

平成 30 年 9 月 11 日現在

機関番号：81603

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K10800

研究課題名(和文) 頭頸部癌転移抑制型マイクロRNAが制御する細胞外マトリックスシグナル機構の解明

研究課題名(英文) Elucidation of the extracellular matrix signal mechanism controlled by tumor suppressor microRNAs in head and neck cancer

研究代表者

福本 一郎 (Ichiro, Fukumoto)

一般財団法人脳神経疾患研究所・耳鼻咽喉科・医長

研究者番号：70748764

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)：頭頸部扁平上皮癌は頸部リンパ節転移や遠隔転移をきたし、進行癌として発見されることが多く、予後は非常に悪い。特に遠隔転移をきたしている症例に対して根治を目指すことは難しいが、その転移メカニズムは十分に解明されていない。近年タンパクをコードしない20塩基程度マイクロRNAが世界中で研究されてきている。千葉大学医学部附属病院で頭頸部扁平上皮癌に対して手術を行った検体を用いて、癌において発現が低下しているマイクロRNAプロファイルを作成した。また、その中から癌抑制的に働くマイクロRNAを同定しそのマイクロRNAが制御する頭頸部癌転移ネットワークを解明した。

研究成果の概要(英文)：Head and neck squamous cell carcinoma(HNSCC) results in cervical lymph node metastasis and distant metastasis and is often discovered as progressive cancer, and the prognosis is very poor. It is difficult to aim at the radical cure for a case resulting in distant metastasis in particular, but the metastatic mechanism is unknown. Recently, about twenty base micro RNAs which do not encode protein has been studied all over the world. Using a specimen operated at a hospital attached to the Chiba University School of Medicine, we made the downregulated microRNAs profile in HNSCC. Moreover, we identified tumor suppressive microRNAs in the profile, and elucidated the functional roles of cancer metastasis network controlled by the tumor suppressive microRNAs.

研究分野：頭頸部扁平上皮癌

キーワード：頭頸部扁平上皮癌 癌抑制型マイクロRNA 癌遺伝子

1. 研究開始当初の背景

(1) 頭頸部扁平上皮癌は診断時に頸部リンパ節転移や遠隔転移をきたし、進行癌として発見されることも珍しくはない。そのような進行癌に対して放射線療法・化学療法・手術療法の集学的治療を行っているにも関わらず、予後は非常に悪い。特に肺・骨・肝等に遠隔転移をきたしている症例に対して根治を目指すことは難しいが、その転移メカニズムは十分に解明されていないのが現状である。

(2) 近年の癌研究におけるトピックスの一つに non-coding RNA、つまりタンパクをコードしない RNA の発見が上げられる。これまでの癌研究ではタンパクをコードする遺伝子にのみ研究が盛んであったが、近年タンパクコードされる遺伝子の領域はヒトゲノムにおける 2%にとどまり、転写されるがタンパクをコードしない領域が 43%を占めることが解明されてきた。これまで我々は、そのタンパクをコードしない RNA の中から、20 塩基程度の一本鎖 RNA であるマイクロ RNA に注目し研究を行ってきた。

2. 研究の目的

マイクロ RNA は、1 種類のマイクロ RNA が数百から数千のタンパクコード遺伝子を制御することから、その発現異常が癌を含む様々な疾患に関与することが示唆されている。これまで我々は、頭頸部扁平上皮癌臨床検体から作成したマイクロ RNA 発現プロファイルに基づく機能解析から、miR-29s/miR-218/miR-451a などのマイクロ RNA を頭頸部扁平上皮癌細胞株に核酸導入すると浸潤・遊走能を著明に抑制すること、更にこれら転移抑制型マイクロ RNA は、頭頸部癌において浸潤や遊走に関わる癌遺伝子を直接制御することを見出した。本研究では頭頸部扁平上皮癌・癌転移において、マイクロ RNA が制御する新たな分子ネットワークを解明する事を目的としている。

