

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 6 日現在

機関番号：31201

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010～2012

課題番号：22592076

研究課題名（和文）口腔扁平上皮癌細胞におけるガレクチン-1 のアノイキス抑制機構の解析

研究課題名（英文）Suppression of anoikis by galectin-1 in human oral squamous cell carcinoma cells

研究代表者

加茂 政晴 (MASAHARU KAMO)

岩手医科大学・歯学部・准教授

研究者番号：40214564

研究成果の概要（和文）： 上皮由来の腫瘍細胞が転移を起こすには、アノイキスを回避する必要がある。ヒト口腔扁平上皮癌細胞(hOSCC)HSC-3 では、ガレクチン-1 が、アノイキスを抑制する因子であり、上皮成長因子受容体に結合して細胞の生存のシグナルを増強させて、アノイキスを抑制することが示された。一方、アノイキスの回避は上皮間葉転換により間葉系細胞の性質を得ることにより可能となる。hOSCC 細胞では TGF- β への反応性と上皮間葉転換の程度との間に相関性が認められた。最も顕著に TGF- β に反応した HSC-4 細胞では、TGF- β 刺激により誘導される上皮間葉転換、及び同刺激によりインテグリン依存的に誘導される遊走能は転写因子 Slug を介することが明らかとなった。

研究成果の概要（英文）： It is necessary to evade anoikis so that tumor cells derived from epithelium cause metastasis. In human oral squamous cell carcinoma cells (hOSCC) HSC-3, galectin-1 is a factor suppressing anoikis. It was shown that a cellular survival signal was increased, and then anoikis was suppressed by galectin-1 binding to an epidermal growth factor acceptor. On the other hand, it is capable by obtaining the property of mesenchymal cell by epithelial-mesenchymal transition (EMT) for evasion of anoikis. The correlation was found in the hOSCC cells between reactivity to transforming growth factor- β (TGF- β) and degree of the EMT. The results suggest that the EMT and integrin pathway-mediated migration of TGF- β 1-stimulated HSC-4 hOSCC cells is positively controlled by transcription factor Slug.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2011 年度	900,000	270,000	1,170,000
2012 年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	2,900,000	870,000	3,770,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・機能系基礎歯科学

キーワード：口腔生化学，癌，アノイキス，口腔扁平上皮癌細胞，上皮間葉転換，細胞外マトリックス，TGF- β ，ガレクチン-1

1. 研究開始当初の背景

(1) 正常な上皮細胞では細胞外マトリックス成分との接触が失われるとそのシグナル

を断たれることにより、足場依存性のアポトーシスであるアノイキスを起こす(Frisch ら, *J Cell Biol* 124:619, 1994)。アノイキスは

上皮細胞に特有なアポトーシスであり、上皮由来の腫瘍細胞が転移を起こすには、何らかの方法によってアノキスを回避する必要がある (Gilmore, *Cell Death Differ* 12:1473, 2005)。口腔扁平上皮癌の転移においてもアノキスは重要な因子であるが、これまでアノキスの研究はあまり進んでいない。ヒト口腔扁平上皮癌細胞 (hOSCC) では、その細胞株の HSC-2 と HSC-3 細胞が広く研究に用いられている。これらの細胞の特徴として、HSC-3 細胞は HSC-2 細胞に比べ転移能が高いことが報告されている (Momose ら, *J Oral Pathol Med*, 18:391, 1989)。一方、浸潤能に関しては HSC-2 が HSC-3 と比較してより高い浸潤能を示すことが報告されている (Kudo ら, *Oral Oncol* 39:515, 2003)。

hOSCC におけるアノキスの機構について HSC-2 細胞と HSC-3 細胞を比較して研究を行ったところ、以下の結果が我々の研究により示された。①アノキスに対する感受性が HSC-2 細胞では高く、HSC-3 細胞では低かった。②アノキスに関与する因子を検索したところ、ガレクチン-1 (Gal-1) の発現量がタンパク質レベルで HSC-3 細胞では有意に高かった。③ Gal-1 のアノキスに対する作用を調べるために、HSC-2 細胞の培地に組換えヒト Gal-1 (rhGal-1) を加えたところ、有意にアノキスは減少した。以上により、Gal-1 は hOSCC において、アノキスを抑制する因子であることが示された。

