

科学研究費補助金研究成果報告書

平成 25 年 5 月 20 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究 (B)

研究期間：2010～2012 年度

課題番号：22390382

研究課題名 (和文) 口腔扁平上皮癌における浸潤・転移機序の解明

研究課題名 (英文) Investigation the mechanisms on invasion and metastasis of oral squamous cell carcinoma.

研究代表者

山本 悦秀 (YAMAMOTO ETSUHIDE)

金沢大学・名誉教授

研究者番号：00092445

研究成果の概要 (和文) : 従来の Jakobsson らの提唱した浸潤様式分類の 4 型を 4C 型と 4D 型に細分類したわれわれの浸潤様式分類は、口腔扁平上皮癌の臨床での重要な予後因子となっている。本研究では *in vitro* および *in vivo* の両方の浸潤モデルを用いた浸潤増殖像の検討、および *in vivo* では浸潤モデルにおける浸潤像とリンパ節転移との関係についてそれぞれ検討した。また、口腔癌の臨床組織を用いた免疫組織化学的研究も行った。免疫染色の結果では浸潤様式が高度になるにつれて、癌巣周囲の基底膜の 4 型コラーゲンの連続性の消失と細胞間接着分子の E-cadherin の消失を認めた。また高度浸潤癌では各種の MMP の発現亢進と低酸素で発現する HIF-1 α の発現の更新を認めた。In *vitro* の浸潤モデル実験には 3 種類の口腔扁平上皮癌細胞株 OCS-20 細胞 (浸潤様式 3 型), OSC-19 細胞 (浸潤様式 4C 型), HOC-313 細胞 (浸潤様式 4D 型) を用いた。その結果、コラーゲンをを用いた *in vitro* 浸潤モデルにおいて各癌細胞の浸潤能に応じた浸潤像を再現することに成功し、浸潤様式が高度になるにつれゲル中へのび漫性の浸潤を認めた。また、浸潤様式 4D 型の HOC-313 細胞ではコラーゲンゲル中に線維芽細胞を入れない状態でも、同様にび漫性の浸潤を認めた。これらの細胞の運動能を検討した結果、浸潤能の高い細胞で浸潤時に AMF の高い発現を観察した。In *vivo* の浸潤実験では、マウスの舌に正所性移植すると OSC-20 細胞と OSC-19 細胞では、臨床で観察される浸潤像を再現することが可能であった。また、OSC-19 細胞ではリンパ節転移も再現できた。HOC-313 細胞では移植に matrigel を使うことで一時的には移植が可能であった。さらに、OLC-01 細胞を用いることで浸潤様式 4D 型の浸潤像を再現できることが判明した。

研究成果の概要 (英文) : We have been studying the mode of cancer invasion as the important prognostic factor in patients with oral squamous cell cancer. Grade 4 of mode of invasion proposed by Jakobsson was subclassified into grades 4C (Cord-like type) and 4D (Diffuse type). The purpose of this study is to immunohistochemically and experimentally elucidate this modified grading system for the mode of invasion. Materials and methods used are human cancer materials and *in vitro* and *in vivo* invasion model by using 3 cell lines; OCS-20 (Gr. 3), OSC-19 (Gr. 4C) and HOC-313 (Gr. 4D). In immunostained human cancer materials, the higher the grade of the mode of invasion was, the less continuous the type 4 collagen was, and the less E-cadherin was. Majority of diffuse invasive cancers (Gr. 4C and 4D) expressed MMPs and HIF-1. In cell invasion assay, HOC-313 showed the greatest motility (AMF). Cell lines cultured on 3T3 fibroblast-embedded collagen gels showed similar invasion pattern to their origin. Among them, only HOC-313 showed invasion even if fibroblast was not embedded. OSC-20 and OSC-19 implanted orthotopically in the tongue of nude mice grew and metastasized to lymph nodes. Their histologic appearance was similar to that of the origin. HOC-313 grew temporarily for several months by support of matrigel. In recent study, cell selected OLC-01 (Gr. 4D) produced lethal tumorigenicity in nude mouse with similar histology to the origin.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	9,100,000	2,730,000	11,830,000
2011 年度	3,500,000	1,050,000	4,550,000
2010 年度	1,900,000	570,000	2,470,000
年度			
年度			
総計	14,500,000	4,350,000	18,850,000

