

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 2 日現在

機関番号：32644

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24791724

研究課題名(和文) 治療の個別化を視野に入れた新たな卵巣明細胞腺癌治療への可能性

研究課題名(英文) Likelihood to the new treatment of ovarian clear cell adenocarcinoma which classified individualization of the treatment

研究代表者

宮澤 昌樹 (MIYAZAWA, Masaki)

東海大学・医学部・特定研究員

研究者番号：30624572

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円、(間接経費) 780,000円

研究成果の概要(和文)： mTOR阻害剤EverolimusはmTOR-HIF-1経路の抑制に加え、細胞増殖能の抑制さらにHIF-1の分解経路(VHL)の促進作用を有することから、本薬剤は卵巣明細胞腺癌におけるmTOR-HIF-1経路を通じた新たな治療薬としての可能性が期待された。 in vivoにおいてEverolimus単独群に比較してEverolimus+CDDP群でより抗腫瘍効果を示した。 明細胞腺癌においてHIF-1の発現部位、p-mTORの発現率の違いから予後推測マーカーとしての役割を果たす可能性が推察された。

研究成果の概要(英文)： (1) The mTOR inhibitor (Everolimus) of the mTOR - HIF-1 pathway restrained it. everolimus provided suppression of the cellular proliferative capacity and promotion of degradation pathway (VHL) of HIF-1. As for this drug, the likelihood as a new therapeutic drug through the mTOR - HIF-1 pathway in the ovarian clear cell adenocarcinoma was expected.

(2) The effect of treatment in vivo showed antitumor effect more in Everolimus + CDDP group than an Everolimus single group.

(3) As a treatment marker of the clear cell adenocarcinoma, expression patterns of HIF-1, a positive rate of p-mTOR may be effective.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・産婦人科学

キーワード：卵巣明細胞腺癌 mTOR HIF-1 mTOR阻害剤 everolimus 治療の個別化 婦人科腫瘍学 婦人科病理学

1. 研究開始当初の背景

悪性腫瘍は、無秩序な増殖能を有することで自らをより低酸素な環境へと導き、これに順応するために複雑な分子機構を発動しながら浸潤性に進展していくものと考えられる。低酸素環境下で機能する分子には多くの腫瘍に共通性があるが、一方で腫瘍間ないしは組織型間で、発現分子に程度の違いがあることが推察される。悪性腫瘍の微小環境は酸素やグルコースの濃度、pH などにより位置づけられており、腫瘍細胞の活発な増殖が微小血管の新生を惹起するものの、形成される血管が未熟で分布が不十分なために容易に虚血領域が生じる。その結果として、悪性度の高い腫瘍では広範に出血や壊死(necrosis)を来たしやすいものと考えられる。

低酸素下で発現する分子の代表として「低酸素誘導因子 Hypoxia-Inducible Factor-1(HIF-1)」がある。HIF-1は低酸素状況に応じて、血管新生因子である Vascular Endothelial Growth factor(VEGF)やグルコースの能動輸送に関わる Glucose Transporter-1(GLUT-1)、あるいは赤血球増生を促す Erythropoietin(EPO)などを誘導し個々の微小環境への適応を図っている。HIF-1は90年代の初めに Semenzaら(Mol Cell Biol. 12: 5447-54, 1992)により発見された分子で、95年には単離、精製がなされた。その後、「低酸素環境下分子生物学」が急速に発展し、VEGF、GLUT-1、EPOなどを含めて約100種類の遺伝子がHIF-1によって惹起されることが報告されてきた(Nat Rev Cancer. 3: 721-32, 2003)。これらの遺伝子は、プロモーター、エンハンサー領域にHIF-1結合配列 hypoxia responsive elements(HREs)を持っており、HIF-1がp300/CBPとユニットを作ってHREsに結合し転写を促している。HIF-1は $\alpha$  subunit・ $\beta$  subunitから構成され、 $\beta$  subunitは恒常的に核内に発現している。 $\alpha$  subunitは酸素依存性に細胞質に発現しており、通常酸素濃度下では、E3ユビキチンリガーゼが von Hippel Lindau タンパク(pVHL)を介して結合することでユビキチン化が起こり、プロテアソームにより速やかに分解される。しかし一転して低酸素に陥ると、この分解経路が停止して細胞質にHIF-1 $\alpha$ の蓄積が生じ、核内HIF-1 $\beta$ と結合することでHIF-1を形成し種々の遺伝子誘導に働く。