Gal-1 は、ガレクチンファミリーに属するレクチンタンパク質であり、 β -ガラクトシド結合を持つ糖鎖と結合する。また Gal-1 は細胞質、核および細胞外にも存在することが知られている (Camby ら, *Glycobiology*, 16:137R, 2006)。これまでに、Galectin-1 がアノキスに対して抑制作用を示すことは報告されていない。

(2) 一方、上皮間葉転換 (EMT) により間葉系細胞の性質を得ることにより、アノキスを回避している細胞も存在する (Smit ら, *Oncogene* 30:3735, 2011)。そこで、生体内では骨などの正常組織で産生される transforming growth factor- β (TGF- β) 誘導性の EMT について、多くの研究がなされている (Saitoh ら, *J Biochem* 151:563, 2012)。TGF- β は、様々な種類の細胞増殖を抑制する事から、代表的な増殖抑制因子であることが知られている。癌細胞においては、TGF- β シグナルに関わる分子の異常が報告されており、このシグナル系の応答性の低下が、癌細胞の増殖に関与していると考えられる。しかしながら、TGF- β は、細胞外基質の産生や免疫抑制、血管新生、上皮間葉転換 (EMT) などを起こすことから、癌化の促進にも関与していることが知られており、癌細

胞に対する二面性の性質をもっている (Miyazawa ら, *Genes Cells* 7:1191, 2002)。また TGF- β のシグナル伝達機構については、多くの研究がなされており、TGF- β は I 型と II 型 Ser/Thr kinase 受容体から Smad のリン酸化を経て核内に移行して標的遺伝子の発現を行う (Ikushima ら, *Nat Rev Cancer* 10:415, 2010)。この時に Snail などの EMT 関連転写因子が発現し、EMT を起こすことが示されている (Peinado ら, *Nat Rev Cancer* 7:415, 2007)。また、TGF- β のシグナル伝達では、Smad 以外の経路も知られており、線維肉腫では、fibronectin の産生亢進には Smad を介さず JNK のシグナルによることが報告されている (Hocevar ら, *EMBO J* 18:1345-56, 1999)。

hOSCC は、ヒトの口腔癌のモデルとして多くの研究がなされているが、TGF- β の作用に関する研究は少なく、そのシグナル伝達機構については、ほとんど研究されていない。これまでに、Ichijo (*Exp Cell Res* 187:263-9, 1990) らにより、① TGF- β により細胞増殖は HSC-4 細胞では、TGF- β により細胞増殖が抑制されるのに対して、HSC-2 および HSC-3 細胞では細胞増殖の抑制は見られなかった、② TGF- β 処理により HSC-4 では fibronectin の産生が強く増大するのに対して、HSC-2 および HSC-3 細胞では産生が見られなかった、ことが報告されている。しかしながら、これらのシグナル伝達の機構については明らかにされていない。

2. 研究の目的

(1) 癌における転移の問題は、癌を克服する上で依然として大きな問題である。正常な上皮細胞では足場依存性のアポトーシスであるアノキスを起こすため、上皮由来の腫瘍細胞が転移を起こすには、何らかの方法によってアノキスを回避する必要がある。我々はこれまでに、ガレクチン-1 タンパク質が、hOSCC 細胞において、アノキスを抑制する因子であることを見出している。本研究では、Gal-1 と上皮成長因子受容体の相互作用による、アノキス抑制機構の解明を行い、癌細胞の転移における機構の一端を明らかにする。

(2) また TGF- β は、代表的な増殖抑制因子であり、癌細胞においても TGF- β シグナル系の応答性が増殖抑制に関与している。他方、TGF- β は血管新生や上皮間葉転換 (EMT) などを起こすことにより癌化や癌の進行にも関与しており、癌細胞に対する二面性を持っている。しかしながら、hOSCC 細胞の浸潤・転移における TGF- β の作用は明らかではない。そこで本研究では、hOSCC 細胞における TGF-

