

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 17 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24592829

研究課題名(和文)多形性腺腫細胞の低酸素応答性細胞外基質変化における転移形質獲得機構

研究課題名(英文)Survival of salivary pleomorphic adenoma cells under the hypoxia-responsive extracellular matrix biosynthesis

研究代表者

丸山 智 (MARUYAMA, Satoshi)

新潟大学・医歯学総合病院・講師

研究者番号：30397161

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：唾液腺多形性腺腫の間質表現は多彩かつ乏血管性であることから、低酸素環境下で細胞外基質(ECM)合成を亢進させて多彩な間質表現を実現し、生存・増殖を維持しているという仮説をたて、低酸素下でのECM合成能および細胞機能を検討した。HIF-1 遺伝子・蛋白質は48時間低酸素培養下で高発現・核移行し、腫瘍間質に豊富なECM分子のperlecan、fibronectinの合成が促進された。さらにsiRNA法でECM発現を抑制すると、細胞増殖が抑制された。以上より、多形性腺腫には低酸素刺激によってECM合成を亢進させることで、低酸素状態にも関わらず細胞増殖を維持する機構がそなわっていることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：Salivary pleomorphic adenoma is histopathologically characterized by its colorful stroma with myxoid, chondroid, and hyaline appearances, which is realized by its enhanced biosynthesis of extracellular matrix (ECM) molecules as well as by poor vascularity. Thus, pleomorphic adenoma cells embedded in such stromata are supposed to be able to survive in hypoxic conditions. To understand the hypoxia-dependent manner of cellular proliferation in this particular tumor, we analyzed function of perlecan and fibronectin, which are the most abundant ECM molecules, in cell proliferation in hypoxic-conditioned pleomorphic adenoma cells. Hypoxic conditions induce pleomorphic adenoma cells to produce perlecan and fibronectin, which is maintained by high HIF-1 protein levels, which is further realized by perlecan and fibronectin-rich circumstance of the stroma. The results indicate that pleomorphic adenoma cells have to go round in hypoxic circles to survive.

研究分野：医歯薬学

キーワード：実験腫瘍学 低酸素 唾液腺多形性腺腫

1. 研究開始当初の背景

癌細胞の生存・増殖・転移の分子機構の解明には、癌の微小環境を理解するといった視点が必要である。すなわち、発癌初期であれば基底膜で境界された血管の侵入し得ない環境、浸潤癌では無秩序で脆弱な血管網にともなう酸素の拡散限界であり、いずれも低酸素環境が想定される。また近年低酸素応答を司る転写因子であるHIF-1 α が癌の浸潤形質の獲得に重要な役割を果たしている可能性が指摘され、細胞外基質(extracellular matrix, ECM)の分解や細胞運動能の亢進に関わるautocrine motility factor (AMF)等の直接浸潤に関与する遺伝子群とは別に、LOXによるECMのリジン残基のリン酸化を介したECMの形成・改変、さらにはfocal adhesion kinase (FAK)のリン酸化や細胞接着への関与の経路も判明し、新規の研究分野として注目されてきている。

これまで唾液腺に発生する良性腫瘍である多形性腺腫について多面的に解析を重ねてきた。まず多形性腺腫の臨床的特徴として、腺腫内癌腫が二次的に発生することと、局所再発性のあることが知られ、後者については、被膜浸潤の形態と発現分子動態の解析から再発の病理学的機序を説明した。その経緯で、多形性腺腫には病理組織学的に多彩な間質形成と乏血管性という特徴があり、低酸素状態におかれた腫瘍組織の解析には最適な実験材料であることを見出した。しかし、多形性腺腫の乏血管性すなわち低酸素環境に注目した研究は国内外になかった。多形性腺腫からの細胞株樹立は困難で機能的実験は不可能だったからである。そこで、研究代表者は多形性腺腫由来細胞系SM-AP1～SM-AP5の樹立に取り組んでこれに成功し、唾液腺にも腺腫から癌腫へという発がん経路が存在し、その癌化にはp53の変異や新生キメラ遺伝子が関与することを発見し、ヌードマウス移植実験で多形性腺腫を再現しえた。

