

Various invasive features and biological characteristics of oral squamous cell carcinoma

| | |
|-------|---|
| メタデータ | 言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属: |
| URL | http://hdl.handle.net/2297/20641 |

【総説】

口腔扁平上皮癌の多彩な浸潤像と生物学的性状

Various invasive features and biological characteristics of oral squamous cell carcinoma

金沢大学大学院医学系研究科がん医科学専攻細胞浸潤学
(歯科口腔外科学)

川尻秀一、山本悦秀

1. はじめに

口腔癌の約80%は扁平上皮癌である。現在の5年生存率は約70%であるが、一口に口腔扁平上皮癌といってもその性格は実に様々で、良性腫瘍と変わらないような大人しい癌もあれば、悪性極まりないアグレッシブな癌もある。われわれは治療の際、この癌の性格を見極める必要があるが、口腔扁平上皮癌の場合には浸潤像の観察がその一つの手段として非常に有用である。

口腔扁平上皮癌の浸潤像は多彩であり、その浸潤像の違いと癌の生物学的性状との関係については、以前から多くの研究がなされてきた。頭頸部扁平上皮癌における報告では1940年、Kellner¹⁾は浸潤像を continuous growth (連続性発育) と discontinuous growth (非連続性発育) に分類し、discontinuous growthの症例ではcontinuous growthの症例よりリンパ節転移が多いことを報告している。日本では1954年に今井²⁾が、舌扁平上皮癌症例の浸潤形態を sprouting type (簇出型) と non-sprouting type (非簇出型) に分けて、非簇出型の浸潤像を認める症例ではリンパ節転移の確率が高く予後も不良であることを報告している。

その後、腫瘍実質所見の分化度、核異形度、細胞分裂像や、腫瘍宿主関連所見の浸潤像、脈管浸潤、単核細胞反応などの因子をそれぞれ点数化し評価する、多因子組織学的悪性度評点法が次々考案され、発表されてきた。この中で浸潤像は mode of invasion (浸潤様式) もしくは pattern of invasion (浸潤形態) として4段階から5段階に分類され、悪性度と最も相關する重要な因子として、高い評点が割り当てられている。現在考案されている浸潤像の分類は、1973年にJakobssonら³⁾が報告した mode of invasion を基にしたものが多く、特に腫瘍宿主境界部の浸潤所見を判断し分類している。

2. 浸潤像の分類について

山本は1980年初頭にJakobssonの浸潤様式分類に従い症例を分析し、浸潤様式と化学療法効果との関連を見出そうとしていた。その際に最も高悪性である4型の中に、プレオマイシンに対する感受性の異なる2群を発見し、この2群の浸潤像が異なっていることから、1983年に、これまでの4グレードであった mode of invasion の最も高度浸潤癌の4型を細分化した5グレードの浸潤様式を発表した⁴⁾(表1、図1)。その後、この浸潤様式はリンパ節転移や予後と最も相關する因子であることが多くの施設から報告されている⁵⁾。日本ではこの浸潤様式が一般化されており、予後の予測や治療方針の決定などに応用されている。

その他には、1991年にBryne⁶⁾が発表している悪性度評点法の invasive front grading にある4グレードの pattern of invasion が有用であり、それぞれ山本らの提唱した浸潤様式(以下、単に浸

潤様式と表記) 分類の1,2型が1型に、3型が2型に、4C型が3型に、4D型が4型に相当しているものと思われる。また、本分類は浸潤の最先端部の浸潤像をみて診断するという点でも、浸潤様式分類と共に通している。

3. 浸潤様式と相關する臨床因子

口腔扁平上皮癌においても病期分類については基本的に国際対癌連合 (Union Internationaler Contre le Cancer: UICC) のTNM分類やStage分類を用いているが、上述したように口腔癌はその悪性度が様々で、病期分類は癌の性格とは必ずしも一致しない場

表1. 口腔扁平上皮癌の浸潤様式分類

- | |
|--|
| 1型：境界線が明瞭である |
| 2型：境界線にやや乱れがある |
| 3型：境界線は不明瞭で大小の腫瘍胞巣が散在 |
| 4C型：境界線は不明瞭で小さな腫瘍胞巣が索状に浸潤 (索状型) |
| 4D型：境界線は不明瞭で腫瘍は胞巣をつくらず細胞単位でび漫潤性に浸潤 (び漫型) |

