

## ◇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) がん免疫応答の役割解明と創薬への応用

- 1) ナチュラルキラー（NK）細胞のバイオロジーとがん免疫応答における役割の研究
- 2) 炎症性免疫応答とがん進展に関する研究
- 3) がん特異的免疫応答とがん進展に関する研究

## II) がんの増殖・転移機構の解明とその制御

- 1) がんの増殖・転移のバイオロジーに関する研究
- 2) がんモデルにおける *in vivo* リアルタイムイメージングに関する研究
- 3) がん転移・悪性化進展制御に関する研究

## III) 和漢薬・漢方薬と免疫に関する研究

- 1) 和漢薬による免疫疾患（アレルギー・炎症）の制御に関する研究
- 2) 和漢薬成分によるがん転移制御・免疫制御に関する研究

## ◇原著論文

- 1) Win N. N., Hardianti B., Ngwe H., Hayakawa Y., Morita H.: Anti-inflammatory activities of isopimara-8(9), 15-diene diterpenoids and mode of action of kaempulchraols B-D from *Kaempferia pulchra* rhizomes. *Nat. Med.*, 74(2):487-494, 2020.
- 2) Nwet Win N., Hardianti B., Kasahara S., Ngwe H., Hayakawa Y., Morita H.: Anti-inflammatory activities of isopimara-8(14),-15-diene diterpenoids and mode of action of kaempulchraols P and Q from *Kaempferia pulchra* rhizomes. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 30(2):126841, 2020.
- 3) Xu X., Eshima S., Kato S., Fisher D. E., Sakurai H., Hayakawa Y., Yokoyama S.: Rational combination therapy for melanoma with dinaciclib by targeting BAK-dependent cell death. *Mol. Cancer Ther.*, 19(2):627-636, 2020.
- 4) Takikawa A., Usui I., Fujisaka S., Tsuneyama K., Okabe K., Nakagawa T., Nawaz A., Kado T., Jojima T., Aso Y., Hayakawa Y., Yagi K., Tobe K.: Macrophage-specific hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  deletion suppresses the development of liver tumors in high-fat diet-fed obese and diabetic mice. *J. Diabetes Investig.*, 10(6):1411-1418, 2019.

## ◇総説

- 1) Wattanathamsan O., Hayakawa Y., Pongrakhananon V.: Molecular mechanisms of natural compounds in cell death induction and sensitization to chemotherapeutic drugs in lung cancer. *Phytother Res.*, 33(10):2531-2547, 2019.