さらに、「乏血管性の間質を特徴とする唾液腺多形性腺腫には低酸素状態があり、その中で腫瘍細胞増殖が維持されている」という仮説をたて、樹立したSM-AP細胞系を通常培養条件下と顕微鏡用培養装置を用いた低酸素培養条件下(5%CO₂-1%O₂-94%N₂/5時間)培養とを比較検討したところ、低酸素培養条件下ではHIF-1 α 蛋白質レベルが有意に高く維持されており、その背景にHIF-1 α 分解抑制とHIF-1 α の分解を制御するVHL蛋白質発現が抑制されていることを証明した。この結果から、多形性腺腫由来細胞には低酸素環境においてHIF-1 α 分解を抑制する機構が備わっていることを確認できた。さらにHIF-1 α により誘導される関連遺伝子の一つであるVEGFの遺伝子発現を定量的PCRで比較し、低酸素培養条件下で4～5倍の発現をしめすとともに蛋白質発現レベルも高い結果を得たので、HIF-1 α が転写因子としても機能していることも結論でき

た。そこで研究代表者は低酸素応答機構が備わった多形性腺腫由来SM-AP細胞系を用いて、HIF-1 α によって誘導されるECM形成・改変にとくに焦点をあて、低酸素環境下でECMが癌細胞に及ぼす生存・増殖に関与する分子機構が明らかにされると期待し、本研究課題を計画した。

2. 研究の目的

本研究課題では、HIF-1 α によって誘導されるECM発現を解析するため、第一に、これまで樹立した多形性腺腫由来SM-AP細胞系を用いて、各種ECMの遺伝子発現および蛋白質発現レベルを通常の酸素正常培養条件下と低酸素培養条件下で比較して解析し、低酸素環境の構築に責任あるECM分子を選択する。第二に、上記で選択しえたECM分子が低酸素環境下での多形性腺腫由来細胞に及ぼす生存・増殖に与える機能を解析するために、siRNA法を用いて低酸素応答を制御する転写因子HIF-1 α によって誘導されるECMの発現を抑制し、試験管内で細胞浸潤・遊走への影響を検定する。これにより低酸素環境で細胞生存・増殖・転移が維持亢進される分子機構を、多形性腺腫由来細胞を材料にして実証したい。

3. 研究の方法

- (1) 細胞培養：ヒト唾液腺多形性腺腫より樹立したSM-AP1～SM-AP5細胞について、通常の酸素正常培養条件(5%CO₂/20%O₂)と低酸素(5%CO₂/1%O₂/94%N₂)の条件下で維持できるように培養する。免疫細胞化学、定量的RT-PCR法、免疫沈降法およびウエスタンブロッティング法のために細胞を培養し、周密化までの適切な時期に4%パラフォルムアルデヒドにて固定するとともに、蛋白質、全RNAを回収する。通常の酸素正常培養には、マルチガスインキュベータを用い、低酸素培養実験には、ECMの発現解析をおこなうため、中長期的な低酸素環境の維持が必要不可欠であるが、それにはモジュール式インキュベータを用いることで対応した。
- (2) 免疫細胞化学および遺伝子・蛋白質発現の検索：SM-AP細胞を上記1)項により培養し、通常の酸素正常培養条件と低酸素条件下で、通法にてtotal RNAを抽出し、フェノール・クロロホルム法により精製し、cDNAを調整し、定量的RT-PCR法にて、まず低酸素応答を司る転写因子であるHIF-1 α およびHIF-1 α によって誘導されるECM形成に関しては、コラゲンのほか、唾液腺多形性腺腫の粘液間質の主成分である基底膜型ヘパラン硫酸プロテオグリカン(パールカン)さらにはフィブロネクチン、テネイシン等の各ECM分子の遺伝子発現状況を確定した。また各

