

機関番号：13101

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20592354

研究課題名 (和文) 口腔癌の Multigene 精密診断への重回帰モデルの応用

研究課題名 (英文) High-precision diagnosis for oral cancer by multigene regression models

研究代表者 永田 昌毅 (NAGATA MASAKI)

新潟大学 医歯学総合病院 講師

研究者番号：10242439

研究成果の概要 (和文)：多様な機能遺伝子群の発現レベルを用いた口腔癌の精密診断の樹立を PCR 法で試みた。いくつかのバイオマーカー候補遺伝子発現レベルが口腔扁平上皮癌のリンパ節転移、局所再発、遠隔転移のそれぞれに関連することが示唆された。

研究成果の概要 (英文)：To construct the high-precision diagnosis system for oral cancer, multiple functional groups of genes were validated by PCR expression analysis. Correlation of the RNA expression level of some genes to the clinical status of lymph node metastasis, local recurrence and distant metastasis were properly demonstrated as the candidate biomarkers in oral squamous cell carcinoma.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
20年度	2,200,000	660,000	2,860,000
21年度	900,000	270,000	1,170,000
22年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

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：口腔扁平上皮癌 精密診断 遺伝子発現量 個別化

1. 研究開始当初の背景

現行の画像診断では後発転移巣への治療が結果として追補的に行われることになる。これは特に高悪性癌においては、致命的な結果を招く場合がある。分子標的治療の実用化につれ、癌治療の個別化・最適化 (Individualization) が志向される中で癌の早期精密分子診断法への強い要請がある。

この 10 年の間に遺伝子発現解析による乳癌の予後判定が実用化され (Oncotype DX, <http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2007/NEW01555.html>)、臨床的信頼性もおおむね実用域に至った。同様に、私たちのこれまでの研究の結果からは、マイクロアレイによる多数の遺伝子発現に基づかなくとも、適切に

組み立てられた機能的に関連する遺伝子同士の発現比バイオマーカーによって精度の高い予後判定が可能であることが示されている (本調書 8 頁)。上記 Paik ら (N ENGL J MED 351, 2004) による PCR 法を基にした乳癌の精密分子マーカー診断法の試みが報告されているが、口腔癌に適合した少数バイオマーカーによる同様の個別化診断がマイクロアレイ以上の診断精度で得られるのであれば、実用コストの点からも有利である。PCR 法によるもう一つの利点は、内視鏡などで得られる微量サンプルやパラフィン切片の解析が容易なことにある。臨床応用のみならず病理組織学的研究にも多くの進展をもたらすであろう。

2. 研究の目的

目的：精密分診診断に基づく口腔癌の個別化構想：マーカー遺伝子発現レベルによる口腔癌の重回帰的悪性度判定

算出される悪性度スコアによる口腔癌の生物学的精密診断に立脚した治療体系の構築を志向。それにより、特に早期癌において将来の後発頸部リンパ節転移や遠隔臓器転移などに結びつく高悪性・制御困難症例を鑑別し、化学療法や放射線療法の適応と最適な組み合わせの立案(Individualization)を可能にする。

意義：癌制御率の向上、苦痛と後遺症の軽減、高感度で低実用コスト、医療費の適正化

3. 研究の方法

研究計画は臨床における癌検体の採取と患者基本データと経過に関するデータの集積、それに並行して、検索の対象となる遺伝子群の機能グループ単位でのPCR発現解析の作業、多様な統計手法によるデータマイニングの過程、その結果として得られたバイオマーカー候補遺伝子による重回帰的予後判定の検討の段階からなる。下記のAからDの段階がそれらにあたる。(次頁 研究計画・組織図も参照)

A. 対象患者

- ①舌 および 上下顎歯肉の扁平上皮癌症例を分析の対象に用いる。何れも患者同意を得た上で生検もしくは手術時切除標本の一部を保存液 RNALater に浸漬し保管する。
- ②Trizol (Invitrogen) 試薬にて通常の totalRNA 抽出を行う。逆転写反応で cDNA を合成する。
- ③カルテ記載の患者の治療方法や病理所見、再発や転機についてデータセットを作成する。

