

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 9 日現在

機関番号：17601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24390099

研究課題名(和文) 上皮組織における細胞膜上プロテアーゼ制御機構の破綻が引き起こす病態の解析

研究課題名(英文) Regulation of protease activities on the epithelial cell surface and its significance in epithelial disorders.

研究代表者

片岡 寛章 (KATAOKA, HIROAKI)

宮崎大学・医学部・教授

研究者番号：10214321

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,400,000円

研究成果の概要(和文)：上皮細胞膜結合セリンプロテアーゼインヒビターHAI-1及び-2は、上皮細胞周囲のプロテアーゼ活性制御に重要である。本研究ではこれらHAIの上皮正常性における意義と、機能不全が癌の進展に与える影響を検討した。その結果、HAI-1がHGFやPAR-2等の活性化や癌細胞の上皮間葉転換に対して抑制的に働く事、腸管発癌の抑制因子である事、口腔扁平上皮癌や膵癌の浸潤・転移を抑制する事が明らかになった。また、表皮細胞におけるHAI-1機能不全がPAR-2活性化を介して細胞間接着の不安定化に結びつく事も見出した。更に、HAI-2条件付きKOマウス作成に必要な、floxed HAI-2マウスを作成した。

研究成果の概要(英文)：Membrane-associated protease inhibitors HAI-1 and -2 are important in regulating the pericellular serine protease activities of epithelial cells. This study aimed to analyze the roles for HAIs in normal homeostasis of epithelial cells and the effects of HAI insufficiency on cancer progression. We revealed that HAI-1 had suppressive roles in pericellular activations of HGF and PAR-2. HAI-1 was a suppressor of intestinal carcinogenesis and inhibited EMT, invasion, and metastasis of oral squamous cell carcinoma and pancreatic adenocarcinoma cells. Moreover, we found that HAI-1 maintained the assembly of keratin into desmosomes in keratinocytes by regulating PAR-2-dependent p38 signaling. Also, we have generated HAI-2floxed/floxed mouse that will be critically required for the development of the conditional HAI-1 knockout mouse. Those mice would accelerate the studies for in vivo functions of HAI-2.

研究分野：医歯薬学

キーワード：病理学 実験病理学 プロテアーゼ プロテアーゼインヒビター 上皮細胞 発癌 浸潤転移 HAI-1

1. 研究開始当初の背景

Hepatocyte growth factor (HGF) activator inhibitor type 1 (HAI-1) は二個の細胞外ユニット型インヒビタードメインと細胞膜貫通部位を有する膜型セリンプロテアーゼインヒビターである。また、この類縁蛋白として、HAI-2 が知られている。我々は、HAI-1 が様々な上皮細胞膜上に局在し膜上で機能すること、HAI-2 も広範に上皮組織に発現し、その発現が一部種類の癌において顕著に減弱することを報告してきた。また HGF activator (HGFAC) と HAI-1 の KO マウスを作成し、HGFAC の傷害組織における意義と、HAI-1 が胎盤絨毛形成において必須である事を明らかにした。

HAI-1 の標的セリンプロテアーゼとしては (1) 分泌型 (HGFAC など) と (2) 細胞膜結合型 (matriptase, hepsin, TMPRSS13, human airway trypsin-like protease [HAT], prostaticin など) プロテアーゼが知られている。膜型の標的セリンプロテアーゼのうち prostaticin 以外は type II transmembrane serine protease (TTSP) ファミリーに属する。TTSP は 20 種類以上存在するが、膜型インヒビターは極めて限られる事から、多くの TTSP が HAI-1 もしくは HAI-2 によって制御されると考えられる。云いかえれば、HAIs は全身の上皮系細胞に発現するが、その機能は共発現する標的酵素の種類によって臓器、細胞、疾患特異的に異なる。

