

Title	間葉上皮転換(MET)誘導による頭頸部癌転移抑制と癌幹細胞形質制御の研究
Sub Title	Control of metastasis and cancer stem-like cell property by inducing MET (mesenchymal-epithelial transition) in head and neck cancer
Author	今西, 順久(Imanishi, Yori-hisa) 羽生, 昇(Habu, Noboru) 佐藤, 陽一郎(Sato, Yoichiro) 渡部, 佳弘(Watanabe, Yoshihiro) 坂本, 耕二(Sakamoto, Koji) 藤井, 良一(Fujii, Ryoichi) 重富, 征爾(Shigetomi, Seiji) 大塚, 邦憲(Otsuka, Kuninori)
Publisher	
Publication year	2016
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書 (2015.)
JaLC DOI	
Abstract	<p>本研究より次の成果を得た。1) 舌扁平上皮癌において, Cox2の発現亢進およびE-cad発現低下と臨床的悪性度の進行との相関が認められ, E-cadherin低発現癌細胞に対する選択的Cox2阻害によりMET誘導を介した抗腫瘍効果が得られた。2) 転写因子Oct3/4とNanogが頭頸部癌細胞における幹細胞マーカーであり, その発現亢進が遊走能・浸潤能の亢進を介して後発頸部リンパ節転移に寄与していると考えられた。3) Flt-4発現頭頸部癌細胞にVEGF-Cの癌細胞自身に対するautocrine機構が存在し, 増殖能・遊走能の制御を介して頸部リンパ節転移を含めた癌の進行に寄与していると考えられた。</p> <p>Our study demonstrated the following results : 1) Overexpression of Cox2 and downregulation of E-cadherin were correlated with clinical malignancy of tongue squamous cell carcinoma (TSCC). Selective Cox2-inhibition in TSCC cells with low E-cadherin expression revealed anti-cancer effect via induction of MET. 2) Oct3/4 and Nanog represent probable CSC markers in head and neck SCC (HNSCC), of which upregulation may contribute to the development of delayed neck metastasis in part by enhancing cell motility and invasiveness. 3) In a subset of HNSCC cells that express Flt-4, a VEGF-C/Flt-4 autocrine mechanism regulates cell proliferation and motility by modulating expression of CNTN-1 and VEGF-C itself in tumor cells, which may contribute to cancer progression including neck lymph node metastasis.</p>
Notes	研究種目 : 基盤研究(C)(一般) 研究期間 : 2013 ~ 2015 課題番号 : 25462692 研究分野 : 医歯薬学
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_25462692seika

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 28 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25462692

研究課題名(和文) 間葉上皮転換(MET)誘導による頭頸部癌転移抑制と癌幹細胞形質制御の研究

研究課題名(英文) Control of metastasis and cancer stem-like cell property by inducing MET (mesenchymal-epithelial transition) in head and neck cancer

研究代表者

今西 順久 (IMANISHI, YORIHISA)

慶應義塾大学・医学部・講師(非常勤)

研究者番号：80255538

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究より次の成果を得た。1) 舌扁平上皮癌において、Cox2の発現亢進およびE-cad発現低下と臨床的悪性度の進行との相関が認められ、E-cadherin低発現癌細胞に対する選択的Cox2阻害によりMET誘導を介した抗腫瘍効果が得られた。2) 転写因子Oct3/4とNanogが頭頸部癌細胞における幹細胞マーカーであり、その発現亢進が遊走能・浸潤能の亢進を介して後発頸部リンパ節転移に寄与していると考えられた。3) Flt-4発現頭頸部癌細胞にVEGF-Cの癌細胞自身に対するautocrine機構が存在し、増殖能・遊走能の制御を介して頸部リンパ節転移を含めた癌の進行に寄与していると考えられた。

研究成果の概要(英文)：Our study demonstrated the following results: 1) Overexpression of Cox2 and downregulation of E-cadherin were correlated with clinical malignancy of tongue squamous cell carcinoma (TSCC). Selective Cox2-inhibition in TSCC cells with low E-cadherin expression revealed anti-cancer effect via induction of MET. 2) Oct3/4 and Nanog represent probable CSC markers in head and neck SCC (HNSCC), of which upregulation may contribute to the development of delayed neck metastasis in part by enhancing cell motility and invasiveness. 3) In a subset of HNSCC cells that express Flt-4, a VEGF-C/Flt-4 autocrine mechanism regulates cell proliferation and motility by modulating expression of CNTN-1 and VEGF-C itself in tumor cells, which may contribute to cancer progression including neck lymph node metastasis.

