

令和 5 年 6 月 1 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：18K09723

研究課題名(和文) 無血清培養系における口腔癌患者由来活性化リンパ球からのiPS細胞の樹立と治療応用

研究課題名(英文) Establishment of iPS cells from activated lymphocytes derived from oral cancer patients in serum-free culture and their therapeutic application

研究代表者

山崎 佐知子 (Yamasaki, Sachiko)

広島大学・病院(歯)・病院助教

研究者番号：00632001

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では口腔癌患者由来細胞から無血清培地を用いてフィーダー細胞を使用せずiPS細胞を樹立・維持し、完全無血清培養系での癌細胞に対する細胞障害活性の高い活性化リンパ球誘導・増殖させ、口腔癌治療の免疫細胞治療への応用を目指すことを目的とし、以下のとおり実施した。

1. インテグレーションフリー・無フィーダー・無血清培養条件下で誘導した末梢血単核細胞(PBMC)由来hiPS細胞の未分化性の評価
2. PBMC由来hiPS細胞の分化多能性の評価
3. PBMC由来hiPSCの活性化リンパ球への分化誘導法の検討および活性化リンパ球の細胞障害活性の検討

研究成果の学術的意義や社会的意義

PBMC初代培養からヒトiPS細胞の樹立および維持までの全培養過程を、無血清培養条件にてフィーダー細胞を用いず誘導、および維持することが可能となった。また、センダイウイルスベクター(SeVdp)を使用することで、均質なiPS細胞を高効率で誘導可能となった。本培養系で樹立したPBMC由来hiPSCから、完全無血清培養系での癌細胞に対する細胞障害活性の高い活性化リンパ球誘導・増殖を行うことで、不定要素を排除した培養系で、細胞のもつ本来の細胞増殖・分化のメカニズムや病態を反映することが可能となり、今後は口腔癌の病態解明や治療薬・治療法の開発に貢献できると考える。

研究成果の概要(英文)：In this study, we established and maintained iPS cells from oral cancer patient-derived cells without using feeder cells in serum-free medium, induced and proliferated activated lymphocytes with high cytotoxic activity against cancer cells in a completely serum-free culture system, and investigated the following with the aim of applying them to immuno-cell therapy for oral cancer treatment.

1. characterization of peripheral blood mononuclear cell (PBMC)-derived hiPS cells induced under integration-free, feeder-free, and serum-free culture conditions
2. evaluation of the differentiation pluripotency of PBMC-derived hiPS cells
3. evaluation of the induction of differentiation of PBMC-derived hiPSCs into activated lymphocytes and evaluation of their cytotoxic activity

研究分野：細胞培養

キーワード：細胞培養 幹細胞 口腔癌 リンパ球

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

ヒト人工多能性幹細胞(hiPSC)技術を活用した疾患病態の解明や医療応用が期待されるなか、従来の培養法では動物由来フィーダー細胞や血清を用いた培養条件による不定要素や、ウイルスベクターによる遺伝子挿入等が問題となり、細胞増殖・分化制御機構や因子を解析・検討することは難しい。本研究では、これまで当研究室で確立したインテグレーションフリー・フィーダー細胞フリー・完全無血清培養系にて末梢血由来単核球(PBMC)から人工多能性幹細胞(hiPSC)を誘導する技術を用い、口腔癌患者に対して当科で行っている活性化リンパ球を用いた免疫細胞治療に準じた培養法を応用し、口腔癌患者より hiPSC を誘導後、細胞傷害活性の高いリンパ球に再分化させ大量培養し、口腔癌の免疫細胞治療への応用を目指した。

