

令和 2 年 6 月 28 日現在

機関番号：37111

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K11866

研究課題名(和文) 癌関連マクロファージを介した血管新生因子CCN2のリンパ管新生制御機構の解明

研究課題名(英文) Elucidation of lymphangiogenic regulatory mechanism of angiogenic factor CCN2 through tumor-associated macrophage

研究代表者

近藤 誠二 (Kondo, Seiji)

福岡大学・医学部・教授

研究者番号：10432634

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：マウス初代培養リンパ管内皮細胞(Lymphatic endothelial cell; LEC)を使用し、CCN2遺伝子及びタンパク質発現量を確認したところ、LECでCCN2遺伝子発現の増加を認めた。低転移性および高転移性の2種類の皮膚悪性黒色腫細胞株を用い、舌移植、頸部リンパ節転移モデルマウスを作製し舌原発腫瘍と頸下リンパ節の免疫組織学的検索を行なった。その結果、両腫瘍細胞とも原発、転移巣におけるCCN2発現、また癌関連マクロファージにおける発現について差異は認められなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

悪性腫瘍のリンパ節転移はリンパ管新生が重要な役割を果たしている。リンパ管内皮細胞株でCCN2が発していることが確認され、リンパ管新生因子としてのCCN2の関連性が示唆された。このため、低転移性および高転移性の2種類の皮膚悪性黒色腫細胞株を用い、舌移植、頸部リンパ節転移モデルマウスを作製し舌原発腫瘍と頸下リンパ節の免疫組織学的検索を行なった。両腫瘍細胞とも原発、転移巣におけるCCN2発現、また癌関連マクロファージにおける発現について差異は認められなかった。CCN2は細胞レベルではリンパ管新生への関連が疑われたが、生体内リンパ管新生における単独制御因子としては最重要でないかもしれない。

研究成果の概要(英文)：As this research investigated the expression of CCN2 in both mRNA and protein levels by utilizing lymphatic endothelial cells, its result indicated an increase in the expression of CCN2 mRNA in lymphatic endothelial cells (LEC). For further research, by creating a mouth model based on bearing established different metastatic potential melanoma cell lines xenografts, this research investigated an involvement of CCN2 expression for vivo lymph angiogenesis modulating the functional properties of tumor associated with macrophages (TAM) with the mouth model. As a result of our research, we detected no difference in the expression of CCN2 not only in immunohistochemical staining of primary nest, tongue and metastatic lymph nodes, but also the tumor microenvironment infiltrated TAM.

研究分野：医歯薬学

キーワード：リンパ管新生

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

頭頸部領域に発生する非上皮性悪性腫瘍のひとつに悪性黒色腫がある。メラノサイト由来の悪性腫瘍で、頭頸部領域では稀な組織型であるが、鼻、副鼻腔、口腔粘膜に発生する。治療法は手術療法が基本であり、放射線療法、化学療法の効果は限定的である。このため、一般的な治癒率は30%を切ると言われ、予後不良な疾患である。治療抵抗性の理由については、悪性度の高さ、即ち局所再発と転移率の多さが関係していると言われている。頭頸部領域は脳、眼球、頸動脈などの重要臓器が近接し、解剖学的制約から十分な安全域をつけて切除する事が困難な場合が多い。悪性黒色腫は、切除断端に腫瘍細胞を認めなくても局所再発が多く認められるため、切除方法については、拡大手術が理想の手術と言われるが、こと頭頸部領域に発生した悪性黒色腫においては、その手術法の選択には限界がある。また、現在、多くの上皮性悪性腫瘍では腫瘍細胞がリンパ管を介して所属リンパ節に転移し、その後遠隔臓器へ転移する機序が知られているが、悪性腫瘍の原発巣において、既存のリンパ管から新たなリンパ管が形成、即ちリンパ管新生が生じた後、所属リンパ節への転移が促進される機序が最初に示されたのは悪性黒色腫である。最近では癌微小環境において、リンパ管の拡張とともに炎症細胞、免疫担当細胞の浸潤・集積が見られ、これらの支持細胞が発現する様々なサイトカインがリンパ管新生を正負に制御していることが明らかにされつつある。例えば、癌間質へ動員されてくる炎症細胞の1つであるマクロファージは癌関連マクロファージ(tumor-associated macrophage; TAM)と呼ばれ、腫瘍リンパ管新生に重要な Vascular endothelial growth factor (VEGF)-C/D を産生して、その受容体 VEGFR3 とともにリンパ管新生を促進する。リンパ管形成機序として内皮細胞の発芽と過形成が促進され、その際に転写遺伝子 Prox-1 が活性化され、リンパ管内皮細胞のマーカーである Podoplanin やリンパ管壁内腔表面にヒアルロン酸レセプターである LYVE-1 を発現するようになる。このように癌微小環境におけるリンパ管新生の制御機構を分子レベルで明らかにすることは、癌浸潤転移の制御機構の解明と新たな治療法開発のための鍵となる。