研究分野：医歯薬学

キーワード：間葉上皮転換(MET) 癌幹細胞 頭頸部扁平上皮癌 E-cadherin Cox2 Flt-4 頸部リンパ節転移
多変量解析

1. 研究開始当初の背景

(1) 頭頸部癌の治療成績向上の限界

頭頸部扁平上皮癌 (HNSCC) は世界統計上 560,000 人/年以上の新患者を認める罹患率第 6 位のがんであるが、手術・放射線・化学療法を最大限に駆使した集学的治療の進歩にも拘わらず、20 年以上に亘りその治療成績は向上していない。その強い浸潤能・転移能が最大の障壁となっていることから、癌の浸潤・転移の分子機構のさらなる解明は、一次治療後の後発性転移の予測に必要なリスク評価と予防、転移出現後の有効な標的治療の開発を含め、臨床現場の視点から極めて重要な課題である。

(2) 転移における EMT の役割

癌の転移は細胞レベルの様々な現象：細胞間接着の低下、細胞遊走能の亢進、細胞外マトリクスの分解、リンパ管・血管への侵入、循環系におけるサバイバル、リンパ管・血管外への侵入、標的組織における血管新生を伴う再増殖、などの積み重ねの結果として成立する。これらのイベントの多くに EMT (epithelial to mesenchymal transition: 上皮間葉転換) との類似性が指摘されている。EMT とは上皮細胞が細胞間接着を失い、細胞骨格の再構築を介して間葉細胞の性質を獲得する現象で、上皮由来癌細胞の紡錘型への形態変化に伴う遊走能・浸潤能の獲得を介して浸潤・転移に寄与する、と推定されている。HNSCC での意義はまだ十分解明されていないが、我々は stage I-II 舌癌部分切除症例 37 例の検討で、転写因子 SIP1 の発現亢進と細胞接着因子 E-cadherin (E-cad) の発現減弱が後発頸部リンパ節転移 (delayed neck metastasis: DNM) の独立予測因子であることを報告した。またマウス同所移植モデルを用いて、血管新生調節因子 Ang2 が $\alpha 5 \beta 1$ -integrin/ILK/Akt/GSK3 β /snail pathway を介して EMT を誘導することで、さらに ILK/Akt/Bcl-2 pathway を介して apoptosis を抑制することで、乳癌細胞の遠隔転移を亢進させるメカニズムを解明し、報告した。

(3) Cox2 選択的阻害による MET 誘導

脂肪酸酸化酵素 cyclooxygenase (Cox) は生理活性物質 Prostaglandin の合成を介して様々な細胞機能を制御しており、誘導性の Cox2 は癌細胞における発現亢進が広く認められる。Cox2 が癌の発生と進行に寄与する作用は細胞増殖能亢進・浸潤能亢進・血管新生誘導・アポトーシス抑制など多彩であり、その選択的阻害による chemoprevention 効果が腸癌で報告されている。従来細胞遊走能への関与は不明であったが、近年 Cox2 による EMT 誘導を示唆する報告が認められ、また我々も選択的 Cox2 阻害が MET (mesenchymal to epithelial transition: 間葉上皮転換) を誘導する preliminary data を得た。

(4) 癌幹細胞仮説と EMT

仮説上、癌幹細胞は G0 期に静止し且つ薬

剤排泄能を規定する ABC transporter を高発現することから、その存在は薬剤耐性に寄与していると考えられ、さらに近年その形質が EMT により誘導されていることが報告された。我々も preliminary ながら、頭頸部癌細胞の SP 分画に、MP 分画に比べて転写因子 Oct3/4 および Nanog が高発現していることを観察し、それらの原発巣における発現がリンパ節転移と相関する傾向を認めた。しかしながら幹細胞マーカー分子が癌転移に寄与するメカニズム、およびそれらの EMT との相互関係はまだ不明である。