### 2. 研究の目的

PBMC 初代培養からヒト iPS 細胞の樹立および維持までの全培養過程を、無血清培養条件にてフィーダー細胞を用いずに行い、さらにゲノム DNA への遺伝子挿入がなく、またウイルスの确实除去が可能なセンダイウイルスベクター(SeVdp)を使用した誘導法で行った報告はない。SeVdp は初期化 4 遺伝子が同一ベクター上に搭載されているため、樹立したクローンによる差異が少なく、均質な iPS 細胞を高効率で誘導可能である。また、無血清条件であるため未知の因子の混入がなく、極めて正確に病態の再現が可能となる。本培養系で樹立した PBMC 由来 hiPSC から、完全無血清培養系での癌細胞に対する細胞障害活性の高い活性化リンパ球誘導・増殖が可能となれば、不定要素を排除した培養系で、細胞のもつ本来の細胞増殖・分化のメカニズムや病態を反映することが可能となり、口腔癌の病態解明や治療薬・治療法の開発に寄与するとともに、口腔癌患者への免疫細胞療法のより安全な臨床応用への実現化に貢献できると考えた。

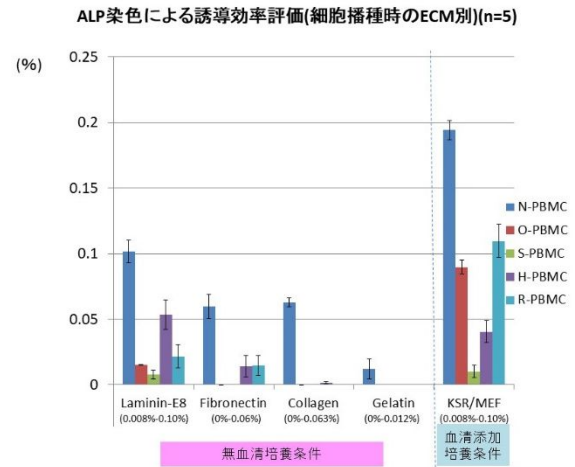
### 3. 研究の方法

これまでに開発したインテグレーションフリー・フィーダー細胞フリー・無血清培地(hESF9)にてヒト末梢血単核球から iPSC を樹立しているが(Yamasaki et al. PLoS One. 2014)同細胞を用いた特性解析および特定の細胞系列への分化誘導ならびに機能評価を行った。また、インテグレーションフリー・フィーダー細胞フリー・完全無血清培養系での PBMC 由来 hiPSC 誘導法において、誘導までの培養期間と採取細胞数の効率化をはかり、より短期間に効率よく高品質な hiPSC 誘導可能な条件について検討を行った。なお、PBMC 由来 hiPSC の未分化性及び分化多能性の評価を *in vitro*にて行い、*in vivo*では SCID マウス移植によるテラトーマ形成実験にて評価した。PBMC 由来 hiPSC から、OP-9 などのフィーダー細胞を用いることなく、完全無血清培養系での活性化リンパ球誘導法を検討し、純度の高い分化誘導方法を確立するため、各種成長因子やサイトカインを添加し、細胞障害活性の高い NK 細胞といった活性化リンパ球を誘導可能な最適な濃度を探索した。さらに、当研究室で樹立した口腔扁平上皮癌細胞(J Biol Chem. 1991,266(25):16778-85)を SCID マウス背部皮下に移植した口腔癌病態モデルを用い、PBMC 由来 hiPSC から誘導した活性化リンパ球の細胞障害活性の検討を行った。

#### 4. 研究成果

##### 1) インテグレーションフリー・無フィーダー・無血清培養条件での PBMC 由来 hiPSC の誘導法効率化

口腔癌患者から採取した PBMC を、無血清培地 RD6F に IL-2 を添加した培地にて初代培養を行い、増殖した活性化リンパ球にセンダイウイルスベクター-SeVdp を用いて初期化 4 遺伝子を導入し、本研究室で開発した hESF9 培地を用いて laminin-E8 上に播種し PBMC 由来 hiPSC を複数クローン樹立した。また、SeVdp への感染時期、ウイルス MOI、感染後の細胞播種密度等について条件検討を行った。



