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.)
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の抑制物質の探索

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-α 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ード治療法の開発

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) Sakurai H. and Saiki I.: Anti-tumor activity of Juzentaihoto by modulating immune system. The 23rd annual meeting of Medical and Pharmaceutical Society for WAKAN-YAKU (ed.) "Recent Advances in Wakanyaku (Japanese-Chinese traditional medicine) research in Japan and China. Funahashi Printing & Co. Ltd., Gifu, 2007, pp71-97.
2) 済木育夫（原案監修）：和漢医薬学の基礎知識（全 3 巻）第 2 巻 DVD「漢方薬の効果と機序」企画 制作 著作 富山大学 2007

◇原著論文

1) **Matsuo M., Sakurai H., Koizumi K., and Saiki I.: Curcumin inhibits the formation of capillary-like tubes by rat lympahatic endothelial cells. Cancer Lett., 251: 288-295, 2007.**

Abstract: The natural pigments curcumin and berberine have been shown to exhibit a variety of pharmacologic effects including anti-inflammatory, anti-cancer, and anti-metastatic properties. Here, we investigated the anti-lymphangiogenic effect with an in vitro tube-forming model using conditionally immortalized lymphatic endothelial TR-LE cells, a newly established cell line originating from the thoracic duct of a transgenic rat expressing the temperature-sensitive SV40 large T-antigen. Curcumin, but not berberine, exhibited a dose-dependent inhibition of the formation of capillary-like tubes by TR-LE cells without affecting cell viability and adhesion to Matrigel. To address the molecular mechanisms involved, we performed experiments with specific inhibitors against putative targets of curcumin, including IκB kinase (IKK), epidermal growth factor receptor (EGFR), phosphatidylinositol-3 kinase (PI3K)/Akt, and matrix metalloproteinases (MMPs). While the IKK-2 inhibitor VI and EGFR tyrosine kinase inhibitors gefitinib and PD153035 had no effect, both the PI3K inhibitor LY294002 and the MMP inhibitor GM6001 shortened the tubes by approximately 50%. Western blot analysis and gelatin zymography revealed that curcumin, but not berberine, has an inhibitory effect on the phosphorylation of Akt and enzymatic activity of MMP-2 in TR-LE cells. These results suggest that curcumin exerts its inhibitory effect on lymphangiogenesis partly through Akt and MMP-2.

2) **Tsunoda S., Nakamura T., Sakurai H., and Saiki I.: Recombinant human fibroblast growth factor-2 stimulates expression of endogenous vascular endothelial growth factor to enhance the growth and metastasis of implanted mouse melanoma cells. Cancer Sci., 98: 541-548, 2007.**

Abstract: Fibroblast growth factor (FGF)-2 has been considered to play a critical role in neovascularization in several tumors; however, its precise role in tumor progression is not fully understood. In the present study, we have characterized the role of FGF-2 in B16-BL6 mouse melanoma cells, focusing on effects during the initial phase of tumor growth. FGF-2 was injected at the tumor inoculation site of dorsal skin during the initial phase. FGF-2 induced marked tumor growth and lymph node metastasis. This was well correlated with an increase in neovascularization in the host stroma. FGF-2 also recruited inflammatory and mesenchymal cells in host stroma. Marked tumor growth, pulmonary metastasis and intensive neovascularization in tumor parenchyma were also observed after a single injection of FGF-2 into the footpad inoculation site. In contrast, repeated injections of FGF-2 at a site remote from the footpad tumor were ineffective in promoting tumor growth and metastasis. These promoting activities of FGF-2 were blocked by local injections of a glucocorticoid hormone, suggesting that host inflammatory responses induced by FGF-2 are associated with FGF-2-induced tumor progression. In addition, although FGF-2 did not promote cellular proliferation and vascular endothelial growth factor A (VEGFA) mRNA expression in B16-BL6 cells in vitro, FGF-2 induced VEGFA expression in host stroma rather than tumor tissue, and local injections of a neutralizing antibody against VEGFA inhibited these activities of FGF-2 in vivo. These results indicate that abundant FGF-2 during the initial phase of tumor growth induces VEGFA-dependent intensive neovascularization in host stroma, and supports marked tumor growth and metastasis.

3) **Chuethong J., Oda K., Sakurai H., Saiki I., and Leelamanit W.: Cochinin B, a novel ribosome-inactivating protein from the seeds of *Momordica cochinchinensis*. Biol. Pharm. Bull., 30: 428-432, 2007.**

Abstract: Cochinin B, a novel ribosome-inactivating protein (RIP) with a molecular weight of 28 kDa,

was purified from the seeds of Momordica cochinchinensis (Cucurbitaceae). The isolation procedure entailed ammonium sulfate precipitation, cation-exchange chromatography on SP Sepharose column and size-exclusion chromatography on Superdex 75 column with a fast protein liquid chromatography (FPLC) system. The first twenty N-terminal amino acid residues of Cochinin B showed homology to type I RIPs from other Momordica species. The purified Cochinin B displayed a strong inhibitory activity on protein synthesis in the cell-free rabbit reticulocyte lysate system with IC50 of 0.36 nM. Furthermore, it exhibited N-glycosidase activity and cytotoxicity against Vero cell line with IC50 higher than 1540 nM. Interestingly, Cochinin B manifested strong anti-tumor activities on human cervical epithelial carcinoma (HeLa), human embryonic kidney (HEK293) and human small cell lung cancer (NCI-H187) cell lines with IC50 of 16.9, 114 and 574 nM, respectively.

