

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 1 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2012～2016

課題番号：24390454

研究課題名(和文) 口腔癌のEMTを介した局所浸潤機構の解明

研究課題名(英文) EMT-dependent mechanism of local invasion of oral cancer cells

研究代表者

東川 晃一郎 (Koichiro, Higashikawa)

広島大学・大学病院・講師

研究者番号：80363084

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,700,000円

研究成果の概要(和文)：口腔癌の治療予後は、局所浸潤と転移に左右される。上皮間葉移行(EMT)は癌細胞において細胞運動能獲得における重要なイベントとされ、またアポトーシス耐性など治療抵抗性にも深く関与している。本研究はEMTの口腔癌の局所浸潤への関与、および局所浸潤巣の形成におけるEMTの役割について検討した。EMTは転写因子SnailとSlugの両方が誘導に関わり、それら調整因子として新たにZIP2を見出した。また、局所浸潤巣は先行したEMT細胞が後続の非EMT癌細胞の細胞運動能を外的因子CCN1で制御していることを見出し、口腔癌の局所浸潤のメカニズムを解明した。

研究成果の概要(英文)：Treatment prognosis for oral cancer depends on local invasion and metastasis. Epithelial mesenchymal transition (EMT) is regarded as an important event in acquiring cell motility in cancer cells, and it is deeply involved in treatment resistance such as apoptosis tolerance. This study investigated the role of EMT in local invasion of oral cancer and the formation of local invasive foci. Both transcription factors Snail and Slug were involved in the EMT induction, and newly found ZIP 2 as a regulatory factor. Moreover, local invasive foci found out that the preceding EMT cells regulate the cell motility of the subsequent non-EMT cancer cells with the external factor CCN1, and elucidated the mechanism of the local invasion of oral cancer.

研究分野：癌の分子生物学

キーワード：EMT 口腔癌 癌の浸潤・転移

1. 研究開始当初の背景

最新の EMT 研究のコンセプトとして、EMT は高度悪性型癌の癌細胞に特異的に生じた現象ではなく、あらゆる癌に EMT 型癌細胞が存在すると考えられており (J Natl Cancer Inst 100(4):232-3, 2008)、乳癌などでは非 EMT 型癌細胞から構成される通常の癌において、その癌の進展とともに EMT 型癌細胞が出現し、それら癌の浸潤・転移をリードしていくというモデルが提唱されている。つまり、癌組織を主として構成する上皮形質を保持した癌細胞の一部に EMT が誘導され、その癌の浸潤・転移過程には非 EMT 型癌細胞と EMT 型癌細胞の相互作用が存在することを示唆する。

口腔扁平上皮癌の場合、びまん性浸潤様式を示す高度浸潤型癌は de novo に EMT 形質を獲得し、これら癌細胞の高度悪性度は EMT 形質によるものと推測されるが、あくまで全口腔癌症例の 10% 以下と稀である。ほとんどの癌は病理組織学的に胞巣を形成して浸潤する像を呈する上皮(構造)形質を保持している。申請者らはこういった通常の口腔癌組織における EMT 現象の関与および EMT 型癌細胞の存在意義を重要であると考えている。

2. 研究の目的

口腔扁平上皮癌の進展は上皮内から間質への局所浸潤に始まり、主にリンパ行性転移を経て遠隔転移という過程を辿ることから、如何に癌細胞の浸潤・転移を制御するかが口腔扁平上皮癌の治療予後に重要である。最近、癌細胞の浸潤・転移の分子機構において注目されているのが上皮間葉移行機構である。

EMT は個体発生や創傷治癒で生じる「上皮細胞の間葉細胞への変換」という生理的現象であるが、癌細胞が浸潤・転移能獲得など悪性化の過程においてこの EMT を利用していることがわかってきた。しかし癌細胞における EMT の誘導機構は複雑であり、その詳細は未だ不明な点が多く残されている。