HAI-1 KO マウスが胎盤不全により胎生致死であるため、HAI-1 の生体内機能検証のために、KO マウスの胎盤レスキューを試みた。その結果 HAI-1 KO マウスは出生したが、魚鱗癬様過角化、毛小皮形成不全および表皮透過性亢進を呈した。一方で、出生した HAI-1 KO マウスも生後約 2 週間で致死となり、胎盤と皮膚以外の上皮でも HAI-1 が重要な役割を果たしている事も示唆される。そこで種々の上皮組織での HAI-1 機能解析のために、conditional HAI-1 KO マウス系を作成した。この系を用いて腸管上皮特異的に HAI-1 を欠失させたところ、HAI-1 が近位大腸上皮の完全性維持にも関わっており、HAI-1 欠損腸管は潰瘍性大腸炎モデルにおける感受性が亢進する事が示された。

一方で、ヒト膵癌細胞株を用いて HAI-1 をノックダウン(KD)すると、上皮間葉転換(EMT)をきたし浸潤転移性が亢進し、これには TMPRSS4 と matriptase の活性異常が関与していた。頭頸部扁平上皮癌組織標本を用いた検討では、強い浸潤性を示す癌細胞は有意に HAI-1 が低下し、培養扁平上皮癌細胞の HAI-1 を KD すると浸潤性が亢進した。これらの結果は腫瘍抑制因子としての HAI-1 の意義を強く示唆している。また HAI-1 の主要標的の一つである HGFAC が macrophage stimulating protein (MSP : proto-oncogene RON のリガンド) の生体内活性化酵素である事も証明した。いずれも世

界に先駆けた成果である。

2. 研究の目的

本研究では、HAI-1 による細胞周囲微小環境プロテアーゼ活性の制御が、腫瘍を含む上皮組織の病態形成にどのような意義を有するのか、新たに作成した条件付き HAI-1 ノックアウト (KO) マウス、HAI-1 発現を人為的に調節した種々の培養ヒト細胞株、および人体病理組織標本を用いて、解析することを目的としている。特に腸管での発癌、扁平上皮癌と膵癌における癌進展との関連について検証する。

また、HAI-1 の類縁蛋白である HAI-2 に関しても、今後検討を開始する必要性がある。そこで、条件付き HAI-2 欠損マウス作成への道筋を作ることも目的とした。

3. 研究の方法

(1) Conditional HAI-1 KO マウス系を用いて腸管上皮特異的に HAI-1 を欠失させ、その腸管発がんに対する影響を、炎症発がんモデルと Apc 変異発がんモデルで検証した。

(2) 細胞周囲微小環境における HAI-1 とその標的酵素の相互作用とその破綻が上皮細胞の機能や上皮系癌細胞の浸潤・転移に対する影響を、人体材料(種々の摘出腫瘍組織標本)を用いた臨床病理学的検討と、人為的に HAI-1 の発現制御を行った各種培養細胞を用いた検討によって解析した。正常組織・細胞としては表皮組織・表皮細胞をモデルとして選び、癌組織における HAI-1 機能の臨床病理学的検討としては、頭頸部扁平上皮癌と膵癌を対象として行った。

(3) HAI-1 機能不全によって生じる表現型における PAR-2 の意義を解析するために、PAR-2 変異マウスの取得と HAI-1 変異マウスとの交配を行った。

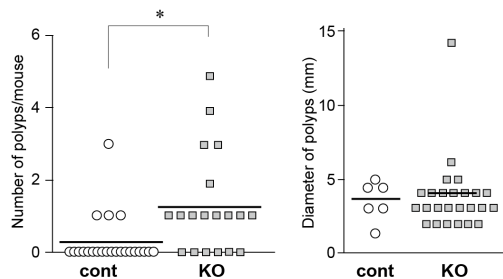
(4) HAI-1 の細胞内ドメインを介した機能を検証するために、HAI-1 細胞内ドメインの構造をデータベースで詳細に検証し、想定されるドメインについての改変体を作成した。