(5) 癌細胞自身の VEGF-C autocrine 機構

腫瘍細胞由来のリンパ管新生因子 VEGF-C は従来、リンパ管内皮細胞 (LEC) 特異的に発現するとされる受容体 Flt-4 (VEGFR-3) を発現する LEC に paracrine メカニズムで作用していると考えられていたが、近年 Flt-4 は癌細胞にも選択的に発現し、VEGF-C/Flt-4 の autocrine メカニズムが存在する可能性が指摘されている。我々も preliminary ながら、Flt-4 を発現する頭頸部癌細胞を認め、VEGF-C 刺激により Cox2 を含めた多くの gene の発現変動が認められたことから、VEGF-C/Flt-4 の下流に EMT を含めて癌細胞自身の形質変化を誘導する種々のシグナルが存在する可能性が考えられた。

2. 研究の目的

本研究の目的は、HNSCC の浸潤・転移の分子機構における EMT および癌幹細胞形質の関与を解明し、その誘導シグナルと考えられる経路 (E-cad 転写抑制因子群の発現を誘導する pathway, Cox2 の下流シグナル, 幹細胞マーカー分子発現を誘導する pathway, VEGF-C/Flt-4 の autocrine 経路など) に関わる分子標的の制御により EMT を抑制 = MET を誘導する新たな抗転移治療戦略を開発するとともに、転移予測における新規バイオマーカーを確立することにより、頭頸部扁平上皮癌を含めた癌の治療成績を向上させることである。

3. 研究の方法

(1) HNSCC における選択的 Cox2 阻害による MET 誘導と、EMT の臨床的意義の検討

① 種々の HNSCC 細胞 (HSC-2, HSC-3, HSC-4, SAS, SCC25, HO1U1, Hep2, SCC4, FaDu, KB, Detroit562 など) における Cox2 と E-cadherin (E-cad) のベースラインの発現レベルを TaqMan Gene Expression Assays を用いた quantitative real-time PCR (qPCR) により定量した。選択的 Cox2 阻害剤 (Celecoxib, NS-398, SC-791) 処理による CDH-1 (E-cad の gene name) 発現の変化を qPCR で、E-cad 発現の変化を Western blot (WB), immunocytochemistry (ICC) および flow cytometry (FCM) で、細胞形態の変化を位相差顕微鏡で比較し、さらに遊走運動能

を *in vitro* migration assay で評価した。
 ②全 stage の舌扁平上皮癌 40 例の新鮮凍結組織（うち 20 例は非癌部舌口腔粘膜組織とのペア）を用いて Cox-2, E-cad, SIP1, Snail, Twist の mRNA 発現レベルを qPCR にて定量し、臨床病理組織学的因子との相関を統計学的に検討した。

(2) 頭頸部癌における癌幹細胞マーカー分子の探索と機能解明、およびその発現の臨床的意義の検討

①舌扁平上皮癌細胞 SCC4, SAS, HSC4 に対して SP analysis として、FCM により DNA 結合色素 Hoechst33342 を用いた色素排泄法による sorting を行った。SCC4, SAS の SP 細胞と non SP 細胞の間で癌幹細胞形質関連遺伝子の発現を qPCR と ICC にて比較した。さらに各分画の細胞増殖能、遊走能、および浸潤能を *in vitro* proliferation assay, migration assay および invasion assay にて評価した。

②初回治療として舌部分切除のみを行った stage I/II 舌扁平上皮癌症例 50 例の臨床検体の腫瘍細胞核における Oct3/4 と Nanog の発現を免疫組織化学染色にて評価し、その他の臨床病理組織学的因子とともに、DNM 出現との相関を統計学的に検討した。

