

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 4 月 19 日現在

機関番号：14101

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21590368

研究課題名（和文）乳癌の進展における不完全な上皮 - 間葉移行現象とその分子機構

研究課題名（英文） Incomplete epithelial-mesenchymal transition of breast cancer cells during cancer progression and its regulatory mechanism

研究代表者

吉田 利通（TOSHIMICHI YOSHIDA）

三重大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：80166959

研究成果の概要（和文）：

テネイシン-C(TNC)は乳癌をはじめとする固形腫瘍の浸潤部位で高発現し、特に小型の癌巣を形成する乳癌浸潤部には高頻度に TNC が発現していた。乳癌細胞株 MCF7 を TNC で処理すると、上皮間葉移行様変化が誘導され、更に TGF- $\beta$ 1 を加えるとそれが増強されることを見出した。この変化に関与するインテグリン (ITG) の探索を行い、ITG  $\alpha$ v $\beta$ 6 と  $\alpha$ v $\beta$ 1 が関与することを明らかにできた。また、ITG と複合体を形成する FAK/SRC のシグナル伝達系の活性化が関与していた。さらに、免疫組織化学によりこれらのレセプターのヒト乳癌組織での発現が確認できた。

研究成果の概要（英文）：

High expression of tenascin-C (TNC) has been demonstrated in invasive fronts of various cancers including breast cancer. We found the more extensive expression in invading areas of the small cancer nests. TNC treatment *in vitro* induced epithelia mesenchymal transition (EMT)-like change of breast cancer cells MCF7, that was enhanced by additional transforming growth factor-beta1. We also showed the contribution of  $\alpha$ v $\beta$ 6 and  $\alpha$ v $\beta$ 1 integrins to this phenotypic change. Activation of FAK and SRC forming integrin adhesion complex was associated with EMT change. Immunohistochemistry of the integrins showed their expression in human breast cancer tissues.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2010 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2011 年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：医学

科研費の分科・細目：基礎医学・人体病理学

キーワード：テネイシン-C・上皮間葉移行・乳癌

1. 研究開始当初の背景  
上皮 - 間葉移行 (Epithelial-mesenchymal transition: EMT) は器官発生のさまざまな時期

(原腸陥入、神経堤細胞遊走、腎発生など) で生じ、上皮細胞が細胞間の結合性を失い間葉系の細胞へ変化する現象である。癌細胞が

浸潤や転移を始める最も初期の変化として、癌細胞間の結合が弱くなる必要があり、EMT現象の関与が古くから研究されてきている。近年、乳癌などで、癌細胞での上皮系マーカー (E-cadherin、 $\beta$ -catenin、keratin など) の発現低下と、間葉系マーカー (N-cadherin、vimentin、alpha-smooth muscle actin など) と EMT を引き起こす転写因子 (SNAIL ファミリー、TWIST など) の発現増強が確認されるなど、活発な研究がなされ多数の論文が発表されている。

我々は、細胞外マトリックス糖タンパクのひとつであるテネイシン-C (Tenascin-C: TNC) の発現が患者の悪い予後と相関があることを見出し、さまざまな実験で TNC が乳癌細胞の増殖、遊走、MMP 産生を活発化させ、癌進展を促進していることを明らかにしてきた。非浸潤癌を入れる乳管周囲の微小浸潤巣や腫瘍辺縁の浸潤する小型癌巣の周囲に TNC の高発現がみられることから、TNC が EMT を引き起こすという仮説を立て、この研究を行った。

研究を行い、

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、ヒトの乳癌の大部分の組織で実際に起こっている EMT 変化 (Incomplete EMT を中心に) がどのようなものを解明することである。TNC 添加による EMT 現象をモデルとして *in vitro* で解析し、関与する分子群とシグナルを明らかにした後、それをプローブとしてヒト乳癌で実際に生じている EMT 現象を解析し、癌浸潤の機構を *in vivo* で確認する。

