

令和 2 年 5 月 28 日現在

機関番号：20101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K08697

研究課題名(和文) レチノイン酸を枯渇する腎メサンギウム細胞を標的とする糖尿病性腎症の新しい治療戦略

研究課題名(英文) Retinoic acid-deficient renal mesangial cells are responsible for the development of diabetic nephropathy

研究代表者

小山内 誠 (Osanai, Makoto)

札幌医科大学・医学部・教授

研究者番号：60381266

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、腎糸球体メサンギウム細胞を起点として、糖尿病性腎症の発症や進行を制御する基盤的な病態理解をめざす。糖尿病では、レチノイン酸を枯渇する腎糸球体内で、活性化メサンギウム細胞が誕生する。その結果、血管内皮細胞と足細胞からなる機能ユニット内で、毛細血管にあるタイト結合のバリア機能異常がおこる。そのため、血管透過性が亢進し、滲出性病変を形成する。進行期では、メサンギウム細胞は、過剰な細胞外マトリックスを産生し、腎組織の線維化が進行し、最終的に糸球体硬化症に至る。同概念に立脚し、糖尿病におけるメサンギウム細胞の機能異常を明らかにし、全く新しい治療戦略と予防法を探索するための基盤的情報を得た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

星細胞は、ユニークな機能的特徴を有するが、これまで、いわば脇役であった。しかし、さまざまな疾患病態を直接制御する主役の可能性がある。レチノイン酸を用いて、星細胞を起点に腎糸球体の機能異常を理解する試みは、これまで類をみない。また、星細胞を中心とする機能ユニット全体を薬理的に制御する戦略は、チャレンジ性の高い研究プロジェクトである。星細胞を標的とし、糖尿病性腎症を治療または予防する戦略は、きわめて独創的であり、臨床的に重要である。事実、全透析患者の40%以上は、糖尿病性腎症が原因である。透析を導入する基礎疾患として最も多く、疾患の発症を制御する戦略の創出は、社会的に急務である。

研究成果の概要(英文)：Diabetic nephropathy is the greatest single cause of hemodialysis due to renal failure. Here we propose that glomerular endothelial tight junctions (TJs) are plausible therapeutic targets for diabetic nephropathy because TJs primarily determine the vascular permeability. Indeed, mesangial cell-derived cytokines limit vascular leakiness of capillaries and eventually attenuate the breakdown of vascular integrity in diabetic angiopathy. We found that CYP26A1, an enzyme specifically involved in metabolic inactivation of retinoic acid (RA), is highly expressed in diabetic glomeruli. We also found that the state of reduced RA bioavailability caused by enhanced expression of CYP26A1 is sufficient to increase vascular permeability and causally leads to glomerular fibrosis and sclerosis. Our observations provide substantial evidence for deteriorating factor of CYP26A1 in diabetic angiopathy, and suggest mechanisms whereby RA deficient-mesangial cells might promote diabetic nephropathy.

研究分野：病理学

キーワード：ビタミンA レチノイン酸 レチノイン酸代謝酵素CYP26 星細胞 腎メサンギウム細胞 糖尿病 糖尿病性腎症 腎不全

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

糖尿病性腎症は、糖尿病の深刻な合併症のひとつで、最終的に腎不全に至る。重症腎不全からの回復は困難であり、生涯、透析療法を受ける必要がある。これまで、さまざまな治療法が提案されてきたが、いまだに充分とはいえない。現状で残る課題は、糖尿病性腎症に対する治療効果の高いまったく新しい治療戦略と予防法の創出である。

多細胞生物の上皮細胞は、特殊な細胞間接着構造を発達させ、独立する内部環境をもつ閉鎖腔を構成している。たとえば、心血管系は、血管内皮細胞で裏打ちされる閉鎖腔であり、血管内皮細胞は、血管内腔と外部を隔絶するバリアを形成する。血管のバリア機能は、血管内皮細胞の細胞間接着構造であるタイト結合で制御される。したがって、腎糸球体毛細血管におけるタイト結合機能の障害を原因とする血管バリアの破綻は、種々の腎病変を惹起し、最終的に腎不全を招く。