(3) HNSCC における Flt-4 の発現と VEGF-C autocrine mechanism に関する検討

①HNSCC 細胞における Flt-4 の発現を qPCR でスクリーニングし、同発現細胞であった SAS, HO1U1 についてさらに RT-PCR, ICC で発現を確認した。これら Flt-4 発現細胞について、recombinant VEGF-C および Flt-4 選択的 VEGF-C 変異体による Flt-4 activation, 抗 Flt-4 中和抗体および Flt-4 選択的阻害剤による Flt-4 inhibition を行い、その effector 分子として神経細胞接着分子 Contactin-1 (CNTN-1) と VEGF-C 自身の発現変化を qPCR で評価した。さらに Flt-4 activation/ inhibition による細胞増殖能、遊走能の変化を *in vitro* proliferation assay および migration assay にて評価した。

②舌扁平上皮癌臨床検体 55 例における癌細胞自身の Flt-4, VEGF-C, CNTN-1 の発現を免疫組織化学的に評価し、臨床病理学的因子との相関を統計学的に検討した。

4. 研究成果

(1) HNSCC における選択的 Cox2 阻害による MET 誘導と、EMT の臨床的意義

①HNSCC 細胞において Cox2 と E-cad の間に mRNA 発現の逆相関は認められなかった。選択的 Cox2 阻害による E-cad 発現変化は、E-cad 低発現細胞では発現増強を示したのに対し、E-cad 高発現細胞ではその変化は微弱であった（図 1）。Cox2 阻害による E-cad 発現増強は転写抑制因子 SIP1, snail, twist の発現抑制を介していた。細胞遊走能も、E-cad

低発現細胞ではその発現増強に伴い抑制されたのに対し、E-cad 高発現細胞ではその抑制は微弱であった。

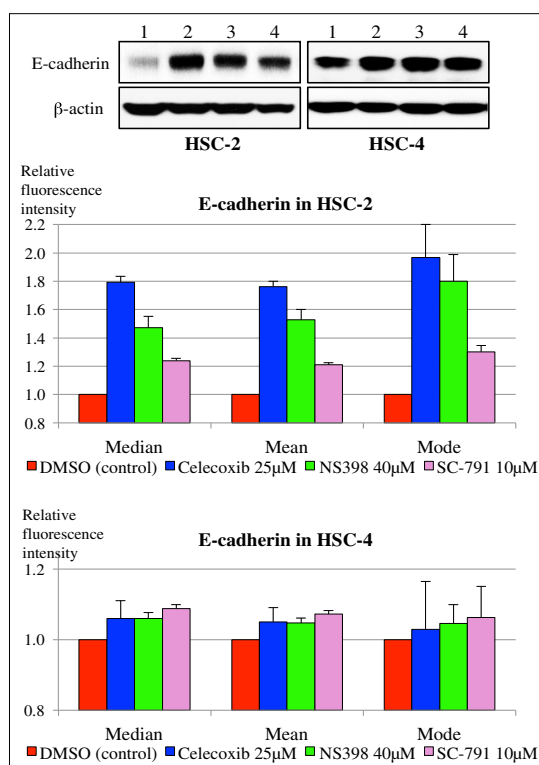


図 1: Cox2 選択的による E-cad 発現変化

以上より、Cox2 選択的阻害は HNSCC 細胞の E-cad 発現亢進を介してその遊走能も抑制することで、すなわち MET 誘導を介して抗腫瘍効果を導く可能性が示唆された。

②舌扁平上皮癌の凍結組織標本 40 例における mRNA 発現を検討した結果、癌部では非癌部に比べて Cox2 発現が有意に亢進し、E-cad 発現は有意に低下していた。臨床病理組織学的因子との関係では、Cox2 は頸部リンパ節(LN)転移と、SIP1・twist は分化度・神経周囲浸潤と、snail は分化度と、E-cad は T 分類・頸部 LN 転移との間に、各々有意な相関が認められた。多変量解析の結果、頸部 LN 転移の独立規定因子は E-cad 発現低下であった。

以上より Cox2 と E-cad 転写抑制因子の発現亢進および E-cad 発現低下はいずれも舌扁平上皮癌の悪性度と進行への関与が、特に頸部 LN 転移には癌細胞の EMT の関与が強く示唆された。

