

平成 30 年 6 月 22 日現在

機関番号：16301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K10809

研究課題名(和文) 頭頸部扁平上皮がんリンパ節転移における遅延型 TGFβ の活性化型変換機構の解析

研究課題名(英文) Analyses of the activation mechanism of latent form TGFβ in the lymph node metastasis of head and neck squamous cell carcinoma

研究代表者

矢野 元 (Yano, Hajime)

愛媛大学・医学系研究科・准教授

研究者番号：00284414

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)：頭頸部扁平上皮がんのリンパ節転移の抑止を目指し、その分子過程におけるナトリウムイオン・プロトン交換輸送体 1 (NHE1) の寄与を TGFβ1 活性化機構に注目して追及してきた。この過程で NHE1 の集団的細胞運動への寄与を見出し、当該領域における新規かつ重要な概念を提示した。われわれの観察結果は、NHE1 の喪失によって細胞集団が運動の極性を失っていることを示唆していたが、この分子がどのようにして集団的細胞運動を実現しているかについてはいまだ解明には遠い。NHE1 が細胞内 pH を制御する因子であることに着目して集団内 pH 分布を検討し、細胞集団の辺縁で低いという新知見を得た。

研究成果の概要(英文)：Aiming at the prevention of lymph node metastasis of head and neck squamous cell carcinomas, we have been started studying the participation of Sodium ion / proton exchanger 1 (NHE1) on the molecular mechanism of the metastasis, focusing on the recruitment of TGFβ1 form the latent to the active form. We reached to the presentation of a novel and important concept in the research field of collective cell migration by the finding of the essential participation of NHE1 on the maintenance of this cell migration modality. NHE1 was assumed to participate in the maintenance of planer polarity of the cell migration, however, precise molecular mechanism is still enigmatic. Focusing on intracellular pH, we furthermore found characteristic distribution of pHi among the migrating cell collectives, i.e., higher in the intra and lower in the periphery of the collectives.

研究分野：がん転移

キーワード：頭頸部扁平上皮がん リンパ節転移 NHE1 LOXL2 集団的細胞運動 エクソソーム

1. 研究開始当初の背景

本研究は頭頸部扁平上皮がんのリンパ節転移を抑制することを目的とした研究である。申請以前に、当該転移における責任因子の探索を行っており、細胞膜タンパク質であるナトリウムイオン・プロトン交換輸送体1 (NHE1) と、TGFβ1 を含む四つの分泌性因子を得ていた。この結果をもとに、これらの因子群の転移における機能を、TGFβ1 の活性化機構に焦点を当てて明らかにすることを目指していた。具体的に本研究課題として対象にしたのは NHE1 と、上記四因子のうちのリジルオキシダーゼ様因子2 (LOXL2) であった。NHE1 は細胞内のプロトンを排出して細胞内 pH (pHi) をアルカリ性に制御する因子として知られ、腫瘍の微小環境を酸性化することに寄与している。LOXL2 はリジルオキシダーゼ (LOX) ファミリーを形成する分子の一つで、リジン残基のアミノ基に対してデアミナーゼとして機能する。細胞外に分泌されることから、コラーゲン線維などの細胞外基質 (ECM) タンパク質を架橋し、細胞外基質構築を再構成する分子と目される。一方の TGFβ1 は、いうまでもなく種々の細胞生物学的過程に関与することが知られ、特にがん転移においては 上皮-間充織形質転換 (EMT) や、ECM の再構成、血管新生、免疫抑制など、多くの重要な機能の発現誘導に寄与する。またその機能の制御については、不活性な遅延型/潜在型として細胞から分泌されて ECM に沈着し、必要に応じて活性化されることが広く知られている。しかしながらその活性化機構については、教科書的には、酸、アルカリ、熱変性、プロテアーゼによる分解などが提示されているほか、物理的ひずみによる活性化抑制因子の乖離や、がん化といった細胞生物学的過程もその一因足ることが知られているものの、実際のがん進行における活性化の詳細についての解析は調べる限り意外にも多くない。われわれの責任因子の探索結果はこの TGFβ1 の発現から動員、特に活性の動員から転移に至る過程に関与する因子群の同定であったと推測され、したがってその作動機構を明らかにすることで転移抑制のための方策が見いだされる、ということを期待して研究を立案した。

