

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 14 日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26293296

研究課題名(和文) 経口血小板増多剤による肝硬変に対する新規肝再生、線維化改善及び発癌予防法の確立

研究課題名(英文) Establishment of new treatment by thrombopoietin receptor agonist for liver regeneration in liver cirrhosis and for prevention of liver carcinogenesis

研究代表者

大河内 信弘 (OHKOHCHI, Nobuhiro)

筑波大学・医学医療系・教授

研究者番号：40213673

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,500,000円

研究成果の概要(和文)：慢性肝炎、肝硬変に対する肝再生、肝線維化改善ならびに肝細胞発癌予防法を目指した。現在使用可能な経口血小板薬であるエルトロンボパグを用いた臨床試験では、血小板輸血で認めた慢性肝炎の肝再生効果を示さなかった。In vitroでは、鉄キレート作用による肝細胞株に対する抗腫瘍効果を認めた。これらの結果より、現在糖鎖に着目したエルトロンボパグ投与後の血小板解析、また臨床試験による肝細胞癌に対する抗腫瘍効果の検討を継続している。

研究成果の概要(英文)：We aimed at the establishment of new treatments for liver regeneration in chronic hepatitis, liver fibrosis, and for prevention of liver carcinogenesis by thrombopoietin receptor agonist. Eltrombopag is the only available drug of oral thrombopoietin receptor agonist. It's receptor exists only in humans and chimpanzees, so we tried to create genetically modified mice, but we did not establish. We evaluate the effect of eltrombopag in clinical trials for patients with chronic hepatitis. Transfusion of platelets has effect on liver generation, but eltrombopag have no such an effect. Recently, glycans of platelets participate in mechanism of platelets feedback by receptor in liver. We clarified that desialylation were occurred when platelets activated. In vitro, we elucidated that eltrombopag inhibit cell growth of hepatocellular carcinoma(HCC) by effect of iron chelation. So we started the clinical trial of therapy for HCC patients by eltrombopag.

研究分野：肝臓外科学

キーワード：肝硬変 肝細胞癌 肝線維化改善 抗がん作用 肝再生 血小板 トロンボポエチン 経口血小板増多剤

1. 研究開始当初の背景

肝細胞癌の原因疾患として最も多いのが C 型肝炎である。現在 170 万人が慢性肝炎となっているが 30~40% は肝硬変から肝細胞癌を発生する。我が国の HCV の特徴は抗ウイルス療法に反応しにくい 1b 型が大多数を占めることであり、線維化の進行と共に発癌の可能性が高まってくる。重度肝機能障害をもつ肝癌は肝移植以外に治療法はない。また、メタボリックシンドロームの一種である非アルコール性脂肪性肝疾患は全成人の 15~30% が有する疾患であり、そのうち約 10% は非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) に進行する。NASH は肝臓への脂肪沈着に加えて壊死炎症性変化を示し、肝硬変から肝細胞癌を発症する。C 型慢性肝炎、NASH とともに肝再生、線維化改善ならびに肝発癌を抑制する治療法は皆無であり、その開発が社会的に強く求められている。

2. 研究の目的

肝細胞癌は肝線維化を背景に多段階の発癌様式を示す。我々はトロンボポエチンとそれによって増加した血小板による肝再生促進効果ならびに肝線維化抑制効果を世界に先駆けて発見した。現在臨床で使用できる経口の血小板増加薬はエルトロンボパグのみであり、ヒトの受容体に特異的に作用して血小板を増加させる。近年、この受容体に関係なくエルトロンボパグが発癌抑制および抗腫瘍効果を有することが明らかになってきた。本研究の目的は、エルトロンボパグの肝線維化抑制効果を明らかにし、加えて肝細胞癌に対する発癌抑制と抗腫瘍効果およびそのメカニズムを検討する。最終的にはエルトロンボパグを用いた慢性肝炎、肝硬変に対する肝再生、肝線維化改善ならびに肝細胞癌予防法を確立する。

