

Research for invasion of oral squamous cell carcinoma

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2020-10-29 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Kato, Koroku メールアドレス: 所属:
URL	https://doi.org/10.24517/00059771

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



【総説】

「口腔扁平上皮癌の浸潤」を探究する
 Research for invasion of oral squamous cell carcinoma

金沢大学附属病院 歯科口腔外科
 加藤 広 禄

はじめに

2016年1月より開始された全国がん登録の集計結果が2019年3月に初めて報告され、年100万人近くの患者が新たに癌に罹患し、年37万人を超える患者が不幸な転帰を辿っている。口腔・咽頭領域の癌は、全身の癌のうち15番目ではあるものの、年21,000人を超える患者が新たに癌と診断されている。さらに、口腔癌に限ると、頭頸部領域の中に占める口腔癌の割合は約40%であり、その約90%が病理組織学的に口腔扁平上皮癌である。しかも、近年の高齢化に伴い、口腔癌の罹患率は増加傾向にある。

同じタイプの癌であっても、発生した臓器によってその悪性度は異なり、各々の癌の悪性度を判断することは、治療を行う上で大変重要である。口腔扁平上皮癌の悪性度の評価には、臨床的なものと病理組織学的なものがある。臨床的な悪性度評価因子としては、一般的に発育様式分類とUICCのTNM分類がある。発育様式分類は簡便で臨床病態をよく反映している有用な分類と考えられており、表在型、外向型、内向型に分類され、内向型は癌の浸潤傾向が強いため一般的に悪性度が高く、より進展している症例が多いとされている。また、TNM分類は腫瘍の広がりや所属リンパ節への転移の有無、遠隔転移の有無によって分類することにより、その患者の病期 (Stage) を決定する。2016年に第8版が改訂され、以前の分類と多少変更があった。T分類において、以前の腫瘍の水平的な大きさによる分類に変化はないものの、垂直的な腫瘍深達度 (Depth of invasion; DOI) を評価する必要性が出てきた。DOIは造影CTやMRI、口腔内のエコー検査の結果を元に、腫瘍の深達度を計測する。DOIが5mm以下のもの、5mmから10mmの間のもの、10mm以上のものでT分類が異なり、10mm以上の深達度の深い腫瘍の場合、その腫瘍はより進展しているという判断になる。このことは、口腔癌の臨床においても、いわゆる「腫瘍の浸潤の深さ」が悪性度評価に重要であると理解されたと解釈できる。

一方、病理組織学的な悪性度評価因子としては、一般的な他部位の扁平上皮癌と同様、細胞分化度ならびに脈管浸潤がある。細胞分化度は高分化、中分化、低分化に分類され、低分化はより悪性度が高い腫瘍であると判断

する。また、脈管浸潤は血管ならびにリンパ管への浸潤を評価するものであり、脈管への浸潤が極めて見られるものは、所属リンパ節や遠隔臓器へ転移する可能性が高く、悪性度が高い腫瘍であると判断される。そしてもう一つ、本邦における口腔扁平上皮癌の特徴的な病理組織学的悪性度分類としてYK分類 (がん浸潤様式分類) がある。これは金沢大学大学院医薬保健学総合研究科顎顔面口腔外科学分野の前教授であり現名誉教授である山本悦秀が提唱した分類であり、癌細胞集団が深部に浸潤する際の病理組織学的様相により、YK-1からYK-4Dまでの5段階に分類される (図1)。その浸潤様式の違いにより所属リンパ節である頸部リンパ節への転移率に差があり、それに伴い生存率にも影響してくる。山本がこのYK分類を提唱して以降、この分類の意義ならびに臨床における有効性が国内の多くの施設ならびに学会で検討されており、当教室においても長年、YK分類を基本とした口腔扁平上皮癌細胞の浸潤について、その詳細を検証してきた。そこで、本稿において、「口腔扁平上皮癌の浸潤」に関し、これまでに金沢大学顎顔面口腔外科教室で行ってきた臨床成果及び基礎的研究成果を含めて報告する。