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：口腔扁平上皮癌、浸潤、転移、接着分子、基質分解酵素、血管新生、間質

1. 研究開始当初の背景

研究代表者の山本は、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、研究分担者の川尻は、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)。今回は口腔扁平上皮癌の臨床組織での免疫組織化学的検索とこの *in vitro* および *in vivo* の浸潤モデルを用いてヒト口腔扁平上皮癌細胞の浸潤機序を解明するため本研究を行った。

2. 研究の目的

口腔扁平上皮癌の培養癌細胞株を用いた *in vitro* および *in vivo* の浸潤モデルの成果の一端はすでに報告したが、その結果、本モデルで臨床での浸潤像と類似の浸潤像が得られることが判明している。また、臨床材料を用いた免疫組織学的研究では、間質成分のIV型コラーゲン、その分解酵素であるマトリックスメタロプロテナーゼ、腫瘍細胞間接着のカドヘリンファミリーの一つであるデスモグレインが腫瘍の浸潤・転移や予後と密

接に関係する因子であることが示唆され報告した。そこで、これらの点を明らかにするため、再現性のある本モデルを用い腫瘍の増殖動態と浸潤像の変化について詳細に検討するとともに、腫瘍胞巣周囲の基底膜の性状、腫瘍細胞間および間質との接着能や基質分解酵素の発現について免疫組織学的に検索し、本モデルは転移も認めるため、浸潤像と転移との関連性についての検討を行う。また、臨床材料を用いた研究で自己分泌型運動促進因子 (AMF) や HGF、FGF についての研究が行われており、これらと浸潤・転移との関係についても興味深い結果が得られている。癌細胞の運動能に関しても本モデルを応用し、浸潤や転移との関係について検索する。基底膜や間質結合織を破壊して浸潤する際に重要な酵素の発現、および腫瘍接着能に重点をおいた研究を行う予定で、免疫組織学的にその局在を観察した後、酵素の同定や発現量など生化学的に分析を行うと共に、これらの蛋白が癌細胞の浸潤や転移に関与する意義について検討を行う。また、腫瘍血管新生およびリンパ管新生についての研究を遂行する。腫瘍血管新生およびリンパ管新生と浸潤・転移との関係について、実験的にも明らかにしていきたい。また、間質と分解酵素および接着分子についてそれぞれ得られた結果から、さらにそれらの相互作用についても研究を進める。癌細胞が間質に接着しそれを分解して深部組織へ浸潤する過程を、*in vitro* および *in vivo* の浸潤モデルを用い詳細に相互関係を検討する。また、接着は酵素活性や運動能を促進するとの報告もあり、癌細胞の浸潤機序をこの点からも明らかにしたい。また、浸潤様式 4D 型モデルの開発も行う。

