

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 5 日現在

機関番号：31201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26462823

研究課題名(和文) 骨髄由来フィブロサイトと口腔癌細胞との相互作用による癌の悪性化機構の解明

研究課題名(英文) Bone marrow-derived fibrocytes and/or macrophages interact with oral cancer cells and stimulate the malignant progression of cancer cells

研究代表者

客本 齊子 (Kyakumoto, Seiko)

岩手医科大学・歯学部・准教授

研究者番号：90118274

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：癌の性状に影響を及ぼすとされる癌ニッチを構成する種々の細胞間の相互作用について検討した。骨髄(骨髄細胞)から誘導された血球系細胞(Lin+細胞)は、同じく骨髄から誘導された間葉系幹細胞により免疫抑制/抗炎症性マクロファージ(M<sub>2</sub>)すなわちM2-M<sub>2</sub>に分化誘導された。MSCは自身の分泌するマクロファージコロニー刺激因子(M-CSF)を介して未分化のM2-M<sub>2</sub>前駆細胞の増殖を促進させた。さらにM2-M<sub>2</sub>前駆細胞との細胞間結合を介してM2-M<sub>2</sub>へと分化誘導した。この結合には前駆細胞上のLFA-1とMSCのICAM-1が関与し、かくして、M2-M<sub>2</sub>が癌の悪性化に関わる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Cell-cell interactions among the cells consisting cancer cell niche was investigated. Bone marrow-derived lineage-positive (Lin+) blood cells proliferated and differentiated into immunosuppressive/anti-inflammatory macrophage (M<sub>2</sub>), M2-M<sub>2</sub>s, by cooperation with the bone marrow-derived mesenchymal stem cells (MSCs) under hypoxic condition: MSCs not only promoted proliferation of undifferentiated M2-M<sub>2</sub>s, pre-M2-M<sub>2</sub>s, in the Lin+ fraction via a proliferative effect of the MSCs-secreted macrophage colony-stimulating factor, but also promoted M2-M<sub>2</sub> polarization of the pre-M2-M<sub>2</sub>s through cell-to-cell contact with the pre-M2-M<sub>2</sub>s. The inhibitory experiments using the neutralizing antibodies and the adhesion molecule inhibitors suggested that the cell-to-cell adhesion through LFA-1 on pre-M2-M<sub>2</sub>s and ICAM-1 on MSCs was supposed to promoted the M2-M<sub>2</sub> polarization. Thus, in the cancer niche, the induced M2-M<sub>2</sub>s seemed to implicate in the progressive transformation of the oral cancer cells.

研究分野：口腔生化学

キーワード：癌細胞 ニッチ マクロファージ 免疫抑制 接着 マクロファージコロニー刺激因子 M2-マクロファージ

## 1. 研究開始当初の背景

癌の発生と進展過程において「癌と間質の相互作用」は重要であり、近年、分子生物学的手法を用いて癌細胞を取り巻く微小環境を構成する因子、すなわち間質細胞、炎症・免疫細胞、血管新生、増殖因子やサイトカインなどの癌細胞へおよび影響について多くの報告がなされ、これを裏付けてきた。これら癌を取り巻く因子は、癌幹細胞を含む癌細胞の生存や分裂のニッチとして癌細胞と関わりながらその生存、増殖、さらには浸潤や転移をも制御している。癌細胞ニッチとして知られる種々の細胞のうち、cancer-associated fibroblast (CAF)については、腫瘍血管新生など癌の進展を促進させる作用が明らかとなり、また網羅的発現解析によりその特性が徐々に明らかになってきている。しかしその一方で、CAFの由来は明らかではなく、また fibroblast との明確な区別化もされてなく未だ多くが不明である。

また、骨髄由来間葉系幹細胞 (bone marrow-derived MSC: BMMSC)が同様に癌細胞ニッチに存在し癌の増殖、浸潤、転移などといった特性に影響を与えるとされるが、そのメカニズムについては未だ多くが不明である。一般に、MSC は癌の微小環境へリクルートされる。そこで癌ニッチとして癌の進展をサポートするメカニズムについては、MSC の産生するインターロイキンやケモカインによるものとするほか MSC と癌細胞の直接の相互作用によるものとするなど多くの報告がある。こうした中、最近、癌ニッチに存在し、癌細胞によって教育された MSC がマクロファージ/単球をリクルートさせ癌の増殖を著しく促進させるとの報告がなされた (Ren et al. Cell Stem Cell, 11:812-824 (2012))。また、Ren らはこの報告の中で、癌細胞によって教育された MSC の分泌するケモカイン CCR-ligand とマクロファージ/単球の発現するレセプター CCR2 の相互作用の結果マクロファージから分泌される液性因子、TNF $\alpha$  により引き起こされるものであること、また、BM-MSC を TNF $\alpha$  で刺激することにより *in vitro* においてこの効果が mimic されるとともに、種々の培養癌細胞 (lymphoma, melanoma, breast carcinoma) に対して同様に効果的であることを報告した。