山本一小浜の浸潤様式分類の日本語訳。文献4,7より

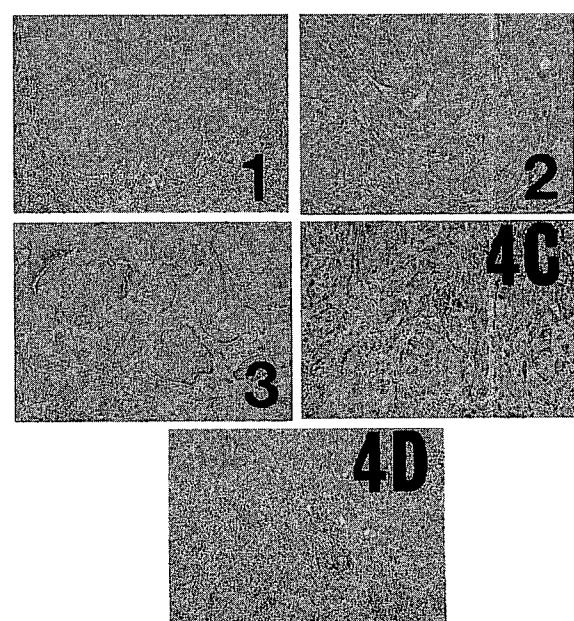


図1. 各浸潤様式の浸潤像

表2. 口腔扁平上皮癌の浸潤様式別、一次・後発転移率

| 浸潤様式 (例数) | 転移形成率 | | |
|--------------|--------------|-------------|--------------|
| | 一次(%) | 後発(%) | 計(%) |
| 1,2型(74) | 6/33(18.2) | 0/41(0) | 6/74(8.1) |
| 3型(58) | 17/42(40.5) | 2/16(12.5) | 19/58(32.8) |
| 4C型(38) | 15/27(55.6) | 5/11(45.5) | 20/38(52.6) |
| 4D型(19) | 11/14(78.6) | 5/5(100) | 16/19(84.2) |
| 合計(189) | 49/116(42.2) | 12/73(16.4) | 61/189(32.3) |

札幌医大・口腔外科(1976.10-1986.12)の集計。文献7より

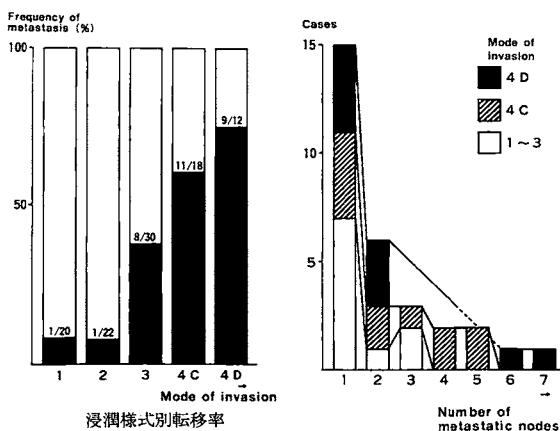


図2. 浸潤様式と転移率および転移個数との関係

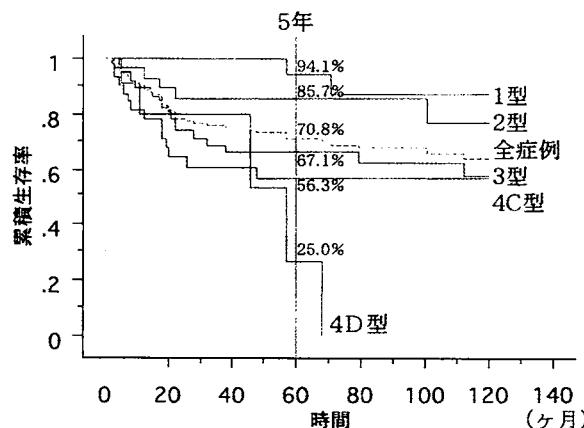


図3. 浸潤様式別の累積生存率。金沢大学・歯科口腔外科(1989-2003年)の集計

表3. 浸潤様式とp53, p21, PCNA発現との関係

| 浸潤様式 (例数) | 各蛋白の陽性細胞率(%) | | | p53陽性率が25% 以上の症例数(%)* |
|--------------|--------------|------|--------|--------------------------|
| | p53* | p21 | PCNA** | |
| 1型(7) | 15.1 | 24.7 | 18.6 | 0/7(0) |
| 2型(15) | 20.5 | 24.1 | 22.4 | 3/14(21.4) |
| 3型(25) | 22.3 | 23.0 | 23.1 | 8/25(32.0) |
| 4C型(14) | 24.7 | 19.9 | 24.6 | 4/13(30.8) |
| 4D型(5) | 34.2 | 18.8 | 27.6 | 4/5(80.0) |
| 合計(66) | 22.7 | 21.8 | 22.4 | 19/64(29.7) |