3. 研究の方法

我々はこれまでに頭頸部扁平上皮癌の臨床検体を用いて、発現が抑制されているマイクロ RNA プロファイルを作成し、その中から癌抑制型マイクロ RNA とその制御するネットワークを解明してきた。千葉大学医学部付属病院で手術された、頭頸部扁平上皮癌の検体を用いて、癌部位において発現が低下しているマイクロ RNA プロファイルを新たに作成し、新たな癌抑制型マイクロ RNA を見出した。また、*In Silico* 解析も用いる事で、癌抑制型マイクロ RNA が直接制御する癌遺伝子、またその下流遺伝子を同定することができた。

4. 研究成果

(1) 我々は新たに口腔癌を用いたマイクロ

RNA 発現プロファイルを作成した(表 1)。

(表 1) 口腔癌において発現が低下しているマイクロ RNA

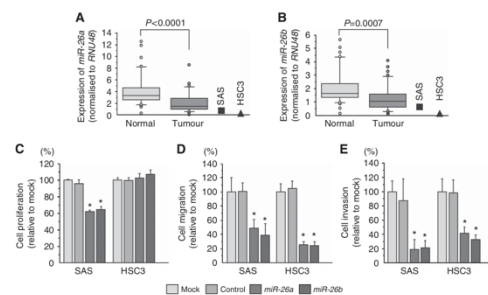
MicroRNA	Accession no.	Location	P-value	Normal	Tumour	Fold change (tumour/normal)
miR-126-5p	MIMAT000444	9q34.3	0.0062	0.0697	0.0191	0.273
miR-145-5p	MIMAT000447	5q22.2	0.0004	0.1045	0.0347	0.332
miR-145-3p	MIMAT000401	5q22	0.0008	0.0022	0.0009	0.403
miR-26a-5p	MIMAT000083	2q35	0.0011	0.0440	0.0214	0.486
miR-26a-3p	MIMAT000082	3p22.2 12q14.1	0.0014	0.1722	0.0745	0.432
miR-204	MIMAT000035	9q21.12	0.0029	0.0043	0.0004	0.088
miR-29c	MIMAT000681	1q32.2	0.0035	0.1156	0.0416	0.360
miR-195	MIMAT000461	17p13.1	0.0048	0.0609	0.0228	0.375
miR-30c	MIMAT000244	1p34.2 4q13	0.0072	0.2374	0.1037	0.437
miR-10b	MIMAT000245	2q31.1	0.0072	0.0093	0.0041	0.442
miR-656	MIMAT000332	14q32.31	0.0082	0.0001	0.0000	0.267
miR-30a-3p	MIMAT000493	1p34.2	0.0094	0.0339	0.0094	0.279
miR-145-5p	MIMAT000431	5q22.1	0.0094	0.0810	0.0378	0.466
miR-23b	MIMAT000418	9q22.32	0.0095	0.0066	0.0027	0.410
miR-10b	MIMAT000254	2q31.1	0.0108	0.0043	0.0017	0.404
miR-126-3p	MIMAT000445	9q34.3	0.0118	1.7499	0.6359	0.358
miR-143	MIMAT000435	5q22	0.0125	0.0749	0.0345	0.440
miR-30d	MIMAT000045	8q24.22	0.0133	0.0007	0.0003	0.375
miR-139-5p	MIMAT000250	11q13.4	0.0134	0.0621	0.0099	0.160
miR-19b-1-5p	MIMAT000491	13q31.3	0.0195	0.0009	0.0003	0.393

こちらの発現が低下しているマイクロ RNA の中では、miR-145 や miR-126 は頭頸部扁平上皮癌において癌抑制型マイクロ RNA として作用するという論文が複数あったため、今回我々は miR-26a/b という 2 つのマイクロ RNA について検討することとした。

まずは口腔扁平上皮癌 36 症例の臨床検体と口腔癌より作成した SAS、HSC3 という 2 つの細胞株を用いて発現を調べたところ、口腔正常粘膜に比して臨床検体、細胞株とも miR-26a/b の発現が低下していることが示された(図 1 A, B)。

また、miR-26a/b を口腔扁平上皮癌細胞に核酸導入する事で癌の遊走・浸潤を優位に抑制することが判明した(図 1 C, D, E)

