

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 23 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(A)

研究期間：2009～2012

課題番号：21249088

研究課題名（和文） 口腔癌の浸潤・転移機構の解明とその悪性度診断ならびに遺伝子治療への応用

研究課題名（英文） Elucidation of invasive and metastatic mechanism in oral cancer for application to molecular based diagnosis and gene therapy

研究代表者

高田 隆 (TAKATA TAKASHI)

広島大学・大学院医歯薬保健学研究院・教授

研究者番号：10154783

研究成果の概要（和文）：

口腔癌の浸潤・転移機構に重要な働きを果たす分子の探索と、それらの悪性度診断や遺伝子治療への応用を目的として検討した結果、癌細胞の浸潤能を促進する分子として、これまでに我々が報告してきた Periostin, IFITM1 に加えて Wnt5B 及び MMP-10 を、抑制する分子として microRNA-203 を、リンパ管新生を促進する分子として Periostin を、血管新生を促進する分子として MMP-13 を新たに同定した。特に Periostin に関しては、口腔癌患者より採取した血清を用いた解析により、Periostin の発現量の増加とリンパ節転移の有無が相関することを見出し、悪性度診断への応用の可能性を示した。

研究成果の概要（英文）：

To elucidate invasive and metastatic mechanism in oral cancer for application to molecular based diagnosis and gene therapy, we conducted research in accordance with our projects. As a result, we identified Wnt5B and MMP10 as promoter of , microRNA-203 as suppressor of tumor invasion, Periostin as promoter of lymphangiogenesis, MMP-13 as promoter of angiogenesis. Additionally, we attempted to apply Periostin to Elisa for serum of oral cancer patients. Interestingly, we found upregulation of Periostin correlated with lymphnode metastasis status. Therefore, we showed Periostin could be a useful for molecular diagnostic marker in oral cancer.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	18,300,000	5,490,000	23,790,000
2010 年度	5,600,000	1,680,000	7,280,000
2011 年度	5,600,000	1,680,000	7,280,000
2012 年度	5,600,000	1,680,000	7,280,000
年度			
総計	35,100,000	10,530,000	45,630,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・形態系基礎歯科学

キーワード：口腔癌, 浸潤・転移, microRNA

1. 研究開始当初の背景

口腔癌は世界で 5 番目に頻度の高い癌で、近年、その発生率は増加傾向にある。一般的な治療法として、外科的切除が選択され

るが、部位の特性によって、審美的、機能的さらには心理的な障害が大きく、著しい QOL の低下をきたす。そこで、外科的切除に頼らない治療法として、免疫療法、超選

択的動注化学療法やなどに加えて、癌の発生進展に関わる遺伝子を標的としたより特異的な診断や治療法の開発が求められている。そのためには、癌の発生や進展に関する分子メカニズムの解明が必要となる。粘膜表層に生じた口腔癌細胞は、近接組織に浸潤し、頸部リンパ節や他臓器へと転移する。深部組織への浸潤や転移の有無は、患者の予後を左右する最も重要な因子であることから、浸潤・転移機構の解明は、癌の制御においてとりわけ重要な課題である。そこで、本研究では、口腔癌の浸潤・転移機構を明らかにし、その悪性度診断ならびに遺伝子治療への応用を検討することとした。