一方、これまでの多くの研究から、フィブロサイトはマクロファージ/単球系の細胞であり、これら血球系細胞と同様に循環血 (末梢血) 中に存在し、組織に損傷があると、局所にリクルートされ、infusion により損傷部位に集積し間葉系細胞に分化するとともに、MSC と同様に組織の修復や再生に貢献することが明らかとなっている (Reilkoff et al. Nature Rev., 11:427-435 (2011))。また、興味深いことに、このフィブロサイトには CCR2 が発現していることが最近報告された (Sun et al. Am. J. Physiol. Lung Cell Mol Physiol., 300: L341-353 (2011))。このこ

とから、フィブロサイトが MSC とともに癌の微小環境へリクルートされ、そこで多くのケモカインやサイトカインを分泌し癌細胞をリクルート (転移) させ、また局所における癌細胞の増殖、浸潤、血管新生といった特性に影響を与えることが考えられた。上述したようにフィブロサイトが癌ニッチに存在するとの報告はこれまでになく、口腔癌の動態への影響についても全くわかっていない。

## 2. 研究の目的

フィブロサイトの癌組織へのホーミング機構と口腔癌組織の増大・浸潤・転移という一連の悪性化において、フィブロサイトがどのように関わるかについて細胞レベルならびに分子レベルで明らかにする。すなわち、1) フィブロサイトの口腔癌組織へのホーミングに関わるメカニズムを分子レベルで明らかにする。その中で、フィブロサイトホーミングを促進する口腔癌細胞由来液性因子 (ホーミング因子) を同定する。2) フィブロサイトが口腔癌細胞のニッチ細胞になりうるかどうかについて明らかにすることを当初の目的とした。

しかし、研究初年度の結果から、充分量のフィブロサイトの採取ができなかったため、次年度以降は、フィブロサイトの代わりに、フィブロサイトと同様に CCR2 を有して癌ニッチにホーミングされることが推測され、また癌ニッチを構成することが判明しているマクロファージに対象を代えた。これに伴い研究目的も若干変更を行うこととなった。すなわち、マクロファージや間葉系幹細胞 (MSC) が口腔癌局所においてどのように相互作用をしながら存在し、癌の悪性化に関わっているのかについて明らかにするため、3) マクロファージと MSC 間における細胞間の相互作用の様式について接着因子や液性因子が関与する分子機構を明らかにする。さらに、4) 口腔癌 (ヒト扁平上皮癌) における悪性転換 (転移、浸潤能の増加) のメカニズムを明らかにするとともに、この過程に MSC やマクロファージがいかに関与しているのかを調べる。よって、次年度以降からは上記 3)、4) に一部目的を変えて研究を行うこととした。

## 3. 研究の方法

1) td-Tomato 蛍光タンパク質発現トランスジェニックマウスの末梢血ならびに脾臓細胞からフィブロサイト画分を調製しマーカー CD45 とコラーゲンの発現によりフィブロサイトの同定を行った。また、CCR2 抗体を用いて FACS (fluorescence-activated cell sorting) によりフィブロサイトの単離を行った。

2) MSC と単球/マクロファージ (M $\phi$ ) 様細胞が同時に増殖するマウス骨髄由来の初代培養系を樹立した。

3) 細胞の数の確保の難しいフィブロサイトの代わりに、CCR2 陽性でフィブロサイト同様に骨髄からリクルートされ癌ニッチを構

成しているマクロファージ(M<sub>2</sub>)にターゲットを代え、2)で得られるMSCとM<sub>2</sub>様細胞それぞれの細胞由来の因子を明らかにするために、細胞培養上清(コンディションメディア)を回収しLC-MS/MS質量分析を行った。また、細胞からはRNAを調製し、DNAマイクロアレイ解析を行った。