本研究では、口腔扁平上皮癌の局所浸潤において浸潤開始部の癌細胞にどのように EMT が誘導され、どのように浸潤巣が形成されるのかを詳細に検討する。

3. 研究の方法

可変型 EMT 誘導モデルの作成

舌癌由来細胞株 OM-1 にウイルスベクターで EMT 誘導性転写因子 Snail を導入して、条件依存的な EMT を示す細胞株 (細胞プール) OM-1_Snail を確立している。親株 OM-1 およびこの細胞をベースとして、Snail ファミリー分子 Snail2 (Slug) 導入 OM-1 (OM-1_Slug)、Snail および Slug 同時導入 OM-1 (OM-1_Snail_Slug)、そして OM-1_Snail

から安定 EMT 表現型を示す細胞をクローニングして OM-1_Snail clone を作成し、これら細胞の EMT 強度を調べ、さらに外的因子による EMT 増強を加味して、可変する EMT 強度を基準にしたモデルを作成し解析する。

EMT 細胞はみな同じ？

E-カドヘリンとビメンチンでは判定できない真の EMT を見出すため、癌幹細胞マーカーの一つとして良く知られ、口腔癌においても癌幹細胞抽出のマーカーとして用いられる CD44 と、ESA (上皮細胞特異抗原) を用いて EMT 細胞をフローサイトメトリーで分画し、これらを新たな EMT マーカーとして検討する。

EMT を増強する外的因子、EMT と協調する外的因子の検索

EMT 細胞と非 EMT 細胞の共存が、口腔癌浸潤巣を形成している。そのメカニズムに関わる因子として成長因子 CCN1 (Cyr61) に着目し、EMT 細胞と非 EMT 細胞との仲介因子としての機能解析を行う。

EMT 誘導における Slug の役割

で作成した可変 EMT 誘導モデルを用いて Slug の役割について解析する。

EMT 誘導における癌細胞内亜鉛濃度の変化

口腔癌における Snail、Slug および LIV1 の発現の関係性を明らかにし、さらに口腔癌の EMT 誘導における新たな亜鉛関連性分子 ZIP ファミリーについて検討する。

4. 研究成果

非 EMT 表現型である口腔扁平上皮癌細胞株では、Snail の発現は低く、逆に Slug が恒常的に発現している。Zeb や TWIST など他の EMT 誘導型転写因子の発現はいずれの細胞でも見られなかった。ウイルスベクターで Slug をさらに強制発現させた A431_Slug および OM-1_Slug を樹立したところ、蛍光免疫細胞染色による判定とともに EMT 細胞率は約 4 パーセントであり、ほとんど EMT は生じなかった。以上の結果より、Slug は定常時は EMT 誘導因子として働いていないことが伺われた。

次に、Snail と Slug を同時に強制発現させた OM-1_Snail_Slug を樹立した。この細胞は 90% 以上の細胞で EMT が生じた。さらに、OM-1_Snail から安定 EMT 細胞をクローニングした OM-1_Snail clone を 2 株樹立した。これら細胞はほぼすべての細胞に EMT が生じ、その表現型は条件非依存的に安定している。

以上の細胞の樹立によって、EMT が段階的に強度を増す Snail 依存的 EMT 誘導モデルを確立した。この EMT 強度は E-カドヘリン、ビメンチンの発現移行で反映され、さらに亜鉛トランスポーター LIV1 および LIV1 を誘導す

る IL-6 の細胞内発現においても EMT 強度を反映する発現移行が見られた。

興味深いデータとして、申請者は以前より Snail 導入による恒常的 Slug の発現の抑制が、安定 EMT 細胞において解除され、Snail と Slug の発現共存傾向が見られたことにある。

次に、様々な外的因子刺激による EMT 誘導を試みた。OM-1 細胞において TGF ベータ、TNF アルファおよび PDGF の三種のサイトカイン同時刺激、そして細胞遊走スペースの確保の条件下で EMT 誘導に成功した。これらサイトカイン刺激による EMT 誘導には Snail および Slug の発現誘導が伴った。

また、サイトカインは OM-1_Snail の EMT 細胞率を劇的に上昇させた（条件によってはほぼ 100% の EMT 陽性率）。

これらサイトカイン依存的 EMT 誘導は、Snail および Slug の同時ノックダウンでないと完全に抑制されなかった。

以上の Snail 依存性 EMT 誘導モデルとサイトカインによる EMT 強度増強により、可変型 Snail 誘導性 EMT モデルを確立することができた。

これら細胞が示す EMT は、E-カドヘリンとピメンチンを指標とした表現型としてすべての細胞において同じく観察される。また、de novo の EMT を示す口底癌由来細胞株 HOC313 においても同様である。