2. 研究の目的

前述の状況より、本研究では NHE1 が *in vitro* および *in vivo* にて TGFβ1 を活性化する様子を描出すること、また LOXL2 が転移標的における遅延型/潜在型および活性型 TGFβ1 の動員にどのように関与するか、またそのことが前転移期ニッチを転移標的リンパ節に形成することにどのように寄与するかを解明することを目的としていた。

3. 研究の方法

申請時には、以下のような項目での検討を予定していた。

(1) 口腔扁平上皮がんの顎下リンパ節転移に対する TGFβ1 の寄与の確認

in vivo モデルにおいて、われわれが前提としている TGFβ1 のリンパ節転移への寄与が、実際にどの程度の割合におよぶのかを査定する。項目としては最優先であるが、例数に当たる必要等からある程度の時間をようすることが想定され、その間に以下の各項目の検討を行うこととした。

(2) SASL1m 細胞培養上清中および ECM 中における、活性型および遅延型/潜在型 TGFβ 含量の測定

米国ニューヨーク大学 Daniel Rifkin 研究室から恵を受けて導入・樹立していた TGFβ 測定バイオアッセイ系を用いて、活性型および不活性型 TGFβ の頭頸部扁平上皮がん細胞培養上清とその ECM における分布を確定する。

(3) LOXL2, NHE1 ノックダウン SASL1m 細胞培養上清中および ECM 中における活性型および遅延型 TGFβ 含量の測定

(2) における TGFβ 分布が、LOXL2 や NHE1 ノックダウンによってどのように影響を受けるのかを査定することにより、両因子の TGFβ 活性動員における意義について考察を得る。

(4) NHE1 変異体発現細胞における活性型および遅延型 TGFβ1 含量の測定

(3) における両因子の意義はそれらのどのような機能に依存するのか、一連の変異体を用いた分子解剖により確定する。

(5) 腫瘍ストローマや腫瘍と共存するマクロファージ (Tumor Associated Macrophage: TAM) が寄与する可能性の検討

(2), (3), (4) の各項目は、あくまで TGFβ 活性化機構が腫瘍細胞自身に宿っているという前提であるが、生体内でそのようになっているという確証はない。(2), (3), (4) の解析が不調であった場合、候補足りうる細胞成分として腫瘍ストローマや TAM の寄与の可能性について検討を行う。

(6) TGFβ1 活性型変換以外の転移機構への LOXL2, NHE1 の寄与の検討

(5) 同様、今般着目する LOXL2, NHE1 が TGFβ 活性化以外の機構によって腫瘍転移に寄与している可能性についても視野に入れ、細胞生物学的検討により対応を行う。

4. 研究成果

本研究課題においては、結論として上記 (6) においておおきな成果を得た。その過程で、(1) ~ (5) が否定されたわけではなく、最も早く重要な成果が得られたのが (6) であったため、以後 (6) に注力することになった。(1) ~ (5) については、今後も継続した研究課題としたいと考えている。

[1] 集団的細胞運動に対する NHE1 の寄与の発見

上皮細胞が示す特徴的な細胞運動様式として、E-カドヘリン接着を保持したまま行われる「集団的細胞運動」が多くの生理的・

病理的局面において観察されることは、古くから知られていた。また腫瘍細胞その浸潤・転移過程においてその様式を用い得ることも、比較的あたらしいものの知られてはいた。しかしながら、腫瘍細胞の浸潤・転移過程においては、単一の細胞が原発巣腫瘍塊から遊離して運動する「上皮 - 間充織形質転換 (Epithelial - Mesenchymal Transition: EMT)」がより重要であると長らく信じられてきた。2015 年秋、この永年の認識に再考を迫る報告が二報発表された。すなわち、EMT は腫瘍転移に必須ではなく、むしろ薬剤耐性の獲得において重要である、というものである。この報告は、ながらく EMT に注目してきた研究者、少なくとも報告者には、大変な衝撃であった。代わって腫瘍転移においてその重要性を指摘されたのが、「集団的細胞運動」である。報告者はこの運動様式についての報告も過去に行っており、頭頸部扁平上皮がん細胞が示す運動様式が該当することはすでに観察していたため、NHE1 がこの運動様式に