これまでに我々は、卵巣腫瘍におけるHIF-1 $\alpha$ 、GLUT-1の発現について様々な側面から解析を行ってきている。その結果、卵巣腫瘍においてGLUT-1の発現がHIF-1 $\alpha$ によって概ね制御されており、これらの発現は乳頭状増殖を特徴とする漿液性腺癌および明細胞腺癌で顕著であることを明らかにした。また、HIF-1 $\alpha$ とGLUT-1の発現は、腺腫・境界悪性・悪性へと腫瘍が進展するにしたがって増強し、その程度が粘液性腫瘍に比べて明らかに漿液性腫瘍で強いことを証明した。

したがって、HIF-1 $\alpha$ ・GLUT-1の発現は、良悪のみと関連するのではなく、組織型(腫瘍細胞の表現型)および増殖動態(胞巣構築・間質の多寡)に依存性が高いことが示唆された。さらに、免疫組織化学等の病理学的半定量結果を踏まえて、HIF-1 $\alpha$ の定量的解析を行い、「明細胞腺癌では他の組織型よりもHIF-1 $\alpha$ のタンパクおよびmRNA発現量が有意に高く、その発現は核に著明であること」、「HIF-1 $\alpha$ の発現と腫瘍の大きさとの相関性は低いこと」などを明らかにした。

昨今では治療に鑑みて、「低酸素環境下で発現する分子を抑制する薬剤の臨床応用」が漸次進行しつつある。なかでも、「第3の免疫抑制剤として注目されているマクロライド系抗生剤の Rapamycin に抗腫瘍効果がある」ことが近年明らかにされ(Cancer Res. 61: 3373-81, 2001)、米国をはじめ世界各国において様々な腫瘍での臨床試験が遂行され、2009年には本邦においても転移性腎癌においての使用が承認された。婦人科領域の腫瘍では子宮内膜癌での臨床応用が米国で試験的に進められている。即ち、低酸素下でのHIF-1 $\alpha$ の活性化には、Rapamycin 標的タンパク(mammalian target of rapamycin: mTOR)が正の調節因子として機能していることから、mTORを阻害することによるHIF-1 $\alpha$ の抑制作用が期待された(Mol Cell Biol 22: 7004-7014, 2002)。その根拠に、mTOR阻害剤である Rapamycin が癌転移・腫瘍移植モデルにおいて血管内皮の増殖抑制があげられている(Nat Med. 8: 128-35, 2002)。我々もこれまでに明細胞腺癌培養株を用いた試験でも、mTOR阻害剤である Rapamycin およびその誘導体である Everolimus によってHIF-1 $\alpha$ およびHIF関連因子の発現抑制を確認している。これらを基に、明細胞腺癌ではリン酸化mTOR(phosphorylated-mTOR)が優勢に発現していることを発見し、さらには Rapamycin および Everolimus の抗腫瘍効果を in vitro および in vivo で証明した。

また興味深いことに、これまでの検討からmTOR-HIF経路の阻害がHIF-1 $\alpha$ の恒常的分解に働いているpVHLの発現を調節している可能性について発見している。これはこれまでに考えられていたmTOR阻害によるHIF-1 $\alpha$  mRNAの翻訳抑制と同時にmTORの阻害がVHLの調節因子として、2つの系が相乗的かつ効率的にHIF-1 $\alpha$ を分解系へと惹起させ、抗腫瘍効果を発揮していることが推察された。

VHLは癌抑制遺伝子(tumor suppressor gene)に分類され、Knudsonが提唱した2-hitの機構で2つのアレル(allele)に変異が起こることでその機能が消失し、細胞の腫瘍化が始まると考えられている。VHL病家系患者では、遺伝的変異(germline mutation)により、出生時に既に片側のVHL遺伝子の不活性化が起こっており(1-hit)、その後対立