そこで、EMT 細胞にも分化的階層など相違があると想定し、CD44 および ESA でフローサイトメトリーによる細胞分画をおこなった。CD44 の発現が高く、上皮成分 (ESA) の低い分画に、EMT 陽性細胞が集中した。しかしながら、サイトカイン増強は CD44 と ESA 分画にはほとんど反映されなかった。ちなみに、非可逆性安定 EMT 細胞の集団である HOC313 はすべて CD44 陽性 ESA 陰性に分画される。

以上の結果より、EMT 誘導における外的因子の重要性と、一方で、二次的な EMT 様表現型移行について見出された。実際、口腔癌の局所浸潤巣はほとんどの非 EMT 型癌細胞と、ほんの一部の EMT 型癌細胞で形成されている。EMT が細胞浸潤の本質であることに間違いはないが、すべてを依存しているわけではないことが推測される。EMT 表現型は細胞運動に適しているが、実際の口腔癌では非 EMT 細胞が浸潤していないわけではない。つまり、浸潤巣の広がり、ただの非 EMT 細胞の増殖の結果ではないことを明らかにする必要がある。

そこで、EMT 細胞が分泌する液性因子をマイクロアレイ法で抽出し、その中から CCN1 (Cyr61) に着目し、解析を進めた。CCN1 の発現は EMT 型口腔癌細胞株および Snail 誘導性 EMT 細胞において発現が増強していた。CCN1 のプロモーター領域には NFκB バインディングドメインを有し、プロモーターアッセイでは Snail 導入による NFκB バインディングドメイン依存的な活性の上昇がみられ、また、Snail 導入によって NFκB の下流遺伝子群

の発現が上昇したことから、Snail が NFκB を介して Cyr61 の発現を誘導していることが推察された。

そこで、CCN1 の癌細胞の役割について検討するため、Cyr61 強制発現 OM-1 を作成した。これら細胞 (OM-1_CCN1 clone4, OM-1_CCN1 clone6) はマトリゲルインページョンアッセイで高い浸潤能を示したが、EMT 細胞に比較して低かった。EMT 細胞は細胞間器質分解酵素 MMP2 を分泌して細胞浸潤する一方で、CCN1 強制発現細胞は MMP2 発現に変化はなく、E-カドヘリンも保持され、細胞間接着を保ちながら浸潤することが明らかになり、これは in vitro 三次元培養法による浸潤様式やスクラッチアッセイでも確認された。移動中の細胞集団は細胞間接着を保ち、ストレスファイバーが確認されたことから、RhoA の活性を調べたところ、CCN1 強制発現細胞はいずれも RhoA の恒常的活性化が見られた。

マトリゲルインページョンアッセイにおいて外来 CCN1 として、リコンビナント CCN1 添加による OM-1 の浸潤能の亢進を確認すると、その亢進は、CCN1 のレセプターであるインテグリンの、リガンドブロッカーである RGD ペプチド処理により阻害され、CCN1 による癌細胞のコレクティブな細胞浸潤を支配していることが、より明らかとなった。

以上の結果から、この CCN1 がなぜ EMT 細胞が分泌しているかという疑問が生じる。EMT 細胞だけに焦点を当てると、EMT による細胞間接着解除に伴う細胞運動能亢進において、細胞間接着を保持したまま細胞運動を亢進させる CCN1 の役割に矛盾が生じる。そこで、EMT 細胞が分泌する CCN1 はオートクラインに EMT 細胞に作用するだけでなく、重要なのはパラクラインに非 EMT 癌細胞に作用するとの仮説を立て、以下の実験をおこなった。

マトリゲルインページョンアッセイをベースに、チャンバーには OM-1 を播種し、OM-1 の浸潤能を検索するが、それら OM-1 の培養液を共有するウェル内にはそれぞれ CCN1 強制発現細胞、或いは EMT 細胞を生育させ、それら細胞が CCN1 を含む液性因子が OM-1 の浸潤能に与える影響を調べた。

