

## 病態生化学分野

## Division of Pathogenic Biochemistry

教授	済木 育夫	Professor	Ikuo Saiki (D. Med. Sci.)
准教授	櫻井 宏明	Associate Professor	Hiroaki Sakurai (Ph.D.)
助教	小泉 桂一	Assistant Professor	Keiichi Koizumi (Ph.D.)
研究員	鈴木 俊輔	Postdoctoral Fellow	Shunsuke Suzuki (Ph.D.)
技術補佐員	岩白 円	Assistant	Madoka Iwashiro

### ◇研究目的

本分野は、病態の生化学的研究を行うとともに、和漢薬を含む種々の薬物の病態に及ぼす効果を生化学的、免疫学的、あるいは遺伝学的に研究することを目的としている。

和漢薬を中心に、構造の明らかにされた成分あるいは化合物を用いて、種々の病態に有効な薬物の探索とその作用機序を分子レベルで解明する。「証」といわれる病態変化／徴候を遺伝子工学的、免疫学的手法等を駆使してその遺伝的背景を解析し、薬物の効果発現との関連性からその科学的基盤を解明する。現在、がん、免疫、アレルギー疾患などを中心にして検討を行っている。

### ◇研究概要

#### I) がん転移機構の解明とその制御

- 1) がん転移に対するケモカインの作用機序解明と治療への応用
- 2) がん転移病態モデルの作製とその形成に関与する標的分子の探索
- 3) 伝統薬物を中心としたがん転移抑制物質の探索

#### II) シグナル伝達分子による病態制御機構の解析

- 1) TAK1 キナーゼ活性化の分子機構
- 2) TNF- $\alpha$  シグナルと ErbB 受容体シグナルのクロストーク
- 3) 自然免疫シグナルに影響を及ぼす漢方薬の探索

#### III) 漢方方剤テーラーメイド治療法の開発

- 1) 漢方医学の証の解明を目指した血漿プロテオミック・パターン解析

### ◇著書

- 1) Lirdprapamongkol K., Svasti J., Sakurai H., and Saiki I.: Anticancer effect of vanillin. Encyclopaedic Handbook of Beer in Health and Disease Prevention Volume 1. (Eds.) Preedy V.R. and Watson R.R. Elsevier Ltd., London, 2008, pp260-270.
- 2) 近藤隆, 田渕圭章, 櫻井宏明: 第1章 基礎編 8. 酸化ストレスと細胞内シグナル, 「酸化ストレスの医学」, 吉川敏一/監修, 診断と治療社, pp62-70, 東京, 2008.
- 3) 済木育夫, 上野陽子: 第I部 転移実験モデル(転移臓器別) 第1章 肺, 1. マウスメラノーマの同所性(皮下)移植および経尾静脈による肺転移「がん転移研究の実験手法」日本がん転移学会/編(編集責任: 済木育夫, 愛甲 孝), pp3-7, 金芳堂, 京都, 2008.
- 4) 澤田成朗, 塚田一博, 済木育夫: 第I部 転移実験モデル(転移臓器別) 第2章 肝, 3. マウス肝癌の同所性移植による肝内転移モデル「がん転移研究の実験手法」日本がん転移学会/編(編

集責任: 濟木育夫, 愛甲 孝), pp29-33, 金芳堂, 京都, 2008.

- 5) 土岐善紀, 濟木育夫: 第 I 部 転移実験モデル(転移臓器別) 第 3 章 リンパ節, 3. 肺癌細胞の同所性移植による縦隔リンパ節転移モデル「がん転移研究の実験手法」日本がん転移学会/編 (編集責任: 濟木育夫, 愛甲 孝), pp46-51, 金芳堂, 京都, 2008.
- 6) 櫻井宏明: 第 II 部 細胞レベルでの研究法 第 3 章 癌細胞の浸潤能の測定法, 基底膜への癌細胞浸潤の測定法(ケモインベーション, ハプトインベーション)「がん転移研究の実験手法」日本がん転移学会/編 (編集責任: 濟木育夫, 愛甲 孝), pp190-194, 金芳堂, 京都, 2008.
- 7) 小泉桂一, 松尾光浩: 第 II 部 細胞レベルでの研究法 第 1 章 血管内皮への影響, リンパ管内皮細胞株の樹立とその研究方法「がん転移研究の実験手法」日本がん転移学会/編 (編集責任: 濟木育夫, 愛甲 孝), pp215-220, 金芳堂, 京都, 2008.

