

平成 21 年 4 月 21 日現在

研究種目：基盤研究（A）  
 研究期間：2005～2008  
 課題番号：17209063  
 研究課題名（和文） バイオインフォマティクスに基づいた口腔癌の個別診断・治療法の確立  
 研究課題名（英文） Personalized medicine for oral cancer based on the bioinformatics

研究代表者  
 浜川 裕之 (HAMAKAWA HIROYUKI)  
 愛媛大学・大学院医学系研究科・教授  
 研究者番号：20127905

## 研究成果の概要：

従来、口腔癌の治療法は病理組織診断と進行病期により決定されてきた。本研究では、口腔癌の治療法の決定に新たに分子遺伝子学診断を加え、その結果に応じた個別治療を確立することにより、口腔癌の飛躍的な治療成績の向上を目指した。口腔癌組織を用いたトランスクリプトームおよびプロテオーム解析を駆使した結果、頸部リンパ節転移の正確な診断および放射線・抗癌薬に対する感受性予測のためのマーカー分子と有用な治療標的分子および腫瘍マーカーを同定することに成功した（特願 2005-182322、特願 2007-203371）。

## 交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2005 年度	26,500,000	7,950,000	34,450,000
2006 年度	3,500,000	1,050,000	4,550,000
2007 年度	3,500,000	1,050,000	4,550,000
2008 年度	3,500,000	1,050,000	4,550,000
年度			
総計	37,000,000	11,100,000	48,100,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・外科系歯学

キーワード：口腔癌、分子遺伝子学的診断、頸部リンパ節転移診断、腫瘍マーカー、個別治療、分子標的治療、RNA 干渉、Akt1

## 1. 研究開始当初の背景

われわれは、これまで一貫して口腔癌における診断および治療に関する研究を続けてきた。当初は腫瘍マーカーの検索や癌細胞の存在診断の確立に関する研究を計画し、数種類のマーカー分子を用いた微小転移遺伝子診断法および循環血液内腫瘍細胞存在診断法の有用性を明らかにし報告した。微小転移診断マーカー分子としての有用性を cytokeratin (CK)

family (CK13, 19, 20)、squamous cell carcinoma antigen (SCC)、CD44v6、epidermal growth factor receptor (EGFR)、telomerase activity 等を用いて検証した結果、これら上皮性マーカーおよび機能性マーカー分子の中で、最も SCC がマーカー分子として有用であることを明らかにした。われわれは、これらの研究成果を臨床応用し、センチネルリンパ節生検に SCC をマーカー分子とした微小転移診断法を応用した。必ず準連続切片を用い

た病理組織学的検索を併用し、その診断の正確性を確認した。口腔癌症例 20 例を用いた検討では、正診率は 100% であった。診断時間についても短縮に成功し、術中迅速微小転移診断法として報告している。しかしながら、本法にも課題が残っており、センチネルリンパ節を同定する際の被曝と外科的浸襲を必要とする点である。これらの課題を克服するには、生検組織あるいは血液を材料として用いて、微小転移の有無を正確に診断する方法を確立することである。そのためには、口腔癌の転移機構を分子レベルで詳細に明らかにすることが必要不可欠である。転移能の異なる green fluorescence protein (GFP) 安定発現口腔扁平上皮癌細胞と唾液腺癌細胞をそれぞれ 2 株樹立した。GFP を指標にすることにより、*in vitro* での浸潤能の評価、*in vivo* でのリンパ節および遠隔臓器への微小転移の評価が正確かつ簡易に行える。まず、口腔扁平上皮癌細胞および癌組織を用いたマイクロアレイ解析にて、転移機構に血管内皮増殖因子 VEGF、ケモカイン受容体 CXCR4、上皮成長因子受容体 EGFR、マトリックスメタロプロテアーゼ MMP、サイトカイン IL-8 等の分子が関与している可能性が示唆された。MMP についてはわれわれを含む以前の研究により、口腔癌の浸潤および転移を制御していることが既に明らかにされている。CXCR4、EGFR、VEGF、IL-8 について詳細な解析を行った結果、CXCR4 および EGFR それぞれが口腔扁平上皮癌細胞の浸潤および遊走能を制御していること、VEGF が血管新生誘導能を制御していることが明らかとなった。さらに、CXCR4 および EGFR の機能阻害あるいは血管新生阻害薬はヌードマウス同所性腫瘍移植モデルにおいて、いずれも著明に頸部リンパ節転移を抑制した。加えて、放射線照射の併用はその転移抑制効果を増強した。以上の如く、マイクロアレイ解析を用いて口腔癌における一般的な浸潤転移機構の解析を試み、いくつかの中心的な役割を果たしている分子とそのシステムを同定し、これら分子を標的とした転移阻止実験にも成功した。したがって、個々の口腔癌症例について、本研究により明らかとなった転移制御分子（新規分子も含む）の発現および活性の正確な評価を行えば、画像検査等では検出できない頸部リンパ節微小転移の有無を治療前に予測することが可能と思われる。本研究成果を口腔癌診療にフィードバックするためには、個々の症例に対して個別診断を実施した上で、実際の手術標本を用いて頸部リンパ節微小転移の有無を評価し、個別診断の正確性および有用性の前向きな検討を行わなければならない。われわれは既にセンチネルリンパ節生検に術中迅速微小転移診断法を応用し、臨床応用している。本法では準連続切片を用いた病理組織学的検索と上皮特異的発現マーカーを用いた遺伝子