B. 対象遺伝子の発現解析

過去のマイクロアレイ発現解析結果や他報告から解析対象遺伝子をリストした。

血管新生： ANGPT1, ANGPT2, FGF1, FGF2, VEGFA, VEGFC, ECGF1, HGF, PDGFB, PDGFD, IL10, IL6, IL8, PTN, RUNX1. (Inhibitors:) CXCL10, CXCL2, IL12A, IL12B, IL17F, TGFBI; 細胞死： TNFs, Bcl-2, Caspase, TP53, TP73, RB1, (Anti-apoptosis:) AKT1, BAG1, TERT (telomerase), STAT1; 薬物耐性： ABCB1 (MDR1), ABCC1 (MRP1), ABCC2 (MRP2), ABCC3 (MRP3), ABCC5 (MRP5), ABCC6 (MRP6), TOP1, TOP2A, TOP2B, CLPTM1L (CRR9); DNA 修復： APC, BRCA5, ERCC3, MSH2, XPA, XPC; 細胞周期： CCND1 (cyclin D1), CCNE1 (cyclin E1), CDK4, CDKN1A (p21Waf1,

p21Cip1), CDKN1B (p27Kip1), CDKN2A (p16Ink4), CDKN2D (p19Ink4d), S100A4, MKI67, PCNA; 成長因子他： EGFR (ERBB1), ERBB2 (Her-2), IGF1, RARA, RARB, IL10, IL2, IL4, BMP2, BMP4, CXCL12; シグナル分子： AKT1, FOS, JUN, MAP2K1, MYC, NFKB1, NFKBIA 接着・シグナル： ITGA1, ITGA2, ITGA3, ITGA4, ITGAV, ITGB1, ITGB4, ITGB5; 浸潤・転移： MET, NME1, NME4, PTEN, KISS1 (KiSS-1), METAP2; 細胞外基質： FN1, LAMA1, LAMA2, LAMA3, TNC, VTN, COL1A1, ADAMTS1 組織溶解： MMP1, MMP10, MMP2, MMP3, MMP9, TIMP1, TIMP2; 細胞運動・その他： CD9, CD81, CD151, NAG-2, CD63, CD82 (KAI1) 接着： CD44, NCAM1, VCAM1, SPPI, CDH1 (E-cadherin), JUP, PXN, PLEC1; 細胞骨格： KRT4, KRT5, KRT13, KRT19; ハウスキーピング分子： GAPDH, ACTB

- ①前記の腫瘍組織より合成した cDNA を用いリアルタイム PCR による遺伝子発現定量を行う。
- ②分子機能において関連する遺伝子同士、組織内局在において関連する遺伝子同士、あるいはハウスキーピング遺伝子による比をとり、解析の変数として用いる。
- ③遺伝子発現比データと臨床経過に関するデータをあわせて、統計解析に用いる集計データを作成する。

C. 統計学的データマイニング

統計学的解析： 複数の単変量的および多変量的解析を組み合わせ、遺伝子発現比が有する診断的価値とともに生物学的メカニズムを検証する。

- ①単変量解析 (Mann Whitney U test) により多変量的解析に用いる遺伝子発現比を選定する。
- ②多変量解析は Principal component analysis による臨床および遺伝子発現比データ間の関連性の総覧を行う。その結果遺伝子発現比データとの関連が抽出される因子 (=例えば、臨床重要なリンパ節転移の有無や、制御不能の状態、死の転機、治療感受性、など) について、因子に適合した解析方法を選択しつつ、Multifactorial regression analysis, Cox's proportional hazards model, Kaplan-Meier curve、等の手法を用いて、遺伝子発現比データの臨床的有用性からバイオマーカーを選定する

D. 重回帰式の設定とモデルの評価 (ノーマン、永田)

ステップワイズ法： 変数増加法と変数減少法。モデル評価にはバイオマーカー遺伝子の検討の際に用いた症例データを同じく用いるが、前向き研究的な局面を取り入れた分散

分析と決定係数によって行う。

①重回帰式より算出される数値を仮に Malignancy score (MS) とする。

②MS の高低をもとに的確に臨床経過に関連する診断システムの臨床試験の設計をおこなう。治験における治療計画の設定にも前記の多変量的解析において抽出された治療感受性に関連するデータを導入することも可能と思われる。