(5) 条件付き HAI-2 欠損マウス作成のために、floxed HAI-2 マウスを作成した。

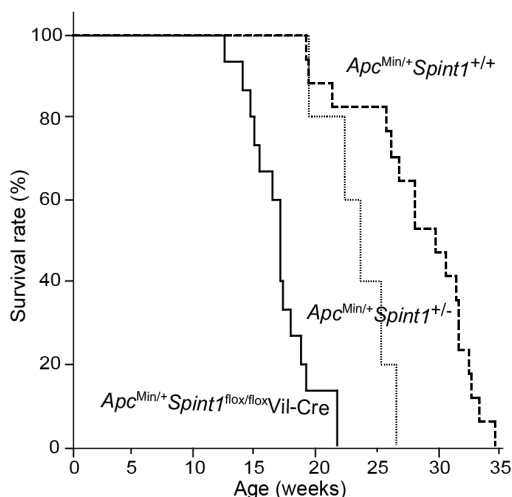
(6) 倫理的配慮: 臨床材料を用いた検討は、宮崎大学医学部倫理委員会の承認のもとで行った。動物実験は動物愛護と生命倫理の精神に基づき、学内審査委員会の認可を受けた上で、行った。遺伝子組み換え実験は「遺伝子組み換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律」に従い、学内委員会の審査を受け、許可を受けた上で行った。

4. 研究成果

(1) 腸管上皮 HAI-1 欠損マウスでは腸管化学発癌刺激による大腸発癌が亢進することを見出した(下図)。



また、腸管上皮HAI-1 欠損*Apc* 変異マウスを作成し、HAI-1 欠損により*Apc*変異マウスの腸管腫瘍形成率が亢進し生存期間も大幅に短縮する事を明らかにした(下図)。腫瘍お



よび非腫瘍組織のHGF活性化の検討と網羅的遺伝子発現解析を行い、HAI-1欠損によるHGF活性化亢進とHAI-1欠損に伴い発現亢進する遺伝子群を明らかにした。

また、大腸癌の進展において、膜結合型HAI-1が、MT1-MMPによる細胞膜上からの切り出し亢進によって減少していることを示した。

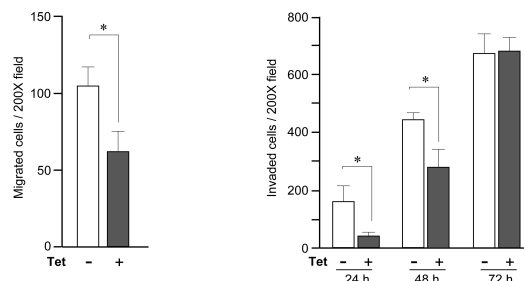
これらの結果は論文としてまとめ、国際誌に発表した。

(2) HAI-1の癌細胞浸潤・転移における意義の解析について、口腔扁平上皮癌(OSCC)と膵癌における、癌細胞浸潤・転移における意義について検証した。

OSCCの浸潤とリンパ節転移におけるHAI-1の臨床病理学的意義を免疫組織染色で検証し、癌細胞膜上HAI-1の消失とリンパ節転移に相関があることを明らかにした。また、培養OSCC細胞株SASのHAI-1ノックダウンによって上皮間葉移行が生じることを明らかにし、これらの結果を論文として国際誌に発表した。

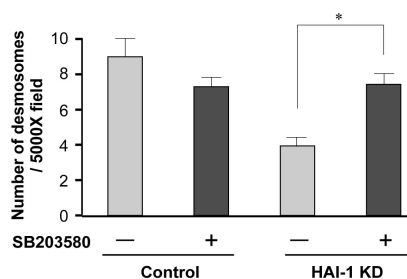
HAI-1発現が低下した高転移性膵癌細胞株(S2-CP8)を用いてテトラサイクリン(Tet)誘導性HAI-1強制発現株の作成を行い、HAI-1発現が浸潤転移性、腫瘍形成性に及ぼす影響を、*in vitro*と*in vivo*ヌードマウス同所性移植モデルで解析した。その結果、HAI-1