4) MSCとM<sub>2</sub>様細胞間の相互作用によるM2-M<sub>2</sub>の誘導メカニズムの解析を行った。M2化はRT-PCR、フローサイトメトリー、免疫染色法によりM2マーカーの発現解析を行った。接着の解析には、候補とされる接着因子-接着因子受容体の組み合わせに対する阻害剤や中和抗体を用いた。

5) 口腔扁平上皮癌細胞(OSCC)の悪性化の解析はHSC-4を中心として上皮間葉転換(EMT)を誘導するシグナル解析を行った。また、HSC-4の転移、浸潤メカニズムについてもシグナルの解析を行った。

#### 4. 研究成果

##### 1) フィブロサイトのホーミング機構の解析: ホーミング因子MCP-1の同定(初年度)

マクロファージと線維芽細胞の両方の性質をもつ骨髄由来血球性細胞であるフィブロサイトの癌局所へのホーミング機構を、炎症を伴う癌局所を模倣する系として、炎症性サイトカイン処理した顎関節由来の細胞(炎症性サイトカン/ケモカイン刺激した顎関節から採取)を用いて検討した。口腔領域ではフィブロサイトの報告がないため、本研究では特に顎関節由来細胞を用いた。

その結果、フィブロサイトがもつレセプターCCR2のリガンドであるMCP-1の発現が炎症性サイトカイン刺激により有意に上昇した。これにより、局所細胞から分泌されるケモカインMCP-1によりCCR2を有するフィブロサイトが局所にホーミングされることが強く示唆された。そこでマウス脾臓から細胞を採取しディッシュ底面に接着した細胞(adherent spleen cells: ASC)についてCCR2陽性細胞の割合とその性質について詳細に解析を行った。免疫染色法を行った結果、ASC中にはCCR2のほか、CD45とコラーゲンを共発現したフィブロサイト様細胞が検出されたが、その数は少なかった。また、ASCに対しTGF-beta1刺激を行うとalpha-smooth muscle actin陽性の筋線維芽細胞様細胞が増加した。これらの結果より顎関節部位において炎症が起こると、CCR2陽性フィブロサイト様細胞が遊走し分化することで顎関節周囲組織の慢性炎症ならびに線維性病変に関与していることが示唆された。つぎに癌細胞との相互作用を見るためにフィブロサイトをFACSにより単離することを試みたが、マウスを20匹ほどまで数を増やしてみたが、充分量のフィブロサイトを確保することは困難であった。そこで、フィブロサイトと同様にCCR2を有しており、同様なメカニズムで局所にホーミングされるこ

とが推測されるマクロファージにターゲットを変更し、MSCと共に、癌のニッチに及ぼすマクロファージの作用について研究を行うこととした。

##### 2) MSCとM<sub>2</sub>マクロファージ(M<sub>2</sub>)様細胞の共培養系の樹立(初年度)

赤色蛍光タンパク質(td-Tomato)発現マウス(2-3週令)の骨髄細胞をMSC-expansion media(R&D社)を用いて5% O<sub>2</sub>-5% CO<sub>2</sub>下で培養を行うと、通常酸素(20%)下では4継代以上では増殖しなくなるのに対し、低酸素下では10継代を超えても安定的に培養を行うことができた。この共培養系では、シャーレに接着して密に増殖する角形ないしは紡錘形のMSC様細胞と、その周囲あるいは上に結合して旺盛に増殖する接着性の丸みを帯びた血球系細胞様の主として2種類の細胞が見られた。培養系に含まれる細胞の特性を調べるため、血球系マーカー(lineage)

抗体と磁気ビーズ法を用いたLineage(Lin) cell depletion Kit(Miltenyi)を用いて細胞をlineage陽性ならびに陰性細胞(以下Lin+, Lin-)に分離した。それぞれの特性の解析から、Lin-細胞はマウスMSCのマーカーであるSca1, CD90をそれぞれ90%, 71%で発現するとともに骨芽細胞や脂肪細胞に分化しMSCの特徴を有した。一方、Lin+細胞はCD11b(93%)やCD14を発現し、単球/M<sub>2</sub>様の細胞であった。さらに興味深いことに、共培養によりLin+細胞の大半(1継代で70%)がM2-M<sub>2</sub>マーカーのCD206に陽性で、継代が進むにつれ陽性率が増加した(3継代で90%)。この培養系は継代を重ねても安定的に増殖した。かくして、我々はマウス骨髄組織から、低酸素培養下においてMSCとM2マーカー陽性のM<sub>2</sub>系統の細胞(M2-M<sub>2</sub>)を同時に増殖できる初代培養系を樹立できた。