β の作用を明らかにするために、各種 hOSCC 細胞株を用いて TGF- β シグナル誘導性 EMT の解析および TGF- β による癌転移に関する細胞運動の分子メカニズムの解析を行い、今後の臨床における頭頸部癌治療の一助とすることを目的とする。

3. 研究の方法

(1). 口腔扁平上皮癌細胞において Gal-1 は EGFR と協同してアノキスを抑制する：

① Gal-1 と EGFR との相互作用の解析については、Flag タグ付き発現ベクターを作製し、大腸菌に導入した。発現させた Flag タグ付き Gal-1 タンパク質を精製後、HSC-2 細胞を用いた pull-down assay を行い、相互作用タンパク質の精製を行った。得られたタンパク質を SDS-PAGE により分離した後、各バンドを in-gel digestion 後 LC-MS/MS により解析を行った。細胞表面の Gal-1 のアノキスへの関与を調べるため、lactose または maltose を HSC-3 細胞に添加し、細胞表面上の Gal-1 をフローサイトメトリーにより分析した。アノキスについては、細胞接着を防ぐ poly-HEMA でコートした容器上で HSC-2 及び HSC-3 細胞を懸濁培養した。培養後、死細胞数の計測をトリパンブルー染色により行った。② アノキスにおける Gal-1 と EGF の作用の分析には HSC-2 細胞に rhGal-1 および/または EGF を添加して懸濁培養を行い、死細胞を測定した。EGFR の発現は、懸濁培養後、各細胞ライゼートをウェスタンブロット法により検出した。③ EGFR の活性化及シグナル経路の変化を調べるために、Gal-1 のノックダウンまたは lactose 処理による、EGFR のリン酸化をウェスタンブロット法により調べた。抗リン酸化 EGFR 抗体を用いてリン酸化を調べた。HSC-3 細胞を Gal-1 に対する siRNA で処理し、real time qRT-PCR とウェスタンブロット法により Gal-1 の発現を確認した。④ 細胞内シグナル伝達経路の解析：EGFR からのシグナルについてはリン酸化抗体を用いて、Akt、ERK、及び JNK についてウェスタンブロット法で分析した。HSC-2 細胞を無血清条件下で懸濁培養を行なった後、EGF 及び/または rhGal-1 を添加した。それぞれ細胞ライゼート作製後、各タンパク質のリン酸化を抗体により検出した。Gal-1 の siRNA 処理した HSC-3 細胞のリン酸化を同様な操作の後、分析した。⑤ EGFR のシグナル増強のメカニズムの解析：EGFR のエンドサイトーシスへの Gal-1 の関与については、EGF 処理後、各経時時間において、共焦点レーザー顕微鏡により、EGFR と Gal-1 のコロカライズを調べた。架橋反応による EGFR の二量体形成能への Gal-1 の影響については Gal-1 存在の有無において、EGFR を架橋試薬(DTSSP)によ

り反応させ、2量体の形成量をウェスタンブロット法で分析した。⑥ Gal-1 発現機構の解析：HSC-2 細胞で Flag-Gal-1 を安定発現するクローン細胞を作製した。