糖尿病では、腎星細胞であるメサンギウム細胞が活性化し、その原因は、細胞内レチノイン酸貯蔵量が減少するためである。レチノイン酸は、核内受容体リガンドで、標的遺伝子の遺伝子転写を制御することで、多数のシグナル伝達に関与する。したがって、レチノイン酸シグナルの異常は、多彩な遺伝子群の包括的な発現変化を介して、さまざまな細胞機能異常をひきおこす。腎糸球体メサンギウム細胞のレチノイン酸不足は、糖尿病性腎症の発症や進行に重要なさまざまな病態に影響を与える。例えば、糖尿病初期では、糸球体内の血管内皮細胞・メサンギウム細胞からなる機能ユニット内で、血管内皮細胞間にあるタイト結合のバリア機能異常にともない血管透過性が亢進する。進行期では、メサンギウム細胞の活性化・増殖・形質転換がおり、過剰量の細胞外マトリックスが産生され、線維化が生じることで、最終的に糸球体硬化症に至る。したがって、メサンギウム細胞機能の正常化は、有効かつ有望な治療戦略である。

レチノイン酸前駆物質であるビタミン A の約 80% は、全身のビタミン A 含有細胞 = 星細胞に貯蔵されている。この働きは、細胞内レチノイン酸量に依存し、レチノイン酸欠乏状態で多様な病態をひきおこす。例えば、肝星細胞は、慢性肝疾患で活性化し、その結果、組織傷害にともない肝組織の線維化が進行し、最終的に肝硬変に至る。同様に、糖尿病では、レチノイン酸を枯渇する腎メサンギウム細胞が、種々の腎傷害をひきおこす。その原因は、レチノイン酸代謝酵素である CYP26A1 の恒常的な発現異常である。

これまで、星細胞は、いわば、「脇役」であった。しかし、さまざまな疾患病態を直接制御する主役の可能性があり、レチノイン酸を用いて、星細胞を起点に腎糸球体の機能異常を理解する試みは、これまで類をみない。また、星細胞を中心とする機能ユニット全体を薬理的に制御する戦略は、チャレンジ性の高い研究プロジェクトである。本研究では、糖尿病における腎糸球体の機能異常を解析し、その恒常性維持機構の破綻にともない発病する糖尿病性腎症に対し、新しい治療法および予防法の開発をめざす。

2. 研究の目的

本研究の目的は、星細胞を起点として、その機能異常を原因とする多彩な疾患の病態を理解し、新しい治療戦略を創出することである。これまで、星細胞は、いわば、「脇役」であった。しかし、さまざまな疾患病態を直接的に制御することから、むしろ、「主役」である可能性が高い。とくに、本研究では、腎糸球体メサンギウム細胞の機能異常が、糖尿病性腎症の根本的な原因と考え、メサンギウム細胞を標的として、糖尿病性腎症の発症機序を明らかにし、病態の進行を抑制する治療法の開発をめざすことを目標とした。

3. 研究の方法

本申請では、腎系球体星細胞であるメサンギウム細胞と、毛細血管内皮細胞・星細胞間のクロストークを解析し、糸球体の機能異常を理解する。

- (1) 腎メサンギウム細胞を中心とする機能ユニット内で、腎系球体毛細血管の透過性を制御する分子機構 = タイト結合の機能制御と、レチノイン酸欠乏状態下にある活性化メサンギウム細胞に対するレチノイン酸の役割を理解する。