YK分類における転移率ならびに5年累積生存率

頭頸部領域の扁平上皮癌の腫瘍先進部における病理組織学的浸潤増殖像に着目した研究は、1940年にKellnerが報告したことを皮切りに、これまでに数多くの報告が

YK-1	境界線が明瞭である
YK-2	境界線にやや乱れがある
YK-3	境界線は不明瞭で大小の腫瘍胞巣が散在
YK-4C	境界線は不明瞭で小さな腫瘍胞巣が索状に浸潤
YK-4D	境界線は不明瞭で腫瘍は胞巣を作らずに浸潤

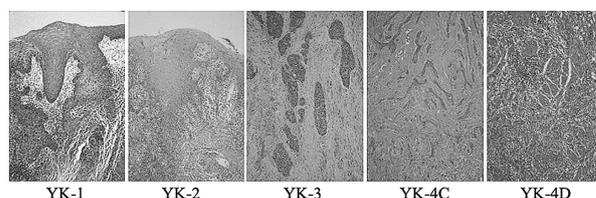


図1. YK分類とその病理組織学的特徴ならびに典型例
 上段にはYK分類とその病理学的特徴を、下段にはそのYK分類別の典型的病理写真を提示する。

なされてきた。その中で、1973年にJakobssonらが報告したmode of invasionという分類は画期的であり、well-defined borderlineからdiffuse growthまでの4段階に分類し、diffuse growthがより悪性度が高いとしている。その分類を山本らが改変し、Jakobssonの分類におけるdiffuse growthをさらに索状型(cord-like type)とび漫型(diffuse type)の2つに細分類することを提唱した。それが現在のYK分類の基礎となっており、そのYK分類は本邦における口腔扁平上皮癌の予後推定因子として重要視され、臨床の場で頻用されてきた。しかし、国外において臨床における浸潤の重要性は無視され続けてきたが、2005年にBrandwein-Genslerらが報告した5段階の分類を提唱すると、この分類が2016年に改訂されたAJCCの第8版では、worst pattern of invasion (WPOI) 分類として病理組織学的検討項目として推奨されるに至っている(図2)。前述したTNM分類の改訂と合わせ、これで行うべく国際的に口腔扁平上皮癌の臨床における浸潤の重要性が理解されるようになったと考える。

1994年に山本らが報告した内容によると、YK-1、YK-2の低浸潤性の口腔扁平上皮癌の転移率は5%程度、その5年累積生存率は90.3%であったにも関わらず、最も浸潤性の高い口腔扁平上皮癌YK-4Dの転移率は80%以上、その5年累積生存率は28.6%であったとしている¹⁾。このことから、YK-4Dの腫瘍細胞は浸潤性が強いだけでなくかなりの高転移性を有し、その腫瘍の進展に伴い予後が不良となっていることがわかった。それから現在に至るまで、新規抗がん剤や放射線治療装置の開発等、治療法の変化や治療技術の進歩により、口腔扁平上皮癌に対して制御可能な症例が以前より増えてきている印象があった。そこで、最近の症例における浸潤性の違いと生存率との関係を検討してみることとした。2012年から2017年の5年間に金沢大学附属病院歯科口腔外科を受診した口腔扁平上皮癌患者55名のうち、他病死された2名を除外した53名において検討を行った。その結果、全体の生存率は84.9%と良好な結果であったが、YK分類別に見てみると、

非侵襲的 浸潤パターン	WPOI-1	癌細胞が圧排性(平滑)。
	WPOI-2	癌細胞が手指様(凸凹不整)。
	WPOI-3	16細胞以上の大きな癌細胞が、主癌巣から1mm未満の距離に明らかに孤立して存在している。
侵襲的 浸潤パターン	WPOI-4	15細胞以下の小さな癌細胞が、主癌巣から明らかに孤立して存在していて、主癌巣から1mm未満の距離に近接している。
	WPOI-5	大きさを問わない癌細胞が、主癌巣から1mm以上の距離に散在性に衛星浸潤している。 (補足1) 神経周囲浸潤、脈管侵襲はWPOI-5に含まれる。 (補足2) 癌巣間または癌巣集団間が1mm以上離れていればWPOI-5に含まれる。