(6). ヒト口腔扁平上皮癌細胞 HSC-4 において TGF- β 1 で誘導される上皮間葉転換：

① hOSCC 細胞における TGF- β の作用を調べるため、6種類の hOSCC 細胞 (HSC-2、HSC-3、HSC-4、SAS、OSC-19、HO-1-N-1) を使用した。② TGF- β 1 含有無血清培地にて 24~120 h 培養した後、その細胞および上清をウェスタンブロット法にてタンパク質発現を分析した。③ TGF- β 1 処理した細胞から mRNA を抽出し、real time qRT-PCR 法にて各種 mRNA の発現を解析した。④ 細胞内タンパク質の局在の解析には、蛍光免疫染色後、共焦点レーザー顕微鏡を用いて観察した。⑤ Slug の機能解析には、siRNA を用いて、Slug の遺伝子ノックダウンを行った。Slug の発現を mRNA および抗体によるウェスタンブロット法にて確認した。Slug をノックダウンした細胞を用いて、各種遺伝子の発現及び遊走能を調べて、Slug の機能を調べた。⑥ 細胞外基質成分の解析は、プロテオミクス法により行った。細胞上清を SDS-PAGE で分離した後、染色してタンパク質のバンドを得た。変化の見られたバンドについて、in-gel digestion 後、イオン・トラップ型 LC-MS/MS を用いた質量分析法によりタンパク質の同定を行った。⑦ TGF- β 1 処理した HSC-4 細胞の遊走能は、wound healing assay および migration chamber を用いて解析した。⑧ インテグリン $\alpha 3 \beta 1$ の機能解析には、それぞれのインテグリンのブロック抗体及び FAK の阻害剤を用いて、遊走能を測定した。

4. 研究成果

(1) 口腔扁平上皮癌細胞において Gal-1 は EGFR と協同してアノキスを抑制する。

① Gal-1 と相互作用するタンパク質の同定：Flag タグ付き Gal-1 を作製し、HSC-2 における pull down assay を行った。得られたタンパク質を SDS-PAGE により分離後、プロテオーム解析を行い、タンパク質を同定した結果、いくつかのタンパク質と結合したが、膜タンパク質として EGFR が同定された。また抗 EGFR 抗体を用いた免疫沈降法(IP)により、Gal-1 が検出された。細胞表面への Gal-1 の結合を阻害する lactose を加えると、有意にアノキスは増加した。lactose 添加と非添加で、細胞表面の Gal-1 の結合量をフローサイトメトリーにより比較したところ、lactose 添加により結合量が減少した。以上の点から Gal-1 は EGFR の糖鎖に結合することが示された。

② EGF による抗アノイキス効果の増強：EGF の細胞死に対する作用を調べたところ、EGF によりアノイキスが抑制されることが示され、さらに EGF の作用は Gal-1 共存下では、それぞれ単独の場合に比べて有意にアノイキスを抑制することが示された。しかしながら EGFR の発現量は HSC-3 の方がむしろ HSC-2 に比較して低下していた。Gal-1 が結合してアポトーシスを引き起こすとされる血球系マーカーの CD45 は上皮系の HSC で発現は見られなかった。従って Gal-1 が EGFR からのシグナルに関与することにより、アノイキスを回避していると考えられた。

③ 他のシグナル経路の関与を探索するために、EGFR 自身の 5 箇所のリン酸化サイトにおけるリン酸化について調べたが、リン酸化の増減の変化は見られなかった。

④ Gal-1 存在化において単独では MAP キナーゼのシグナルの活性化は示さなかったが、EGF 存在下では、Akt 及び ERK シグナルの増強が示された。またアポトーシスに関与する従って、Gal-1 の EGFR への結合が EGFR からの細胞の生存のシグナルを増強させ、その結果としてアノイキスを回避していることが示された。

⑤ EGFR のシグナル増強のメカニズムを解析するために、EGFR のエンドサイトーシスへの関与を調べたところ、Gal-1 は EGFR と共にエンドサイトーシスすることが示された。しかしながら Gal-1 が EGFR の内部移行の制御に関与しているかはまだ不明である。一方、EGF により二量体の形成は増大した。EGFR の二量体形成は、lactose 添加による細胞表面の Gal-1 の低下により抑制される傾向が見られたことから Gal-1 は EGFR の二量体形成に関与する可能性が示唆された。

⑥ 以上の結果から、Gal-1 は、細胞表面受容体である、EGFR の細胞外ドメインの糖鎖に結合することにより、アノイキスを抑制した。Gal-1 は EGF と協同して EGFR からのシグナル伝達を促進すること、また Akt を介した生存シグナルを活性化することでアノイキス抑制すなわち転移の獲得に関与していることが示唆された。