allele に体細胞変異(somatic mutation)が起ること(2-hit)、遺伝子機能が完全に消失する。一方、腎癌などの VHL 遺伝子の高頻度の変異、不活性化は、2 回の体細胞変異が起きていると考えられている。VHL が欠損すると脳、網膜などに血管芽腫を発生させたり、腎癌(とりわけ淡明細胞腎癌)を発症することがこれまでも報告をされている(Clin Cancer Res. 13: 680-684. 2007.)。腎癌では実際に淡明細胞腎癌の 50~60%に VHL の変異、不活化が検出されており、この遺伝子の機能を明らかにすることは様々な腫瘍の発生機構の解明、さらに腫瘍の新規診断や治療の開発に不可欠であると考えられる。卵巣明細胞腺癌でも腎癌同様に VHL の変異や不活性化が推測されるが、詳細な検討は未だあまり報告されていない。前述のとおり、これまでの我々の検討からは mTOR-HIF 経路の阻害の過程で in vitro において mTOR 阻害剤の濃度依存的に mTOR のリン酸化さらには下流の HIF 関連因子の発現が抑制されると同時に VHL の発現が mRNA およびタンパクレベルで増加していた。これまでに mTOR と VHL の関連性についての報告は皆無であり、mTOR の HIF 関連因子の発現抑制への VHL の関与に興味もたれる。

既に mTOR 阻害剤は転移性腎癌での臨床での使用が開始されているが、腎癌では VHL の欠損や不活性化による HIF-1 $\alpha$  の過剰発現が多く報告されていること、さらに腎癌と明細胞腺癌は発現因子の特徴や組織構築、発生の背景など分子生物学的および病理学的特徴がとても類似していることに着目し、明細胞腺癌においても多くの症例で VHL が欠損、不活性化していることが推察され、それによる HIF-1 $\alpha$  の過剰発現を通じた腫瘍増殖が起きているものと考えられる。また本検討により、mTOR の阻害による HIF-1 $\alpha$  の抑制に VHL 自体が関与していることを証明できれば世界的に初の報告となり、今後の腫瘍学への貢献が大いに期待される。

これまでも明細胞腺癌の分子生物学として Hepatocellular nuclear factor-1 $\beta$ (HNF-1 $\beta$ ) の発現異常で子宮内膜症を発生母地として発癌することが報告されているが、実際に検証してみると、明細胞腺癌では全例で HNF-1 $\beta$  は陽性にならず、この因子だけの異常だけが発生に関与しているとは考えにくく、併せて HNF-1 $\beta$  が明細胞腺癌のマーカーとしての意義は不明確な部分も多い。本症は臨床的には子宮内膜症をフォローアップしていることもあり、比較的初期に発見し、Optimal surgery を施行できるが、他に比して再発率が高く、進行期では従来の TC 療法(カルボプラチン+パクリタキセル)の奏効率は極めて低いことから、しばしば治療に難渋することがある。また、病理学的にも乳頭状、管状、嚢胞、充実性と非常にバラエティーに富んだ組織構築をし、それぞれは構築上全く異なっているにも関わらず、診断は明細胞腺

癌としてひとくくりに診断されているのが現状である。これらのことから、今後の明細胞腺癌を診断、治療する上で重要なことは、発現因子の差や種々の組織構築に即した診断、治療を行うことで治療の個別化を実現していくことが本症の予後改善にも大きく寄与するものと思われる。

そこで我々は、子宮内膜症から明細胞腺癌への癌化のプロセスを解明し、我々の検討してきている mTOR-HIF 経路がどのように連動しながら増殖、進展し、治療抵抗性や悪性度を獲得していくのか、また、組織構築の多様な本組織型を組織型レベルから組織構築レベルで解析し、個々の組織構築がどのような現象で発生し、異なった構築をしていくのかを明らかにし、診断、治療へのフィードバックをすることが重要な目的であると考えている。

## 2. 研究の目的

- (1) 明細胞腺癌の発生および進行期における mTOR-HIF シグナル伝達系関連因子の動態の全容解明と本症発生の分子生物学的背景の追及と解明を徹底的に行う。
- (2) 本症における mTOR の阻害による HIF-1 の分解機能正常化に pVHL が関与しているか否かを解明し、mTOR-VHL 系に関わる分子メカニズムを明らかにする。
- (3) in vitro, in vivo において様々な培養株、移植片における mTOR 阻害剤および各抗癌剤などとの combination assay を行い、全世界へ発信できる治療法の確立、さらには治療の個別化への提言を行う。