(図 1) miR-26a/b の口腔癌における発現と機能解析



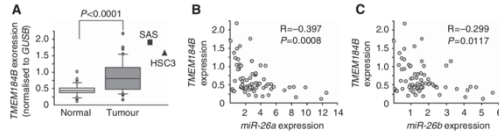
次に、miR-26a/b が直接制御するマイクロ RNA を *In Silico* 解析を用いて探索した。miR-26a/b と結合する部位を mRNA の 3' -UTR にもつ遺伝子は 3419 個存在した。また、次に GEO(インターネット上にある公共データベース)を用いて、口腔癌での発現が高い遺伝子で絞ったところ、次の表の 15 個となった(表 2)。そのうち、miR-26a/b と種の間でも保存されている conserved site をもつ遺伝子 4 つ (CELSR1、JAG1、BID、TMEM184B) を候補遺伝子とすることにした。

(表 2) miR-26a/b の標的候補遺伝子 15 個

Gene	Representative http://www.bicancer.com/jt	Gene name	Conserved	Poorly conserved	Fold change (log2 ratio)
CELSR1	NM_018246	Cadherin, EGF LAG seven-pass G-type receptor 1 (Fam39c homolog, Drosophila)	1	0	0.890
HMGCB3	NM_005342	High mobility group box 3	0	1	0.768
TDG	NM_003211	Thymine-DNA glycosylase	0	1	0.685
VASP	NM_003370	Vasodilator-stimulated phosphoprotein	0	1	0.639
JAG1	NM_000214	Jagged 1	1	1	0.637
CTSB	NM_001908	Cathepsin B	0	1	0.628
BID	NM_001796	Bcl2 interacting domain death agonist	1	0	0.606
ITIH1	NM_004111	ITIH structure-specific endonuclease 1	0	1	0.573
MAP3K13	NM_00124314	Mitogen-activated protein kinase kinase kinase 13	0	3	0.571
TNFAIP61	NM_001167942	Tumour necrosis factor, alpha-induced protein 8-like 1	0	2	0.561
TMEM184B	NM_001195071	Transmembrane protein 184B	1	0	0.554
PKICD	NM_005026	Phosphoinositide-3-kinase, catalytic, delta polypeptide	0	1	0.544
SLC25A17	NM_006358	Solute carrier family 25 (mitochondrial carrier, peroxisomal membrane protein, 38kDa), member 17	0	1	0.537
CLPTM1L	NM_030782	CLPTM1-like	0	1	0.525
CTNS	NM_001031681	Cystinosis, lysosomal cystine transporter	0	3	0.518

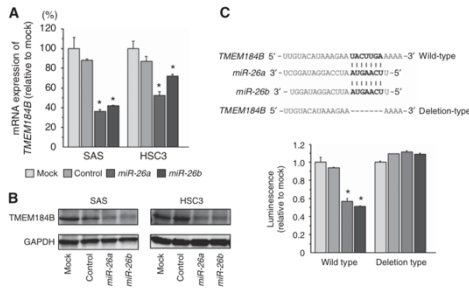
この 4 つの遺伝子の中から我々は *TMEM184B* という遺伝子に注目した。その理由としては、最も癌部位で有意に発現が上昇していた事、臨床検体 36 症例において *miR-26a/b* と優位な負の相関関係があったからである (図 2)。

(図 2) *TMEM184B* の口腔癌における発現 (A)、*miR-26a/b* との相関関係 (B, C)



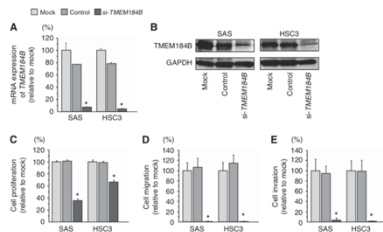
TMEM184B は、*miR-26a/b* に直接制御されるかどうかについて検討した。*miR-26a/b* を核酸導入したところ、PCR、ならびにウエスタンブロットでは有意に、2 つの細胞株で *TMEM184B* の発現が低下した (図 3A, B)。次に、SAS 細胞を使用し、luciferase assay を施行した。*miR-26a/b* の binding site をもった Wild type の vector において *miR-26a/b* を核酸導入したところ、有意に発光が低下し、*miR-26a/b* と *TMEM184B* の 3' -UTR が直接結合することが示された (図 3 C)。

