

## 病態生化学分野

## Division of Pathogenic Biochemistry

教授	早川 芳弘	Professor	Yoshihiro Hayakawa (Ph.D.)
助教	横山 悟	Assistant Professor	Satoru Yokoyama (Ph.D.)
研究員	モイッチ マリア	Postdoctoral Fellow	Marija Mojic (Ph.D.)
事務補佐員	浅里かおる	Secretary	Kaoru Asari

## ◇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／症候を遺伝子工学的、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) がん病態における自然免疫応答の役割解明と創薬への応用

- 1) NK細胞のバイオロジーと腫瘍免疫応答における役割
- 2) がん病態進展における腫瘍微小環境での自然免疫応答の役割
- 3) がんモデルにおける病態のリアルタイムイメージング

## II) がんの増殖・転移機構の解明とその制御

- 1) 薬剤併用による細胞死誘導効果とその分子機構の解明
- 2) 上皮間葉転換 (Epithelial Mesenchymal Transition; EMT) の制御機構の解析と阻害剤の探索
- 3) がん転移病態モデルを用いての転移阻害効果の解析

## III) 和漢薬に関する基礎的研究

- 1) 漢方方剤およびその構成成分によるがん転移抑制とその機構
- 2) 和漢薬による免疫応答および免疫疾患の制御に関する研究

## ◇著書

- 1) 横山悟, 早川芳弘 第5章第2節 「がん転移の最新メカニズム、創薬への応用」, 動物/疾患モデルの作製技術・病態解析・評価方法, pp154-159, 2017.
- 2) Yokoyama S, Fisher DE. Transcriptional Regulation in melanoma, Melanoma Development -Molecular Biology, Genetics and Clinical Application. 2<sup>nd</sup> Edition, pp95-117, 2017.

## ◇原著論文

- 1) Takeda K., Nakayama M., Hayakawa Y., Kojima Y., Ikeda H., Imai N., Ogasawara K., Okumura K., Thomas D.M., Smyth M.J.: IFN-gamma is required for cytotoxic T cell-dependent cancer genome immunoeediting. Nat Commun., 8: 14607, 2017. doi.: 10.1038/ncomms14607.
- 2) Wu H., Tao A., Martin J.D., Quader S., Liu X., Takahashi K., Hespel L., Miura Y., Hayakawa Y.,

- Irimura T., Cabral H., Kataoka K.: Proteasome Inhibitor-Loaded Micelles Enhance Antitumor Activity Through Macrophage Reprogramming by NF-kappaB Inhibition. *J. Pharm. Sci.*, 106: 2438-2446, 2017. doi.: 10.1016/j.xphs.2017.03.031.
- 3) Xu X., Yokoyama S., Hayakawa Y., Saiki I.: Coptidis Rhizoma induces intrinsic apoptosis through BAX and BAK activation in human melanoma. *Oncol. Rep.*, 38: 538-544, 2017. doi.: 10.3892/or.2017.5672.
  - 4) Kamiyama M., Shirai T., Tamura S., Suzuki-Inoue K., Ehata S., Takahashi K., Miyazono K., Hayakawa Y., Sato T., Takeda K., Naguro I., Ichijo H.: ASK1 facilitates tumor metastasis through phosphorylation of an ADP receptor P2Y12 in platelets. *Cell Death Differ.*, 24: 2066-2076, 2017. doi.: 10.1038/cdd.2017.114.
  - 5) Endo S., Xia S., Suyama M., Morikawa Y., Oguri H., Hu D., Ao Y., Takahara S., Horino Y., Hayakawa Y., Watanabe Y., Gouda H., Hara A., Kuwata K., Toyooka N., Matsunaga T., Ikari A.: Synthesis of Potent and Selective Inhibitors of Aldo-Keto Reductase 1B10 and Their Efficacy against Proliferation, Metastasis, and Cisplatin Resistance of Lung Cancer Cells. *J. Med. Chem.*, 60: 8441-8455, 2017. doi.: 10.1021/acs.jmedchem.7b00830.
  - 6) Ami N., Sato H., Hayakawa Y.: Paclitaxel-induced hypothermia and hypoperfusion increase breast cancer metastasis and angiogenesis in mice. *Oncol. Lett.*, 15: 2330-2334, 2018. doi.: 10.3892/ol.2017.7621.
  - 7) Ogura K., Sato-Matsushita M., Yamamoto S., Hori T., Sasahara M., Iwakura Y., Saiki I., Tahara H., Hayakawa Y.: NK Cells Control Tumor-Promoting Function of Neutrophils in Mice. *Cancer Immunol Res.*, 2018. doi.: 10.1158/2326-6066.CIR-17-0204.