我々は、これまでに、口腔患者の頸部リンパ節転移巣より、高浸潤能を有する細胞株を樹立し (Oral Oncology 39:515-520, 2003)、その細胞より *in vitro* invasion assay法を応用して分離した高浸潤能を有するクローンが、E-cadherinのメチル化および細胞膜に存在する β -cateninが分解されることにより高浸潤能を獲得していることを報告した (Clinical Cancer Research 10: 5455-5463, 2004)。さらに、マイクロアレイを用いて、親株と高浸潤能細胞の遺伝子発現プロファイルと比較することにより、浸潤に関わる候補遺伝子をいくつか同定した。候補遺伝子のうち最も差のみられたPeriostinは、*in vitro*および*in vivo*で口腔癌の浸潤・転移に深く関わるとともに、*in vivo*で広範な浸潤による転移を引き起こすことを証明した (Cancer Research 66: 6928-6935, 2006)。さらに、2番目に発現に差のみられた因子であるInterferon induced transmembrane protein 1 (IFITM1)も口腔癌の初期浸潤に関わることを明らかにした (Clinical Cancer Research 14: 6097-6105, 2008)。マイクロアレイ解析で、差のみられた遺伝子には、PeriostinやIFITM1以外に、WNT5B、HGF、SERPINB2、CDH13、INHBAがあり、2倍以上差の認められたものなかには、未知の遺伝子も含めて、細胞の接着に関わるものや細胞の上皮間葉移行 (epithelial-mesenchymal transition/EMT)に関わる因子、マトリックスメタロプロテアーゼ、血管新生に関わる因子などが含まれていた。癌組織は、癌細胞へのヘテロな集団の集まりであると考えられており、一部の癌細胞が、浸潤・転移能を獲得すると考えられている。また、口腔癌の浸潤・転移

に関わる因子に関する研究は、他臓器の悪性腫瘍に比べ、解析が遅れているのが現状である。特に、細胞接着分子や細胞外マトリックスなどの異常は、癌の浸潤・転移に深く関わっていることが知られており、口腔癌でもそれらの因子の異常が報告されているが、詳細な浸潤・転移のメカニズムや他の因子の浸潤転移への関与などは、未だ明らかになっていない。

2. 研究の目的

そこで、本研究では、我々が行ってきたこれまでの研究を発展させ、口腔癌細胞がどのようにして、浸潤能や転移能を獲得していくのかを明らかにするとともに、口腔癌の浸潤転移に関わる特異的な分子や遺伝子を対象とした癌の悪性度診断法や遺伝子治療法を開発することを目的とした。

3. 研究の方法

本研究では、親株とその細胞から分離した高浸潤能を有する細胞との遺伝子発現プロファイルにおいて、差のみられた遺伝子を口腔癌の浸潤に関わる候補遺伝子として、その遺伝子をクローニングし、口腔癌培養細胞株に過剰発現させるとともに、siRNAを用いた解析により、*in vitro*でこれら遺伝子が口腔癌の浸潤に関与するかどうかを検討した。さらに、それぞれの因子を過剰発現させた細胞をコントロール細胞とマイクロアレイを用いて比較検討し、それらの解析結果で、共通し、変化する遺伝子を調べることにより、口腔癌の浸潤に関わる因子を網羅的に検索した。さらに、口腔癌症例を用いて、それら因子の発現を確認した。こうして、同定された口腔癌の浸潤に関わる因子がどのようにして浸潤や転移に関わるかについて、マイクロアレイデータをIPAパスウェイ解析することにより、どのようなシグナル伝達経路が口腔癌の浸潤に関わるかを分子病理学的に明らかにした。また、癌幹細胞やEMT、血管新生を含めた微小環境との関連についても検討した。最後に、臨床検体を用いて、悪性度診断への応用の可能性を検討した。

4. 研究成果

実験計画に基づき、実験を遂行し、以下の研究成果を報告した。

前述のように、我々は口腔患者の頸部リンパ節転移巣より、高浸潤能を有する細胞株を樹立し (Oral Oncology 39:515-520, 2003)、その細胞より *in vitro* invasion assay法を応用して分離した高浸潤能を有するクロー

ン (Clinical Cancer Research 10: 5455-5463, 2004) を用いたマイクロアレイ解析より、親株に比べ発現が亢進していた遺伝子として Periostin や IFITM1 を同定し、これらの高発現は口腔癌の浸潤を促進することを見出した (Cancer Research 66: 6928-6935, 2006, Clinical Cancer Research 14: 6097-6105, 2008)。