4) **Koizumi K., Kozawa Y., Ohashi Y., Nakamura E. S., Aozuka Y., Sakurai H., Ichiki K., Doki Y., Misaki T., and Saiki I.: CCL21 promotes the migration and adhesion of highly lymph node metastatic human non-small cell lung cancer Lu-99 *in vitro*. Oncology Rep., 17: 1511-1516, 2007.**

Abstract: To develop new therapy strategies for lung cancer, we established an animal model, which reflects the clinical features of mediastinal lymph node metastasis of lung cancer. This study was designed to determine whether CCL21 induced biological functions associated with the metastasis of highly lymph node metastatic human non-small cell lung cancer (NSCLC) selected by our model. Orthotopic intrapulmonary implantation of human NSCLC (Lu-99 and A549) was performed to analyze the metastatic characteristics of these cells. The expression of CCR7, which is a receptor of CCL21, was detected using CCL19 [also called EBI1-ligand chemokine (ELC)]-Fc chimera by flow cytometric analysis. The effects of CCL21 on the migration, adhesion and growth of human NSCLC were investigated. After orthotopic implantation of human NSCLC cell lines, Lu-99, but not A549, metastasized to mediastinal lymph nodes, forming large size nodules, and expressed CCR7 on the surface. Accordingly, its ligand CCL21 induced chemotactic migration and alpha4beta1-mediated adhesion to VCAM-1 of Lu-99. The expression of CCR7 and vigorous responses to its ligand CCL21 potentially account for lymph node metastasis of a human NSCLC line Lu-99.

5) **Shambharkar P.B., Blonska M., Pappu B.P., You Y., Sakurai H., Darnay B., and Lin X.: Phosphorylation and ubiquitination of the IκB kinase complex by two distinct signaling pathways. EMBO J., 26: 1794-1805, 2007.**

Abstract: The IκB kinase (IKK) complex serves as the master regulator for the activation of NF-κB by various stimuli. It contains two catalytic subunits, IKKα and IKKβ, and a regulatory subunit, IKKγ/NEMO. The activation of IKK complex is dependent on the phosphorylation of IKKα/β at its activation loop and the K63-linked ubiquitination of NEMO. However, the molecular mechanism by which these inducible modifications occur remains undefined. Here, we demonstrate that CARMA1, a key scaffold molecule, is essential to regulate NEMO ubiquitination upon T-cell receptor (TCR) stimulation. However, the phosphorylation of IKKα/β activation loop is independent of CARMA1 or NEMO ubiquitination. Further, we provide evidence that TAK1 is activated and recruited to the synapses in a CARMA1-independent manner and mediate IKKα/β phosphorylation. Thus, our study provides the biochemical and genetic evidence that phosphorylation of IKKα/β and ubiquitination of NEMO are regulated by two distinct pathways upon TCR stimulation.

6) **Singhirunnusorn P., Ueno Y., Matsuo M., Suzuki S., Saiki I. and Sakurai H.: Transient suppression of ligand-mediated activation of epidermal growth factor receptor by TNF-α through the TAK1-p38 signaling pathway. J. Biol. Chem., 282: 12698-12706, 2007.**

Abstract: Epidermal growth factor receptor (EGFR) has been shown to be activated by specific ligands as well as other cellular stimuli including tumor necrosis factor-α (TNF-α). In the present study, we found

that cellular stress suppressed ligand-mediated EGFR activity. Both TNF-α and osmotic stress rapidly induced phosphorylation of EGFR. This phosphorylation of EGFR and the activation of mitogen-activated protein kinases and NF-κB occurred independently of the shedding of extracellular membrane-bound EGFR ligands and intracellular EGFR tyrosine kinase activity. Transforming growth factor-β-activated kinase 1 (TAK1) was involved in the TNF-α-induced signaling pathway to EGFR. In addition, experiments using chemical inhibitors and small interfering RNA demonstrated that p38α is a common mediator for the cellular stress-induced phosphorylation of EGFR. Surprisingly, the modified EGFR was not able to respond to its extracellular ligand due to transient internalization through the clathrin-mediated mechanism. Furthermore, turnover of p38 activation led to dephosphorylation and recycling back to the cell surface of EGFR. These results demonstrated that TNF-α has opposite bifunctional activities in modulating the function of the EGFR.

7) **Saiki I.: *In vivo* anti-metastatic action of Ginseng saponins is based on their intestinal bacterial metabolites after oral administration. J. Ginseng Res., 31: 1-13, 2007.**

8) **Hojo S., Koizumi K., Tsuneyama K., Arita Y., Cui Z., Shinohara K., Minami T., Hashimoto I., Nakayama T., Sakurai H., Takano Y., Yoshie O., Tsukada K., and Saiki I.: High level expression of chemokine CXCL16 by tumor cells correlates with a good prognosis and increased tumor-infiltrating lymphocytes in cololectal cancer. Cancer Res., 67: 4725-4731, 2007.**

Abstract: CXCL16 is a new member of the chemokine superfamily, which exists in a transmembrane as well as a soluble form. Its receptor CXCR6 is detected on CD4(+) T cells, CD8(+) T cells, and natural killer T cells. Here, we report a significant correlation of CXCL16 expression by tumor cells with the infiltration of T cells and prognosis in colorectal cancer (CRC). We first found that CXCL16 expression was consistently up-regulated more in tumor tissues than in normal mucosa derived from the same CRC patients. Four human CRC cell lines also expressed CXCL16 mRNA and secreted soluble CXCL16. We next examined the expression of CXCL16 and infiltration of lymphocytes in CRC specimens (n = 58) by immunohistochemistry. CRC patients with high levels of CXCL16 expression (n = 43) had higher levels of CD4(+) and CD8(+) tumor-infiltrating lymphocytes (TIL; $P < 0.01$) than those with low levels of CXCL16 expression (n = 15). Furthermore, the high CXCL16 expression group showed significantly better prognosis than the low CXCL16 expression group ($P < 0.05$). Collectively, our data suggest that the expression of CXCL16 by tumor cells enhances the recruitment of TILs, thereby bringing about a better prognosis in CRC. Thus, CXCL16 is a new prognostic biomarker and may be useful for the development of a more effective therapeutic strategy for CRC.