図2. Worst Pattern of Invasion (WPOI) 分類とその病理組織学的特徴

2016年に改訂されたAJCCの第8版において、WPOI-1～WPOI-3までは非侵襲的浸潤パターン、WPOI-4とWPOI-5は侵襲的浸潤パターンとして、各症例の病理組織学的浸潤度を5段階で評価することが推奨されるようになった。

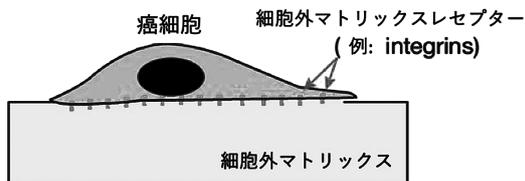
YK-1とYK-2をあわせた低浸潤性の口腔扁平上皮癌患者16名の生存率は100%であったのに対し、YK-3(25名)の生存率は84.0%、YK-4C(10名)の生存率は70.0%、YK-4D(2名)の生存率は50.0%であり、やはり以前の報告同様、浸潤度が高くなるにつれ生存率は低くなった。このことは、現在でもYK分類が予後推定因子として意義のある分類であるということを示している。

高浸潤性口腔扁平上皮癌の生存率改善の試み

これまでの報告により、YK分類が極めて重大な転移関連因子、予後推定因子であることについては異論の余地はない。そこで、口腔扁平上皮癌の治療成績を改善するには、浸潤性の高い腫瘍の制御が重要であろうと考えた。そこでまず、転移を制御することによる生存率改善を試みた。初診時に頸部リンパ節転移のない浸潤性の強い腫瘍に対し、原発腫瘍切除に併せて予防的頸部郭清術を行った。その結果、高浸潤性腫瘍の生存率はやや改善したものの、症例全体の生存率の改善には至らなかった。これには原発巣切除の際の処理に問題があると考察されている。一般的に確定診断ならびに悪性度診断を得るため、切除生検(incisional biopsy)が行われるが、浸潤性が高い腫瘍では、incisional biopsyを行うことによって細胞播種ならびに転移が助長される可能性が否定できない。さらにincisional biopsy + neoadjuvant chemotherapyを施行し、その効果が無効であった症例に再発や後発転移が多かったとの報告も見られる。そこで当科では、再発を防止し後発転移の危険性を少なくすることを目的に、視診・触診ならびに画像診断により口腔扁平上皮癌が強く疑われ、かつ病変の全体像が把握可能な症例に対し摘除生検(excisional biopsy)を適用している。その適応症例の詳細としては、術前に頸部リンパ節転移の無い(clinical N0)、腫瘍長径が3cm以下(early T2)のStage I、IIの早期口腔扁平上皮癌としている。これまでに他施設の報告では、早期舌癌に対し摘除生検を行い、全62例の生存率は94.6%であり、YK-4Dに至っては62.5%(8例中5例)の生存率であったとしている²⁾。当科においても早期口腔扁平上皮癌に対して摘除生検を適用しており、良好な結果を得ている。生検を施行した口腔扁平上皮癌22例(男性7名、女性15名、平均年齢67.7歳)と摘除生検を施行した口腔扁平上皮癌34例(男性16名、女性18名、平均年齢64.4歳)の後発転移率ならびに5年累積生存率を比較した。その結果、生検群の後発転移率は28.6%であったのに対し、摘除生検群の後発転移率は14.3%であり、後発転移を制御する効果が期待できる結果であった。また、生検群の5年累積生存率は73.9%であったのに対し、摘除生検群の5年累積生存率は86.7%であった。さらに高浸潤性の扁平上皮癌症例に限って検討したところ、生検施行群の5年累積生存率は57.1%であったのに対し、摘除生検群の5年累積生存率は85.7%であり、予後改善効果も期待できる結果となった。この結果から、高浸潤性の早期口腔扁平上皮癌に対しては、腫瘍細胞の播種を防止する目的