(2) 頭頸部癌における癌幹細胞マーカー分子の探索と機能解明、およびその発現の臨床的意義

①頭頸部癌細胞に対する SP analysis の結果、SP 分画は SCC 4 にて 10.2%, SAS にて 1.3%, HSC4 にて 0.7%に各々認められた（図 2）。qPCR および ICC の結果、癌幹細胞形質関連遺伝子の発現は、SCC4, SAS いずれにおいても、転写因子 Oct3/4, Nanog の発現が SP 細胞で顕著に高かった（図 3）。遊走能と浸潤能

は SP 細胞のほうが高かったのに対し、細胞増殖能には両分画の間に差を認めなかった(図 4)。

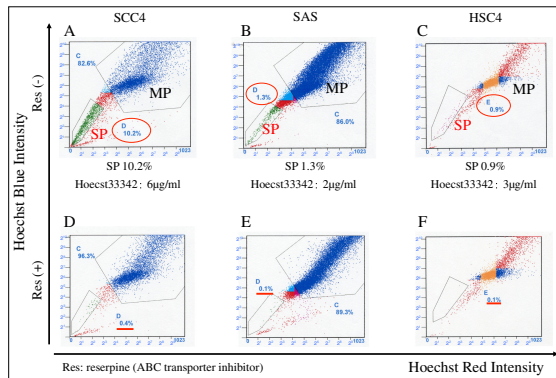


図 2: SP analysis of HNSCC cells by flow cytometry

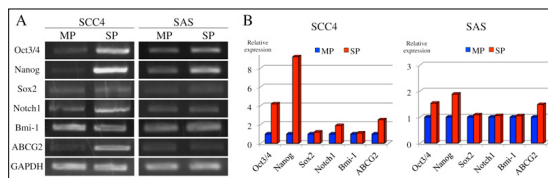


図 3: Expression of CSC markers in SP and MP cells

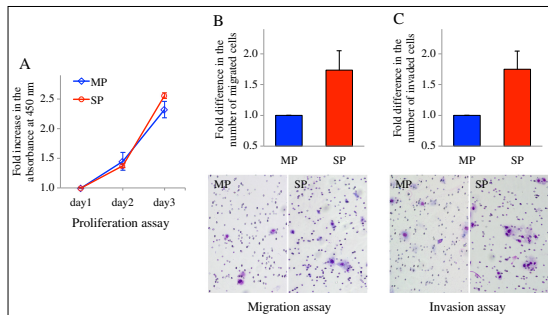


図 4: Proliferation, migration, and invasion activity of SP and MP cells

以上より、頭頸部癌幹細胞形質の指標として Oct3/4 と Nanog が有用な候補である可能性、およびその発現は細胞遊走能および浸潤能を亢進させている可能性が示唆された。

②Stage I/II 舌扁平上皮癌症例 50 例の検討の結果、DNM は 13 例に認められ、単変量解析にて DNM の出現と Oct3/4 或いは Nanog の発現との間に有意な相関が認められた。臨床病理組織学的因子では vascular invasion, mode of invasion (3, 4 vs 1, 2), muscular invasion が単変量解析にて DNM と有意な相関を示した。Logistic regression による多変量解析の結果、DNM に対する独立相関因子は Oct3/4 発現(risk ratio=14.78, p=0.002)と vascular invasion (risk ratio=12.93, p=0.017)であった。

以上より、Oct3/4 を発現する癌幹細胞様細胞の存在が、細胞遊走能および浸潤能の亢進を介して stage I/II 舌扁平上皮癌の DNM に寄与していると考えられた。

(3) HNSCC における Flt-4 の発現と VEGF-C

autocrine mechanism に関する検討

①種々の HNSCC 細胞において、細胞選択的な Flt-4 発現を認めた(図 5)。Effector 分子として着目した CNTN-1 は、SAS, HO1U1 のいずれにおいても Flt-4 activation により発現が亢進し、inhibition により発現が抑制されたのに対し、VEGF-C 自身は SAS においてのみ Flt-4 activation による発現亢進と inhibition による発現抑制が認められた。SAS を用いて proliferation assay 及び migration assay を行った結果、前述の Flt-4 activation/inhibition により細胞増殖能、遊走能ともに亢進/抑制が認められた。

