

令和 4 年 6 月 2 日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03853

研究課題名(和文) 初期化と遺伝子変異の導入によるヒト口腔癌を模倣した新規癌幹細胞モデルの確立

研究課題名(英文) Establishment of novel oral cancer stem cell model mimicking human oral cancer by reprogramming and insertion of gene mutation

研究代表者

工藤 保誠 (KUDO, Yasusei)

徳島大学・大学院医歯薬学研究部(歯学域)・教授

研究者番号：50314753

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：これまでに、ヒト口腔癌患者で実際に認められる遺伝子異常を模倣した実験モデルは開発されていない。本研究では、ヒト口腔癌で高頻度に認められる遺伝子変異のトップ3であるTP53の遺伝子欠損マウスおよびCDKN2A、FAT1の遺伝子変異を模倣したノックインマウスを作製し、それぞれのマウス舌からケラチノサイトを分離・培養した。現在、ケラチノサイトに不完全な初期化を誘導し、ヒト口腔癌を模倣した口腔癌幹細胞モデルを樹立している最中である。これら細胞を用いた解析から口腔癌の発生・進展機構の詳細を明らかにしたい。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究はこれまでによく知られていない口腔癌幹細胞の性質や癌進展の新規メカニズムの解明、新規診断マーカーや抗がん剤の開発に繋がるなどの臨床へのフィードバックが期待される。これまでに実際に口腔癌患者で認められる遺伝子異常を模倣した口腔発癌モデルは開発されていない。本研究で作製する口腔癌幹細胞モデルは、実際の口腔癌患者で高頻度に認められる遺伝子変異を模倣しており、in vivoにおける局所微小環境下で口腔癌幹細胞の増殖・進展を検討する有用なツールになりうる。将来的には、抗がん剤などの治療効果の有効性試験への応用など、新たな研究基盤となることが期待される。

研究成果の概要(英文)：To date, no experimental model has been developed that mimics the genetic abnormalities actually found in human oral cancer patients. The gene mutation of TP53, CDKN2A, and FAT1 are the top three gene mutations frequently found in human oral cancer. In this study, we generated TP53 gene-deficient mice and CDKN2A and FAT1 knock-in mice that mimic the gene mutations. We isolated keratinocytes from the tongue of these mice. Currently, we are in the process of establishing an oral cancer stem cell model that mimics human oral cancer by inducing incomplete reprogramming of keratinocytes. We would like to clarify the details of the development and progression mechanism of oral cancer from the analysis using these cells.

研究分野：実験腫瘍学

キーワード：口腔癌 癌幹細胞 遺伝子変異

### 1. 研究開始当初の背景

超高齢化社会を迎える我が国では今後益々、口腔癌の発生率の増加が予想される。我が国では、口腔癌の発生率は全癌の約3%であるが、西アジア諸国では、全身に発生する癌の中で頻度が最も高いなど、世界的に頻度の高い癌の一つとされている。QOLの低下が著しい口腔癌に対して、早期発見や進展の予防のための新たな診断法や審美的・機能的損失を軽減する治療法の開発は社会的に早急に望まれている。最近、口腔癌を含む頭頸部扁平上皮癌におけるゲノム情報の網羅的解析から、ヒトパピローマウイルス(HPV)陽性の癌は陰性のものより予後が良好であることがわかり、遺伝子変異が異なることが明らかとなった(Nature 517:576-582,2015)(図1参照)。HPV陰性の口腔癌では、細胞周期関連因子(CDKN2A、TP53、CCND1)、細胞増殖シグナル関連因子(EGFR)、細胞生存関連因子(PIK3CA、PTEN)、WNTシグナル関連因子(FAT1、AJUBA、NOTCH1)、エピジェネティック制御関連因子(KMT2D、NSD1)に遺伝子変異があることが明らかになった(図1参照)。しかしながら、TP53遺伝子を除いて遺伝子変異の頻度は低く、他の癌で見つかっているドライバー遺伝子は存在しない。一般的に癌は、遺伝子異常の積み重ねにより生じると考えられているが、患者で実際にみられる遺伝子異常を模倣した口腔癌モデルは未だ開発されていない。