##### 2) PBMC 由来 hiPSC の未分化性および多分化能の評価

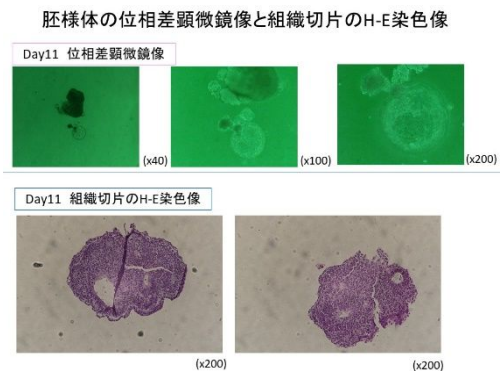
上記方法にて誘導された PBMC 由来 hiPSC 各クローンにおける未分化マーカー遺伝子および蛋白発現を RT-PCR 法および蛍光免疫染色法にて検討した。また分化多能性を *in vitro* および *in vivo* にて評価した。

##### 3) 口腔癌患者 PBMC 由来 hiPSC のセルバンク化

当科を受診した口腔癌患者より採取した PBMC 由来 iPS 細胞を冷凍保存し、将来的な活性化リンパ球への誘導ソースとして細胞バンキングを行った。

##### 4) PBMC 由来 hiPSC の CD34<sup>+</sup>CD45<sup>+</sup>造血前駆細胞への分化誘導法の検討

胚様体を誘導後、24 穴プレートに再播種し、当研究室で確立した活性化リンパ球誘導法に準じて培養後に、各種抗体を用いて FACS 解析を行い、活性化リンパ球への分化誘導状態を確認するとともに、未分化マーカー陽性細胞の残存の有無についても評価し、純度の高い活性化リンパ球の誘導法について検討した。



##### 5) hiPSC 由来活性化リンパ球の細胞障害活性の検討

分化誘導された活性化リンパ球の細胞傷害活性について下記項目において評価を行った。

###### *in vitro*での細胞障害活性検討

分化誘導された細胞群から活性化リンパ球以外の血球細胞を磁気標識抗体で取り除き、純度の高い細胞傷害活性リンパ球を回収し評価した。また、口腔扁平上皮癌細胞株に誘導した活性化リンパ球を加え、死滅する癌細胞数を指標に細胞傷害活性の評価を行った。

###### 口腔扁平上皮癌(OSCC)病態モデルを用いた *in vivo*での細胞障害活性検討

当研究室で無血清培養条件下に樹立した口腔扁平上皮癌細胞を nude mouse 背部皮下に移植し腫瘍形成能について評価した。移植 4 週後に PBMC 由来 hiPSC から誘導された活性化リンパ球を背部皮下に注入し、さらに 4 週後に得られた腫瘍を摘出し重量を測定し評価した。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計19件（うち査読付論文 18件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 9件）

|   |                               |
|---|-------------------------------|
| 1. 著者名<br>Obayashi Fumitaka, Hamada Atsuko, Yamasaki Sachiko, Kanda Taku, Toratani Shigeaki, Okamoto Tetsuji  | 4. 巻<br>58                    |
| 2. 論文標題<br>Identification of a Cowden syndrome patient with a novel PTEN mutation and establishment of patient-derived induced pluripotent stem cells               | 5. 発行年<br>2022年               |
| 3. 雑誌名<br>In Vitro Cellular & Developmental Biology - Animal  | 6. 最初と最後の頁<br>69 ~ 78         |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1007/s11626-021-00637-8  | 査読の有無<br>有                    |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難  | 国際共著<br>-                     |
| 1. 著者名<br>Hamada Atsuko, Mukasa Hanae, Taguchi Yuki, Akagi Eri, Obayashi Fumitaka, Yamasaki Sachiko, Kanda Taku, Koizumi Koichi, Toratani Shigeaki, Okamoto Tetsuji | 4. 巻<br>-                     |
| 2. 論文標題<br>Identification of a familial cleidocranial dysplasia with a novel RUNX2 mutation and establishment of patient-derived induced pluripotent stem cells     | 5. 発行年<br>2021年               |
| 3. 雑誌名<br>Odontology  | 6. 最初と最後の頁<br>-               |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1007/s10266-021-00674-5  | 査読の有無<br>有                    |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難  | 国際共著<br>-                     |
| 1. 著者名<br>Tani Ryouji, Ito Nanako, Matsui Kensaku, Yamasaki Sachiko, Hamada Atsuko, Tokumaru Koichiro, Toratani Shigeaki, Okamoto Tetsuji                           | 4. 巻<br>116                   |
| 2. 論文標題<br>MICA A5.1 homozygous genotype is associated with a risk for early-onset oral cancer  | 5. 発行年<br>2021年               |
| 3. 雑誌名<br>Oral Oncology   | 6. 最初と最後の頁<br>105256 ~ 105256 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.oraloncology.2021.105256  | 査読の有無<br>有                    |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難  | 国際共著<br>-                     |
| 1. 著者名<br>Yamasaki Sachiko, Tani Ryouji, Sakurai Shigeru, Toratani Shigeaki, Okamoto Tetsuji  | 4. 巻<br>109                   |
| 2. 論文標題<br>Oral squamous cell carcinoma of the tongue dorsum with multiple cancer-associated mutations in the TP53 gene   | 5. 発行年<br>2020年               |
| 3. 雑誌名<br>Oral Oncology   | 6. 最初と最後の頁<br>104774 ~ 104774 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.oraloncology.2020.104774  | 査読の有無<br>有                    |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている (また、その予定である)  | 国際共著<br>-                     |