腎における糖尿病性血管合併症の発症機序を検討する。

培養メサンギウム細胞を用いて表現形質と遺伝子発現の変化を観察する。

星機能ユニット内でメサンギウム細胞が血管内皮細胞に与える影響を解析する。

メサンギウム細胞における CYP26A1 の発現様式と発現修飾因子を解明する。

恒常的に CYP26A1 を高発現するメサンギウム細胞の影響で変化する血管内皮細胞のシグナル変化を解析する。

- (2) レチノイン酸依存性転写機構を標的とする治療戦略の創出をめざす。

レチノイン酸代謝酵素 CYP26A1 の発現を制御する分子機構を解明する。

レチノイン酸欠乏メサンギウム細胞がひきおこす病態を個体レベルで評価する。

糖尿病で不活化状態のレチノイン酸依存性転写機構を賦活化する戦略を創出する。

4. 研究成果

本研究課題を実施し、糖尿病性腎症におけるメサンギウム細胞の機能異常を多面的に理解し、以下の点を明らかにした。

- (1) 糖尿病性腎症におけるメサンギウム細胞の機能異常を理解する。

メサンギウム細胞が、血管内皮細胞間のタイト結合をパラクライン機構によって安定化し、血管内皮細胞のバリア機能を制御する分子機構を解明する。

糖尿病患者において、末梢血中で増加する終末糖化産物 (AGE) を合成し、培養血管内皮細胞に対する影響を調べたところ、ある種の AGE の暴露で、血管内皮細胞のバリア機能が低下した。同時に、バリア機能を直接的に制御するタイト結合分子の発現異常を認めた。一方、培養血管内皮細胞株を、薬理的濃度のレチノイン酸で処理したところ、バリア機能が増加した。さらに、AGE によるバリア機能異常を改善した。

培養メサンギウム細胞株において、レチノイン酸処理によって発現修飾を受ける遺伝子群を、マイクロアレイ法で網羅的に解析し、多数のレチノイン酸応答遺伝子を同定した。

上記細胞を用いて、形態学的にも評価を行い、メサンギウム細胞の機能維持のために、レチノイン酸シグナルが必須であることを証明した。

メサンギウム細胞と血管内皮細胞の共培養系を用いて、レチノイン酸処理で変化するメサンギウム細胞の形質が、血管内皮細胞に与える影響を調べた。本実験では、タイト結合の機能と形態の両面から評価した。

タイト結合は、単純な細胞間接着構造ではない。むしろ、さまざまなシグナル伝達に関与する特殊な細胞装置である。そのため、レチノイン酸で処理したメサンギウム細胞によって影響を受ける血管内皮細胞の変化を、増殖・分化・極性・細胞死というパラメーターを用いて、多面的に解析した。

メサンギウム細胞のレチノイン酸不足の原因である CYP26A1 の発現異常と、メサンギウム細胞を中心とする血管内皮細胞機能ユニットへの影響を評価する。

糖尿病と診断された剖検症例を用いて、CYP26A1 の免疫組織化学法を実施した。おおむね 2 割程度の症例で、形態学的に、正常相当、すなわち、糖尿病性腎症との診断には至らない腎系球体で、メサンギウム領域の間質細胞に、CYP26A1 陽性細胞がみられた。しかし、組織学的に、糖尿病による合併症を有する腎組織では、CYP26A1 の発現はなかった。以上より、腎組織内のレチノイン酸不足は、糖尿病性腎病変の形成初期に、重要な役割を有することが示唆された。

培養メサンギウム細胞に CYP26A1 を過剰発現させ、試験管内で、レチノイン酸の細胞内欠乏状態を再現した。血管内皮細胞との共培養系で、血管内皮細胞のバリア機能を評価し、AGE の存在下で、バリア機能が、さらに悪化した。形態学的にも評価を行い、バリア機能異常の原因を可視化することに成功した。

一方で、上記の共培養系で、メサンギウム細胞をレチノイン酸で処理すると、機能異常が有意に回復し、形態学的にも、改善がみられた。

CYP26A1 陽性メサンギウム細胞によって変化する血管内皮細胞のシグナル伝達系を解析した。そのため、CYP26A1 を高発現するメサンギウム細胞の影響で変化する血管内皮細胞の挙動と関連する分子動態を、マイクロアレイ技術を利用し網羅的に解析した。

同技術を応用し、レチノイン酸標的因子の応答経路と、各種病態における役割を解明することを目的として、レチノイン酸を介して制御される標的遺伝子を多数同定した。

上記で得られた情報をもとに、糖尿病状態で、系球体病変の形成に関与し得る複数の分子を同定した（論文作製中のため、詳細な内容は省略）。

(2) レチノイン酸依存性転写調節機構を標的とする治療法の開発をめざす。

レチノイン酸欠乏状態で誕生する活性化メサンギウム細胞の病態生理を評価する。

メサンギウム細胞の活性化機構の解明は、新しい治療手段を開発するための基盤的情報となることから、以下の評価を行った。

培養メサンギウム細胞で、CYP26A1 を過剰発現させ、試験管内で、レチノイン酸の細胞内欠乏状態を再現した。本細胞株を用いて、マイクロアレイ法で網羅的に解析し、レチノイン酸不足によって起こる遺伝子発現変化を調べた。

メサンギウム細胞で、CYP26A1 の発現を制御する分子機構を解明するため、CYP26A1 プロモーターを単離し、その機能評価を行ったが、学術的に有意な結果は得られなかった。