OM-1 の浸潤能は CCN1 を含む培養液によって著明に亢進し、EMT 細胞による OM-1 の浸潤能亢進のレベルとほぼ同等であった。以上の結果は、EMT 細胞が CCN1 を介した細胞間相互作用で非 EMT 癌細胞の浸潤を亢進させる制御をしていることが明らかとなった。

さらに、この CCN1 が非 EMT 癌細胞に与える影響が判明した。CCN1 過剰発現細胞は導入した外来性 CCN1 とは別に内因性の CCN1 の発現誘導を伺わせる結果が得られた。

そこで、プロモーターアッセイをおこなったところ、CCN1 のプロモーター活性は Snail 導入によって著明に亢進するが、CCN1 を導入することによっても、その自己の CCN1 プロモーターアッセイをも亢進することが明らかとなり、RT-PCR でも CCN1 過剰発現細胞の

NFκB 標的遺伝子の発現亢進が確認できた。

以上の結果より、EMT 細胞は CCN1 を分泌してパラクリンに非 EMT 細胞の浸潤能を亢進させる可能性が高くなり、最後に、OM-1 に GFP を導入して明視化し、90% の OM-1 と 10% の CCN1 過剰発現細胞を混合して三次元培養をおこなった。OM-1 は三次元培養において、間質をミミックしたコラーゲン層に浸潤しない。しかし、CCN1 過剰発現細胞との共存下ではコラーゲン層への浸潤が明らかとなり、仮説が正しいことが示された。

実際の口腔癌の浸潤巣における上記の仮説を検証すべく、免疫組織化学染色法および蛍光免疫組織・細胞染色で CCN1 を視覚化すると、この仮説に合致するように、重層化した腫瘍巣の外側から内側にかけてグラディエントな CCN1 の局在が観察され、既に間質に浸潤した EMT 細胞が分泌した CCN1 が、腫瘍巣の間質に接する非 EMT 癌細胞からだんだんと内側にかけて CCN1 の発現が誘導されていく所見として間違いのない結果が得られた。この一連の複雑な CCN1 の結果をまとめると、口腔癌の局所浸潤様式は EMT 細胞と非 EMT 癌細胞との相互作用によって成り立っており、一部の少数の EMT 細胞が癌浸潤の初期段階から先行し、これら EMT 細胞が分泌する CCN1 が後続の非 EMT 癌細胞に作用してコレクティブマイグレーションを引き起こす。この EMT 依存的な癌細胞浸潤と CCN1 依存的な癌細胞浸潤によって口腔癌の浸潤様式が成立すると推察された。

上記の結論は、口腔癌の局所浸潤は Snail 依存的事であることが明確である。一方で、口腔癌に恒常的に発現している Slug は、Snail の発現によって一時的に抑制され、EMT 形質が安定化すると、その発現は再び現れる。前述したように乳癌などでは Slug によって EMT が誘導される。これら逆の結果は何の違いによるかを考察すると、まず、正常組織で考えた場合、乳腺組織は単層であり、口腔癌は重層の上皮であることに行き着く。Slug は基底細胞に発現し、重層分化を制御していると考えられているが、興味深い癌との関連性として、癌巣の外側は基底細胞に当てはまる。EMT は間質に接する癌巣の外側に生じると考えられている。したがって、癌細胞は基底細胞が癌化して増殖したと単純に考えられる。しかし、この考えでは癌細胞に重層上皮分化階層が存在しないことになる。以上を踏まえて、改めて癌細胞における Slug の役割について検討した。OM-1_Snail の Snail の局在を蛍光免疫細胞染色で確認すると、多くの Snail は核内に局在するが、細胞内にも局在する。導入した Snail および内在性の Snail がすべて機能的でないことが伺える。一方で、OM-1_Snail_Slug では Snail および Slug の核内の局在が非常に明瞭に観察された。この結果は、やはり Slug は Snail の EMT 誘導機能におけるエンハンサーと考えられる。

そこで、Snail の核内移行を制御する亜鉛

トランスポーター LIV1 と、その LIV1 の発現を誘導する IL6 について検索した。

Snail の導入によって LIV1 および IL6 の発現が誘導されるが、Slug の過剰発現では共に誘導されない。Slug の活性化因子はこれまでに明らかにされていなかったが、この結果で少なくとも LIV1 や IL6 でないことが明らかとなった。