*, p<0.05. **, p<0.001. p53, PCNAの発現が浸潤様式と相關した。

合が多い。例えば舌癌や口腔底癌では、腫瘍の大きさが2cm未満のT1の初期癌症例でもしばしばリンパ節転移を認める。一方、浸潤様式はリンパ節転移とよく相関し、転移の有無、転移の個数や後発転移も相関することが明らかとなっている⁷⁾(表2、図2)。臨床経過や生存率ともよく相関し(図3)、現在臨床ではリンパ節転移や予後の予測を行い、治療法を決定する際には、浸潤様式を使用することが一般的である。また、化学療法の効果や放射線治療の効果との相関についても報告がみられ、浸潤様式がこれらの治療効果の予測に有用であるとされている。

Jakobssonの分類と浸潤様式分類の違いは4型を4C型と4D型に細分類したことである。ここで、注目したいのは4C型と4D型の転移率や生存率の違いである。リンパ節転移率では4C型が54.1%であるのに対して4D型は81.3%であり、5年生存率では4C型が56.3%であるのに対して4D型は25.0%である(図2, 3)。両者は明らかに有意差を認め^{5,7)}、臨床的に4C型と4D型を細分類したことは極めて有意義であったと思われる。

4. 浸潤様式と癌の性状

癌細胞が増殖し、周囲組織を破壊して、深部へ浸潤する過程で、癌組織と周囲の間質では様々な変化が観察できる。口腔扁平上皮癌で観察される多彩な浸潤像はどのように成立しているのであろうか。癌組織のどのような性質が浸潤像の成立に影響を及ぼしているのであろうか。浸潤像から癌のどのような性格を読み取ることができるであろうか。われわれはこれらの疑問を明らかにして、癌細胞の浸潤機序を解明することを目的に、これまで臨床組織を用いて各種の免疫組織化学染色を行い、浸潤様式との関連を検討してきている。その結果、癌細胞およびその周囲間質には様々な変化が観察され、腫瘍と宿主の関係から、浸潤像が形成されていることが明らかとなってきた。以下に浸潤様式と相関する各因子について浸潤のステップ別に示した。

1) 癌細胞の増殖および細胞死

癌細胞の最も重要な特徴が高い増殖能と不死化である。この異常な増殖が癌発生のファーストステップと言われているが、これに関係するものとしてわれわれは増殖細胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen: PCNA)、変異型の癌抑制遺伝子p53およびp21、アポトーシス抑制遺伝子bcl-2とアポトーシス促進遺伝子baxについて、その発現と浸潤様式との関連性を検索した。その結果、PCNA陽性細胞率および変異型p53の陽性細胞率は浸潤様式が高度になるほど高率となり有意差を認めた(表3)。その他のp21, bcl-2, baxの発現については浸潤様式との関連を認めなかった⁷⁾。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、浸潤に関しては直接的な働きはしていないようと思われた。

2) 癌細胞の接着および運動能

癌細胞は上皮細胞であるので細胞-細胞間に通常であれば強固な接着分子が存在する。しかしながら、細胞が浸潤し深部組織へ移動していく際には細胞同士の接着が邪魔になり、接着分子の減弱や消失を認め、自由に動きやすくしているように思われる。われわれは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 β 1, Integrin α 3を検索した。細胞の運動能については自己分泌型運動促進因子(autocrine motility factor: 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(表4)。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(表5)。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り、高度浸潤癌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明らかとなつた。

3) 癌胞巣周囲の間質およびその破壊

著者らが最初に観察した間質は癌胞巣周囲の基底膜の性状であった。基底膜成分である4型コラーゲン、ラミニン、ヘパラン硫酸を免疫組織染色し、基底膜の状態を「連續性に認める」、「部分的に消失」、「広範囲に消失」の3群に分けて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型では全例が広範囲に消失していた(表6)。また、間質を破壊する重要な酵素であるマトリックスマタロプロテナーゼ(matrix metalloproteinase: MMP)およびウロキナーゼ型プラスミノーゲンアクチベータ(urokinase type plasminogen activator: 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(表7、8)。一方、間質を増生誘導する線維芽細胞増殖因子-2(fibroblast growth factor-2: 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つた。