|   |                               |
|---|-------------------------------|
| 1. 著者名<br>Tani Ryouji, Ito Nanako, Matsui Kensaku, Yamasaki Sachiko, Hamada Atsuko, Tokumaru Koichiro, Toratani Shigeaki, Okamoto Tetsuji | 4. 巻<br>116                   |
| 2. 論文標題<br>MICA A5.1 homozygous genotype is associated with a risk for early-onset oral cancer  | 5. 発行年<br>2021年               |
| 3. 雑誌名<br>Oral Oncology   | 6. 最初と最後の頁<br>105256 ~ 105256 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.oraloncology.2021.105256  | 査読の有無<br>有                    |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている (また、その予定である)  | 国際共著<br>-                     |

|  |                 |
|--|-----------------|
| 1. 著者名<br>Yoshioka Yukio, Sakaue Taishi, Matsui Kensaku, Tsushima Koji, Obayashi Fumitaka, Hamada Atsuko, Yamasaki Sachiko, Hamana Tomoaki, Sumi Kensaku, Kanda Taku, Koizumi Koichi, Tani Ryouji, Toratani Shigeaki, 他10名 | 4. 巻<br>-       |
| 2. 論文標題<br>Clinical investigation of oral cancer in adolescent and young adult generation  | 5. 発行年<br>2020年 |
| 3. 雑誌名<br>Oral Science International   | 6. 最初と最後の頁<br>- |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1002/osi2.1093  | 査読の有無<br>有      |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている (また、その予定である)   | 国際共著<br>-       |

|  |                       |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Atsuko Hamada, Eri Akagi, Fumitaka Obayashi, Sachiko Yamasaki, Koichi Koizumi, Manami Ohtaka, Ken Nishimura, Mahito Nakanishi, Shigeaki Toratani & Tetsuji Okamoto | 4. 巻<br>56(10)        |
| 2. 論文標題<br>Induction of Noonan syndrome-specific human-induced pluripotent stem cells under serum-, feeder-, and integration-free conditions                                 | 5. 発行年<br>2020年       |
| 3. 雑誌名<br>In Vitro Cellular & Developmental Biology - Animal   | 6. 最初と最後の頁<br>888-895 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1007/s11626-020-00515-9.  | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている (また、その予定である)   | 国際共著<br>-             |

|   |                    |
|---|--------------------|
| 1. 著者名<br>神田 拓, 松井健作, 津島康司, 田口有紀, 佐藤成紀, 信本忠義, 廣田 傑, 檜垣美雷, 大林史誠, 福谷多恵子, 櫻井繁, 木村直大, 濱田充子, 坂上泰士, 山崎佐知子, 浜名智昭, 角 健作, 小泉浩一, 吉岡幸男, 谷 亮治, 林堂安貴, 虎谷茂昭, 岡本哲治 | 4. 巻<br>52(1)      |
| 2. 論文標題<br>当科で加療したエナメル上皮腫に対する臨床的検討  | 5. 発行年<br>2020年    |
| 3. 雑誌名<br>広島大学歯学雑誌  | 6. 最初と最後の頁<br>7-12 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>なし  | 査読の有無<br>無         |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難  | 国際共著<br>-          |