そこで、LIV1 のファミリー分子群である ZIP ファミリーの発現を網羅的に解析したところ、ZIP2 が OM-1_Slug で発現し、一方で OM-1_Snail でその発現が抑制されていることを新規に見出した。EMT 誘導家庭における LIV1 のファミリー分子 ZIP2 の機能を調べるため、OM-1_Snail の ZIP2 強制発現細胞を新たに樹立した。この細胞および TGF ベータによる EMT 強度増強を検討した結果、Snail/ZIP2 同時強制発現 OM-1 は、Snail 強制発現 OM-1 と比べて Slug の発現が誘導され、LIV1 の発現は維持されたまま、EMT 細胞率は約 30% から約 18% と有意に低下し、ZIP2 の強制発現によって Snail 誘導性の EMT は抑制された。また、TGF ベータ刺激による Snail 過剰発現 OM-1 の、Slug および LIV1 発現亢進を伴う EMT 感受性増強も、ZIP2 強制発現によって抑制され、EMT 細胞率が約 58% から約 36% と有意に低下した。

そして細胞内亜鉛濃度を蛍光で測定できる方法を用いて、フローサイトメトリーで、OM-1、Snail 強制発現 OM-1 および Snail/ZIP2 同時強制発現 OM-1 を、縦軸に細胞内 Zinc 濃度、横軸に上皮形質マーカーである上皮特異抗原 ESA をとって分画した。Snail 強制発現 OM-1 のメジャーポピュレーションは、OM-1 のそれと比べて Zinc 濃度の低い方へシフトし、さらに、ESA の発現の低い方へ延長した。一方で、Snail 強制発現 OM-1 に ZIP2 を強制発現させると、Zinc 濃度が低い方にシフトしたメジャーポピュレーションは OM-1 の細胞内 Zinc 濃度と同等に回復し、そして、OM-1 のメジャーポピュレーションと相似する、ESA 発現の高いサブポピュレーションが出現した。

ZIP2 の機能についての報告は今までほとんどなかったが、ちょうど 2014 年に報告された論文で、ZIP2 は重層上皮分化に深く関与し、ターミナル分化になるほどその発現は上昇することが明らかになった。

したがって、ZIP2 強制発現による結果から、癌細胞が Snail によって上皮形質から間葉形質に移行し、細胞内 Zinc 濃度が下がったが、ZIP2 はそれを回復させ、癌細胞を上皮形質へと方向転換したことが推察された。

また、TGF ベータおよびサイトカインによる EMT 誘導と増強には Snail と Slug の同時発現が見られるが、ZIP2 は TGF ベータ依存的な EMT 誘導時にもその発現は抑制された。OM-1 では、EMT 誘導因子 Slug が上皮形質特異的 Zinc トランスポーター ZIP2 の発現を正に制御し、一方で、Slug は Snail の発現を抑

え、その結果、間質形質としての Zinc トランスポーター-LIV1 の発現が抑制されている。したがって、Slug と ZIP2 の恒常的な発現が、細胞内 Zinc 濃度を高く保ち、上皮形質を維持していると推察される。この OM-1 に Slug を過剰発現させても、Slug と Snail、そして ZIP2、LIV1 との関係性に変わりはなく、上皮形質を維持している。一方で、Snail を OM-1 に過剰発現させると、Snail は Slug の発現を抑え、その結果、ZIP2 の発現が抑制される。Snail は LIV1 の発現を誘導し、Zinc トランスポーターは上皮特異的な ZIP2 から間葉形質としての LIV1 へとスイッチし、細胞内 Zinc 濃度が低くなり、Snail 依存的な EMT が誘導される。したがって、Snail と Slug の相互発現制御機構下における Zinc トランスポーターのスイッチングによって Snail 依存的な可逆性 EMT が誘導される。そこで、ZIP2 を強制発現させると、ZIP2 は Snail 依存性 EMT を抑制し、上皮形質を与えることによって間葉形質から方向転換させることができた。Zinc トランスポーターの特性が、Zinc-finger 型転写因子 Snail ファミリーの機能を制御する結果、EMT プログラムが制御されていることが示唆された。