結合組織成長因子 (CTGF/CCN2) は90年代初頭にその存在が確認された成長因子で、内皮細胞をはじめ複数の細胞種において、血管形成や骨形成など多様な生物学的作用を有している。中でも血管新生作用は VEGF と比較して遜色ない作用を有する事が知られている。申請者は、腫瘍血管新生因子としての CCN2 に注目し、低酸素下遺伝子発現制御機構の探索を行ってきた。その結果 *ccn2* mRNA の3'側非翻訳領域(3'-UTR)上流に遺伝子発現抑制性 element を発見し、その領域に細胞特定因子 GAPDH が結合することで低酸素下 *ccn2* mRNA の安定性を増大させていることを報告した。しかしながら、VEGF のアナログである CCN2 がリンパ管新生においてどのような役割を果たしているのか全く不明である。上述した背景から、VEGF 同様、CCN2 もリンパ管内皮細胞において Prox-1 転写因子発現に関係し、内皮細胞の発芽と過形成に影響を及ぼしてリンパ管新生を正負に制御していることが考えられる。また、癌細胞自身が発現する CCN2 ばかりでなく、癌微小環境における支持細胞 TAM が CCN2 を発現している可能性もある。これら制御機構の解明はとりもなおさず新規リンパ管新生阻害剤開発に繋がる可能性があった。このため CCN2 の TAM を介したリンパ管新生における分子生物学的および病理学的意義の解明に着手した。

2. 研究の目的

腫瘍血管新生因子 CCN2 が支持細胞の1つである癌関連マクロファージ(tumor-associated macrophage; TAM)から産生され、リンパ管内皮細胞で発現している転写因子 prox-1 を始めとして、リンパ管マーカーである podoplanin、LYVE-1 の発現誘導を介して、リンパ管新生を主導的に制御しているか明らかにする。リンパ管新生制御因子としての CCN2 の分子的背景・機構の解明という切り口から、新規癌治療法としてリンパ管新生阻害剤の開発を目的とする。

3. 研究の方法

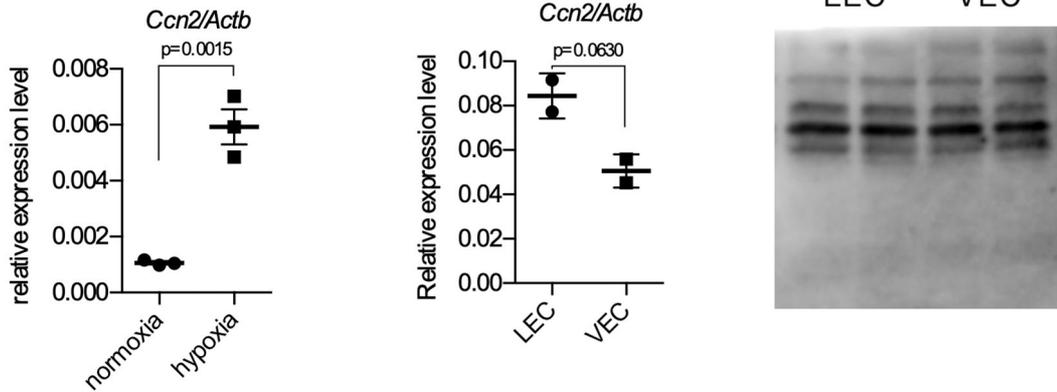
マウス皮膚悪性黒色腫細胞株を用い、悪性度による CCN2 の発現差異や細胞周期に応じた変化等を分子生物学的手法で検討した後に、移植・転移モデルを使用して組織中の癌細胞や間質の支持細胞、即ち TAM を同定し、リンパ管新生関連遺伝子の組織学的検索を行なう。また、マウス初代培養リンパ管内皮細胞、マクロファージなどの癌支持細胞株を使用して CCN2 添加実験を始め、遺伝子導入・機能解析を行なった後に、*vivo* での新規癌治療法として CCN2 リンパ管新生阻害剤の開発を検討する。