## ◇原著論文

- 1) **Matsumoto C., Kojima T., Ogawa K., Kamegai S., Oyama T., Shibagaki Y., Kawasaki T., Fujinaga H., Takahashi K., Hikiami H., Goto H., Kiga C., Koizumi K., Sakurai H., Muramoto H., Shimada Y., Yamamoto M., Terasawa K., Takeda S., and Saiki I.: A proteomic approach for the diagnosis of "Oketsu"(blood stasis), a pathophysiological concept of Japanese traditional (Kampo) medicine, *Evid. Based Complement. Alternat. Med.*, **5: 463-474, 2008.****

**Abstract:** 'Oketsu' is a pathophysiologic concept in Japanese traditional (Kampo) medicine, primarily denoting blood stasis/stagnant syndrome. Here we have explored plasma protein biomarkers and/or diagnostic algorithms for 'Oketsu'. Sixteen rheumatoid arthritis (RA) patients were treated with keishibukuryogan (KBG), a representative Kampo medicine for improving 'Oketsu'. Plasma samples were diagnosed as either having an 'Oketsu' (n = 19) or 'non-Oketsu' (n = 29) state according to Terasawa's 'Oketsu' scoring system. Protein profiles were obtained by surface-enhanced laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry (SELDI-TOF MS) and hierarchical clustering and decision tree analyses were performed. KBG treatment for 4 or 12 weeks decreased the 'Oketsu' scores significantly. SELDI protein profiles gave 266 protein peaks, whose expression was significantly different between the 'Oketsu' and 'non-Oketsu' states. Hierarchical clustering gave three major clusters (I, II, III). The majority (68.4%) of 'Oketsu' samples were clustered into one cluster as the principal component of cluster I. The remaining 'Oketsu' profiles constituted a minor component of cluster II and were all derived from patients cured of the 'Oketsu' state at 12 weeks. Construction of the decision tree addressed the possibility of developing a diagnostic algorithm for 'Oketsu'. A reduction in measurement/pre-processing conditions (from 55 to 16) gave a similar outcome in the clustering and decision tree analyses. The present study suggests that the pathophysiologic concept of Kampo medicine 'Oketsu' has a physical basis in terms of the profile of blood proteins. It may be possible to establish a set of objective criteria for diagnosing 'Oketsu' using a combination of proteomic and bioinformatics-based classification methods.

- 2) **Chino A., Sekiya N., Ohno K., Hirasaki Y., Hayashi K., Kasahara Y., Kita T., Hiyama Y., Namiki T., Saiki I., and Terasawa K.: Clinical application of juzentaihoto for skin diseases and its possible mechanism. *Kampo medicine*, **59: 63-71, 2008 (in Japanese).****
- 3) **Choo M.K., Sakurai H., Kim D.H., and Saiki I.: A ginseng saponin metabolite suppresses tumor necrosis factor  $\alpha$ -promoted metastasis by suppressing nuclear factor- $\kappa$ B signaling in murine colon cancer cells. *Oncol. Rep.*, **19: 595-600, 2008.****

**Abstract:** SC-514, an inhibitor of I $\kappa$ B kinase  $\beta$  (IKK $\beta$ ), blocked the TNF- $\alpha$ -induced activation of nuclear factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) as well as the TNF- $\alpha$ -promoted metastasis of murine colon adenocarcinoma cells. We investigated the effect of 20-O- $\beta$ -D-glucopyranosyl-20(S)-protopanaxadiol (M1), a main intestinal bacterial metabolite of ginseng, on the NF- $\kappa$ B-dependent metastasis. M1 was effective in suppressing the

TNF- $\alpha$ -induced activation of NF- $\kappa$ B, expression of matrix metalloprotease-9 (MMP-9), migration and invasion. The TNF- $\alpha$ -evoked increase in lung and liver metastasis of colon carcinoma was also abrogated by treatment with M1 *in vitro*. These results suggest that ginseng has potential to suppress inflammation-related metastasis by downregulating the NF- $\kappa$ B signaling pathway.

- 4) **Ueno Y., Sakurai H., Tsunoda S., Choo M.K., Matsuo M., Koizumi K., and Saiki I.: Heregulin-induced activation of ErbB3 by EGFR tyrosine kinase activity promotes tumor growth and metastasis in melanoma cells. *Int. J. Cancer*, 123: 340-347, 2008.**

**Abstract:** ErbB3 receptor tyrosine kinase has been shown to induce tumor progression in several types of cancer through heterodimerization with ErbB2. However, the role of ErbB3 and its ligand heregulin (HRG) in tumor metastasis remains poorly understood. In the present study, we tried to clarify their contributions to the metastasis of ErbB3-overexpressing B16-BL6 melanoma cells. Stimulation with HRG induced phosphorylation of ErbB3 and metastatic properties including MMP-9 expression, invasion, adhesion and experimental lung metastasis *in vivo*. These cellular responses were blocked by inhibiting the tyrosine kinase activity of EGFR with PD153035. In addition, phosphorylation of EGFR was rapidly induced by HRG, suggesting that EGFR is a possible heterodimeric counterpart of ErbB3. RNA interference demonstrated that subcutaneous tumor growth and angiogenesis was attenuated by inactivation of ErbB3 in cancer cells. Although experimental pulmonary metastasis was not affected by the knockdown of ErbB3, spontaneous metastasis was, even when primary tumors in the foot pad were amputated at a similar size. These results indicate that HRG-induced activation of ErbB3 via EGFR promotes tumor growth and metastasis of melanoma cells.