(図 3) *miR-26a/b* は口腔扁平上皮癌において *TMEM184B* を直接制御する



次に、口腔扁平上皮癌において *si-RNA* を用いて *TMEM184B* をノックダウンし、口腔扁平上皮癌における機能解析を行った。まずは *si-TMEM184B* を核酸導入し、PCR とウエスタンブロットで SAS、HSC3 の 2 つの細胞株でそれぞれ *TMEM184B* の発現が抑制されているのを確認した (図 4 A, B)

(図 4) 口腔扁平上皮癌における *TMEM184B* の機能解析



その状況下で、*si-TMEM184B* を核酸導入し機能解析を行ったところ、口腔扁平上皮癌細胞株 2 種類において、癌の増殖・遊走・浸潤が著名に抑制されることが確認された (図 4

C, D, E)。
TMEM184B はこれまで機能解析をしていたり、他の遺伝子との関係を検討している論文はないため、どのような経路で癌の遊走・浸潤に関わっているのかを *In Silico* 解析を用いて解析した。SAS、HSC3 の 2 つの細胞株において *TMEM184B* をノックダウンすることで発現が低下する遺伝子の pathway 解析を施行したところ、次のような結果になった (表 3A)。

(表 3A) 口腔扁平上皮癌において *TMEM184B* をノックダウンする事で抑制される pathway

Number of genes	Annotations	P-value
17	(KEGG) 03030: DNA replication	3.81E-20
25	(KEGG) 04110: Cell cycle	2.02E-19
10	(KEGG) 03430: Mismatch repair	2.55E-11
14	(KEGG) 04114: Oocyte meiosis	3.55E-08
9	(KEGG) 03410: Base excision repair	3.81E-08
8	(KEGG) 03440: Homologous recombination	7.63E-08
9	(KEGG) 03420: Nucleotide excision repair	1.78E-07
11	(KEGG) 04914: Progesterone-mediated oocyte maturation	1.30E-06
11	(KEGG) 00240: Pyrimidine metabolism	2.62E-06
9	(KEGG) 04115: p53 signaling pathway	1.08E-05
7	(KEGG) 05322: Systemic lupus erythematosus	4.37E-03
11	(KEGG) 04810: Regulation of actin cytoskeleton	4.39E-03
6	(KEGG) 05210: Colorectal cancer	4.74E-03
9	(KEGG) 00230: Purine metabolism	7.34E-03
5	(KEGG) 04978: Mineral absorption	1.04E-02
6	(KEGG) 04350: TGF-beta signaling pathway	1.45E-02
12	(KEGG) 05200: Pathways in cancer	2.70E-02
5	(KEGG) 04610: Complement and coagulation cascades	2.72E-02
5	(KEGG) 03018: RNA degradation	2.75E-02
3	(KEGG) 01040: Biosynthesis of unsaturated fatty acids	2.77E-02
5	(KEGG) 05100: Bacterial invasion of epithelial cells	2.77E-02
7	(KEGG) 05012: Parkinson's disease	2.80E-02
4	(KEGG) 05219: Bladder cancer	2.83E-02

これらの中で、癌の遊走・浸潤に関わる pathway として Regulation of actin cytoskeleton という pathway に注目したところ、次の 11 個の遺伝子が示された (表 3B)。