SM-AP 細胞 1.2×10^4 個をスライドチャンパーに植え込み、同様に培養し、4%パラフォルムアルデヒドで固定後、遺伝子発現を確認したのと同様の抗体種を免疫沈降法およびウエスタンブロッティング法および免疫蛍光法を用いて蛋白質発現状況も確定した。

- (3) 細胞機能（増殖・遊走）試験：低酸素応答を司る転写因子 HIF-1 α によって誘導される2)項にて選択しえた標的 ECM 分子のうちパールカン、フィブロネクチンについて、siRNA 法にて ECM 発現抑制細胞系を確立し、野生型 SM-AP 細胞との間で、細胞増殖およびセルカルチャーインサートを用いた浸潤能試験を行い、腫瘍の浸潤および遊走能を検討した。

4. 研究成果

- (1) HIF-1 遺伝子発現解析：低酸素培養条件下における SM-AP1 と SM-AP4 の HIF-1 遺伝子発現について試験管内で比較した。両細胞を通常の培養条件（10% FCS/5% CO₂）で3日間培養の後、さらに通常の培養条件と低酸素条件（1% O₂ / 5% CO₂ / 94% N₂）で5時間（短期低酸素培養）および48時間（中長期低酸素培養）培養の後、RNA を抽出・精製し、cDNA を調整して定量的 RT-PCR 法にて検討した。その結果、中長期低酸素培養下で、SM-AP1 と SM-AP4 とともに通常の培養条件下に比べて高発現が確認された。
- (2) HIF-1 蛋白質発現解析：上記(1)の結果をうけて、中長期低酸素培養条件下における SM-AP1 と SM-AP4 の HIF-1 蛋白質発現について検討した。培養後細胞層を可溶化して、核分画と細胞質の分画にわけて蛋白質を抽出し、ウエスタンブロッティング法にて確認したところ、SM-AP1 と SM-AP4 とともに通常の培養条件下での HIF-1 蛋白質発現に比べて高発現が確認され、特に核分画に多くみとめられた。
- (3) SM-AP 細胞系の細胞外基質 (ECM) 遺伝子・蛋白質発現解析：SM-AP1 と SM-AP4 における ECM 発現について試験管内で比較した。両細胞を通常の培養条件（10% FCS/5% CO₂）と低酸素条件（1% O₂ / 5% CO₂ / 94% N₂）とで48時間培養後に、RNA を抽出・精製し、cDNA を調整して定量的 RT-PCR 法にて比較した。その結果、両細胞間で、collagen type IV、fibronectin、perlecan および tenascin が高発現していることが確認された。また4%パラフォルムアルデヒドで固定後、各抗体をもちいて、その発現動態を蛍光抗体法にて検討したところ、両細胞間で、いずれの ECM も高発現していることが確認された。以上のことから確認しえた ECM 分子はいずれも中長期低酸素培養条