- 5) **Akashi T., Koizumi K., Tsuneyama K., Saiki I., Takano Y., and Fuse H.: Chemokine receptor CXCR4 expression and prognosis in patients with metastatic prostate cancer. *Cancer Sci.*, 99: 539-542, 2008.**

**Abstract:** The chemokine receptor CXCR4 has been reported to be aberrantly expressed in human cancers and has also been shown to participate in the development of cancer metastasis. The present study was carried out to assess immunohistochemically the pattern of CXCR4 expression in patients with metastatic prostate cancer. We analyzed whether there may be an association between CXCR4 expression and prognosis. Fifty-two patients who received hormonal therapy were enrolled. Specimens were obtained from transperineal needle biopsy before treatment, and were stained with antihuman CXCR4 antibody. We also evaluated the pathological grade, extent of bony metastasis, clinical response to hormonal therapy, and patient prognosis. CXCR4 was detected in 94.2% patients. Its expression showed no association with pathological grade, extent of bony metastasis, or clinical response to hormonal therapy. Patients with a high expression of CXCR4 in tumors had poorer cancer-specific survival than those with low expression of CXCR4. CXCR4 expression is a useful prognostic factor for patients with metastatic prostate cancer treated with androgen-withdrawal therapy.

- 6) **Andoh T., Sugiyama K., Fujita M., Iida Y., Nojima H., Saiki I., and Kuraishi Y.: Pharmacological evaluation of morphine and non-opioid analgesic adjuvants in a mouse model of skin cancer pain. *Biol. Pharm. Bull.*, 31: 520-522, 2008.**

**Abstract:** Using a mouse model of advanced skin cancer which has mixed nociceptive-neuropathic pain, we evaluated the analgesic effects of morphine and analgesic adjuvants. Morphine hydrochloride (10--30 mg/kg, oral) and mexiletine hydrochloride (10--30 mg/kg, intraperitoneal) dose-dependently inhibited thermal hyperalgesia. Baclofen (10 mg/kg, subcutaneous) suppressed thermal hyperalgesia, without effects at lower doses of 1 and 5 mg/kg. Ketamine hydrochloride (50 mg/kg, oral) was without effect. Analgesic tolerance was observed after 6th administration of morphine, and it was not developed until at least 7th administration of mexiletine and baclofen. This mouse model of skin cancer may be useful for the pharmacological evaluation of the effects of opioids and analgesic adjuvants on mixed

nociceptive-neuropathic pain of advanced cancer.

- 7) **Fujita M., Andoh T., Saiki I., and Kuraishi Y.: Involvement of endothelin and ETA endothelin receptor in mechanical allodynia in mice given orthotopic melanoma inoculation. J. Pharmacol. Sci., 106: 257-263, 2008.**

**Abstract:** We investigated whether endothelin (ET) would be involved in skin cancer pain in mice. Orthotopic inoculation of B16-BL6 melanoma cells into the plantar region of the hind paw produced marked mechanical allodynia in C57BL/6 mice. Intraplantar injections of the ET(A)-receptor antagonist BQ-123 (0.3 - 3 nmol/site), but not the ET(B)-receptor antagonist BQ-788 (1 and 3 nmol/site), inhibited mechanical allodynia in mice with grown melanoma. In naive mice, an intraplantar injection of tumor extract (1 and 3 mg/site), which was prepared from the grown melanoma in the paw, produced mechanical allodynia, which was inhibited by BQ-123 and BQ-788 at doses of 3 and 10 nmol/site. An intraplantar injection of ET-1 (1 and 10 pmol/site) elicited licking behavior, which was increased in the melanoma-bearing hind paw. BQ-123 (3 and 10 nmol/site) inhibited licking induced by ET-1 (10 pmol/site). The level of mRNA of ET(A), but not ET(B), receptor, was significantly increased in the dorsal root ganglia on the inoculated side. Cultured B16-BL6 cells contained ET, and the melanoma mass increased the concentration of ET as it grew bigger. These results suggest that ET-1 and ET(A) receptor are at least partly involved in the induction of pain induced by melanoma cell inoculation.

- 8) **Hashimoto I., Koizumi K., Tatematsu M., Minami T., Cho S., Takeno N., Nakashima A., Sakurai H., Saito S., Tsukada K., and Saiki I.: Blocking on the CXCR4/mTOR signaling pathway induces the anti-metastatic properties and autophagic cell death in peritoneal disseminated gastric cancer cells. Eur. J. Cancer, 44: 1022-1029, 2008.**

**Abstract:** Patients with advanced gastric carcinoma, especially peritoneal dissemination, have a poor prognosis even after any treatment. Chemokines are now known to play an important role in cancer growth and metastasis. We recently reported that the chemokine CXCL12 plays an important role in the development of peritoneal carcinomatosis from gastric carcinoma. In this study, we investigated signalling pathway involved in the peritoneal carcinomatosis induced by chemokine CXCL12. Akt was rapidly and strongly phosphorylated by chemokine CXCL12. CXCL12 also induced the activation of p70S6K (S6K) and eukaryotic initiation factor 4E binding protein 1 (4E-BP1) included in mammalian target of rapamycin (mTOR) pathways which are located downstream of Akt, resulting in enhancements of metastatic properties such as MMP production, cell migration and cell growth in peritoneal disseminated gastric cancer, NUGC4 cells. Furthermore, mTOR inhibitor rapamycin not only drastically inhibited migration and MMP production, but also induced type II programmed cell death, autophagic cell death. In the present study, we have shown for the first time that the mTOR pathway plays a central role in the development of peritoneal carcinomatosis, and blocking this pathway induces autophagic cell death in disseminated gastric cancer. Therefore, blocking on the CXCR4/mTOR signalling pathway may be useful for the future development of a more effective therapeutic strategy for gastric cancer involved in peritoneal dissemination.