⑦ アノイキスの抑制に Gal-1 と EGFR が関与していることは、全くの新規の発見である。またアノイキスの回避に関わる Gal-1 は口腔扁平上皮癌の転移や予後の予測に利用できる可能性があるとともに、Gal-1 は癌治療の新たなターゲットとしても有望であると考えられる。今後は、エンドサイトーシスにおける Gal-1 の機能解析を行う。また蛍光タンパク質 mCherry との融合タンパク質および、同様な EGFP-Gal-1 を作製し、HSC-3 細胞で蛍光タンパク質として発現することができているので、Gal-1 の細胞局在化と発現機構の解析を行う。

(2) ヒト口腔扁平上皮癌細胞 HSC-4 において TGF- β 1 で誘導される上皮間葉転換と integrin α 3 β 1 依存的な細胞遊走能は Slug を介する。

① 各細胞株における Smad 経路の活性化と TGF- β 1 との反応性：Smad2 のリン酸化を Western blotting にて、Smad7 の発現を real time qRT-PCR にて調べたところ、HSC-4 および SAS で、リン酸化された Smad2 の発現が増加していた。また、TGF- β Type1 レセプターのリン酸化阻害剤である SB431542 によって Smad2 のリン酸化が抑制された。Smad7 の発現も増加していたが、特に HSC-4 の発現増加が顕著であった。培養上清中の fibronectin (FN) および Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) の発現を調べたところ、FN、PAI-1 とともに HSC-4 と SAS、HO-1-N-1 で強い発現の増加がみられた。他の細胞では、若干の発現の増加はみられたものの、これらと比較するとあまり顕著な発現の差はみられなかった。

② EMT マーカー遺伝子の発現と EMT 関連タンパク質の局在の変化：TGF- β 1 刺激によって EMT が起きているかを real time qRT-PCR にて調べたところ、ヒト口腔扁平上皮癌細胞では、E-cadherin および cytokeratin18 の発現の減少はほとんど見られず、むしろ発現が上昇している細胞も見られた。N-cadherin は HSC-4、SAS、及び HAC-2 で顕著に増加しており、vimentin はすべての細胞株で発現の増加がみられたものの、HSC-4 の増加がより顕著であった。以上の実験結果より、TGF- β 1 への反応性は HSC-4 細胞が一番高いと判断し、以降の実験はすべて HSC-4 細胞を用いた。HSC-4 細胞において、免疫蛍光法により EMT 関連タンパク質の局在の変化について調べた。E-cadherin および β -catenin は細胞膜周辺に位置していたものが、TGF- β 1 刺激によって細胞内へと局在が変化していた。一方、N-cadherin、vimentin 及び α -smooth muscle actin は発現そのものが増加していた。

③ EMT 関連転写因子の発現と、si-Slug を遺伝子導入した HSC-4 細胞における間葉マーカーの発現：Snail および Slug は発現の仕方に違いはあるが、TGF- β 1 により有意な発現の差がみられた。Zeb1/2 や Twist1/2 などは有意な発現の差はみられなかった。si-Slug を遺伝子導入し、Slug をノックダウンした HSC-4 細胞において TGF- β 1 刺激による間葉系マーカーの発現を調べたところ、vimentin の発現は有意に抑制されていたが、N-cadherin では変化がみられなかった。

④ TGF- β 1 刺激による遊走能および細胞内骨格タンパク質の変化：Wound healing assay および Boyden chamber migration assay の結果、TGF- β 1 処理により遊走の増

加が認められたが、この遊走の亢進は、SB431542によって抑制された。また、si-Slugにより Slug がノックダウンされた HSC-4 細胞においても遊走能の亢進が抑制された。TGF- β 1 刺激によって、actin によりラメリポディアが形成されていた。また、vinculin のスポットから、フォーカルコンプレックスの形成が見出された。さらに、actin ストレスファイバーと共存しているフォーカルアドヒージョンの形成が見られ、細胞遊走している間葉系細胞の形態とよく似た形態をしていた。