3. 研究の方法

(1) ヒト TPO 受容体を有する遺伝子組み換えマウスの開発

BAC-DNA を用いてヒト TPO 受容体をマウスに発現させた遺伝子組み換えマウスを開発した。筑波大学生命科学動物資源センターにてヒト CD110(TPO 受容体)を有する遺伝子改変マウス(BAC DNA)を繁殖させた。

(2) 臨床研究によるエルトロンボパグの慢性肝炎、肝硬変に対する肝再生効果の検証

対象者毎に血小板数が基準値になる用量を設定し、その投与量を 24 週間維持投与する非盲検試験として実施した。

肝硬変を含む C 型慢性肝炎患者に、エルトロンボパグ初期投与量 12.5 mg を隔日に 1 週間投与した (導入期)。試験薬投与 1 週間後の対象者の安全性を確認した後、同量の試験薬を 1 日 1 回投与した (用量設定期)。試験薬の連日投与 2 週間後の血小板数が基準値に達しない場合には、試験薬 12.5 mg の増量を繰り返し、最大 50 mg まで増量した。但し、用量設定

期における対象者の来院は 1 週毎とし、規定の検査を実施する。対象者の血小板数が基準値になる用量を設定後、24 週間投与量を維持し (治療期) 投与終了後 4 週間の後観察を実施する。治療期および後観察期における対象者の来院は 2 週毎とし、規定の検査を実施した。

主要評価項目に血清アルブミン値、副次評価項目に Child-pugh 分類の合計点、肝機能検査項目測定値 (血小板数、ヒアルロン酸、血清アルブミン、プロトロンビン時間、血清ビリルビン、コリンエステラーゼ) とした。

目標症例数 10 例、実施症例数 5 例、2012 年 7 月から 2015 年 9 月まで実施した。

(3) エルトロンボパグの抗腫瘍効果の検討 (in vitro)

(3-1) ヒト肝癌細胞株に対する増殖抑制効果

ヒト肝癌細胞株 (Huh7, Hep3B, HepG2) にエルトロンボパグ (0-100 μ g/ml) を添加しその効果を検討した。WST-8、BrdU (72 時間後) にて評価した。

(3-2) 鉄キレート作用の関与

ヒト肝癌細胞株 (Huh7, Hep3B, HepG2) にクエン酸鉄アンモニウム (FAC) を用いて鉄を補充したのちエルトロンボパグを添加し効果を検討した。WST-8 (72 時間後) で評価した。

(3-3) シグナル解析

ヒト肝癌細胞株とエルトロンボパグ (0-100 μ g/ml) を 72 時間共培養したのち回収した。FACS にてセルサイクル G0/G1 期、S 期、G2/M 期の割合を評価した。Western blot で、cyclin1、p21、HO-1、TfR の発現の評価を行った。

(3-4) 既存の鉄キレート剤との比較

鉄キレート剤である DFO (デフュロキサミン) を用いた。ヒト肝癌細胞株 Huh7 に DFO を添加 (0-100 μ g/ml) し、細胞増殖を WST8 を用いて評価した。

(3-5) 肝細胞癌治療薬ソラフェニブとの併用

ヒト肝癌細胞株 Huh7 にソラフェニブ 4 μ M、エルトロンボパグ (0-100 μ g/ml) を添加し、細胞増殖抑制を WST-8 を用いて評価し、相乗効果、拮抗効果の有無を検討した。

(4) 状態の異なる血小板構造の解析

健康人より静脈穿刺、採取した血液より洗浄血小板を精製し、さらに未刺激血小板、コラーゲン刺激による活性化血小板、糖転移酵素であるノイラミニダーゼ処理した脱シアルル化血小板を作成し、以下の評価に使用した。