CYP26A1 プロモーターと相互に作用し、CYP26A1 の発現を調節する新たな因子を同定し、CYP26A1 との相互関係を検討するため、酵素ツーハイブリッド法を行った。しかし、CYP26A1 と相互作用する分子の同定には至らなかった。

CYP26A1 トランスジェニックマウスを用いて、個体レベルで、レチノイン酸欠乏状態下で生じるメサンギウム細胞の機能異常を評価する。

腎星細胞機能ユニット内で、血管内皮細胞の恒常性維持に重要なレチノイン酸シグナルの役割を検討するため、CYP26A1 トランスジェニックマウスを用いて、ストレプトゾトシンで糖尿病を誘発した。重症糖尿病状態を作製できたが、比較的長期間の観察を行っても、形態学的に、糖尿病性腎症と確定できるほどの系球体変化は、全例でみられなかった。

ヒト組織材料を用いた検討で、臨床前期にある糖尿病性腎症相当の腎組織で、CYP26A1 の高発現がみられたことから、上記動物の腎組織を用いて、免疫組織化学法を実施した。しかし、ヒト組織で観察された結果とは異なり、CYP26A1 の発現異常は観察されなかった。重症糖尿病状態の CYP26A1 トランスジェニックマウスを用いて、ある種の合成レチノイン酸化合物で処理したところ、血糖値の有意な変化はない一方で、糖尿病性腎症の指標であるいくつかのパラメーターの数値改善がみられた（論文作製中、かつ、知的財産権の取得を検討中のため、詳細な内容は省略）。

これらの所見は、メサングウム細胞の細胞内レチノイン酸量が、腎系球体毛細血管内皮細胞の恒常性維持に重要な役割を果たすことを示す結果である。

(3) 結果の総括

糖尿病状態で誕生する活性化メサングウム細胞の機能異常は、細胞内レチノイン酸の不足が原因である。しかし、レチノイン酸の枯渇が、細胞内レチノイン酸代謝に起因するとの結論は、得られなかった。

レチノイン酸を用いてメサングウム細胞の機能修飾を行うことで、糖尿病性腎症の初期段階の異常である腎系球体における血管滲出性病変の形成が抑制可能である。

メサングウム細胞において、糖尿病状態下で不活化状態にあるレチノイン酸依存性転写調節機構を賦活化することで、糖尿病性腎症の発症と進行を抑制できる戦略を創出するための基盤的情報を得た。

(4) 研究の学術的特色と将来的意義

私たちは、「星細胞機能ユニット」の概念を世界で初めて提案した。例えば、血管バリアの破綻に起因する糖尿病網膜症に対し、レチノイン酸投与による網膜星細胞機能の正常化が病状に好転をもたらす。星細胞を標的とし、糖尿病性腎症を治療または予防する戦略は、きわめて独創的であり、臨床的に重要である。

全透析患者の 40%以上は、糖尿病性腎症が基礎疾患である。透析を導入する基礎疾患としてもっとも多く、疾患の発症を制御する戦略の創出は、社会的に急務である。糖尿病性腎症の初期変化を予防できれば、理論上、病態の進行を予防、あるいは、遅延化できる。

多くの病気は、一定程度進行してから診断される。しかし、病気によっては、診断できてからでは遅いものがあり、発症前の対策、すなわち先制医療が求められる。星細胞標的療法は、病態の進行を制御するばかりか、病気の発症前に介入する、いわば、精密医療をめざす予防法である。