(表 3B) *TMEM184B* の下流遺伝子候補 Regulation of actin cytoskeleton

Gene symbol	Gene name	SAS log2 ratio	HSC3 log2 ratio	HN5CC log2 ratio (GSE 9438)
DIAPH3	Diaphanous homolog 3 (Drosophila)	-1.83	-3.34	0.83
ARPC5	Actin related protein 2/3 complex, subunit 5, 16kDa	-1.77	-1.54	0.15
BDKRB2	Bradykinin receptor B2	-2.73	-1.27	-1.86
IQGAP3	IQ motif containing GTPase activating protein 3	-1.07	-1.74	1.11
FGFR3	Fibroblast growth factor receptor 3	-2.22	-1.00	-0.60
BDKRB1	Bradykinin receptor B1	-1.17	-1.94	-2.27
RHOA	Ras homolog gene family, member A	-2.51	-3.09	-0.34
EGFR	Epidermal growth factor receptor	-1.37	-1.40	1.83
GANG12	Guanine nucleotide binding protein (G protein), gamma 12	-2.42	-2.93	-1.03
CD14	CD14 molecule	-1.00	-1.39	-0.64
ITGB4	Integrin, beta 4	-1.53	-1.37	1.09

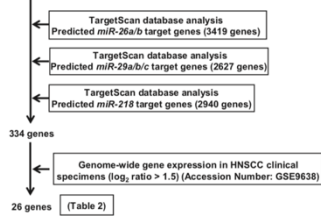
表 3B から、EGFR や ITGB4 などの頭頸部癌において発現が上昇している膜タンパクが *TMEM184B* 下流遺伝子である可能性が示唆された。

以上の結果を British Journal of cancer に Submit し、Publish された。

(2) これまで我々が頭頸部扁平上皮癌において、癌の遊走・浸潤を著名に抑制する *miR-26a/b*, *miR-29a/b/c*, *miR-218* が共通して標的とする癌遺伝子やネットワークがあると仮定し、*In Silico* の解析を行った。解析方法は以下の通りである。*miR-26a/b*, *miR-29a/b/c*, *miR-218* いずれとも結合する binding site をもち、頭頸部扁平上皮癌で発

現上昇している遺伝子は26個であった(図5)。

(図5) *miR-26a/b*, *miR-29a/b/c*, *miR-218* 共通の標的遺伝子候補の探索方法

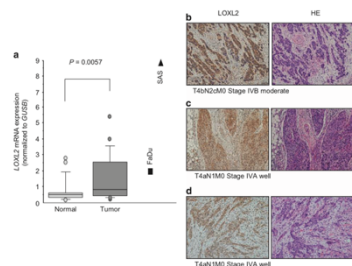


この26個の遺伝子のうち、我々は *LOXL2* という遺伝子に注目した。何故ならば *LOXL2* は細胞外マトリックス (ECM) の再構成に関与し、様々な癌種において発現が上昇しているとの報告があったからである。

まずは *LOXL2* が頭頸部癌において発現が上昇しているかどうかを検討した。頭頸部扁平上皮癌臨床検体19症例と下咽頭癌細胞株 FaDu、舌癌細胞株 SAS において、正常粘膜に比して qRT-PCR では発現が上昇していることが示された(図6 a)。

また、免疫染色を行っても発現が上昇していることが示唆された(図6 b, c, d)

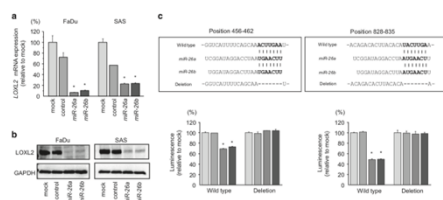
(図6) *LOXL2* の頭頸部扁平上皮癌における発現



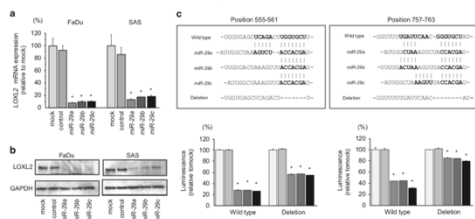
次に、*miR-26a/b*, *miR-29a/b/c*, *miR-218* を核酸導入したところ、遺伝子レベルでもタンパクレベルでも発現が抑制されることが判明した(図7-9 a, b)。

また、luciferase assay を行うことで *miR-26a/b*, *miR-29a/b/c*, *miR-218* はそれぞれ *LOXL2* の3'-UTRに直接結合して抑制していることが示された(図7-9 c)。