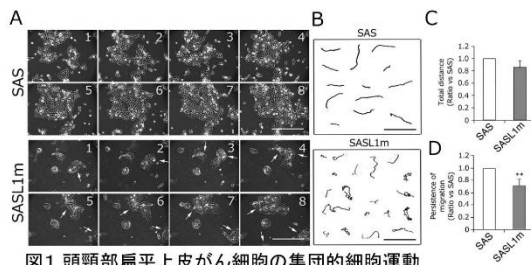


図1 頭頸部扁平上皮がん細胞の集団的細胞運動

において関与しないか、査定した (図1 A ヒト頭頸部扁平上皮がん細胞 SAS および SASL1m (SAS より樹立した高転移性亜株) の集団的細胞運動の 114 分間隔のタイムラプス顕微鏡像。Bar: 500 μl 矢印: 頻りに運動方向を替える細胞集団。B 運動する細胞集団の中心点の運動の軌跡。C 運動距離、D 運動の一貫性 運動距離に有意な差は観察されないが、高転移性細胞はより頻りな方向転換を示した。浸潤・転移に至る経路探索において有利ではないかと考えられる)。

その結果、NHE1 ノックダウン細胞は集団形成こそ行えるものの、集団としての運動性が著しく失われていた (図2)。詳しく解析すると、この運動性の低下は、根本的な運動能力の喪失ではなく、平面的極性の維持における重篤な失調であると考えられた (図2

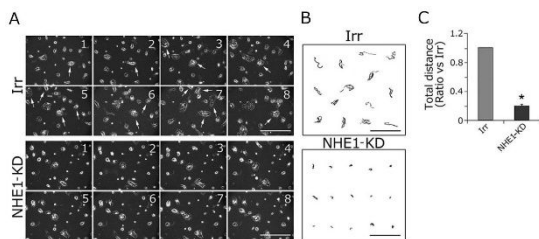


図2 NHE1 ノックダウンによる運動性の低下 - 平面極性の喪失

レンチウイルスベクターにて恒常的 NHE1 ノックダウン株とした SASL1m 細胞 (NHE1 KD)、陰性対象 shRNA 恒常的発現細胞 (Irr) における図1 同様のタイムラプス像 (A)、運動軌跡 (B)、および運動距離 (C)。ノックダウン細胞は著しい運動性の低下を示し、一貫性の測定は不能であった。この運動性の低下に際して細胞集団が運動