## ◇学会報告 (\*: 特別講演, 招へい講演)

- 1) Rin Umeyama, Yoshihiro Hayakawa. Anti-inflammatory effect of *Morus alba* L. bark by suppressing inflammatory signaling pathway in RAW264.7 macrophages. The 26th International Symposium on Molecular Cell Biology & Macrophages ; 2019 Jun 6-7 ; 東京.
- 2) 宮里紀穂、早川芳弘. NK細胞を介した IMiDs の免疫調節作用と抗転移効果. 第28回日本がん転移学術集会・総会 ; 2019 Jul 25-26 ; 鹿児島.
- 3) 藤原俊幸、宮里紀穂、早川芳弘. NK細胞のがん転移制御における臓器特異性. 第28回日本がん転移学術集会・総会 ; 2019 Jul 25-26 ; 鹿児島.
- 4) 宮里紀穂、田原秀晃、早川芳弘. IMiDs のNK細胞を介した抗腫瘍効果. 第23回日本がん免疫学会総会 ; 2019 Aug 21-22 ; 高知.
- 5) 梅山凜、横山悟、早川芳弘. IMQ誘発乾癬モデルに対する桑白皮抽出エキスの有用性. 第36回和漢医薬学会学術大会 ; 2019 Aug 31- Sep 1 ; 富山.
- 6) Shin, MinKyoung, Sasaki Fumito, Hayakawa Yoshihiro, Identification of effective Cordyceps by targeting NF $\kappa$ B-STAT3-IL-6 inflammatory pathway. 第36回和漢医薬学会学術大会 ; 2019 Aug 31- Sep 1 ; 富山.
- 7) Abdellatef Amira, Shinguryo Yu-ki, Yokoyama Satoru, Meselhy Meselhy R., Hayakawa Yoshihiro. Anti-metastatic activity of gugulipid extract by targeting cell intrinsic inflammatory pathways. 第36回和漢医薬学会学術大会 ; 2019 Aug 31- Sep 1 ; 富山.
- 8) 関戸景子、Mojic Marija、早川芳弘. 十全大補湯の免疫チェックポイント阻害剤との併用効果の解析. 第36回和漢医薬学会学術大会 ; 2019 Aug 31- Sep 1 ; 富山.
- 9) Gorrepotu Dani Susmitha, Miyazato Kiho, Hayakawa Yoshihiro, Anti-metastatic effect of baicalein through STAT3 inhibition in breast cancer cell. 第36回和漢医薬学会学術大会 ; 2019 Aug 31- Sep 1 ; 富山.
- 10) Rin Umeyama, Satoru Yokoyama, Yoshihiro Hayakawa. T Anti-inflammatory effect of *Morus alba* L. bark by suppressing NF-kB signaling pathway. 第78回日本癌学会学術総会 ; 2019 Sep 26-28 ; 京都.
- 11) Xiaou Xu, Satoru Yokoyama, Yoshihiro Hayakawa, T BAK 依存性細胞死を標的とした CDK2/9 阻害による悪性黒色腫の合理的併用療法. 第78回日本癌学会学術総会 ; 2019 Sep 26-28 ; 京都.
- 12) Amira, A. Abdellatef, Satoru Yokoyama, Yoshihiro Hayakawa. Anti-tumor effect of guggul extract by targeting breast cancer cell-intrinsic inflammatory pathways. 第78回日本癌学会学術総会 ; 2019 Sep 26-28 ; 京都.
- \* 13) Yoshihiro Hayakawa. Role of NK cells in controlling cancer growth and metastasis. 第78回日本癌学会学術総会 ; 2019 Sep 26-28 ; 京都.
- 14) Sisca Uche, Marija Mojic, Kiyomi Shitaoka, Hiroyuki Kishi, Atsushi Muraguchi, Hideaki Tahara, Yoshihiro Hayakawa. NKG2D as a marker of active tumor antigen specific CD8<sup>+</sup> cells during antitumor immune response. 第48回日本免疫学会学術集会 ; 2019 Dec 11-13 ; 浜松.
- \* 15) 早川芳弘. NK細胞の多様性とがん免疫応答における役割. 第105回日本消化器病学会総会. 2019 May 9-11 ; 金沢.
- 16) Yui YAMAMAE, Yuki SHINGURYO, Kiho MIYAZATO, Yoshihiro HAYAKAWA. Identification of novel NK cell activation agent by targeting T-bet. 1st International Symposium on Inflammation Cellular Sociology. 2019 Nov 26-27 ; Tokyo.
- 17) Yuki SHINGURYO, Kazufumi TOUME, Kiho MIYAZATO, Yui YAMAMAE, Katsuko KOMATSU, Yoshihiro HAYAKAWA. Establishment of T-bet reporter system to identify NK cell

- activating agents. 1st International Symposium on Inflammation Cellular Sociology. 2019 Nov 26-27 ; Tokyo.
- 18) 横山悟、早川芳弘、櫻井宏明. CDK2/9 阻害剤 Dinaciclib による BAK を介した抗悪性黒色腫効果と新規併用効果. 第 23 回がん分子標的治療学会学術集会. 2019 Jun 12-14 ; 大阪.
- \* 19) Yoshihiro Hayakawa. Role of NK cells in controlling cancer growth and metastasis. The 6th ICPAPS and The 3rd ASEAN PharmNET 2019. 2019 Nov 14-15 ; Yogyakarta, Indonesia.
- \* 20) Yoshihiro Hayakawa. Pre-clinical animal models for studying cancer immunology. 1st Preclinical Toxicity and Efficacy Assessment of Medicines and Chemicals Symposium. 2019 Jun 3-4 ; Bangkok Thailand.

## ◇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「炎症性がん微小環境の NK 細胞による制御機構の解明」

## ◇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：富山市民大学「生活医学薬学を学ぶ」
- 8) 早川芳弘：富山市民大学「特別講義:からだを守る免疫のしくみ」

## ◇研究費取得状況

- 1) 平成 31 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」(2017. 08. 01～ 2022. 03. 31)

## ◇研究室在籍者

学部 4 年生：山前結, 山口翼

大学院修士 1 年：関戸景子, 平田卓也, 菅原美紗, 大島佳代子

大学院修士 2 年：新宮領勇輝, Sisca Uche, Gorreputu Dani Susmitha

大学院博士 2 年：藤原俊幸, Shin Min Kyoung, Amira Abdellatef Ahmed (10 月入学)

大学院博士 3 年：徐小鷗/Xu Xiao'ou (10 月入学), 梅山凜, 宮里紀穂

事務補佐員：浅里かおる

協力研究員：Marija Mojic

済木育夫

佐々木史

網のぞみ

外国人客員研究員：Besse Harianti (Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Makassar)

Sutthaorn Pothongsrisit (Chulalongkorn University)

◇学位（修士，博士）取得者

博士論文：令和元年3月

徐小鷗/Xu Xiao'ou：

修士論文：令和元年3月

新宮領勇輝：がん転移に関わる転写因子を制御する脱ユビキチン化酵素の同定

Sisca Ucche：がん転移に関わる転写因子を制御する脱ユビキチン化酵素の同定

Gorrepotu Dani Susmitha：がん転移に関わる転写因子を制御する脱ユビキチン化酵素の同定