上述した所見から癌細胞周囲の間質は破壊と増生を繰り返しながら形成されていることが判明した。しかし、その腫瘍間質

表4. 浸潤様式とE-cadherin, β -catenin陽性細胞率との関係

| 浸潤様式 (例数) | 各蛋白の陽性細胞率(%) | |
|--------------|--------------|-------------------|
| | E-cadherin* | β -catenin* |
| 1型(11) | 84.7 | 85.7 |
| 2型(15) | 79.9 | 80.5 |
| 3型(24) | 44.6 | 48.4 |
| 4C型(22) | 31.3 | 23.8 |
| 4D型(8) | 1.5 | 2.7 |
| 合計(80) | 47.6 | 45.6 |

* p<0.001. E-cadherin, β -cateninの発現が浸潤様式と相関した。

表5. 浸潤様式とIntegrin $\alpha 3$, Integrin $\beta 1$ 発現との関連

| 浸潤様式 (例数) | Integrin $\alpha 3$ 陽性率が50% 以上の症例数(%)* | Integrin $\beta 1$ 陽性率が75% 以上の症例数(%)* |
|--------------|---|--|
| | | |
| 1型(16) | 6/16(37.5) | 16/16(100) |
| 2型(19) | 7/19(36.8) | 18/19(94.7) |
| 3型(35) | 5/35(14.3) | 21/35(60.0) |
| 4C型(22) | 2/22(9.1) | 6/22(27.3) |
| 4D型(8) | 0/8(0.0) | 0/8(0.0) |
| 合計(100) | 20/100(20.0) | 65/100(65.0) |

* p<0.05. Integrin $\alpha 3$, Integrin $\beta 1$ の発現が浸潤様式と相関した。

表6. 浸潤様式と基底膜の消失程度との関係

| 浸潤様式 (例数) | 基底膜消失程度(例数) | | | 広範囲消失の 症例数(%)* |
|--------------|-------------|----|-----|-------------------|
| | なし | 部分 | 広範囲 | |
| 1型(10) | 8 | 2 | 0 | 0/10(0) |
| 2型(13) | 7 | 6 | 0 | 0/13(0) |
| 3型(23) | 8 | 11 | 4 | 4/23(17.4) |
| 4C型(21) | 6 | 6 | 9 | 9/21(42.9) |
| 4D型(5) | 0 | 0 | 5 | 5/5(100) |
| 合計(72) | 29 | 25 | 18 | 18/72(25.0) |

* p<0.001. 基底膜の消失傾向が浸潤様式と相関した。

表7. 浸潤様式とMMP発現との関連

| 浸潤様式 (例数) | MMP-2陽性の 症例数(%)** | MT1-MMP陽性の 症例数(%)* |
|--------------|----------------------|-----------------------|
| | | |
| 1型(6) | 0/6(0) | 1/6(16.7) |
| 2型(5) | 2/5(40.0) | 3/5(60.0) |
| 3型(13) | 5/13(38.5) | 6/13(46.2) |
| 4C型(6) | 5/6(83.3) | 5/6(83.3) |
| 4D型(3) | 3/3(100) | 3/3(100) |
| 合計(33) | 15/33(45.5) | 18/33(54.5) |

* p<0.05. ** p<0.001. MMP-2およびMT1-MMPの発現が浸潤様式と相関した。

表8. 浸潤様式とu-PA発現との関係

| 浸潤様式 (例数) | 陽性細胞率20%以上の症例数 | | |
|--------------|----------------|-------------|---------------|
| | u-PA* | u-PAR* | u-PAかつu-PAR** |
| 1型(11) | 0/3(0) | 0/3(0) | 0/3(0) |
| 2型(15) | 2/6(33.3) | 3/6(50.0) | 1/6(16.7) |
| 3型(24) | 0/16(0) | 0/16(0) | 0/16(0) |
| 4C型(22) | 4/7(57.1) | 5/7(71.4) | 4/7(57.1) |
| 4D型(8) | 2/2(100) | 2/2(100) | 2/2(100) |
| 合計(80) | 8/34(23.5) | 10/34(29.4) | 7/34(20.6) |