星細胞標的療法は、糖尿病性腎症のみならず、星細胞の機能異常を原因とするさまざまな病態が治療対象となる。今後、「星細胞機能ユニット」のパラダイム展開は、巨大な潜在的マーケットを開拓できる可能性がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Osanai M, Takasawa A, Murata M, Sawada N.	4. 巻 469
2. 論文標題 Claudins in cancers; Bench to Bedside.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Pflugers Archiv - European Journal of Physiology	6. 最初と最後の頁 55, 67
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00424-016-1877-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Osanai M	4. 巻 67
2. 論文標題 Cellular retinoic acid bioavailability in various pathologies and its therapeutic implication	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Pathol Int	6. 最初と最後の頁 281, 291
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pin.12532	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Takasawa K, Takasawa K, Osanai M, Aoyama T, Ono Y, Kono T, Hirohashi Y, Murata M, Sawada N	4. 巻 403
2. 論文標題 Caludin-18 coupled with EGFR/ERK signaling contributes to the malignant potentials of bile duct cancer	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cancer Letters	6. 最初と最後の頁 66, 73
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.canlet.2017.05.033	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Ueda A, Takasawa A, Akimoto T, Takasawa K, Aoyama T, Ino Y, Nojima N, Ono Y, Murata M, Osanai M, Hasegawa T, Sawana N	4. 巻 12
2. 論文標題 Prognostic significance of the co-expression of EGFR and HER2 in adenocarcinoma of the uterine cervix	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLoS ONE	6. 最初と最後の頁 e0184123
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0184123	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Magara F, Takasawa A, Osanai M (corresponding author), Ota M, Tagami Y, Ono Y, Yakasawa K, Murata M, Hirohashi Y, Miyajima M, Yamada G, Hasegawa T, Sawada N	4. 巻 108
2. 論文標題 Elevated expression of JAM-A promotes neoplastic properties of lung adenocarcinoma	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cancer Sci	6. 最初と最後の頁 2306, 2314
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13385	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Murata M, Osanai M, Takasawa A, Takasawa K, Aoyama T, Kawada Y, Yamamoto A, Ono Y, Hiratsuka Y, Kojima T, Sawada N	4. 巻 366
2. 論文標題 Occludin induces microvillus formation via phosphorylation of ezrin in a mouse hepatic cell line	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Exp Cell Res	6. 最初と最後の頁 172, 180
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.yexcr.2018.03.018	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Osanai M, Takasawa A, Takasawa K, Murata M, Sawada N	4. 巻 15
2. 論文標題 Retinoic acid-metabolizing enzyme CYP26A1 promotes skin carcinogenesis induced by DMBA	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncol Lett	6. 最初と最後の頁 9987, 9993
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2018.8599	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tanaka S, Aoyama T, Ogawa M, Takasawa A, Murata M, Osanai M, Saito T, Sawada N	4. 巻 371
2. 論文標題 Cytotoxicity of Clostridium perfringens enterotoxin depends on the conditions of claudin-4 in ovarian carcinoma cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Exp Cell Res	6. 最初と最後の頁 278, 286
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.yexcr.2018.08.024.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Aoyama T, Takasawa A, Murata M, Osanai M, Takano K, Hasegawa T, Sawada N	4. 巻 52
2. 論文標題 Immunoreactivity patterns of tight junction proteins are useful for differential diagnosis of human salivary gland tumors	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Med Mol Morphol	6. 最初と最後の頁 23, 35
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00795-018-0199-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Akimoto T, Takasawa A, Takasawa K, Aoyama T, Murata M, Osanai M, Saito T, Sawada N	4. 巻 10
2. 論文標題 Estrogen/GPR30 signaling contributes to the malignant potentials of ER-negative cervical adenocarcinoma via regulation of claudin-1 expression	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neoplasia	6. 最初と最後の頁 1083, 1093