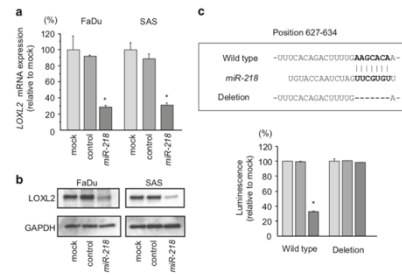
(図7) *LOXL2* は頭頸部扁平上皮癌細胞株において *miR-26a/b* に直接制御される



(図8) *LOXL2* は頭頸部扁平上皮癌細胞株において *miR-29a/b/c* に直接制御される



(図9) *LOXL2* は頭頸部扁平上皮癌細胞株において *miR-218* に直接制御される

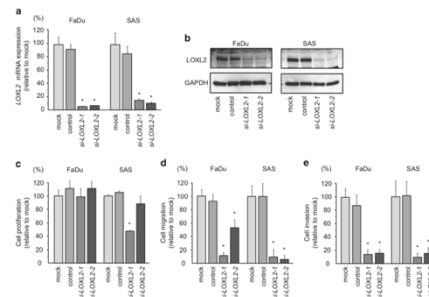


次に、頭頸部扁平上皮癌2種類 (FaDu, SAS) において *LOXL2* をノックダウンすることで機能解析を行った。

まずは *si-LOXL2* を核酸導入し、PCRとウエスタンブロットで FaDu, SAS の2つの細胞株でそれぞれ *LOXL2* の発現が抑制されているのを確認した(図10 a, b)

si-LOXL2 を核酸導入し機能解析を行ったところ、口腔扁平上皮癌細胞株2種類において、癌の遊走・浸潤が著明に抑制されることが確認された(図10 d, e)

(図10) 頭頸部扁平上皮癌における *LOXL2* の機能解析

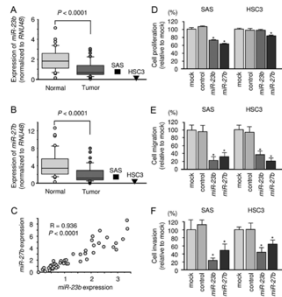


実験の結果、我々がこれまで癌の遊走・浸潤を抑制すると証明して来た癌抑制型マイクロRNAである *miR-26a/b*, *miR-29a/b/c*, *miR-218* は、頭頸部扁平上皮癌において細胞外マトリックス (ECM) の再構成に関与する *LOXL2* を直接制御する事が示された。以上の結果を *Journal of Human Genetics* に Submit し、Publish された。

(3) これまで我々の研究では、*miR-23b* と *miR-27b* のクラスターが様々な癌種において発現が低下しているとわかってきた。そのため、口腔扁平上皮癌において *miR-23b* と *miR-27b* が癌抑制型マイクロRNAとして作用するかどうか、またその制御する分子ネットワーク機構を解明することとした。

口腔扁平上皮癌37症例から作成したRNAを用いて qRT-PCR を施行し、*miR-23b*, *miR-27b* と正常粘膜に比して臨床検体、口腔癌細胞株2種類 (SAS, HSC3) において発現が低下していた(図11 A, B)。また、*miR-23b* と *miR-27b* の発現には強い相関関係が示された(図11 C)。

(図 11) *miR-23b* と *miR-27b* の口腔癌における発現と機能解析

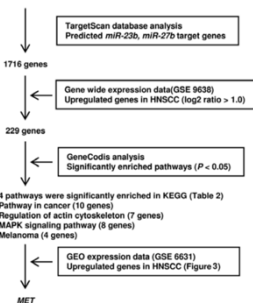


次に、口腔癌細胞株に *miR-23b*、*miR-27b* を核酸導入したところ、有意に癌の遊走・浸潤を抑制することがわかった。つまり、この2つのマイクロRNAは癌抑制型マイクロRNAであることが示された。

次に、*In Silico* 解析を用いて、これら2つのマイクロRNAが標的とする癌遺伝子を探ることとした。探索の方法は図12の通りである。

miR-23b、*miR-27b* に直接結合する binding site を3' -UTR にもつ遺伝子は1716個存在した。その中から頭頸部扁平上皮癌において発現が上昇している遺伝子229個を pathway 解析を行った。解析で出て来た4つの pathway (Pathway in cancer, Regulation of actin cytoskeleton, MAPK signaling pathway, Melanoma) 内の遺伝子を、GEO (インターネット上にある公共データベース) を用いて発現の解析を行った。