日本発の革新的な技術であるiPS細胞は、滲出型加齢黄斑変性の患者への自己iPS細胞由来網膜色素上皮細胞シートの移植が行われるなど、臨床応用されつつある。iPS細胞の作製過程で生じる不十分な初期化は癌化を引き起こす。iPS細胞の癌化には、不完全な初期化や初期化過程で癌化を誘発する遺伝子の活性化に加えて、iPS細胞自身が未分化状態で、継代培養による染色体構造の変異が蓄積することにより、体細胞に比べて癌化しやすい状態であることが関与する。最近、マウス体内で初期化因子を一時的に働かせることで、腎臓癌が形成されることが報告された(Cell 156:663-677,2014)。また、膵臓癌のドライバー遺伝子であるKrasに変異を持つマウスに一時的に初期化因子を働かせて膵細胞を脱分化させると、膵臓癌が形成されることが報告された(Nat Commun 9:2081,2018)。これら結果は、癌化に初期化が深く関与することを示している。一般的に、未分化性を示す癌細胞は悪性度が高いことから、不完全な初期化が癌化に関与する可能性が考えられる。実際に、初期化因子を発現する腫瘍は低分化で、予後不良であることが知られている(Nat Genet 40:499-507,2008)。

### 2. 研究の目的

本研究では、癌化に初期化が深く関与することやヒト口腔癌患者で実際に認められる遺伝子異常を模倣した実験モデルは開発されていないことから、不完全な初期化を誘導し、ヒト口腔癌で高頻度に認められる遺伝子変異を導入することにより、ヒト口腔癌を模倣した口腔癌幹細胞モデルを樹立し、その解析から口腔癌の発生・進展機構の詳細を明らかにすることを目的とする。本研究はこれまでによく知られていない口腔癌幹細胞の性質や癌進展の新規メカニズムの解明、新規診断マーカーや抗がん剤の開発に繋がるなどの臨床へのフィードバックが期待される。これまでに口腔発癌モデルとして、4NQO投与によるラット舌発癌やある特定の癌遺伝子をケラチン14などのプロモーターを用いてケラチンサイトに高発現させるトランスジェニックマウスなどが報告されているが、これらモデルは実際に口腔癌患者で認められる遺伝子異常は示さない。本研究で作製する口腔癌幹細胞モデルは、実際の口腔癌患者で高頻度に認められる遺伝子変異を複数導入し、*in vivo*における局所微小環境下で口腔癌幹細胞の増殖・進展を検討するため、実際の口腔癌の臨床病態を模倣でき、非常に独自性のある研究といえる。さらに、本研究で確立す

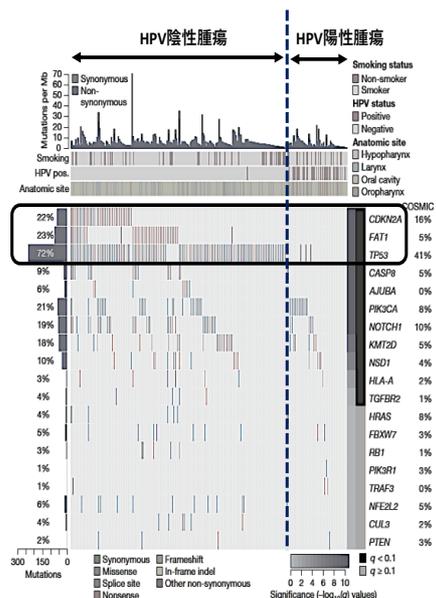


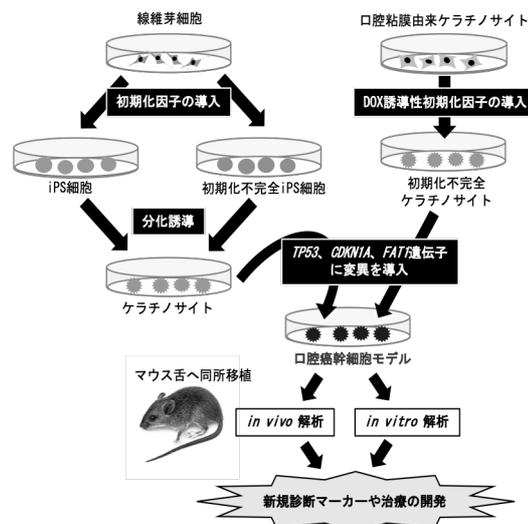
図1. HPV陰性の頭頸部扁平上皮癌で認められる遺伝子変異(Nature 517:576-582, 2015より改変)。本研究では、TP53(72%)に加えて、FAT1(23%)、CDKN2A(22%)の遺伝子変異の頻度が高い。