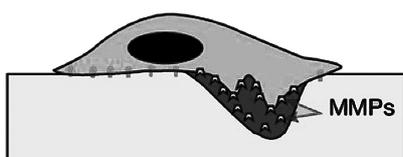
Step 1. 癌細胞と基底膜の接着

細胞外マトリックスレセプターを介しての接着



Step 2. 基底膜成分の分解

MMPsによる細胞外マトリックスの局所的な分解



Step 3. 癌細胞の運動

細胞外マトリックスが分解された部分への癌細胞の侵入

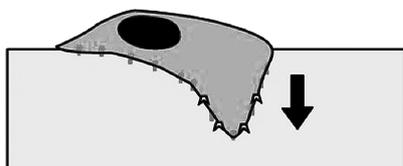


図3. Three Step Theoryの概略図

癌が浸潤していく際には、3段階のステップを踏んで遂行されるという概念がある。

Essays Biochem. 38: 21-36, 2002. より引用, 改変.

で、腫瘍に切り込む一般的な生検を避け、摘除生検を行うことが有益であろうと考える。特に、浸潤性が強い口腔扁平上皮癌は、内向性発育で、線維形成能が強いため腫瘍の硬結が強い腫瘍硬結型を呈することが多いことより、そのような臨床像を呈した早期口腔扁平上皮癌に対しては、摘除生検を行うことを勧めたい。

口腔扁平上皮癌の浸潤性と生物学的特性

前述してきた口腔扁平上皮癌の浸潤に対する臨床としての取り組みと並行して、口腔扁平上皮癌細胞の浸潤性とその生物学的特性との関係を検討してきた。1986年にLiottaにより、癌の浸潤は、①癌細胞と基底膜の接着、②基底膜成分の分解、③癌細胞の運動の3段階のステップを踏んで遂行されるという「Three Step Theory」が提唱された(図3)³⁾。当教室では、口腔扁平上皮癌の浸潤過程におけるThree Stepの詳細について研究してきた。

①癌細胞と基底膜の接着

癌細胞が浸潤していく際、細胞-細胞間ならびに細胞-細胞外基質間の接着が失われることは知られている。増殖した癌細胞が浸潤していくためには、まずは原発巣から癌細胞が離脱する必要がある。これに関与する重要な分子としてE-cadherinが知られている。E-cadherinは細胞膜貫通蛋白であり、細胞内裏打ち蛋白である β -cateninを介して細胞骨格に結合している。細胞外ドメ

インの先端で隣接する細胞のcadherinと結合することで細胞接着が生じる。すなわちE-cadherinは細胞同士の接着剤としての機能を果たしており、高浸潤性の癌ではE-cadherinが低下し、原発巣から癌細胞が離脱しやすいと考えられている。口腔扁平上皮癌においても同様に、高浸潤性を有するYK-4DではE-cadherinならびに β -cateninの高度な消失を認めた⁴⁾。さらに癌細胞の浸潤にとっては、原発巣から離脱するだけでなく、細胞外基質と接着することも大切だが、浸潤していく際にはその細胞外基質との接着を切り離すことも必要となってくる。癌細胞-細胞外基質間接着の関与に有用な役割を果たしている分子としてIntegrinがあり、 α 鎖と β 鎖の2つのサブユニットからなるヘテロダイマーである。 α 鎖、 β 鎖ともにいくつもの種類が報告されており、その組み合わせによって結合リガンドが異なる。コラーゲン結合Integrinのサブユニットの1つとしてIntegrin $\alpha3\beta1$ があり、これらの発現は、低浸潤性の口腔扁平上皮癌では高発現しているにもかかわらず、高浸潤性の口腔扁平上皮癌では減弱もしくは完全に消失していることが確認された⁵⁾。また、Integrinのアダプタータンパクであり、Integrinを介して活性化されるチロシンリン酸化酵素である焦点接着キナーゼ (Focal adhesion kinase; FAK) は、その発現状態が腫瘍の進展や臨床予後に密接に関連するという報告がみられる。口腔扁平上皮癌においても、FAKならびにそのリン酸化タンパクの発現が高浸潤性の腫瘍において減弱していた⁶⁾。このことより、高浸潤性の口腔扁平上皮癌においては、癌細胞同志ならびに癌細胞と細胞外基質間の接着を減弱することにより、癌細胞が移動しやすい環境を作っていることが示唆された。