これらの結果を総合し、口腔扁平上皮癌の浸潤と転移の機序の解明を行うことを、本研究の目的とした。

3. 研究の方法

口腔扁平上皮癌の生体に近い浸潤像を再現するモデルとして *in vitro* コラーゲンゲル浸潤モデルがある。実験には当教室で改良した、マウス胎児線維芽細胞由来である 3T3 細胞もしくはヒト由来線維芽細胞である HGF 細胞を組み込んだコラーゲンを用いた *in vitro* 浸潤モデルを使用する。すなわち、0.3%の I 型コラーゲンを主成分としたコラーゲンゲル作製時に 3T3 細胞もしくは HGF 細胞をゲル中に 1.5×10^6 個/ml の濃度になるように混合し、培養液中で一晩培養した後、口腔扁平上皮癌細胞をゲルの上で 2 時間程培養し、癌細胞がゲル上に接着したことを確認後、ゲルを浮遊培養する。通常では約 2 週間の培養で癌細胞のコラーゲンゲル中への浸潤像が観察される。この方法ではそれぞれ浸潤様式の異なる癌細胞の浸潤像を再現することが可能であるので、浸潤能の異なる癌細胞株、すなわち、浸潤様式 3 型の OSC-20 細胞、OTC-01 細胞、浸潤様式 4C 型の OSC-19 細胞、OTC-02 細胞、浸潤様式 4D 型の TSU 細胞、HOC313 細胞を用いて浸潤像の比較検討を行う。ゲル中への浸潤像は HE 染色所見では既に類似の組織像を再現できることが確認済みであり、免疫組織化学的検討を中心に行う。これまでの臨床材料を用いた検討から、癌細胞が増殖し、周囲の間質を破壊、癌細胞間の接着や間質との接着をコントロールしつつ運動し、浸潤する際の各ステップに重要であると思われる蛋白について検討する。具体的な染色内容は、腫瘍増殖能については細胞動態を検索できる抗 PCNA 抗体、抗サイクリン D 1 抗体、抗 Ki 67 抗体を用いる。また、増殖に関連する遺伝子である P53、P21 抗体も用いる。基底膜成分の検索には基底膜構成成分である抗ラミニン抗体、抗 IV 型コラーゲン抗体を用い、間質結合織の検索には抗 I 型コラーゲン抗体、抗ファイブロネクチン抗体を用い、基質分解酵素の検索には I 型コラーゲンおよび IV 型コラーゲンの分解酵素である抗マトリックスメタロプロテナーゼ (MMP) 1 抗体、MMP-2 抗体、MMP-3 抗体、MMP-9 抗体、MT-1-MMP 抗体、MT-3-MMP 抗体を用い、接着能の検索にはインテグリンファミリーとカドヘリンファミリーの各種抗体を用い、癌細胞の運動能は自己分泌型運動促進因子 (AMF) および HGF の抗体を用いて染色し、それぞれの局在と浸潤像との関係を観察する。また、培養上澄中に放出される酵素活性を測定する。検討内容としては、SDS-PAGE で各分子量の酵素の出現を観察し、ゼラチンゼイモグラフィにて各分子量のゼラチナーゼの検出と上記の MMPs 抗体を用いたイムノブロット法にて各酵素の同定を

行い、癌浸潤との関連性について検討する。先に行った *in vitro* 浸潤モデルにおける検討で実験に使用する癌細胞の性状を詳細に検索し、その後、癌細胞 (OSC-20 細胞、OTC-01 細胞、OSC-19 細胞、OTC-02 細胞) をヌードマウスの口腔内に移植して *in vivo* での浸潤増殖像との比較検討を行う。すなわち、培養中の各細胞を培養液中で 8.0×10^6 個/ml の濃度になるように調整し、ヌードマウスの舌もしくは口底部に 0.25ml を 27G 針付のマイクロシリンジにて移植する。移植後 3 ~ 6 週間でヌードマウスを屠殺し、局所腫瘍および頸部リンパ節を切除し、実験に使用する。正所性移植モデルにおける浸潤像は HE 染色所見では類似の組織像を再現できることが確認済みであり、*in vitro* モデルと同じく免疫組織化学的検討を中心に行う。具体的な染色内容は、腫瘍増殖能については抗 PCNA 抗体、抗サイクリン D 1 抗体、抗 Ki 67 抗体を、基底膜成分の検索には基底膜構成成分である抗ラミニン抗体、抗 IV 型コラーゲン抗体を用い、間質の検索には抗 I 型コラーゲン抗体、抗ファイブロネクチン抗体を用い、基質分解酵素の検索には MMP-1 抗体、MMP-2 抗体、MMP-3 抗体、MMP-9 抗体、MT1-MMP 抗体、MT3-MMP 抗体を用い、接着能の検索にはインテグリンファミリーとカドヘリンファミリーの各種抗体を用い、癌細胞の運動能は AMF および HGF の抗体を用いて染色し、それぞれの局在と浸潤像との関係を観察する。また、本モデルではリンパ節転移を認めるが、その時期と局所腫瘍の浸潤過程を比較し、局所の浸潤像の変化とそれに伴う癌細胞の離脱から転移部位での着床、転移巣形成までを観察する。その他に、病理組織学的なリンパ節転移巣の形成やサイトケラチン 19 抗体を用いた免疫組織化学染色による微小転移巣形成についても観察する。また、浸潤様式 4D 型の浸潤像を再現できるモデルがないので、各種の細胞を用い、4D 型モデルの開発を行う。