|  |                  |
|--|------------------|
| 1. 著者名<br>Nakase Y., Hamada A., Kitamura N., Hata T., Toratani S., Yamamoto T., Okamoto T. | 4. 巻<br>7(1)     |
| 2. 論文標題<br>Novel PTCH1 mutations in Japanese familial nevoid basal cell carcinoma syndrome | 5. 発行年<br>2020年  |
| 3. 雑誌名<br>Hum Genome Var   | 6. 最初と最後の頁<br>38 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1038/s41439-020-00126-6                                     | 査読の有無<br>有       |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている(また、その予定である)  | 国際共著<br>-        |

|   |                     |
|---|---------------------|
| 1. 著者名<br>Hamada A., Akagi E., Yamasaki S., Nakatao H., Obayashi F., Ohtaka M., Nishimura K., Nakanishi M., Toratani S., Okamoto T. | 4. 巻<br>56(1)       |
| 2. 論文標題<br>Induction of integration-free human-induced pluripotent stem cells under serum-and feeder-free conditions.               | 5. 発行年<br>2020年     |
| 3. 雑誌名<br>In Vitro Cellular & Developmental Biology-Animal.   | 6. 最初と最後の頁<br>85-95 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1007/s11626-019-00412-w  | 査読の有無<br>有          |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難  | 国際共著<br>-           |

|  |                       |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Nguyen TQ, Hamada A, Yamada K, Higaki M, Shintani T, Yoshioka Y, Toratani S, Okamoto T         | 4. 巻<br>57(3)         |
| 2. 論文標題<br>Enhanced KRT13 gene expression bestows radiation resistance in squamous cell carcinoma cells. | 5. 発行年<br>2021年       |
| 3. 雑誌名<br>In Vitro Cellular & Developmental Biology-Animal.  | 6. 最初と最後の頁<br>300-314 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1007/s11626-020-00542-6.  | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難   | 国際共著<br>-             |

|  |                         |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Higaki M., Shintani T., Hamada A., Rosli S. N. Z., Okamoto T.  | 4. 巻<br>56              |
| 2. 論文標題<br>Eldecalcitol (ED-71)-induced exosomal miR-6887-5p suppresses squamous cell carcinoma cell growth by targeting heparin-binding protein 17/fibroblast growth factor binding protein-1 (HBp17/FGFBP-1) | 5. 発行年<br>2020年         |
| 3. 雑誌名<br>In Vitro Cellular & Developmental Biology - Animal   | 6. 最初と最後の頁<br>222 ~ 233 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1007/s11626-020-00440-x   | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難   | 国際共著<br>-               |

|  |                         |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名<br>山崎 佐知子、虎谷 茂昭、内迫 香織、田口 有紀、吉岡 幸男、岡本 哲治   | 4. 巻<br>68              |
| 2. 論文標題<br>骨吸収抑制薬関連顎骨壊死 (ARONJ : anti-resorptive agent-related osteonecrosis of the jaw) 患者に生じた深頸部感染症の3例 | 5. 発行年<br>2019年         |
| 3. 雑誌名<br>日本口腔科学会雑誌  | 6. 最初と最後の頁<br>226 ~ 231 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.11277/stomatology.68.226  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている (また、その予定である)   | 国際共著<br>-               |

|   |                     |
|---|---------------------|
| 1. 著者名<br>中瀬洋司、濱田 充子、中峠洋隆、大林史誠、山崎佐知子、畑毅、北村直也、山本哲也、虎谷茂昭、岡本哲治       | 4. 巻<br>28          |
| 2. 論文標題<br>疾患特異的 induced pluripotent stem cell (DS-iPSC) の樹立と疾患研究 | 5. 発行年<br>2019年     |
| 3. 雑誌名<br>口腔組織培養学会誌   | 6. 最初と最後の頁<br>23-24 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>なし                                    | 査読の有無<br>有          |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難                            | 国際共著<br>-           |