4. 研究成果

《要約》

【目的】 癌の正確な悪性度判定は治療計画の最適化において必須である。歯肉扁平上皮癌 (GSCC) の頸部リンパ節転移 (LN meta.) と転帰に関わるバイオマーカーの選定を目的に、Tetraspanin family (TSPAN) 遺伝子の定量的遺伝子発現解析を行った。

【方法】 73 症例の GSCC について、生検もしくは手術時に切除した癌組織より totalRNA を抽出し、その cDNA を鋳型として real time PCR 法による遺伝子発現定量を行った。対象は TSPAN 遺伝子: CD9, CD63, CD81, CD82, CD151, NAG-2 およびリファレンス遺伝子の ACTB, GAPDH, JUP, PXN, ITGA3 をとした。これら 11 遺伝子発現レベルより相互に 45 種類の遺伝子発現比を算出し、臨床パラメータとともに多変量統計解析を行った。

【結果】 主成分分析の結果は TSPAN 遺伝子発現レベルと LN meta. や不良予後が第 1 主成分に、死の転帰と切除断端での腫瘍残存や局所再発が第 2 主成分に、関連することを示唆した。LN meta. を目的変数としたロジスティック回帰分析では、CD9/ACTB ($p=0.013$) または CD9/CD82 ($p=0.013$) が腫瘍長径 ($p=0.028$) とともに有意な因子として検出された。Cox 比例ハザード分析では CD151/GAPDH ($p=0.024$) と共に Delayed LN metastasis ($p=0.039$) と切除断端の腫瘍残存 ($p=0.032$) が死の転帰に対し有意な因子として検出された。Kaplan-Meier 生存曲線においても CD151/GAPDH が 10 より大きい群が有意に低い生存率を示し、その診断的有用性が示唆された (Log Rank & Generalized Wilcoxon tests: $p=0.0003$)。

【結論】 CD9 と CD151 の遺伝子発現レベルが GSCC の LN meta. と死の転帰にそれぞれ関連し、GSCC 悪性度判定のバイオマーカーとして有用である可能性が提示された。GSCC においては顎骨周囲の解剖学的複雑性に起因する切除断端の腫瘍残存と腫瘍自体の生物学的悪性度の両者がそれぞれ独立してその予後に影響を及ぼしていることが示唆された。

《対象と方法》

Table 1
Clinicopathological data of 73 patients with SCC of the jaws

Clinicopathological factors	No. of patients (%)
Age	Average 70.16 (range 39-90)
Sex	Male 36 (49.32) Female 37 (50.68)
Observation period	149-2976 days (average 1089)
Tumor size (mm)	
<20	12 (16.44)
20~40	51 (69.86)
≥40	10 (13.70)
Tumor status	
T1	9 (12.33)
T2	28 (38.36)
T3	4 (5.48)
T4	32 (43.84)
Lymph node metastasis	
N0	38 (52.05)
N1	12 (16.44)
N2b	11 (15.07)
N2c	12 (16.44)
Distant metastasis	
Negative	67 (91.78)
Positive	6 (8.22)
Marginal status	
Negative	52 (71.23)
Positive	21 (28.77)
Local recurrence	
Negative	56 (76.71)
Positive	17 (23.29)
Outcome	
Alive	57 (78.08)
Dead	16 (21.92)

【対象】 1999 年から 2006 年の間に新潟大学医歯学総合病院口腔外科および長岡赤十字病院歯科口腔外科において生検および手術時に採取した歯肉扁平上皮癌組織 73 検体を用いた (Table1)。各施設の倫理委員会で承認されたプロトコールに基づき、患者へのインフォームドコンセントの後、同意書を作成し、研究を遂行した。

【RNA 抽出および逆転写反応】 癌組織は採取時に RNAlater (Ambion) に保存された。TotalRNA の抽出は TRIzol reagent (Invitrogen) 浸漬下でホモジェナイズし (Ultra-TurraxT8, IKA)、標準プロトコールに従って行った。total RNA (2mg) を用いた逆転写反応で cDNA を合成した (SuperScript II, Invitrogen)。

【定量的遺伝子発現定量】

定量的リアルタイム PCR (Smart Cycler, Cepheid) を TaqMan probe (TaqMan Gene expression assays, ABI) を用いて行った。各遺伝子プローブに対して標準 cDNA の 1:10:100:1000:…倍希釈系列の閾値サイクルより直線回帰式を作成し相対的遺伝子発現定量を実施した。