9) **Igarashi Y., Trujillo M.E., Martinez-Molina E., Yanase S., Miyanaga S., Obata T., Sakurai H., Saiki S., Fujita T., and Furumai T.: Antitumor anthraquinones from an endophytic actinomycete Micromonospora lupini *sp. nov.* Bioorganic Med. Chem. Letts., 17: 3702-3705, 2007.**

Abstract: Two novel anthraquinones, lupinacidins A (1) and B (2), have been isolated from the culture broth of a new endophytic actinomycete belonging to the genus Micromonospora. Lupinacidins were found to show significant inhibitory effects on the invasion of murine colon 26-L5 carcinoma cells without inhibiting cell growth.

10) **Nozaki K., Goto H., Nakagawa T., Hikiami H., Koizumi K., Sibahara N., Shimada Y.: Effect of keishibukuryougan on vascular function in adjuvant-induced arthritis rats. Biol. Pharm. Bull., 30: 1042-1047, 2007.**

Abstract: It is known that rheumatoid arthritis (RA) accelerates atherosclerosis. Further, the soluble form of vascular adhesion molecule-1 (VCAM-1) is known as a predictive marker of atherosclerosis in RA

patients. We reported that keishibukuryogan, one of the Kampo formulas, improved articular symptoms and decreased soluble VCAM-1 in patients with RA. In adjuvant-induced arthritis (AIA) rats, an animal model of RA, it is known that endothelial function is injured by inflammation. So, we investigated the effect of keishibukuryogan on endothelial function in AIA rats. Lewis rats were divided into control, AIA control, and AIA with keishibukuryogan groups. The AIA with keishibukuryogan group was fed 3% keishibukuryogan contained in normal chow. On day 25 after injection of Mycobacterium butyricum, endothelium-dependent relaxation by acetylcholine in the AIA control group was suppressed, but it was improved in the AIA with keishibukuryogan group. The contractions by xanthine/xanthine oxidase in both AIA rats increased, but that in keishibukuryogan decreased compared to the AIA control group. Plasma levels of lipid peroxide increased in the AIA control group, but keishibukuryogan decreased these levels. Plasma levels of nitric oxide (NO) increased in both AIA groups. The expressions of endothelial NO synthase, inducible NO synthase and VCAM-1 of thoracic aorta were investigated by western blotting. These expressions increased in the AIA control group, but were restricted in the AIA with keishibukuryogan group. We considered that keishibukuryogan protected the endothelial function of AIA rats mainly by its anti-oxidative effect.

11) **Matsuo M., Yamada S., Koizumi K., Sakurai H., and Saiki I.: Tumor-derived fibroblast growth factor-2 exerts lymphangiogenic effects through Akt/mTOR/p70S6 kinase pathway in rat lymphatic endothelial cells. Eur. J. Cancer., 43: 1748-1754, 2007.**

Abstract: Fibroblast growth factor-2 (FGF-2) has been shown to induce both angiogenesis and lymphangiogenesis in the mouse corneum; however, the signalling mechanism underlying FGF-2-induced lymphangiogenesis remains unknown. Here we investigated the effect of FGF-2 on newly developed temperature-sensitive rat lymphatic endothelial (TR-LE) cells. The supernatant of PC-3 prostate cancer cells facilitated tube-like formation in TR-LE cells, and formation was inhibited by neutralising antibodies against FGF-2. The addition of FGF-2 stimulated tube-like formation as well as proliferation and chemotactic migration of TR-LE cells. Blockade of the Akt signalling pathway by LY294002 abolished the elongation of tubes induced by FGF-2, whereas inhibition of the extracellular signal-regulated kinase (ERK) signalling pathway had no effect. Rapamycin abrogated the phosphorylation of p70S6kinase and consistently inhibited the formation of tubes induced by FGF-2. Furthermore, tube-like formation induced by the supernatant of PC-3 cells was inhibited by LY294002 or rapamycin. These data suggest that FGF-2 exerts lymphangiogenic effects by activating the Akt/mammalian target of rapamycin (mTOR)/p70S6kinase pathway in lymphatic endothelial cells, and that the pathway provides a potent target for tumour lymphangiogenesis.

12) **Kammasud N., Boonyarat C., Tsunoda S., Sakurai H., Saiki I., Grierson D.S. and Vajragupta O.: Novel inhibitor for fibroblast growth factor receptor tyrosine kinase. Bioorg. Med. Chem. Lett., 17: 4812-4818, 2007.**

Abstract: NP603, the 6-dimethoxy phenyl indolin-2-one, was designed as FGF receptor 1 inhibitor by computational study. NP603 was synthesized and found to be more active against endothelial proliferation of HUVEC after the rhFGF-2 stimulation than SU6668 with minimum effective dose of 0.4 microM but with similar potency as SU16g. NP603 inhibited the tyrosine phosphorylation in FGF receptor and the activation of extracellular signal-regulated kinase and c-Jun-N-terminal-kinase after the rhFGF-2 stimulation. The increase in activity of NP603 supports the role of Lys514 movement in ligand-receptor binding in modeling study as the movement accommodates the hydrophobic interaction at the receptor pocket leading to the enhancement of binding capacity.

13) **Ogawa K., Kojima T., Matsumoto C., Kamegai S., Oyama T., Shibagaki Y., Muramoto H., Kawasaki T., Fujinaga H., Takahashi K., Hikiami H., Goto H., Kiga C., Koizumi K., Sakurai H., Shimada Y., Yamamoto M., Terasawa K., Takeda S., and Saiki I.: Identification of a**

predictive biomarker for the beneficial effect of a Kampo (Japanese traditional) medicine keishibukuryogan in rheumatoid arthritis patients. Clin. Biochemistry., 40: 1113-1121, 2007.