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 6 件)

1. CD44(high) /ALDH1(high) head and neck squamous cell carcinoma cells exhibit mesenchymal characteristics and GSK3 -dependent cancer stem cell properties. Seino S, Shigeishi H, Hashikata M, Higashikawa K, Tobiume K, Uetsuki R, Ishida Y, Sasaki K, Naruse T, Rahman MZ, Ono S, Shimasue H, Ohta K, Sugiyama M, Takechi M. *J Oral Pathol Med.* 2016 Mar;45(3):180-8. doi: 10.1111/jop.12348. 査読あり
2. Role of receptor for hyaluronan-mediated motility (RHAMM) in human head and neck cancers. Shigeishi H, Higashikawa K, Takechi M. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2014 ;140(10):1629-40. doi: 10.1007/s00432-014-1653-z. 査読あり
3. Autocrine galectin-1 promotes collective cell migration of squamous cell carcinoma cells through up-regulation of distinct integrins. Rizqiawan A, Tobiume K, Okui G, Yamamoto K, Shigeishi H, Ono S, Shimasue H, Takechi M, Higashikawa K, Kamata N. *Biochem Biophys Res Commun.* 2013 Nov 29;441(4):904-10. doi: 10.1016/j.bbrc.2013.10.152. 査読あり

4. Expression of receptor for hyaluronan-mediated motility (RHAMM) in ossifying fibromas. Hatano H, Ogawa I, Shigeishi H, Kudo Y, Ohta K, Higashikawa K, Takechi M, Takata T, Kamata N. *Histol Histopathol.* 2013;28(4):473-80. doi: 10.14670/HH-28.473. 査読あり

5. AKT primes snail-induced EMT concomitantly with the collective migration of squamous cell carcinoma cells. Okui G, Tobiume K, Rizqiawan A, Yamamoto K, Shigeishi H, Ono S, Higashikawa K, Kamata N. *J Cell Biochem.* 2013;114(9):2039-49. doi: 10.1002/jcb.24545. 査読あり

6. Snail promotes Cyr61 secretion to prime collective cell migration and form invasive tumor nests in squamous cell carcinoma. Tanaka F, Rizqiawan A, Higashikawa K, Tobiume K, Okui G, Shigeishi H, Ono S, Shimasue H, Kamata N. *Cancer Lett.* 2013;329(2):243-52. doi: 10.1016/j.canlet.2012.11.023. 査読あり

[学会発表](計 15 件)

1. 口腔扁平上皮癌細胞における幹性と EMT との関連性についての in vitro 解析: 植月亮, 東川晃一郎, 重石英生, 石田扶美, 小野重弘, 島末 洋, 武知正晃.: 第 61 回(公社)日本口腔外科学会総会・学術大会 (2016.11.25 幕張)
2. Snail-induced EMT ignores epithelial stem cell-like properties of oral squamous cell carcinoma cells: Uetsuki R, Higashikawa K, Shigeishi H, Ishida F, Ono S, Shimasue H, Ohta K, Takechi M.: 第 49 回広島大学歯学会総会 (2016.7.2 広島)
3. 亜鉛トランスポータースイッチが口腔癌細胞の EMT 誘導機構を制御する: 植月亮, 東川晃一郎, 奥井 岳, 石田扶美, 山本一博, 重石英生, 小野重弘, 武知正晃.: 第 70 回日本口腔科学会学術集会 (2016.4.15 福岡)
4. 口腔癌細胞における多段階 EMT プログラムの利用: 東川晃一郎.: 公募 Workshop 4 口腔がんリサーチ 第 60 回(公社)日本口腔外科学会総会・学術大会 (2015.10.16 名古屋)
5. 口腔癌細胞の EMT 誘導機構における亜鉛トランスポ - タ - スイッチ: 植月亮, 東川晃一郎, 奥井 岳, 石田扶美, 山本一博, 重石英生, 小野重弘, 武知正晃.:

第 60 回(公社)日本口腔外科学会総会・学術大会(2015.10.16 名古屋)

6. Slug発現による口腔癌の Snail 依存的 EMT 感受性の増強: 植月 亮, 東川晃一郎, 奥井 岳, 石田扶美, 山本一博, 重石英生, 小野重弘, 武知正晃.: 第 69 回 NPO 法人日本口腔科学会学術集会(2015.5.13 大阪)

