

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 18 日現在

機関番号：22701

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23590429

研究課題名(和文) 難治癌における細胞極性制御分子 aPKC / の役割と治療標的としての可能性

研究課題名(英文) Role and possibility as a therapeutic target of aPKC λ /iota in intractable cancers

研究代表者

長嶋 洋治 (NAGASHIMA, Yoji)

横浜市立大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：10217995

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円、(間接経費) 1,230,000円

研究成果の概要(和文)：細胞極性の異常はがん細胞の主要な性質の一つである。本研究では細胞極性制御因子細胞極性制御因子atypical protein kinase / (aPKC /)の各種癌組織、がん細胞における発現と局在を免疫組織化学的に検討した。また、前立腺癌においてaPKC / の下流に存在し、再発に促進的に働くことが細胞レベルで確認されたインターロイキン6(IL6)の発現についても検討した。これにより、胃癌、メラノーマ、膵臓癌、口腔癌、子宮頸癌についてもaPKCの過剰発現と転移や前癌状態からの進行との臨床的な相関を認めている。我々は前立腺癌ではaPKCとIL6の過剰発現との相関性を臨床検体で証明した。

研究成果の概要(英文)：Abnormality of cell polarity is one of the principal features of cancer cells. We immunohistochemically examined the expression and localization of atypical protein kinase lambda/iota (aPKC), a pivotal regulator of cell polarity, in various cancer tissues. Additionally, we have examined the correlation between aPKC and interleukin 6 (IL6), a downstream molecule of aPKC in prostatic cancer specimens.

Immunohistochemically, increased expression of aPKC was demonstrated in gastric cancer, malignant melanoma, pancreatic cancer, oral cancer and uterine cervical cancer, in concordance with metastasis and progression from precancerous state. Additionally, increased coexpression with IL6 was demonstrated in the clinical specimens of prostatic cancer.

Thus, we found that aPKC and IL6 would be a feasible therapeutic targets of intractable cancers.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・人体病理学

キーワード：細胞極性 aPKC IL6 癌細胞 免疫組織化学

1. 研究開始当初の背景

上皮細胞は、形態および機能的に極性の分化を示す。すなわち、上皮細胞においては隣接する細胞との junctional complex (JC) を境に細胞膜が apical 面と basolateral 面に分けられ、細胞質内小器官も不均一な分布を示す。このように正常上皮細胞では、生理的機能を果たすための極性 (非対称性) が生じており、隣接する細胞とともに秩序だった組織を形成している。これに対して癌組織では、秩序だった極性が失われ、不規則な組織構築が見られる。病理学では癌の組織診断に際し、構造異型、細胞異型を示標としてきたが、極性の異常は前者を反映している。

aPKC/PAR 系は、多細胞生物間で広く保存されている分子機構で、上皮細胞の極性化に重要な機能を有している。われわれは aPKC / が PAR3, PAR6 と複合体を形成して、細胞極性形成に重要な役割を果たしていることを見出し、報告してきた (Izumi, Nagashima et al., *J Cell Biol* 143 (1): 5-106, 1998; Hirose, Nagashima et al., *J Cell Sci* 115(Pt12):2485-95, 2001)。

このため、細胞極性の乱れや消失を特徴とする癌細胞においては aPKC / の低下や消失が予想された。これを仮説に乳癌、胃癌、前立腺癌で免疫組織化学的に検討を行ったところ、逆に極性や細胞間結合の喪失に伴って、aPKC / が高発現し、細胞質にびまん性に分布することがわかった (Kojima, Akimoto, Nagashima et al., *Hum Pathol* 2008; Ishiguro, Akimoto, Nagashima et al., *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009; Takagawa, Akimoto, Nagashima et al., *Ann Surg Oncol*, 2010)。同時に前立腺癌では aPKC / の作用で IL6 が誘導され、アンドロゲン非依存性の発現に関わっていることを示した。以上から、癌細胞における aPKC / 高発現と細胞極性異常が生じる機構の関係を解明することは、これまで認識されていなかった癌の発生、進展にかかわる分子機構を明らかにし、新たな組織診断マーカーや分子治療標的の発見につながる。我々はこの研究成果を胃癌、膵癌、子宮頸癌、頭頸部癌、悪性黒色腫に敷衍してきており、各種癌で aPKC / 高発現と局在の異常が癌の進行に関与していることを示している (胃癌 *Ann Surg Oncol*, 2010)。本研究では細胞株、移植腫瘍、そして臨床検体を用いて aPKC / -IL6 経路構成分子を同定し、病理組織診断マーカー、バイオマーカー、治療標的としての可能性を検討する。