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neo.2018.08.010.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ino Y, Akimoto T, Takasawa A, Takasawa K, Aoyama T, Ueda A, Ota M, Magara K, Tagami Y, Murata M, Hasegawa T, Saito T, Sawada N, Osanai M	4. 巻 127
2. 論文標題 Elevated expression of G protein-coupled receptor 30 (GPR30) is associated with poor prognosis in patients with uterine cervical adenocarcinoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Histol Histopathol	6. 最初と最後の頁 18157
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14670/HH-18-157	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Aoyama T, Takasawa A, Takasawa K, Ono Y, Emori M, Murata M, Hayasaka T, Fujitani N, Osanai M, Yamashita T, Hasegawa T, Sawada N	4. 巻 189
2. 論文標題 Identification of coiled-coil domain-containing protein 180 and leucine-rich repeat-containing protein 4 as potential immunohistochemical markers for liposarcoma based on proteomic analysis using formalin-fixed, paraffin-embedded tissue	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Am J Pathol	6. 最初と最後の頁 1015, 1028
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajpath.2019.01.013	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計20件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 高澤啓, 小山内誠, 澤田典均
2. 発表標題 Claudin-18 はEGFR/ERK 経路を介して胆道癌悪性化に関与する
3. 学会等名 2017年 第76回日本癌学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 高澤啓, 小山内誠（共同演者, 他5名）
2. 発表標題 平滑筋肉腫の FFPE 組織標本を用いた新規バイオマーカー探索の試み
3. 学会等名 2017年 第106回日本病理学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 上田朝子, 小山内誠（共同演者, 他5名）
2. 発表標題 原因蛋白質同定に難渋した心アミロイドーシスの 1 剖検例
3. 学会等名 2017年 第106回日本病理学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 太田未咲, 小山内誠（共同演者, 他5名）
2. 発表標題 乳癌におけるタイト結合関連タンパク質 LSR の発現とその意義
3. 学会等名 2017年 第106回日本病理学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 齋藤裕己, 小山内誠 (共同演者, 他6名)
2. 発表標題 子宮頸部腺癌における ALDOA の発現とその臨床病理学的意義
3. 学会等名 2017年 第106回日本病理学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山本晃匡, 小山内誠 (共同演者, 他6名)
2. 発表標題 ランゲルハンス細胞肉腫を含む五重癌の一例
3. 学会等名 2017年 第106回日本病理学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 河田由香, 小山内誠 (共同演者, 他5名)
2. 発表標題 慢性膿胸を背景に発症した両側副腎原発 NK/T 細胞性リンパ腫の一剖検例
3. 学会等名 2017年 第106回日本病理学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小山内誠 (共同演者, 他6名)
2. 発表標題 CYP24A1-induced Vitamin D Insufficiency Promotes Breast Cancer Growth
3. 学会等名 2017年 アメリカ癌学会学術総会 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 高澤啓, 小山内誠 (共同演者, 他4名)
2. 発表標題 Claudin-18 はEGFR/ERK 経路を介して胆道癌悪性化に関与する
3. 学会等名 2018年 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高澤啓, 小山内誠 (共同演者, 他4名)
2. 発表標題 平滑筋肉腫の FFPE 組織標本を用いた新規バイオマーカー探索の試み
3. 学会等名 2018年 第107回日本病理学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 斎藤佑樹, 小山内誠 (共同演者, 他4名)
2. 発表標題 子宮頸部腺癌におけるALDOAの発現解析
3. 学会等名 2018年 第107回日本病理学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 村上太郎, 小山内誠 (共同演者, 他5名)
2. 発表標題 子宮頸部腺癌におけるJAM-Aの発現とその臨床病理学的意義
3. 学会等名 2018年 第107回日本病理学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小山内誠（共同演者，他6名）
2. 発表標題 CYP24A1-induced Vitamin D Insufficiency Promotes Breast Cancer Growth
3. 学会等名 2018年 アメリカ癌学会学術総会（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小山内誠
2. 発表標題 レチノイン酸代謝を起点として理解する多彩な病態と新しい治療戦略の創出
3. 学会等名 2019年 第52回北海道病理談話会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高澤啓，小山内誠（共同演者，他4名）
2. 発表標題 平滑筋肉腫の FFPE 組織標本を用いた新規バイオマーカー探索の試み
3. 学会等名 2019年 第52回北海道病理談話会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐藤みどり，小山内誠（共同演者，他7名）
2. 発表標題 Vasculogenic mimicry in gastrointestinal stromal tumor of the stomach
3. 学会等名 2019年 第108回日本病理学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高澤啓, 小山内誠 (共同演者, 他6名)
2. 発表標題 平滑筋肉腫の FFPE 組織標本を用いた新規バイオマーカー探索の試み
3. 学会等名 2019年 第108回日本病理学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小野佑介, 小山内誠 (共同演者, 他6名)
2. 発表標題 タイト結合分子Claudin-18の乳癌における発現意義
3. 学会等名 2019年 第108回日本病理学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 村上太郎, 小山内誠 (共同演者, 他8名)
2. 発表標題 子宮頸部腺癌におけるJAM-Aの発現とその臨床病理学的意義
3. 学会等名 2019年 第108回日本病理学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高澤啓, 小山内誠 (共同演者, 他4名)
2. 発表標題 Claudin-18 はEGFR/ERK 経路を介して胆道癌悪性化に関与する
3. 学会等名 2019年 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担 者	澤田 典均 (Sawada Norimasa) (30154149)	札幌医科大学・医学部・名誉教授 (20101)	