* p<0.05. ** p<0.001. u-PA陽性でかつu-PAR陽性の症例が強く浸潤様式と相関した。

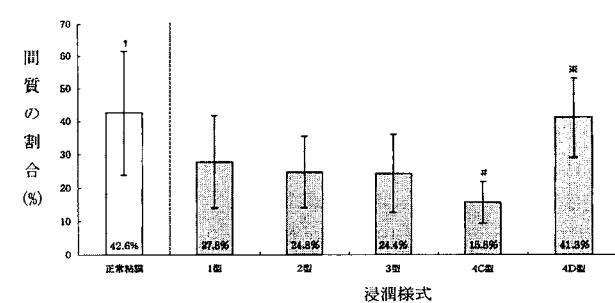


図4. 浸潤様式別の間質コラーゲン量。浸潤様式4D型において、強い間質反応を認める。

は癌の浸潤に対して防御的な役割を担っているのか、それとも癌の浸潤を手助けし促進させているのか、議論の多いところである。そこで、癌の浸潤部の間質コラーゲン線維束をAzan染色し、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(図4)、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⁸⁾。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るが、上述したように、間質の破壊もすさまじく、破壊と増生の両方が活発に行われていることが予想された。また、著者らの最近の研究から、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⁹⁾。

このように浸潤様式4D型の腫瘍は、び漫性の浸潤像を呈し、強い結合組織の誘導を認め、早期から転移し、予後が極めて不良であることから、スキルス胃癌と多くの共通点が認められている。

4) 血管およびリンパ管の変化

固形腫瘍が増大する際には栄養血管が必要である。1971年にFolkman¹⁰⁾がこの概念を提唱してから、腫瘍と血管新生との関連性については多くの研究が行われてきた。われわれも日常の臨床で、腫瘍を切除する際にこの栄養血管を見ることがある。しかし、口腔扁平上皮癌に関しては血管新生と腫瘍の浸潤との関係については未だ不明な点が多い。われわれはJC70A抗体、CD34抗体による血管の免疫組織化学染色、5'Nase-ALPの2重染色による血管およびリンパ管の染色、LYVE-1抗体、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、浸潤様式とともにリンパ管密度との相関は認められなかった(図5)。