②基底膜成分の分解

細胞外マトリックス (extracellular matrix; ECM) はすべての組織や臓器中に存在する非細胞性、不溶性の構成成分であり、ECMは上皮の間質結合組織とその境界面に膜状に存在する基底膜からなる。ECMは、各種コラーゲン、フィブロネクチン、ラミニンなどの糖蛋白質やプロテオグリカンなどを含んでいるが、主に基底膜はIV型コラーゲンであり、丈夫な網目構造を成しており、間質はI型コラーゲンで構成されている。基底膜は丈夫な網目構造を成しており、上皮や血管内皮細胞などの足場となっている一方、癌細胞に対しては一種の障壁として細胞の侵入を妨げている。原発巣の癌細胞は、増殖する過程で障壁である基底膜を分解することにより間質への浸潤が可能となってくるだけでなく、血管やリンパ管の管壁を分解することにより血管内やリンパ管内への侵入が可能とし、その流れに乗って転移巣を形成していく。また、前述したIntegrinはECMと結合することにより活性化し、活性化されたIntegrinはタンパク質分解酵素を浸潤突起に輸送し、分泌されてECMの分解が促進することがわかっている。ECMを分解する酵素としてMatrix metalloproteinase (MMPs) は有名であり、可溶型と膜型

を合わせて25種類以上のMMPsが報告されている。可溶性MMPsの中でも、MMP-2ならびにMMP-9の発現、活性化が高浸潤性の口腔扁平上皮癌において起こっていることを確認した⁷⁾。また、細胞膜に特異的に発現している膜型MMPs (membrane type-MMPs; MT-MMPs) の一つであるMT1-MMPの発現についても高浸潤性の扁平上皮癌の細胞膜に高率に認められ、しかもこれらMMPsは、腫瘍の浸潤先進部に特に顕著に認められた⁸⁾。このことは、高浸潤性の口腔扁平上皮癌の浸潤先進部では基質分解が活発に行われており、それによる容易な間質への浸潤や、血管・リンパ管の管腔内への侵入に伴う転移形成促進が起こっていることを示唆する結果であった。

③癌細胞の運動

細胞の運動は基本的な生命現象の一つであり、胚発生や免疫応答、傷の治癒などに関与する一方、癌細胞においてその異常亢進が浸潤、転移を引き起こすとされている。自己分泌型運動促進因子 (autocrine motility factor; AMF) は、ヒト悪性黒色腫細胞の走化性を活性化する因子としてLiottaらによって報告され、癌細胞が分泌することにより癌細胞の運動性を亢進するとされ、多くの悪性腫瘍でその発現と悪性度の関係が検討されてきた。このAMFの発現に関して口腔扁平上皮癌においても検討したところ、高浸潤性を示す口腔扁平上皮癌細胞において発現の亢進を認め、またAMFの抗体を用いてその機能を抑制したところ、細胞の浸潤や遊走が抑制された⁹⁾。また、癌細胞が浸潤する際に浸潤突起 (Invadopodia) と呼ばれる突起を形成し、それを足場としてその方向に癌細胞は運動し、移動していく。このInvadopodiaの特異的マーカーとしてTks5があり、そのTks5の発現について多くの癌腫で検討され、癌の浸潤、転移との関係があることが確認されている。当教室では口腔扁平上皮癌におけるTks5の発現について検討した結果、Tks5の発現が高浸潤性の口腔扁平上皮癌で多く見られた。また、このTks5に対し、特定の遺伝子の発現をノックダウンできる短鎖干渉RNA (siRNA) を用いてその機能を抑制したところ、癌細胞の遊走ならびに浸潤が抑制された。さらにInvadopodiaの形成に重要な役割を持つ脂質ラフトの構成タンパクであるCaveolin-1 (CAV-1) は、サイトカインレセプターを介したシグナル伝達を修飾するとともに、MT1-MMPの輸送や局在を制御し、癌細胞の浸潤活性に関与すると考えられている。口腔扁平上皮癌におけるCAV-1の発現を検討したところ、高浸潤性の腫瘍に発現が見られた¹⁰⁾。これは、口腔扁平上皮癌の癌細胞の運動にはAMFの分泌やinvadopodiaの形成が重要であることが示唆された。