2. 研究の目的

細胞における極性の形成と維持は、生物のボディプランニングや細胞の正しい機能のために不可欠である。atypical Protein Kinase C / (以下、aPKC /) は PAR3, PAR6 などの蛋白と結合し細胞極性の形成、維持に重要な役割を果たしている (以下、aPKC/PAR 系)

(図1)。癌細胞は正常細胞と異なり、細胞極性の異常を示す。われわれは、癌細胞では aPKC/PAR 系の異常が生じていると考え、癌細胞における aPKC/PAR 系の異常を検討してきた。その結果、乳癌、前立腺癌、胃癌、膵癌で aPKC / の高発現が認められた。また癌の分化程度が低くなるにしたがい、本来、junctional complex (以下、JC) に局在すべき aPKC / が細胞質にびまん性に局在することになることがわかった (Kojima, Akimoto, Nagashima et al., *Hum Pathol* 39(6): 824-31, 2008)。

前立腺癌においては aPKC / の高発現がみられ、AP-1, NF- κ B を介してインターロイキン 6 (以下、IL6) が誘導されること、誘導された IL6 はアンドロゲン受容体の発現を増強させ、前立腺癌のホルモン不応性をきたすことを報告した (以下、aPKC / -IL6 経路: Ishiguro, Akimoto, Nagashima et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 106(38): 16369-74, 2009)。また、臨床検体を用いた検討を追加し、aPKC / と IL6 の共発現が胃癌、膵癌の予後に与える影響を検討中である。さらに、胃癌において aPKC /

に結合性を有する蛋白軍の発現と臨床病理学的諸因子の相関につき検討を進めている。そこで、我々は aPKC / が癌の治療標的となりうると考え、培養細胞を用いた実験を開始した。aPKC / を高発現している乳癌細胞に対し aPKC / 阻害剤 aurothiomalate を処理すると増殖能が低下する。現在、われわれはこの増殖抑制の機序を検討中である。このように aPKC / 高発現と IL6 を含むシグナル伝達経路下流の分子群は癌の進展に関与しており、有望な病理組織診断、予後予測マーカーであり治療標的候補と考えられる。

本研究では主に乳癌、前立腺癌細胞株を用いて aPKC / -IL6 経路の制御が癌の増殖抑制につながるかを検討する。同経路の阻害により変動する遺伝子、蛋白を見出しバイオマーカー、治療標的としての可能性を検討する。両癌とも多彩な臨床経過をとり、より多くの治療のモダリティが求められている。そのためより多く、生物学的態度を予測するバイオマーカーや新規の治療標的の発見が望まれている。その中で、我々が見出した aPKC / -IL6 経路の役割を解明することは重要である。我々は本研究期間中に aPKC / 遺伝子を高発現している乳癌および前立腺癌細胞株に対し、aPKC / 阻害薬 (aurothiomalate) や IL6 阻害薬 (tocilizumab) を処理、あるいは RNA 干渉法で aPKC / 遺伝子をノックダウンすることにより増殖能、浸潤能抑制が得られるかを検討する。また阻害剤処理や遺伝子ノックダウンでヌードマウスでの造腫瘍性抑制が得られるかを検討する。これらを通じて分子標的治療確立の可能性を検討する。すでに予備実験で乳癌培養株においては aurothiomalate が増殖抑制効果を有することを確かめている。

並行して aPKC / 阻害剤を処理あるいは

aPKC / ノックダウン前後の細胞の比較的 cDNA マイクロアレイ解析、プロテオーム解析を行い、aPKC / の抑制に伴って変動する遺伝子、蛋白質を網羅的に解析する。この過程で変動を示した遺伝子または蛋白質を病理診断および予後予測マーカー、さらなる治療標的候補として検討を進める。

また、その他の癌の臨床検体（ホルマリン固定パラフィン包埋組織、新鮮凍結組織）および培養細胞株における aPKC / および IL6 遺伝子の発現量、蛋白局在 aPKC / 遺伝子増幅 (RT-PCR)、aPKC / 蛋白の発現と局在（ウェスタン法、免疫組織化学）PAR3, PAR6 と複合体形成の状態（共焦点レーザー顕微鏡、免疫沈降法-ウェスタン法）を検討し、臨床病理因子との相関を検定する。得られたデータを各種臨床病理学的因子との相関を検討し、予後推測マーカーや治療標的としての可能性を検証する。これらを通じて、他各種癌についても臨床病理学的研究を展開する。