(4-1) 活性化マーカーの測定

血小板表面の活性化マーカー CD62P、P セレクチンは活性化に伴い上昇する。FACS 解析にて活性化の状態を測定した。

(4-2) 脱シアルル化 (老化) 評価

血小板が老化すると脱シアルル化が起こる。変化した糖鎖構造を認識するレクチン RCA-1 を用いた FACS 解析で、糖鎖変化を評価した。

(4-3) 脱シアルル化 (老化) 血小板機能解析

血小板凝集測定装置を用いて、各種癌との

コラーゲン、癌細胞との凝集能の違いを評価した。未刺激血小板、脱シアル化血小板、また検体採取における個体の違う血小板についても比較した。血小板 20 万/μl 200μl にヒト肝癌細胞株 AsPC-1 20×10⁶ 個/μl、コラーゲン 1μg/ml、0.5μg/ml それぞれ 22μl を投与し、時間経過により血小板が凝集し、光の透過度が上昇することを測定した。

(5) 臨床試験による肝細胞癌に対する治療効果の検討

単独、非盲検試験とし、切除術、焼灼療法、動脈塞栓療法、ソラフェニブ投与の適応がない血小板減少症を併発する肝硬変を伴う肝細胞がん患者を対象とする。血小板数 7 万 μl/ml 未満で、登録時及び登録前 6 か月間の少なくとも 1 時点以上で、肝機能検査値 (Alb、ALT、ChE、T-Bil、D-Bil) に異常値がある患者を対象とする。対象者毎に血小板数が基準値になる用量を設定し、その投与量を 24 週間維持投与する試験薬投与群を設定する。エルトロンボパグ 6.25 mg (最小規格 12.5 mg の隔日投与) を初期投与量として、試験薬を 3 週間連日投与する。3 週後の血小板数が基準値に達しない場合には、試験薬 12.5 mg に増量し 1 日 1 回連日投与する。さらに、3 週後の血小板数が基準値に達しない場合には、試験薬 12.5 mg の増量を繰り返し、最大 50 mg まで増量する (用量設定期)。用量設定期における対象者の来院は 1 週毎とし、規定の検査を実施する。対象者の血小板数が基準値になる用量を設定後、24 週間投与量を維持し (治療期) 投与終了後 4 週間の後観察を実施する。治療期および後観察期における対象者の来院は 4 週毎とし、規定の検査を実施する。

4. 研究成果

(1) エルトロンボパグの血小板増多モデル開発

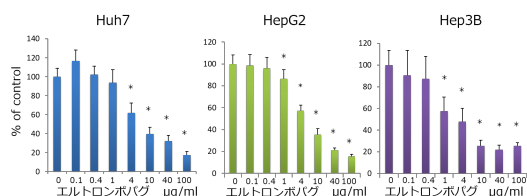
エルトロンボパグはヒトとチンパンジーの TPO 受容体にしか反応せず、マウスでは血小板増多効果が得られない。そのため、筑波大学生命科学動物資源センターにて、ヒト CD110 (TPO 受容体) を有する BAC DNA をマウス受精卵に導入し、遺伝子改変マウスを作成した。4 匹の BAC DNA マウスを作成し、ヒト TPO 受容体の発現しているマウスの作成に成功した。繁殖を開始した。しかし、繁殖効率が悪く、実験モデルとして確立することができなかった。

(2) in vitro の系によるエルトロンボパグの抗腫瘍効果の検討

エルトロンボパグは、白血病や乳癌、肺癌、卵巣癌細胞株における抗腫瘍効果が報告されていた。進行肝癌に対する化学療法は現在のところソラフェニブのみであるが、血小板減少症のある肝硬変患者には適応にならない。肝細胞癌は肝硬変を背景に発癌することが多く、血小板減少を呈していることが少な

くない。そこで、当研究室が示してきた血小板増加効果による肝硬変進行予防による発がん抑制効果と、直接的な抗腫瘍効果を示すことで、新しい肝癌治療の可能性があると考えた。