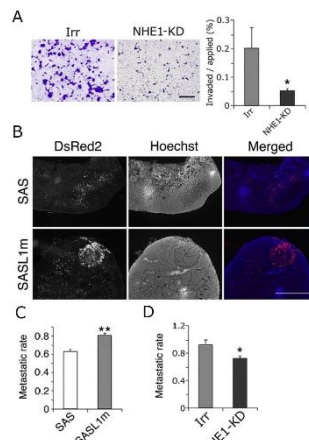


図3 NHE1 ノックダウンによる浸潤性・転移性の低下

すること (図3 NHE1 ノックダウン SASL1m 細胞の浸潤性 (A)、および転移性 (B, C, D) を、それぞれ Matrigel invasion 法、in vivo マウス舌がん顎下リンパ節転移モデルにおいて検討した。SASL1m は親株の SAS に比して高浸潤性であった (データ示さず) が、NHE1 ノックダウンにより顕著に浸潤性が低下した (A)。樹立した in vivo モデルが機能していることを親株の SAS および SASL1m 細胞にて確認した (B 転移リンパ節組織像。腫瘍細胞は赤色蛍光蛋白質で標識されており、青色蛍光色素である Hoechst33342 による核染色とともに示している。C 転移量を PCR にて測定後、補正により転移率としたもの。6 番文献に詳細を記載) のち、ノックダウンの影響を査定した (D C 同様の数値化) であり、腫瘍細胞における NHE1 機能を抑えることで転移を抑制できる可能性が示されたことである。培養細胞やマウスモデルのみならず、実際のヒト頭頸部扁平上皮がん (舌がん) 組織においても NHE1 発現亢進が観察され (図4 ヒト舌がん組織における NHE1 含

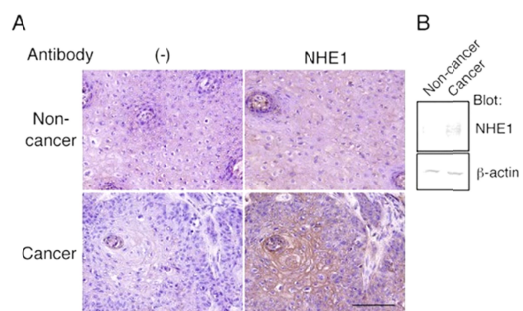


図4 ヒト舌がん組織における NHE1 発現亢進

量を、免疫組織化学 (A ヘマトキシリン・エオジン染色による供染色にて、陽性シグナルを DAB 沈着として示す) およびイムノブロットング (B) により検討した。いずれの方法においても腫瘍部分における NHE1 発現亢進を認めた、医学的意義も認められる。

[2] 運動中の細胞集団内における特徴的な細胞内 pH (pHi) 分布の発見

[1] の成果は論文報告が完了しているが、次の問題は NHE1 がどのように集団的細胞運動の平面極性の形成・維持に寄与するか、である。NHE1 が細胞内 pH (pHi) 制御因子の一つであることから細胞集団の pHi 分布

を試みて同一場所を回転したり、ごく短い距離を往き戻りする映像が見えるため、運動能力の低下ではなく運動方向の制御に失調が生じていると考えられた。このことの生理学的な意義は NHE1 ノックダウン細胞の浸潤性および転移性が低下

を調べたところ、集団の辺縁を形成する

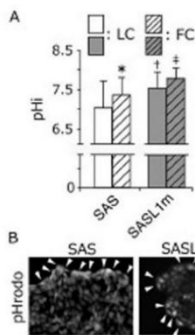


図5 頭頸部扁平上皮細胞集団における pH 分布

Leader/Leading cell (LC) において pH_i が低く、集団内部を形成する Follower/Following cell (FC) において相対的に高いことが判明した (図 5)

pH 指示薬 pHrodo を用いた SAS および SASL1m 細胞における細胞内 pH 測定。いずれの細胞においても LC において pH_i が相対的に低く (A)、あたかも細胞集団を縁取るような (B 矢頭にて LC を示す) 特徴的な細胞集団内 pH_i 分布を見出した。さらに NHE1 ノックダウン細胞においてはたしかにこの分布が失われており (図 6 NHE1 ノックダウン

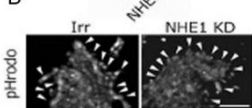


図6 NHE1 ノックダウンによる pH_i 分布の消失

SASL1m 細胞における pHrodo を用いた pH_i 測定。LC と FC 間の pH_i 差が消失しており (A)、LC (矢頭) による「縁取り」が観察されない (B)、NHE1 が細胞集団内の特徴的な pH_i 分布の形成に寄与していることが示唆されるとともに、NHE1 ノックダウンによって生じる平面極性の喪失と pH_i 分布の変調が関連している可能性が示されている。LC においては NHE1 の pH_i 制御機能が低く、なにか他の機能に寄与している可能性も考えられる。またなぜ LC において pH_i が低いのか、いまだ不明である。仮説として、低 pH_i が定常状態であり、なんらかの原因により極性を獲得して先端端を形成する予定の LC において pH_i が上昇するのではないかと考えており、その検証を現在も進めている。