る口腔癌幹細胞モデルは、*TP53*、*CDKN2A*、*FAT1* の遺伝子変異以外にも異常の頻度の高い *Cyclin D* や *EGFR* の遺伝子増幅や *PTEN* の異常、*NOTCH* 経路の異常など様々なバリエーションを検討することが可能である。将来的には、抗がん剤などの治療効果の有効性試験への応用など、新たな研究基盤となることが期待される。

### 3. 研究の方法

不完全な初期化細胞を含めた iPS 細胞から分化誘導させたケラチノサイトあるいは一過性に初期化因子を発現させた口腔粘膜由来ケラチノサイトに、口腔癌患者で高頻度に認められる *TP53*、*CDKN2A*、*FAT1* の遺伝子変異を導入し、口腔癌幹細胞モデルを作り出す。作製した口腔癌幹細胞を *in vitro* で詳細に解析するとともに、細胞をマウス舌に同所移植することにより、局所での微小環境下で癌の発生・進展をモニターする(図 2 参照)。これら解析により、新たな口腔癌の発生・進展機構を明らかにする。具体的には、以下のように研究を計画する。

図2. モデル口腔癌幹細胞の作製



- (1) **iPS 細胞の作製およびケラチノサイトへの分化誘導** 線維芽細胞から iPS 細胞を作製し、その過程でできた初期化不完全 iPS 細胞を含めて、ケラチノサイトへ分化させる。
- (2) **口腔粘膜由来ケラチノサイトへの Dox 誘導性初期化因子の導入** 口腔粘膜由来ケラチノサイトの初代培養細胞に対して、ドキシサイクリン(Dox)誘導性に山中因子を発現するベクターを導入する。
- (3) **遺伝子変異の導入による口腔癌幹細胞の樹立** 上記研究 1、2 で作製したケラチノサイトに、口腔癌患者で高頻度にみられる *TP53* および *FAT1* の遺伝子変異をゲノム編集技術を用いて人工的に導入(ノックイン)する。さらに、*CDKN2A* は癌抑制遺伝子であるため、同技術を用いて *CDKN2A* を欠失(ノックアウト)させる。
- (4) **口腔癌幹細胞の遺伝子発現プロファイル解析** 口腔粘膜由来ケラチノサイト、iPS により誘導されたケラチノサイト、初期化因子の一過性発現による不完全初期化ケラチノサイト、樹立した口腔癌幹細胞の遺伝子発現プロファイルを網羅的に RNA-seq により解析する。
- (5) **口腔癌幹細胞モデルの舌同所移植による *in vivo* 解析** 上記解析で樹立した口腔癌幹細胞をマウス舌に同所移植することにより、局所での微小環境下において癌を発生させる。同所移植した腫瘍の進展をモニターし、最終的に屠殺し、癌の広がり・組織型・転移の有無を組織学的に検討する。さらに、腫瘍のゲノム情報の網羅的な解析を行い、遺伝子変異の検索を行うとともに、正常の舌粘膜上皮、原発腫瘍、転移腫瘍組織の遺伝子発現プロファイルを RNA-seq 解析により比較検討する。
- (6) **研究の総括** 本研究で作製した初期化を応用した新規口腔癌幹細胞モデルの解析結果を総括し、実験モデルとして有用性を総括する。