- 9) **Kamiyama H., Usui T., Sakurai H., Shoji M., Hayashi Y., and Osada H.: Epoxyquinol B, a naturally occurring pentaketide dimmer, inhibits NF- $\kappa$ B signaling by crosslinking TAK1. Biosci. Biotech. Biochem., 72: 1894-1900, 2008.**

**Abstract:** Several epoxyquinoids interfere with NF- $\kappa$ B signaling by targeting IKK $\beta$  or NF- $\kappa$ B. We report that epoxyquinol B (EPQB), classified as an epoxyquinoid, inhibits NF- $\kappa$ B signaling through inhibition of the TAK1 complex, a factor upstream of IKK $\beta$  and NF- $\kappa$ B. cDNA microarray analysis revealed that EPQB decreased TNF- $\alpha$ -induced expression of NF- $\kappa$ B target genes. EPQB covalently bound to a recombinant TAK1-TAB1 fusion protein *in vitro*, and inhibited its kinase activity. Furthermore, *in vitro/in situ* treatment with EPQB resulted in a ladder-like hypershift of TAK1 protein bands. We reported recently that EPQB crosslinks proteins *via* cysteine residues by opening its two epoxides, and our current results suggest that EPQB inhibits NF- $\kappa$ B signaling by crosslinking TAK1 itself or TAK1 through other proteins.

- 11) **Kiga C., Sakurai H., Goto H., Hayashi K., Shimada Y., and Saiki I.: Proteomic identification of haptoglobin as a stroke plasma biomarker in spontaneously hypertensive stroke-prone rats. Life Sci., 83: 625-631, 2008.**

**Abstract:** AIMS: We investigated changes in the expression of plasma proteins in spontaneously hypertensive stroke-prone rats (SHRSP) to identify stroke biomarkers. MAIN METHODS AND KEY FINDINGS: The present analysis using surface-enhanced laser desorption/ionization time of flight mass spectrometry (SELDI-TOF-MS) demonstrated that three peaks at mass/charge ratios (m/z) of 9330, 9480 and 9700 decreased in intensity during the development and progression of hypertensive stroke in SHRSPs, but not in age-matched control SHR and Wistar rats. Administration of verapamil, an L-type calcium channel blocker which was effective for hypertension in SHRSP rats, prevented the decrease in plasma protein expression. A candidate biomarker protein (m/z 9330) was identified using LC-MS/MS as haptoglobin (Hp). Immunoblotting with anti-Hp antibody demonstrated the decreased expression of both Hp $\alpha$  and Hp $\beta$  chains in SHRSP. In contrast, haptoglobin mRNA expression in the liver of SHRSPs slightly increased as compared with control rats. SIGNIFICANCE: These findings suggest that Hp is a biomarker candidate for discriminating pathogenic alterations of stroke.

- 12) **Kiga C., Goto H., Sakurai H., Hayashi K., Hikiami H., Shimada Y., and Saiki I.: Effect of traditional Japanese (Kampo) medicines (orengedokuto, goreisan and shichimotsukokato) on the onset of stroke and expression pattern of plasma proteins in spontaneously stroke-prone rats. J. Trad. Med., 25: 125-132, 2008.**

#### ◇総説

- 1) 濟木育夫：300号記念特集「漢方医学と西洋医学の融合に向けて」私の漢方薬理研究の進め方とこだわり，「基礎研究において証をどのように捉えるか」漢方医学，32: 38, 2008.
- 2) 濟木育夫，小川和生：トピック：関節リウマチ患者における桂枝茯苓丸奏効患者予測マーカーの同定，臨床化学，37: 179-181, 2008.
- 3) 濟木育夫，小川和生：特集「モレキュラー漢方」漢方医学における証とプロテオミクス，漢方と最新治療，17: 17-26, 2008.
- 4) 濟木育夫：私からひとこと，シリーズ人 HUMAN 漢方研究，439号 p2, 2008, 7, 20.
- 5) 濟木育夫：シリーズ「研究室から」巡り合いを大切に，富薬，30巻3号(224号)，18-20, 2008.
- 6) 濟木育夫，柴原直利：連載：漢方とアンチエイジング，老化による免疫低下と漢方，アンチエイジング医学（日本抗加齢医学会誌），4(4): 72-77, 2008.
- 7) 濟木育夫：特集「漢方医学」漢方医学における「証」の解明をめざして「エビデンスによる効果の客観化」，10月号マンスリーレポート，中国総合研究センターメールマガジン，独立行政法人科学技術振興機構 (JST) 第25号，2008.
- 8) 小泉桂一，橋本伊佐也，櫻井宏明，濟木育夫：胃がん腹膜播種成立における mTOR シグナル伝達経路，生体の科学，59(6): 528-534, 2008.