[3] 第95回日本生理学会における国外研究者特別講演における Peter Friedl 博士招聘と国内当該領域研究者によるシンポジウムの実施

研究期間中に、第95回日本生理学会が開催された。本会は香川大学が主幹であったため近隣の生理学教室に協力の要請があり、報告者は国外研究者を招聘しての特別講演の企画を担当した。得難い機会であるところ、集団的細胞運動領域の泰斗である Peter Friedl 博士に来日を依頼した。上記の成果はすでに論文報告済だったので、それを添付して当方が当該研究に従事していることを自己紹介した。結果、来日・ご講演が実現し報告者は座長を務め、重要な示唆に富む情報交換の機会となった。加えて、この講演に呼応して国内の当該領域研究者を集めたシンポ

ジウムをも企画・オーガナイズし、シンポジウムを務め、大変有意義な学術イベントを得た。

[4] LOXL2 の腫瘍細胞エクソソーム画分への局在の発見

本研究のもう一つの対象である LOXL2 に関しても予期せぬ重要な発見を見た。LOXL2 は遺伝子発現が高転移性細胞において亢進している分泌性因子として見出したが、ながらく蛋白質としての実体を確認することができずにいた。分泌性であることから細胞培養上清からの検出を目指し、種々の方法での濃縮を試みたが不調であった。しかしある時思い立ってエクソソーム画分における検討を試みたところ、免疫学的に交叉する蛋白質が高転移性細胞培養上清エクソソーム画分より検出された (図7 *Invitrogen* 社エクソソーム調製試薬を用いて得たエクソソーム画分において LOXL2 の局在 (A) を検出した。非手転移性腺がん

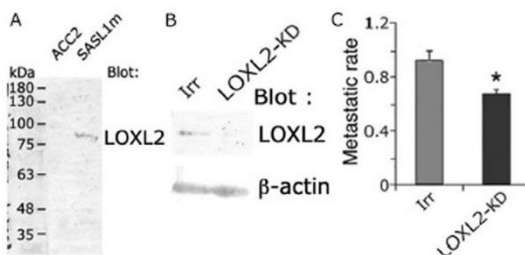


図7 高転移性頭頸部扁平上皮がん細胞エクソソーム画分における LOXL2 の局在と、そのノックダウンによる転移性の減少

細胞である ACC2 エクソソーム画分からは LOXL2 は検出されなかった。LOXL2 ノックダウン SASL1m 細胞を NHE1 同様に作製し (B)、*in vivo* 転移モデルにて転移性への影響を検討したところ、その減少を認めた (C)。

このことは医学的・生物学的に極めて重要である。すなわち、転移に臨む腫瘍細胞がエクソソームを用いて LOXL2 を循環器系やリンパ系をもって遠隔に伝播させていることを示すからである。エクソソームは、その概念が確立されて日が浅く、急速に成長中の研究領域である。生理的病理帯を問わず、ほとんどすべての細胞が放出していると考えられるウイルス粒子程度の径をもつ小胞で、殊に種々の miRNA が内包されていることから注目を集めている。すなわち、由来する細胞に特異的な miRNA がその塩基配列から特定できる可能性が高く、がんの超高感度の診断への応用が強く期待され、実際に大規模な臨床研究が立ち上がっている (落谷先生ご研究紹介記事)。またプリオンタンパク質のようなタンパク質が局在するともいわれ、今後大変に重要な研究領域になることは間違いないと思われる。LOXL2 は酵素であり、それがエクソソーム画分中に存在するということが、小胞内に内包されるということであるのか、あるいは膜タンパク質のように小胞上に露出しているのかが問題であるが、細

胞培養上清や非変性状態のエクソソーム画分において LOX 活性が検出されることから、露出している可能性が高い。事実、オランダのグループが一報だけ、そのような論文報告を行っている。報告者らは、LOXL2 ノックダウン細胞において転移性が減弱することを見出しており (図 7)、NHE1 同様 LOXL2 が転移に寄与する因子の一つであることが強く疑われる結果となっている。