3. 研究の方法 <平成 23 年度>

(1) 乳癌、前立腺癌細胞株を用いた検討

aPKC / を分子標的とした乳癌、前立腺癌治療モデルの確立（全員）

aPKC / 遺伝子を高発現している細胞株に対し aPKC 阻害剤 aurothiomalate を処理、または RNA 干渉法によって ノックダウンを行うことにより増殖抑制効果が得られるかを検討する。予備実験ではすでに増殖抑制効果が得られているが、その機序を詳細に検討する（増殖速度、軟寒天コロニー形成能、運動能、浸潤能、flow cytometry）。さらにヌードマウス移植による造腫瘍性の検討を行う（併せて副作用の有無をマウスの体重、全身臓器組織像から検討する）。我々はすでに乳癌で aPKC / が高発現し、oncogenic に働いている可能性を報告している（Kojima, Akimoto, Nagashima et al. *Hum Pathol*, 2008）。また、前立腺癌では aPKC / が高発現し、AP-1, NF- κ B から IL6 を介し、アンドロゲン受容体の発現を亢進することで、低アンドロゲン環境下での増殖能を獲得することを示した（Ishiguro, Akimoto, Nagashima et al., *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009）。細胞株に対し、aPKC 阻害薬 (aurothiomalate) や siRNA 法を用いて増殖抑制が得られるかを検討する。示標として、増殖能、軟寒天板上コロニー形成性、血清依存性、ヌードマウスでの造腫瘍性を見る。（他癌でも aPKC / 高発現が見出された場合は、その癌の細胞株を用いて同様の実験を行う。）また、IL6 阻害薬（tocilizumab）の効果あるいは併用効果も検討し、aPKC / -IL6 系の治療標的としての可能性を検証する。乳癌細胞株 (ZR-75) を用いた予備実験では siRNA, aurothiomalate によって、増殖抑制効果やスフェロイド形成能抑制が得られている（Akimoto, Nagashima et al.,

unpublished data）。

aPKC / 抑制によって変動する遺伝子、蛋白質の網羅的解析（全員）

阻害剤処理あるいは遺伝子ノックダウンの前後で細胞株の遺伝子および蛋白質発現プロファイルを比較し、変動のあるものを選別する（解析は外部委託）。この中から過去の報告を参考に癌の進行に寄与していると考えられる遺伝子、蛋白質を選択し、臨床検体での発現や臨床病理学的諸因子との相関関係を検討する。最終的には IL6 以外の aPKC / の下流に存在する分子の同定と診断マーカー治療標的としての可能性を検証し、新しい病理診断マーカーの発見、分子標的治療法の確立を目指す。

(2) その他の癌についての検討検討

対象となる臨床検体の入手（長嶋、稲山、青木）

臨床検体ならびに横浜市立大学医学部附属病院で手術的に切除され、研究目的への使用に對しインフォームドコンセントを得た腫瘍および併せて切除された非腫瘍組織を附属病院病理部（大橋）および先端医科学研究センターバイオバンク部門（青木）より入手する。併せて同一症例のホルマリン固定パラフィン包埋組織ブロックの提供（稲山）を受ける。初年度は、すでに研究を開始している膀胱癌、および再発率が高く早期発見が望まれる膀胱癌、悪性中皮腫を中心に研究を計画している。（長嶋、水島）

免疫組織化学染色による aPKC / の発現、局在の検討（長嶋、泉澤、水島）

1 で供与を受けたホルマリン固定パラフィンブロックより組織切片を作製し、すでに確立されている手法（Kojima, Akimoto, Nagashima, Ishiguro et al., *Hum Pathol*, 2008; Ishiguro, Akimoto, Nagashima et al., *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009）で aPKC / , IL6 の免疫組織化学染色を行い、発現強度と局在の検討を行う。各癌で、以下のことに留意してデータ解析を行う。

aPKC / と PAR3, PAR6 との結合、共局在の検討（長嶋、秋本、石黒）

aPKC / は癌細胞において JC と無関係に細胞質に瀰漫性に分布していることがヒト乳癌での検討でわかった。他研究グループからの報告でも aPKC / は oncogenic に作用しているとされている。一方、乳腺特異的遺伝子破壊マウスでは乳管に ADH 様病変が生じる（Akimoto, Nagashima, Ishiguro et al. submitted）。すなわち、前癌状態を含む腫瘍性病変では aPKC / が適正に発現、局在していない、あるいは他 aPKC/PAR 系構成分子と複合体を形成していないと考えられる。