Abstract: OBJECTIVES: Kampo (Japanese traditional herbal) medicines are now ethically used in Japan as pharmaceutical grade prescription drugs. However, there are distinct groups of responders and non-responders to Kampo medicines. We searched for biomarker candidates to discriminate responders from non-responders to keishibukuryogan (KBG); one of the most frequently used Kampo medicines. DESIGN AND METHODS: A combination of SELDI technology and a decision tree analysis with proprietary developed bioinformatics tools was applied to 41 (32 for tree construction and 9 for validation test) plasma samples obtained from rheumatoid arthritis (RA) patients. A candidate biomarker protein was identified using LC-MS/MS. RESULTS: The constructed tree with measurable reliability contained only a single peak which was identified as haptoglobin alpha 1 chain (Hpalpha1). CONCLUSION: Hpalpha1 is a biomarker candidate for discriminating responders from non-responders to KBG treatment for RA. The present results may open the way to the establishment of "evidence-based" complementary and alternative medicine.

14) **Suzuki S., Singhirunnusorn P., Mori A., Yamaoka S., Kitajima I., Saiki I., and Sakurai H.: Constitutive activation of TAK1 by HTLV-1 Tax-dependent overexpression of TAB2 induces activation of JNK-ATF2 but not IKK-NF-κB. J. Biol. Chem., 282: 25177-25181, 2007.**

Abstract: HTLV-1 Tax oncoprotein induces persistent activation of the transcription factor NF-κB and CREB (cAMP-response element-binding protein)/ATF. Transforming growth factor-β-activated kinase 1 (TAK1) has been shown to play a critical role in these transcription factors. Here, we found that TAK1 was constitutively activated in Tax-positive HTLV-1-transformed T cells. Tax induced persistent overexpression of TAK1-binding protein 2 (TAB2), but not TAB3, which is essential for TAK1 activation. Surprisingly, TAK1 was not involved in the activation of NF-κB. On the other hand, JNK and p38 mitogen-activated protein kinases were activated by TAK1. In addition, ATF2, but not CREB, was a target for the TAK1-JNK pathway, and p38 negatively regulated TAK1 activity through TAB1 phosphorylation. These results indicate that Tax-mediated TAK1 activation is important for the activation of ATF2 rather than NF-κB.

15) **Saitoh Y., Koizumi K., Sakurai H., Minami T., and Saiki I.: RANKL-induced down-regulation of CX3CR1 via PI3K/Akt signaling pathway suppresses Fractalkine/CX3CL1-induced cellular responses in RAW264.7 cells. Biochem. Biophys. Res. Commun., 364: 417-422, 2007.**

Abstract: The receptor activator of nuclear factor-κB ligand (RANKL) is essential for osteoclast differentiation. In this study, we examined the effects of RANKL on chemokine receptor expression in osteoclast precursor cells, RAW264.7 cells. CX3CL1 (also called Fractalkine) receptor, CX3CR1 mRNA expression, was rapidly reduced by treatment with RANKL in contrast to the increased expression of CCR1 and tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP). This reduction occurred within 12h and was maintained for 5days during osteoclastogenesis. Inhibitors of phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) and Akt, but not mitogen-activated protein kinases, restored the RANKL-induced reduction of CX3CR1 mRNA. The stability of CX3CR1 mRNA was not changed, suggesting transcriptional repression by RANKL. The down-regulation of CX3CR1 mRNA correlated with the suppression of CX3CL1-induced activation of Akt and ERK as well as chemotaxis. These results suggest a potential role for decreased CX3CL1-CX3CR1 interaction in osteoclastogenesis.

◇総　説

1) 済木育夫：薬学教育と漢方　リレー寄稿，富山大学の場合⑦　薬学教育と漢方に関する最近の動向など，漢方と最新治療. **16**: 117-120，2007.

2) 済木育夫：特集「進化するがん治療の展望」ー薬剤師がチームの一員として知っておくべき基礎知識ー　2．免疫賦活：基礎　ー漢方薬による免疫賦活とがん転移の抑制ー，医薬ジャーナル 43: 91-99, 2007.

3) 櫻井宏明：TAK1 活性化の分子機構と生理機能の新展開 生化学, 79: 883-887, 2007.

4) Koizumi K., Hojo S., Akashi T., Yasumoto K., and Saiki I.: *Review Articles,* Chemokine receptors in cancer metastasis and cancer cell-derived chemokines in host immune response. Cancer Sci., 98: 1652-1658, 2007.

◇学会報告　(*: 特別講演，シンポジウム，ワークショップ等)

* 1) 済木育夫：特別講演：漢方方剤によるがん転移の抑制と作用メカニズム，第 33 回千葉東洋医学シンポジウム，2007, 3, 10，千葉.

2) 宮永 賢，櫻井宏明，済木育夫，尾仲宏康，五十嵐康弘: Myxochelin 類縁体の基底膜浸潤阻害と構造活性相関，日本農芸化学会 2007 年度，2007, 3, 24-27，東京.

* 3) 済木育夫：薬学市民講演会「健康と漢方薬」，演題 1：がんと漢方薬，第 127 回日本薬学会総会，2007, 3, 27，富山.

* 4) 済木育夫：特別講演：漢方薬による癌転移の抑制とその作用機序，第 51 回全国社会保険病院薬剤師会総会学術大会，2007, 3, 27，富山.

* 5) 櫻井宏明：シンポジウム S7「21 世紀の漢方研究を探る−伝統薬から新しい治療戦略創出へのアプローチ」，漢方薬の効果予測システムの構築を目指した血漿プロテオーム解析，富山第 127 回日本薬学会総会，2007, 3, 28-30，富山.

6) 上野修平，宇都口直樹，鈴木亮，岡田直貴，中川晋作，小泉桂一，済木育夫，丸山一雄：腫瘍組織血管内皮細胞を抗原としてパルスした樹状細胞による癌免疫療法−自然転移による検討および作用機序の解明−，第 127 回日本薬学会総会，2007, 3, 28-30，富山.

7) 北條荘三，橋本伊佐也，小泉桂一，有田貴久，篠原看奈，南貴之，中山隆志，櫻井宏明，義江修，塚田一博，済木育夫：大腸癌における CXCL16 の発現と腫瘍浸潤リンパ球および予後との関連，第 107 回日本外科学会定期学術集会，2007, 4, 11-13，大阪.