(1) 口腔癌の浸潤・転移に関わる因子の同定

本研究では、上記2つの遺伝子に次いで、3番目に発現が亢進していた遺伝子として Wnt5B を同定した。Wnt5B の過剰発現は、実際に口腔癌の浸潤を促進することを見出した。さらに、これまでの結果より、Periostin, IFITM1 及び Wnt5B はなんらかの共通のメカニズムを介して、口腔癌の浸潤に関わることが予想されたことから、それぞれの過剰発現細胞を作製し、マイクロアレイ解析を行い、親株に比べ、発現上昇するものを抽出し、Periostin, IFITM1 及び Wnt5B いずれの過剰発現においても共通に発現上昇する分子を探索した。その結果、MMP-10, MMP-13 を同定した。MMP-10 は口腔癌の浸潤を促進し、口腔癌症例を用いた免疫組織化学的な検討において、その発現上昇は浸潤様式や転移の有無と関連した (詳細は PLoS ONE 6(10): e25438, 2011 参照)。また MMP-13 は癌の浸潤・転移に重要であると考えられている血管新生を促進することを見出した (詳細は J Biol Chem 9:287(46):38716-28, 2012 を参照)。

分担研究者の進藤・榎田らは口腔癌を含む様々な癌より腫瘍血管内皮細胞を分離し、それらが正常血管よりも異なる分子を発現していることを見出した。それらのうち Biglycan は腫瘍血管内皮細胞の遊走能を刺激し、血管新生を促進していることを見出した (詳細は Brit J Cancer. 106: 1214-1223 2012 参照)。この Biglycan は癌細胞の培養上清により血管内皮においてその発現が亢進することも見出した。この他にも CXCR7 (Pathol Int, 62(5), 309-317, 2012), PTGIR (Cancer Sci, 103(6), 1038-1044, 2012) などの腫瘍血管新生に関わる分子としてこれまで血管内皮に報告のなかったものについて機能解析を行った。

(2) 口腔癌の浸潤・転移に関わる microRNA の同定

口腔癌の浸潤・転移に関わる micro RNA を同定するため、前述の in vitro invasion assay 法を応用して分離した高浸潤能を有するクローンおよび親株を用いて、Taqman qPCR array により、microRNA の発現を網羅的に比較検討した。その結果、発現低下を示した

micro RNA として、miR-200 family である miR-200a, miR-200b, miR-200c, miR-141 が同定された。これらは配列が類似し、染色体上でもクラスターを形成して存在しており、多くの癌での報告のあるものであった。一方本研究では、これらとは異なり、単独で染色体上に存在する miR-203 を口腔癌の浸潤転移に関与する候補として見出した。miR-203 の導入により、口腔癌の浸潤は抑制され、逆に阻害することで浸潤を促進した。miR-203 の発現低下が口腔癌の浸潤・転移機構において重要な現象であることを明らかにした。

一般に、micro RNA は標的遺伝子 mRNA の 3 prime UTR に直接結合し、標的遺伝子 mRNA の分解ないし翻訳を阻害することで、標的遺伝子のタンパクレベルの発現を抑制し、機能することが知られている。そこで、標的遺伝子同定のため、miR-203 を過剰発現させた細胞から抽出した total RNA を用い、抗 Ago2 抗体にて免疫沈降後、マイクロアレイ解析を行い、Control micro RNA を過剰発現させたものと比較検討した。この結果と、オンラインの micro RNA の標的遺伝子予測ソフトウェアにより予想される miR-203 の標的遺伝子候補群とで共通するものを調べた結果、糖代謝などに関わると考えられている ARK5 (AMP-Activated Protein Kinase Family Member 5) を同定した。ARK5 3 mRNA prime UTR をクローニングし、Luciferase reporter assay 法を用いて解析したところ、miR-203 は有意に Luciferase 活性を抑制したことから、miR-203 は ARK5 mRNA 3 prime UTR に直接結合すると考えられた。さらに、miR-203 の過剰発現により、内在性 ARK5 の発現低下が生じ、逆に miR-203 阻害によってその発現が上昇することを見出した。従って、これらの結果より、miR-203 が ARK5 mRNA 3 prime UTR に結合し、その発現を抑制すると考えられた。