件下でその合成が促進されることが示された。

- (4) SM-AP細胞系の細胞外基質 (ECM) 遺伝子発現抑制による細胞機能解析：(3)の低酸素下でのECM合成促進の結果をうけて、これらECMが細胞機能にどのように関わっているのかを検討するために、SM-AP細胞系にsiRNAを用いてECM発現抑制した系を作成し、増殖および遊走能の比較検討をおこなった。まず始めにperlecanについて検討した結果、siRNAでperlecanの発現抑制をおこなうことで、SM-AP1とSM-AP4ともに細胞増殖は抑制され、遊走能は亢進する結果が得られた。またsiRNAでperlecanの発現抑制してもHIF-1 α の遺伝子発現レベルには変化がないことも確認され、perlecan遺伝子発現はHIF-1 α の下流に位置していることも示唆された。さらにfibronectinについて検討した結果、siRNAでfibronectinの発現抑制をおこなったところ、SM-AP1とSM-AP4の両細胞ともに、fibronectinの遺伝子発現はコントロールと比較して、1~2割程度まで抑制された。そこで同条件で細胞機能について検討したところ、SM-AP1とSM-AP4ともに細胞増殖は抑制され、前年度のperlecanの発現抑制時と同様の結果がえられた。遊走能はSM-AP1では亢進する結果が得られたものの、SM-AP4では抑制され、異なる分化方向をしめず細胞間で異なる結果となった。
- (5) 実験結果の評価と総括：これまでの実験結果より以下のように結論した。
多形成性腺腫由来細胞では、低酸素下でのHIF-1 蛋白質の高発現により細胞外基質 (ECM) 合成が促進される。
低酸素状態で促進されたECM合成は多形成性腺腫由来細胞の増殖を維持・促進するための組織構築背景となっている可能性が示唆された。

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20件)

- Mikami T, Maruyama S, Abé T, Kobayashi T, Yamazaki M, Funayama A, Shingaki S, Kobayashi T, Cheng J, Saku T. Keratin 17 is co-expressed with 14-3-3 sigma in oral carcinoma in situ and squamous cell carcinoma and modulates cell proliferation and size but not cell migration. *Virchows Arch.* (査読有), 466(5):559-69, (2015). doi: 10.1007/s00428-015-1735-6.
- Yamazaki M, Maruyama S, Abé T, Essa