発現によって細胞浸潤能が有意に抑制された(下図)。更に、この浸潤能抑制はTTSP、特



にmatriptase、による癌細胞PAR-2活性化を抑制することで生じている可能性が示された。ヌードマウス同所移植モデルにおいても、HAI-1発現を誘導することによって、S2-CP8細胞の浸潤・転移性が抑制されることが示された。これらの結果を論文として発表した。

正常組織におけるHAI-1機能解析として、表皮組織における機能を解析した。胎盤レスキューによって出生可能となったマウス表皮細胞を電子顕微鏡で観察したところ、デスモゾームの減少とトノフィラメント収束不全が生じていた。そこで、ヒト表皮細胞培養株HaCaT細胞を用いて検証をすすめ、この現象がHAI-1機能不全 matriptase活性上昇 PAR-2活性化亢進 p38活性化、を経て生じていることを見出し(下図)、論文として国際誌に発表した。



(3) PAR-2 KO マウスと条件付き HAI-1 KO マウスとを交配し、腸管特異的 HAI-1 KO/PAR-2 KO マウスの作成に成功した。

(4) HAI-1 の C 末端側の配列を詳細に検証し、PEST 配列が存在する可能性を見出し、これを検討するための改変体を作成した。

(5) 条件付き HAI-2 KO マウスの作成を進め、HAI-2 floxed/floxed マウスの作成に成功した。現時点ではまだ世界で HAI-2 floxed/floxed マウスの作成は報告されていない。

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 22 件) すべて査読あり

1. Kawaguchi M, Kanemaru A, Sawaguchi A, Yamamoto K, Baba T, Lin C-Y, Johnson MD, Fukushima T, Kataoka H: Hepatocyte growth factor activator inhibitor type 1