診断を併用することにより微小転移の有無を正確に診断できる。しかしながら、口腔癌診療においては微小転移診断のみならず、放射線および抗癌薬感受性予測、有用な治療標的分子および鋭敏な腫瘍マーカーの同定等解決しなければならない課題は多い。そこで、われわれはトランスクリプトームおよびプロテオーム解析を駆使して、個々の口腔癌症例を詳細に分析した結果と微小転移の有無を含めた臨床病理組織学的因子のデータベース化とバイオインフォマティクスに基づいた口腔癌の個別診断および治療法の確立を目指した。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、口腔癌の個別診断および個別治療法を確立することである。当該研究では個々の培養ヒト口腔癌細胞および口腔癌症例を用いて以下のことを明らかにする。①口腔癌における放射線および抗癌薬感受性予測因子の同定、②口腔癌細胞の存在を正確に診断し得るマーカー分子の同定、③口腔癌治療に有用な標的分子の同定、④個別治療を実施する際の合成 siRNA の医薬品としての有用性。同時に、トランスクリプトームおよびプロテオーム解析による個別診断結果と臨床病理組織学的因子をデータセットとしたデータベースを構築する。

## 3. 研究の方法

### ①放射線および抗癌薬感受性制御分子の同定

本実験には、12 種類の培養ヒト口腔癌細胞を用いた。検索対象の抗癌薬は、最も口腔癌の治療に頻用される 5-Fu、シスプラチン、ドセタキセルの 3 剤とした。これら抗癌薬に対する個々の癌細胞の感受性は collagen gel droplet embedded culture drug sensitivity test (CD-DST) 法により評価した。放射線照射に対する感受性の評価は、癌細胞に放射線照射を行い、約一ヶ月培養後に生存細胞が存在し得ない線量を個々の癌細胞について決定した。こうして、放射線および抗癌薬 3 剤に対する感受性を個々の癌細胞について明らかにした。つづいて、マイクロアレイ解析にてそれぞれの感受性あるいは耐性を規定する分子を抽出した。選択された感受性および耐性制御分子を用いて、個々の口腔癌症例の放射線および抗癌薬による治療効果を予測し、実際の治療効果と照合することにより、これら分子の臨床における有用性を評価した。

### ②口腔癌細胞の存在診断用マーカーの同定

個々の口腔癌症例の生検組織と血液より、核酸抽出システム (ABI PRISM 6100) を用いて total RNA を抽出し、ヒト全遺伝子を解析対象としたマイクロアレイ (Applied Biosystems 1700) による遺伝子発現解析を行った。マイクロアレイ解析結果より、口腔正常組織および健康者血液では全く発現が認められず、癌患者由来生検組織と血液において共通に発現が認められる遺伝子群を腫瘍マーカー候補として同定した。治療後および経過観察の過程で定期的に採血し、血液由来 total RNA