### 4. 研究成果

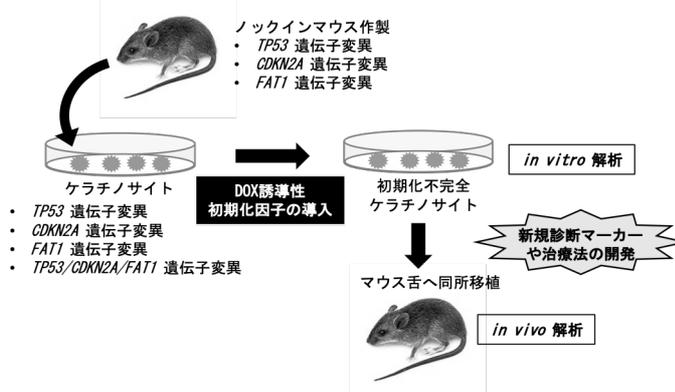
上述の研究計画のように、まず、不完全な初期化細胞を含めた iPS 細胞から分化誘導させたケラチノサイトあるいは一過性に初期化因子を発現させた口腔粘膜由来ケラチノサイトに、口腔癌患者で高頻度に認められる *TP53*、*CDKN2A*、*FAT1* の遺伝子変異を導入し、口腔癌幹細胞モデルを作り出すことを試みた。iPS 細胞あるいは口腔粘膜由来ケラチノサイトに、口腔癌患者で高頻度に認められる *TP53*、*CDKN2A*、*FAT1* の遺伝子変異をゲノム編集により導入することを試みた。技術的に難しく、細胞レベルで遺伝子変異を挿入することができなかった。そこで、*TP53*、*CDKN2A*、*FAT1* の遺伝子変異を有するノックインマウスをゲノム編集により作製することとした。具体的には、それぞれの crRNA の標的遺伝子変異配列を設定し、tracrRNA、Cas9 タンパク、loxP 配列を含む ssODN とともに、マウス 1 細胞期においてエレクトロポレーション法にて

CRISPR/Cas9 システムを適用した。以下のノックインマウスを作製した。

- **TP53 ノックアウトマウス**  
ヒト TP53 遺伝子変異 R175H に相当する変異を、マウス TP53 遺伝子の exon5 に、CRISPR/Cas9 システムを用いて導入した。しかしながら、R175H 遺伝子変異を有するマウスが得られなかった一方、exon5 の大部分を in-frame で欠失する変異体を得られた。転写因子である p53 の DNA binding ドメインである exon5 を欠失したマウスをノックアウトマウスとして実験に用いることとした。また、現在、R282W に相当する変異の exon8 への導入を試みているところである。
- **Fat1 ノックインマウス**  
ヒト Fat1 遺伝子変異 S3373X に相当する変異を、マウス Fat1 遺伝子 exon17 に CRISPR/Cas9 システムを用いて導入した。また、KI だけでなく、同領域にフレームシフト変異を有するマウスも得られた。
- **Cdkn2a ノックインマウス**  
ヒト Cdkn2a 遺伝子変異 R80X に相当する変異を、マウス Cdkn2a 遺伝子の exon3 に、CRISPR/Cas9 システムを用いて導入した。また、KI だけでなく、同領域にフレームシフト変異を有するマウスも得られた。

iPS 細胞への TP53、CDKN2A、FAT1 の遺伝子変異導入ができなかったことから、右図 3 のように、TP53、CDKN2A、FAT1 の遺伝子変異を有するノックインマウスを作製し、そのマウスから分離した口腔粘膜由来ケラチノサイトに一過性に初期化因子を発現させ、口腔癌幹細胞モデルを作り出すという計画に変更した。この計画変更から、ノックインマウス作製に時間を要し、さらに本学歯学部動物実験施設の閉鎖に伴う動物の移設のため、動物の受精卵を採取し、新施設でのコロニーの拡大のために時間を要した。現在、さらにマウスのコロニーを増やし、腫瘍形成をモニターするとともに、4NQO 投与による口腔発癌の検討、各ノックインマウスの詳細な解析を行なっている。