8) 橋本伊佐也，小泉桂一，南貴之，篠原看奈，北條荘三，塚田一博，櫻井宏明，済木育夫：Rapamycin 投与による胃癌腹膜播種抑制，第 107 回日本外科学会定期学術集会，2007, 4, 11-13，大阪.

* 9) 櫻井宏明：TAK1 シグナルによるがん悪性化の分子機構，支部奨励賞受賞講演，第 25 回日本生化学会北陸支部会，2007, 5, 26，金沢.

* 10) Saiki I.: Inhibition of intrahepatic metastasis produced by orthotopic implantation of hepatocellular carcinoma by curcumin. International Symposium on Research and Development in the field of Medicinal Plants with Special Emphasis on Hepatitis C Virus/Liver Diseases. 2007, 5, 20-24, Egypt.

* 11) 済木育夫：テーマ「漢方医学と西洋医学の融合」−補剤の最新エビデンスとその適応病態−：補剤を用いた癌転移の抑制とその作用メカニズム，第 58 回日本東洋医学会総会サテライトシンポジウム：第 23 回臨床東洋医学研究会，2007, 6, 15-16，広島.

* 12) Saiki I.: Proteomic analysis of pathogenic alteration (Sho) diagnosed by Kampo medicine and establishment of tailor-made treatment. Joint Symposium “Evidence-based Approach to Traditional Medicine and Modern Medicine”, organized by Innovative Team Program in Peking University and 21st Century COE Program in University of Toyama, 2007, 6, 25, Beijing.

13) 櫻井宏明，済木育夫: TNF-α によるリガンド依存性 EGFR 活性化の抑制とその分子機序，第 11 回がん分子標的治療研究会総会，2007, 7, 5-6，大阪.

14) 恩田 健，市村英資，内田則子，安部史紀，小泉桂一，済木育夫，岡本一也，西川清広：マウス大腸癌 Colon26-L5 の肝転移モデルにおける NK012（高分子ミセル化 SN-38）の抗腫瘍効果と腫瘍内分布，第 16 回がん転移学会学術総会，2007, 7, 9-10，富山.

15) 明石拓也，小泉桂一，済木育夫：前立腺癌におけるケモカイン受容体 CXCR4 の発現に及ぼすアンドロゲン受容体の影響，第 16 回がん転移学会学術総会，2007, 7, 9-10，富山.

16) 橋本伊佐也，小泉桂一，南貴之，北條荘三，櫻井宏明，塚田一博，済木育夫：胃がんの腹膜播種に関与するケモカイン CXCL12 を介したシグナル伝達系の解明および Rapamycin の治療効果，第 16 回がん転移学会学術総会，2007, 7, 9-10，富山.

17) 北條荘三，橋本伊佐也，小泉桂一，篠原看奈，南　貴之，櫻井宏明，塚田一博，済木育夫:大腸癌におけるケモカイン CXCL16 の発現と腫瘍浸潤リンパ球および予後との関連，第 16 回がん転移学会学術総会，2007, 7, 9-10，富山.

18) 宇都口直樹，鈴木亮，小泉桂一，済木育夫，丸山一雄：腫瘍組織血管内皮細胞を抗原としてパルスした樹状細胞による癌免疫療法，第 16 回がん転移学会学術総会，2007, 7, 9-10，富山.

19) 宮永賢，櫻井宏明，済木育夫，五十嵐康弘：放線菌由来化合物 myxochelin をリードとした浸潤阻害剤の開発，第 16 回がん転移学会学術総会，2007, 7, 9-10，富山.

20) 上野陽子，櫻井宏明，Min-Kyung Choo，小泉桂一，済木育夫：B16-BL6 メラノーマ細胞における EGFR/ErbB3 活性化を介した転移能の亢進，第 16 回がん転移学会学術総会，2007, 7, 9-10，富山.

21) 松尾光浩，小泉桂一，櫻井宏明，済木育夫：FGF-2 を介した腫瘍リンパ管新生の分子メカニズムの機序解明，第 16 回がん転移学会学術総会，2007, 7, 9-10，富山.

* 22) 小泉桂一：シンポジウム：ケモカイン受容体とケモカイン：がん細胞におけるその役割，第 16 回がん転移学会学術総会，2007, 7, 9-10，富山.

* 23) 済木育夫：会長講演：臨床特性を反映したがん転移モデルの作製とその応用，第 16 回がん転移学会学術総会，2007, 7, 9-10，富山.

24) Min-Kyung Choo，櫻井宏明，小泉桂一，済木育夫：HUVEC の管腔形成における TAK1 ストレス応答シグナルの役割，第 16 回がん転移学会学術総会，2007, 7, 9-10，富山.

* 25) Sakurai H.: Role of TAK1 in cytokine signaling and cancer progression. International Symposium on NanoBioSciences, 2007, 8, 20, Seoul.

* 26) 済木育夫：大会長講演：エビデンスに基づく漢方薬の効果，第 24 回和漢医薬学会大会，2007, 9, 8-9，富山.

27) 地野充時，櫻井宏明，嶋田　豊，寺澤捷年，済木育夫：十全大補湯の自然免疫に及ぼす影響に関する基礎研究とその臨床への応用，第 24 回和漢医薬学会大会，2007, 9, 8-9，富山.

28) 松尾光浩，櫻井宏明，小泉桂一，済木育夫：リンパ管内皮細胞に及ぼすクルクミンの管腔形成抑制効果，第 24 回和漢医薬学会大会，2007, 9, 8-9，富山.

29) 木我千鶴，林　和子，後藤博三，櫻井宏明，嶋田　豊，済木育夫：脳卒中易発症高血圧ラットにおける脳卒中発症関連タンパク質の探索と漢方薬の効果，第 24 回和漢医薬学会大会，2007, 9, 8-9，富山.