また ARK5 の過剰発現により、口腔癌の浸潤が促進されたことから、口腔癌の浸潤・転移過程において miR-203 の発現低下が生じ、それにより、ARK5 の発現上昇が起こることが重要な現象であると考えられた。これらの micro RNA に関する研究成果は現在、投稿準備中である。

また、進藤・榎田らはがん細胞由来のこれら Microvesicle に含まれる miRNA が腫瘍血管内皮細胞及ぼす影響については現在投稿準備中である。

(3) 口腔癌の浸潤・転移に関わる因子の悪性度診断への応用

Periostin の Elisa 系を作製し、ベトナムのホーチミン Cancer Hospital および岐阜大学口腔外科との共同研究で採取された口腔癌患者の血清を用いて、解析を行ったところ、その発現とリンパ節転移が関連し

た。また口腔癌細胞株を用いた in vitro の実験系でも、Periostion はリンパ管新生を促進し、VEGF-C の発現を誘導することを新たに明らかにした。上記の血清を用いた検討においても、Periostion の発現は VEGF-C の発現と相関することを見出した (詳細は PLoS ONE. Aug 30;7(8):e44488, 2012 参照)。これらの結果より、Elisa を用いた悪性度診断の有用性を示した。

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)

① [雑誌論文] (計 28 件)

1. Desrochers TM, Shamis Y, Alt-Holland A, Kudo Y, Takata T, Wang G, Jackson-Grusby L, Garlick JA. The 3D tissue microenvironment modulates DNA methylation and E-cadherin expression in squamous cell carcinoma. *Epigenetics*. 2012 Jan 1;7(1):34-46. (査読あり)
2. Tuncel H, Shimamoto F, Kaneko H, Aoki E, Jikihara H, Nakai S, Takata T, Tatsuka M. Nuclear Aurora B and cytoplasmic Survivin expression is involved in lymph node metastasis of colorectal cancer. *Oncology Let*. 2012 May;3(5):1109-1114. (査読あり)
3. Okamoto M, Hirata S, Sato S, Koga S, Fujii M, Qi G, Ogawa I, Takata T, Shimamoto F, Tatsuka M. Frequent increased gene copy number and high protein expression of tRNA (cytosine-5)-methyltransferase (NSUN2) in human cancers. *DNA Cell Biol*. 2012 May;31(5):660-71. (査読あり)
4. Kudo Y, Iizuka S, Yoshida M, Nguyen PT, Siriwardena BSMS, Tsunematsu T, Ohbayashi M, Ando T, Hatakeyama D, Shibata T, Koizumi K, Maeda M, Ishimaru N, Ogawa I, Takata T. Periostin Directly and Indirectly Promotes Tumor Lymphangiogenesis of Head and Neck Cancer. *PLoS ONE*. 2012 Aug 30;7(8):e44488. (査読あり)
5. Kudo Y, Iizuka S, Yoshida M, Tsunematsu T, Kondo T, Subarnbhesaj A, Deraz EM, Siriwardena SB, Tahara H, Ishimaru N, Ogawa I, Takata T. Matrix metalloproteinase-13 (MMP-13) directly and indirectly promotes tumor angiogenesis. *J Biol Chem*. 2012 Nov 9;287(46):38716-28. (査読あり)