【定量対象遺伝子】 6 種の Tetraspanin family (TSPAN) 遺伝子: CD9, CD63, CD81, CD82, CD151, NAG-2; リファレンス遺伝子として、2 種の housekeeping 遺伝子, ACTB, GAPDH; 4 種の desmosomal anchor protein 遺伝子: junction plakoglobin [JUP], paxillin [PXN]; および Integrin $\alpha 3$ [ITGA3] 遺伝子を定量した。

【統計解析】 上記の 6 種の TSPAN 遺伝子発現量のリファレンス遺伝子および他 TSPAN 遺

伝子発現量に対する比を臨床経過との関連について統計的に解析した。予備的解析はリンパ節転移(LNmeta)、および死の転帰と前記の TSPAN 遺伝子発現比 45 組について Mann-Whitney U test を実施した (Table 2)。単変量解析で P 値は関連の傾向を示す指標としてのみ扱い、下線でマークした P 値 ≤ 0.05 を示した TSPAN 遺伝子発現比を続く多変量的解析に用いた。

臨床パラメータとして Age, Sex, Tumor size, LN meta., Multiple cervical LN metastasis (≥ 4), 遠隔転移(Distant meta.), 切除断端の腫瘍残存(Marginal status), Delayed LN metastasis, Local recurrence, 死の転帰(death outcome)を用いた。多変量解析では、因子間の相互関係と関与を総覧する因子分析として主成分分析(Principal Component Analysis)、回帰分析として、LN meta. を従属変数とするロジスティック回帰分析、死の転帰を endpoint とするコックス比例ハザードモデルを実施した。生存分析として、カプランマイヤー生存曲線を用いた。いずれも有意水準は P 値 ≤ 0.05 とし、SPSS version 15.0 で解析した。

【免疫組織染色】遺伝子発現解析の結果より GSCC の悪性傾向と関連を示した CD9 および CD151 の免疫組織染色を施行した。

《結果》

【単変量解析 (Mann-Whitney U test)】CD9 遺伝子発現比が LN meta. に関連する傾向が見出された (Table 2 左)。死の転帰との関連では CD151/GAPDH が低い P 値を示した (Table 2 右)。単変量解析は予備解析であるので、type II error の可能性を許容した。以下の遺伝子発現比: CD9/ACTB, CD9/PXN, CD9/ITGA3, CD9/CD82, CD9/CD151, CD9/NAG-2, CD63/ITGA3, CD82/GAPDH, CD82/JUP, CD151/GAPDH が候補因子として抽出された。

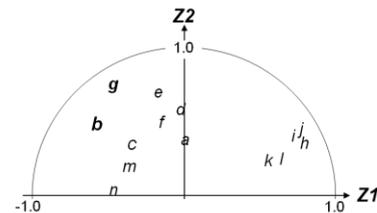
【多変量解析】臨床パラメータと TSPAN 遺伝子発現比を変数とした主成分分析(Principal Component Analysis)において第 1 主成分(Z1)から第 5 主成分までが固有値(eigen value)が 1 以上を示し、その累積寄与率(cumulative proportion of variance)は 69.53%に達した。第 1 主成分から第 3 主成分(Z3)までが因子負荷量(factor loading)が 0.5 以上の変数を 2 つ以上含んだ。第 2 主成分までが固有値 2 を超えた (Table 3)。第 1 主成分は CD9 遺伝子発現量の分散によって定義されると解釈された。同じく、第 1 主成分軸(Z1)上で頸部リンパ節転移(b: LN meta.) が因子負荷量 -0.6 を示したので、Z1 は LN meta. に逆相関すると解釈できた。一方で局所再発(e: Local recurrence)、遠隔転移(f: Distant meta.)の因子負荷量は -0.2 程度であり、CD9 発現比が局所再発や遠隔転移と関連

しなかった。第 2 主成分軸(Z2)上では死の転帰(g: Death outcome)と局所再発が因子負荷量 0.7 以上を示し、これらの因子により主に定義される分散軸と解釈された。この分散軸において切除断端の腫瘍残存(d: Marginal status)、局所再発、遠隔臓器転移、死の転帰などの臨床経過が共に因子負荷量 0.5 以上を示したことは臨床で経験する事例に合致している。しかし第 2 主成分軸(Z2)上では TSPAN 発現比は 0.5 を超えず関与がうすかった。