30) 篠原看奈，小泉桂一，竹野伸洋，南　貴之，橋本伊佐也，北條荘三，櫻井宏明，赤瀬朋秀，済木育夫：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，第 24 回和漢医薬学会大会，2007, 9, 8-9，富山.

31) Min-Kyung Choo，櫻井宏明，Dong-Hyun Kim，済木育夫：マウス結腸がん細胞における NF-κB 活性化とがん転移に対する人参代謝産物の抑制効果，第 24 回和漢医薬学会大会，2007, 9, 8-9，富山.

32) 櫻井宏明，Min-Kyung Choo，手賀栄治，岩崎輝明，済木育夫:健康補助食品 Fermented brown rice by *Asperigillus oryzae* (FBRA) の抗転移効果と免疫増強効果，第 24 回和漢医薬学会大会，2007, 9, 8-9，富山.

33) 柴原直利，酒井伸也，中川孝子，条美智子，後藤博三，引網宏彰，櫻井宏明，済木育夫，嶋田 豊:動脈硬化に対する桂枝茯苓丸の効果について，第 24 回和漢医薬学会大会，2007, 9, 8-9，富山.

* 34) 済木育夫：ワークショップ：漢方医学の証の科学的解明を目指した血漿プロテオミクス解析，BioJapan 2007 World Business Forum，2007, 9, 19-21，横浜.

35) Ueno Y., Sakurai H., Tsunoda S., Choo M-K., Matsuo M., Koizumi K. and Saiki I.:

Heregulin-induced activation of ErbB3 and EGFR promotes tumor growth and metastasis in B16-BL6 melanoma cells. 第 66 回日本癌学会学術総会, 2007, 10, 3-5, 横浜.

36) Singhirunnusorn P., Ueno Y., Matsuo M., Suzuki S., Saiki I. and Sakurai H.: Transient suppression of ligand-mediated activation of EGFR by TNF-α through the TAK1-p38 signaling pathway. 第 66 回日本癌学会学術総会, 2007, 10, 3-5, 横浜.

37) Suzuki S., Singhirunnusorn P., Mori A., Yamaoka S., Kitajima I., Saiki I. and Sakurai H.: Constitutive activation of TAK1 by HTLV-1 Tax-dependent overexpression of TAB2 induces activation of JNK-ATF2. 第 66 回日本癌学会学術総会, 2007, 10, 3-5, 横浜.

38) Kamiyama H., Kakeya H., Usui T., Sakurai H., Shoji M., Hayashi Y. and Osada H.: Epoxyquinol B inhibits activation of transcription factor NF-κB signaling through the inhibition of TAK1 activity. 第 66 回日本癌学会学術総会, 2007, 10, 3-5, 横浜.

39) Isono T., Kim C-J., Sakurai H., Okada Y. and Inoue H.: Periostin activates TAK1 and suppresses cell invasiveness. 第 66 回日本癌学会学術総会, 2007, 10, 3-5, 横浜.

40) Yasuda K., Nagakawa O., Akashi T., Koizumi K., Saiki I. and Fuse H.: serum active hepatocyte growth factor in benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. 第 66 回日本癌学会学術総会, 2007, 10, 3-5, 横浜.

41) Matsuo M., Koizumi K., Sakurai H. and Saiki I.: Curcumin inhibits the formation of capillary-like tubes by rat lymphatic endothelial cells. 第 66 回日本癌学会学術総会, 2007, 10, 3-5, 横浜.

* 42) 櫻井宏明, 小泉桂一, 小川和生, 柴垣ゆかり, 高橋宏三, 嶋田豊, 済木育夫：漢方医学における「証」のプロテミクス解析－関節リウマチと瘀血について－, 第 2 回食品薬学シンポジウム, 静岡県立大学グローバル COE プログラム・富山大学 21 世紀 COE プログラムジョイントシンポジウム, 2007, 10, 18-19, 静岡.

* 43) Saiki I.: Proteomic analysis of pathogenic alteration (Sho) diagnosed by Kampo medicine and establishment of tailor-made treatment. Swiss-Japan Pharma-BioSeminar, Bio Valley Life Sciences Week 2007, 2007, 10, 17-26, Basel.

* 44) Saiki I., Ohashi Y., Koizumi K. and Sakurai H.: Curcumin prevents the metastasis of orthotopically implanted tumor cells. International Seminar on Pharmaceutics: Update of pharmaceutical innovation and new drug delivery systems. 2007, 10, 31- 11, 2, Bandung.

* 45) 小泉桂一：シンポジウム：がんの悪性化・進展におけるケモカインの役割, 平成 19 年度大阪大学大学院薬学研究科公開講座「くすりと医療」, 2007, 11, 3, 大阪.

* 46) 済木育夫：漢方医学における「証」の科学的解明を目指した血漿プロテオミクス解析 富山大学 21 世紀 COE プログラムシンポジウム「東洋の知に立脚した個の医療の創生」, 2007, 11, 16, 富山.

47) 櫻井宏明：マウス結腸がん細胞における TNF-α 誘導性がん転移に対する人参代謝産物の効果　富山大学 21 世紀 COE プログラムシンポジウム「東洋の知に立脚した個の医療の創生」, 2007, 11, 16, 富山.

* 48) Saiki I.: Symposium I: Natural Products, Proteomic analysis of pathogenic alteration (Sho) diagnosed by Kampo (Japanese traditional) medicine and establishment of tailor-made treatment. The 6th Princess Chulabhorn International Science Congress (PC VI), The Interface of Chemistry and Biology in the "Omics" Era: Enviroment and Health, Drug Discovery, 2007, 11, 26-29, Bangkok.

49) Singhirunnusorn P., Ueno Y., Matsuo M., Suzuki S. Saiki I. and Sakurai H.: Transient suppression of ligand-mediated activation of epidermal growth factor by TNF-α through the TAK1-p38 signaling pathway. The 6th Princess Chulabhorn International Science Congress (PC VI), The Interface of Chemistry and Biology in the "Omics" Era: Enviroment and Health and Drug Discovery, 2007, 11, 26-29, Bangkok.