##### 3) M<sub>2</sub>の増殖、生存とM2分化に関わるMSC由来因子の解析(二年目)

上述2)の初代共培養より分離したLin-とLin+細胞を再度培養し回収した細胞よりRNAを回収し、DNAマイクロアレイによりLin-, Lin+にそれぞれ2倍以上発現するリガンド-レセプターの組み合わせを探索するとともに、それぞれの培養上清(CM)を質量分析して関連因子を検索したところ、マイクロアレイにより、SDF-1(CXCL12)-CXCR4とM-CSF-c-fmsの組み合わせが検出された。一方、LC-MS/MS解析の結果、Lin-(MSC)のCM中にM-CSFが検出された。さらに、免疫蛍光染色法によりM-CSFがLin-細胞に、一方、その受容体M-CSFRはLin+細胞に発現が確認された。これらの結果から、本研究では特に、MSCから分泌される、M<sub>2</sub>の増殖・生存や分化に関わるM-CSFに注目した。

##### 4) MSCとM<sub>2</sub>様細胞間の相互作用によるM2-M<sub>2</sub>の誘導メカニズムの解析(二年目~三年目)

MSC由来のM-CSFがいかにして共培養中のM2-M<sub>2</sub>画分の増殖に関わるかを検討した。

M-CSF 受容体インヒビターの GW2580 の添加は明らかに全細胞に対する M2-M の割合を 2% まで減少させたことから、M-CSF が CD206 陽性 M2-M の増殖に不可欠であることが分かった。さらに M-CSF は分離した Lin+細胞に対し、増殖と生存を促進させた。また、分離した Lin-細胞の CM も同様に Lin+細胞の増殖を促進させた。またこれらの効果は阻害剤 GW2580 により阻害された。加えて、M-CSF 添加は CD-206 陽性細胞数には影響せず、総 M 数を増加させること、さらに M-CSF 前処理後に MSC と共培養することで CD206 陽性 M2-M 数を増加させることが明らかになった。これらの結果より、MSC 由来の M-CSF は M2-M の前駆細胞である pre-M2 画分の増殖を促進させることが明らかになった。つぎに、M2 化に対する MSC との接着の効果について、Lin-細胞との接着共培養、非接着共培養を行い、Lin+細胞の単独培養と比較した。この結果、単独培養、非接着共培養(Trans-well)に比較して接着共培養において、Lin+ 細胞における M2 マーカーの CD206 ならびに免疫抑制性サイトカインの IL-10 の発現が m-RNA ならびにタンパク質レベルで高かった。M2 化に及ぼす接着の効果は接着阻害剤と接着分子に対する中和抗体を用いてさらに詳細に検討した結果、Lin-細胞に発現する ICAM1 と Lin+細胞に発現する LEF-1 (ICAM1-R)が M2 化の促進に関与することが明らかになった(成果 2)-4)は英文誌に論文投稿, revise 中)

#### 5) ヒト口腔扁平上皮癌細胞株 (hOSCC) の転移・浸潤とつづく転移巣における癌の定着・増殖に関わるタンパク質の解析とシグナル伝達 (初年度～三年目)

我々はこれまでに、各種 hOSCC 細胞において Transforming growth factor- (TGF-) への応答を調べた結果、応答性の高い細胞として HSC-4 細胞が見いだされた。HSC-4 に TGF- を作用させると上皮-間葉転換 (EMT) が誘導され、間葉系マーカー N-cadherin や vimentin の発現上昇とともに EMT 関連転写因子である Snail や Slug の発現量の増加が見られること、さらに integrin 3 1/FAK 依存的に遊走能の亢進が誘導され、これは転写因子 Slug の仲介により起り、結果として転移の促進に関わっているということを明らかにしてきた (Saitoh A et al., JB 2013)。そこで、本研究では、hOSCC の浸潤能発現機構について検索した。HSC-4 に EMT を誘導する TGF- を作用させ細胞外で発現増大の見たタンパク質を解析したところ、MMP-10 が見いだされた。浸潤能に関与するとされるシグナルを調べたところ、TGF- 処理により non-canonical な Wnt-5b の有意な発現上昇が起ること、Wnt-5b の添加は MMP-10 の発現を増加させることが示された。また、Slug のノックダウンにより Wnt-5b の発現は有意に減少し、Wnt-5b のノックダウンは浸潤能を抑制した。これらの結果から HSC-4 の浸潤能の分