7. 口腔癌細胞における Slug を介した EMT 誘導機構の解析: 山本一博, 東川晃一郎, 奥井 岳, 植月 亮, 重石英生, 小野重弘, 武知正晃.: 第 59 回(公社)日本口腔外科学会総会・学術大会(2014.10.18 幕張)

8. EMT を介した口腔癌の局所浸潤機構(シンポジウム 2 組織培養を用いた口腔癌研究の最前線 - 発癌から医療への応用まで -): 東川晃一郎.: 日本口腔組織培養学会設立 50 周年記念学術大会・総会(2013.11.24 東京)

9. Snail-dependent upregulation of Galectin 1 promoted to complete EMT process in Snail-expressing squamous cell carcinoma cells.: Andra RIZQIAWAN, Kei TOBIUME, Gaku OKUI, Kazuhiro YAMAMOTO, Hideo SHIGEISHI, Shigehiro ONO, Koichiro HIGASHIKAWA, Masaaki TAKECHI, Nobuyuki KAMATA.: 第 58 回(公社)日本口腔外科学会総会・学術大会(2013.10.11 福岡)

10. Snail-dependent upregulation of Gal-1 promoted to complete EMT process in Snail Expressing cells.: Andra RIZQIAWAN, Gaku OKUI, Kazuhiro YAMAMOTO, Koichiro HIGASHIKAWA, Hideo SHIGEISHI, Shigehiro ONO, Masaaki TAKECHI, Nobuyuki KAMATA.: 第 46 回広島大学歯学会総会(2013.6.29 広島)

11. Role of galectin 1 in cell migration and invasiveness in human squamous cell carcinoma correlated with EMT: ANDRA RIZQIAWAN, 飛梅 圭, 奥井 岳, 山本一博, 東川晃一郎, 重石英生, 小野重弘, 鎌田伸之.: 第 67 回 NPO 法人日本口腔科学会学術集会(2013.5.24 宇都宮)

12. 口腔扁平上皮癌における EMT 誘導に關与する Snail と PI3K-AKT 経路: 奥井 岳, 東川晃一郎, Andra Rizqiawan, 山本一博, 重石英生, 小野重弘, 鎌田伸之.: 第 57 回(公社)日本口腔外科学会総会・学術大会(2012.10.19 横浜)

13. Galectin 1 involved in cell migration and invasion by upregulated Integrin alpha2 in squamous cell carcinoma correlated with EMT : Andra R, Okui G, Higashikawa K, Yamamoto K, Shigeishi H,

Ono S, Kamata N.: 第 57 回(公社)日本口腔外科学会総会・学術大会(2012.10.19 横浜)

14. 口腔癌の局所浸潤における EMT と微小環境の關与(ワークショップ 3 口腔がん治療戦略を目指した先端的がん研究の現状): 東川晃一郎.: 第 57 回(公社)日本口腔外科学会総会・学術大会(2012.10.21 横浜)

15. PI3K-Akt dependent cell motility primes snail-induced EMT in squamous cells: Okui G, Higashikawa K, Tobiume K, Rizqiawan A, Ono S, Shigeishi H, Kamata N.: 第 71 回日本癌学会学術総会(2012.9.21 札幌)

6. 研究組織
東川 晃一郎 (HIGASHIKAWA KOICHIRO)
広島大学・大学病院・講師
研究者番号: 8 0 3 6 3 0 8 4

(2)研究分担者
飛梅 圭 (TOBIUME KEI)
広島大学・大学院医歯薬保健学研究院(歯)・准教授
研究者番号: 4 0 3 5 0 0 3 7

鎌田伸之 (KAMATA NOBUYUKI)
広島大学・大学院医歯薬保健学研究院(歯)・教授
研究者番号: 7 0 2 4 2 2 1 1

(3)研究協力者
重石 英生 (SHIGEISHI HIDEO)
広島大学・大学院医歯薬保健学研究院(歯)・助教
研究者番号: 9 0 3 9 7 9 4 3

植月 亮 (UETSUKI RYO)
広島大学・大学病院・医員