#### ◇総説

- 1) Mojic M., Takeda K., Hayakawa Y.: The Dark Side of IFN-gamma: Its Role in Promoting Cancer Immune Evasion. *Int J Mol Sci.*, 19: pii: E89, 2017. doi.: 10.3390/ijms19010089.

#### ◇学会報告 (\*: 特別講演, シンポジウム, ワークショップ等)

- 1) 横山悟, 早川芳弘, 櫻井宏明, 済木育夫 : COP9 シグナルソーム 5(COPS5)は転写因子 SNAIL を脱ユビキチン化することにより肺がんの転移を制御する, 第 21 回日本がん分子標的治療学会, 2017. 06. 14-16, 福岡.
- 2) 岩上雄亮, 横山悟, 早川芳弘, 済木育夫 : メラノーマにおける脱ユビキチン化酵素 PSMD14 の細胞増殖および転移に対する効果の検討, 第 26 回日本がん転移学会, 2017. 07. 27-28, 大坂.
- \* 3) 横山悟: 細胞内シグナルからみる漢方理論, 第 34 回和漢医薬学会総会, 2017. 08. 26-27, 福岡.
- 4) 笠原栞, 横山悟, 早川芳弘: マウス花粉症モデルを用いた小青竜湯の薬理作用解析, 第 34 回和漢医薬学会総会, 2017. 08. 26-27, 福岡.
- 5) 梅山凜, Hardianti Besse, 横山悟, 早川芳弘: Toll 様受容体を介した炎症性シグナルに対する桑白皮の作用, 第 34 回和漢医薬学会総会, 2017. 08. 26-27, 福岡.
- 6) 山本優, 小倉圭介, 佐々木宗一郎, 向田直史, 早川芳弘, 生物発光イメージングを用いた乳がん骨転移過程における NK 細胞の役割解明, 金沢大学がん進展制御研究所 50 周年記念国際シンポジウム; 2017.10.25-26; 金沢.
- \* 7) Hayakawa Y. Targeting innate lymphocytes to regulate cancer-associated inflammation, The 1st International Conference on Natural Medicine: From Local Wisdom to International Research; 2017 Aug 5-6; Bangkok, Thailand.
- 8) Miyazato K, Hayakawa Y. Anti-metastatic effect of thalidomide through the regulation of NK cell homeostasis. The 1st International Conference on Natural Medicine: From Local Wisdom to International Research; 2017 Aug 5-6; Bangkok, Thailand.
- 9) Miyazato K, Tahara H, Hayakawa Y. Anti-metastatic effect of immunomodulatory drugs (IMiDs) through the regulation of NK cell homeostasis. The 5th Annual Meeting of the International Cytokine and Interferon Society (ICIS2017); 2017 Oct. 29-Nov. 2; Kanazawa
- 10) Ogura K, Sato-Matsushita M, Hori T, Iwakura Y, Tahara H, Saiki I, Hayakawa Y. NK cells control tumor-promoting function of neutrophils. The 5th Annual Meeting of the International Cytokine

- and Interferon Society (ICIS2017); 2017 Oct. 29-Nov. 2; Kanazawa.
- 11) Umeyama R, Yokoyama S, Hayakawa Y, Anti-inflammatory effect of Morus alba L. bark to suppresses Toll-like receptor activation in RAW264.7 macrophages. The 5th Annual Meeting of the International Cytokine and Interferon Society (ICIS2017); 2017 Oct. 29-Nov. 2; Kanazawa
  - 12) Mojic M, Shitaoka K, Kishi H, Muraguchi A, Tahara H, Hayakawa Y. Time-scale analysis of interplay between occult immunogenic tumor and immune response. The 5th Annual Meeting of the International Cytokine and Interferon Society (ICIS2017); 2017 Oct. 29-Nov. 2; Kanazawa
  - 13) 早川芳弘. 腫瘍炎症応答制御におけるナチュラルキラー細胞の役割. 第9回ナノバイオ若手ネットワークシンポジウム, 2017. 06. 09; 東京.
  - \* 14) 早川芳弘. 発光イメージングを応用したがん-宿主免疫相互作用の解析, 第27回日本サイトメトリー学会学術集会; 2017. 06. 10; 神戸.
  - 15) 早川芳弘, 小倉圭介, 田原秀晃, NK cells control tumor-promoting function of neutrophils. 第21回日本がん免疫学会総会; 2017. 06. 28-30; 千葉.
  - 16) 宮里紀穂, 濟木育夫, 早川芳弘. Immunomodulatory Drugs のNK細胞を介したがん転移抑制機序の解明. 第26回日本がん転移学術集会・総会; 2017. 07. 27-28; 大阪.
  - 17) 山本優, 田原秀晃, 早川芳弘, 原発性肺癌における肺固有NK細胞の役割, 第76回日本癌学会学術総会; 2017. 09. 28-30; 横浜.
  - 18) 徐小鷗, 横山悟, 早川芳弘, 濟木育夫, オウレンはBAX/BAKの活性化によるアポトーミスを誘導し, 悪性黒色腫の成長を阻害する. 第76回日本癌学会学術総会; 2017. 09. 28-30; 横浜.
  - 19) Shitaoka K, Hamana H, Kobayashi E, Ozawa T, Hayakawa Y, Muraguchi A, Kishi H, Majority of tumor infiltrating lymphocytes in B16F10 melanoma recognized tumor-associated antigens, but not melanoma-associated antigens or neoantigens. 第46回日本免疫学会学術集会; 2017.12.12-14; 仙台.
  - 20) Mojic M, 早川芳弘. Tumor-specific CTL's reduced clonality and proliferation index, not the inhibitory immune checkpoint expression, as hallmarks of B16 melanoma immune evasion. 第46回日本免疫学会学術集会; 2017.12.12-14; 仙台.