子機構として Slug/Wnt-5b/MMP-10 axis が見いだされた (発表論文)。

一方、癌細胞の転移においては、EMT により移動が可能になった後、転移先での癌細胞の定着と再増殖が重要であり、再び上皮様の性質を獲得する間葉上皮転換 (MET) が必要である。Bone morphogenetic protein (BMP) は MET に関与することが示唆されているので、BMT-2 の MET への作用を検討した。その結果、各種 hOSCC のうち、HSC-4 のみで Smad6 や ID1 といったマーカー遺伝子ならびにタンパク質の有意な応答 (発現増加) が見られた。HSC-4 細胞でさらに BMP-2 の効果を調べたところ、間葉マーカーの N-cadherin の減少と上皮マーカーの cytokeratin9 の発現増加が見られた。またこの作用ならびに BMP シグナル分子である Smad1/9 の発現ならびにリン酸化は TGF- により打ち消された。BMP-2 は細胞機能に対しては、細胞増殖を増大させたが、遊走能には影響を与えなかった。以上より、BMP-2 は、EMT を誘導し転移の促進に関わる TGF- と異なり、EMT ではなくむしろ MET を誘導させること、すなわち、HSC-4 細胞において、BMP-2 は転移先での癌細胞のコロニー形成を誘導し転移癌の定着と伸展に関わる可能性があることを明らかにした (発表論文)。

かくして、本研究により増殖や転移・浸潤機構等のメカニズムがかなり判明した HSC-4 細胞を用いて、今後、nich 細胞となる MSC やマクロファージ (M2-M や TMA) との相互作用ならびに nich 細胞のこれら転移メカニズムへの関与を調べていく予定である。本研究の成果は今後の研究の基盤となるものであり、今後の研究推進に不可欠なものといえる。

#### 5. 主な発表論文等 (雑誌論文)(計 12 件)

Takahiro Chiba, Akira Ishisaki, Seiko Kyakumoto, Toshiyuki Shibata et al., Transforming growth factor-1 suppresses bone morphogenetic protein-2-induced mesenchymal-epithelial transition in HSC-4 human oral squamous cell carcinoma cells via Smad1/5/9 pathway suppression. *Oncology Reports*, 37, 2017, 713-720 DOI:10.3892/or.2016.5338

Suzuki K.\*, Chosa N.\*, Sawada S., Takizawa N. --- and Ishisaki A., Enhancement of anti-inflammatory and osteogenic abilities of mesenchymal stem cells via cell-to-cell adhesion to periodontal ligament-derived fibroblasts. *Stem Cells International*, 2017:3296498, 2017.DOI:10.1155/2017/3296498

Seiji Yokota, Naoyuki Chosa, Seiko Kyakumoto, Hitomichi Kimura et al., ROCK/actin/MRTF signaling promotes