## 3. 研究の方法

(1)細胞培養と EMT 誘導:MCF7 細胞は 5% FBS, 1% NEAA(Innvitrogen, Carlsbad,CA), 0.01 mg/ml insulin(Sigma- Aldrich, St. Louis, MO)を含む DMEM 培地で維持培養を行った。細胞はトリプシン・EDTA 処理で剥離させ、遠心分離後 5%FBS を含む DMEM 培地に再懸濁した。それらを 12 ウェルプレート(BD Falcon, Franklin Lakes, NJ)中に  $5 \times 10^4$  /well(1 ml) になるように播種し、10 mg/ml の TNC を添加した。TNC はヒト神経膠腫細胞株である U-251MG 細胞の培養液上清から精製したものを使用した。16 時間の培養の後に 5 ng/ml の TGF- $\beta$ 1(Roche diagnostics, Mannheim, Germany)を加えて、さらに 48 時間培養した。

(2)定量 PCR(qPCR) : ISOGEN 試薬(Nippon Gene)を用いて細胞の全 RNA を分離した。dT18 primer を含む cDNA 合成 kit (Roche)を用いて、mRNA (1 mg)を逆転写し cDNA を作製した。qPCR は FastStart DNA Master SYBR Green I (Roche)を用い、LightCycler(Roche)を使って行った。ITGB1 (Hs\_ITGB1\_1\_SG),  $\beta$ 3 (Hs\_ITGB3\_1\_SG),

$\beta$ 6 (Hs\_ITGB6\_1\_SG),  $\alpha$ v (Hs\_ITGv\_1\_SG),  $\alpha$ 2 (Hs\_ITGA2\_1\_SG),  $\alpha$ 7 (Hs\_ITGA7\_1\_SG),  $\alpha$ 8 (Hs\_ITGA8\_1\_SG),  $\alpha$ 9 (Hs\_ITGA9\_1\_SG), GAPDH (Hs\_GAPDH\_2\_SG) primer は Qiagen から購入した。増幅は、95°C 10 分の変性反応、95°C 5 秒、55°C 10 秒、72°C 20 秒の増幅反応 40 サイクル、60°C から 95°C までの融解曲線分析を行った。Ct 値は 2nd Derivative Maximum 法で求めた。

(3)免疫プロット法:細胞を緩衝液(1% SDS, 10mM Tris-HCl,pH6.8)に溶解させた。抽出液のタンパク量は BCA assay を用いて定量した。タンパク量が同じになるように Laemmli サンプルバッファーを加え、5-20%ゲルで電気泳動を行い、電気的に PVDF 膜に転写した。Integrin  $\alpha$ (P2W7 or Millipore)/2(H-293),  $\beta$ 1 (EPR1040Y, Epitomics) /3(BV4, SantaCruz) /5 (ab15459, Abcam) /6(5C4, Merck, Darmstadt, Germany),  $\alpha$ -tubulin(Cederlane, Burlington, Ontario, Canada)を一次抗体として用い、ペロオキシダーゼ標識抗マウス IgG(3000-5000 倍希釈; Bio-Rad)あるいはウサギ IgG(2000 倍希釈; Sigma-Aldrich)で処理し ECL+で検出し、Cooled CCD カメラで撮像した。バンドの輝度は Image J を用い、 $\alpha$ -tubulin のバンドを基準として定量した。

(4)蛍光抗体染色:MCF7 細胞をカバーガラス上で培養した。細胞は 0.2% Triton X-100 を含む 2%パラホルムアルデヒド/PBS で 10 分間固定した。10%ヤギ血清でブロッキングした後、E-cadherin (EP700Y, Epitomics),  $\beta$ -catenin (Rabbit poly, GeneTex), integrin  $\alpha$ (P2W7 or Q-20, SantaCruz) /2(P1E6, Millipore),  $\beta$ 1 (4B7R or P4G11, R&D system) /3(BV4, SantaCruz) /5 (ab15459) /6(5C4)の一次抗体で処理した。次に、FITC 標識抗マウス/抗ウサギ IgG (1:100; MBL)で染色した。二重染色では、RITC 標識抗マウス IgG (Tago)を用いた。落射蛍光顕微鏡で 40 倍あるいは 60 倍の対物レンズを用いて観察し、Cooled CCD カメラで撮影した。