#### ◇学会報告（\*：特別講演，シンポジウム，ワークショップ等）

- \* 1) 濟木育夫：シンポジウム S39「アジア向けプログラムを中心とした学振の国際事業の展開」，タイ拠点大学交流事業「薬学分野：天然薬物」第128回日本薬学会総会，2008, 3, 26-28, 東京.
- \* 2) 濟木育夫：教育講演「漢方薬のアレルギー性皮膚疾患への応用」第107回日本皮膚科学会，2008, 4, 18-20, 京都.
- 3) 申明淑，Pattama Singhirunnusorn，杉嶋祐巳子，西村美紀，鈴木俊輔，小泉桂一，濟木育

夫, 櫻井宏明: p38 $\alpha$  を介する EGF シグナルと TNF- $\alpha$  シグナルの交差干渉とその分子機構, 第 26 回日本生化学会北陸支部会, 2008, 5, 30, 金沢.

- \* 4) Saiki I.: Keynote Lecture “Curcumin and Cancer Metastasis”. The First International Symposium on Temurawak (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb.). 2008, 5, 27-29, Indonesia.
- 5) 櫻井宏明, 小泉桂一, 濟木育夫: HTLV-1 Tax による恒常的 TAK1 活性化と細胞内シグナル伝達における役割, 第 12 回がん分子標的治療研究会総会, 2008, 6, 26-27, 東京.
- 6) 小泉桂一, 竹野伸洋, 中西 剛, 櫻井宏明, 中川晋作, 濟木育夫: がんワクチン療法における漢方アジュバントの創生, 日本薬学会北陸支部第 118 回例会, 2008, 7, 5, 富山.
- \* 7) 小泉桂一: 研究奨励賞受賞講演 ケモカイン及びその受容体を標的とした新規がん転移治療戦略の創生, 第 17 回がん転移学会, 2008, 7, 24-25, 鹿児島.
- 8) 小泉桂一, 橋本伊佐也, 長 誠司, 櫻井宏明, 塚田一博, 濟木育夫: CXCR4/mTOR シグナル伝達系阻害による腹膜播種性ヒト胃がん細胞株に対するオートファジー細胞死の誘導, 第 17 回がん転移学会, 2008, 7, 24-25, 鹿児島.
- 9) 竹野伸洋, 小泉桂一, 櫻井宏明, 中川晋作, 濟木育夫: がんワクチン療法における漢方アジュバントの創生, 第 17 回がん転移学会, 2008, 7, 24-25, 鹿児島.
- 10) 櫻井宏明: バイオマーカーによる漢方診断・治療の客観化, 第 11 回天然薬物研究方法論アカデミー, 呉羽山シンポジウム 2, 2008, 8, 1-2, 富山.
- 11) Fuke Y., Kobayashi S., Konishi Y., Akiyama H., Nomura T., Ryoyama K., and Saiki I.: Preventive effect and immune responses of 6-(methylsulfinyl) hexyl isothiocyanate from wasabi (*Wasabia japonica* Matsum) on the pulmonary metastasis of B16- BL6 mouse melanoma cells. World Cancer Congress 2008 (UICC), 2008, 8, 27-31, Switzerland.
- \* 12) 濟木育夫: 学会賞講演: エビデンスに基づく漢方薬の効果, 第 25 回和漢医薬学会, 2008, 8, 30-31, 大阪.
- 13) 櫻井宏明, 木我千鶴, 後藤博三, 林和子, 嶋田 豊, 濟木育夫: 脳卒中易発症自然高血圧ラットにおける血漿ハプトグロビン低下とそれに対する漢方方剤の効果, 第 25 回和漢医薬学会, 2008, 8, 30-31, 大阪.
- \* 14) 濟木育夫: 特別講演 II 漢方薬によるがん転移の抑制に関する基礎的研究, 第 17 回日本東洋医学会関東甲信越支部 新潟県部会, 2008, 9, 7, 新潟.
- \* 15) Saiki I.: Curcumin and Cancer Metastasis. 2008 CPMDRC International Symposium on Cancer Chemoprevention and Herbal Medicine. 2008, 9, 25, Seoul.
- \* 16) Saiki I.: A Kampo medicine Juzentaihoto (shi-Quan-Da-Bu-Tang): Prevention of cancer metastasis and the mechanism of action. The 1st International Traditional Chinese Medicine (TCM) and Integrative medicine Oncology Forum Book. 2008, 10, 18, Shanghai.
- \* 17) Saiki I.: Proteomic Identification of Biomarker for Diagnosis and Treatment of Kampo Medicines. The 14<sup>th</sup> Anniversary of KIOM International Symposium, challenge of Traditional medicine – Converging Technology & Beyond. 2008, 9, 30, Seoul.
- 18) Nishimura M., Shin M-S., Singhirunnusorn P., Sugishima Y., Suzuki S., Koizumi K., Saiki I., Sakurai H.: Cross interference with TNF- $\alpha$ -Induced TAK1 activation via EGFR-mediated p38 phosphorylation of TAK1-binding protein 1. 第 67 回日本癌学会学術総会, 2008, 10, 28-30, 名古屋.
- 19) Yamazaki K., Gohda J., Kanayama A., Sakurai H., Inoue J.: Site-specific Lys-63-linked polyubiquitination of TAK1 plays a critical role in inducing the TRAF6-MEKK3-TAK1 complex formation to activate TAK1. 第 67 回日本癌学会学術総会, 2008, 10, 28-30, 名古屋.
- 20) Isono T., Kim C-J., Sakurai H., Okada Y., Inoue H.: Periostin associates with TAB1 to activate TAK1 and suppresses cell invasiveness. 第 67 回日本癌学会学術総会, 2008, 10, 28-30, 名古屋.
- 21) Takeno N., Koizumi K., Nakanishi T., Sakurai H., Nakagawa S., Saiki I.: Development of Kampo-Adjuvant in vaccine therapy for cancer, 第 67 回日本癌学会学術総会, 2008, 10, 28-30, 名古屋.
- 22) Koizumi K., Hashimoto I., Takeno N., Sakurai H., Saito S., Tsukada K., and Saiki I.: Blocking on the CXCR4/mTOR signaling induces autophagic cell death in peritoneal disseminated gastric