the fibrogenic phenotype of fibroblast-like synoviocytes derived from the temporomandibular joint. *International Journal of Molecular Medicine*, 39, 2017, 799-808  
DOI:10.3892/ijmm.2017.2896  
Masafumi Hino, Masaharu Kamo, Daishi Saito, Seiko Kyakumoto, et al., *Journal of Biochemistry*, 159 (6), 2016, 631-640. DOI:10.1093/jb/mvw007  
Yuko Komatsu, Miho Ibi, Naoyuki Chosa, Seiko Kyakumoto, et al., Zoledronic acid suppresses transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ )-induced fibrogenesis by human gingival fibroblasts possibly through down-regulation of TGF- $\beta$  type I receptor expression. *International Journal of Molecular Medicine*, 38, 2016, 139-147  
DOI:10.3892/ijmm.2016.2582  
Igarashi Y.\*, Chosa N.\*, Sawada S., Kondo H. and Ishisaki A., VEGF-C and TGF- $\beta$  reciprocally regulate mesenchymal stem cell commitment to differentiation into lymphatic endothelial or osteoblastic phenotypes. *International Journal of Molecular Medicine*, 37:1005-1013, 2016. DOI:10.3892/ijmm.2016.2502  
Sawada S.\*, Chosa N.\*, Takizawa N., Yokota J.--- and Ishisaki A., Establishment of mesenchymal stem cell lines derived from the bone marrow of GFP-transgenic mice exhibiting diversity in intracellular TGF- $\beta$  and BMP signaling. *Molecular Medicine Reports*, 13:2023-2031, 2016. DOI:10.3892/mmr.2016.4794  
Mikami T., Miake Y, Bologna-Molina R, Takeda Y: Ultrastructural Analyses of Alveolar Bone in a Patient With Osteomyelitis Secondary to Osteopetrosis: A Review of the Literature. *J Oral Maxillofac Surg.* 74:1584-95, 2016.  
Bologna-Molina R, Takeda Y, Kuga T, Chosa N,--- and Mikami T: Expression of Wilms' tumor 1 (WT1) in ameloblastomas. *J Oral Sci.* 58:407-13, 2016.  
Kuga T, Sasaki M, Mikami T, Miake Yet al., FAM83H and casein kinase I regulate the organization of the keratin cytoskeleton and formation of desmosomes. *Sci. Rep.* 6, 26557, 2016. DOI: 10.1038/srep26557  
Furukawa S.\*, Kuwajima Y.\*, Chosa N., Satoh K.--- Ishisaki A., et al., Establishment of immortalized

mesenchymal stem cells derived from the submandibular glands of tdTomato transgenic mice. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 10:1380-1386, 2015. DOI:10.3892/etm.2015.2700  
Mikami T., Kurose A, Javed F, Takeda Y: Detection of Rare Variant of SS18-SSX1 Fusion Gene and Mutations of Important Cancer-Related Genes in Synovial Sarcoma of the Lip: Gene Analyses of a Case and Literature Review. *J Oral Maxillofac Surg.* 73:1505-15, 2015.

#### 【学会発表】(計 26 件)

千葉高大, 客本齋子、石崎明、加茂政晴、第 39 回日本分子生物学会年会、2016 年 11 月 30 日-12 月 2 日、パシフィコ横浜(横浜市)  
25 鈴木啓太, 帖佐直幸, 滝沢尚希, 客本齋子ら、第 39 回日本分子生物学会年会、2016 年 11 月 30 日-12 月 2 日、パシフィコ横浜(横浜市)  
Toshinari Mikami, (招待講演) Gene analyses of oral tumors and development of a gene diagnosis system, メトロポリタナ自治大学, メキシコ, 2016, 10 月  
Naoki Takizawa, Seiko Kyakumoto, Naoyuki Chosa, Daisuke Sasaki et al., Availability of in vitro-cultured immunosuppressive macrophages for periodontitis treatment, 第 102 回アメリカ歯周病学会共催に本歯周病学会 2016 年大会(国際学会) 2016 年 9 月 10-13 日, サンジエゴコンベンションセンター(米国サンジエゴ市)  
Mikami T., Bologna-Molina R, Kitagawa M, Takata T et al. Heterogeneity of ameloblastoma on cell lines and tissue specimens originated from a single patient. 18th International Congress on Oral Pathology and Medicine, Chennai (India), September, 2016  
客本齋子, 滝沢尚希, 大久保直登, 鈴木啓太ら、第 59 回歯科基礎医学会、2016 年 8 月 24-26 日、札幌コンベンションセンター(札幌市)  
千葉高大、客本齋子、石崎明、加茂政晴、第 59 回歯科基礎医学会、2016 年 8 月 24-26 日、札幌コンベンションセンター(札幌市)  
加茂政晴、樋野雅文、客本齋子、石崎明、第 59 回歯科基礎医学会、2016 年 8 月 24-26 日、札幌コンベンションセンター(札幌市)  
衣斐美歩. ファイブロサイト(線維細胞 fibrocytes) に注目した顎関節病

変発症機構の解明 岩手医科大学歯学会第81回例会(岩手医科大学盛岡)2016年7月14日

Toshinari Mikami, (招待講演) 次世代シーケンスを用いた遺伝子診断, ウルグアイ共和国大学大学院歯学研究科セミナー, ウルグアイ共和国大学, ウルグアイ, 2016, 2月

樋野雅文、齊藤大嗣、帖佐直幸、客本齋子ら、第38回日本分子生物学会年会・第88回日本生化学会合同大会、2015年12月1-2日、神戸ポートアイランド(神戸市)