[5] 患者血清エクソソーム画分中での LOXL2 量亢進の発見と診断薬開発の可能性の検討

エクソソームの重要性のひとつは、末梢血からの検出が可能であることである。愛媛大学病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科受診の頭頸部がん患者さんより提供いただいた血液を用いて、血清中エクソソーム画分における LOXL2 量を ELISA 法により測定 (健康者 8 例、患者 40 例) したところ、患者血清エクソソームにおける有意な含量亢進を見出した (図 8 ヒト血清エクソソーム画分における LOXL2 含量を、ELISA による測定値の平均 (A) および分布 (B) として比較した)。

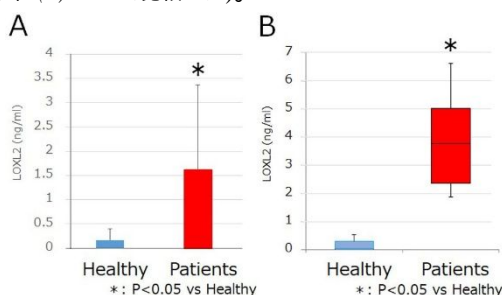


図8 頭頸部がん患者血清エクソソーム画分における LOXL2 含量の亢進

現在までのところ、頭頸部がん全般の初診時の血液における検討であり、今後さらに発生部位 (喉頭、上中下咽頭、舌等) や治療経過、再発・転移の有無、喫煙歴・パピローマウイルス感染の有無など、臨床所見の詳細な追跡を行って、どのような病態とより関連するのか描出したい。現在までのところ、ヒト舌がん組織において、原発巣とみられる舌表層部から舌内部に陥入・浸潤した腫瘍組織において LOXL2 が強陽性であるという観察 (図 9 ヒト舌がん組織における免疫組織学的検討 HE : ヘマトキシリン・エオジン染色、IHC : 免疫組織化学、矢印 : 舌組織内に浸潤した腫瘍部分 (点線内) において強陽性シグナルを認める) も得られており、悪性度の亢進した腫瘍に発現が亢進するものである可能性も見出している。

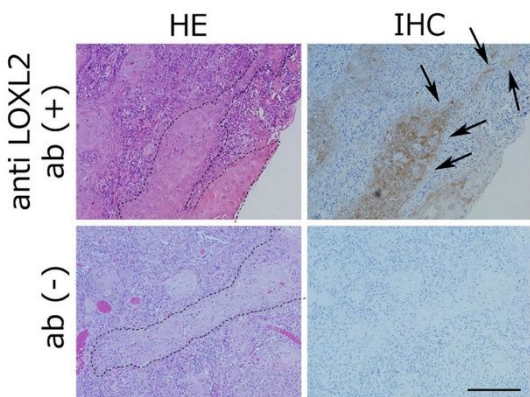


図9 ヒト舌がん組織における LOXL2 分布

またこの成果に注目してくれている外資系の診断薬・診断機器製造メーカーがあり、すでに共同開発を視野に入れた模索を行っており、実用化に向けた発展性も高いプロジェクト、およびその成果となった。

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 12 件)