50) 吉田康伸, 今井　直, 吉川友章, 杉田敏樹, 長野一也, 向　洋平, 小泉桂一, 済木育夫, 鎌田春彦, 角田慎一, 堤　康央：血管新生阻害剤を用いたリンパ管新生シグナル伝達経路の解析, 第 30 回日本分子生物学会年会・第 80 回日本生化学会大会　合同大会, 2007, 12, 11-15, 横浜.

51) 申 明淑, Singhirunnusorn Pattama, 杉島祐巳子, 鈴木俊輔, 済木育夫, 櫻井宏明：p38α を

介するEGFシグナルとTNF-αシグナルの交差干渉とその分子機構，第30回日本分子生物学年会・第80回日本生化学会大会・合同大会，2007, 12, 11-15，横浜.

52) 鈴木俊輔，Pattama Singhirunnusorn，森昭憲，山岡昇司，北島勲，済木育夫，櫻井宏明：HTLV-1 Taxによる恒常的TAK1活性化とその細胞内シグナル機構における役割，第30回日本分子生物学年会・第80回日本生化学会大会・合同大会，2007, 12, 11-15，横浜.

* 53) 済木育夫：特別講演 III「エビデンスに基づく漢方薬の効果」，第7回日本臨床中医薬学会学術大会，2007, 12, 8，東京.

◇受賞

1) 櫻井宏明：平成19年度日本生化学会北陸支部奨励賞（2007, 5, 26）

◇その他

1) 済木育夫：漢方医学教育カンファランス2007 漢方薬による癌転移の抑制とその作用機序，2007, 3, 17，東京.
2) 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6回IRG日本紅参研究会，2007, 3, 19，台北.
3) 済木育夫：特別講演：がん転移抑制に及ぼす漢方薬の効果，福井県薬剤師会学術講演会，2007, 4, 16，福井.
4) 櫻井宏明：漢方薬の効果予測システムの構築を目指して，富山漢方会，2007, 5, 30，富山.
5) 櫻井宏明：肥満および糖尿病モデルマウスにおけるがん転移亢進の分子機構，小野医学研究財団第18回研究成果発表会，2007, 6, 2，大阪.
6) 済木育夫：補剤のがん転移抑制効果とその作用機序，臨床研修指導医のための漢方セミナー，2007, 7, 1，金沢.
7) 済木育夫：漢方薬による癌転移阻害のメカニズム，北陸地区 大学教官/勤務医のための漢方医学セミナー2007，2007, 9, 16，金沢.
8) 済木育夫：薬用人参とがん転移，IRG発足7周年記念大会，2007, 11, 13，福岡.
9) 済木育夫：和漢薬研究を覗く ここまでわかった漢方薬の効果，ー漢方薬によるがん転移の効果とその抑制のしくみー 富山大学-富山県連携セミナー 初心者にもわかる和漢薬1日セミナー，2007, 12, 9，富山.

◇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ー
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ー
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ー
4) 加瀬 義夫，山本 雅浩，小川 和生，松本 千波，鈴木 祥子：（株）ツムラ，知的クラスターー創成事業「とやま医薬バイオクラスターー」，2003, 4ー
5) 村元 浩，柴垣 ゆかり，尾山 卓也，亀谷 聡：ｲﾝﾃｯｸ･ｳｪﾌﾞ･ｱﾝﾄﾞ･ｹﾞﾉﾑ･ｲﾝﾌｫﾏﾃｨｸｽ株式会社，知的クラスターー創成事業「とやま医薬バイオクラスターー」，2003, 4ー2007, 3
6) 嶋田 豊，引網 宏彰：富山医科薬大学医学部和漢診療学，知的クラスターー創成事業「とやま医薬バイオクラスターー」，2003, 4ー2007, 3
7) 柴原 直利，後藤 博三，酒井 伸也：富山医科薬科大学和漢薬研究所臨床科学部門漢方診

断学分野，知的クラスター創成事業「とやま医薬バイオクラスター」，2003, 4ー2007, 3

8) 高橋 宏三：富山県立中央病院和漢診療科，知的クラスター創成事業「とやま医薬バイオクラスター」，2003, 4ー2007, 3

9) 木我 千鶴, Pattama Singhirunnusom：富山県新世紀産業機構，知的クラスター創成事業「とやま医薬バイオクラスター」，2003, 4ー2007, 1

10) 塩井保彦：株式会社 廣貫堂，産業クラスター連携プロジェクト「生活習慣の乱れに基づく健康不調に関連するプロテオーム発現解析と天然薬物の開発研究」2005, 4ー2007, 3

11) 村元 浩，柴垣 ゆかり，尾山卓也：ｲﾝﾃｯｸ･ｳｪﾌﾞ･ｱﾝﾄﾞ･ｹﾞﾉﾑ･ｲﾝﾌｫﾏﾃｨｸｽ株式会社，産業クラスター連携プロジェクト「生活習慣の乱れに基づく健康不調に関連するプロテオーム発現解析と天然薬物の開発研究」2005, 4ー2007, 3

12) 木我千鶴，Pattama Singhirunnusom：富山県新世紀産業機構，産業クラスター連携プロジェクト「生活習慣の乱れに基づく健康不調に関連するプロテオーム発現解析と天然薬物の開発研究」2005, 4ー2007, 3

13) 鶴岡伸夫，別府佳紀：サントリー株式会社　健康科学研究所，産業クラスター連携プロジェクト「生活習慣の乱れに基づく健康不調に関連するプロテオーム発現解析と天然薬物の開発研究」2005, 4ー2007, 3

14) 加藤敏光：大日本インキ化学工業（株），「エンドトキシンショックモデルにおけるサイトカイン産生におけるスピルリナの効果」，2005, 4ー2007, 3

◇海外調査

1) 済木育夫，門脇　真，手塚康弘：独立行政法人国際協力機構，短期派遣専門家業務ミャンマーにおける伝統医学ならびに天然薬物資源の調査研究，2007, 7, 13-19，ミャンマー

◇非常勤講師

1) 済木育夫：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, 1, 24，富山.