図3. モデル口腔癌幹細胞の作製



- **TP53 ノックアウトマウス** TP53 ノックアウトマウスは、これまでに報告されている TP53 ノックアウトマウスと同様に、出生後 2~3 ヶ月でリンパ腫や肉腫などの腫瘍形成により死亡する。我々が作製した exon5 を欠失する TP53 ノックアウトマウスの舌から採取したケラチノサイトは、増殖が極めて早い。
- **Fat1 ノックインマウス** マウス Fat1 exon15 内にある S3375 を stop コドンに換えるノックインマウスを作製した (図 4)。このヒト口腔癌で高頻度に認められる FAT1 の S3373X を模倣した変異により、膜貫通および細胞内ドメインを欠いた Fat1 が翻訳される。この Fat1 ホモノックインマウスは、ほとんどが胎生致死であるため、胎児の解析を行なったところ、下顎と舌の形成不全により出産後すぐに死んでしまうことが明らかとなった (図 5)。シングルセル RNA-seq 解析により、胎齢 10.5 日の第一鰓弓において、Fat1 は、神経堤由来間葉細胞、上皮細胞および中胚葉の細胞に発現しており、Fat1 の第一鰓弓における機能が示唆される (図 6)。そこで、野生型および FAT1 ホモノックインマウスの胎齢 10.5 日の第一鰓弓を採取し、RNA シークエンス解析を行った (図 7)。Fat1 ホモノックインマウスの胎齢 10.5 日の第一鰓弓は、野生型に比べて、形態異常が認められる。さらに、RNA-seq 解析により、野生型および Fat1 ホモノックインマウスの胎齢 10.5 日の第一鰓弓における遺伝子発現を網羅的に解析した結果、遺伝子発現に差が見られることが判明した。データは示さないが、

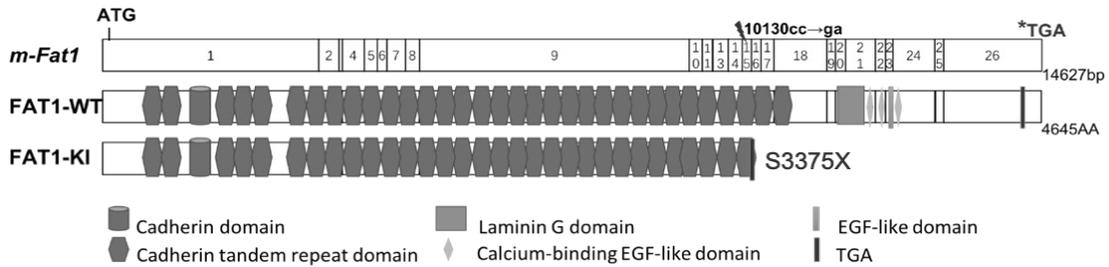


図4.

樹立したFat1 KIマウスの変異挿入部位と翻訳されるタンパク質の構造。マウスFat1 exon15内の10130番目と10131番目の塩基をCRISPR-Cas9システムにて置換し、ヒトS3373X変異に相当するS3375X変異を導入した。これらの変異により細胞外カドヘリンドメインは翻訳されるが、膜貫通・細胞内両ドメインは翻訳されない。

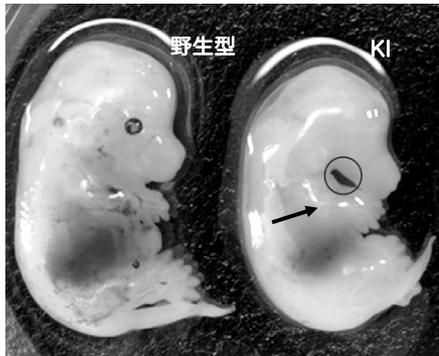


図5. 胎齢14.5日のFat1 KIマウスにおける下顎・舌形成異常。Fat1 KIマウス(右)では、顎顔面の異常、特に下顎・舌が存在しない個体(矢印)が高頻度で出現する。

第一鰓弓の distal 領域に発現する遺伝子の発現異常が認められる。現在、FAT1 ホモノックインマウスから採取した細胞や組織を用いて、詳細に解析している。本解析により、FAT1 による顎顔面形成の新たな知見が得られることが期待される。

- **Cdkn2a** ノックインマウス

ヒト Cdkn2A は、p14<sup>Arf</sup> および p16<sup>Ink4</sup> をコードする。いずれも腫瘍抑制因子として知られ、種々の癌で異常が報告されている。興味深いことに、口腔癌患者における Cdkn2A 遺伝子変異は頻度が高く、なかでも R80 が stop codon に換わる遺伝子変異の頻度が高い。この遺伝子変異を模倣するマウスを作製したが、この遺伝子変異は p14<sup>Arf</sup> および p16<sup>Ink4</sup> のいずれも N 末端のみのタンパク質をコードする。p14<sup>Arf</sup> および p16<sup>Ink4</sup> のそれぞれのノックアウトマウスが腫瘍形成を引き起こすことから、現在、Cdkn2a ノックインマウスのコロニーを増やし、腫瘍をモニターしている。