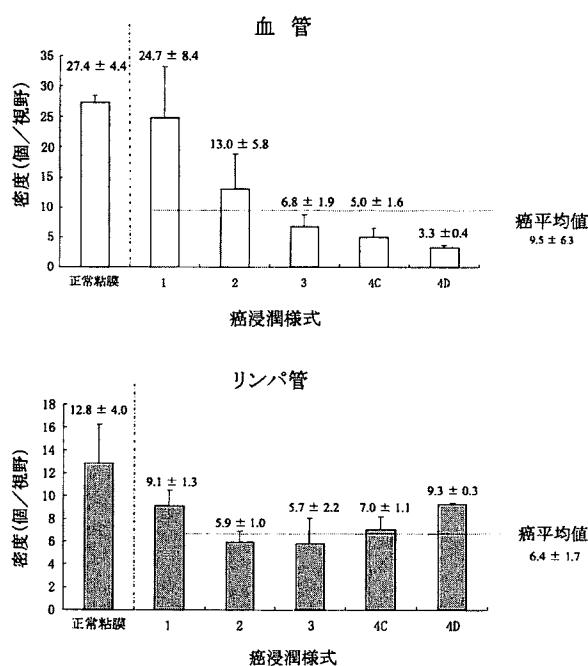


図5. 浸潤様式別の血管およびリンパ管密度

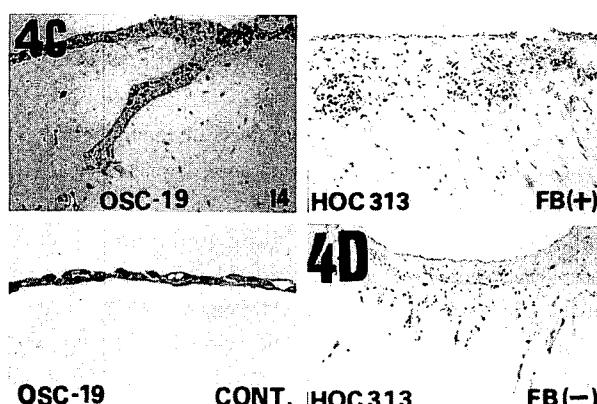
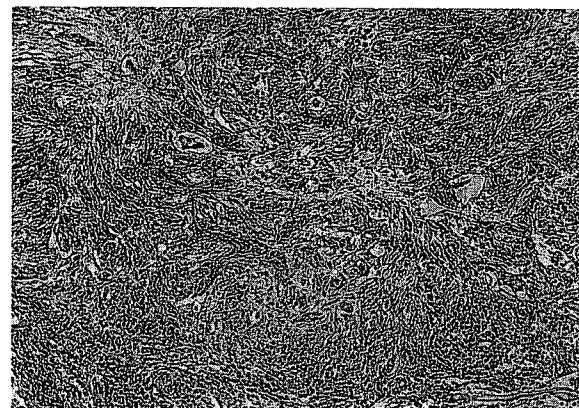
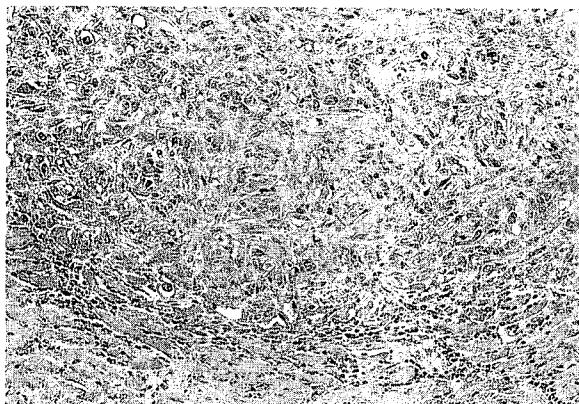


図6. コラーゲンゲル浸潤モデルによる浸潤像の比較。OSC-19細胞(4C型)ではゲル内に3T3線維芽細胞を包埋した時(左上)のみ浸潤像が観察されるが、HOC313細胞(4D型)ではゲル内に3T3線維芽細胞を包埋しなくても(右下)浸潤像が認められる



OSC-19細胞(浸潤様式4C型)



OLC-01細胞(浸潤様式4D型)

図7. マウス口腔内移植モデルにおける浸潤像の再現。浸潤様式4C型の浸潤像をOSC-19細胞で、浸潤様式4D型の浸潤像をOLC-01細胞でマウスに再現し、浸潤モデルとして研究に応用している

しかしながら、浸潤様式が高度な癌では脈管内皮細胞増殖因子 (vascular endothelial growth factor: VEGF) の発現やVEGFレセプターが上昇していることが、発癌モデルを用いた実験で明らかくなっている⁷⁾。われわれはこれまでの所見から、浸潤能の高い癌では血管やリンパ管の新生は旺盛なものと考えているが、それを上回る間質を破壊する能力があるため相対的に血管の密度が低くなっていると予想し、現在その検証を行っている。また、4D型の癌細胞はこのような低酸素の環境に適応する能力が非常に高い細胞であると考えている。

5. 浸潤像に関する実験的研究

われわれは様々な浸潤能を持った口腔扁平上皮癌細胞株を用いた*in vitro*のコラーゲンゲル浸潤モデルによる浸潤実験を行っている。ここでは、浸潤様式4D型の患者から樹立された細胞のみがコラーゲンゲル内にSwiss 3T3線維芽細胞を包埋しないゲルにおいても、浸潤可能であることが見出された¹⁰⁾。すなわち、4D型細胞は他の癌細胞とは異なり、Swiss 3T3線維芽細胞の手助けがなくとも浸潤できる能力を有していることが分かった(図6)。

一方、発癌誘発剤であるDMBAを用いた舌扁平上皮癌のハムスター発癌モデルの実験では、誘発される腫瘍の浸潤様式が1型から4C型であることが判明し、4D型の腫瘍は発癌モデルでは、発生しないことが証明された¹¹⁾。すなわち、4D型の癌は発生学的にもその他の浸潤様式の癌とは異なっていると思われた。

また、癌細胞を口腔内に移植し浸潤像を再現する正所性移植モデルを用いた実験では、浸潤様式3型と4C型の浸潤像を再現するモデルが開発された。しかしながら、浸潤様式4D型の癌細胞は最も高悪性であるにもかかわらず、ヌードマウスやSCIDマウスにも着生せず、これまで4D型浸潤モデルの開発は極めて困難であった。しかし最近、4D型細胞の一つであるOLC-01細胞を用いて4D型浸潤モデルを開発し、4D型の浸潤像を再現することに成功している(図7)。