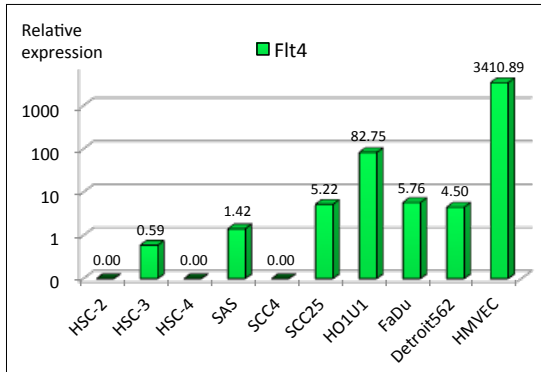


図 5: Flt-4 expression screening in HNSCC cells

以上より、HNSCC においても VEGF-C には paracrine mechanism のみならず、癌細胞自身に発現する Flt-4 を介した autocrine mechanism が存在し、CNTN-1 および VEGF-C 自身の発現を up-regulate する autocrine loop を介して、各々増殖能と遊走能を亢進させていると考えられた。

②舌扁平上皮癌臨床検体 55 例の検討の結果、単変量解析において Flt-4, CNTN-1, VEGF-C 各々の発現はいずれも頸部 LN 転移との間に、また CNTN-1 とリンパ管侵襲・静脈侵襲、VEGF-C と静脈侵襲との間に、各々有意な相関が認められた。多変量解析の結果、Flt-4 陽性は頸部 LN 転移に関する独立相関因子の一つであった。

以上より、癌細胞は自身も Flt-4 を発現することで、CNTN-1 および VEGF-C 自身の発現亢進による増殖能・遊走能の亢進を介して、頸部 LN 転移を促進している可能性が示唆された。

今後の展望: HNSCC の EMT 誘導に関わる Cox2 および E-cad の、転移予測バイオマーカーとしての有用性を prospective に、また Cox2 選択的阻害剤の MET 誘導を介した治療有効性を in vivo モデルおよび臨床レベルで評価する必要がある。また癌幹細胞形質の指標と考えられる Oct3/4, Nanog の発現の DNM 予測指標としての有用性を prospective に、またその発現抑制による MET 誘導効果、薬剤感受性増強効果を評価することが望まれる。さらに Flt-4 の転移予測指標としての有用性を prospective に、ま

た VEGF-C/Flt-4/CNTN-1 autocrine signal の治療標的としての有効性を, リンパ管新生抑制作用との相乗効果を含めて評価することが望まれる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 6 件)

①Otsuka K, Imanishi Y, Tada Y, Kawakita D, Kano S, Tsukahara K, Shimizu A, Ozawa H, Okami K, Sakai A, Sato Y, Ueki Y, Sato Y, Hanazawa T, Chazono H, Ogawa K, Nagao T: Clinical outcomes and prognostic factors for salivary duct carcinoma: a multi-institutional analysis of 141 patients. *Ann Surg Oncol* 査読有り, 23: 2038-2045, 2016. DOI: 10.1245/s10434-015-5082-2

②Habu N, Imanishi Y, Kameyama K, Shimoda M, Tokumaru Y, Sakamoto K, Fujii R, Shigetomi S, Otsuka K, Sato Y, Watanabe Y, Ozawa H, Tomita T, Fujii M, Ogawa K: Expression of Oct3/4 and Nanog in the head and neck squamous carcinoma cells and its clinical implications for delayed neck metastasis in stage I/II oral tongue squamous cell carcinoma. *BMC Cancer* 査読有り, 15: 730, 2015. DOI: 10.1186/s12885-015-1732-9

③Fujii R, Imanishi Y, Shibata K, Sakai N, Sakamoto K, Shigetomi S, Habu N, Otsuka K, Sato Y, Watanabe Y, Ozawa H, Tomita T, Kameyama K, Fujii M, Ogawa K: Restoration of E-cadherin expression by selective Cox-2 inhibition and the clinical relevance of the epithelial-to-mesenchymal transition in head and neck squamous cell carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res* 査読有り, 33:40, 2014. DOI: 10.1186/1756-9966-33-40