- maintains the assembly of keratin into desmosomes in keratinocytes by regulating protease-activated receptor 2-dependent p38 signaling. *Am J Pathol*, 185: 1610-1623 (2015)
2. Mukai S, Yorita K, Kawagoe Y, Katayama Y, Nakahara K, Kamibeppu T, Sugie S, Tukino H, Kamoto T, Kataoka H: Matriptase and MET are prominently expressed at the site of bone metastasis in renal cell carcinoma: immunohistochemical analysis. *Hum Cell*, 28: 44-50 (2015)
 3. Kawaguchi M, Kanemaru A, Fukushima T, Yamamoto K, H Tanaka, Haruyama Y, Itoh H, Matsumoto N, Kangawa K, Nakazato M, Kataoka H: Ghrelin administration suppresses inflammation-associated colorectal carcinogenesis in mice. *Cancer Sci*, 106: 1130-1136 (2015)
 4. Haruyama Y, Yorita K, Yamaguchi T, Kitajima S, Amano J, Ohtomo T, Ohno A, Kondo K, Kataoka H: High pre-operative levels of serum N-terminal subunit of glypican 3 are associated with poor prognosis in patients with hepatocellular carcinoma after partial hepatectomy. *Int J Cancer*, 137: 1643-1651 (2015)
 5. Ye J, Kawaguchi M, Haruyama Y, Kanemaru A, Fukushima T, Yamamoto K, Lin C-Y, Kataoka H: Loss of HAI-1 participates in metastatic spreading of human pancreatic cancer cells in a mouse orthotopic transplantation model. *Cancer Sci* 105: 44-51 (2014)
 6. Friis S, Sales KU, Schafer JM, Vogel LK, Kataoka H, Bugge TH: The protease inhibitor HAI-2, but not HAI-1, regulates matriptase activation and shedding through prostasin. *J Biol Chem*, 289: 22319-22332 (2014)
 7. Matafonov A, Leung PY, Gailani AE, Grach SL, Cheng Q, Sun M, McCarty OJT, Tucker EI, Kataoka H, Renne T, Morrissey JH, Gruber A, Gailani D: Factor XII inhibition reduces thrombus formation in a primate thrombosis model. *Blood* 123: 1739-1746 (2014)
 8. Ohno A, Yorita K, Haruyama Y, Kondo K, Kato A, Ohtomo T, Kawaguchi M, Marutuska K, Chijiwa K, Kataoka H: Aberrant expression of monocarboxylate transporter 4 (MCT4) in tumor cells predicts an unfavorable outcome in patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 34: 942-952 (2014)
 9. Satoh K, Nimura S, Hamasaki M, Aoki M, Koga K, Iwasaki H, Yamashita Y, Kataoka H, Nabeshima K: Tumor budding in colorectal carcinoma assessed by cytokeratin immunostaining and budding areas: Possible involvement of c-Met. *Cancer Sci* 105: 1487-1495 (2014)
 10. Wu B-Y, Lee S-P, Hsiao H-C, Chiu H, Chen C-Y, Yeo YH, Lee H-S, Chen Y-W, Kaul M, Kataoka H, Johnson M, Wang J-K, Lin C-Y. Matriptase expression and zymogen activation in human pilosebaceous unit. *J Histochem Cytochem* 62: 50-59, (2014)