- cancer cells. 第 67 回日本癌学会学術総会, 2008, 10, 28-30, 名古屋.
- \* 23) Sakurai H.: Physiological functions of constitutive TAK1 activation in Tax-positive HTLV-I-infected cells. JCA-AACR Joint Symposium “NF- $\kappa$ B is a Novel Molecular Target of Cancer/Leukemia” 第 67 回日本癌学会学術総会, 2008, 10, 28-30, 名古屋.
- 24) 櫻井宏明: TAK1 ストレス応答シグナルによるがん悪性化の分子機構, 第 11 回癌と骨病変研究会, 2008.11.28, 東京.
- 25) 鈴木俊輔, 周越, 高崎一朗, Pattama Singhirunnusorn, 田渕圭章, 山岡昇司, 小泉桂一, 済木育夫, 櫻井宏明: Tax 陽性 HTLV-1 感染細胞における恒常的 TAK1 活性化の生理機能解析, 第 31 回日本分子生物学会年会・第 81 回日本生化学会大会・合同大会 (BMB2008), 2008, 12, 9-12, 神戸.

#### ◇受賞

- 1) 小泉桂一: 平成 20 年度日本がん転移学会奨励賞 (2008, 7, 24)
- 2) 済木育夫: 平成 20 年度和漢医薬学会賞 (2008, 8, 30)

#### ◇その他

- 1) 櫻井宏明: TNF- $\alpha$  シグナルと EGF シグナルの交差干渉における TAK1 の役割, 放射線基礎医学セミナー第 200 回記念講演会, 2008, 1, 9, 富山.
- 2) 小泉桂一: ケモカインとその受容体: がん研究におけるインパクト, 放射線基礎医学セミナー第 200 回記念講演会, 2008, 1, 9, 富山.
- 3) 済木育夫: 補剤のがん転移抑制効果とその作用機序, 大学勤務医のための漢方医学セミナー, 2008, 1, 26, 東京.
- 4) 済木育夫: がん転移に対する漢方薬の効果, 臨床研修指導医のための漢方セミナー, 2008, 2, 17, 富山.
- 5) 済木育夫: がん転移モデルにおける FBRA と抗がん剤の併用効果, 第 18 回 FBRA 全国研究会, 2008, 3, 2, 東京.
- 6) 済木育夫: 漢方薬と健康科学 ―プロテオミクス解析によるバイオマーカー探索―, 第 7 回食と運動の機能性に関する研究会, 2008, 3, 3, 大阪.
- 7) 済木育夫: 漢方薬のがん転移抑制効果とその作用機序, 「第 7 回臨床研究に生かす」研究会, 富山県病院薬剤師会, 2008, 3, 8, 富山.
- 8) 済木育夫: 補剤のがん転移抑制効果とその作用機序, いわて薬学漢方研究会, 2008, 3, 15, 盛岡.
- 9) 済木育夫: 補剤のがん転移抑制効果とその作用機序, 北陸地区大学勤務医のための漢方医学セミナー2008, 2008, 3, 22, 金沢.
- 10) 済木育夫: 東洋医学の科学的解明, 清心会若手会員研修会, 2008, 4, 12, 名古屋.
- 11) 済木育夫: がんの悪性化進展及び転移に及ぼす薬用人参の効果に関する研究, 第 1 回腸内革命研究会, 2008, 4, 26, 福岡.
- 12) 済木育夫: 和漢薬と健康, 「健やかに美しく生きるために」健康講演会/富山県プラスチック工業会, 2008, 5, 9, 富山.
- 13) Saiki I.: Proteomic analysis of pathogenic alteration (Sho, 証) diagnosed by Kampo medicine and establishment of tailor-made treatment. Workshop for ProteinChip SELDI in Biomarker discovery and clinical research in Korea National Institute of Health. 2008, 5, 15-16, Korea.
- 14) Saiki I.: Proteomic analysis of pathogenic alteration (Sho, 証) diagnosed by Kampo medicine and establishment of tailor-made treatment. Workshop for ProteinChip SELDI in Biomarker discovery and clinical research. 2008, 5, 15-16, Korea.
- 15) 済木育夫: 生薬で変わる薬効 ―最先端の漢方薬研究から―, 関東甲信越地区 漢方調剤フォーラム, 2008, 5, 25, 東京.