6. Osawa T, Ohga N, Hida Y, Kitayama K, Akiyama K, Onodera Y, Fujie M, Shinohara N, Nonomura K, Shindoh M, Hida K.: Prostacyclin receptor in tumor endothelial cells promotes angiogenesis in an autocrine manner, *Cancer Sci*, 103(6), 1038-1044, 2012
7. Kawamoto T, Ohga N, Akiyama K, Hirata N, Kitahara S, Maishi N., Osawa T., Yamamoto K., Kondoh M, Shindoh M, Hida Y, Hida K.: Tumor-derived microvesicles induce proangiogenic phenotype in endothelial cells via endocytosis, *PLoS ONE*, 7(3), e34045, 2012
8. Yamamoto K, Ohga N, Hida Y, Maishi N, Kawamoto T, Kitayama K, Akiyama K, Osawa T, Kondoh M, Matsuda K, Onodera Y, Fujie M, Kaga K, Hirano S, Shinohara N, Shindoh M, Hida K.: Biglycan is a specific marker and an autocrine angiogenic factor of tumour endothelial cells, *Br J Cancer*, 106, 1214-1223, 2012
9. Maishi N, Ohga N, Hida Y, Akiyama K, Kitayama K, Osawa T, Onodera Y, Shinohara N, Nonomura K, Shindoh M, Hida K. : CXCR7 : A novel tumor endothelial marker in renal cell carcinoma, *Pathol Int*, 62(5), 309-317, 2012
10. Ohga N, Ishikawa S, Maishi N, Akiyama K, Hida Y, Kawamoto T, Sadamoto Y, Osawa T, Yamamoto K, Kondoh M, Ohmura H, Shinohara N, Nonomura K, Shindoh M, Hida K. : Heterogeneity of Tumor Endothelial Cells: Comparison between Tumor Endothelial Cells Isolated from Highly Metastatic and Low Metastatic Tumors, *Am J Pathol*, 180(3), 1294-1307, 2012
11. Akiyama K, Ohga N, Hida Y, Kawamoto T, Sadamoto Y., Ishikawa S, Maishi N, Akino T, Kondoh M, Matsuda A, Inoue N, Shindoh M and Hida K. : Tumor endothelial cells acquire drug resistance by MDR1 upregulation via VEGF signaling in tumor microenvironment, *Am J Pathol*, 180(3), 1283-1293, 2012
12. Deraz EM, Kudo Y, Yoshida M, Tani H, Tsunematsu, T, Siriwardena B.S.M.S, Kiekhoe MR, Qi G, Iizuka S, Ogawa, I, Campisi G, Lo Muzio L, Abiko Y, Kikuchi A, Takata T. MMP-10/stromelysin-2