 11. Kawaguchi M, Kataoka H. Mechanisms of hepatocyte growth factor activation in cancer tissues. *Cancers*. 6(4):1890-1904 (2014)
 12. Hoshiko S, Kawaguchi M, Fukushima T, Haruyama Y, Yorita K, Tanaka H, Seiki M, Inatsu H, Kitamura K, Kataoka H: Hepatocyte growth factor activator inhibitor type 1 (Hai-1/Spint1) is a suppressor of intestinal tumorigenesis. *Cancer Res* 73: 2659-2670 (2013)
 13. Chou FP, Chen YW, Zhao XF, Xu-Monette ZY, Young KH, Gartenhaus RB, Wang JK, Kataoka H, Annie H. Zuo AH, Johnson M, Lin CY. Imbalanced matriptase pericellular proteolysis contributes to the pathogenesis of malignant B-cell lymphomas. *Am J Pathol* 183: 1306-1317 (2013)
 14. Chen YW, Xu ZH, Baksh ANH, Wang JK, Chen CY, Swanson R, Olson ST, Kataoka H, Johnson MD, Lin CY. Antithrombin regulates matriptase activity involved in plasmin generation, syndecan shedding, and HGF activation in keratinocytes. *PLoS One* 8(5): e62826 (2013)
 15. Koivuniemi R, Mäkelä J, Hokkanen ME, Korhonen L, Schröder J, Kataoka H, Lin CY, Ola R, Lindholm D. Hepatocyte growth factor activator inhibitor-1 (HAI-1) induced by bone morphogenetic proteins regulates proliferation and cell fate of neural progenitor cells. *PLoS One* 8(2): e56117 (2013)
 16. Koga K, Hamsakia M, Kato F, Aoki M, Hayashi H, Iwasaki A, Kataoka H, Nabeshima K: Association of c-Met phosphorylation with micropapillary pattern and small cluster invasion in pT1-size lung adenocarcinoma. *Lung Cancer* 82: 413-419 (2013)
 17. Baba T, Kawaguchi M, Fukushima T, Sato Y, Orikawa H, Yorita K, Tanaka H, Lin C-Y, Sakoda S, Kataoka H: Loss of membrane-bound serine protease inhibitor HAI-1 induces oral squamous cell carcinoma cells invasiveness. *J Pathol* 228: 181-192 (2012)
 18. Orikawa H, Kawaguchi M, Baba T, Yorita K, Sakoda S, Kataoka H: Activation of macrophage-stimulating protein by human airway trypsin-like protease. *FEBS Lett* 586: 217-221 (2012)
 19. Yamagata Y, Aikou S, Fukushima T, Kataoka H, Seto Y, Esumi H, Kaminishi M, James R Goldenring JR, Nomura S: Loss of HGF activator inhibits foveolar hyperplasia induced by oxyntic atrophy without altering gastrin levels. *Am J Physiol-Gastroint Liver Physiol* 303: G1254-1261 (2012)
 20. Xu H, Xu, Z, Tseng I-C, Chou F-P, Chen Y-W, Wang J-K, Johnson M, Kataoka H, C-Y Lin: Mechanisms for the control of matriptase activity in the absence of