さらに、いずれのマウスおよびすべてのマウスを掛け合わせた Tp53 KO/Fat1 KI/Cdkn2a KI マウスを作製し、腫瘍のモニターのみならず、化学的に舌癌を誘発する 4-Nitroquinoline-1-oxide (4NQO)を投与した舌癌発症感受性を検討している。また、それぞれのマウスから採取した口腔粘膜由来ケラチノサイトの増殖を検討しており、現在、ドキシサイクリン誘導性ベクターを用いて、一過性に初期化因子を発現させ、ヒト口腔癌病態を模倣した癌幹細胞モデルを作製している。

以上のように、現在、まだ研究が進行中である。今後は、TP53、CDKN2A、FAT1 の遺伝子変異を有するノックインマウスのコロニーを拡大し、それらを交配させることにより作製したトリプルノックインマウスのコロニーも拡大し、腫瘍をモニターしている。最終的には、トリプルノックインマウスから採取したケラチノサイトに、一過性に初期化因子を発現させ、ヒト口腔癌病態を模倣した癌幹細胞モデルを完成させ、その性質を詳細に検討する。また、マウス舌に口腔癌幹細胞を同所移植し、in vivo における細胞動態を詳細に検討する予定である。

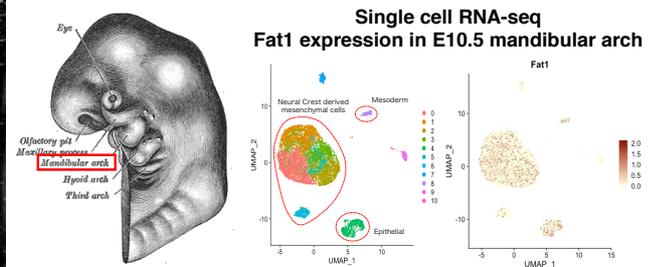


図6. シングルセルRNA-seq解析による胎齢10.5日の第一鰓弓におけるFat1の発現。胎齢10.5日の第一鰓弓は、神経堤由来間葉細胞、上皮細胞および中胚葉の細胞にFat1が発現しており、Fat1の第一鰓弓における機能が示唆される。