- A, Babkair H, Cheng J, Saku T. MFG-E8 expression for progression of oral squamous cell carcinoma and for self-clearance of apoptotic cells. *Lab Invest.* (査読有), 94(11):1260-72, (2014). doi: 10.1007/s00428-015-1735-6.
- Koyama T, Kobayashi T, Maruyama S, Abé T, Swelam WM, Kodama Y, Hoshina H, Takagi R, Hayashi T, Saku T. Radiation-induced undifferentiated high-grade pleomorphic sarcoma (malignant fibrous histiocytoma) of the mandible: Report of a case arising in the background of long-standing osteomyelitis with a review of the literature. *Pathol Res Pract.* (査読有), 210(12):1123-9, (2014). doi: 10.1007/s00428-015-1735-6.
- Essa AA, Yamazaki M, Maruyama S, Abé T, Babkair H, Cheng J, Saku T. Keratin pearl degradation in oral squamous cell carcinoma: reciprocal roles of neutrophils and macrophages. *J Oral Pathol Med.* (査読有), 43(10):778-84, (2014). doi: 10.1007/s00428-015-1735-6.
- Maruyama S, Shimazu Y, Kudo T, Sato K, Yamazaki M, Abé T, Babkair H, Cheng J, Aoba T, Saku T. Three-dimensional visualization of perlecan-rich neoplastic stroma induced concurrently with the invasion of oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med.* (査読有), 43(8):627-36, (2014). doi: 10.1007/s00428-015-1735-6.
- Kubota T, Maruyama S, Abe D, Tomita T, Morozumi T, Nakasone N, Saku T, Yoshie H. Amyloid beta (A4) precursor protein expression in human periodontitis-affected gingival tissues. *Arch Oral Biol.* (査読有), 59(6):586-94, (2014). doi: 10.1016/j.archoralbio.2014.03.004.
- Maruyama S, Itagaki M, Ida-Yonemochi H, Kubota T, Yamazaki M, Abé T, Yoshie H, Cheng J, Saku T. Perlecan-enriched intercellular space of junctional epithelium provides primary infrastructure for leukocyte migration through squamous epithelial cells. *Histochem Cell Biol.* (査読有), 142(3):297-305, (2014). doi: 10.1007/s00418-014-1198-x.
- Yamazaki M, Maruyama S, Abé T, Babkair H, Fujita H, Takagi R, Koyama JI, Hayashi T, Cheng J, Saku T. Hybrid ameloblastoma and adenomatoid odontogenic tumor: report of a case and review of hybrid variations in the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* (査読有), 118(1):e12-8, (2014). doi: 10.1016/j.oooo.2013.08.032.
- Abé T, Maruyama S, Yamazaki M, Essa A, Babkair H, Mikami T, Shingaki S, Kobayashi T, Hayashi T, Cheng J, Saku T. Intramuscular keratocyst as a soft tissue counterpart of keratocystic odontogenic tumor: differential diagnosis by immunohistochemistry. *Hum Pathol.* (査読有), 45(1):110-8, (2014). doi: 10.1016/j.humpath.2013.08.011.
- Kuyama K, Fukui K, Ochiai E, Maruyama S, Iwadate K, Saku T, Yamamoto H: Identification of the Actinomycete 16S rRNA gene by the polymerase chain reaction in oral inflammatory lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* (査読有), 116(4):485-91, (2013). doi: 10.1016/j.oooo.2013.06.027.
- Tsuneki M, Yamazaki M, Maruyama S, Cheng J, Saku T. Podoplanin-mediated cell adhesion through extracellular matrix in oral squamous cell carcinoma. *Lab Invest.* (査読有), 93(8):921-32, (2013). doi: 10.1038/labinvest.2013.86.
- Tsuneki M, Maruyama S, Yamazaki M, Xu B, Essa A, Abé T, Babkair H, Cheng J, Yamamoto T, Saku T. Extracellular heat shock protein A9 is a novel interaction partner of podoplanin in oral squamous cell carcinoma cells. *Biochem Biophys Res Commun.* (査読有), 434(1):124-30, (2013). doi: 10.1016/j.bbrc.2013.03.057.
- Al-Eryani K, Cheng J, Abé T, Yamazaki M, Maruyama S, Tsuneki M, Essa A, Babkair H, Saku T. Hemophagocytosis-mediated keratinization in oral carcinoma in situ and squamous cell carcinoma: A possible histopathogenesis of keratin pearls. *J Cell Physiol.* (査読有), 228(10):1977-88, (2013). doi: 10.1002/jcp.24364.
- Tomita T, Kubota T, Nakasone N, Morozumi T, Abe D, Maruyama S, Shimizu T, Horimizu M, Saku T, Yoshie H. Gene and protein localisation of tumour necrosis factor (TNF)- α converting enzyme in gingival tissues from periodontitis patients with drug-induced gingival overgrowth. *Arch Oral Biol.* (査読有), 58(8):1014-20, (2013). doi: 10.1016/j.archoralbio.2013.02.011.
- Kobayashi T, Maruyama S, Abé T, Cheng J, Takagi R, Saito C, Saku T. Keratin 10-positive orthokeratotic dysplasia: a new leucoplakia-type precancerous entity of the oral mucosa. *Histopathology.* (査読有), 61(5):910-20, (2012). doi: 10.1111/odi.12022.
- Metwaly H, Maruyama S, Yamazaki M, Tsuneki M, Abé T, Jen KY, Cheng J, Saku T. Parenchymal-stromal switching for extracellular matrix production on invasion of oral squamous cell carcinoma. *Human Pathol.* (査読有), 43(11):1973-81, (2012).

doi: 10.1016/j.humpath.2012.02.006.

Funayama A, Maruyama S, Yamazaki M, Al-Eryani K, Shingaki S, Saito C, Cheng J, Saku T. Intraepithelially entrapped blood vessels in oral carcinoma in-situ. *Virchows Arch.* (査読有), 460(5):473-80, (2012). doi: 10.1007/s00428-012-1224-0.

Tsuneki M, Maruyama S, Yamazaki M, Cheng J, Saku T. Podoplanin expression profiles characteristic of odontogenic tumor-specific tissue architectures. *Pathol Res Pract.* (査読有), 208(3):140-6, (2012). doi: 10.1016/j.prp.2011.12.016.