1. Islam A, Choudhury ME, Kigami Y, Utsunomiya R, Matsumoto S, Watanabe H, Kumon Y, Kunieda T, Yano H, Tanaka J. Sustained anti-inflammatory effects of TGF- β 1 on microglia/macrophages., *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease* **1864**, 721-734 2018. 査読 有
2. Kuwabara J, Umakoshi A, Abe N, Sumida Y, Ohsumi S, Usa E, Taguchi K, Choudhury ME, Yano H, Matsumoto S, Kunieda T, Takahashi H, Yorozuya T, Watanabe Y, Tanaka J. Truncated CD200 stimulates tumor immunity leading to fewer lung metastases in a novel Wistar rat metastasis model. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **496**, 542-548, 2018. 査読 有
3. Ito M, Takahashi H, Yano H, Shimizu YI, Yano Y, Ishizaki Y, Tanaka J, Ishii E, Fukuda M. High mobility group box 1 enhances hyperthermia-induced seizures and secondary epilepsy associated with prolonged hyperthermia-induced seizures in developing rats. *Metabolic Brain Disease* **32**, 2095-2014, 2017. 査読 有
4. Aono H, Choudhury ME, Higaki H, Miyanishi K, Kigami Y, Fujita K, Akiyama J, Takahashi H, Yano H, Kubo M, Nishikawa N, Nomoto M, Tanaka J. Microglia may compensate for dopaminergic neuron loss in experimental parkinsonism through selective elimination of glutamatergic synapses from the subthalamic nucleus. *GLIA*, **65**, 1833-1847, 2017. 査読 有
5. Yano Y, Yano H, Takahashi H, Yoshimoto K, Tsuda S, Fujiyama K, Shimizu YI, Motoie R, Ito M, Tanaka J, Ishii E, Fukuda M. Goreisan suppresses cerebral edema associated with hypoxic-ischemic encephalopathy in juvenile rats possibly via inhibition of aquaporin 4. *Evid Based Complement Alternat Med.*, Article ID 3209219, 10 pages <https://doi.org/10.1155/2017/3209219> 2017. 査読 有
6. Kawasaki S, Abe N, Ohtake F, Islam A, Choudhury ME, Utsunomiya R, Kikuchi S, Nishihara T, Kuwabara J, Yano H, Watanabe Y, Aibiki M, Yorozuya T, Tanaka J. Effects of hypnotic bromovalerylurea on microglial BV2 cells. *J. Pharmacol. Sci.* **134**, 116-123, 2017. 査読 有
7. Kaminota T, Yano H, Shiota K, Nomura N, Yaguchi H, Kirino Y, Ohara K, Tetsumura I, Sanada T, Ugumori T, Tanaka J, Hato N. Elevated Nat/Ht exchanger-1 expression enhances the metastatic collective migration of head and

neck squamous cell carcinoma cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **486**, 101-107, 2017. 査読 有

8. Nishioka R, Sugimoto K, Aono H, Mise A, Choudhury ME, Miyanishi K, Islama A, Fujita T, Takeda H, Takahashi H, **Yano H**, Tanaka J. Treadmill exercise ameliorates ischemia-induced brain edema while suppressing Na^+/H^+ exchanger 1 expression. *Experimental Neurology* **277**, 150-161, 2016. 査読 有
9. Kobayashi K, **Yano H**, Umakoshi A, Matsumoto S, Mise A, Funahashi Y, Ueno Y, Kamei Y, Takada Y, Kumon Y, Ohnishi T, Tanaka J. A Truncated form of CD200 (CD200S) expressed on glioma cells prolonged survival in a rat glioma model by induction of a dendritic cell-like phenotype in tumor-associated macrophages. *Neoplasia*, **18**, 229-241, 2016. 査読 有
10. Higaki H, Choudhury ME, Kawamoto C, Miyamoto K, Islam A, Ishii Y, Miyanishi K, Takeda H, Seo N, Sugimoto K, Takahashi H, **Yano H**, Tanaka J. The hypnotic bromovalerylurea ameliorates 6-hydroxydopamine-induced dopaminergic neuron loss while suppressing expression of interferon regulatory factors by microglia. *Neurochemistry Int.*, **99**, 158-168, 2016. 査読 有
11. Ishii Y, Yamaizumi A, Kawakami A, Islam A, Choudhury ME, Takahashi H, **Yano H**, Tanaka J. Anti-inflammatory effects of noradrenaline on LPS-treated microglial cells: Suppression of NF κ B nuclear translocation and subsequent STAT1 phosphorylation. *Neurochem Int.* **90**, 56-66, 2015. 査読 有
12. Hosokawa Y, Takahashi H, Inoue A, Kawabe Y, Funahashi Y, Kameda K, Sugimoto K, **Yano H**, Harada H, Kohno S, Ohue S, Ohnishi T, Tanaka J. Oct-3/4 modulates the drug-resistant phenotype of glioblastoma cells through expression of ATP binding cassette transporter G2. *Biochem. Biophys. Acta.*, **1850**, 1197-1205, 2015. 査読 有