(5)免疫沈降: 6 well plate で培養した細胞は 20mM Tris-HCl/pH 7.5/150 mM NaCl/1mM  $\text{CaCl}_2$ /1 mM  $\text{MgCl}_2$ /1% Nonidet P-40/Protease inhibitor tablet (complete mini EDTA-free, Roche)で溶解し遠心した。上澄み液を Protein G beads (Sigma-Aldrich)で 30 分間反応させてから、Integrin  $\alpha$ (P2W7),  $\alpha$ 2(HAS3,R&D system),  $\beta$ 1 (P5D2) 特異抗体を添加して 4°C で 1 時間反応させ、Protein G beads に 2 時間反応させてタンパクを沈降させた。共沈タンパクを 2-mercaptoethanol を含むサンプルバッファーや含まないサンプルバッファーにて 10 分間は煮沸させた後、免疫プロットを行った。integrin  $\alpha$ (Q-20) /2(H-293),  $\beta$ 1 (EPR1040Y) /5 (Abnova) /6 (Abnova) の一次抗体で処理した。

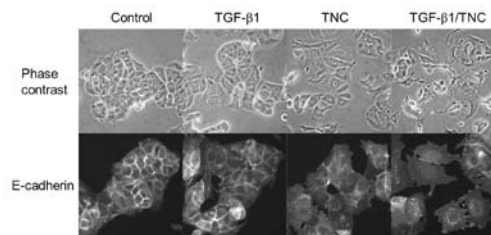
(6)中和抗体・SRC 阻害剤による EMT 阻害: Integrin  $\alpha$  $\beta$ 6 (10D5, 5 mg/ml),  $\alpha$ 2 鎖 (P1E6, 5 mg/ml),  $\beta$ 1 (P5D2, 5 mg/ml)の中和抗体は、細

胞をプレートに播種する時培地に加えた。 $\alpha v$ (AV1,1:40)中和抗体は播種 16 時間後に添加した。SRC 阻害剤は PP2 を用いた。(7)免疫組織染色:36 例の浸潤乳管癌のサンプルを用いて免疫組織染色を行った。抗原賦活は 1mM EDTA pH8.0 下で autoclave (121°C、1 分)で行った。切片は TNC (4F10TT,IBL), integrin $\beta 1$ (Epitomics),  $\beta 6$  (5C4),  $\alpha v$  (P2W7),  $\alpha 2$  (SantaCruz), E-Cadherin (Epitomics)で一晩インキュベートした。洗浄した後、LSAB キット (Scytek)で処理し、DAB-4HCl/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 溶液で発色させた。ヘマトキシリンを用いて対比染色を行った。

#### 4. 研究成果

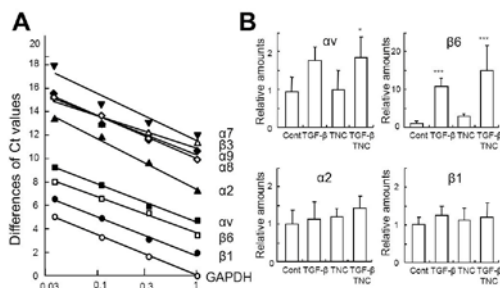
##### (1) TNC は乳癌細胞に EMT 様変化を誘導する

MCF7 細胞は通常 (control) では細胞同士が固く結合し集塊を形成する。TGF- $\beta 1$  添加のみでは細胞間結合に変化はないが、TNC 添加により細胞同士の解離が誘導され、TGF- $\beta 1$ /TNC 両添加ではより強い形態的变化が認められる。E-cadherin の細胞間での局在は EMT により減少・消失する。これらの変化は無添加の培養液への交換で可逆的であった。T47D 細胞でも同様の変化が観察された。