## 3. 研究の方法

平成 24 年度においては、先述のとおり明細胞腺癌における mTOR-HIF シグナルのマッピングと後方視的解析から、明細胞腺癌の発生および進行期における mTOR-HIF シグナル伝達系関連因子の動態の全容解明と本症発生の分子生物学的背景の追及と解明を行うことを目標とする。併せて、これまでの研究から本症における mTOR の阻害による HIF-1 の分解機能正常化に pVHL が関与するか否かを解明し、mTOR-VHL 系の分子メカニズムを明らかにする。平成 25 年度は、これまで既に研究成果を収めているデータに加え in vitro, in vivo において様々な培養株、移植片における mTOR 阻害剤および各抗癌剤との combination assay を行い最良な治療法を模索する。併せて、薬剤の基礎的データの採取と副作用にわたる影響についても検討し、in vivo における、移植片を用いた大規模薬剤効果判定を病理学的および分子生物学的側面から行うことで、本薬剤の効能の実証、さらには combination assay における明細胞腺癌において最も有効的な治療方法の確立を目指す。

## 4. 研究成果

**(1) 漿液性腺癌、明細胞腺癌における HIF-1 関連因子の発現解析**

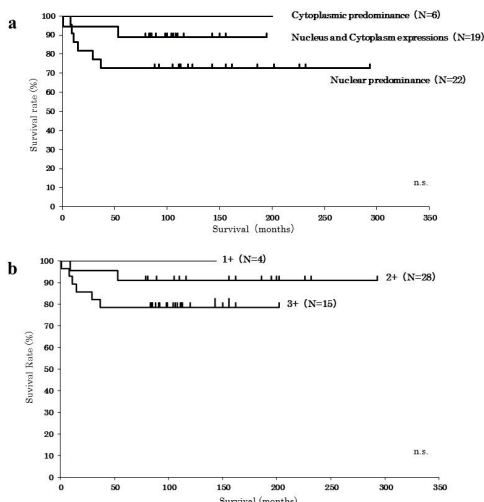
漿液性腺癌、明細胞腺癌における HIF-1 の発現解析  
 漿液性および明細胞腺癌両組織型において HIF-1 は全例で 3+であった。一方で、その発現形態に着目すると漿液性腺癌では HIF-1 は細胞質に有意に陽性であるのに比較して明細胞腺癌では核および細胞質の両者に陽性であった(p<0.001)。

漿液性腺癌、明細胞腺癌における mTOR の発現解析  
 mTOR の発現は全例で陽性であるがその発現強度は両組織型であまり認められなかった。漿液性腺癌では 3+: 79%(23/29), 2+: 7%(2/29), 1+: 14%(4/29)、明細胞腺癌では 3+: 75%(35/47), 2+: 19%(9/47), 1+: 6%(3/47)であった。

漿液性腺癌、明細胞腺癌における p-mTOR の発現解析  
 p-mTOR の発現は漿液性腺癌では 2+: 23%, 1+: 47%, 陰性例: 37%とあまり発現は強くないものの、明細胞腺癌においては 3+: 60%, 2+: 20%, 1+: 20%と全例で陽性を認め、明細胞腺癌で p-mTOR は有意に発現していた(p<0.001)。

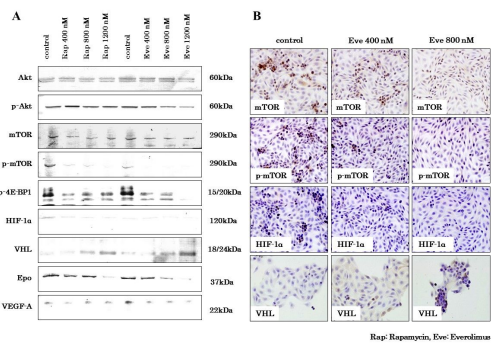
漿液性腺癌、明細胞腺癌における VEGF の発現解析  
 VEGF の発現は漿液性腺癌では 3+: 55%(16/29), 2+: 24%(7/29), 1+: 14%(4/29), 陰性例: 7%(2/29)なのに比較して、明細胞腺癌では 3+: 36%(17/47), 2+: 26%(12/47), 1+: 26%(12/47), 陰性例: 12%(6/47)であり、両組織型間での発現の差は認められなかった(p=0.35)。

HIF-1、p-mTOR の発現と予後との解析  
 HIF-1 の陽性率と予後との相関について解析したところ、核で陽性な症例ほど予後不良傾向が認められた(Fig. 3)。また、p-mTOR の発現では、強陽性な症例ほど予後不良の傾向が認められた。しかし、両者とも統計学的有意差は認めなかった。