と TaqMan プローブ/プライマーを用いてリアルタイム定量 RT-PCR 法にてそれぞれの腫瘍マーカーの検出を試みる。個々の口腔癌症例において、治療後にこれらマーカーが陰性になることを確認したのち、以後の経過観察に使用し、再発および予後等との相関性を評価した。また同時に、担癌患者血清中の腫瘍特異抗体の同定も試みた。培養ヒト口腔癌細胞より蛋白質を抽出し、二次元電気泳動にて展開したのち、口腔癌患者血清と健常者血清を用いて immunoblotting を行い、口腔癌患者血清でのみ共通して検出できるスポットを切り出し、MALDI TOF-MS を用いて、スポット上の蛋白質を同定した。同定された腫瘍特異抗体の有用性を、口腔癌および前癌病変診断にて評価した。

### ③口腔癌治療に有用な標的分子の同定

個々の口腔癌症例および個々の培養口腔癌細胞における最も有用と推測される治療標的分子を、トランスクリプトームおよびプロテオーム解析を駆使して同定した。口腔粘膜正常組織、口腔癌組織、培養口腔癌細胞それぞれより total RNA と蛋白質を抽出し、total RNA はマイクロアレイを、蛋白質は二次元電気泳動装置と MALDI TOF-MS を用いて解析した。口腔正常組織では全く発現が認められず、口腔癌組織および培養口腔癌細胞においてのみ mRNA と蛋白質の共発現が認められる遺伝子群（新規分子を含む）を同定した。しかしながら、本方法では口腔正常組織と癌組織で明らかに発現量が異なる遺伝子群しか同定できず、発現量は同程度でリン酸化等によりその活性が制御されている遺伝子については検出できない。そこで、本研究では Ingenuity Pathway Analysis (IPA, インジェニティシステムズ社) を用いた。IPA は遺伝子ネットワーク/パスウェイ解析データベースで、膨大なマイクロアレイ解析結果をそのままアップロードすると約 5 分で、個々の口腔癌症例および培養口腔癌細胞において活性化されていると予測される既知の代謝および細胞シグナル伝達経路が抽出できる。全遺伝子発現プロファイルと IPA を用いることにより、発現量は変化しないものの、口腔癌細胞においてのみリン酸化等の修飾を受けて活性化されている分子群をも同定できた。上述の方法にて同定された遺伝子群に対する合成 siRNA を作製し、個々に GFP 安定発現口腔癌細胞株にリポフェクション法にて導入し（同時に 24 検体を処理）、GFP 蛍光の蛍光プレートリーダーによる計測および細胞計数装置による細胞数の実測を行うことにより、癌細胞の増殖能を評価した。80% 以上の増殖抑制効果を示す合成 siRNA の標的遺伝子を口腔癌の治療標的分子として同定した。

### ④合成 siRNA の個別治療への応用

合成 siRNA を医薬品として応用するためには、二つの大きな課題を克服しなければならない。一つは副作用出現の可能性ともう一つは in vivo デリバリーシステムの確立である。副作用を完全回避する合成 siRNA の配列選択プログラムを B-Bridge 社と共同開発し、現在試験運用中であるが、実際に最も副作用を軽減できる最良の方法は、RNAi 効果を維持したままで使用濃度を最小限にすることである。われわれは既に使用推奨濃度の 1/333 で十分な RNAi 効果を維持する合成 siRNA が存在することを確認している。

次に、克服しなければならない課題は合成 siRNA の in vivo デリバリーシステムの確立である。GFP 発現癌細胞をヌードマウス背部皮下に移植し、腫瘍形成後に siRNA 単独あるいは siRNA とアテロコラーゲンの混合物を一週間に一回腫瘍内に注入した。8 週間、腫瘍体積を経時的に計測することにより、in vivo における抗腫瘍活性の有無を評価した。さらに 8 週間後、腫瘍を取り出し GFP 蛍光強度をルミノイメージアナライザーで計測することにより、siRNA の抗腫瘍効果を客観的に評価した。つづいて、全身投与方法について検討した。腹腔内あるいは静脈内に治療標的分子に対する siRNA とアテロコラーゲンの混合物を投与し、その抗腫瘍活性を評価した。