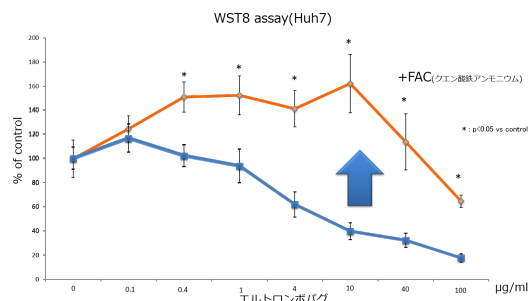
ヒト肝癌細胞株 (Huh7、Hep3B、HepG2) にエルトロンボパグを投与し、その殺細胞効果を検討すると、いずれの細胞株でもその効果を認めた。(図 1)



(図 1) エルトロンボパグ 抗腫瘍効果 (WST8)

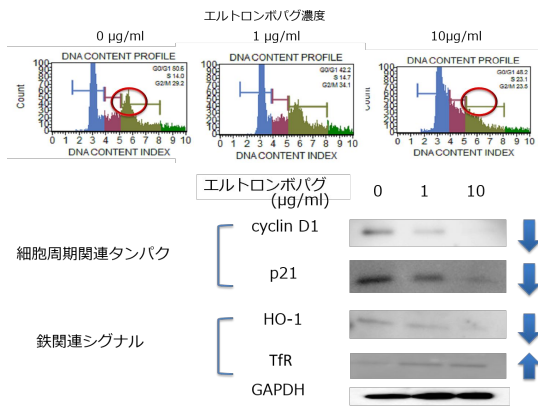
同様に、BrdU にてエルトロンボパグによる増殖抑制効果が確認できた。

続いて、抗腫瘍効果のメカニズムを検討した。エルトロンボパグは鉄キレート作用を示すことが知られており、この鉄キレート作用は肝癌治療に対して有用である。この作用の検討として、ヒト肝癌細胞株にクエン酸鉄アンモニウム (FAC) を用いて鉄を補充することで、エルトロンボパグの効果が抑制されることを示した。(図 2)

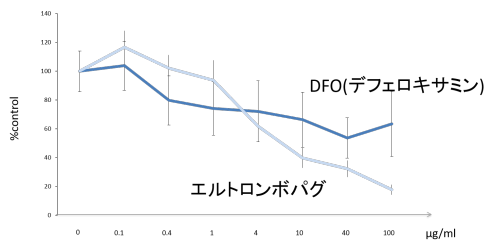


(図 2) 鉄補充によるエルトロンボパグ 抗腫瘍効果の減弱

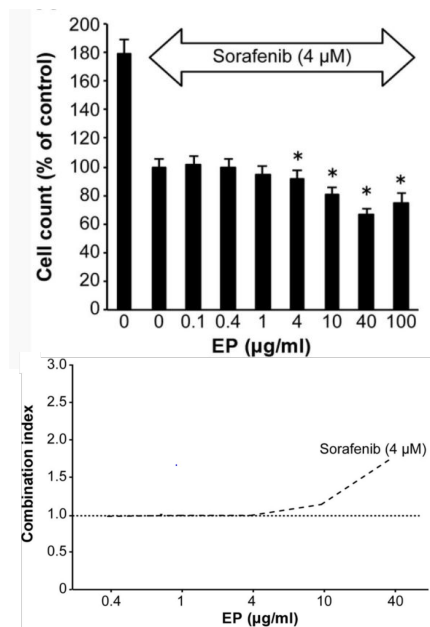
がん組織では低酸素に伴い細胞内に鉄を多く取り込んでいる。鉄キレートにより DNA 合成に関わるリボヌクレオシドリン酸レダクターゼ (RR) の補因子である鉄が減少すると、細胞周期がストップし (cyclin1) 抗腫瘍効果を示す。実際にエルトロンボパグを添加した細胞株に対し FACS 解析をすると、G2/M 期の細胞が減少し、G0/G1 期での cell cycle arrest が生じていた。また、タンパク発現評価では、細胞周期関連タンパクである Cyclin D1、P21、鉄シグナルの HO-1 がエルトロンボパグ濃度依存性に発現が低下し、鉄キレートによる cell cycle arrest の抗腫瘍効果がより示唆される結果となった。(図 3) 既存のキレート剤デフェロキサミン (DFO) を用いて、ヒト肝癌細胞株に対する抗腫瘍効果の比較、評価した。DFO と比較し、エルトロンボパグは有意に抗腫瘍効果を認めた。(図 4)