**(2) mTOR 阻害剤がもたらす mTOR-HIF-1 関連因子の発現動態**

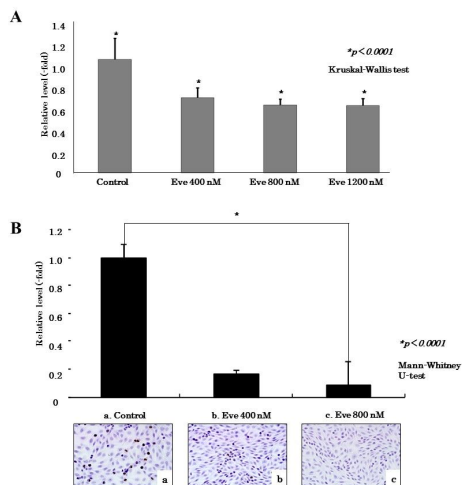
mTOR 阻害剤である Rapamycin および Everolimus を卵巣明細胞腺癌培養株へ投与し、関連する種々の因子の発現動態について Western-blotting 法により解析したところ、mTOR の上流に位置する Akt、p-Akt および mTOR の発現は両阻害剤の添加によって発現に影響を与えなかったが、mTOR のリン酸化(p-mTOR) および下流の p-4E-BP1、さらに HIF-1、VEGF、EPO の発現は濃度依存的に有意に発現の低下が認められた。一方で、HIF-1 の分解に関与する VHL の発現は mTOR 阻害剤の濃度依存的にその発現が増大した。同様に免疫組織化学による解析からも mTOR 阻害剤の濃度に依存した発現の変化が観察された。



**(3) Everolimus による HIF-1 関連因子の mRNA 発現量の変化**

mTOR 阻害剤を添加した細胞では HIF-1 さらには下流の VEGF-A の発現の有意な低下を認めた(p<0.05)。一方、タンパク質の発現変化と同様に VHL の mRNA の発現は増加の傾向にあった。

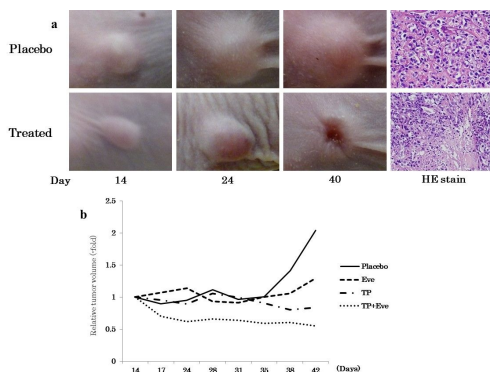
**(4) Everolimus が細胞増殖に与える影響**  
 MTS assay による Everolimus の細胞増殖に与える影響について解析を行ったところ、濃度依存的に有意に細胞増殖が抑制された。また、Ki-67 Labeling index を用いた解析からも同様に Ki-67 陽性細胞は Everolimus の投与により有意に発現の低下を認めた。





### (5) in vivo における Everolimus の薬剤効果の検討

ヌードマウスの皮下へ移植された明細胞腺癌は、Placebo 群に比較して Everolimus 投与群では腫瘍の中心部がアポトーシスおよび壊死を起こし、腫瘍の減量に成功した(Fig. 10)。また、各種抗癌剤との combination assay では Everolimus および TP 単独投与に比して Everolimus + TP 群で著明な腫瘍の減量を認めた



### (6) 総括

mTOR 阻害剤 Everolimus は mTOR-HIF-1 経路の抑制に加え、細胞増殖能の抑制さらに HIF-1 の分解経路 (VHL) の促進作用を有することから、本薬剤は卵巣明細胞腺癌における mTOR-HIF-1 経路を通じた新たな治療薬としての可能性が期待された。

in vivo においては、CCDP との併用群より m-TOR 阻害剤単独群が抗腫瘍効果を示した。明細胞腺癌において HIF-1 の発現部位、p-mTOR の発現率の違いから予後推測マーカーとしての役割を果たす可能性が推察された。