④重富征爾, 今西順久, 下田将之, 富田俊樹, 小澤宏之, 坂本耕二, 藤井良一, 羽生 昇, 大塚邦憲, 山下 拓, 藤井正人, 小川 郁: 頭頸部腺様嚢胞癌の治療成績と臨床病理組織学的予後因子の検討 日本耳鼻咽喉科学会会報 査読有り, 117: 658-665, 2014. DOI: <http://doi.org/10.3950/jibiinkoka.117.658>

⑤今西順久, 羽生 昇, 佐藤陽一郎, 渡部佳弘, 大塚邦憲, 重富征爾, 藤井良一, 坂本耕二, 富田俊樹, 塩谷彰浩, 小川 郁: 経口直達の下咽頭頸部部分切除術における手技的工夫 頭頸部外科 査読有り, 23: 181-191, 2013. DOI: <http://doi.org/10.5106/jjshns.23.181>

⑥大塚邦憲, 今西順久, 羽生 昇, 佐藤陽一郎, 重富征爾, 藤井良一, 坂本耕二, 富田俊樹, 藤井正人, 亀山香織, 小川 郁: 唾液腺

導管癌の予後因子解析と HER-2 およびアンドロゲン受容体発現の免疫組織化学的検討 日本耳鼻咽喉科学会会報 査読有り, 116: 1024-1032, 2013. DOI: <http://doi.org/10.3950/jibiinkoka.116.1024>

〔学会発表〕(計 13 件)

①Habu N, Imanishi Y, Kameyama K, Shimoda M, Tokumaru Y, Sakamoto K, Fujii R, Shigetomi S, Otsuka K, Sato Y, Watanabe Y, Ozawa H, Tomita T, Fujii M, and Ogawa K. Expression of stem cell markers Oct3/4 and Nanog in the head and neck squamous carcinoma cells and its clinical implications for delayed neck metastasis in stage I/II tongue squamous cell carcinoma. American Association for Cancer Research (AACR) 2016 Annual Meeting, New Orleans (USA) 2016/4/19

②渡部佳弘, 今西順久, 小澤宏之, 藤井良一, 羽生 昇, 佐藤陽一郎, 関水真理子, 伊藤文展, 猪狩雄一, 斎藤 真, 小川 郁 咽頭扁平上皮癌における Cox2-inhibition と E-cadherin 発現制御に関する検討 第 4 回南関東頭頸部腫瘍懇話会 ベルサール新宿グランド (東京都新宿区) 2016/3/11

③羽生 昇, 今西順久, 坂本耕二, 藤井良一, 重富征爾, 大塚邦憲, 佐藤陽一郎, 渡部佳弘, 徳丸 裕, 藤井正人, 小川 郁 頭頸部扁平上皮癌における癌幹細胞様細胞マーカーの発現とその臨床的意義に関する検討 第 22 回東大・慶應ジョイントカンファレンス 興和創薬本社ホール (東京都中央区) 2016/2/18

④大塚邦憲, 今西順久, 多田雄一郎, 川北大介, 花澤豊行, 茶藪英明, 加納里志, 清水 頤, 塚原清彰, 大上研二, 酒井昭博, 佐藤雄一郎, 植木雄志, 佐藤由紀子, 小澤宏之, 小川 郁, 長尾俊孝 唾液腺導管癌の臨床成績と予後因子 -多施設共同による 141 例の検討- 第 60 回日本唾液腺学会学術集会 文京学院大学本郷キャンパス (東京都文京区) 2015/12/5

⑤藤井良一, 今西順久, 柴田克志, 酒井伸也, 坂本耕二, 重富征爾, 羽生 昇, 大塚邦憲, 佐藤陽一郎, 渡部佳弘, 小澤宏之, 富田俊樹, 亀山香織, 藤井正人, 小川 郁 頭頸部扁平上皮癌における選択的 Cox-2 阻害による E-cadherin 発現回復と EMT (epithelial-to-mesenchymal transition) の臨床的関連 2015 年度慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科学教室総会講演会 ベルサール新宿グランド (東京都新宿区) 2015/10/31

⑥Habu N, Imanishi Y, Kameyama K, Shimoda M, Tokumaru Y, Shigetomi S, Ozawa H, Fujii M, Ogawa K. Expression of

stem cell markers Oct3/4 and Nanog and its implications for delayed neck metastasis in tongue carcinoma 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） 2015/10/10