(図3) cell cycle arrest 評価 (FACS 解析、タンパク発現解析)



(図4) 鉄キレート剤との抗腫瘍効果の比較



(図5) エルトロンボパグとソラフェニブとの相互作用

現在肝細胞癌に用いられている抗腫瘍薬であるソラフェニブは、鉄が少ないと効果が減弱する報告もあり、エルトロンボパグとソラフェニブとを併用投与することで、その相互作用を検討した。Combination index によりその拮抗効果、相乗効果の評価すると、エルトロンボパグの抗腫瘍効果は、低濃度においてソラフェニブに対し拮抗効果を持たないことが示された。

当研究室では、TPO 受容体作動薬による血小板増加作用により、肝繊維化、肝再生の促進効果が得られることを報告してきた。エルトロンボパグの鉄キレート作用に注目したドラッグリポジショニングの観点より、肝癌に

対する新規治療薬として可能性を見出した。(3) 臨床試験によるエルトロンボパグを用いた C 型慢性肝炎、肝硬変に対する治療効果の検討

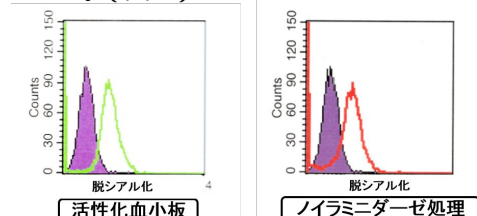
これまで、当研究室では、C 型慢性肝炎患者に対して、血小板輸血による肝機能改善効果を明らかにした。今回、エルトロンボパグの受容体はヒト、チンパンジーにのみ存在するため、遺伝子改変マウスの作成を試みたが繁殖効率が悪く、モデル作成を断念した。次に、C 型慢性肝炎 (肝硬変を含む) 患者を対象とし、エルトロンボパグの血小板増多効果の安全性および肝機能改善に対する有効性を検討した。症例数 10 例とし、2012 年 7 月より 2015 年 9 月まで臨床試験を実施した。実施症例数は 5 例であった。6 か月間のエルトロンボパグの内服により、5 症例とも安定して血小板増加状態が達成された (投与前平均血小板数 $54.4 \pm 12.1 \times 10^9/L$ 、投与期間 6 か月間血小板数 $10.0-15.0 \times 10^{10}/L$)。しかし、肝機能指標解析ではアルブミン値、ChE、ヒアルロン酸、型コラーゲン、AST、ALT、 γ GTP、T-Bil、PT% に、有意な差は認めなかった。CT による肝臓体積の評価でも、投与前後で変化を認めなかった。

血小板輸血と比較し肝機能改善効果は得られなかった一方で、大きな有害事象は認めず、また腫瘍性病変の出現を認めず、少なくとも C 型慢性肝炎患者に対する長期間のエルトロンボパグ投与の安全性が示された。