### 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6件)

Goto Y, Kametani Y, Kikugawa A, Tsuda B, Miyazawa M, Kajiwara H, Terao Y, Takekoshi S, Nakamura N, Takeda S, Mikami M. Defect of tropomyosin-related kinase B isotype expression in ovarian clear cell adenocarcinoma. *Biosci Trends*. 8(2): 93-100. 2014. 査読有 [https://www.jstage.jst.go.jp/article/bst/8/2/8\\_93/\\_article](https://www.jstage.jst.go.jp/article/bst/8/2/8_93/_article)

Hirasawa T, Miyazawa M, Yasuda M, Shida M, Ikeda M, Kajiwara H, Matsui N, Fujita M, Muramatsu T, Mikami M. Alterations of hypoxia-induced factor signalling pathway due to mTOR suppression in ovarian clear cell adenocarcinoma: in

vivo and in vitro explorations for clinical trial. *Int J Gynecol Cancer*. 23(7):1210-8. 2013. 査読有

doi: 10.1097/IGC.0b013e31829d2d51.

Shoji S, Nakano M, Tomonaga T, Kim H, Hanai K, Usui Y, Nagata Y, Miyazawa M, Sato H, Tang XY, Osamura YR, Uchida T, Terachi T, Takeya K. Value of metastin receptor immunohistochemistry in predicting metastasis after radical nephrectomy for pT1 clear cell renal cell carcinoma. *Clin Exp Metastasis*. 30(5):607-14. 2013. 査読有

doi: 10.1007/s10585-012-9564-3.

Nishijima, Y, Toyoda M, Yamazaki-Inoue M, Sugiyama T, Miyazawa M, Muramatsu T, Nakamura K, Narimatsu H, Umezawa A, Mikami M. Glycan Profiling of Endometrial Cancers Using Lectin Microarray. *Genes Cells*. 17(10):826-36. 2012. 査読有

doi: 10.1111/gtc.12003.

Sugiyama T, Miyazawa M, Mikami M, Goto Y, Nishijima Y, Ikeda M, Hirasawa T, Muramatsu T, Takekoshi S, Iwamori M. Enhanced Expression of Sulfatide, a Sulfated Glycolipid, in Well-Differentiated Endometrial Adenocarcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 22(7):1192-7. 2012. 査読有

doi: 10.1097/IGC.0b013e31825f639f.

Tsukada H, Muramatsu T, Miyazawa M, Iida T, Ikeda M, Shida M, Hirasawa T, Kajiwara H, Murakami M, Yasuda M and Mikami M. Long Term Prognostic Implications of Expression of Glucose Transporter-1 and Hexokinase II in Patients with Stage I Uterine Leiomyosarcoma. *Acta Histochem Cytochem*. 45(2):147-54. 2012. 査読有

doi: 10.1267/ahc.11063.

[学会発表](計16件)

Enhanced Expression of Sulfatide, a Sulfated Glycolipid, In Uterine Cervical Adenocarcinomas

Miyazawa M, Sugiyama T, Miyazawa M, Fujii S, Ikeda M, Shida M, Hirasawa T, Muramatsu T, Matsui N, Kajiwara H, Iwamori M, Mikami M  
第72回日本癌学会学術総会

(2013.10.03 横浜/パシフィコ横浜)

乳癌における HIF-1、HDAC7 の臨床病理学的解析

宮澤 麻里子, 熊木 伸枝, 齋藤 雄紀, 新倉 直樹, 宮澤 昌樹, 安田 政実, 中村 直哉, 徳田 裕

第 54 回日本組織細胞化学会総会・学術集会

(2013.09.27 東京/航空会館)

子宮頸癌における Sulfatide の役割とその機能に着目した新規治療法の可能性  
～ 腺癌における分化誘導療法を目指す～

**宮澤 昌樹**

東海大学総合医学研究所・糖鎖科学研究所 第 5 回公開合同シンポジウム

(2013.07.19 神奈川/東海大学医学部付属病院会議室)

婦人科腫瘍における Thymidine phosphorylase の治療マーカーとしての可能性

信田 政子, 宮澤 麻里子, **宮澤 昌樹**, 矢坂 美和, 榎山 知明, 榎山 知紗, 菅野 秀俊, 井浦 文香, 田島 敏樹, 塚田 ひとみ, 池田 仁恵, 平澤 猛, 梶原 博, 村松 俊成, 中村 直哉, 安田 政実, 三上 幹男  
第 54 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会 (2013.07.19 東京/ホテル グランパシフィック LE DAIBA)