##### (2) TNC レセプターの定量 PCR

TGF- $\beta 1$ /TNC 処理を行った細胞から RNA を抽出し cDNA を作成して Real-time PCR を行い、標準曲線を作成した。各標的と GAPDH との Ct 値の違いを 2 回の実験の平均値で示している (A)。 $\alpha 7/8/9$  と  $\beta 3$  の Ct 値は GAPDH に比べ 10 以上高く、発現が極めて低いと考えられる。TGF- $\beta 1$ /TNC 添加による各レセプターの mRNA 発現の変化を示す。TGF- $\beta 1$  処理で  $\beta 6$  鎖の 10

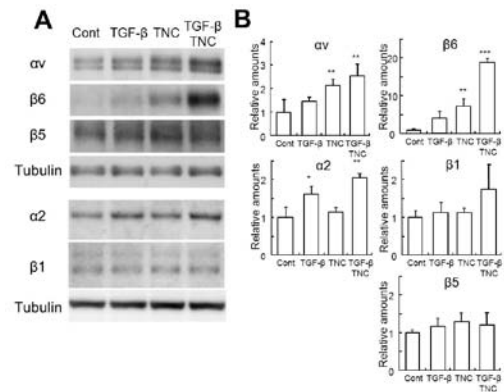


倍以上の発現増加が認められる。TGF- $\beta 1$ /TNC では、 $\alpha v$  の有意な増加がみられる (B:\*,

P<0.05; \*\*\*, P<0.001)。

##### (3) TNC レセプターの免疫プロット

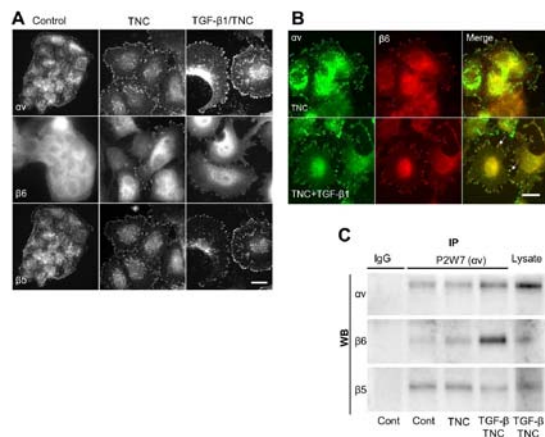
ウェスタンブロット (WB) により、各処理後



の TNC レセプターと integrin  $\beta 5$  の蛋白量を定量化した (A, B)。 $\alpha v$  は TNC を加える事によりタンパク量が有意に増加し、 $\alpha 2$  は TGF- $\beta 1$  添加でタンパク量が有意に軽度増加した。 $\beta 6$  は WB でも TNC や TNC/TGF- $\beta 1$  処理で著増するが、TGF- $\beta 1$  単独処理では変化は見られない。TNC がリガンドとなることでタンパクが安定化することが mRNA 発現量の変化より効果が大きいと考えられる (B:\*, P<0.05; \*\*, P<0.01; \*\*\*, P<0.001)。

##### (4) TNC は integrin $\alpha v \beta 6$ を接着斑へ動員する

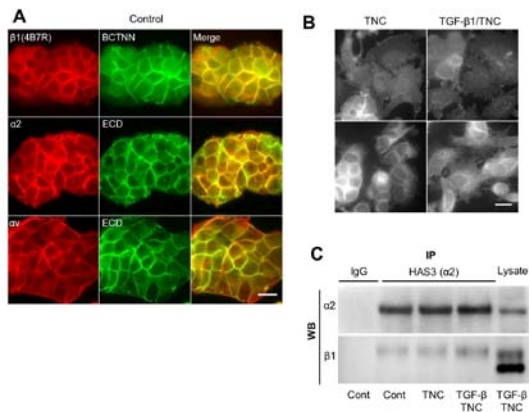
蛍光抗体法では、未処理 (Control) では  $\beta 6$  の発現はみられず、TNC もしくは TGF- $\beta 1$ /TNC 投