(4) 血小板機能の解析

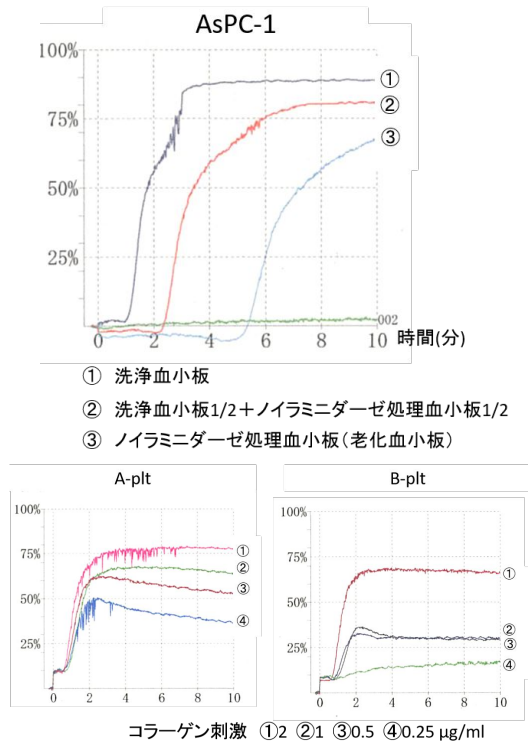
臨床試験において、血小板輸血投与とエルトロンボパグ投与では、同様に血小板上昇を認めたものの、エルトロンボパグでは肝機能改善効果は得られなかった。近年の報告で、血小板が老化すると、その膜表面にある糖鎖構造のうち、シアル酸が外れることが報告された。老化血小板が、肝臓の受容体に作用し、TPO 産生のフィードバック機能に関与することも併せて報告されており、状態の変化により、肝機能改善効果にも関与している可能性がある。血小板の膜構造が変化することに着目し、輸血血小板と、エルトロンボパグ投与による血小板では、機能、性質が異なる可能性が考えられた。

エルトロンボパグの受容体がヒト、チンパンジーにしか無いことから、対象を健康人より採取した血小板を用いて機能解析を進めた。血小板活性化マーカー、脱シアル化評価レクチンを用いた FACS 解析で、血小板は活性化することで脱シアル化を来することが明らかとなった。(図 6)



(図6) 活性化血小板のシアル酸評価

また、シアル酸の有無でヒト膵癌細胞株 AsPC-1、コラーゲンとの凝集を比較すると脱シアル化した血小板では凝集能が低下することが分かった。続いて、採取した個体間で同様に凝集能を比較すると、個体間による違いがあることが明らかとなった。(図7)



(図7) 血小板凝集の違い

活性化や老化による凝集能の違いだけでなく、個人差があることが示唆された。これまでのエルトロンボパグに関連した血小板解析はできていないが、個人間の血小板機能の違いに着目し、これまで解析されていない糖鎖構造を中心に研究を進めていく予定である。

(5) 臨床試験によるエルトロンボパグを用いた肝細胞癌に対する抗腫瘍効果の検討

続いて、in vitro の系で示した肝細胞癌に対する抗腫瘍効果を検討するため、臨床試験をデザインした。他の切除術、焼灼療法、動脈塞栓療法、ソラフェニブ投与の適応がない肝硬変を伴う患者、血小板数が7万/μl未満の患者を対象に実施する。現在、倫理審査委員会の承認を得て、2016年11月より実施を開始した。

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8件)

Kurokawa T, Zheng YM, Ohkohchi N. Novel functions of platelets in the liver. *J Gastroenterol Hepatol*. 査読有, 31(4), 745-751. 2016

Kurokawa T, Murata S, Ohkohchi N. Stable liver function during long-term administration of eltrombopag, a thrombopoietin receptor agonist, in patients with chronic liver disease. *Tohoku J Exp Med*, 査読有, 240(4)277-279. 2016

Tanoi T, Tamura T, Sano N, Nakayama K, Fukunaga K, Zheng YW, Akhter A, Sakurai Y, Hayashi Y, Harashima H, Ohkohchi N. Protecting liver sinusoidal endothelial cells suppresses apoptosis in acute liver damage. *Hepatol Res*. 査読有, 46(7)697-706. 2016. DOI:10.1111/hepr.12607