4. 研究成果

口腔扁平上皮癌臨床例の免疫組織化学染色の結果、PCNA 陽性細胞率および変異型 p53 の陽性細胞率は発現が高度になるほど予後は不良であった。その他の p21、bcl-2、bax の発現については予後との関連を認めなかった。われわれの印象からは、癌細胞の増殖や不死化は、癌としての性質としては極めて重要な所見ではあるが、癌の悪性度に関しては直接的な働きはしていないように思われた。また、癌細胞間の接着に関しては Desmoglein I、E-cadherin、 β -catenin を、癌細胞と間質との接着に関しては Integrin $\beta 1$ 、Integrin $\alpha 3$ を検索した。細胞の運動能については AMF の発現を検索した。その結

果、浸潤様式が高度になるにつれ、細胞間接着分子の発現が消失傾向にあり、最も高度な4D型ではその発現をほとんど認めなかった。Integrin に関しては基底膜成分である4型コラーゲンと接着する Integrin $\beta 1$ が腫瘍胞巣周囲での発現低下を認め、浸潤様式との相関を認めた。すなわち、接着分子の減弱は浸潤様式と明瞭な関連を認め、癌細胞が浸潤する際には接着分子のコントロールが非常に重要であると考えられた。また、AMF の発現に関しては、浸潤様式が高度の症例で腫瘍部が強陽性を呈する傾向にあった。また高度浸潤癌のHOC-313細胞では癌細胞自身が細胞運動能を促進させ、浸潤していくことが浸潤モデルから明らかとなった。基底膜成分である4型コラーゲンを免疫組織染色し浸潤様式別に検討した。その結果、浸潤様式が高度になるほど基底膜の広範囲な消失を認めるようになり、4D型では広範囲に消失していた。一方、間質を破壊する重要な酵素であるMMP および uPA について発現を検討した。その結果、MMP-2、MT1-MMP、uPA、uPA レセプターが浸潤様式と関連し、高度浸潤癌ほど間質を破壊する酵素が活発に働いていることが伺われた。間質を増生誘導する FGF-2 の発現も検討した。その結果、浸潤様式の高度な癌では、癌細胞においても FGF-2 の発現が上昇しているが、さらに癌の浸潤部の線維芽細胞において FGF-2 の発現が上昇していることが明らかとなった。さらに、癌の浸潤部の間質コラーゲン線維束を定量化して浸潤像との関係について検討した。その結果、浸潤様式1型から4C型にかけてコラーゲン量は徐々に減少したが、4D型では特に高値を示し、4D型の腫瘍が他と比較し間質コラーゲン量が非常に多いことを見出した。すなわち、4D型では浸潤像形成時に多量の結合組織を誘導していることが予想された。4D型の腫瘍で誘導される間質の線維芽細胞は α SMA 陽性であることから、この間質はいわゆる癌関連線維芽細胞 (cancer associated fibroblasts: CAF) であることが予想され、4D型は癌細胞のみならず間質までもが、強力に浸潤に働いていると考えられた。CD34抗体による血管の免疫組織化学染色、D2-40抗体によるリンパ管の免疫組織化学染色を行い、その密度と浸潤様式との関係について検討した。その結果、血管密度は浸潤様式が高度になるほど減少する傾向があり、浸潤様式4D型では最も低値を示した。また、リンパ管密度との相関については、リンパ節転移、浸潤様式ともにリンパ管密度との相関は認められなかった。しかしながら、浸潤様式が高度な癌では VEGF の発現や VEGF レセプターが上昇していることが、浸潤モデルを用いた実験で明らかとなった。また、これまで浸潤様式4D型を *in vivo* で再現できるモデルは存在しなかった。