4. 研究成果

リンパ管新生において主役であるリンパ管内皮細胞が、そもそも CCN2 を発現しているか検討した。【方法】マウス初代培養リンパ管内皮細胞 (lymphatic endothelial cell ; LEC) および血管内皮細胞 (vascular endothelial cell ; VEC) を培養後、CCN2 遺伝子及びタンパク質発現量を quantitative real-time PCR 法、Western blotting 法で解析した。

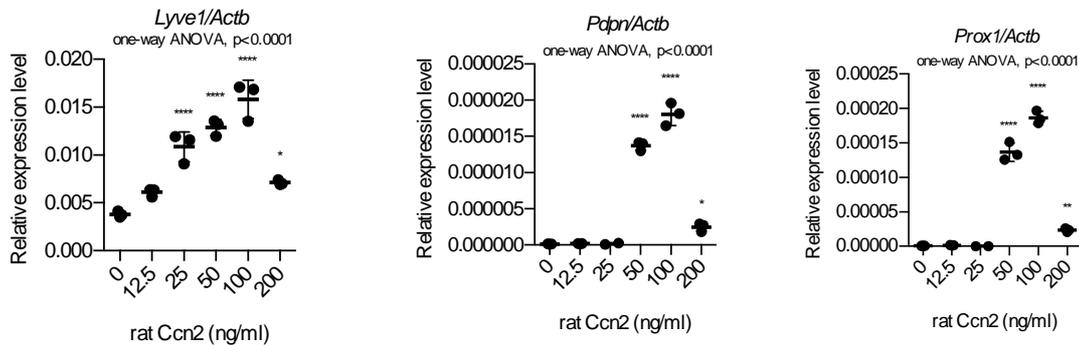
【結果】LEC では24時間後、CCN2 遺伝子発現量は VEC と同程度であった。そして CCN2 タンパク質の発現量も同程度であった。In vivo における癌微小環境においてよく観察される低

酸素状況を模倣した実験的低酸素状況下に LEC を曝露したところ、酸素正常状態に比べ CCN2 遺伝子発現量は 24 時間後、相対発現量約 6 倍に増加した。

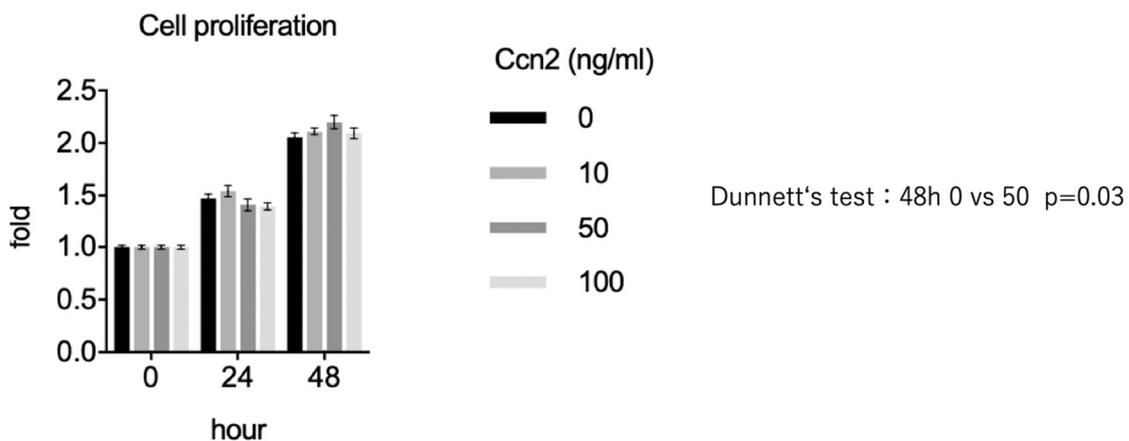


次に、LEC における CCN2 添加によるリンパ管マーカーの遺伝子発現量の変化を確認した。

【方法】LEC にリコンビナント CCN2 (rCCN2) を 100ng/ml まで濃度を振って添加、3 時間後に RNA を回収し、Prox-1、podoplanin、LYVE-1 の各リンパ管マーカーの遺伝子発現の変化を quantitative real-time PCR 法にて解析した。【結果】各マーカー全てにおいて CCN2 添加濃度 50ng/ml にて有意差を持って遺伝子発現増大を認めた。Relative expression level は、それぞれ約 2 倍、2.4 倍、4 倍遺伝子発現増大を認めた。