#### ◇共同研究

##### 国内

- 1) 向田直史：金沢大学がん進展研究所 共同研究課題
- 2) 鹿内正孝：玄米酵素（株）

#### ◇講義

- 1) 早川芳弘：富山大学薬学部「免疫学」
- 2) 早川芳弘：富山大学薬学部「東西医薬学」
- 3) 早川芳弘：富山大学薬学部「和漢医薬学入門」
- 4) 早川芳弘：富山大学医学薬学教育部博士後期課程薬科学専攻「国際医薬学特論」
- 5) 早川芳弘：東京大学薬学部「がん細胞生物学」
- 6) 早川芳弘：富山県立いずみ高等学校看護学科講義
- 7) 早川芳弘：富山県立富山中部高校探求科学科「発展探求β」, 「イングリッシュサイエンスキャンプ」
- 8) 横山 悟：富山大学理工学教育部修士課程生命工学専攻 講義「薬理学・遺伝子工学特論」

#### ◇研究費取得状況

- 1) 平成29年度 文部科学省科学研究費 新学術領域「予防を科学する炎症細胞社会学」(分担：早川芳弘)「ケミカルバイオロジーを用いた炎症性疾患に対する分子標的予防研究」(H29. 08. 01～H34. 03. 31)
- 2) 平成29年度 文部科学省科学研究費 基盤研究(C)(代表：濟木育夫)「遺伝子発現解

- 析で漢方理論を科学する」(H27, 04, 01～H30, 03, 31)
- 3) 平成 29 年度 文部科学省科学研究費 若手 (B) (代表：横山悟)「悪性黒色腫の新規治療法を目指した転写因子 SOX10 の機能解析」(H28, 04, 01～H30, 03, 31)
- 4) 平成 29 年度 小林国際奨学財団 研究助成 (代表：早川芳弘)

#### ◇研究室在籍者

- 学 部 3 年 生 : 関戸景子, 平田卓也, 菅原美紗 (12 月より配属)
- 学 部 4 年 生 : 佐藤純也
- 大学院修士 2 年 : 笠原栞, 沖昂平, 藤原俊幸
- 大学院博士 1 年 : 梅山凜, 宮里紀穂
- 大学院博士 2 年 : 岩上雄亮, 徐小鷗/Xu Xiao' ou (10 月入学)
- 大学院博士 3 年 : 小倉圭介, 李陸暉/Li Lu-hui (10 月入学), 網のぞみ (10 月社会人入学)
- 事 務 補 佐 員 : 浅里かおる
- 学 内 研 究 生 : 山本 優 (富山大学医学部・第一外科, 2016. 04. 01～)
- 研 究 員 : Marija Mojic (Postdoctoral Fellow)  
          済木育夫 (Postdoctoral Fellow)
- 外国人客員研究員 : Na Han (Shenyang Pharmaceutical University, 2017.10.03~2016.12. 21)  
                      Sisca Ucce (Universitas Gadjah Mada, 2017.10.01~2018.3. 31)  
                      Gorrepotu Dani Susmitha (Gitam University, 2017.10.01~2018.3. 31)

#### ◇学位 (修士, 博士) 取得者

- 修士論文 : 平成 30 年 3 月  
          笠原栞 : マウス季節性アレルギー鼻炎モデルの確立と小青竜湯の薬理的機序解析  
          沖昂平 : がん細胞の抗原特異的免疫応答に対する耐性獲得に伴う形質変化の解析  
          藤原俊幸 : リンパ腫全身播種における NK 細胞による免疫監視の重要性
- 博士論文 : 平成 30 年 3 月  
          網のぞみ : 細胞障害性抗がん剤の副作用の緩和治療に関する研究  
          小倉圭介 : がん悪性化進展制御におけるナチュラルキラー細胞の役割