## 4. 研究成果

口腔癌組織を用いたヒト全遺伝子を解析対象としたマイクロアレイにて、口腔癌の分子遺伝子学的診断に有用なマーカー分子すなわち、1) 血液 RNA あるいは血清を用いた癌細胞存在診断マーカー、2) センチネルリンパ節あるいは原発生検組織の一部を用いた頸部リンパ節転移診断マーカー、3) 原発生検組織の一部を用いた放射線および抗癌薬感受性診断マーカーを同定することに成功した。また、口腔癌原発腫瘍組織と正常口腔粘膜組織の全遺伝子発現プロファイルと比較することにより、口腔癌において共通して強発現している遺伝子として既知の癌遺伝子である Akt1 を同定した。さらに、副作用を回避する Akt1 に対する超効率型合成 siRNA (siAkt1) の選択に成功した。培養ヒト口腔癌細胞に siAkt1 を 1 nM の濃度で導入したところ、Akt1 の発現と浸潤増殖を著明に抑制した。さらに、siAkt1 をアテロコラーゲンと混合し局所投与あるいは静脈内投与することにより、ヒト口腔癌ヌードマウス背部皮下移植腫瘍の顕著な増殖抑制を確認した。

## 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 17 件)

1. Ishikawa T, Nakashiro K, Klosek SK, Goda H, Hara S, Uchida D, Hamakawa H. Hypoxia enhances CXCR4 expression by activating HIF-1 in oral squamous cell carcinoma. *Oncol Rep* 21:707-712, 2009 査読有
2. Klosek SK, Nakashiro K, Hara S, Goda H,