- sufficient HAI-1. *Am J Physiol-Cell Physiol* 302: C453-462 (2012)
21. Kato M, Hashimoto T, Kataoka H, Shimomura T, Kitamura N: Hepatocyte growth factor activator inhibitor type 1 inhibits protease activity and proteolytic activation of human airway trypsin-like protease. *J Biochem* 151: 179-187 (2012)
 22. Kohama K, Kawaguchi M, Fukushima T, Lin C-Y, Kataoka H. Regulation of pericellular proteolysis by hepatocyte growth factor activator inhibitor type 1 (HAI-1) in trophoblast cells. *Hum Cell* 25: 100-110, (2012)

[学会発表](計 30 件)

1. Kawaguchi M, Kanemaru A, Yamamoto K, Fukushima T, Kataoka H: Protease-activated receptor-2 is not involved in the susceptibility to DSS-induced colitis observed in HAI-1-deficient mice. 第 38 回 日本分子生物学会年会(神戸国際会議場、兵庫県神戸市)(2015, 12/1)
2. Fukushima T, Fujita S, Kawaguchi M, Kanemaru A, Yamamoto K, Tanaka H, Kataoka H: Epigenetic regulation of HAI-2 expression in glioblastoma cells. 第 38 回 日本分子生物学会年会(神戸国際会議場、兵庫県神戸市)(2015, 12/2)
3. Kawaguchi M, Fukushima T, Kataoka H: HGF activator inhibitors (HAIs) may have fundamental roles in biology of colon adenocarcinoma cells. 第 74 回日本癌学会学術総会(名古屋国際会議場、愛知県名古屋市)(2015, 10/9)
4. Kawaguchi M, Kanemaru A, Yamamoto K, Fukushima T, Camerer E, Kataoka H: Protease-activated receptor-2 is not involved in the susceptibility to DSS-induced colitis associated with HAI-1 deficiency. *ASBMB Special Symposia; Membrane-Anchored Serine Proteases (Potomac, MD, USA)* (2015, 9/18)
5. Kanemaru A, Yamamoto K, Kawaguchi M, Camerer E, Kataoka H: The insufficient pericellular activity of hepatocyte growth factor activator inhibitor type 1 (HAI-1) induces recruitment of cancer-associated fibroblasts. *ASBMB Special Symposia; Membrane-Anchored Serine Proteases (Potomac, MD, USA)* (2015, 9/18)
6. 山本晃士、上條苑子、小成一臣、川口真紀子、福島剛、金丸愛、馬場貴、山下義弘、片岡寛章: 口腔扁平上皮癌における Hepatocyte growth factor activator inhibitor type-2 (HAI-2)の発現と意義. 第 33 回日本ヒト細胞学会学術集会(ホテルスカイタワー、宮崎県宮崎市)(2015, 8/22)
7. 金丸愛、川口真紀子、山本晃士、福島剛、片岡寛章: 癌細胞における HAI-1 発現の減弱は腫瘍随伴線維芽細胞の遊走を惹起する. 第 33 回日本ヒト細胞学会学術集会(ホテルスカイタワー、宮崎県宮崎市)(2015, 8/22)
8. 福島剛、藤田聡、川口真紀子、金丸愛、山本晃士、田中弘之、片岡寛章: 膠芽腫における HAI-2 遺伝子の DNA メチル化状態. 第 33 回 日本ヒト細胞学会学術集会(ホテルスカイタワー、宮崎県宮崎市)(2015, 8/22)
9. 片岡寛章、金丸愛、川口真紀子、山本晃士、福島剛: 癌随伴線維芽細胞の遊走における癌細胞周囲微小環境トリプシン様セリンプロテアーゼ活性の意義. 第 104 回日本病理学会総会(名古屋国際会議場、愛知県名古屋市)(2015, 5/1)
10. Kawaguchi M, Kanemaru A, Fukushima T, Kataoka H. Roles of HAI-1, a membrane-anchored serine protease inhibitor, in maintaining keratinocyte morphology. 第 37 回日本分子生物学会年会(パシフィコ横浜、神奈川県横浜市)(2014, 11/25)
11. Fukushima T, Haruyama Y, Kawaguchi M, Kanemaru A, Yamamoto K, Tanaka H, Kataoka H. Silencing of membrane-bound serine protease inhibitor, HAI-1, enhances metastatic capability of pancreatic cancer cells in mouse model. 第 37 回日本分子生物学会年会(パシフィコ横浜、神奈川県横浜市)(2014, 11/27)
12. Kawaguchi M, Haruyama Y, Umezawa K, Fukushima T, Kataoka H: Antitumor effect of DHMEQ, a small molecule inhibitor of nuclear factor- κ B, on HAI-1-deficient ApcMin+ mice. 第 73 回日本癌学会学術総会(パシフィコ横浜、神奈川県横浜市)(2014, 9/27)
13. 金丸愛、川口真紀子、馬場貴、山本晃士、福島剛、片岡寛章: ヒト口腔扁平上皮癌細胞における HAI-1 発現の減弱は線維芽細胞の遊走を惹起する. 第 19 回日本病態プロテアーゼ学会(千里ライフサイエンスセンター、大阪府豊中市)(2014, 8/8)
14. 川口真紀子、金丸愛、梅澤一夫、片岡寛章: 低分子 NF- κ B 阻害剤 DHMEQ は HAI-1 欠損による腸管発癌亢進を抑制する. 第 19 回日本病態プロテアーゼ学会(千里ライフサイエンスセンター、大阪府豊中市)(2014, 8/8)
15. 片岡寛章、川口真紀子、金丸愛、福島剛: HAI-1 はマトリペーゼによる PAR2 活性化制御を介してケラチノサイトの細胞間接着維持に働く. 第 103 回日本病理学会総会(広島国際会議場、広島県広島市)(2014, 4/26)
16. Haruyama Y, Ye J-J, Kawaguchi M, Kanemaru A, Fukushima T, Kataoka H. Hepatocyte growth factor activator inhibitor type 1 suppresses invasion of pancreatic adenocarcinoma cells through inhibition of matriptase/protease-activated receptor-2 axis. The 105th Annual Meeting of American Association of Cancer Research (San Diego, CA, USA) (2014, 4/9)
17. Kataoka H, Kawaguchi M, Kanemaru A, Fukushima T, Matsumoto N, Nakazato M.