〔学会発表〕(計 7 件)

1. **Yano H**, Kaminota T, Hato N, Tanaka J. Possible participation of the intra-cell collective pH distribution in the maintenance of direction of the metastatic tumor cell collective migration. 第 9 5 回日本生理学会大会シンポジウム 平成 30 年 3 月 28 日 高松市
2. 真田朋昌、吉光華、谷本玲奈、上田哲平、**矢野元**、鶴久森徹、田中潤也、羽藤直人 頭頸部扁平上皮がんリンパ節転移に際して発現亢進する分泌性因子の診断標的としての可能性 第9回日本 RNAi 研究会・第4回日本細胞外小胞学会合同年会 平成 29 年 8 月 30 日 - 9 月 1 日、広島市
3. 谷本玲奈、吉光華、真田朋昌、上田哲平、**矢野元**、鶴久森徹、羽藤直人、田中潤也 転移性頭頸部扁平上皮がんのリンパ節転移に先立ち発現亢進し、エクソソーム画分に含有される分泌性因子の同定 第9回日本 RNAi 研究会・第4回日本細胞外小胞学会合同年会 平成 29

年 8 月 30 日 - 9 月 1 日、広島市

4. **矢野元**、Afsana Islam、真田 朋昌、上田 哲平、羽藤直人、田中 潤也: 転移性頭頸部扁平上皮がん細胞におけるリジルオキシダーゼ様因子 2 第 3 9 回日本分子生物学会年会 平成 28 年 11 月 30 日 - 12 月 2 日、横浜市
5. 湯浅耕太郎、梶原航佑、上田哲平、真田朋昌、鉄村一晟、**矢野元**、羽藤直人、田中潤也 集団的細胞運動におけるナトリウムイオン・プロトン交換輸送体 1 の役割 第 3 9 回日本分子生物学会年会 平成 28 年 11 月 30 日 - 12 月 2 日、横浜市
6. 梶原航佑、湯浅耕太郎、上田哲平、真田朋昌、鉄村一晟、**矢野元**、羽藤直人、田中潤也 運動中の細胞集団における leading cell の細胞内 pH について 第 3 9 回日本分子生物学会年会 平成 28 年 11 月 30 日 - 12 月 2 日、横浜市
7. 山口輝昌、松岡諒、馬越健介、石井友里加、ME チョードリ、**矢野元**、田中潤也 アドレナリンによるマイクログリア活性抑制機構の解析 第 3 9 回日本分子生物学会年会 平成 28 年 11 月 30 日 - 12 月 2 日、横浜市

〔図書〕(計 1 件)

1. 真田朋昌、上田哲平、鶴久森 徹、**矢野元**、田中潤也、羽藤直人 頭頸部癌学 III 頭頸部癌の分子生物学と発生機序 NHE1 発現と浸潤・転移 *日本臨床* **75**, 増刊号 2, 91-95, 2017.

6 . 研究組織

(1)研究代表者

矢野 元 (Yano, Hajime)
愛媛大学・大学院医学系研究科・准教授
研究者番号: 00284414

(2)研究協力者

田中 潤也 (Tanaka Junya 愛媛大学大学院医学系研究科 分子細胞生理学 教授)

上田 鉄平 (Kaminota Teppai 愛媛大学医学部 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 大学院生・医員)

真田 朋昌 (Sanada Tomoyoshi 愛媛大学医学部 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 大学院生・医員)

羽藤 直人 (Hatoh Naohito 愛媛大学医学部 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 教授)

矢口 明那 (Yaguchi Haruna 愛媛大学医学部 学生)

野村 倫子 (Nomura Noriko 愛媛大学医学部 学生)