以上の仮説のもとに、メラノーマ、膀胱癌、卵巣癌の臨床検体および培養細胞株を用いて、共焦点レーザー顕微鏡や免疫沈降法-ウェスタン法により aPKC / と PAR3, PAR6 との共局在、複合体形成の状態を共焦点レーザー顕

微鏡や免疫沈降法-ウェスタン法により検討する。

さらに、aPKC / や IL6 の発現増強が病理組織清や細胞診による診断に活かせるかを検討する。前述の網羅的解析によって見出された蛋白についても同様に検討を行う。

<平成 24 年度>

(1) 平成26年度の研究の継続(全員)

上記、平成26年度の研究計画を継続して行う。

(2) 平成26年度に得られた成果の発表(長嶋, 秋本, 石黒)

得られた成果を国内外学会ならびに国際欧文誌に論文発表する。

<平成 25 年度>

(1) 成果発表(秋本, 長嶋, 石黒)

平成 26-27 年度に得られた aPKC / 標的癌治療モデルについて学会、論文発表する。

(2) 研究の総括ならびに今後の研究の計画(長嶋, 秋本)

研究成果を総括し、研究報告書を作成する。

4. 研究成果

(1) 乳癌、前立腺癌培養細胞で aPKC 高発現株に対する aPKC 阻害剤あるいは抗 IL6 中和抗体は明らかな増殖抑制作用を示さなかった。現在、aPKC の強制発現あるいは RNA 干渉法を行いその効果の検討を行っている。

(2) 胃癌における成果

aPKC / と結合能を有する蛋白 KIBRA が、胃癌のリンパ管侵襲と正相関することを示した(Yoshihama Y, Akimoto K, Nagashima Y et al. *Cancer Sci* 2013; **104**(2):259-65)。

(3) 膵癌における成果

aPKC / の高発現が膵癌の悪性度と正相関し、予後不良因子であることを見出した(Kato S, Akimoto K, Nagashima Y, Ishiguro H et al. *Pancreatol* 2013; **13**(4):360-8)。

(4) 前立腺癌における成果

aPKC / の下流に IL6 が存在し、androgen receptor の発現を誘導、再発を促進するとの in vitro での知見をもとに、臨床検体で両者の共発現が予後不良因子であることを示した(Ishiguro H, Akimoto K, Nagashima Y et al. *Cancer Sci* 2011; **102**(8):1576-81)。

(5) 子宮頸部異形成における成果

子宮頸部異形成で aPKC / の高発現、核内局在は病変の進行(CIN grade の上昇)を反映することを見出した。現在論文投稿準備中である。

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 20 件)

Yao M, Nagashima Y (全 14 名中 12 番目)

et al. Tumor signatures of PTHLH overexpression, high serum calcium, and poor prognosis were observed exclusively in clear cell but not non clear cell renal carcinomas. *Cancer Med* (in press). (査読あり)

DOI: 10.1002/cam4.270.

Kuroda N, Nagashima Y (全 14 名中 3 番目) et al. Intratumoral peripheral small papillary tufts: a diagnostic clue of renal tumors associated with Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Ann Diagn Pathol* 2014; **18**(3):171-6. (査読あり)

DOI:10.1016/j.anndiagpath.2014.03.002.

Yamamoto S, Nagashima Y (全 7 名中 6 番目) et al. Patients with CD133-negative colorectal liver metastasis have a poor prognosis after hepatectomy. *Ann Surg Oncol* 2014; **21**(6):1853-61. (査読あり)

DOI:10.1245/s10434-014-3549-1.

Jinzaki M, Nagashima Y (全 6 名中 4 番目) et al. Renal angiomyolipoma: a radiological classification and update on recent developments in diagnosis and management. *Abdom Imaging* 2014; **39**(3):588-604. (査読あり)

DOI:10.1007/s00261-014-0083-3.

Matsuura K, Nagashima Y (全 12 人中 12 番目) et al. Molecular analysis of a case of renal cell carcinoma with t(6;11)(p21;q12) reveals a link to a lysosome-like structure. *Histopathology* 2014; **64**(2):306-9. (査読あり)

DOI: 10.1111/his.12238.

Sugimoto K, Nagashima Y (全 12 人中 12 番目) et al. Multifocal and microscopic chromophobe renal cell carcinomatous lesions associated with 'capsulomas' without FCLN gene abnormality. *Pathol Int* 2013; **63**(10):510-5. (査読あり)

DOI: 10.1111/pin.12099.