⑦大塚邦憲, 今西順久, 多田雄一郎, 川北大介, 花澤豊行, 茶藪英明, 加納里志, 清水 颯, 塚原清彰, 大上研二, 佐藤雄一郎, 小澤宏之, 小川 郁, 長尾俊孝 多施設共同による唾液腺導管癌の後方視的観察研究 -生存率および予後因子に関する検討- 第116回日本耳鼻咽喉科学会総会学術講演会 東京国際フォーラム（東京都千代田区） 2015/5/21

⑧藤井良一, 今西順久, 柴田克志, 酒井伸也, 坂本耕二, 重富征爾, 羽生 昇, 大塚邦憲, 佐藤陽一郎, 渡部佳弘, 小澤宏之, 富田俊樹, 亀山香織, 藤井正人, 小川 郁 頭頸部扁平上皮癌における選択的 Cox-2 阻害による E-cadherin 発現回復と EMT の臨床的関連 第21回 東大・慶應ジョイントカンファレンス 興和創薬本社ホール（東京都中央区） 2015/2/12

⑨重富征爾, 今西順久, 大塚邦憲, 坂本耕二, 藤井良一, 羽生 昇, 小川 郁 頭頸部扁平上皮癌細胞における Flt-4 の発現と VEGF-C autocrine mechanism に関する検討 第51回日本癌治療学会学術集会 京都国際会議場（京都府京都市） 2013/10/26

⑩羽生 昇, 今西順久, 坂本耕二, 大塚邦憲, 佐藤陽一郎, 渡部佳弘, 小川 郁, 徳丸 裕, 藤井正人 頭頸部扁平上皮癌における癌幹細胞様細胞マーカーの発現とその臨床的意義に関する検討 第51回日本癌治療学会学術集会 京都国際会議場（京都府京都市） 2013/10/26

⑪重富征爾, 今西順久, 大塚邦憲, 坂本耕二, 藤井良一, 羽生 昇, 富田俊樹, 小川 郁 頭頸部扁平上皮癌細胞自身における Flt-4(VEGFR-3) の発現と VEGF-C autocrine mechanism に関する検討 第114回日本耳鼻咽喉科学会総会 ロイトン札幌（北海道札幌市） 2013/5/18

⑫羽生 昇, 今西順久, 徳丸 裕, 富田俊樹, 坂本耕二, 重富征爾, 佐藤陽一郎, 渡部佳弘, 藤井正人, 小川 郁 頭頸部扁平上皮癌におけるがん幹細胞様細胞の存在と marker の発現に関する検討 第114回日本耳鼻咽喉科学会総会 ロイトン札幌（北海道札幌市） 2013/5/18

⑬Shigetomi S, Imanishi Y, Shimoda M, Kameyama K, Shibata K, Sakai N, Sakamoto K, Fujii R, Habu N, Otsuka K, Tomita T, Ogawa K. Flt-4 expression on

tumor cells and its autocrine mechanism with VEGF-C/contactin-1 stimulate progression of head and neck squamous cell carcinoma. American Association for Cancer Research (AACR) 2013 Annual Meeting, Washington D.C. (USA) 2013/4/9

〔その他〕

ホームページ等

http://www.keio-ent.jp/practice_tumor.html (慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科学教室：研究：腫瘍)

6. 研究組織

(1)研究代表者

今西 順久 (IMANISHI YORIHISA)

慶應義塾大学・医学部・講師（非常勤）

研究者番号：80255538

(2)研究分担者

（無し）

(3)連携研究者

羽生 昇(HABU NOBORU)

慶應義塾大学・医学部・助教

研究者番号：60365369

佐藤 陽一郎 (SATO YOICHIRO)

慶應義塾大学・医学部・助教

研究者番号：40624440

渡部 佳弘 (WATANABE YOSHIHIRO)

慶應義塾大学・医学部・助教

研究者番号：30445374

(4)研究協力者

坂本 耕二 (SAKAMOTO KOJI)

藤井 良一 (FUJII RYOICHI)

重富 征爾 (SHIGETOMI SEIJI)

大塚 邦憲 (OTSUKA KUNINORI)