与後では integrin  $\beta 6$  が細胞辺縁の接着斑に局在している (A)。 $\beta 5$  の蛍光はいずれの処理でも  $\alpha v$  と一致して接着斑にみられ、MCF7 では  $\alpha v \beta 5$  が細胞基質接着には最も優勢な Integrin であると考えられる。接着斑での  $\alpha v$  と共局在している  $\beta 6$  陽性部位は、TNC 単独よりも TNC/TGF- $\beta 1$  処理時の方が増加する (B: Bar:20 nm.)。免疫沈降法では、 $\alpha v$  は TNC 処理時には僅かに、TGF- $\beta 1$ /TNC 投与後では著明に  $\beta 6$  と共沈降していた (C)。

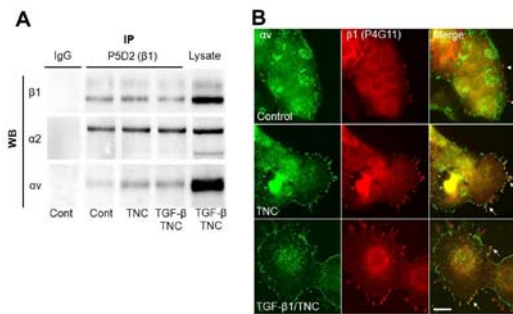
##### (5) Integrin $\alpha 2 \beta 1$ は細胞間接合部に局在する

未処理細胞では integrin  $\alpha 2$  鎖と  $\beta 1$  鎖が細胞間接着部に局在していた。integrin  $\alpha v$  鎖は細



胞塊の表面や表面付近の細胞間に局在が見られた (A)。TNC や TGF- $\beta 1$ / TNC 投与後では EMT 様変化に伴い細胞間接着部での局在は減少・消失する (B)。免疫沈降法では、 $\alpha 2$  は主に  $\beta 1$  と共沈降していた (C)。

(6) TNC は Integrin  $\alpha v \beta 1$  を接着斑へ動員する  
免疫沈降法では、未処理の細胞では  $\beta 1$  は主に  $\alpha 2$  と共沈降するのに対して、TNC 添加により  $\alpha v$  との共沈降が増加する (A)。活性化  $\beta 1$

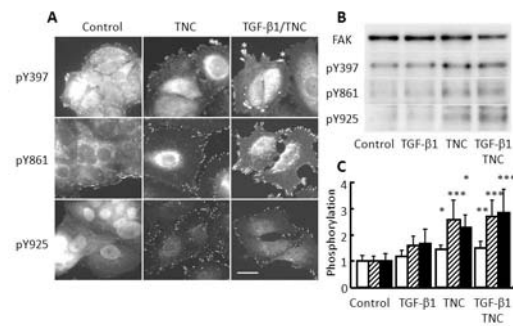


特異的抗体である P4G11 を用いた蛍光抗体法を行った。活性化  $\beta 1$  は未処理時は僅かに接着斑の  $\alpha v$  陰性部位 (矢頭) にて局在するが、TNC や TNC/TGF- $\beta 1$  処理時には接着斑の  $\alpha v$  陽性部位 (矢印) での局在が観察された (B)。

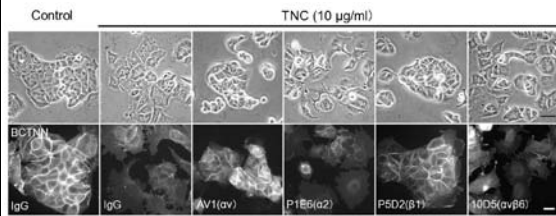
(7) FAKY925 リン酸化部位は接着斑の Integrin  $\alpha v$  と  $\beta 1/\beta 6$  陽性部位と一致する  
FAKY925 リン酸化特異抗体を用いた蛍光抗体法では、 $\alpha v$  や  $\beta 1/\beta 6$  陽性部位と部分的に一致して観察され、integrin  $\alpha v \beta 1/\beta 6$  から FAK へのシグナリングの関与が示唆される。

(8) TNC 添加は FAKY861, Y925 のリン酸化を惹起する Y397 および Y861 と Y925 の陽性像が EMT に伴い強くなり (A)、リン酸化の程度も増加する。

Y861 と Y925 は SRC の基質部位であり、pY925 は EMT と密接に関連することが知られている。 (\*\* P<0.01; \*\*\*P<0.001)