また LEC の細胞増殖能に対する CCN2 の作用を確認した。【方法】LEC に rCCN2 100ng/ml を添加し Cell Counting Kit (CCK) -8 を用いて 24, 48, 72 時間後に細胞増殖試験を行った。【結果】48 時間後に約 2 倍の細胞増殖の促進を認めた。



in vitro において CCN2 による LEC でのリンパ管マーカー発現増強、リンパ管新生の促進が示唆されたため、in vivo における検討を行った。【方法】ATCC 配給 B16-F1 (低転移性) および -10 (高転移性) の 2 種類のマウス皮膚悪性黒色腫細胞株を、正常免疫機構をもった C57BL/6J マウスへそれぞれ移植し悪性黒色腫転移モデルを作成した。当初は背部皮下への移植モデルの使用を検討、実施したが、頭頸部領域に発生した悪性黒色腫を再現するため腫瘍細胞の移植を舌へおこない、顎下リンパ節への転移モデルを確立することとした。舌への細胞移植は、全身麻酔下で 10^5 cell, 10^6 cell の細胞を 50 μ L の生理食塩水に希釈し、29G 針で刺入し投与した。腫瘍生着後、B16-F1 および -10 それぞれのモデルマウスにおいて、経日的な体重減少、舌原発腫瘍サイズを測定した。【結果】体重減少については、B16-F1 および -10 の両モデルマウス共に 10^5 cell では移植後 11 日目、 10^6 cell では移植後 6 日目から体重減少を認めた。具体例には、 10^5 cell では移植後 15 日目まで、B16-F1 では 24.2g 17.0g、B16-F10 では 24.3g 17.5g に減少した。 10^6 cell では移植後 11 日目まで、B16-F1 では 24.5g 15.7g B16-F10 では 22.4g 14.5g に減少した。舌原発腫瘍の直径は、 10^5 cell の場合は B16-F1 で 4.4mm、B16-F10 では 4.0mm、 10^6 cell の場合は B16-F1 で 4.5mm、B16-F10 では 4.3mm であり、両者の腫瘍径の変化に明らかな差は認めなかった。