Kurisaki-Arakawa A, Nagashima Y (全 8 名中 6 番目) et al. A case of bilateral renal cell carcinoma associated with long-term dialysis showing false-positive immunoreactivity for TFE3 as Xp11 translocation renal cell carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol* 2013; **6**(11):2585-90. (査読あり)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24228124>

Kuroda N, Nagashima Y (全 4 人中 4 番目) et al. Recent advances of immunohistochemistry for diagnosis of renal tumors. *Pathol Int*

2013;**63**(8):381-90. (査読あり)
DOI: 10.1111/pin.12080.
Kato S, Akimoto K, Nagashima Y(全 18 人中 3 番目), Ishiguro H et al. aPKC / is a beneficial prognostic marker for pancreatic neoplasms. *Pancreatology* 2013;**13**(4):360-8. (査読あり)
DOI:10.1016/j.pan.2013.05.006.
Kuroda N, Nagashima Y(全 12 人中 7 番目) et al. Review of renal carcinoma with t(6;11)(p21;q12) with focus on clinical and pathobiological aspects. *Histol Histopathol* 2013;**28**(6):685-90. (査読あり)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24117748>
Nagashima Y(全 3 人中 1 番目)et al. Transition of organizational category on renal cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2013;**43**(3):233-42. (査読あり)
DOI: 10.1093/jjco/hyt006.
Shimada K, Nagashima Y(全 10 人中 9 番目) et al. Collapsin response mediator protein 2 is involved in regulating breast cancer progression. *Breast Cancer* (in press). (査読あり)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23381229>
Kuroda N, Nagashima Y(全 14 人中 9 番目) et al. Chromophobe renal cell carcinoma, oncocyctic variant: a proposal of a new variant giving a critical diagnostic pitfall in diagnosing renal oncocyctic tumors. *Med Mol Morphol* 2013;**46**(1):49-55. (査読あり)
DOI: 10.1007/s00795-012-0007-7.
Hiroshima Y, Nagashima Y (全 16 人中 14 番目) et al. Collapsin response mediator protein 4 expression is associated with liver metastasis and poor survival in pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol* 2013;**20** (Suppl 3):S369-78. (査読あり)
DOI:10.1245/s10434-012-2491-3.
Yoshihama Y, Akimoto K, Nagashima Y(全 14 人中 13 番目) et al. High expression of KIBRA in low atypical protein kinase C-expressing gastric cancer correlates with lymphatic invasion and poor prognosis. *Cancer Sci* 2013;**104**(2):259-65. (査読あり)
DOI: 10.1111/cas.12066.
Kobayashi N, Nagashima Y(全 13 人中 11 番目), Ishiguro H et al. Identification of miR-30d as a novel prognostic maker of prostate cancer. *Oncotarget* 2012;**3**(11):1455-71. (査読あり)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23231923>
Furuya M, Nagashima Y (全 18 人中 12 番目) et al. Pulmonary cysts of Birt-Hogg-Dubé syndrome: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 9 families. *Am J Surg Pathol* 2012;**36**(4):589-600. (査読あり)
DOI: 10.1097/PAS.0b013e3182475240.
Nagashima Y (全 10 人中 1 番目)et al. FLCN gene-mutated renal cell neoplasms: mother and daughter cases with a novel germline mutation. *Int J Urol* 2012;**19**(5):468-70. (査読あり)
DOI:10.1111/j.1442-2042.2011.02945.x.
Inoue T, Nagashima Y (全 20 人中 11 番目) et al. Genomic profiling of renal cell carcinoma in patients with end-stage renal disease. *Cancer Sci* 2012;**103**(3):569-76. (査読あり)
DOI:10.1111/j.1349-7006.2011.02176.x.
Ishiguro H, Akimoto K, Nagashima Y(全 13 人中 3 番目)et al. Coexpression of aPKC / and IL-6 in prostate cancer tissue correlates with biochemical recurrence. *Cancer Sci* 2011;**102**(8):1576-81. (査読あり)
DOI:10.1111/j.1349-7006.2011.01972.x.