そこで多くの4D型の症例から採取された癌細胞を用いて、ヌードマウスに正所移植し、モデルの開発を行った。その結果、OLC-01細胞を用いる事で、実験動物に4D型の浸潤像を再現可能であることが判明した。

以上の結果から、口腔扁平上皮癌の浸潤転移機序の一端を解明できたものと思われる。しかしながら、高度浸潤癌の患者の予後はまだまだ不良であり、今後の研究成果が期待される。

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10件)

- ① Yoshizawa K., Nozaki S., Kato A., Hirai M., Yanase M., Yoshimoto T., Kimura I., Sugiura S., Okamune A., Kitahara H., Noguchi N., Kato K., Ueki K., Kawashiri S. Loss of claudin-7 is a negative prognostic factor for invasion and metastasis in oral squamous cell carcinoma. *Oncology Report* 29: 445-450, 2013. 査読あり doi: 10.3892/or.2012.2161.
- ② 川尻秀一. 口腔扁平上皮癌の浸潤像と予後予測因子. *愛知学院大学歯学部同窓会誌* 57: 27-31, 2012. 査読なし
- ③ Hashimoto T., Soeno Y., Maeda H., Taya Y., Aoba T., Nasu M., Kawashiri S., Imai K. Progression of oral squamous cell carcinoma accompanied with reduced E-cadherin expression but not cadherin switch. *PLOS ONE* 7: e47899, 2012. 査読あり doi: 10.1371/journal.pone.0047899.
- ④ Yoshizawa K., Nozaki S., Kitahara H., Kato K., Noguchi N., Kawashiri S., Yamamoto E. Expression of urokinase-type plasminogen activator / urokinase-type plasminogen activator receptor and maspin in oral squamous cell carcinoma: Association with mode of invasion and clinicopathological factors. *Oncology Reports* 26: 1555-1560. 2011. 査読あり doi: 10.3892/or.2011.1419.
- ⑤ Kato K., Kawashiri S., Yoshizawa K., Kitahara H., Okamune A., Sugiura S., Noguchi N., Yamamoto E. Expression of p53 and PCNA at the invasive front in oral squamous cell carcinoma: correlation with clinicopathological features and prognosis. *Journal of Oral pathology*

gy and medicine 40: 693-698, 2011. 査読あり doi: 10.1111/j.1600-0714.2011.01032.x.

- ⑥ Yoshizawa K., Nozaki S., Yoshida K., Kawashiri S., Kato K., Nakagawa K., Yamamoto E. Two elderly patients with advanced maxillary gingival carcinoma with complete response to concurrent radiotherapy and S-1 chemotherapy. *Asian Journal of Oral Maxillofacial Surgery* 22: 94-98, 2010. 査読有
- ⑦ 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 1(2010), 53-57, 査読無
- ⑧ 加藤広禄, 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
- ⑨ 加藤広禄, 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
- ⑩ 川尻秀一, 加藤広禄, 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

[学会発表] (計17件)