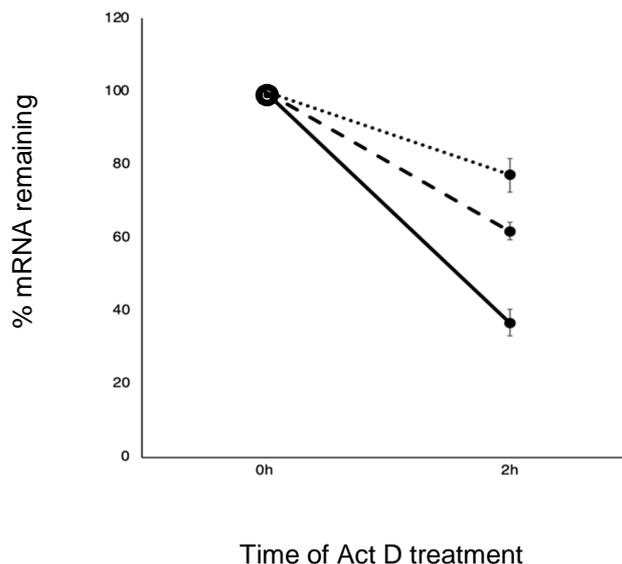
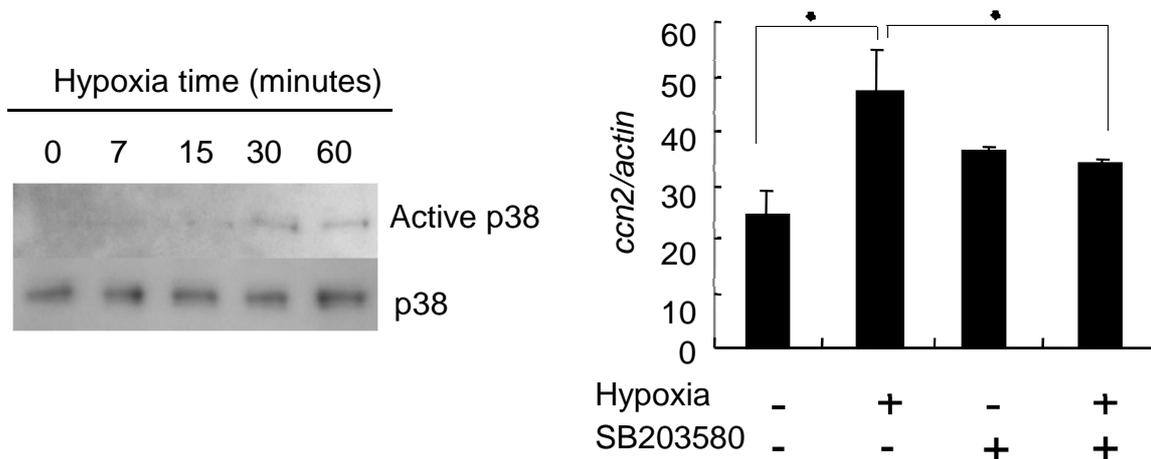
腫瘍細胞移植後 2 週間目に舌原発腫瘍と顎下リンパ節を摘出し、免疫組織学的に CCN2 の発現有無と発現パターン、および局在性の確認を行った。さらに、in vivo における抗 CCN2 抗体 (Anti CCN2/CTGF Module1, Monoclonal Antibody) 投与によるリンパ節転移抑制効果の検討を行った。【方法】B16-F1 もしくは -10 を舌へ移植し担癌状態としたマウスを作成した。移植は上述した通りで行い、腫瘍細胞移植直後から、抗 CCN2 抗体を total 12 μ g/body (2 μ g ずつ計 6 回、移植直後から day0, 2, 4, 7, 9, 11 と隔日投与した) を頸部皮下 (sc 群) もしくは腹腔内 (ip 群) へ投与し、移植 2 週間後に剖検を行った。【結果】剖検を行ったところ、2/3 の個体で顎下リンパ節に肉眼所見での黒色変化を認め、周囲組織との癒着はないものの頸部リンパ節転移を惹起していた。TAM は腫瘍塊が形成された周囲浸潤組織に広範囲に確認された。しかしながら、CCN2 の発現については、in vitro でのリンパ管新生に関する関連性をうかがわせる結果とは相反していた。すなわち、低転移性、高転移性いずれの細胞株移植組織、転移リンパ節組織において CCN2 の明らかな高発現が確認できなかった。両細胞株が CCN2 を発現していることは間違い無いため、高発現はなくとも、抗体薬によるリンパ管新生阻害やリンパ節転移抑制効果が認められる可能性を検討するために、CCN2 抗体投与を行った。しかしながら、リンパ節転移抑制効果については、腫瘍細胞移植のみを行った群と比較し sc 群、ip 群共に、両細胞株移植群ともに明らかな転移抑制効果はみられなかった。

in vitro で示唆された CCN2 による LEC でのリンパ管マーカー発現増強が確認されたのは事実であるため、CCN2 によるリンパ管新生時に関与するシグナル伝達経路の一端を検討することとした。現在のところ CCN2 に対する特定の受容体は発見されていないが、CCN2 が誘導されるためのシグナル経路は複数の伝達経路に制御されている。軟骨細胞の増殖・分化時ではあるが、ERK1/2 や p38 MAPK だけでなく、protein kinase C (PKC)、phosphatidylinositol 3 kinase (PI3K)、protein kinase B (PKB) などが関与していることが報告されている (Yoshimichi *et al* Bone 2006)。【方法】LEC を用いて、rCCN2 (100ng/ml) を添加し、刺激後の複数のシグナル伝達 (ERK1/2, p38, JNK, AKT, NF B) を 30 分後まで確認した。シグナル伝達経路のリン酸化発現は Western blotting 法で検討した【結果】CCN2 を添加で、ERK1/2 のリン酸化を有意差を持って認めた。相対発現量は 15 分後に 1.6 倍のリン酸化を認めた。JNK, AKT, NF B のリン酸化は認めなかった。