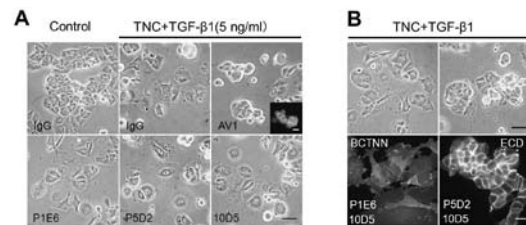


(9) TNC で誘導される EMT 様変化は integrin subunit の中和抗体により阻害される  
TNC 処理を行った細胞に  $\beta 1$  中和抗体 (P5D2) を加えると、細胞間の  $\beta$ -catenin は維持されてお



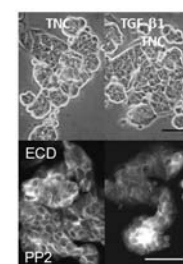
り EMT を完全に阻止できた。  $\alpha 2$  (P1E6) や  $\alpha v \beta 6$  (10D5) 中和抗体では効果はなかった。  $\alpha v$  中和抗体 (AV1) は細胞基質接着を弱め EMT を抑制する。

(10) TNC/TGF- $\beta 1$  による EMT 様変化にはさらに integrin  $\alpha v \beta 6$  が関与している



TNC/TGF- $\beta 1$  処理した細胞の EMT は、 $\beta 1$  中和抗体単独では阻害できない (A)。  $\beta 1$  中和抗体に加えて  $\alpha v \beta 6$  中和抗体 (10D5) を添加することにより EMT を完全に阻止できた (B)。  $\alpha v \beta 6$  中和抗体単独では効果がないことから、独立したふたつの経路の関与が示唆される。

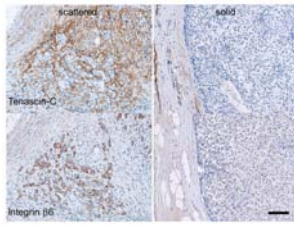
(11) SRC 阻害剤は EMT を阻止する



TNC と TNC/TGF- $\beta 1$  の添加によって誘導される EMT は、SRC 阻害剤 PP2 によって完全に阻止された。

(12) TNC と Integrin  $\beta 6$  は小型の癌巣を形成する部位で発現する

浸潤性乳管癌では、Integrin  $\beta 6$  鎖と TNC の分布は辺縁部で小癌巣が散在する領域でみら

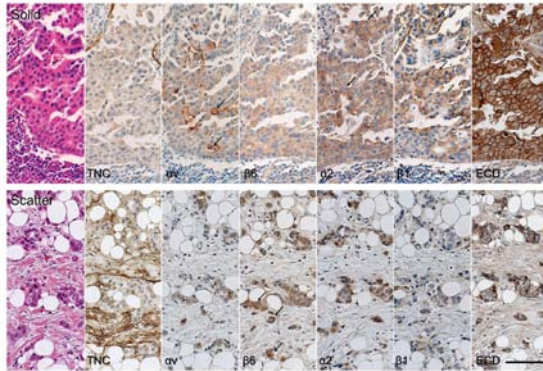


れ、辺縁の滑らかな大きな癌巢の形成される部では少なく、有意の差がみられた。また、TNCが発現する部位では、有意に

Integrin  $\beta 6$  鎖の発現が高頻度であった。

(13) ヒト乳癌組織においても *in vitro* の結果と相異なる発現と局在が観察される

TNC は浸潤部 (scatter) において高発現している。integrin  $\alpha v$  は充実性 (solid) 部分では管腔構造の表面にて発現していた。 $\beta 6$  は solid 部分では細胞質でのみ僅かに発現が見られていたが、scatter 部分では大部分が細胞質で部分的に細胞膜にて高発現していた。また間質の TNC 発現に一致して  $\beta 6$  陽性の癌細