⑤ TGF- β 1 刺激による遊走能の変化と Integrin α 3 β 1/FAK 経路の関与：質量分析法によって細胞外タンパク質の同定を行ったところ、TGF- β 1 によって発現が増加しているタンパク質は、Integrin α 3 β 1 をターゲットタンパク質とする FN、および TSP-1、TGF- β induced protein(β ig-h3)、PAI-1 が見出された。Integrin α 3 β 1 と遊走能の関係を調べるため、integrin α 3 および β 1 のブロッキング抗体を用いて Boyden chamber migration assay を行ったところ、integrin α 3 および β 1 のブロッキング抗体により、TGF- β 1 による遊走能の亢進は有意に抑制された。Integrin α 3 β 1 からのシグナルが遊走能に関与しているか調べたところ、integrin から細胞骨格へシグナル伝達される FAK の阻害剤により、TGF- β 1 による遊走能の亢進が抑制されていた。

⑥ 以上の結果により、HSC-4 細胞においては TGF- β 1 刺激により誘導される上皮間葉転換、及び同刺激により integrin α 3 β 1/FAK 依存的に誘導される遊走能は Slug を介することが明らかとなった。

⑦ 得られた成果は、査読がある、*J. Biochem.*, 2013, 153:303-315, DOI: 10.1093/jb/mvs144 に投稿し発表した。本研究は、口腔扁平上皮癌細胞における、初めての網羅的な EMT に関する研究であり、口腔癌の基盤的研究に貢献できたと考えている。また EMT における細胞外基質がその細胞の運動能に関与することを示した初めての研究である。今後は、癌細胞の重要な機能である浸潤能について研究を行う予定である。現在、我々は EMT が MMP の発現を上昇させ、浸潤能を上昇することを見出しており、この機作について研究を進めている。

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 10 件)

- ① Saito D, Kyakumoto S, Chosa N, Ibi M, Takahashi, N, Okubo N, Sawada S, Ishisaki A, & Kamo M, Transforming growth factor- β 1 induces epithelial-mesenchymal transition and integrin α 3 β 1-mediated cell migration of HSC-4 human squamous cell carcinoma cells through Slug, *J. Biochem.*, 2013, 153:303-315, DOI: 10.1093/jb/mvs144, 査読有
- ② Yoshida M, Okubo N, Chosa N, Hasegawa T, Ibi M, Kamo M, Kyakumoto S, & Ishisaki A, TGF- β -operated growth inhibition and translineage commitment into smooth muscle cells of periodontal ligament-derived endothelial progenitor cells through Smad- and p38 MAPK dependent signals, *Int. J. Biol. Sci.*, 2012, 8:1062-1074, DOI: 10.7150/ijbs.4488, 査読有
- ③ Shenton M.R., Berberich T, Kamo M, Yamashita, T, Taira H, & Terauchi R, Use of intercellular washing fluid to investigate the secreted proteome of the rice-Magnaporthe interaction, *J. Plant Res.*, 2012, 125:311-316, DOI: 10.1007/s10265-012-0473-y, 査読有
- ④ Takahashi M, Okubo N, Chosa N, Takahashi N, Miho I, Kamo M, Mizuki H, Ishisaki A, & Kyakumoto S, Fibroblast growth factor-1-induced ERK1/2 signaling reciprocally regulates proliferation and smooth muscle cell differentiation of ligament-derived endothelial progenitor cell-like cells. *Int. J. Mol. Med.*, 2012, 29:357-364, DOI: 10.3892/ijmm.2011.847, 査読有
- ⑤ 斎藤大嗣、帖佐直幸、客本斉子、高橋典子、大久保直登、衣斐美歩、山口聡、水城春美、石崎明、加茂政晴、口腔組織培養学会誌、2011、21:23-24、査読無
- ⑥ Yoshida Y, Ito S, Kamo M, Kezuka Y, Tamura H, Kunimatsu K, & Kato H, Production of hydrogen sulfide by two enzymes associated with biosynthesis of homocysteine and lantionine in *Fusobacterium nucleatum* subsp. *nucleatum* ATCC 25586. *Microbiol.*, 2010, 156:2260-2269, DOI: 10.1099/mic.0.039180-0, 査読有
- ⑦ Okubo N, Ishisaki A, Iizuka T, Tamura M, & Kitagawa Y, Vascular cell-like potential of undifferentiated ligament fibroblasts to construct vascular cell-specific marker-positive blood vessel structures in a PI3K-activation-dependent manner, *J. Vasc. Res.*, 2010, 47:369-383, DOI: 10.1159/000277724, 査読有