Sano N, Yamamoto M, Nagai K, Yamada K, Ohkohchi N. Nasogastric tube syndrome induced by an indwelling long intestinal tube. *World J Gastroenterol*. 査読有, 22(15)4057-4061. 2016. DOI:10.3748/wjg.v21.i15.12778

Kurokawa T, Murata S, Zheng YW, Iwasaki K, Fukunaga K, Ohkohchi N. The Eltrombopag antitumor effect on hepatocellular carcinoma. *Int J Oncol*. 査読有, 47(5)1696-1702. 2016. DOI:10.3892/ijo.2015.3180

Nowatari T, Murata S, Nakayama K, Sano N, Maruyama T, Nozaki R, Ikeda N, Fukunaga K, Ohkohchi N. Sphingosine 1-phosphate has anti-apoptotic effect on liver sinusoidal endothelial cells and proliferative effect on hepatocytes in a paracrine manner in human. *Hepatol Res*. 査読有, 45(11)1136-1145. 2015. DOI: 10.1111/hepr.12446.

Murata S, Maruyama T, Nowatari T, Takahashi K, Ohkohchi N. Signal transduction of platelet-induced liver regeneration and decrease of liver fibrosis. *Int J Mol Sci*. 査読有, 15(4)5412-5425. 2014.

村田聡一郎, 大河内信弘. 肝臓に対する血小板の新たな機能の発見肝疾患に対する新規治療法の開発. *Organ Biology*. 査読有, 21(2)271-273. 2014.

〔学会発表〕(計17件)
田村孝史, 大河内信弘, 他7名. 肝類洞内皮細胞を標的とした新たな肝障害治療薬の研究開発～創薬を目指した薬学部との共同研究～. 第71回日本消化器外科学会総会. 2016年7月14日-17日. あわぎんホール(徳島県徳島市)

田村孝史, 倉田昌直, 大河内信弘, 他4名. 肝細胞間クレストックにおける肝類洞内皮細胞存在意義. 第23回肝細胞研究会. 2016年7月7日-8日. 大阪大学中之島センター(大阪府北区)

黒川友博, 村田聡一郎, 大河内信弘, 他6名. 経口TPO受容体作動薬エルトロンボパグの肝細胞癌細胞に対する抗腫瘍効果とソラフェニブ併用効果. 第52回日本肝癌研究会. 2016年5月18日-20日. ホテルオータニ幕張(千葉県千葉市)

佐野直樹, 村田聡一郎, 大河内信弘, 他7名. ヒアルロン酸を修飾したS1Pは肝虚血再灌流障害を抑制する. 第115回日本外科学会定期学術集会. 2015年4月16日-18

日・名古屋国際会議場（愛知県名古屋市）
黒川友博，村田聡一郎，大河内信弘，他6名。肝細胞癌に対するTPO受容体作動薬エルトロンボパグの肝細胞癌に対する抗腫瘍効果とソラフェニブ併用における上乗せ効果。第115回日本外科学会定期学術集会。2015年4月16日-18日。名古屋国際会議場（愛知県名古屋市）

野渡剛之，村田聡一郎，大河内信弘，他5名。スフィンゴシン1リン酸はAkt経路を介してヒト肝類洞内皮細胞のアポトーシスを抑制する。第115回日本外科学会定期学術集会。2015年4月16日-18日。名古屋国際会議場（愛知県名古屋市）

田野井智倫，大河内信弘，他5名。肝臓X受容体作動薬および四酸化炭素併用投与による新規NASHモデル動物の開発。第115回日本外科学会定期学術集会。2015年4月16日-18日。名古屋国際会議場（愛知県名古屋市）

田野井智倫，大河内信弘，他1名。肝類洞内皮細胞選択性Drug Delivery Systemを用いた肝炎治療効果の検討。第22回日本消化器関連学会第18回日本肝臓学会退会，2014年10月23日-26日，神戸国際会議場（兵庫県神戸市）