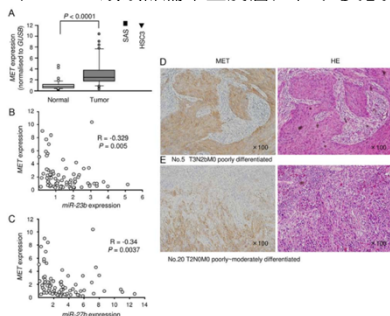
(図 12) *miR-23b*、*miR-27b* 共通の標的遺伝子候補の探索方法



この中から我々は、正常粘膜に比して頭頸部癌で最も発現が上昇している *MET* に注目して解析を行うこととした。

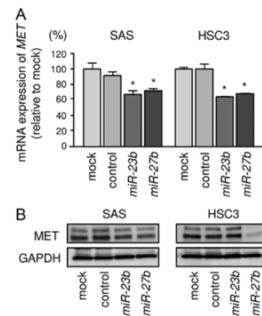
口腔扁平上皮癌において、臨床検体と癌細胞共に *MET* の発現は上昇しており、また *miR-23b* と *miR-27b* の発現と負の相関関係があった (図 13 A, B, C)。また、免疫染色を行っても発現が上昇していることが確認された (図 13 D, E)。

(図 13) *MET* の頭頸部扁平上皮癌における発現

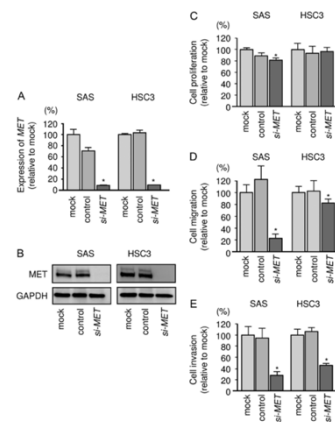


次に、口腔扁平上皮癌細胞株2種類に *miR-23b*、*miR-27b* を核酸導入したところ、*MET* の発現が qRT-PCR、ウェスタンブロットで有意に低下していることが示された (図 14)。

(図 14) *MET* は口腔扁平上皮癌細胞株において *miR-23b*、*miR-27b* に直接制御される



(図 15) *MET* の口腔扁平上皮癌細胞株における機能解析



次に口腔扁平上皮癌細胞株において、*si-RNA* を用いて *MET* をノックダウンし機能解析を行った。

si-MET を核酸導入した場合に、有意に癌の遊走・浸潤を抑えることが示された (図 15)。

以上の実験より、口腔扁平上皮癌において *miR-23b*、*miR-27b* は癌抑制型マイクロRNAとして作用し、また *MET* を直接制御して癌の遊走・浸潤を抑えることが判明した。

以上の結果を International Journal of Oncology に submit し、Publish された。

5. 主な発表論文等 〔雑誌論文〕 (計 8 件)

1. Fukumoto I, Kikkawa N, Matsushita R, Kato M, Kurozumi A, Nishikawa R, Goto Y, Koshizuka K, Hanazawa T, Enokida H, Nakagawa M, Okamoto Y, Seki N. Tumor-suppressive microRNAs (*miR-26a/b*, *miR-29a/b/c* and *miR-218*) concertedly suppressed metastasis-promoting LOXL2 in head and neck squamous cell carcinoma. J Hum Genet. 2016;61(2):109-118. (査読あり)

2. Fukumoto I, Koshizuka K, Hanazawa T,

Kikkawa N, Matsushita R, Kurozumi A, Kato M, Okato A, Okamoto Y, Seki N. The tumor-suppressive *microRNA-23b/27b* cluster regulates the MET oncogene in oral squamous cell carcinoma. *Int J Oncol.* 2016;49(3):1119-1129. (査読あり)