胞が認められた。 $\alpha 2$ ,  $\beta 1$  や E-cadherin は細胞-細胞間接着部に局在がみられる

(14) 考察

TNC は Integrin  $\alpha v \beta 6 / 1$  を介して、乳癌細胞に EMT を引き起こす。TNC-Integrin  $\alpha v \beta 6 / 1$  結合は FAK/SRC の活性化を伴っており、FAK Y925 のリン酸化を介して EMT を引き起こしていると考えられる。Integrin  $\alpha v \beta 6$  の発現増強は LAP- $\beta 1$  からの TGF- $\beta$  の放出を引き起こすことが知られており、EMT に伴って癌進展が促進されると推測される。

## 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 24 件)

- ① Shiba M, Suzuki H, Fujimoto M, Shimojo N, Imanaka-Yoshida K, Yoshida T, Kanamaru K, Matsushima S, Taki W. Imatinib mesylate prevents cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage via inhibiting tenascin-C expression in rats. *Neurobiol Dis.* 査読有 2012;46(1):172-9.
- ② Yamashita M, Ogawa T, Zhang X, Hanamura

N, Kashikura Y, Takamura M, Yoneda M, Shiraiishi T. Role of stromal myofibroblasts in invasive breast cancer: stromal expression of alpha-smooth muscle actin correlates with worse clinical outcome. *Breast Cancer.* 査読有 2011, in press

- ③ Kobayashi N, Odaka K, Uehara T, Imanaka-Yoshida K, Kato Y, Oyama H, Tadokoro H, Akizawa H, Tanada S, Hiroe M, Fukumura T, Komuro I, Arano Y, Yoshida T, Irie T. Toward *in vivo* imaging of heart disease using a radiolabeled single-chain Fv fragment targeting tenascin-C. *Anal Chem.* 2011;83(23):9123-30.
- ④ Kanayama M, Morimoto J, Matsui Y, Ikesue M, Danzaki K, Kurotaki D, Ito K, Yoshida T, Uede T.  $\alpha 9 \beta 1$  integrin-mediated signaling serves as an intrinsic regulator of pathogenic Th17 cell generation. *J Immunol.* 査読有 2011;187(11):5851-64.
- ⑤ Kimura T, Yoshimura K, Aoki H, Imanaka-Yoshida K, Yoshida T, Ikeda Y, Morikage N, Endo H, Hamano K, Imaizumi T, Hiroe M, Aonuma K, Matsuzaki M. Tenascin-C is expressed in abdominal aortic aneurysm tissue with an active degradation process. *Pathol Int.* 査読有 2011;61(10):559-64.
- ⑥ Ishigaki T, Imanaka-Yoshida K, Shimojo N, Matsushima S, Taki W, Yoshida T. Tenascin-C enhances crosstalk signaling of integrin  $\alpha v \beta 3 / PDGFR-\beta$  complex by SRC recruitment promoting PDGF-induced proliferation and migration in smooth muscle cells. *J Cell Physiol.* 査読有 2011;226(10):2617-24.
- ⑦ Ando K, Takahashi M, Yamagishi T, Miyagawa-Tomita S, Imanaka-Yoshida K, Yoshida T, Nakajima Y. Tenascin C may regulate the recruitment of smooth muscle cells during coronary artery development. *Differentiation.* 査読有 2011;81(5):299-306.
- ⑧ Suzuki H, Kanamaru K, Shiba M, Fujimoto M, Imanaka-Yoshida K, Yoshida T, Taki W. Cerebrospinal fluid tenascin-C in cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg Anesthesiol.* 査読有 2011;23(4):310-7.
- ⑨ Nagaharu K, Zhang X, Yoshida T, Katoh D, Hanamura N, Kozuka Y, Ogawa T, Shiraiishi T, Imanaka-Yoshida K. Tenascin C induces epithelial-mesenchymal transition-like change accompanied by SRC activation and focal adhesion kinase phosphorylation in human breast cancer cells. *Am J Pathol.* 査読有 2011;178(2):754-63.
- ⑩ Taki J, Inaki A, Wakabayashi H,