- ① Kato K, Noguchi N, Kitahara H, Yoshizawa K, Kawashiri S. The AMPK activator AICAR inhibits proliferation in oral squamous cell carcinoma. Ninth AACR-Japanese Cancer Association Joint Conference. 2013年2月24日. Hyatt Regency Maui (USA)
- ② 木村依世, 加藤広禄, 野口夏代, 吉澤邦夫, 北原寛子, 柳瀬瑞希, 川尻秀一. 口腔扁平上皮癌における EGFR 発現の免疫組織化学的検討. 第31回日本口腔腫瘍学会総会・学術大会. 2013年1月25日. 秋葉原コンベンションホール (東京都)
- ③ 山本悦秀. 癌浸潤様式分類との出会い. 第57回日本口腔外科学会総会・学術大会 (招待講演). 2012年10月21日. パシフィコ横浜 (神奈川県)
- ④ 加藤広禄, 野口夏代, 吉澤邦夫, 北原寛子, 岡宗絢子, 杉浦史郎, 木村依世, 柳瀬瑞希, 加藤阿希, 平井真理子, 川尻秀一. AMPK 活性化薬剤による口腔扁平上皮癌の抗腫瘍

効果の検討. 第57回日本口腔外科学会総会・学術大会. 2012年10月20日. パシフィコ横浜 (神奈川県)

- ⑤ 八木瑞希, 川尻秀一, 野口夏代, 加藤広禄, 吉澤邦夫, 岡宗絢子. 口腔扁平上皮癌における VEGF-A および VEGF-C 発現の免疫組織化学的検討. 第36回日本頭頸部癌学会総会・学術集会, 2012年6月8日, 島根県民会館 (島根県)
- ⑥ 吉澤邦夫, 八木瑞希, 加藤広禄, 上木耕一郎, 川尻秀一. 口腔扁平上皮癌における Claudin7 発現と浸潤様式および臨床病理学的因子との関連について. 第66回日本口腔科学会学術集会, 2012年5月18日, 広島国際会議場 (広島県)
- ⑦ 杉浦史郎, 加藤広禄, 野口夏代, 吉澤邦夫, 北原寛子, 岡宗絢子, 八木瑞希, 木村依世, 吉本 泰祐, 川尻 秀一, 口腔扁平上皮癌における接着分子としての CD44v3 の発現と臨床病理組織学的因子との関係, 第30回日本口腔腫瘍学会学術集会, 2012年1月26日, 大宮ソニックシティ (埼玉)
- ⑧ Kawashiri, S., Noguchi, N., Kato, K., Yoshizawa, K., Kitahara, H., Okamune, A., Sugiura, S., Yamamoto, E., Evaluation of clinical and histopathological factors for survival in squamous cell carcinoma of oral cavity. 20th International Conference of Oral and Maxillofacial Surgery, 2011.11.3, Casa Piedra Centro de Eventos Congresos, Santiago (Chile)
- ⑨ 北原寛子, 川尻秀一, 野口夏代, 加藤広禄, 吉澤邦夫, 岡宗絢子, 山本悦秀, E-Cadherin の口腔扁平上皮癌の浸潤への影響, 第35回日本頭頸部癌学会, 2011年6月10日, ウィンクあいち (愛知県)
- ⑩ 杉浦史郎, 川尻秀一, 加藤広禄, 野口夏代, 吉澤邦夫, 北原寛子, 岡宗絢子, 八木瑞希, 木村依世, 山本悦秀, 口腔扁平上皮癌における接着分子としての CD44 の発現, 第65回日本口腔科学会学術集会, 2011年4月22日, タワーホール船堀 (東京都)
- ⑪ Yoshizawa K, Kawashiri S., Kitahara H, Kato K, Noguchi N, Yamamoto E. uPA, uPAR and Maspin expression as a biomarker in invasive oral squamous cell carcinoma, 3rd International Conference on Innovative Approach in Head & Neck Oncology, 2011.2.25, Palau de Congressos de Catalunya Barcelona (Spain)
- ⑫ 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, 加藤広禄, 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)

- ⑬ 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)
- ⑭ 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)
- ⑮ 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)
- ⑯ 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)
- ⑰ 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)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山本 悦秀 (YAMAMOTO ETSUHIDE)
金沢大学・名誉教授
研究者番号: 00092445

(2) 研究分担者

川尻 秀一 (KAWASHIRI SHUICHI)
金沢大学・医学系・教授
研究者番号: 30291371