|   |                       |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名<br>吉岡 幸男、神田 拓、小泉 浩一、谷 亮治、林堂 安貴、笹原 妃佐子、伊藤 翼、佐渡 友浩、石田 康隆、岡本 康正、小林 雅史、坂上 泰士、坂本 哲彦、明見 能成、虎谷 茂昭、岡本 哲治、松井 健作、津島 康司、大林 史誠、濱田 充子、山崎 佐知子、浜名 智昭、角 健作 | 4. 巻<br>68            |
| 2. 論文標題<br>Adolescent and Young Adult (AYA) 世代 (における) 口腔がんの臨床的検討  | 5. 発行年<br>2019年       |
| 3. 雑誌名<br>日本口腔科学会雑誌   | 6. 最初と最後の頁<br>20 ~ 27 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.11277/stomatology.68.20  | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている (また、その予定である)  | 国際共著<br>-             |

|   |                       |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名<br>坂上 泰士、神田 拓、小泉 浩一、谷 亮治、林堂 安貴、笹原 妃佐子、伊藤 翼、佐渡 友浩、石田 康隆、岡本 康正、小林 雅史、吉岡 幸男、坂本 哲彦、明見 能成、虎谷 茂昭、岡本 哲治、松井 健作、津島 康司、大林 史誠、濱田 充子、山崎 佐知子、浜名 智昭、角 健作 | 4. 巻<br>68            |
| 2. 論文標題<br>90歳以上の超高齢口腔がん患者の臨床的検討  | 5. 発行年<br>2019年       |
| 3. 雑誌名<br>日本口腔科学会雑誌   | 6. 最初と最後の頁<br>12 ~ 19 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.11277/stomatology.68.12  | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている (また、その予定である)  | 国際共著<br>-             |

|   |                     |
|---|---------------------|
| 1. 著者名<br>Atsuko Hamada, Eri Akagi, Sachiko Yamasaki, Hiroataka Nakatao, Fumitaka Obayashi, Manami Ohtaka, Ken Nishimura, Mahito Nakanishi, Shigeaki Toratani & Tetsuji Okamoto | 4. 巻<br>56(1)       |
| 2. 論文標題<br>Induction of integration-free human-induced pluripotent stem cells under serum- and feeder-free conditions.  | 5. 発行年<br>2020年     |
| 3. 雑誌名<br>In Vitro Cell Dev Biol Anim.  | 6. 最初と最後の頁<br>85-95 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1007/s11626-019-00412-w  | 査読の有無<br>有          |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている(また、その予定である)   | 国際共著<br>-           |

|   |                     |
|---|---------------------|
| 1. 著者名<br>濱田充子, Nguyen Quang Tam, 内迫香織, 中瀬洋司, 中峠洋隆, 虎谷茂昭, 岡本哲治. | 4. 巻<br>28(1)       |
| 2. 論文標題<br>無血清培養系を用いた扁平上皮癌細胞株からの放射線耐性細胞の樹立とその機能解析.              | 5. 発行年<br>2019年     |
| 3. 雑誌名<br>口腔組織培養学会誌   | 6. 最初と最後の頁<br>33-34 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>なし                                  | 査読の有無<br>有          |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難                          | 国際共著<br>-           |

|  |                     |
|--|---------------------|
| 1. 著者名<br>三島健史, 谷亮治, 松井健作, 内迫香織, 濱田充子, 虎谷茂昭, 岡本哲治                            | 4. 巻<br>29(1)       |
| 2. 論文標題<br>Lymphokine-activated killer cellの細胞障害活性の誘導におけるインスリン及びコレステロールの機能解析 | 5. 発行年<br>2020年     |
| 3. 雑誌名<br>口腔組織培養学会誌  | 6. 最初と最後の頁<br>11-12 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>なし   | 査読の有無<br>有          |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難                                       | 国際共著<br>-           |