卵巣漿液性境界悪性腫瘍 28 例の臨床病理学的検討

加藤 智美, 安田 政実, 鈴木 裕之, 長谷川 幸清, 藤原 恵一, **宮澤 昌樹**, 梶原 博, 平澤 猛, 大金 直樹, 亀田 陽一, 加藤 久盛

第 54 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会 (2013.07.19 東京/ホテル グランパシフィック LE DAIBA)

Type II 子宮体癌の予後不良因子に mTOR-HIF-HDAC7 pathway が関与している

平澤 猛, **宮澤 昌樹**, 宮澤 麻里子, 榎山 知紗, 矢坂 美和, 榎山 知明, 菅野 秀俊, 田島 敏樹, 井浦 文香, 塚田 ひとみ, 池田 仁恵, 信田 政子, 村松 俊成, 安田 政実, 三上 幹男

第 54 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会 (2013.07.19 東京/ホテル グランパシフィック LE DAIBA)

卵巣明細胞腺癌の予後改善を目指して上皮性卵巣癌における HIF-1 の転写活性と HDAC7 発現の意義

**宮澤 昌樹**, 平澤 猛, 宮澤 麻里子, 安田 政実, 加藤 智美, 梶原 博, 信田 政子, 池田 仁恵, 松井 成

明, 村松 俊成, 三上 幹男

第 54 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会 (ワークショップ)

(2013.07.19 東京/ホテル グランパシフィック LE DAIBA)

卵巣明細胞腺癌の 189 例の臨床病理学的検討

鈴木 裕之, 安田 政実, 加藤 智美, 清水 道生, 吉田 正行, 津田 均, **宮澤 昌樹**, 梶原 博, 長谷川 幸清, 藤原 恵一, 岡垣 竜吾, 石原 理

第 102 回日本病理学会総会 (2013.06.06 札幌/ロイトン札幌)

乳癌における HIF-1 , HDAC7 の臨床病理学的解析

宮澤 麻里子, 熊木 伸枝, 齋藤 雄紀, **宮澤 昌樹**, 安田 政実, 中村 直哉, 徳田 裕

第 102 回日本病理学会総会 (2013.06.06 札幌/ロイトン札幌)

乳癌 intrinsic subtype における HIF-1 , HDAC7, VHL の病理学的解析

宮澤 麻里子, 熊木 伸枝, 齋藤 雄紀, **宮澤 昌樹**, 中村 直哉, 徳田 裕

第 10 回がんハイポキシア研究会 (2012.12.07 横浜/横浜市開港記念会館)

An orthotopic uterine cervical cancer model in rats to determine the role of glycolipids for lymph

node metastasis

**Miyazawa M**, Sugiyama T, Nishijima Y, Hirasawa T, Naito K, Kamijo A, Matsui N, Miyazawa M,

Muramatsu T, Iwamori M, Mikami M

第 71 回日本癌学会学術総会 (2012.09.21 札幌/ロイトン札幌)

Enhanced expression of sulfatide, a sulfated glycolipid, in uterine cervical adenocarcinomas

**Miyazawa M**, Sugiyama T, Nishijima Y, Ikeda M, Shida M, Hirasawa T, Muramatsu T, Matsui N,

Miyazawa M, Iwamori M, Mikami M.

14th International Congress of Histochemistry and Cytochemistry (ICHC 2012)

(2012.08.27 京都/ Kyoto International Conference Center)

上皮性卵巣癌における HIF-1 の転写と HDAC7 との関連性

**宮澤 昌樹**, 平澤 猛, 信田 政子, 池田 仁恵, 梶原 博, 松井 成明, 宮澤 麻里子, 村松 俊成, 安田 政実, 三上 幹男

第 52 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会 (2012.07.19 東京/グランドプリンスホテル新高輪)

Type II 体癌では mTOR-HIF pathway が亢進している

平澤 猛, **宮澤 昌樹**, 西島 義博, 杉山 太朗, 池田 仁恵, 信田 政子, 村松 俊成, 三上 幹男

第 52 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会 (2012.07.19 東京/グランドプリンスホテル新高輪)

6 . 研究組織

(1)研究代表者

宮澤 昌樹 (MIYAZAWA Masaki)

東海大学・医学部・特定研究員

研究者番号 : 3 0 6 2 4 5 7 2