[学会発表] (計 20 件)

- ① 齋藤大嗣 (9 人中 9 番目)、ヒト口腔扁平上皮癌細胞における TGF- β 1 による上皮間葉転換に伴う細胞遊走能の解析、第 85 回日本生化学会大会、2012 年 12 月 14 日～16 日、福岡
- ② 吉田茉莉子 (8 人中 7 番目)、歯根膜由来内皮前駆細胞様線維芽細胞における TGF- β 誘導性増殖抑制、平滑筋初期分化への Smad ならびに p38 MAPK 経路の関与、第 35 回日本分子生物学会、2012 年 12 月 11 日～14 日、福岡
- ③ 齋藤大嗣 (8 人中 8 番目)、TGF- β により誘導された上皮間葉転換に伴うヒト口腔扁平上皮癌細胞の細胞運動の解析、第 54 回歯科基礎医学会学術大会、2012 年 09 月 14 日～16 日、福島
- ④ 齋藤大嗣 (9 人中 9 番目)、TGF- β を介したヒト口腔扁平上皮癌細胞 HSC-4 における上皮間葉転換について、日本分子生物学会第 12 回春季シンポジウム、2012 年 04 月 25 日～26 日、山梨
- ⑤ 齋藤大嗣 (9 人中 9 番目)、ヒト口腔扁平上皮癌細胞における TGF- β シグナル伝達を介した細胞運動メカニズムの解析、第 34 回日本分子生物学会、2011 年 12 月 16 日、横浜
- ⑥ 齋藤大嗣 (10 人中 10 番目)、ヒト口腔扁平上皮癌細胞における TGF- β による上皮間葉転換について、日本口腔組織培養学会、2011 年 11 月 19 日、浦安
- ⑦ 高橋美香子 (10 人中 7 番目)、繊維芽細胞増殖因子で誘導される ERK1/2 シグナルは靱帯由来血管内皮前駆細胞の増殖と平滑筋分化を相反的に制御する、第 84 回日本生化学会、2011 年 9 月 23 日、京都
- ⑧ 吉田茉莉子 (9 人中 8 番目)、歯周靱帯由来細胞の血管構成細胞分化における TGF- β の関与について、第 84 回日本生化学会、2011 年 9 月 22 日、京都
- ⑨ 高橋美香子 (9 人中 7 番目)、歯周靱帯由来線維細胞の増殖と平滑筋分化は FGF で誘導される ERK シグナルにより制御される、第 53 回歯科基礎医学会、2011 年 10 月 2 日、岐阜
- ⑩ 帖佐直幸 (7 人中 6 番目) システインリッチペプチド SCRG1 は間葉系幹細胞の移動能を促進する、第 52 回歯科基礎医学会、2011 年 9 月 20 日-22 日、東京

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

<http://hitech-d.iwate-med.ac.jp/biochem/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

加茂 政晴 (MASAHARU KAMO)

岩手医科大学・歯学部・准教授

研究者番号：40214564

(2) 研究分担者

石崎 明 (AKIRA ISHISAKI)

岩手医科大学・歯学部・教授

研究者番号：20356439

帖佐 直幸 (NAOYUKI CHOSA)

岩手医科大学・歯学部・助教

研究者番号：80326694

陳 明珠 (MING-CHU CHEN)

岩手医科大学・歯学部・研究員

研究者番号：30438501

(3) 連携研究者

なし