Table 3
Principal Component Analysis With Clinical Parameters and the seven Gene Expression Ratios

Principal component	Z1	Z2	Z3
Eigenvalue	3.488	2.769	1.262
Proportion of variance, %	24.913	19.780	9.012
Cumulative proportion of variance, %	24.913	44.693	53.705
Factor loading			
Size	0.033	0.378	<u>-0.608</u>
LN meta.	<u>-0.600</u>	0.493	-0.166
Multi. LN meta. ≥ 4	-0.344	0.341	0.394
Marginal status	-0.049	0.576	0.028
Local recurrence	-0.235	0.729	0.384
Distant meta.	-0.204	0.502	-0.540
Death outcome	-0.491	<u>0.735</u>	-0.043
CD9/ACTB	0.740	0.380	0.212
CD9/PXN	0.730	0.422	0.151
CD9/ITGA3	0.733	0.444	0.033
CD9/CD82	0.551	0.180	0.098
CD9/CD151	0.656	0.182	-0.270
CD82/JUP	-0.344	0.164	0.330
CD151/GAPDH	-0.445	0.030	0.086

Figure 1



a: Size, b: LN meta., c: Multi. LN meta. ≥ 4 , d: Marginal status, e: Local recurrence, f: Distant meta., g: Death outcome, h: CD9/ACTB, i: CD9/PXN, j: CD9/ITGA3, k: CD9/CD82, l: CD9/CD151, m: CD82/JUP, n: CD151/GAPDH

LN meta. を従属変数としたロジスティック回帰分析は TSPAN 遺伝子発現比のうち CD9/ACTB あるいは同様に CD9/CD82 を最も関連の強い変数としてレポートした ($p=0.013$)。臨床パラメータの中では腫瘍サイズ(Size)のみに有意性が検出されたが ($p=0.028$)、その他、上下顎の別(primary site)や年齢、性別には関与は検出されなかった (Table 4)。CD9/ACTB および CD9/CD82 の係数 b はいずれも負の値を示し、主成分分析と一致して LN meta. に対し負の相関を表している。

Table 4
Multifactorial Logistic Regression Analysis With Cervical Lymph Node

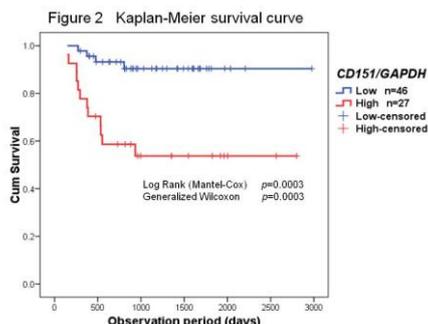
	β	SE of β	P	OR
CD9/ACTB	-0.002	0.001	0.013	0.998
Sex	-0.233	0.536	0.664	0.792
Age	0.015	0.027	0.576	1.015
Primary site	0.470	0.604	0.437	1.600
Size	0.062	0.028	0.028	1.064
Invariable	-2.130	2.064	0.302	0.119

β indicates logistic regression coefficient; SE, standard error, OR, odds ratio; CD9/ACTB, ratio of the CD9 gene to ACTB gene expression level; Primary site, primary site of the tumor; Size, major width of the tumor.

Table 4
Multifactorial Logistic Regression Analysis With Cervical Lymph Node

	β	SE of β	P	OR
CD9/CD82	-0.035	0.014	0.013	0.966
Sex	-0.229	0.535	0.669	0.795
Age	0.018	0.026	0.491	1.018
Primary site	0.138	0.593	0.816	1.148
Size	0.065	0.029	0.025	1.067
Invariable	-2.353	1.979	0.235	0.095