腫瘍血管新生時のシグナル伝達も念のために確認した。軟骨組織は生理的に乏血管性組織であり、軟骨細胞は低酸素環境下に置かれていると想像される。腫瘍組織の微小環境も、急激な腫瘍増殖から血管新生が追いつかず、低酸素環境下であると言われている。このため CCN2 を発現している悪性軟骨肉腫細胞株を用いて実験的低酸素曝露することにより in vivo 状態を模倣し、CCN2 の低酸素誘導時におけるシグナル伝達について検討した。

【方法】軟骨肉腫細胞株 HCS-2/8 を用いて、低酸素下 CCN2 発現誘導を quantitative real-time PCR 法で検討した。主要シグナル伝達経路 Mitogen Activated Protein Kinase (ERK1/2, p38, JNK) のタンパク発現を Western blotting 法で検討した後、p38 MAPK 阻害剤を添加して *ccn2* mRNA の分解速度を検討した。

【結果】低酸素下 *ccn2* mRNA レベルは、通常酸素下に比べて 6 時間で約 2 倍に上昇した。低酸素曝露は主要シグナル伝達経路の内、p38 MAPK のリン酸化を亢進させた。低酸素下 *ccn2* mRNA の増加は p38 MAPK 阻害剤のみによって阻害された。また p38 MAPK 経路阻害剤存在下で低酸素時 *ccn2* mRNA の安定性が減少していた。以上より *ctgf* の低酸素誘導には少なくとも p38MAPK の系が活性化され、*ccn2* mRNA 転写後調節に p38 MAPK 経路が関与している可能性が考えられた。



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 12件）

1. 著者名 Hiroaki Miyazaki, Ryou-u Takahashi, Marta Prieto-Vila, Yumi Kawamura, Seiji Kondo, Tatsuo Shirota, Takahiro Ochiya	4. 巻 474
2. 論文標題 CD44 exerts a functional role during EMT induction in cisplatin-resistant head and neck cancer cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 1669-1687
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1042/BCJ20160942	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 Kyoichi Narihira, Akiko Watanabe, Hong Sheng, Hitomi Endo, Loreto B. Feril, Yutaka Irie, Koichi Ogawa, Seyede Moosavi-Nejad, Seiji Kondo, Toshihiro Kikuta, Katsuro Tachibana	4. 巻 26
2. 論文標題 Enhanced cell killing and apoptosis of oral squamous cell carcinoma cells with ultrasound in combination with cetuximab coated albumin microbubbles	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Drug Targeting	6. 最初と最後の頁 278-288
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/1061186X.2017.1367005	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 Yasuharu Enomoto, Hiroaki Nakatani, Seiji Kondo, Takashi Kasai, Yoshiyuki Tsuchiya	4. 巻 48
2. 論文標題 Drug-induced oral lichenoid reaction during nivolumab therapy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery	6. 最初と最後の頁 488-491
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ijom.2018.07.025	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 Kosuke Kato, Yoshiki Mukudai, Hiromi Motohashi, Chihiro Ito, Shinnosuke Kamoshida, Toshikazu Shimane, Seiji Kondo, Tatsuo Shirota	4. 巻 50
2. 論文標題 Opposite effects of tumor protein D (TPD) 52 and TPD54 on oral	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 International Journal of Oncology	6. 最初と最後の頁 1634-1646
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3892/ijo.2017.3929	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 Hiromi Motohashi, Yoshiki Mukudai, Chihiro Ito, Kosuke Kato, Toshikazu Shimane, Seiji Kondo, Tatsuo Shiota.	4. 巻 474
2. 論文標題 Tumor protein D52 expression is post-transcriptionally regulated by T-cell intercellular antigen (TIA) 1 and TIA-related protein via mRNA stability	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Biochemical Journal	6. 最初と最後の頁 1669-1687
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1042/BCJ20160942	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 Chihiro Ito, Yoshiki Mukudai, Masakatsu Itose, Kosuke Kato, Hiromi Motohashi, Toshikazu Shimane, Seiji Kondo, Tatsuo Shiota.	4. 巻 Article ID 6014278
2. 論文標題 Tumor proteins D52 and D54 have opposite effects on the terminal differentiation of chondrocytes	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 BioMed Research International	6. 最初と最後の頁 1-11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1155/2017/6014278	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 Aya Yoshino, Mika Seto, Ryosuke Mano, Ryosuke Kita, Shintaro Ishida, Naoko Aoyagi, Tomoki Shimamura, Seiji Kondo	4. 巻 31
2. 論文標題 Rectal administration of midazolam plus ketamine as conscious sedation for injured paediatric patients requiring Oral surgery	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology	6. 最初と最後の頁 241-244
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1016/j.ajoms.2019.01.005	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 Shintaro Ishida, Kyoichi Narihira, Ryosuke Kita, Aya Yoshino, Naoko Aoyagi, Toshihiro Ohgawara, Tomoki Shimamura, Seiji Kondo	4. 巻 46
2. 論文標題 Application of Multiple Clinical Tools, qSOFA Criteria, CECT Assessment, and Flynn's Inflammatory Scoring Systems for Diagnosis and Management in a Case with Deep Neck Infection of Odontogenic Origin	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Medical Bulletin of Fukuoka University	6. 最初と最後の頁 85-90
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Mika Seto, Ryosuke Kita, Seiji Kondo	4. 巻 45
2. 論文標題 Sedation with dexmedetomidine in elderly patients during dental surgery: A retrospective case series	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons	6. 最初と最後の頁 152-157
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5125/jkaoms.2019.45.3.152.	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 Mika Seto, Ryosuke Kita, Shintaro Ishida, Seiji Kondo	4. 巻 30
2. 論文標題 White coat hypertension in wee-controlled hypertensives during dental surgery -A case series	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oral Science International	6. 最初と最後の頁 161-165
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1002/osi2.1059	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 Masayasu Hirase, Ryosuke Kita, Mika Seto, Toshihiro Kikuta, Seiji Kondo	4. 巻 46
2. 論文標題 Effect of anterior displacement of the chin on pharyngeal airway morphology in skeletal class III malocclusion patients treated with orthognathic surgery	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Medical Bulletin of Fukuoka University	6. 最初と最後の頁 75-83
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Aya Yoshino, Shiho Hashiguchi, Ryosuke Mano, Seiji Kondo, Satoshi Kubota, Masaharu Takigawa	4. 巻 in press
2. 論文標題 Hypoxic induction of CCN2 mRNA through p38 MAP kinase activation in the human chondrosarcomaderived cell line, HCS-2/8	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oral Science International	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/osi2.1076	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 -