- Hasegawa H, Hamakawa H. CD151 regulates HGF-stimulated morphogenesis of human breast cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 379:1097-1100, 2009 査読有
3. Isokane M, Hieda M, Hirakawa S, Shudou M, Nakashiro K, Hashimoto K, Hamakawa H, Higashiyama S. Plasma-membrane-anchored growth factor pro-amphiregulin binds A-type lamin and regulates global transcription. *J Cell Sci* 121:3608-3618, 2008 査読有
  4. Klosek SK, Nakashiro K, Hara S, Goda H, Hamakawa H. Stat3 as a molecular target in RNA interference-based treatment of oral squamous cell carcinoma. *Oncol Rep* 20:873-878, 2008. 査読有
  5. Ferlito A, Rinaldo A, Devaney KO, Nakashiro K, Hamakawa H. Detection of lymph node micrometastases in patients with squamous carcinoma of the head and neck. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 265:1147-1153, 2008. 査読有
  6. Hamakawa H, Nakashiro K, Sumida T, Shintani S, Myers JN, Takes RP, Rinaldo A, Ferlito A. Basic evidence of molecular targeted therapy for oral cancer and salivary gland cancer. *Head Neck* 30:800-809, 2008. 査読有
  7. Hara S, Nakashiro K, Goda H, Hamakawa H. Role of Akt isoforms in HGF-induced invasive growth of human salivary gland cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 370:123-128, 2008. 査読有
  8. Harada K, Sato M, Ueyama Y, Nagayama M, Hamakawa H, Nagahata S, Yoshimura Y, Osaki T, Ryoike K. Multi-institutional phase II trial of S-1 in patients with oral squamous cell carcinoma. *Anticancer Drugs* 19:85-90, 2008. 査読有
  9. Nakaya K, Yamagata H, Arita N, Nakashiro K, Nose M, Miki T, Hamakawa H. Identification of homozygous deletions of tumor suppressor gene FAT in oral cancer using CGH-array. *Oncogene* 26:5300-5308, 2007. 査読有
  10. Yoshimura T, Sumida T, Liu S, Onishi A, Shintani S, Desprez PY, Hamakawa H. Growth inhibition of human salivary gland tumor cells by introduction of progesterone receptor and progesterone treatment. *Endocrine-Related Cancer* 14:1107-1116, 2007. 査読有
  11. Shintani S, Zhang T, Aslam A, Klosek SK, Yoshimura T, Hamakawa H. P53-dependent radiosensitizing effects of Hsp90 inhibitor 17-allylamino-17-demethoxygel-danamycin on human oral squamous cell carcinoma cell lines. *Int J Oncol* 29:1111-1117, 2006. 査読有
  12. Hara S, Nakashiro K, Klosek SK, Ishikawa T, Shintani S, Hamakawa H. Hypoxia enhances c-Met/HGF receptor expression and signaling by activating HIF-1alpha in human salivary gland cancer cells. *Oral Oncol* 42:593-598, 2006. 査読有
  13. Ishikawa T, Nakashiro K, Hara S, Klosek SK, Li C, Shintani S, Hamakawa H. CXCR4 expression is associated with lymph-node metastasis of oral squamous cell carcinoma. *Int J Oncol* 28:61-66, 2006. 査読有
  14. Maeda A, Nakashiro K, Hara S, Sasaki T, Miwa Y, Tanji N, Yokoyama M, Hamakawa H, Oyasu R. Inactivation of AR activates HGF/c-Met system in human prostatic carcinoma cells. *Biochem Biophys Res Commun* 347:1158-1165, 2006. 査読有
  15. Nakahara Y, Shintani S, Mihara M, Hino S, Hamakawa H. Detection of p16 promoter methylation in the serum of oral cancer patients. *Int J Oral Maxillofac Surg* 35:362-365, 2006. 査読有
  16. Klosek SK, Nakashiro K, Hara S, Shintani S, Hasegawa H, Hamakawa H. CD151 forms a functional complex with c-Met in human salivary gland cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 336:408-416, 2005. 査読有
  17. Li C, Shintani S, Terakado N, Klosek SK, Ishikawa T, Nakashiro K, Hamakawa H. Microvessel density and expression of vascular endothelial growth factor, basic fibroblast growth factor, and platelet-derived endothelial growth factor in oral squamous cell carcinomas. *Int J Oral Maxillofac Surg* 34:559-565, 2005. 査読有
- 〔学会発表〕(計 32 件)  
2005-2008 年度の間で発表者が浜川、中城、住田、新谷に限る。  
発表者、演題名、学会名、年月日、場所  
(国際学会)
1. K Nakashiro, G, Shingo H, Hiroyuki H:Molecular targeted therapy using RNAi for oral cancer. 12th Shsngai, China May22-25 2008
  2. Hiroyuki H:Sentinel node navigation surgery. 12th IC00C Shsngai, China May22-25 2008