CD9/CD82, ratio of the CD9 gene to CD82 gene expression level



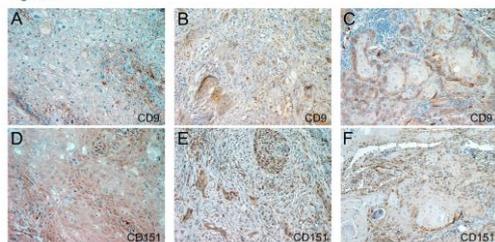
死の転帰についてのCox比例ハザードモデル(Cox's proportional hazards model)による回帰分析(regression analysis)では(Table 5)、CD151/GAPDHが唯一有意な遺伝子発現比として抽出された。CD151/GAPDH遺伝子発現比のcut-off値を10に設定し、その上下のグループについてKaplan-Meier生存曲線を描出した(Figure 2)。2群間の生存関数のLog Rank testおよびGeneralized Wilcoxon testでは、CD151/GAPDHが10以下の群で高い生存率が示された(p=0.0003)。

Table 5
Cox Proportional Hazards Model for Uncontrollable Death

Variable	β	SE of β	P	OR
CD151/GAPDH	0.049	0.022	0.024	1.050
Size	0.033	0.025	0.185	1.034
Delayed LN meta.	1.159	0.562	0.039	3.187
Marginal Status	1.162	0.542	0.032	3.197

GSCCの転移性や死の転帰に関連を示したCD9とCD151の免疫組織染色所見は遺伝子発現解析の結果におおむね矛盾しない傾向を示した。AとD、BとEは低CD9発現レベルと高CD151発現レベルを示したGSCC症例であり、前者は肺転移、後者は局所再発により死の転帰をたどった。AとBではCD9が一部の細胞間に局在すが癌細胞において一般に免疫染色性の低下が認められた。特にBでは、組織内へ浸潤する小さな癌細胞塊に染色性の消失が観察された。反対にDとEでは細胞質上にCD151の染色性の上昇が確認された。特にDにおいてはBにおけるCD9と対照的に、組織内に浸潤する小癌細胞塊に明瞭なCD151免疫染色陽性所見が確認できた。CとFは高CD9発現レベルと低CD151発現レベルが検出されたGSCC症例の免疫組織染色所見を示している。CD9は癌細胞胞巣の基底部に分布が認められ(C)、CD151の癌細胞への免疫活性の局在は観察されなかった(F)。

Figure 3



《考察》

本研究はCD9およびCD151の発現レベルが歯肉扁平上皮癌(GSCC)の悪性度判定において有用である可能性を示した。CD9発現レベルは頸部リンパ節転移に、CD151発現レベルは死の転帰に比較的好く関連することが見出され、将来のバイオマーカーとしての有用性が示唆された。CD9とCD151はこれまでに子宮内膜癌、大腸癌、口腔癌、頭頸部癌で予後因子としての有意性が免疫組織学的に提示されている。そのなかで、本研究は組織内における定量解析によってTSPAN分子の診断的有用性を示した初の報告である。

Cox比例ハザードモデルはCD151/GAPDH比とともに後発リンパ節転移、手術時切除断端の腫瘍残存がGSCCにおける死の転帰に関連することをレポートした。本研究では、CD151/GAPDH比の高低が生存分析において生存率に明確な差をもたらすとともに、検討したGSCC 73例中21症例、実に29%において切除断端部での腫瘍の残存もしくは近接が観察された。そのうちで原発部の局所再発は結果として約半数の47.62%(10/21)に観察された。さらに、それらの再発症例の80%(8/10)が死の転帰をたどり、かつ、それが全体の死亡症例の50%(8/16)に相当した。この事実はGSCCでは深部切除断端での腫瘍残存の頻度が高く、それが続く局所再発と制御不能状態が死の転帰につながる主な因子であることを提示している。同じことは過去の研究報告においても報告されている。

それらのことから、GSCCにおいては腫瘍自体の生物学的悪性度とともに、手術領域の解剖学的複雑性が手術的切除を困難にし、制御を難しくする因子であることを提示している。総じて、GSCCにおいては、分子バイオマーカーを基にした腫瘍の生物学的挙動の精密な判定が最適な切除範囲の設定と治療計画の立案を可能にするので、制御率向上と治療後の機能障害の最小化を得るために重要な意義を有すると考えられる。

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3件)

- Hirano C, Nagata M, Noman AA, Kitamura N, Ohnishi M, Ohyama T, Kobayashi T, Suzuki K, Yoshizawa M, Izumi N, Fujita H, Takagi R. Tetraspanin gene expression levels as potential biomarkers for malignancy of gingival squamous cell carcinoma. *Int J Cancer*, 2009 Jun 15;124(12):2911-6. PMID: 19330835

2. Kudo N, Ogose A, Ariizumi T, Kawashima H, Hotta T, Hatano H, Morita T, Nagata M, Seki Y, Kawai A, Hotta Y, Hoshino M, Endo N. Expression of bone morphogenetic proteins in giant cell tumor of bone. *Anticancer Res.* 2009 Jun;29(6):2219-25.
3. Kurokawa A, Nagata M, Kitamura N, Noman AA, Ohnishi M, Ohyama T, Kobayashi T, Shingaki S, Takagi R; Oral, Maxillofacial Pathology, and Surgery Group. Diagnostic value of integrin alpha3, beta4, and beta5 gene expression levels for the clinical outcome of tongue squamous cell carcinoma. *Cancer.* 2008 Mar 15;112(6):1272-81. PMID: 18224668

[学会発表] (計 7 件)

1. Noman A, Nagata M, Hoshina H, Fujita H., Ikeda N., Uematsu K., Ohnishi M., Ohyama T., Takagi R. : Effectiveness of tetraspanin family gene expression level as a biomarker of oral squamous cell carcinoma. 平成 22 年度新潟歯学会第 1 回例会, 新潟市, 2010 年 7 月 10 日.
2. 池田順行, 藤田 一, 永田昌毅, 斎藤正直, 安楽純子, 星名秀行, 高木律男: 頸部後発転移を生じた口腔扁平上皮癌 T1, T2 症例の臨床病理学的検討. 第 69 回新潟癌治療研究会, 新潟市, 2009 年 7 月 25 日.
3. 新垣 晋, 金丸祥平, 船山昭典, 新美奏恵, 小田陽平, 芳澤享子, 菅井登志子, 齊藤 力, 星名秀行, 永田昌毅, 藤田 一, 高木律男, 林 孝文: 舌扁平上皮癌の頸部転移様相と予後因子の検討. 第 69 回新潟癌治療研究会, 新潟市, 2009 年 7 月 25 日.
4. ノーマン アルハブ, 永田昌毅, 星名秀行, 藤田 一, 池田順行, 大西 真, 大山登喜男, 新垣 晋, 高田佳之, 小野由起子, 高木律男: 舌扁平上皮癌における Tetraspanin 遺伝子発現レベルのバイオマーカーとしての有用性. 第 63 回 NPO 法人日本口腔科学会学術集会, 浜松市, 2009 年 4 月 16-17 日.
5. 池田順行, 藤田 一, 永田昌毅, 斎藤正直, 安楽純子, 星名秀行, 高木律男: 頸部後発リンパ節転移を生じた口腔領域扁平上皮癌 T1・T2 症例の臨床病理学的検討. 第 27 回日本口腔腫瘍学会総会・学術大会, 宇都宮市, 2009 年 1 月 29-30 日.

6. 日本口腔外科学会総会ゴールドリボン賞. 永田昌毅, 星名秀行, 藤田 一, 池田順行, 斎藤正直, 大西 真, 大山登喜男, 新垣 晋, 芳澤享子, 泉 直也, 高木律男: 歯肉扁平上皮癌における Tetraspanin ファミリー遺伝子発現レベルの診断的有用性. 第 53 回日本口腔外科学会総会, 徳島市, 2008 年 10 月 20 日-21 日.
7. 永田昌毅, 星名秀行, 新垣 晋, 高木律男, 北村信隆, 大西 真, 大山登喜男, 藤田 一, 池田順行, 斎藤正直, ノーマン アルハブ, 平野千鶴, 栗田 浩. 分子診断に基づく口腔癌個別化の取り組み. 第 5 回北東北口腔がん勉強会・第 8 回新潟口腔癌化学療法研究会 合同研究会, 新潟市, 2008 年 5 月 15 日.

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

○取得状況 (計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

永田 昌毅 (NAGATA MASAKI)
新潟大学・医歯学総合病院・講師
研究者番号: 10242439

(2) 研究分担者

星名 秀行 (HOSHINA HIDEYUKI)
新潟大学・医歯学総合病院・講師
研究者番号: 30173587

新垣 晋 (SHINNGAKI SUSUMU)
新潟大学・医歯学系・准教授
研究者番号: 30134943