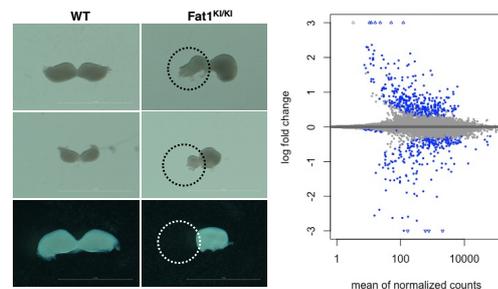


図7. 野生型およびFat1ホモノックインマウスの胎齢10.5日の第一鰓弓における遺伝子発現プロファイル解析。Fat1ホモノックインマウスの胎齢10.5日の第一鰓弓は、形態異常が認められる。さらに、RNA-seq解析により、野生型およびFat1ホモノックインマウスの胎齢10.5日の第一鰓弓における遺伝子発現を網羅的に解析した結果、遺伝子発現に差が見られることが判明した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Shao Wenhua, Fujiwara Natsumi, Mouri Yasuhiro, Kisoda Satoru, Yoshida Kayo, Yoshida Kaya, Yumoto Hiromichi, Ozaki Kazumi, Ishimaru Naozumi, Kudo Yasusei	4. 巻 11
2. 論文標題 Conversion from epithelial to partial-EMT phenotype by Fusobacterium nucleatum infection promotes invasion of oral cancer cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-021-94384-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Kitamura Naoya, Sento Shinya, Yoshizawa Yasumasa, Sasabe Eri, Kudo Yasusei, Yamamoto Tetsuya	4. 巻 22
2. 論文標題 Current Trends and Future Prospects of Molecular Targeted Therapy in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 240 ~ 240
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijms22010240	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Tsunematsu Takaaki, Arakaki Rieko, Kawai Hidehiko, Ruppert Jan, Tsuneyama Koichi, Ishimaru Naozumi, Earnshaw William C., Pagano Michele, Kudo Yasusei	4. 巻 133
2. 論文標題 APC/C-Cdh1 is required for the termination of chromosomal passenger complex activity upon mitotic exit	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Cell Science	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1242/jcs.251314	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Fujiwara Natsumi, Kitamura Naoya, Yoshida Kaya, Yamamoto Tetsuya, Ozaki Kazumi, Kudo Yasusei	4. 巻 21
2. 論文標題 Involvement of Fusobacterium Species in Oral Cancer Progression: A Literature Review Including Other Types of Cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 6207 ~ 6207
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijms21176207	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Kisoda Satoru, Shao Wenhua, Fujiwara Natsumi, Mouri Yasuhiro, Tsunematsu Takaaki, Jin Shengjian, Arakaki Rieko, Ishimaru Naozumi, Kudo Yasusei	4. 巻 26
2. 論文標題 Prognostic value of partial EMT related genes in head and neck squamous cell carcinoma by a bioinformatic analysis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oral Diseases	6. 最初と最後の頁 1149 ~ 1156
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/odi.13351	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計11件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 工藤 保誠, 常松貴明, 毛利 安宏
2. 発表標題 Aurora-Bキナーゼ阻害剤による多能性幹細胞の分化誘導
3. 学会等名 第95回日本薬理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 邵 文華, 藤原 奈津美, 毛利 安宏, 工藤 保誠
2. 発表標題 フソバクテリウム・ヌクレアタム感染による上皮性からp-EMT表現型への変換は、口腔癌細胞の浸潤を促進する
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 木曾田 暁, 邵 文華, 金 晟劍, 毛利 安宏, 工藤 保誠
2. 発表標題 クロスプラットフォーム正規化と機械学習を利用した頭頸部扁平上皮癌の予後予測モデルの構築
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 工藤保誠
2. 発表標題 口腔癌の発生・進展の分子メカニズム
3. 学会等名 第19回中国四国口腔癌研究会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 木曾田暁、邵文華、金晟劍、常松貴明、石丸直澄、工藤保誠
2. 発表標題 Development of a novel prognostic prediction system for head and neck squamous cell carcinoma.
3. 学会等名 The 79th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 工藤保誠
2. 発表標題 これまでの研究と今後の展望 がん細胞の増殖・浸潤メカニズム
3. 学会等名 四国歯学会第57回例会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 1.Satoru Kisoda, Wenhua Shao, Shengjian Jin, Takaaki Tsunematsu, Naozumi Ishimaru, Yasusei Kudo.
2. 発表標題 Development of a novel prognostic prediction system for head and neck squamous cell carcinoma.
3. 学会等名 The 79th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 木曾田暁、邵文華、常松貴明、新垣理恵子、工藤保誠、石丸直澄
2. 発表標題 口腔癌における上皮-間葉移行の関与
3. 学会等名 徳島県歯科医学大会（四国歯学会第56回例会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 木曾田 暁、邵 文華、常松 貴明、新垣 理恵子、工藤 保誠、石丸 直澄
2. 発表標題 口腔癌におけるPartial EMTに関連する遺伝子の悪性度への関与
3. 学会等名 第109回日本病理学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 木曾田暁、邵文華、常松貴明、石丸直澄、工藤保誠
2. 発表標題 口腔癌におけるpartial-EMTに関連する遺伝子の悪性度への関与
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 木曾田暁、邵文華、牛尾綾、佐藤真美、新垣理恵子、石丸直澄、工藤保誠
2. 発表標題 口腔癌におけるpartial-EMTに関連する遺伝子の悪性度への関与
3. 学会等名 第38回分子病理学研究会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	岡本 哲治  (OKAMOTO Tetsuji)  (00169153)	東亜大学・医療学部健康栄養学科・教授   (35503)	
研究分担者	宮本 洋二  (MIYAMOTO Youji)  (20200214)	徳島大学・大学院医歯薬学研究部(歯学域)・教授   (16101)	
研究分担者	石丸 直澄  (ISHIMARU Naozumi)  (60314879)	徳島大学・大学院医歯薬学研究部(歯学域)・教授   (16101)	
研究分担者	嶋本 顕  (SHIMAMOTO Akira)  (70432713)	山陽小野田市立山口東京理科大学・薬学部・教授   (25503)	
研究分担者	泰江 章博  (YASUE Akihiro)  (80380046)	徳島大学・病院・講師   (16101)	削除：2021年3月4日

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------

米国	ニューヨーク大学			
----	----------	--	--	--