千葉高大、樋野雅文、柴田敏之、石崎明ら、第38回日本分子生物学会年会・第88回日本生化学会合同大会、2015年12月1-2日、神戸ポートアイランド(神戸市)

鈴木啓太、滝沢尚希、帖佐直幸、客本齋子ら、第38回日本分子生物学会年会・第88回日本生化学会合同大会、2015年12月1-2日、神戸ポートアイランド(神戸市)

Seiko Kyakumoto, Naoki Takizawa, Masaharu Kamo, Noyuki Chosa et al., MSCs educate undifferentiated monocytes/macrophages to the CD206-positive immunosuppressive (M2) macrophages in the coculture of mouse bone marrow cells. BIT's 6<sup>th</sup> World Gene Convention 2015 (国際学会)2015年11月12-15日、(中国、チンタオ市)

客本齋子、滝沢尚希、島杏奈、帖佐直幸ら、第58回歯科基礎医学会、2015年9月1-2日、朱鷺メッセ(新潟市)五十嵐靖之、帖佐直幸、客本齋子、加茂政晴ら、第58回歯科基礎医学会、2015年9月1-2日朱鷺メッセ(新潟)衣斐美歩、堀江沙和、帖佐直幸、吉田茉莉子ら、顎関節部での炎症発症時における周囲組織細胞と血球系細胞との相互作用 第54回日本薬学会東北支部大会(岩手医科大学岩手)2015年9月26日

衣斐美歩、堀江沙和、帖佐直幸、吉田茉莉子ら、顎関節部での炎症発症時における周囲組織細胞と血球系細胞との相互作用 第54回日本薬学会東北支部大会(岩手医科大学岩手)2015年9月26日

滝沢尚希、客本齋子、加茂政晴、帖佐直幸ら、岩手歯学会シンポジウム(招待講演)2015年7月16日、岩手医科大学(盛岡市)

滝沢尚希、客本齋子、大久保直登、帖佐直幸ら、第37回日本分子生物学会、2014年11月25-27日、パシフィコ横浜(横浜市)

21 樋野雅文、齊藤大嗣、客本齋子、帖

佐直幸ら、第87回日本生化学会大会、2014年10月15-18日、国立京都国際会館(福岡市)

22 滝沢尚希、客本齋子、大久保直登、帖佐直幸ら、第57回歯科基礎医学会学術大会、2014年9月25-27日、福岡国際会議場(福岡市)

23 衣斐美歩、堀江沙和、帖佐直幸、吉田茉莉子ら、第57回歯科基礎医学会学術大会、2014年9月25-27日、福岡国際会議場(福岡市)

24 客本齋子、大久保直登、滝沢尚希、帖佐直幸ら、未来医療開発プロジェクトシンポジウム(ポスター部門)2014年8月7-8日、岩手医科大学(岩手県矢巾町)

25 衣斐美歩、大久保直登、堀江沙和、帖佐直幸ら、帖佐直幸、衣斐美歩、加茂政晴ら、未来医療開発プロジェクトシンポジウム(ポスター部門)2014年8月7-8日、岩手医科大学(岩手県矢巾町)

26 Mikami T, Mizuki H, Takeda Y. Synovial sarcoma of the lip, 17th International Congress on Oral Pathology and Medicine, May, 2014, Istanbul, Turkey

[図書](計 0 件)

[産業財産権](計 0 件)

[その他]

ホームページ: 岩手医科大学ホームページ内  
歯学部講座紹介 / 細胞情報科学分野

リンク: [cellbiosignal.jp](http://cellbiosignal.jp)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

客本 齋子 (KYAKUMOTO Seiko)  
岩手医科大学・歯学部・准教授  
研究者番号: 90118274

### (2) 研究分担者

・石崎 明 (ISHISAKI Akira)  
岩手医科大学・歯学部・教授  
研究者番号: 20356439

・衣斐美歩 (IBI Miho)  
岩手医科大学・薬学部・助教  
研究者番号: 30609665

・三上俊成 (MIKAMI Toshinari)  
岩手医科大学・歯学部・准教授  
研究者番号: 40405783

### (3) 連携研究者

大塚 正人 (OHTSUKA Masato)  
東海大学・医学部・講師  
研究者番号: 90372945

### (4) 研究協力者

なし