2) 済木育夫：富山大学薬学部専門教育 講義「薬学概論」2007, 4, 13，富山.

3) 済木育夫：富山大学薬学部専門教育 講義「薬理学 III」2007, 4, 18，富山.

4) 済木育夫：富山大学医学部専門教育 講義「免疫学」2007, 6, 7，富山

5) 済木育夫：富山県立いずみ高等学校看護学科 講義 「がん転移と漢方薬」2007, 7, 24，富山

6) 済木育夫：富山大学共通専門教育 講義「和漢医薬学入門」2007, 7, 27，富山

7) 済木育夫：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, 21，富山

8) 済木育夫：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, 28，富山

◇研究費取得状況

1) 平成 19 年度 知的クラスター創成事業とやま医薬バイオクラスター（代表：済木育夫）「漢方方剤テーラーメード治療法の開発」

2) 平成 19 年度 21 世紀 COE プログラム「東洋の知に立脚した個の医療の創生」（分担：済木育夫）臨床研究（遺伝子多型と血漿プロテオーム解析）

3) 平成 19 年度文部科学省科学研究費補助金若手研究（B）（代表：小泉桂一）「温度感受性リンパ管内皮細胞株の樹立及び組織アレイによる腫瘍リンパ管新生 分子の検索」

4) 平成 19 年度文部科学省科学研究費補助金萌芽研究（代表：済木育夫）「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」

5) 平成19年度文部科学省科学研究費補助金基盤研究（C）（代表：櫻井宏明）「TNF-α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」

6) 平成19年度文部科学省科学研究費補助金基盤研究（B）（分担：櫻井宏明）「漢方薬の薬効を利用した脳血管性痴呆治療標的分子の探索・同定とその生理機能解析」

7) 平成19年度文部科学省科学研究費補助金基盤研究（C）（分担：櫻井宏明）「新規酵素群グリセロホスホジエステルホスホジエステラーゼを分子標的とした基盤研究」

8) 平成19年度富山第一銀行奨学財団助成事業（代表：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」

9) 平成19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）「遺伝子解析技術を活用した和漢薬の薬効評価と効率的生産システムの開発」

10) 平成19年度 住友財団 基礎科学研究助成（代表：櫻井宏明）「複数リガンドの時間差刺激による細胞応答の統合的解析」

11) 平成19年度 田村科学技術振興財団 研究助成金（代表：櫻井宏明）「がん悪性化機構におけるTNF-αシグナルとEGFシグナルの機能的相互作用」

12) 平成19年度 学長裁量経費（代表:済木育夫）「和漢薬の国際標準化のための日中韓共同研究」

◇研究室在籍者

学部3年生：加藤真一郎，周　越
学部4年生：竹野伸洋
大学院修士1年：西村美紀
大学院修士2年：南　貴之
大学院博士1年：Myoung-Sook Shin（申明淑），金子真利亜
大学院博士2年：角田　聡（社会人入学，2005, 10ー）
大学院博士3年：鈴木俊輔（学振特別研究員COE），上野陽子，齊藤百合花，
小川和生（社会人入学，2005, 4ー）
協力研究員：木我千鶴（2003, 11, 1ー，富山県新世紀産業機構）
Pattama Singhirunnusorn（2006, 5, 1ー，富山県新世紀産業機構）
篠原看奈（2007, 8, 1ー，済生会横浜市東部病院 薬剤センターー）
COE研究員：Choo Min-Kyung（2006, 4, 1ー2007, 3, 31）
技術補佐員：林　和子（2005, 4, 1ー）
事務補佐員：島田直美（2004, 4, 1ー）
研究支援推進員：岩白　円（2007, 4, 1ー）
学内研究生：明石拓也（富山大学医学部・泌尿器科学，2002, 4ー2007, 3）
森　昭憲（富山大学医学部・和漢診療学，2004, 5ー）
北條荘三（富山大学医学部・第二外科，2005, 4ー2007, 3）
橋本伊佐也（富山大学医学部・第二外科，2006, 4ー2007, 12）
岡　洋志（富山大学医学部・和漢診療学，2007, 2ー）
仙田一貴（富山大学医学部・第一外科，2007, 4ー）
長　誠司（富山大学医学部・第二外科，2007, 4ー）
井上博喜（富山大学医学部・和漢診療学，2007, 10ー）
外国人客員研究員：Myoung-Sook Shin (Kyonggi University, Korea)
2007, 1, 5ー2007, 3, 31
Anusak Sirikatitham (Prince of Songkla University, Thailand)
2007, 9, 3ー2007, 11, 1
Juthamaus Chuethong (Ubon Ratchathani University, Thailand)
2007, 9, 3ー2007, 11, 1

Orawin Prangsaengtong (Thailand)
2007, 10, 1ー
呂　莉（大連医科大学，中国）
2007, 11, 14ー

◇学位（修士，博士）取得者

卒業論文：

杉嶋祐巳子：EGF 受容体シグナルによる TAK1 阻害の分子機構

修士論文：

篠原看奈：抗原特異的 T 細胞の誘導に及ぼす十全大補湯の増強効果とがんワクチン療法におけるアジュバントとしての応用に関する基礎的検討

山田紗奈依：前立腺癌細胞 PC-3 により誘導されるリンパ管新生の分子機序解明

博士論文：

植田康嗣：新規 VEGF 受容体結合阻害剤 VGA1155 の血管新生阻害作用および抗腫瘍作用に関する研究

松尾光浩：条件的不死化リンパ管内皮細胞株を利用した新規癌転移研究法の開発

森　昭憲：レプチン機能不全マウスにおける血行性癌転移に関する研究

◇人事異動

岩白　円：研究支援推進員（2007, 4, 1ー）