腫瘍浸潤と間質との関係

今から120年以上前、Paget博士によりSeed and soil説が提案されて以降、腫瘍間質における線維形成は、宿主の防御反応なのか、あるいは腫瘍進展の手助けなのか、口腔扁平上皮癌においてもいまだ議論の多いところである。近年、癌細胞とその周囲の間質に存在する癌関連線

維芽細胞 (cancer associated fibroblast; CAF) との相互作用により、腫瘍の血管新生や浸潤・転移を促進することが多数報告されてきた。口腔扁平上皮癌においてもCAFが癌の浸潤に大きく関わっており、口腔扁平上皮癌におけるCAFの発現ならびに癌細胞とCAFとの相互関係を検討することが、口腔扁平上皮癌の実態解明に重要であると考えられる。そこで、まず口腔扁平上皮癌組織中の線維芽細胞膠原線維を染め分けることのできる特殊染色であるAzan染色を用いて、口腔扁平上皮癌の臨床組織切片を染色し、浸潤度との関係を評価した結果、高浸潤性を示すYK-4D症例の浸潤先進部における膠原線維量が豊富であることが示された¹¹⁾。また、線維芽細胞や血管内皮細胞の分化・増殖に関与している線維芽細胞増殖因子-2 (Fibroblast growth factor-2; FGF-2) の口腔扁平上皮癌組織中の発現を検討したところ、高浸潤性の腫瘍ほど腫瘍間質の線維芽細胞でFGF-2が発現している症例が多い結果となり、しかも腫瘍間質にFGF-2が発現している症例の予後が不良であると報告している¹²⁾。さらには、がん微小環境で増加し、腫瘍の増殖や浸潤を促進するとされている癌関連線維芽細胞 (cancer associated fibroblasts; CAF) の特異的マーカーである α -smooth muscle actin (α SMA) の発現は、腫瘍細胞の浸潤性と相関があった¹¹⁾。これらの結果より、高浸潤性の口腔扁平上皮癌において、間質の線維形成やCAFの増加は腫瘍の浸潤促進に大いに関わっていることが示唆された。そこで、肥厚性癩痕治療薬として使用されている線維芽細胞増殖抑制剤 (一般名:トラニラスト) を使用し、高浸潤性の口腔扁平上皮癌細胞を同所性 (舌) に移植した移植モデルを用い、腫瘍間質の線維芽細胞の増殖を抑制することによる腫瘍の進行に対する影響を検討した結果、薬剤投与により移植腫瘍の増殖ならびに転移形成を抑制することができた。このことは、高浸潤性の口腔扁平上皮癌の進展において、腫瘍周囲の間質、特に線維芽細胞が重要な役割を果たしており、腫瘍間質をコントロールすることによる新規癌治療法となる可能性が窺える結果となった¹³⁾。

また、口腔扁平上皮癌細胞とCAFとの相互作用は細胞間接触によるものか、もしくは非接触によるものかは不明な点が多い。その中で、金沢大学顎顔面口腔外科で行った研究において、興味深い結果が得られた。正常な線維芽細胞株を口腔扁平上皮癌細胞株の培養液で培養したところ、線維芽細胞中の α SMAの発現増強を認めた。このことは、非接触性に癌細胞が線維芽細胞をCAF様に形質変化させていることが示唆された。さらに、口腔扁平上皮癌細胞株とCAFを非接触性に共培養した結果、癌細胞の遊走能・浸潤能の亢進を認めるとともに、前述したInvadopodiaのマーカーであるTks5の発現が亢進するとの知見を得ている。このことから、CAFが放出した分子が口腔扁平上皮癌細胞に働きかけることによって、口腔扁平上皮癌細胞の浸潤突起の形成が促進され、遊走や浸潤を亢進させていることが示唆された。以上のことよ

