujiwara Y(2<sup>nd</sup> author), +6 authors, aponins esculeosides B-1 and B-2 in Italian canned tomatoes. Chem Pharm Bull. 61, 764-767 (2013). 査読有  
DOI:http://doi.org/10.1248/cpb.c13-00202  
Nohara T, Fujiwara Y(2<sup>nd</sup> author), +5 authors, Cyclic sulfoxides garlicins B2, B3, B4, C2, and C3 from *Allium sativum*. Chem Pharm Bull. 61, 695-699. (2013). 査読有  
DOI:http://doi.org/10.1248/cpb.c13-00082  
Eguchi K, Fujiwara Y (Equal contribution as the first author), +9 authors, Manzamine A, a marine-derived alkaloid, inhibits accumulation of cholesterol ester in macrophages and suppresses hyperlipidemia and atherosclerosis in vivo. Bioorg Med Chem. 21, 3831-3838 (2013). 査読有  
DOI: 10.1016/j.bmc.2013.04.025.

〔学会発表〕(計 18 件)

藤原章雄、中尾純子、野原稔弘、池田剛、片淵秀隆、竹屋元裕、菰原義弘(硫黄含有化合物 ONA の腫瘍関連マクロファージの活性化制御を介した抗腫瘍効果の検討)日本薬学会第136年会, 平成28年3月26-29日(横浜、パシフィコ横浜)  
Yukio Fujiwara, Yoshihiro Komohara, Hasita Horlad, Toshihiro Nohara, Motohiro Takeya(Onionin A, a new sulfur-containing compound isolated from onion, impairs tumor development and lung metastasis by regulating macrophage activation)International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2015: PACIFICHEM 2015, December 15-20, 2016 (Honolulu, Hawaii)  
藤原章雄、中尾純子、西東洋一、片淵秀隆、竹屋元裕、菰原義弘(低分子硫黄含有化合物であるONAはガン微小環境におけるSTAT3の不活性化を介して卵巣癌の進展を抑制する)第88回 日本生化学会大会 平成27年12月1-4日(神戸、ポートアイランド)  
藤原章雄、中尾純子、菰原義弘、野原稔弘、池田剛、片淵秀隆、竹屋元裕(STAT3経路の活性化を抑制するタマネギ成分 ONA の抗腫瘍効果の検討)第6回 食品薬学シンポジウム 平成27年10月30-31日(岡山、岡山大学創立五十周年記念館)  
Yukio Fujiwara, Daisuke Shiraishi, Yoichi Saito, Motohiro Takeya, Yoshihiro Komohara(Expression of CD163 in macrophages is related to tumor

rigenesis in murine sarcoma model) 第74回 日本癌学会学術総会 平成27年10月8-10日(名古屋、名古屋国際会議場) 藤原章雄、白石大偉輔、HORLAD Hasita、菰原義弘、水田博志、竹屋元裕(マクロファージスカベンジャー受容体であるCD163の腫瘍増殖における機能性) 第55回 日本リンパ網内系学会総会 平成27年7月9-11日(岡山、岡山コンベンションセンター) 藤原章雄、白石大偉輔、Hasita Horlad、菰原義弘、水田博志、竹屋元裕(腫瘍の進展におけるマクロファージヘモグロビンスカベンジャー受容体(CD163)の機能解析) 第104回 日本病理学会総会 平成27年4月30日-5月2日(名古屋、名古屋国際会議場) Yukio Fujiwara, Koji Ohnishi, Yoichi Saito, Daisuke Shiraishi, Hasita Horlad, Motohiro Takeya, Yoshihiro Komohara (CD163, a scavenger receptor for the hemoglobin-haptoglobin complex, impair the excessive inflammatory responses in murine model of endotoxin shock) Keystone Symposia on Molecular and Cellular Biology, March 8-13, 2015 (Fairmont The Queen Elizabeth, Montreal, QC, Canada) 藤原章雄、菰原義弘、野原稔弘、竹屋元裕(ミエロイド細胞の制御を介したOnionin Aの抗腫瘍薬としての可能性) 第20回 天然薬物の開発と応用シンポジウム 平成26年11月5-6日(東京、東京大学弥生キャンパス) 藤原章雄、大西紘二、西東洋一、菰原義弘、竹屋元裕(ヘモグロビンスカベンジャー受容体(CD163)は炎症を抑制することで敗血症マウスの生存率を改善する) 第87回 日本生化学会大会 平成26年10月15-18日(京都、国立京都国際会館) Yukio Fujiwara, Daisuke Shiraishi, Hasita Horlad, Yoichi Saito, Motohiro Takeya, Yoshihiro Komohara (CD163 is correlated with tumor proliferation in MCA205 sarcoma bearing mice) 第73回 日本癌学会学術総会 平成26年9月25-27日(横浜、パシフィコ横浜) 藤原章雄、菰原義弘、竹屋元裕(マクロファージの活性化を制御する硫黄含有化合物の抗腫瘍薬としての可能性) 第54回 日本リンパ網内系学会総会 平成26年6月19-21日(山形、山形国際ホテル) Yukio Fujiwara, Koji Ohnishi, Yoichi Saito, Daisuke Shiraishi, Motohiro Takeya, Yoshihiro Komohara (CD163 impair the excessive inflammatory responses in murine model of endotoxin shock) The 22<sup>nd</sup> International Symposium on Molecular Cell Biology of Macrophages, June 2-3, 2014 (Kobe

Chamber of Commerce and Industry, Kobe)

藤原章雄、菰原義弘、池田剛、野原稔弘、竹屋元裕(マクロファージの活性化を制御する低分子化合物ONAの抗腫瘍薬としての可能性) 第103回 日本病理学会総会 平成26年4月24-26日(広島、広島国際会議場)

藤原章雄、菰原義弘、野原稔弘、竹屋元裕(低分子化合物ONAのマクロファージ活性化制御を介した抗腫瘍作用) 日本薬学会 第134年会 平成26年3月27-30日(熊本大学、熊本)

Yukio Fujiwara, Yoshihiro Komohara, Hasita Horlad, Daisuke Shiraishi, Toshihiro Nohara, Motohiro Takeya (Enhancement of antitumor immunity by ONA, a natural compound: regulation of macrophage activation and suppression of tumor development in mouse tumor model) The 12th Japanese-Korean Lymphoreticular Workshop 2014, January 24-26, 2014 (Nagoya University, Japan)

藤原章雄、Hasita Horlad、白石大偉輔、菰原義弘、竹屋元裕(マクロファージの活性化を制御する天然化合物ONAの骨肉腫モデルマウスにおける抗腫瘍作用) 第72回 日本癌学会学術総会 平成25年10月3-5日(横浜、パシフィコ横浜)

藤原章雄、菰原義弘、池田剛、野原稔弘、竹屋元裕(マクロファージの活性化を制御する低分子硫黄化合物の抗腫瘍薬としての応用) 日本ケミカルバイオロジー学会 第8回年会 平成25年6月19日-21日(東京、東京医科歯科大学 M&D タワー)

#### [図書](計3件)

藤原章雄 他、北隆館、別冊 Bio Clinica 慢性炎症と疾患「慢性炎症とガン」2016, Vol.5, No.1

藤原章雄 他、食品資材研究会、New Food Industry, 2014, Vol.56, No.2

藤原章雄 他、アイ・ケイ コーポレーション、基礎生化学-健康・疾病のつながり-、2013

#### [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・講師

研究者番号：70452886