さらに、抗癌剤(シスプラチニン、ペブロマイシン)、血管新生阻害薬(アバスチン)、線維芽細胞増殖抑制剤(トラニラスト)を用いた、浸潤・転移抑制実験を行っている。この中で最も注目すべきは、抗癌剤による浸潤像のダウングレードを再現しており、薬剤により癌細胞の性格が変化することで、浸潤像が変わることを証明している^{12,13)}。またわれわれは、血管新生阻害薬や線維芽細胞増殖抑制剤による、浸潤・転移抑制効果についても期待をしている。

6. おわりに

以上浸潤様式に関する研究について述べてきたが、われわれが特に注目しているのは、浸潤様式4D型の癌の独自性である。臨床材料の免疫組織化学染色の結果や実験的研究の結果から、4D型癌は他とは独立した特徴を持っていることが判明し、予後も非常に悪いことから、4D型癌を克服することが、臨床成績の向上には、必須であると思われる。現在様々な角度から治療に関する検討を行っている。

最近、Kondohら¹⁴⁾はマイクロアレー法を用いた網羅的遺伝子解析の結果、口腔扁平上皮癌の浸潤様式は53種類の遺伝子の変化を検索することで正確な分類が可能であることを報告して

いる。このように、口腔扁平上皮癌の多彩な浸潤像は癌細胞の多数の遺伝子異常と宿主との関係から成り立っているものと考えている。今後ますますこれらの関連性が明らかとなり、口腔扁平上皮癌の浸潤機序が解明されることを期待している。

われわれは人の性格を予想する時に、まず人相を見て「優しそう」「怖そう」「大人しそう」などと考えるが、口腔扁平上皮癌の性格を予想する時には、肉眼的所見や触診とともに浸潤像を見ることで、その性格が予想でき、臨床的に極めて有用である。

文 献

- 1) Kellner B. Das peripherische wachstum der carcinoma. Zeitschr für Krebsforsch 50: 299-321, 1940.
- 2) 今井環. 人体癌種発育状況の形態学的考察. 福岡医誌45: 72-102, 1954.
- 3) Jakobsson P. A., Enero C. M., et al. Histologic classification and grading of malignancy in carcinoma of the larynx. Acta Radiol 12: 1-8, 1973.
- 4) Yamamoto E, Kohama G, et al. Mode of invasion, bleomycin sensitivity, and clinical course in squamous cell carcinoma of the oral cavity. Cancer 51: 2175-2180, 1983.
- 5) Yamamoto E, Kohama G, et al. Role of preoperative chemotherapy for oral cancer from the viewpoint of mode of invasion. Asian J Oral Maxillofac Surg 6: 113-121, 1994.
- 6) Bryne M, Nielsen K, et al. Reproducibility of two malignancy grading systems with reportedly prognostic value for oral cancer patients. J Oral Pathol Med 20: 369-372, 1991.
- 7) 山本悦秀, 川尻秀一, 他. 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: 131-169, 2009.
- 8) 田中彰, 川尻秀一, 他. 口腔扁平上皮癌の間質線維化と細胞外基質分解酵素の発現に関する病理組織学的検討—特に癌浸潤様式との関連性について—. 日本口腔腫瘍学会誌16: 169-181, 2004.
- 9) Kawashiri S, Tanaka A, et al. The significance of stromal desmoplasia and myofibroblast appearance at the invasive front in squamous cell carcinoma of the oral cavity. Head Neck 31: 1346-1353, 2009.
- 10) Folkman J. Tumor angiogenesis; therapeutic implications. New Eng Med 18: 1182-1186, 1971.
- 11) 川尻秀一, 田中彰, 他. 口腔扁平上皮癌の浸潤・転移モデル. 日本口腔組織培養学会誌12: 1-13, 2004.
- 12) Kawashiri S, Kojima K, et al. Effects of chemotherapy on invasion and metastasis of oral cavity cancer in mice. Head Neck 23: 764-771, 2001.
- 13) Kawashiri S, Noguchi N, et al. Inhibitory effect of neoadjuvant chemotherapy on metastasis of oral squamous cell carcinoma in a mouse model. Oral Oncology 45: 794-797, 2009.
- 14) Kondoh N, Ishikawa T, et al. Gene expression signatures that classify the mode of invasion of primary oral squamous cell carcinomas. Molecular Carcinogenesis 47: 744-756, 2008.