- 16) 小泉桂一：がんワクチン免疫療法における漢方アジュバントの創生，平成20年度富山第一銀行奨学財団研究助成セミナー，2008, 6, 6, 富山.
- 17) 櫻井宏明：伝統薬インフオマティクスの創成に向けて，JST-BIRD 和漢医薬学総合研究所共同ワークショップ，2008, 7, 2, 富山.
- 18) 濟木育夫：漢方方剤による作用メカニズム-がん転移抑制作用を中心に-，漢方学術講演会，2008, 7, 4, 石川.
- 19) 濟木育夫：サポニンの美と健康，マルサンヘルスサポニン愛用者の会，2008, 7, 14, 東京.
- 20) 濟木育夫：十全大補湯のがん治療における役割，横浜北部消化器病研究会，2008, 7, 31, 横浜.
- 21) 櫻井宏明：講義 バイオマーカーによる漢方診断・治療の客観化，第13回和漢医薬学総合研究所夏期セミナー，2008, 8, 6-8, 富山.
- 22) 濟木育夫：成人T細胞白血病細胞における恒常的NFκ-B活性化に対する人參代謝物の効果，日本紅参研究会，2008, 8, 20-21, 札幌.
- 23) 日高隆雄，小泉桂一，小川和生，柴垣ゆかり，濟木育夫，斎藤 滋：更年期障害における加味逍遙散の証と臨床効果について，第28回産婦人科漢方研究会，2008, 9, 21, 宇都宮.
- 24) 濟木育夫：漢方薬による癌転移抑制のメカニズム-，外科EBM講演会 -悪性腫瘍の管理と漢方-，2008, 9, 13, 高松.
- 25) 竹野伸洋，小泉桂一，濟木育夫：第17回日本がん転移学会取材記事 がんワクチン療法の効果増強に十全大補湯が有効か，Medical Tribune, 41: 20, 2008, 10, 2.
- 26) 濟木育夫：補剤によるがん転移抑制効果とその作用機序，大学勤務医のための漢方医学セミナー，2008, 10, 4, 東京.

## ◇共同研究

### 国内

- 1) 鶴岡伸夫：サントリー株式会社，「プロテオーム解析による健康食品の機能発現に関する研究」，2004, 10-
- 2) 岩崎輝明：玄米酵素(株)，「がん転移モデルにおけるFBRAと抗がん剤の併用効果」，2002, 4-
- 3) 義江 修：近畿大学医学部，「ケモカインを中心としたがん転移メカニズムの解明」，2001, 9-

## ◇大学院講義

- 1) 濟木育夫：富山大学大学院医学薬学教育部薬学領域修士課程講義「分子疾患制御学特論」2008, 6, 20, 富山.
- 2) 小泉桂一：富山大学大学院医学薬学教育部薬学領域修士課程講義「分子疾患制御学特論」2008, 6, 27, 富山.
- 3) 堤 康央／濟木育夫：富山大学大学院医学薬学教育部薬学領域修士課程講義「分子疾患制御学特論」2008, 7, 4, 富山.
- 4) 矢野聖二／濟木育夫：富山大学大学院医学薬学教育部薬学領域修士課程講義「分子疾患制御学特論」2008, 7, 11, 富山.
- 5) 櫻井宏明：富山大学大学院医学薬学教育部薬学領域修士課程講義「分子疾患制御学特論」2008, 7, 18, 富山.

## ◇非常勤講師

- 1) 濟木育夫：富山大学薬学部専門教育 講義「薬理学III」2008, 4, 18, 富山.
- 2) 濟木育夫：弘前大学医学部 講義「東洋医学」2008, 6, 12, 弘前.

- 3) 濟木育夫：富山大学薬学部専門教育 講義「和漢医薬学入門」2008, 7, 4, 富山.
- 4) 濟木育夫：富山県立いずみ高等学校看護学科、石川県立田鶴浜高等学校 学習交流会 講義「漢方薬と健康」2008, 7, 28, 富山.
- 5) 濟木育夫：富山大学大学院医学系研究科修士過程 講義「東洋医学概論」2007, 11, 19, 富山.
- 6) 濟木育夫：富山大学大学院医学系研究科修士過程 講義「東洋医学概論」2007, 11, 26, 富山.