3. T Sumida, T Yoshimura, A Onishi, K Nakashiro, H Hamakawa: Adverse effect on proliferation of human salivary gland tumor cells by estrogen and progesterone after introduction of their receptor. 12th ICOC Shsnghai, China May22-25 2008
4. K Nakashiro, S Hara, H Gohda, H Hamakawa: Akt1 is a potent molecular target for treatment of oral cancer. 89th Annual Meeting, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons in conjunction with the Japanese Society of Oral and Maxillofacial Surgeons and the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, Honolulu, 10/8-10/13, 2007
5. T Sumida, H Goda, T Yoshimura, K Nakashiro, H Hamakawa: A comparative study of sentinel node biopsy and positron emission tomography to identify neck metastases of oral cancer. 1st world congress of IA00, Amsterdam 5/17-20, 2007.
6. Tomoki Sumida, Tomohide Yoshimura, Hiroyuki Goda, Akiko Onishi, Koh-ichi Nakashiro, Hiroyuki Hamakawa: Comparison of sentinel node biopsy and positron emission tomography in the detection of neck lymph node metastases of oral cancer. 5th Biennial International Sentinel Node Society Meeting, Rome, 1-4 November 2006
7. Koh-ichi Nakashiro, Shingo Hara, Sebastian K Klosek, Hiroyuki Gohda, Satoru Shintani, Hiroyuki Hamakawa: Signaling key molecules of oral squamous cell carcinoma. 11th International Congress on Oral Cancer, Grado, 14-17 May, 2006
8. Nakashiro K, Hara S, I Mayumi, Goda H, Shintani S, Hamakawa H: Genetic diagnosis of lymph node metastases from primary oral squamous cell carcinomas The HealthWorlds Asia 2005 International Health Congress, Singapore, 11-13 November 2005
9. Hamakawa H, Shintani S, Nakashiro K, Sumida S, Aramoto T: Sentinel node navigation surgery based on intraoperative genetic diagnosis. The HealthWorlds Asia 2005 International Health Congress, Singapore, 11-13 November 2005
10. Hamakawa H, Shintani S, Nakashiro K, Sumida S, Aramoto T: Sentinel node navigation surgery based on intraoperative genetic diagnosis. The HealthWorlds Asia 2005 International Health Congress, Singapore, 11-13 November 2005
- (国内学会)
11. 住田 知樹, 飛野 一弘, 篠原 こずえ, 中城 公一, 浜川 裕之: 愛媛県における地域開業医に向けた大学主導インプラント講習会の実施について. 第55回日本口腔科学会中国・四国地方部会 徳島 平成19年11月9-10日
12. 中城 公一, 合田 啓之, 浜川 裕之: 口腔扁平上皮癌における治療標的分子の探索. 第45回日本癌治療学会 京都 平成19年10月24日-26日
13. K Nakashiro, S Hara, H Gohda, K Honma, H Hamakawa: Suppression of Akt2 inhibits the growth of human oral squamous cell carcinoma cells. JCA 2007, Yokohama 10/3-5, 2007
14. 中城 公一, 原 慎吾, 合田 啓之, 浜川 裕之: 癌遺伝子 Akt1 を分子標的とした口腔癌治療. 第52回日本口腔外科学会学術集会総会 名古屋 平成19年9月29日-30日
15. 中城 公一, 原 慎吾, 合田 啓之, 浜川 裕之: 口腔癌の遺伝子診断と個別化治療. 第61回日本口腔科学会総会 神戸 平成19年4月19日20日
16. 中城 公一, 合田 啓之, 岡野 勝, 浜川 裕之: 原発および肺・肝転移巣の網羅的遺伝子発現を解析した口蓋腺salivary duct carcinomaの1例. 第25回日本口腔腫瘍学会総会・学術大会 名古屋 平成19年2月2-3日
17. 中城 公一, 合田 啓之, 原 慎吾, 荒本孝良, 住田 知樹, 新谷 悟, 浜川 裕之: 口腔癌遠隔転移症例に対するマイクロアレイを用いた治療標的分子の同定と個別化治療 第44回日本癌治療学会 東京、平成18年10月18-20日
18. 中城 公一, 合田 啓之, 原 慎吾, 荒本孝良, 住田 知樹, 新谷 悟, 浜川 裕之: 口腔扁平上皮癌原発組織を用いた頸部リンパ節転移遺伝子診断 第51回日本口腔外科学会総会 小倉、平成18年10月12-13日
19. 中城 公一, 原 慎吾, 新谷 悟, 浜川 裕之: 口腔扁平上皮癌における治療標的分子Akt1の同定 第65回日本癌学会学術総会 横浜、平成18年9月28-30日
20. 中城 公一, 合田 啓之, 原 慎吾, 新谷 悟, 浜川 裕之: ヒト全遺伝子型マイクロアレイを用いた口腔癌の個別遺伝子診断 第30回日本頭頸部癌学会 大阪、平成18年6月14-16日
21. 中城 公一, 合田 啓之, 原 慎吾, 新谷 悟, 浜川 裕之: 口腔扁平上皮癌N0症例におけるセンチネルリンパ節微小転移診断の有用性と問題点 第24回日本口腔腫瘍学会総会・学術大会 小倉、平成18年1月26-27日