り、口腔扁平上皮癌と線維芽細胞・CAFとの相互作用は、非接触性に起こっているものもあると考えるが、今後更なる詳細なメカニズムを解明したい。

おわりに

口腔という場所は、直視可能であり、直接触ることができる数少ない場所であるが故に、口腔癌は早期発見が可能な癌であると考えられる。これまでの結果からも、早期に発見し早期に治療を行うことが口腔扁平上皮癌克服の重要な鍵の一つであることは間違いない。さらに「口腔扁平上皮癌の浸潤」の詳細なメカニズムはまだわからないことばかりであるが、この浸潤をターゲットとした治療法の開発が、予後不良な高浸潤性の口腔扁平上皮癌克服につながることを考え、今後も研究を遂行していきたい。

謝辞

本総説の執筆にあたり、御指導賜りました、金沢大学医薬保健研究域医学系学顔面口腔外科学 川尻秀一教授に深謝致します。また、執筆の機会を与えてくださいました金沢大学十全医学会雑誌編集委員長の杉山和久教授並びに関係の方々には厚くお礼申し上げます。

参考文献

- 1) Yamamoto E, Kohama G, Hiratsuka H, Kumagai S. Role of preoperative chemotherapy for oral cancer from the viewpoint of mode of invasion. *Asian J Oral Maxillofac Surg* 6;113-21, 1994.
- 2) 宮崎晃輝, 野口誠, 木戸幸恵, 小浜源郁. 早期舌癌に対する excisional biopsy の適応と治療成績. *口腔腫瘍* 13: 267-70, 2001.
- 3) Liotta LA. Tumor invasion and metastases--role of the extracellular matrix: Rhoads Memorial Award lecture. *Cancer Res.* 1986 Jan;46(1): 1-7.
- 4) Kitahara H, Kawashiri S, Kato K, Ohara T, Yoshizawa K, Nozaki S, Nakagawa S. Immunohistochemical expressions of E - cadherin and β - catenin correlate with the invasion, metastasis and prognosis of oral squamous cell carcinoma. *Oral Surgery.* 1: 28-34, 2008.

- 5) Ohara T, Kawashiri S, Tanaka A, Noguchi N, Kitahara H, Okamune A, Kato K, Hase T, Nakaya H, Yoshizawa K. Integrin expression levels correlate with invasion, metastasis and prognosis of oral squamous cell carcinoma. *Pathol Oncol Res.* 15: 429-36, 2009.
- 6) Kato A, Kato K, Miyazawa H, Kobayashi H, Noguchi N, Kawashiri S. Focal Adhesion Kinase (FAK) Overexpression and Phosphorylation in Oral Squamous Cell Carcinoma and their Clinicopathological Significance. *Pathol Oncol Res.* 2019 in press.
- 7) Kurahara S, Shinohara M, Ikebe T, Nakamura S, Beppu M, Hiraki A, Takeuchi H, Shirasuna K. Expression of MMPS, MT-MMP, and TIMPs in squamous cell carcinoma of the oral cavity: correlations with tumor invasion and metastasis. *Head Neck.* 21: 627-38, 1999.
- 8) 熊谷茂宏, 川尻秀一, 中村博幸, 森山万紀子, 山本悦秀, 篠原正徳: ヒト口腔扁平上皮癌組織における膜型マトリックスメタロプロテアーゼの発現. *口腔腫瘍* 10: 9-15, 1998.
- 9) 宮田就弘. 口腔扁平上皮癌における自己分泌型運動促進因子発現に関する研究 第1報: 各種細胞株の運動能および浸潤能の検討. *金大十全医学誌* 111: 114-20, 2002.
- 10) Kato K, Miyazawa H, Kobayashi H, Noguchi N, Lambert D, Kawashiri S. Caveolin-1 Expression at Metastatic Lymph Nodes Predicts Unfavorable Outcome in Patients with Oral Squamous Cell Carcinoma. *Pathol Oncol Res.* 2020 in press.
- 11) 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: 1346-53, 2009.
- 12) Hase T, Kawashiri S, Tanaka A, Nozaki S, Noguchi N, Kato K, Nakaya H, Nakagawa K. Correlation of basic fibroblast growth factor expression with the invasion and the prognosis of oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med.* 35: 136-9, 2006.
- 13) Noguchi N, Kawashiri S, Tanaka A, Kato K, Nakaya H. Effects of fibroblast growth inhibitor on proliferation and metastasis of oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol.* 39: 240-7, 2003.