- promotes invasion of head and neck cancer. *PLoS ONE* 6(10): e25438, 2011 Oct 5. (査読あり)
13. Shigeishi H, Sugiyama M, Tahara H, Ono S, Bhawal UK, Okura M, Kogo M, Shinohara M, Shindoh M, Shintani S, Hamakawa H, **Takata T**, Kamata N. Increased telomerase activity and hTERT expression in human salivary gland carcinomas. *Oncology Letter* 2:845-850, 2011. (査読あり)
 14. Xu D, Takeshita F, Hino Y, Fukunaga S, **Kudo Y**, Tamaki A, Matsunaga J, Takahashi R, **Takata T**, Shimamoto A, Ochiya T, Tahara H. miR-22 represses cancer progression by inducing cellular senescence. *J Cell Biol* 193(2):409-24. 2011(査読あり)
 15. Nguyen PT, **Kudo Y**, Yoshida M, Kamata N, Ogawa I, **Takata T**. N-cadherin expression is involved in malignant behavior of head and neck cancer in relation to epithelial-mesenchymal transition. *Histol Histopathol*. 2011 Feb;26(2):147-56. (査読あり)
 16. Nguyen PT, **Kudo Y**, Yoshida M, Iizuka S, Ogawa I, **Takata T**. N-cadherin expression is correlated with metastasis of spindle cell carcinoma of head and neck region. *J Oral Pathol Med*. 2011 Jan;40(1):77-82. (査読あり)
 17. **Kudo Y**, Tsunematsu T, **Takata T**. Oncogenic role of RUNX3 in head and neck cancer. *J cell Biochem* 112:387-393, 2011. (査読あり)
 18. Muraki C, Ohga N, Hida Y, Nishihara H, Kato Y, Tsuchiya K, Matsuda K, Totsuka Y, **Shindoh M** and **Hida K**.: Cyclooxygenase-2 inhibition causes antiangiogenic effects on tumor endothelial and vascular progenitor cells, *Int J Cancer*, 130, 59-70, 2011
 19. Kurosu T, Ohga N, Hida Y, Maishi N, Akiyama K, Kakuguchi W, Kuroshima T, Kondo M., Akino T., Totsuka Y., **Shindoh M**, Higashino F and **Hida K**.: HuR keeps an angiogenic switch on by stabilizing mRNA of VEGF and COX-2 in tumor endothelium, *Br J Cancer*, 104(5), 819-829, 2011
 20. Nitta Y, **Hida K**, Kitamura T, Higashino F, Ohga N, Fukushima K, **Shindoh M**.: Phenotype of tumor lymphatic vessels is a prognostic factor in human tongue squamous cell carcinoma. *Oncol Lett*, 2(1), 79-83, 2011.
 21. Qi G, **Kudo Y**, Ando T, Tsunematsu T, Shimizu N, Siriwardena S, Yoshida M, Keikhaee M, Ogawa I, **Takata T**. Nuclear Survivin expression is correlated with malignant behaviors of head and neck cancer together with Aurora-B. *Oral Oncol*. 2010 Apr;46(4):263-70. (査読あり)
 22. Matsuda K, Ohga N, Hida Y, Muraki C, Kurosu T, Tsuchiya K, Akino T., Shih SC, Totsuka Y, Klagsbrun M, **Shindoh M** and **Hida K**.: Isolated tumor endothelial cells maintain specific character during long-term culture, *Biochem Biophys Res Commun*, 394, 947-954, 2010
 23. Tsuchiya K, **Hida K**, Hida Y, Muraki C, Ohga N, Kondo T, Miseki T, Nakagawa K, **Shindoh M**, Harabayashi T., Shinohara N, Nonomura K and Kobayashi M.: Adrenomedullin antagonist suppresses tumor formation in renal cell carcinoma through inhibitory effects on tumor endothelial cells and endothelial progenitor mobilization, *Int J Oncol*, 36(6), 1379-1386, 2010
 24. Totsuka M, Sato S, Kanda A, Miki T, Kamata N, Kitajima S, **Kudo Y**, **Takata T**. Oncogenic role of nuclear accumulated Aurora-A. *Mol Carcinogen* 48:810-820, 2009. (査読あり)
 25. Siriwardena BS, **Kudo Y**, Ogawa I, Tilakaratne WM, **Takata T**. Aberrant β -catenin expression and adenomatous polyposis coli gene mutation in ameloblastoma and odontogenic carcinoma. *Oral Oncol* 45:103-108, 2009. (査読あり)
 26. Tsunematsu T, **Kudo Y**, Iizuka S, Ogawa I, Fujita T, Kurihara H, Abiko Y, **Takata T**. RUNX3 has an oncogenic role in head and neck cancer. *PLoS ONE* 4:e5892, 2009. (査読あり)
 27. Ohga N, **Hida K**, Hida Y, Muraki C, Tsuchiya K, Matsuda K, Ohiro Y, Totsuka Y and **Shindoh M**.: Inhibitory Effects of Epigallocatechin-3 Gallate, a Polyphenol in Green Tea, on Tumor-Associated Endothelial Cells and Endothelial Progenitor Cells. *Cancer Sci*, 100(10), 1963-1970, 2009
 28. Akino T, **Hida K**, Hida Y, Tsuchiya K, Freedman D, Muraki C, Ohga N, Matsuda K, Harabayashi T, Shinohara N,