- Imanaka-Yoshida K, Ogawa K, Hiroe M, Shiba K, Yoshida T, Kinuya S. Dynamic expression of tenascin-C after myocardial ischemia and reperfusion: assessment by 125I-anti-tenascin-C antibody imaging. J Nucl Med. 査読有 2010;51(7):1116-22.
- ⑪ Okamura N, Hasegawa M, Nakoshi Y, Iino T, Sudo A, Imanaka-Yoshida K, Yoshida T, Uchida A. Deficiency of tenascin-C delays articular cartilage repair in mice. Osteoarthritis Cartilage. 査読有 2010;18(6):839-48.
- ⑫ Nakoshi Y, Hasegawa M, Akeda K, Iino T, Sudo A, Yoshida T, Uchida A. Distribution and role of tenascin-C in human osteoarthritic cartilage. J Orthop Sci. 査読有 2010;15(5):666-73.
- ⑬ Nishioka T, Onishi K, Shimojo N, Nagano Y, Matsusaka H, Ikeuchi M, Ide T, Tsutsui H, Hiroe M, Yoshida T, Imanaka-Yoshida K. Tenascin-C may aggravate left ventricular remodeling and function after myocardial infarction in mice. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 査読有 2010;298(3):H1072-8.
- ⑭ Suzuki H, Kanamaru K, Suzuki Y, Aimi Y, Matsubara N, Araki T, Takayasu M, Kinoshita N, Imanaka-Yoshida K, Yoshida T, Taki W. Tenascin-C is induced in cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage in rats and humans: a pilot study. Neurol Res. 査読有 2010;32(2):179-84.
- ⑮ Fujimoto N, Onishi K, Sato A, Terasaki F, Tsukada B, Nozato T, Yamada T, Imanaka-Yoshida K, Yoshida T, Ito M, Hiroe M. Incremental prognostic values of serum tenascin-C levels with blood B-type natriuretic peptide testing at discharge in patients with dilated cardiomyopathy and decompensated heart failure. J Card Fail. 査読有 2009;15(10):898-905.
- ⑯ Tsukada B, Terasaki F, Shimomura H, Otsuka K, Otsuka K, Katashima T, Fujita S, Imanaka-Yoshida K, Yoshida T, Hiroe M, Kitaura Y. High prevalence of chronic myocarditis in dilated cardiomyopathy referred for left ventriculoplasty: expression of tenascin C as a possible marker for inflammation. Hum Pathol. 査読有 2009;40(7):1015-22.

[学会発表] (計 10 件)

- ① 吉田利通 テネイシン-C はインテグリン  $\alpha V\beta 6$ ,  $\alpha 2\beta 1$  を介して乳癌細胞の上皮間葉移行を誘導する 第 70 回日本癌学会学術総会 2011/10/05 名古屋市・国際会議場
- ② 加藤大祐, 下條尚志, 今中恭子, 吉田利通 テネイシン-C はインテグリンとシンデカン-4 を介して乳癌細胞の上皮間葉移行を

誘導する 第 100 回日本病理学会総会  
2011/04/30 横浜市・パシフィコ横浜

[図書] (計 1 件)

- ① 吉田利通, 今中恭子 文光堂 病理診断に役立つ分子生物学 (病理と臨床臨時増刊号) 2011 414-422

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

名称: 抗腫瘍剤  
発明者: 深井文雄、吉田利通  
権利者: 東京理科大、三重大  
種類: 特許  
番号: 特願 2010-170975  
出願年月日: 平成 22 年 7 月 29 日  
国内外の別: 国内

○取得状況 (計 0 件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
取得年月日:  
国内外の別:

[その他]

ホームページ等

[http://www.medic.mie-u.ac.jp/organization/courses/pathol\\_matrix/](http://www.medic.mie-u.ac.jp/organization/courses/pathol_matrix/)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

吉田 利通 (TOSHIMICHI YOSHIDA)  
三重大学・大学院医学系研究科・教授  
研究者番号: 80166959

### (2) 研究分担者

田中 (花村) 典子 (NORIKO HANAMURA)  
三重大学・医学部附属病院・講師  
研究者番号: 60437100

下條 尚志 (NAOSHI SHIMOJO)  
三重大学・医学部・技術員  
研究者番号: 70410751

### (3) 連携研究者

( )  
研究者番号: