

機関番号：13301

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008～2010

課題番号：20592357

研究課題名（和文）抗癌剤および血管新生阻害剤による口腔扁平上皮癌の浸潤・転移抑制効果

研究課題名（英文）Effects of anticancer drug and angiogenesis inhibitor on invasion and metastasis of oral squamous cell carcinoma.

研究代表者

川尻 秀一（KAWASHIRI SHUICHI）

金沢大学・附属病院・講師

研究者番号：30291371

研究成果の概要（和文）：口腔扁平上皮癌の臨床での浸潤および転移を忠実に再現できるマウス正所性移植モデルを用いて、抗癌剤と血管新生阻害剤の効果を検討した。癌細胞は高浸潤高転移性のヒト口腔扁平上皮癌細胞株である OSC-19 細胞を使用し、ヌードマウスの口腔底もしくは舌に移植した。抗癌剤はシスプラチンを血管新生阻害薬はトラニラストを用いて、浸潤と転移の阻止効果を調べた。その結果、腫瘍の大きさ、浸潤様式のダウングレード、リンパ節転移にそれぞれ効果を認め、臨床的にも有意義であると考えられた。

研究成果の概要（英文）：Using an orthotopic implantation mice model in which the invasion and metastasis of oral cancer can be reproduced, we investigated the inhibitory effects of anticancer agent and angiogenesis inhibitor on invasion and metastasis. A highly invasive and metastatic human oral squamous cell carcinoma cell line, OSC-19, was implanted into the tongue or oral floor of nude mice, and cisplatin or tranilast were administered to the mice after the implantation. The effects of each drug on cancer invasion and metastasis were investigated. Tumor size and the ratio of proliferating cell nuclear antigen positive cells were significantly reduced. In the control group, the tumors showed grade 4C of mode of invasion, while in the groups treated with anticancer agent and angiogenesis inhibitor, grade 3 was observed, with an inhibitory effect on tumor invasion being observed. The rate of metastasis in the cervical lymph node was significantly decreased in the groups treated with the anticancer agent and angiogenesis inhibitor. The tumor stage progression in the metastatic lymph nodes was also inhibited. The use of anticancer agent and angiogenesis inhibitor considering these effects may be clinically very useful.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2009 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2010 年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：臨床腫瘍学

科研費の分科・細目：歯学・外科系歯学

キーワード：抗癌剤、血管新生阻害薬、口腔扁平上皮癌、浸潤、転移

## 1. 研究開始当初の背景

連携研究者の山本は、1983年に新しい浸潤様式分類を発表 (Yamamoto E. et al.: Cancer 51: 2175-2180, 1983.) して以来、口腔癌の浸潤像と転移や予後との関連性についての研究を行ってきた。その結果、臨床病理学的には浸潤像が転移や予後と最も相関する因子であることが明らかになり、浸潤機序の解明が治療成績の向上につながるものと確信し以後は基礎的研究を併せて行っている。浸潤機序を解明するには再現性のある実験モデルを用いた研究が必須である。しかし、口腔領域ではそのモデルに乏しく、忠実に生体での現象を再現できるものはなかった。そこで、研究代表者の川尻は、ヌードマウスの口腔内に口腔癌を移植する正所性移植法を用いた *in vivo* の浸潤・転移モデルを作製したところ、このモデルにおいては臨床における浸潤や転移の病態を忠実に再現できることが判明した (Eur J Cancer, Oral Oncology 31B(4): 216-221, 1996)。本研究計画においては、通常の臨床で用いている抗癌剤および最近臨床応用が期待される血管新生阻害剤作用を有する線維芽細胞増殖抑制剤が口腔癌の増殖、浸潤や転移を抑制する効果を有するか否か、この自然転移モデルを用いて検討する。

## 2. 研究の目的

臨床において抗癌剤を使用する目的は「癌を小さくする」ことである。本研究の目的は抗癌剤の口腔癌に対する増殖抑制効果のみならず、浸潤や転移に対する効果についても検討することである。また、血管新生阻害剤についても同様に検討を行う。

### 1. 抗癌剤による浸潤・転移に対する効果

多くの口腔癌患者の治療には抗癌剤が使用され、その臨床上的目的は腫瘍の縮小である。また、抗癌剤効果判定は腫瘍の大きさで行っているため、抗癌剤の臨床での効果や *in vivo* の実験での効果は腫瘍の縮小率で検討されたものが多く、癌の浸潤や転移に対する効果を検討したものはほとんどない。しかし、悪性腫瘍の治療を行う際に問題となるのは局所での増殖よりはむしろ周囲組織への浸潤や他臓器への転移である。特に転移の有無は癌患者の予後を左右する最も重要な因子であり、治療の成否は転移巣を制御し得るか否かが深く関与している。化学療法を行う上で浸潤や転移に対する効果を知ることは非常に重要である。なぜならたとえ腫瘍の縮小効果がなくとも浸潤や転移を抑制する効果があれば化学療法を行う意義があるからである。

浸潤や転移の研究を行う際にはそれを再現できるモデルが必要であるが、われわれの開発したモデルは臨床での浸潤・転移の様相を忠実に再現することが可能である。本モデルを用いた浸潤ならびに転移の機序に関する研究の成果の一部はすでに報告したが、その結果、口腔癌細胞をヌードマウスの背部皮下に移植しても浸潤像を再現することはできないが、舌または口底に移植した場合、移植癌細胞数を少なくすることで、浸潤像を再現できることを報告した。さらに、OSC-19細胞をヌードマウスの舌に移植した場合では、移植後2週目で36.4%、3週目で90.9%、4週目で100%のマウスの頸部リンパ節に転移を認めた。本研究計画においてはこの同所性移植モデルを用い、口腔癌に対する抗癌剤の浸潤や転移に対する効果を検討する。抗癌剤は臨床で最もよく頻用されるシスプラチンを使用する。また、腫瘍の縮小効果、浸潤様式のダウングレード、リンパ節転移抑制効果、抗癌剤の組織学的抗腫瘍効果との関係やその機序についても検討する。

### 2. 血管新生阻害剤による浸潤・転移に対する効果

最近腫瘍の血管新生が癌の増殖、転移、予後と密接な関係にあることが、乳癌などの他臓器癌で報告され、さらに、この血管新生を抑制する血管新生阻害剤による治療が脚光を浴びている。しかし、本薬剤の口腔癌に対する効果は明らかではない。そこで、本研究計画では血管新生阻害剤を用い、腫瘍の増殖抑制ならびに浸潤・転移抑制効果について検討した。血管新生阻害剤はアバスタチンもしくは線維芽細胞増殖抑制剤トラニラスト（現在術後の癒痕形成抑制やケロイド治療薬として市販され臨床ですでに用いられている）を用いる。なお、トラニラストは腫瘍間質の線維芽細胞の増殖を抑制すると共に血管新生も阻害することが明らかとなっている。また同様に、腫瘍の縮小効果、浸潤様式のダウングレード、リンパ節転移抑制効果、抗癌剤の組織学的抗腫瘍効果との関係やその機序についても検討する。

## 3. 研究の方法

用いる浸潤・転移モデルに関する基礎的な研究は既に行われており、本研究では以前の報告において最も高浸潤・高転移性を示したOSC-19細胞（61歳男性の舌癌患者の頸部リンパ節転移巣より樹立した高分化型の扁平上皮癌細胞・浸潤様式4C型）を用いて、ヌードマウスの舌もしくは口底に正所性移植し、浸潤および転移に対する影響を観察する。用いるマウスは6週齢・雌のBALB/c nu/nuのヌードマウス体重は15~20gで、金沢大学

医学部附属動物実験施設内で特定病原体除去環境下、室温 25±2℃、湿度 50±5%にて飼育して使用する。OSC-19 細胞は 10%となるように牛胎児血清を加えたイーグル最小必須培地でインキュベーター内（温度 37℃、湿度 100%、5%CO<sub>2</sub>）において継代培養し、必要に応じて使用する。ヌードマウスへの移植方法はまず、OSC-19 細胞を 0.2%トリプシン液で分散し、10%牛胎児血清加イーグル最小必須培地中で細胞数を 8×10<sup>6</sup> 個に調整した後に、その 0.025ml (2×10<sup>5</sup> 個) を 26 ゲージ針付きの注射器でジエチルエーテル麻酔を行ったヌードマウスの舌粘膜下もしくは口底粘膜下に移植する。OSC-19 細胞を本モデルに応用し、得られた組織を検討したところ、浸潤様式は 4 C 型で、頸部リンパ節転移はほぼ 100%であることがすでに判明している。実験に使用する抗癌剤は臨床において頻用されるシスプラチンを使用する。抗癌剤の投与の量については、シスプラチンにおいてはヌードマウスの CED 値である 8 mg/kg を基準とすることにし、投与経路は腹腔内投与とした。抗癌剤の投与の時期については、腫瘍細胞移植後の早い時期、腫瘍がある程度増殖した時期、転移の認められる時期の投与を予定しており、これらの投与時期における抗癌剤の効果の違いについても検討する。具体的には、これまでの実験から OSC-19 細胞は移植後 3～4 日間で生着し、1 週間で増殖して浸潤が開始、2 週間で腫瘍が進展し深部へ浸潤、3 週間で 80～90%のマウスに頸部リンパ節転移を認めるようになることが分かっているので、抗癌剤投与時期の比較は、移植後 3 日目に投与を行った群、移植後 1 週目に投与を行った群、2 週目に投与を行った群、3 週目に投与を行った群を設定し、浸潤や増殖に与える影響を検討する。また、それぞれ生食水を投与した群をコントロールとして同様の検討を行う。また、腫瘍の大きさに加えて、浸潤像の変化や転移の有無を病理組織学的に評価し、特に抗癌剤投与時期の違いによる浸潤や転移抑制効果の違いについて検討する。移植腫瘍の浸潤に対する効果を検討するために腫瘍の HE 染色標本を用い、光顕的に観察して下里分類に従って分類し組織学的効果を判定した後に、山本-小浜の癌浸潤様式に準じて化学療法後の残存腫瘍の浸潤形態について評価する。また、これまでの臨床研究から抗癌剤投与により浸潤様式が 3 型を示す、いわゆるダウングレードを認めているので、この点についても詳細に検討したい。またさらに、組織学的抗腫瘍効果と浸潤様式のダウングレードに相関があるか否かを検討する。また、転移に対する効果は頸部リンパ節の HE 染色標本を用い、光顕的に観察して病理組織学的に転移形成の有無を確認し、対照群の転移形成率と各抗癌剤の各投与時

期の転移形成率をそれぞれ比較検討するとともに、転移腫瘍の組織学的進展度を本間らの分類に従って判定し、頸部リンパ節転移腫瘍の進展についても検討する。

また、血管新生阻害剤はトラニラスト（線維芽細胞増殖抑制剤で術後の癒痕形成抑制やケロイド治療薬として臨床で用いられている薬剤）を用いる予定である。本剤は線維芽細胞の増殖抑制とともに血管新生も抑制することが知られており、癌細胞周囲の間質線維芽細胞の状態の変化と共に血管構築についても検討を加える。抗癌剤の実験と同様にヌードマウスの舌もしくは口底部に正所性移植する *in vivo* 浸潤転移モデルを用いて、浸潤および転移に対する影響を観察する。使用する動物、癌細胞株は同様のものを用いるが、トラニラストの投与スケジュールは、これまでの同剤を用いた報告を参考にし、移植した癌細胞が局所に生着した後の移植後 2 日目から連日投与とする。浸潤に対する効果は同様に、切除した腫瘍の HE 染色標本を用い、光顕的に観察して下里分類に従って分類し組織学的効果を判定した後に、山本-小浜の癌浸潤様式に準じて化学療法後の腫瘍の浸潤効果について評価する。また、転移に対する効果も同様に、頸部リンパ節の HE 染色標本を用い、光顕的に観察して病理組織学的に転移形成の有無を確認し、対照群の転移形成率と血管新生阻害剤投与群の転移形成率をそれぞれ比較検討するとともに、転移腫瘍の組織学的進展度を本間らの分類に従って判定し、頸部リンパ節転移腫瘍の進展についても検討する。さらに、血管新生阻害剤投与による抗腫瘍効果を観察すると共に血管新生、血管構築がどのように変化したかを検討する。

#### 4. 研究成果

抗癌剤（シスプラチン）を癌細胞の移植後 7 日目または 14 日目に投与し、抗癌剤ならびに各投与時期の違いによる腫瘍増殖に対する効果、浸潤に対する効果、転移に対する効果について検討した。その結果、増殖抑制効果では抗癌剤投与により平均 38%の腫瘍縮小効果が認められ、PCNA 陽性細胞率も有意に低下した。対照群の口底腫瘍は 4C 型の浸潤様式を呈していたが、抗癌剤投与群の浸潤様式は 3 型が 72.7～81.8%と多く、いわゆる浸潤様式の抗癌剤投与によるダウングレードが高頻度に認められ、抗癌剤投与によって腫瘍の浸潤抑制効果が観察された。対照群の頸部リンパ節転移形成率は 90.9%であったのに対して、抗癌剤の 7 日目投与群ではリンパ節転移形成率は 45.5%と有意に低下し、また転移リンパ節内での腫瘍の進展度も抑制されていた。すなわち抗癌剤投与により腫瘍の

増殖のみならず浸潤や転移を抑制していた。

また、線維芽細胞増殖抑制剤（トラニラスト）と血管新生阻害剤（アバスタチン）の腫瘍増殖や浸潤・転移に対する抑制効果を検討した。高浸潤性のヒト口腔扁平上皮癌細胞株の OLC-01 細胞（浸潤様式 4D 型）をヌードマウスの口底もしくは舌に移植した後に、薬剤を投与した。その結果、移植腫瘍の大きさの平均はコントロール群とトラニラスト投与群、アバスタチン投与群では差が認められなかった。リンパ節転移に関しても両群に差は認められなかった。病理組織像で移植腫瘍がトラニラストを投与することで浸潤様式 4C 型や 3 型にダウングレードする傾向は認められなかった。しかし、癌細胞の細胞増殖活性を観察するために増殖細胞核抗原 PCNA 抗体を、腫瘍組織の低酸素状態を観察するために低酸素誘導性因子 HIF-1 $\alpha$  抗体を用い免疫染色を行ったところトラニラスト投与群で陽性率が高かった。アバスタチン投与群では血管とリンパ管を CD34 抗体と D2-40 抗体で 2 重免疫組織化学染色した。その結果、血管・リンパ管の明らかな新生阻害効果は観察できなかった。また、トラニラストと抗癌剤（シスプラチンもしくはペプロマイシン）を併用した群では用いたヌードマウスの約半数が実験期間中に死亡し明確な結果を得られなかった。浸潤様式 4D 型を示す OLC-01 細胞を使用した群、それぞれの単剤投与では効果がほとんど認められなかった。しかしながら、抗癌剤併用群ではマウスの死亡例が認められたものの抗腫瘍効果が観察された。

#### 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 15 件）

- ① Noguchi N, Kawashiri S, Kato K, Yoshizawa K, Kitahara H, Yamamoto E. Expression of Hypoxia-Inducible Factor-1 Alpha in oral squamous cell carcinoma. X Congress of the European Association of Cranio-Maxillo-Facial Surgery 1(2010), 53-57, 査読無
- ② 加藤広祿, 川尻秀一、北原寛子、吉澤邦夫、山本悦秀. AMPK活性化薬剤による口腔扁平上皮癌の細胞増殖抑制効果の検討. 日本口腔組織培養学会誌 20(2010), 15-16, 査読無
- ③ 加藤広祿, 川尻秀一、山本悦秀. 口腔扁平上皮癌における摘除生検 (excisional biopsy) の臨床的検討. 石川県歯科医師会歯科学報 1(2010), 5-8, 査読無
- ④ 川尻秀一、加藤広祿、野口夏代、吉澤邦夫、北原寛子、山本悦秀. 口腔扁平上皮癌における臨床ならびに病理組織学的所見と予後との関係. 石川県歯科医師会歯科学報 1(2010), 9-13, 査読無
- ⑤ Ohara T, Kawashiri S, Tanaka A, Noguchi N, Kitahara H, Okamune A, Kato K, Hase T, Nakaya H, Yamamoto E. Integrin expression levels correlate with invasion, metastasis and prognosis of oral squamous cell carcinoma. Pathology and Oncology Research 15(2009), 429-436, 査読有
- ⑥ Kawashiri S, Noguchi N, Tanaka A, Nakaya H, Kato K, Yamamoto E. Inhibitory effect of neoadjuvant chemotherapy on metastasis of oral squamous cell carcinoma in a mouse model. Oral Oncology 45(2009), 794-797, 査読有
- ⑦ Kawashiri S, Tanaka A, Noguchi N, Hase T, Nakaya H, Ohara T, Kato K, Yamamoto E. Significance of stromal desmoplasia and myofibroblast appearance at the invasive front in squamous cell carcinoma of the oral cavity. Head Neck 31(2009), 1346-1353, 査読有
- ⑧ Yoshizawa K, Nozaki S, Okamune A, Kitahara H, Ohara T, Kato K, Kawashiri S, Yamamoto E. Loss of maspin is a negative prognostic factor for invasion and metastasis in oral squamous cell carcinoma. Journal of Oral Pathology and Medicine 38(2009), 535-539, 査読有
- ⑨ Chiba T, Maeda G, Kawashiri S, Kato K, Imai K. Epigenetic loss of mucosa-associated lymphoid tissue 1 expression in patients with oral carcinomas. Cancer Research. 69(2009), 7216-7223, 査読有
- ⑩ 今井一志、前田元太、川尻秀一、千葉忠成. Mucosa-associated lymphoid tissue 1 の発現停止による口腔癌細胞悪性形質の増強. 日本口腔組織培養学会誌 18(2009), 13-14, 査読無
- ⑪ 山本悦秀、川尻秀一、加藤広祿、吉澤邦夫、野口夏代、北原寛子. 浸潤様式 4D 型口腔扁平上皮癌の生物学的性状 - 4C 型からの移行のない独立した浸潤形態 -. 日本口腔腫瘍学会誌 21(2009), 131-169, 査読有
- ⑫ 川尻秀一、山本悦秀. 口腔扁平上皮癌の多彩な浸潤像と生物学的性状. 金沢大学十全医学会雑誌 118(2009), 154-158, 査読無
- ⑬ Kato K, Kawashiri S, Tanaka A, Noguchi N, Nakaya H, Hase T, Yamamoto E. Predictive value of measuring p53 labelin

g index at the invasive front of oral squamous cell carcinomas. Pathology and Oncology Research 14(2008), 57-61, 査読有

- ⑭ 北原寛子, 川尻秀一, 加藤広祿, 吉澤邦夫, 山本悦秀. E-cadherinの口腔扁平上皮癌の浸潤能への影響. 日本口腔組織培養学会誌 17(2008), 23-24, 査読無
- ⑮ Kato K, Kawashiri S, Yoshizaawa K, Kitahara H, Yamamoto E. Apoptosis-associated markers and clinical outcome in human oral squamous cell carcinomas. Journal of Oral Pathology and Medicine 37(2008), 364~371, 査読有

[学会発表] (計16件)

- ① 吉澤邦夫, 能崎晋一, 八木瑞希, 木村依世, 杉浦史郎, 岡宗絢子, 北原寛子, 加藤広祿, 野口夏代, 川尻秀一, 中川清昌, 山本悦秀, 口腔扁平上皮癌におけるMapin発現とuPA/uPAR発現—浸潤様式と予後との関連について—, 第29回日本口腔腫瘍学会総会, 2011年1月27日, 崇城大学市民ホール(熊本県)
- ② 加藤広祿, 川尻秀一, 北原寛子, 吉澤邦夫, 山本悦秀, AMPK活性化薬剤による口腔扁平上皮癌の細胞増殖抑制効果の検討, 第47回日本口腔組織培養学会学術大会, 2010年11月13日, 高知城ホール(高知県)
- ③ 加藤広祿, 川尻秀一, 木村依世, 八木瑞希, 杉浦史郎, 岡宗絢子, 北原寛子, 吉澤邦夫, 野口夏代, 山本悦秀, AMPK活性化薬剤による口腔扁平上皮癌の細胞増殖抑制効果の検討, 第55回日本口腔外科学会総会, 2010年10月18日, 幕張メッセ(千葉県)
- ④ Noguchi, N., Kawashiri, S., Kato, K., Yoshizawa, K., Kitahara, H., Yamamoto, E.. Expression of Hypoxia-Inducible Factor-1 Alpha in oral squamous cell carcinoma, XX Congress of the European Association of Cranio-Maxillo-Facial Surgery, 2010.9.14, Concertgebouw (Belgium)
- ⑤ 川尻秀一, 野口夏代, 加藤広祿, 吉澤邦夫, 山本悦秀, 口腔扁平上皮癌における予後予測因子の検討, 第64回日本口腔科学会総会, 2010年6月24日, 札幌プリンスホテル国際館パミール(北海道)
- ⑥ 岡宗絢子, 川尻秀一, 北原寛子, 吉澤邦夫, 加藤広祿, 中川清昌, 山本悦秀, 口腔扁平上皮癌における微小血管密度・リンパ管密度と臨床および病理組織学的因子との関連について, 第34回日本頭頸部癌学会, 2010年6月11日, 京王プラザホテル(東京都)
- ⑦ 吉澤邦夫, 能崎晋一, 岡宗絢子, 北原寛子, 加藤広祿, 野口夏代, 川尻秀一, 中川清昌, 山本悦秀, 口腔扁平上皮癌におけるMapin発現とuPA/uPAR発現について, 第28回日本口腔腫瘍学会総会, 2010年1月28日, 学術総合センター(東京都)
- ⑧ 川尻秀一, 大原照比差, 野口夏代, 北原寛子, 岡宗絢子, 吉澤邦夫, 杉浦史郎, 加藤広祿, 山本悦秀, 口腔扁平上皮癌におけるインテグリン発現と運動能との関係, 第54回日本口腔外科学会総会, 2009年10月9日, 札幌コンベンションセンター(北海道)
- ⑨ Kawashiri, S., Noguchi, N., Kitahara, H., Okamune, A., Kato, K., Yoshizawa, K., Yamamoto, E., Matrix metalloprotease and active type gelatinase of oral squamous cell carcinoma, The second world congress of the international academy of oral oncology, 2009.7.10, Sheraton Centre Toronto Hotel (Canada)
- ⑩ 加藤広祿, 川尻秀一, 吉澤邦夫, 北原寛子, 山本悦秀, 口腔扁平上皮癌におけるAMPKの発現に関する検討, 第33回日本頭頸部癌学会, 2009年6月11日, ロイトン札幌(北海道)
- ⑪ 川尻秀一, 吉澤邦夫, 山本悦秀, 口腔扁平上皮癌の正所性移植モデルにおける浸潤像の検討, 第63回日本口腔科学会総会, 2009年4月17日, アクトシティー浜松(静岡)
- ⑫ 吉澤邦夫, 能崎晋一, 岡宗絢子, 北原寛子, 加藤広祿, 川尻秀一, 中川清昌, 山本悦秀, 口腔扁平上皮癌由来細胞株におけるMaspin発現と浸潤および予後との関連, 第27回日本口腔腫瘍学会総会, 2009年1月30日, 栃木県総合文化センター(栃木県)
- ⑬ 川尻秀一, 田中 彰, 野口夏代, 中谷弘光, 加藤広祿, 長谷剛志, 吉澤邦夫, 大原照比差, 北原寛子, 岡宗絢子, 能崎晋一, 山本悦秀, ワークショップ『高悪性度口腔癌は克服できたか』癌浸潤様式4D型の生物学的性状, 第46回日本癌治療学会総会, 2008年10月31日, 名古屋国際会議場(愛知県)
- ⑭ 加藤広祿, 川尻秀一, 吉澤邦夫, 北原寛子, 岡宗絢子, 中谷弘光, 長谷剛志, 能崎晋一, 中川清昌, 山本悦秀, 口腔扁平上皮癌治療における摘除生検(excisional biopsy)の有用性に関する検討, 第53回日本口腔外科学会総会, 2008年10月21日, アステイ徳島(徳島県)
- ⑮ Yoshizawa, K., Nozaki, S., Kitahara, H., Ohara, T., Kato, K., Kawashiri, S., Yamamoto, E., Maspin as a biomarker in oral squamous cell carcinoma, 3<sup>rd</sup> European Conference on Head and Neck

Oncology, 2008.5.9, Zagreb(Croatia)

- ⑩ 吉澤邦夫, 能崎晋一, 北原寛子, 大原照比差, 加藤広祿, 川尻秀一, 中川清昌, 山本悦秀, 口腔扁平上皮癌における Maspin 発現と浸潤様式および予後との関連, 第 62 回日本口腔科学会総会, 2008 年 4 月 17 日, 福岡国際会議場 (福岡県)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

川尻 秀一 (KAWASHIRI SHUICHI)

金沢大学・附属病院・講師

研究者番号 : 30291371

### (2) 研究分担者

なし

### (3) 連携研究者

山本 悦秀 (YAMAMOTO ETSUhide)

金沢大学・医学系・教授

研究者番号 : 00092445