- Ghrelin administration suppresses inflammation-associated colorectal carcinogenesis in mice. The 105th Annual Meeting of American Association of Cancer Research (San Diego, CA, USA) (2014, 4/6)
18. Haruyama Y, Yorita K, Kondo K, Yamaguchi T, Kitajima S, Amano J, Ohtomo T, Kataoka H: High preoperative levels of serum N-terminal fragments of glypican 3 are associated with poor prognosis in patients with hepatocellular carcinoma after hepatectomy. 8th Annual Conference of International Liver Cancer Association (Kyoto, Japan) (2014, 9/6)
 19. 山形幸徳、野村幸世、愛甲 丞、小川雅子、片岡寛章、瀬戸泰之: HGF activatorの欠損はガストリンに影響を及ぼすことなく胃底腺委縮によって引き起こされた腺窩上皮過形成を阻害する。第72回日本癌学会総会(パシフィコ横浜、神奈川県横浜市)(2013, 10/4)
 20. Kawaguchi M, Hoshiko S, Haruyama Y, Fukushima T, Kataoka H: Suppressive roles of membrane-bound serine protease inhibitor, HAI-1, in colorectal carcinogenesis. 第72回日本癌学会総会(パシフィコ横浜、神奈川県横浜市)(2013, 10/4)
 21. Kataoka H: Roles for HAI-1, a cell surface inhibitor of membrane-anchored serine proteases, in epithelial integrity and cancer progression. ASBMB Special Symposia Series: Membrane- Anchored Serine Proteases. Potomac MD, USA) (2013, 9/20)
 22. Kawaguchi M, Takeda N, Kanemaru A, Sawaguchi A, Fukushima T, Kataoka H: Hepatocyte growth factor activator inhibitor type 1 (HAI-1) is required for maintaining keratinocyte morphology through regulation of PAR-2- dependent p38 MAP kinase signaling. ASBMB Special Symposia Series: Membrane-Anchored Serine Proteases (Potomac MD, USA) (2013, 9/20)
 23. 片岡寛章:「組織としてのがん: がん間質相互作用と細胞周囲プロテオリシスのがん進展における意義」。第31回日本ヒト細胞学会学術集会(所沢市民文化センター、埼玉県所沢市)(2013, 8/10)
 24. 片岡寛章: 細胞膜上プロテオリシス制御が演出するがん間質相互作用とがんの生物像。第10回日本病理学会カンファレンス「組織としてのがん」(六甲山ホテル、兵庫県神戸市)(2013, 8/3)
 25. 春山幸洋、福島 剛、片岡寛章: Hepatocyte growth factor activator inhibitor type 1 (HAI-1)は肝癌細胞の浸潤・転移を抑制する。第22回日本がん転移学会総会(ホテルブエナビスタ、長野県松本市)(2013, 7/11)
 26. Ye J-J, Kawaguchi M, Haruyama Y, Ai Kanemaru A, Fukushima T, Kataoka H: Hepatocyte growth factor activator inhibitor type 1 (HAI-1) suppresses tumor growth and metastasis of pancreatic adenocarcinoma cells. AACR Special Conference of Tumor Invasion and Metastasis (San Diego CA, USA) (2013, 1/21)
 27. Kawaguchi M, Haruyama Y, Kataoka H: HGF activator inhibitor type 1 (HAI-1) suppresses tumor growth and metastasis of pancreatic adenocarcinoma cells. 第71回日本癌学会学術集会(ロイトン札幌、北海道札幌市)(2012, 9/21)
 28. 片岡寛章、馬場貴、福島剛、川口真紀子、迫田隅男: 膜型プロテアーゼインヒビター HAI-1 による口腔扁平上皮癌の浸潤制御。膜型プロテアーゼインヒビター HAI-1 による口腔扁平上皮癌の浸潤制御。第21回日本がん転移学会学術集会(広島国際会議場、広島県広島市)(2012, 7/12)
 29. 片岡寛章: 細胞周囲プロテオリシスと増殖因子: がん・間質相互作用からみた統括病理学。第101回日本病理学会総会(京王プラザホテル、東京都新宿)(2012, 4/27)
 30. 馬場 貴、川口真紀子、頼田顕辞、福島剛、迫田隅男、片岡寛章: 口腔扁平上皮癌における Hepatocyte growth factor activator inhibitor type 1 (HAI-1)の発現と意義。第101回日本病理学会総会(京王プラザホテル、東京都新宿)(2012, 4/26)
- [図書](計0件)
- [産業財産権](計0件)
- [その他]
ホームページ等
<http://www.miyazaki-med.ac.jp/patho2/index.html>
6. 研究組織
- (1)研究代表者
片岡 寛章 (KATAOKA HIROAKI)
宮崎大学・医学部・教授
研究者番号: 10214321
 - (2)研究分担者
竹田 直樹 (TAKEDA NAOKI)
熊本大学・生命資源研究支援センター・助教
研究者番号: 90304998
石田 洋一 (ISHIDA YOICHI)
明治薬科大学・薬学部・講師
研究者番号: 90510454
 - (3)連携研究者
川口 真紀子 (KAWAGUCHI MAKIKO)
宮崎大学・医学部・助教
研究者番号: 90405598
福島 剛 (FUKUSHIMA TSUYOSHI)
宮崎大学・医学部・助教
研究者番号: 10452913