佐野直樹，村田聡一郎，大河内信弘，他6名。ヒアルロン酸を標的とした肝類洞内皮細胞へ集積する新規Drug Delivery System製剤の開発。第22回日本消化器関連学会第18回日本肝臓学会退会，2014年10月23日-26日，神戸国際会議場（兵庫県神戸市）

佐野直樹，村田聡一郎，大河内信弘，他6名。ヒアルロン酸受容体を用いた肝類洞内皮細胞へ集積する新規Drug delivery system製剤の開発。第30回日本DDS学会学術集会。2014年7月30日-31日。慶應義塾大学（東京都港区）

田野井智倫，村田聡一郎，大河内信弘，他6名。肝臓集積性DDSおよび肝類洞内皮細胞選択性DDSを用いた肝治療効果の検討。第30回日本DDS学会学術集会。2014年7月30日-31日。慶應義塾大学（東京都港区）

黒川友博，村田聡一郎，大河内信弘，他6名。TPO受容体作動薬エルトロンボパグの肝細胞癌に対する抗腫瘍効果。第69回日本消化器外科学会総会。2014年7月16日-18日。郡山市民文化センター（福島県郡山市）

村田聡一郎，大河内信弘，他2名。ソラフェニブ治療効果予測マーカーとして血清フェリチン値の可能性 - Ferroptosisの肝より - 。第50回日本肝臓研究会。2014年6月5日-6日。国立京都国際会館（京都府京都市）

黒川友博，村田聡一郎，大河内信弘，他5名。経口TPO受容体作動薬エルトロンボパグは肝細胞癌に対する抗腫瘍効果を有する。第50回日本肝臓学会総会。2014年5月29日-30日。ホテルニューオータニ（東京都千代田区）

野渡剛之，村田聡一郎，大河内信弘，他4名。スフィンゴシン1リン酸（S1P）の肝類洞内皮細胞を介した肝細胞増殖促進効果のメカニズムの解析。第50回日本肝臓

学会総会。2014年5月29日-30日。ホテルニューオータニ（東京都千代田区）
田野井智倫，村田聡一郎，大河内信弘，他4名。肝類洞内皮細胞を標的としたDrug Delivery Systemによる新規肝炎治療法の開発。第50回日本肝臓学会総会。2014年5月29日-30日。ホテルニューオータニ（東京都千代田区）

野渡剛之，村田聡一郎，大河内信弘，他4名。スフィンゴシン1リン酸はヒト肝星細胞の増殖・活性化を抑制する-新しい肝線維化抑制療法の開発-。第114回日本外科学会定期学術集会。2014年4月3日-5日。国立京都国際会館（京都府京都市）

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計2件)

名称：スフィンゴシン1リン酸により修飾されたヒアルロン酸

発明者：佐野直樹，田村孝史，大河内信弘，鳥谷部尚之，兵藤守，原島秀吉

権利者：筑波大学，北海道大学

種類：特許

番号：特願2014-120485

出願年月日：2014年6月11日

国内外の別：国内

名称：スフィンゴシン1リン酸により修飾されたヒアルロン酸

発明者：佐野直樹，田村孝史，大河内信弘，鳥谷部尚之，兵藤守，原島秀吉

権利者：筑波大学，北海道大学

種類：特許

番号：PCT/JP2015/056448

出願年月日：2015年3月5日

国内外の別：国外

取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

大河内 信弘 (OHKOHCHI, Nobuhiro)

筑波大学・医学医療系・教授

研究者番号：40213673

(2)研究分担者

千葉 満 (CHIBA, Mitsuru)

弘前大学・保健学研究科・講師

研究者番号：20583735

村田 聡一郎 (MURATA, Soichiro)

横浜市立大学・医学部・准教授

研究者番号：40436275

松原 由美子 (MATSUBARA, Yumiko)

慶應義塾大学・医学部・講師

研究者番号：70365427

倉田 昌直 (KURATA, Masanao)

筑波大学・医学医療系・教授

研究者番号：20538665