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 近藤誠二
2. 発表標題 口腔衛生状態と循環器疾患の関連性
3. 学会等名 第3回臨床研究・医療倫理研究会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 近藤誠二
2. 発表標題 口腔と全身疾患
3. 学会等名 第79回福岡大学医学会79回例会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田中志保，四倉秀一，成平恭一，平瀬正康，喜多涼介，瀬戸美夏，近藤誠二，喜久田利弘
2. 発表標題 歯性上顎洞炎から脳膿瘍をきたした1例
3. 学会等名 口腔外科学会九州支部学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 真野亮介，喜多涼介，瀬戸美夏，近藤誠二，喜久田利弘
2. 発表標題 注腸鎮静法を用いた顎顔面外傷患児の外傷治療の臨床統計とその概要
3. 学会等名 第19回日本口腔顎顔面外傷学会総会・学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 喜多涼介, 近藤誠二, 真野亮介, 喜久田利弘
2. 発表標題 下顎骨粉碎骨折に対し骨縫合ユニット化を介して整復術を行った2例
3. 学会等名 第19回日本口腔顎顔面外傷学会総会・学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 近藤誠二
2. 発表標題 二次的顎裂部骨移植術について
3. 学会等名 第64回西日本歯科矯正学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中澤遼太, 吉野 綾, 喜多涼介, 瀬戸美夏, 近藤誠二
2. 発表標題 細胞診を契機として診断に至った口腔内に発生した悪性リンパ腫の一例
3. 学会等名 第87回日本口腔外科学会九州支部学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岩下由紀, 喜多涼介, 吉野 綾, 瀬戸美夏, 近藤誠二
2. 発表標題 造血幹細胞移植後の慢性GVHD患者に発症した舌腫瘤の一例
3. 学会等名 第52回NPO法人日本口腔科学会九州地方部会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 CCN Proteins Analysis of Posttranscriptional Regulation of CCN Genes	4. 発行年 2017年
2. 出版社 Springer protocols	5. 総ページ数 576
3. 書名 Methods in Molecular Biology	

〔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	小玉 正太 (kodama shouta) (90549338)	福岡大学・医学部・教授 (37111)	