Ida-Yonemochi H, Maruyama S, Kobayashi T, Yamazaki M, Cheng J, Saku T. Loss of keratin 13 in oral carcinoma in situ: a comparative study of protein and gene expression levels using paraffin sections. *Mod Pathol.* (査読有), 25(6):784-94, (2012). doi: 10.1038/modpathol.2011.218.

Aida J, Kobayashi T, Saku T, Yamaguchi M, Shimomura N, Nakamura KI, Ishikawa N, Maruyama S, Cheng J, Poon SS, Sawabe M, Arai T, Takubo K. Short telomeres in an oral precancerous lesion: Q-FISH analysis of leukoplakia. *J Oral Pathol Med.* (査読有), 41(5):372-78, (2012). doi: 10.1111/j.1600-0714.2011.01120.x.

[学会発表](計 19 件)

阿部達也, 丸山 智, 山崎 学, Babkair Hamzah, 程 瑠, 朔 敬: 口腔天疱瘡はデスマグレイン 3 と IgG4 の点状共局在様式から病理組織診断でも確定できる. 第 25 回日本臨床口腔病理学会総会・学術大会, 2014 年 8 月 27-29 日, 新潟日報ホール(新潟県・新潟市).

Abé T, Maruyama S, Yamazaki M, Babkair H, Cheng J, Saku T: Orthokeratinization-related factors in the oral dysplasia squamous cell carcinoma sequences. 17th International Congress on Oral Pathology and Medicine, May 25-30, 2014, Istanbul (Turkey).

丸山 智, 山崎 学, 阿部達也, 程 瑠, 朔 敬: 腺様嚢胞癌細胞の転移: KGF シングルによる細胞増殖性と遊走性の相反的制御機構. 第 68 回日本口腔科学学会学術集会, 2014 年 5 月 7-9 日, 京王プラザホテル(東京都).

山崎 学, 程 瑠, 丸山 智, 阿部達也, 朔 敬: 口腔扁平上皮癌

細胞において MFG-E8 は同種死細胞処理だけでなく腫瘍進展にも関与している. 第 68 回日本口腔科学学会学術集会, 2014 年 5 月 7-9 日, 京王プラザホテル(東京都).

丸山 智, 山崎 学, 阿部達也, Babkair Hamzah, 程 瑠, 朔 敬: 唾液腺多形性腺腫由来 SM-AP 細胞の増殖は低酸素応答性パールカン合成に依存している. 第 103 回日本病理学会総会 2014 年 4 月 24-26 日, 広島国際会議場(広島県・広島市).

山崎 学, 程 瑠, 丸山 智, 阿部達也, 朔 敬: 口腔扁平上皮癌細胞における MFG-E8 発現の意義: 過剰発現細胞系による解析. 第 103 回日本病理学会総会, 2014 年 4 月 24-26 日, 広島国際会議場(広島県・広島市).

阿部達也, 丸山 智, Essa Ahmed, Babkair Hamzah, 山崎 学, 程 瑠, 朔 敬: 扁平上皮癌シークェンスにおける正角化関連分子の発現動態. 第 103 回日本病理学会総会, 2014 年 4 月 24-26 日, 広島国際会議場(広島県・広島市).

阿部達也, 丸山 智, Essa Ahmed, Babkair Hamzah, 程 瑠, 朔 敬: 口腔扁平苔癬のいわゆるシバット小体における細胞死関連因子の検討. 第 24 回日本臨床口腔病理学会総会・学術大会, 2013 年 8 月 28-30 日, 日本大学理工学部 1 号館 CST ホール(東京都).

程 瑠, 丸山 智, 阿部達也, 山崎 学, 朔 敬: 口蓋腫瘍. 第 24 回日本臨床口腔病理学会総会・学術大会, 2013 年 8 月 28-30 日, 日本大学理工学部 1 号館 CST ホール(東京都).