〔学会発表〕(計 6 件)

黒田直人、長嶋洋治：腎腫瘍の細胞遺伝学的・分子生物学的研究 - 新しく同定された組織型を中心に、第 57 回日本病理学会秋期特別総会 A 演説(愛知県、名古屋市、ウインクあいち)、2012 年 11 月 23 日。
古林直人、上村博司、奥寺康司、稲山嘉明、青木一郎、窪田吉信、長嶋洋治、石黒彦：miR-30d promotes prostate cancer progression and associated with early biochemical recurrence. 第 71 回日本癌学会学術総会(北海道、札幌市、ロイトン札幌)、2012 年 9 月 19 日。
水島大一、秋本和憲、長嶋洋治、最上多恵、佐藤美紀子、宮城悦子、亀田陽一、稲山嘉明、大橋健一、青木一郎、大野茂男、平原史樹：The nuclear localization and overexpression of atypical protein kinase C in cervical cancer correlate with prognosis. 第 71 回日本癌学会学術総会(北海道、札幌市、ロイトン札幌)、2012 年 9 月 19 日。
秋本和憲、長嶋洋治、石黒彦、鄭允文、佐々木和教、谷口英樹、野田哲生、大野茂男 細胞極性制御因子 aPKC による乳腺上皮前駆細胞の増殖制御と乳がん

おけるその破綻.第30回日本ヒト細胞学会学術集会 シンポジウム,(大阪府,大阪市,梅田スカイビル), 2012年8月19日.

加藤真吾,秋本和憲,長嶋洋治,石黒斎,古林規敏,前田慎,大野茂男,中島淳. Prognostic impact of aPKC / expression in pancreatic cancer. 第70回日本癌学会学術集会,(愛知県,名古屋市,名古屋国際会議場)2011年10月3日.

秋本和憲,長嶋洋治,石黒斎,鄭允文,佐々木和教,小島康幸,谷口英樹,大野茂男,野田哲生. aPKC / regulates mammary luminal progenitor cell propagation and its disruption in a subpopulation of breast cancer. 第70回日本癌学会学術集会,(愛知県,名古屋市,名古屋国際会議場)2011年10月3日.

〔図書〕(計 7件)

木原和徳(編):最新医学 別冊 新しい診断と治療のABC 45 腎がん・膀胱癌(改訂第2版),最新医学社(大阪),全220頁,2011,pp.21-36.

高橋雅英,豊國伸哉(監訳)ロピンス 基礎病理学(第8版),丸善出版,全1161頁,2011,pp.629-668.

梅澤明弘,黒田雅彦(編)病理画像診断これでスッキリ!,メジカルビュー社全300頁,2012,pp.156-157,202-215,218-219,232-239.

青笹克之(編) 解明 病理学 病気のメカニズムを解く(第2版),医歯薬出版(東京),全854頁,2013,pp.238-259. 笠原正典,石倉浩,佐藤昇志(編) 器官病理学(第14版),南山堂,全1018頁,2013,pp.555-560.

筧善行,賀本敏行(編)『実践的泌尿器腫瘍病理診断 ~カンファレンス形式で学ぶ』,中山書店,全279頁,2013 pp.38-48,pp.161-178.

長嶋洋治,黒田直人,松寄理(編):腫瘍鑑別アトラス「腎癌」,文光堂,全253頁,2013,pp.2-8,38-45,46-49,63-67,100-103,240-245.

〔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://kaken.nii.ac.jp/d/p/23590429.ja.html>

6. 研究組織

(1)研究代表者

長嶋 洋治 (NAGASHIMA, Yoji)
横浜市立大学・医学研究科・准教授
研究者番号: 10217995

(2)研究分担者

秋本和憲 (AKIMOTO, Kazunori)
東京理科大学・薬学部・准教授
研究者番号: 70285104

(3)連携研究者

石黒 斎 (ISHIGURO, Hitoshi)
横浜市立大学・医学研究科・客員准教授
研究者番号: 00381666

青木 一郎 (AOKI, Ichiro)
横浜市立大学・医学研究科・教授
研究者番号: 00184028

稲山 嘉明 (INAYAMA, Yoshiaki)
横浜市立大学・市民総合医療センター・教授
研究者番号: 10184730

上村 博司 (UEMURA, Hiroji)
横浜市立大学・附属病院・准教授
研究者番号: 50244439

佐藤 美紀子 (SATO, Mikiko)
横浜市立大学・附属病院・講師
研究者番号: 70326049

(4)研究協力者

谷口 多美代 (TANIGUCHI, Tamiyo)
横浜市立大学・医学部・技術吏員

水島 大一 (MIZUSHIMA, Taichi)
横浜市立大学・大学院生

泉澤 裕介 (IZUMISAWA, Yusuke)
横浜市立大学・大学院生

加藤 真吾 (KATO, Shingo)
横浜市立大学・大学院生