#### ◇研究費取得状況

- 1) 平成 20 年度文部科学省科学研究費補助金萌芽研究（代表：濟木育夫）「選択的なリンパ管集積性抗体の作製及びがんのリンパ節転移抗体療法の創生」
- 2) 平成 20 年度文部科学省科学研究費補助金基盤研究 (C) (一般) (代表：櫻井宏明)「TNF- $\alpha$  シグナルと EGF シグナルの交差干渉における TAK1 キナーゼの役割」
- 3) 平成 20 年度文部科学省科学研究費補助金若手研究 (スタートアップ) (代表：鈴木俊輔)「HTLV-1 Tax による恒常的 TAK1 活性化の生理機能解析」
- 4) 平成 20 年度武田科学振興財団 薬学系研究奨励 (代表：櫻井宏明)「リンパ球発がんにおける TAK1 シグナルの果たす役割」
- 5) 平成 20 年度富山県受託研究：和漢薬・バイオテクノロジー研究 (分担：櫻井宏明)「免疫調節作用を有する和漢薬・漢方薬の科学的薬効評価と新規和漢薬製剤開発」
- 6) 平成 20 年度 文部科学省知的クラスター創成事業ほくりく健康増進クラスター 広域化プログラム「天然薬物の遺伝子解析等に基づく標準化研究」東西医薬融合医療モデル国際共同開発 1 (リーダー：濟木育夫)
- 7) 平成 20 年度経済産業省地域資源活用型研究開発事業 (分担：小泉桂一)「海洋深層水分離加工技術より製した分離水による創傷ケア製品開発」
- 8) 平成 20 年度富山県新世紀産業機構新商品・新事業創出公募委託事業 (代表：小泉桂一)「海洋深層水飲水療法によるメタボリック症候群の進展に対する予防戦略の構築」

#### ◇研究室在籍者

学部 3 年生：伊東 彩，河西美保  
 学部 4 年生：加藤真一郎，周 越  
 大学院修士 1 年：竹野伸洋，山田美幸  
 大学院修士 2 年：西村美紀  
 大学院博士 1 年：Orawin Prangsaengtong (2008, 4, 1~, Thailand)  
                   Alaa Eldin Tawfik Refaat (2008, 10, 1~, Egypt)  
 大学院博士 2 年：Myoung-Sook Shin (申明淑)，金子真利亜  
 大学院博士 3 年：角田 聡 (社会人入学)  
 協力研究員：木我千鶴 (2003, 11, 1~2008, 1, 18, 富山県新世紀産業機構)  
                   Pattama Singhirunusorn (2006, 5, 1~2008, 3, 31, 富山県新世紀産業機構)  
                   篠原看奈 (2007, 8, 1~2008, 7, 31, 済生会横浜市東部病院 薬剤センター)  
 技術補佐員：林 和子 (2005, 4, 1~)  
 事務補佐員：島田直美 (2004, 4, 1~2008, 6, 30)  
                   ：岡田純子 (2008, 7, 1~)  
 研究支援推進員：岩白 円 (2007, 4, 1~)  
 学内研究生：森 昭憲 (富山大学医学部・和漢診療学, 2004, 5~2008, 3)  
                   岡 洋志 (富山大学医学部・和漢診療学, 2007, 2~)  
                   仙田一貴 (富山大学医学部・第一外科, 2007, 4~)

長 誠司（富山大学医学部・第二外科，2007，4～）  
井上博喜（富山大学医学部・和漢診療学，2007，10～）  
外国人客員研究員：Orawin Prangsaengtong (Thailand)  
2007，10，1～2008，3，31  
Kriengsak Lirdprapamongkol (Chulabhorn Research Institute, Thailand)  
2008，1，16～2008，2，28，  
2008，10，07～2008，11，19  
呂 莉（大連医科大学，中国）  
2007，11，14～2008，2，11  
Alaa Eldin Tawfik Refaat (Egypt)  
2008，4，1～2008，9，30  
Amornrat Viniyaroj (Srinakharinwirot University, Thailand)  
2008，9，22～2008，11，19  
Pornthip Waiwut (Ubonrajathanee University, Thailand)  
2008，10，1～2009，3，31

#### ◇学位（修士，博士）取得者

卒業論文：

竹野伸洋：がん免疫治療における漢方アジュバントの創生

修士論文：

南 貴之：破骨細胞分化におけるケモカイン CX3CL1 とその受容体 CX3CR1 の包括的な役割 ～接着・遊走・離脱の制御～

博士論文：

上野陽子：がん転移機構における ErbB 受容体と TNF- $\alpha$  の機能的相互作用

小川和生：プロテオミクス技術を用いた証診断の支援となるバイオマーカーの探索に関する研究

齊藤百合花：ケモカインの骨代謝および骨転移における役割に関する研究

鈴木俊輔：NF- $\kappa$ B 活性化およびウイルス性発がんタンパク質 Tax によるシグナル伝達異常における TAK1 の機能解析

橋本伊佐也：胃癌腹膜播種細胞における CXCR4/mTOR を介した細胞内シグナル伝達阻害による転移能の抑制並びにオートファジー細胞死の誘導

#### ◇人事異動

岡田純子：事務補佐員（2008，7，1～）