山崎 学, 程 瑠, 丸山 智, 阿部達也, 池田順行, 永田昌毅, 高木律男, 西山秀昌, 林 孝文, 朔 敬: 口腔底腫瘍. 第 24 回日本臨床口腔病理学会総会・学術大会, 2013 年 8 月 28-30 日, 日本大学理工学部 1 号館 CST ホール(東京都).

丸山 智, 山崎 学, 阿部達也, 櫻井博理, 下山泰明, 程 瑠, 朔 敬: 下顎腫瘍. 第 24 回日本臨床口腔病理学会総会・学術大会, 2013 年 8 月 28-30 日, 日本大学理工学部 1 号館 CST ホール(東京都).

丸山 智, 山崎 学, 阿部達也, 程

- ・ 朔 敬：唾液腺多形腺腫細胞における低酸素応答性の細胞外基質合成 .第 102 回日本病理学会総会，2013 年 6 月 6-8 日，ロイトン札幌(北海道・札幌市).
- ・ Essa Ahmed, 山崎 学, 丸山 智, 阿部 達也, Babkair Hamzah, 程 瑠, 朔 敬：Stromal macrophages in oral squamous cell carcinoma. 第 102 回日本病理学会総会，2013 年 6 月 6-8 日，ロイトン札幌(北海道・札幌市).
- ・ 山崎 学, 程 瑠, 丸山 智, 阿部 達也, 朔 敬：MFG-E8 は口腔扁平上皮癌の進展と死細胞貪食を促進する .第 102 回日本病理学会総会，2013 年 6 月 6-8 日，ロイトン札幌(北海道・札幌市).
- ・ 阿部 達也, 丸山 智, Essa Ahmed, Babkair Hamzah, 山崎 学, 程 瑠, 朔 敬：口腔扁平上皮癌の側方進展界面における細胞死 .第 102 回日本病理学会総会，2013 年 6 月 6-8 日，ロイトン札幌(北海道・札幌市).
- ・ 丸山 智, 山崎 学, 阿部 達也, 程 瑠, 朔 敬：口腔扁平上皮癌の浸潤を契機とした細胞外基質産生の実質細胞から間質細胞へのスイッチング機構 .第 71 回日本癌学会総会，2012 年 9 月 19-21 日，ロイトン札幌(北海道・札幌市).
- ・ 丸山 智：学会奨励賞受賞講演 .第 23 回日本臨床口腔病理学会総会・学術大会，2012 年 8 月 29-31 日，東京医科歯科大学 M&D タワー鈴木章夫記念講堂(東京都).
- ・ 丸山 智：病理診断における免疫組織化学的検討-新潟大学での取り組み-. 第 23 回日本臨床口腔病理学会総会・学術大会，2012 年 8 月 29-31 日，東京医科歯科大学 M&D タワー鈴木章夫記念講堂(東京都).
- ・ 丸山 智, 程 瑠, 山崎 学, 朔 敬：口腔扁平上皮癌-間質線維芽細胞の共培養系を用いたパールカン生合成転換機構の解明 .第 101 回日本病理学会総会，2012 年 4 月 26-28 日，京王プラザホテル(東京都).

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：

発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

丸山 智 (MARUYAMA, Satoshi)
新潟大学・医歯学総合病院・講師
研究者番号：30397161

(2) 研究分担者

阿部 達也 (ABE, Tatsuya)
新潟大学・医歯学総合病院・レジデント
研究者番号：70634856

山崎 学 (YAMAZAKI, Manabu)
新潟大学・医歯学系・助教
研究者番号：10547516

程 瑠 (CHENG, Jun)
新潟大学・医歯学系・准教授
研究者番号：40207460

朔 敬 (SAKU, Takashi)
新潟大学・医歯学系・教授
研究者番号：40145264

(3) 連携研究者

なし