22. 新谷 悟、Aslam Almedhi、吉村 友秀、中城公一、合田 啓之、原 慎吾、新谷 悟、浜川 裕之：ヒト全遺伝子型マイクロアレイを用いた口腔癌のオーダーメイド医療 第24回日本口腔腫瘍学会総会・学術大会 小倉、平成18年1月26-27日
23. 中城 公一、浜川 裕之：Human genome survey array system (ABI700)を用いた口腔癌個別遺伝子診断の試み 第28回日本分子生物学会年会 福岡、平成17年12月10日
24. 新谷 悟、中城 公一、Thing Zhang、Almedihi Aslam、Klosek Sebastian、吉村 友秀、浜川 裕之：口腔扁平上皮癌におけるHPV90の発現と分子標的としての可能性 第43回日本口腔癌治療学会総会 名古屋、平成17年10月25-27日
25. Hamakawa H：Genetic diagnosis of oral cancer -from diagnosis to therapy-International Symposium of Maxillofacial & Oral regenerative Biology in OKAYAMA Okayama 17-20 September 2005
26. 中城 公一、原 慎吾、Klosek SK、新谷 悟、浜川 裕之：唾液腺癌の HGF 依存性浸潤増殖における癌遺伝子 Akt isoform の役割 第64回日本癌学会学術総会 札幌 平成17年9月14-16日
27. Nakashiro K：Identification of predictor gene of lymph node metastases from primary oral squamous cell carcinomas Symposium in Kochi 20 August 2005
28. 新谷 悟、日野 聡史、中城 公一、浜川 裕之：口腔癌切除不能再発症例に対する抗癌剤感受性試験に基づく癌化学療法 第29回頭頸部癌学会 東京、平成17年6月16-17日
29. 新谷 悟、原 慎吾、中城 公一、浜川 裕之：マイクロアレイ解析による抗癌剤感受性関連遺伝子の同定 第29回頭頸部癌学会 東京、平成17年6月16-17日
30. 中城 公一、磯兼 真由美、原 慎吾、合田啓之、新谷 悟、浜川 裕之：口腔癌における腫瘍マーカーの個別化とその有用性 第29回頭頸部癌学会 東京、平成17年6月16-17日
31. 新谷 悟、杉森 英一郎、石川 邦夫、矢野淳也、浜川 裕之：骨組織再生における骨梁型アパタイトフォームと多血小板血漿 (PRP) の併用に関する検討 第34回 (社) 日本口腔外科学会中国・四国地方会 米子、平成17年5月21日
32. 中城 公一、原 慎吾、磯兼 真由美、Klosek SK、新谷 悟、浜川 裕之：ヒト全遺伝子型マイクロアレイを用いた口腔癌個別診断の試み 第59回日本口腔科学会総会、徳島、平成17年4月21-22日

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 5 件)

1. 名称：頭頸部癌の腫瘍マーカー  
発明者：中城公一、浜川裕之  
権利者：愛媛大学  
種類：特許権  
番号：特願 2007-203371  
出願年月日：2007 年 8 月 3 日  
国内外の別：国内
2. 名称：ADAT1 遺伝子に特異的な siRNA  
発明者：中城公一、浜川裕之  
権利者：愛媛大学  
種類：特許権  
番号：特願 2007-073155  
出願年月日：2007 年 3 月 20 日  
国内外の別：国内
3. 名称：Akt 遺伝子に特異的な siRNA  
発明者：中城公一、浜川裕之  
権利者：愛媛大学  
種類：特許権  
番号：特願 2006-302935  
出願年月日：2006 年 11 月 9 日  
国内外の別：国内
4. 名称：アンドロゲン受容体遺伝子に特異的な siRNA  
発明者：中城公一、浜川裕之  
権利者：愛媛大学  
種類：特許権  
番号：特願 2006-039768  
出願年月日：2006 年 2 月 16 日  
国内外の別：国内
5. 名称：頭頸部癌の腫瘍マーカー  
発明者：中城公一、浜川裕之  
権利者：愛媛大学  
種類：特許権  
番号：特願 2005-182322  
出願年月日：2005 年 6 月 22 日  
国内外の別：国内

〔その他〕

<http://www.m.ehime-u.ac.jp/school/dentistry/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

浜川 裕之 (HAMAKAWA HIROYUKI)  
愛媛大学・大学院医学系研究科・教授  
研究者番号：20127905

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者

新谷 悟 (SHINTANI SATORU)

昭和大学・歯学部・教授

研究者番号：80294429

中城 公一 (NAKASHIRO KOICHI)

愛媛大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号：90314880

住田 知樹 (SUMIDA TOMOKI)

愛媛大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：50314951