Nonomura K, Klagsbrun M and Shindoh M. :
Cytogenetic Abnormalities of
Tumor-Associated Endothelial Cells in
Human Malignant Tumor. *Am J Pathol*,
175(6), 2657-2667, 2009

[学会発表] (計 13 件)

1. Nguyen PT, Inubushi T, Tsunematsu T, Kudo Y, Kamata N, Ogawa I, Takata T. FGFR-1 inhibitor PD173074 induces mesenchymal-epithelial transition through suppression of AP-1 in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. Cold Spring Harbor Meeting, Models & Mechanisms of Cancer (New York, USA), Aug 16, 2012
 2. Nguyen PT, Inubushi T, Tsunematsu T, Kudo Y, Kamata N, Ogawa I, Takata T. FGFR-1 inhibitor PD173074 induces mesenchymal-epithelial transition through suppression of AP-1 in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. 第 23 回日本臨床口腔病理学会・学術大会(東京), 2012 年 8 月 30 日
 3. 大林真理子, 吉田真希, 工藤保誠, 高田隆. Identification of microRNA-203 as an invasion in oral cancer. 第 71 回日本癌学会学術総会(札幌), 2012 年 9 月 19~21 日
 4. Obayashi M, Kudo Y, Yoshida M, Hino Y, Fukunaga S, Tahara H, Takata T. Identification of microRNA-203 as an inhibitor of invasion in oral cancer. 59th JADR Annual Meeting (広島市), 2011 年 10 月 8-9 日
 5. 大林真理子, 工藤保誠, 吉田真希, 日野由美子, 福永早央里, 田原栄俊, 高田隆. 口腔癌における浸潤抑制因子としての miR-203 の同定. 第 30 回分子病理学研究会(倉敷市), 2011 年 7 月 22-24 日
 6. Kudo Y. Identification and characterization of new invasion relating molecules of head and neck squamous cell carcinoma. The 120th Anniversary of Siriraj Medical School Siriraj Scientific Congress (バンコク, タイ), 2010 年 8 月 17 日.
 7. Ohbayashi M, Nguyen PT, Kudo Y, Yoshida M, Miyauchi M, Ogawa I, Takata T. N-cadherin expression is involved in malignant behavior of head and neck cancer in relation to epithelial-mesenchymal transition. 15th International Congress on Oral Pathology and Medicine (ソウル, 韓国), 2010 年 8 月 16-20 日
 8. 吉田真希, 工藤保誠, 高田隆. 頭頸部癌の浸潤に関わる microRNA の探索. 第 68 回日本癌学会学術総会(大阪市), 2010 年 9 月 22-24 日
 9. 工藤保誠, 高田隆. 口腔癌の浸潤における MMP-10 の役割. 第 64 回日本口腔科学会(札幌市), 2010 年 6 月 24-25 日
 10. 吉田真希, 工藤保誠, 高田隆. 口腔癌の浸潤に関与する microRNA の網羅的解析. 第 43 回広島大学歯学会総会(広島市), 2010 年 6 月 12 日
 11. 吉田真希, 工藤保誠, 小川郁子, 高田隆. HSulf-1 は頭頸部癌の浸潤を促進する. 第 99 回日本病理学会(東京都), 2010 年 4 月 27-29 日
 12. 吉田真希, 工藤保誠, ヌーウィン・ティ・フーン・タオ, 小川郁子, 高田隆. HSulf-1 は頭頸部癌の浸潤を促進する. 第 20 回日本臨床口腔病理学会総会・学術大会(札幌市), 2009 年 7 月 29-31 日
 13. 吉田真希, 工藤保誠, 小川郁子, 高田隆. HSulf-1 promotes the invasion of head and neck cancer. 第 68 回日本癌学会学術総会(横浜市), 2009 年 10 月 1-3 日
6. 研究組織
- (1) 研究代表者
高田 隆 (TAKATA TAKASHI)
広島大学・大学院医歯薬保健学研究院・教授
研究者番号 : 10154783
- (2) 研究分担者
工藤 保誠 (KUDO YASUSEI)
徳島大学・ヘルスバイオサイエンス研究部・准教授
研究者番号 : 50314753
進藤 正信 (SINDOH MASANOBU)
北海道大学・大学院歯学研究科・教授
研究者番号 : 20162802
樋田 京子 (HIDA KYOUKO)
北海道大学・大学院歯学研究科・特任准教授
研究者番号 : 40399952
- (3) 連携研究者
()
研究者番号 :