3. Kurozumi A, Goto Y, Matsushita R, Fukumoto I, Kato M, Nishikawa R, Sakamoto S, Enokida H, Nakagawa M, Ichikawa T, Seki N. Tumor-suppressive *microRNA-223* inhibits cancer cell migration and invasion by targeting ITGA3/ITGB1 signaling in prostate cancer. *Cancer Sci.* 2016;107(1):84-94. (査読あり)

4. Kurozumi A, Kato M, Goto Y, Matsushita R, Nishikawa R, Okato A, Fukumoto I, Ichikawa T, Seki N. Regulation of the collagen cross-linking enzymes LOXL2 and PLOD2 by tumor-suppressive *microRNA-26a/b* in renal cell carcinoma. *Int J Oncol.* 2016;48(5):1837-1846. (査読あり)

5. Koshizuka K, Hanazawa T, Fukumoto I, Kikkawa N, Matsushita R, Mataka H, Mizuno K, Okamoto Y, Seki N. Dual-receptor (EGFR and c-MET) inhibition by tumor-suppressive *miR-1* and *miR-206* in head and neck squamous cell carcinoma. *J Hum Genet.* 2017;62(1):113-121. (査読あり)

6. Kato M, Kurozumi A, Goto Y, Matsushita R, Okato A, Nishikawa R, Fukumoto I, Koshizuka K, Ichikawa T, Seki N. Regulation of metastasis-promoting LOXL2 gene expression by antitumor microRNAs in prostate cancer. *J Hum Genet.* 2017;62(1):123-132. (査読あり)

7. Koshizuka K, Hanazawa T, Fukumoto I, Kikkawa N, Okamoto Y, Seki N. The microRNA signatures: aberrantly expressed microRNAs in head and neck squamous cell carcinoma. *J Hum Genet.* 2017;62(1):3-13. (査読あり)

8. Koshizuka K, Nohata N, Hanazawa T, Kikkawa N, Arai T, Okato A, Fukumoto I, Katada K, Okamoto Y, Seki N. Deep sequencing-based microRNA expression signatures in head and neck squamous cell carcinoma: dual strands of pre-*miR-150* as antitumor miRNAs. *Oncotarget.* 2017;8(18):30288-30304. (査読あり)

[学会発表] (計5件)

① American Association of Cancer Research (国際学会)

演題: Identification of tumor suppressive microRNA-451a in hypo pharyngeal squamous cell carcinoma based on microRNA expression signature

2015/4/20 フィラデルフィア (アメリカ合衆国)

② アジア頭頸部癌学会 (国際学会)

演題: *microRNA-26a/b* act as tumor-suppressors targeting TMEM184B in oral squamous cell carcinoma

2015/6/4 神戸コンベンションセンター

③ 日本台湾耳鼻咽喉科学会 (国際学会)

演題: Tumor-suppressive *microRNA-451a* cancer cell migration and invasion through targeting ESDN/DCBLD2 in hypo pharyngeal squamous cell carcinoma

2015/12/4 一橋大学一橋講堂学術センター

④ 日本韓国耳鼻咽喉科学会 (国際学会)

演題: Tumor-suppressive *microRNA-26a/b* inhibit cancer cell migration and invasion via targeting TMEM184B in oral squamous cell carcinoma

2016/3/29 ハイアットレジエンシー東京

⑤ 日本頭頸部癌基礎研究会

演題: MicroRNA expression signature of oral squamous cell carcinoma: Functional role of *microRNA-26a/b* in the modulation of novel cancer pathways

2016/6/8 ソニックシティ

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

○取得状況 (計0件)

[その他] なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

福本 一郎 (FUKUMOTO Ichiro)

一般財団法人脳神経疾患研究所・耳鼻咽喉科・医長

研究者番号: 70748764

(2) 研究分担者

関 直彦 (SEKI Naohiko)

千葉大学・大学院医学研究科・准教授

研究者番号: 50345013

花澤 豊行 (HANAZAWA Toyoyuki)

千葉大学・大学院医学研究科・准教授

研究者番号: 90272327

吉川 直子 (KIKKAWA Naoko)

千葉大学・大学院医学研究科・医員

研究者番号: 50400924