〔学会発表〕 計22件(うち招待講演 1件/うち国際学会 1件)

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>山崎佐知子, 谷 亮治, 櫻井 繁, 虎谷茂昭, 岡本哲治 |
| 2. 発表標題<br>TP53変異を伴う多重癌患者に生じた舌背部扁平上皮癌の1例 |
| 3. 学会等名<br>第65回日本口腔外科学会総会・学術大会           |
| 4. 発表年<br>2020年                          |



|                                |
|--------------------------------|
| 1. 発表者名<br>大林史誠, 山崎佐知子, 虎谷茂昭   |
| 2. 発表標題<br>口蓋垂先端に認められた多形腺腫の一例  |
| 3. 学会等名<br>第65回日本口腔外科学会総会・学術大会 |
| 4. 発表年<br>2020年                |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>松井健作, 谷 亮治, 濱田充子, 虎谷茂昭, 岡本哲治    |
| 2. 発表標題<br>次世代シーケンサーを用いた口腔癌患者の口腔内細菌叢の多様性解析 |
| 3. 学会等名<br>第65回日本口腔外科学会総会・学術大会             |
| 4. 発表年<br>2020年                            |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>吉岡幸男, 浜名智昭, 松井健作, 櫻井 繁, 神田 拓, 小泉浩一, 谷 亮治, 虎谷茂昭, 岡本哲治 |
| 2. 発表標題<br>当科におけるニボルマブによる口腔がん治療の報告                              |
| 3. 学会等名<br>第74回日本口腔科学会総会  |
| 4. 発表年<br>2020年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>吉岡幸男, 坂上泰士, 松井健作, 小泉浩一, 谷 亮治, 林堂安貴, 虎谷茂昭, 岡本哲治 |
| 2. 発表標題<br>当科におけるAYA世代口腔がん患者の検討(第2報)                      |
| 3. 学会等名<br>第74回日本口腔科学会総会                                  |
| 4. 発表年<br>2020年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>浜名智昭, 高橋秀明, 林堂安貴, 岡本哲治             |
| 2. 発表標題<br>口腔扁平上皮癌の細胞増殖におけるプラスミノーゲン/プラスミン系の関与 |
| 3. 学会等名<br>第65回(公社)日本口腔外科学会総会学術大会             |
| 4. 発表年<br>2020年                               |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>中瀬洋司, 浜名智昭, 坂上泰士, 山崎佐知子, 角 健作, 神田 拓, 小泉浩一, 谷 亮治, 林堂安貴, 虎谷茂昭, 岡本哲治 |
| 2. 発表標題<br>当科における10年間の唾石症患者に関する臨床的検討   |
| 3. 学会等名<br>第29回日本口腔内科学会、第32回日本口腔診断学会、第12回日本口腔検査学会、第30回日本臨床口腔病理学会             |
| 4. 発表年<br>2019年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>吉岡幸男, 佐藤成紀, 大林史誠, 櫻井繁, 山崎佐知子, 浜名智昭, 小泉浩一, 虎谷茂昭, 岡本哲治  |
| 2. 発表標題<br>当科で治療を行った深頸部膿瘍の3例                                     |
| 3. 学会等名<br>第29回日本口腔内科学会、第32回日本口腔診断学会、第12回日本口腔検査学会、第30回日本臨床口腔病理学会 |
| 4. 発表年<br>2019年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>高橋秀明, 山崎佐知子, 吉岡幸男, 松井健作, 坂上泰士, 浜名智昭, 神田 拓, 小泉浩一, 谷 亮治, 林堂安貴, 虎谷茂昭, 岡本哲治. |
| 2. 発表標題<br>当科における過去12年間の顎下膿瘍に関する臨床的検討   |
| 3. 学会等名<br>第29回日本口腔内科学会、第32回日本口腔診断学会、第12回日本口腔検査学会、第30回日本臨床口腔病理学会                    |
| 4. 発表年<br>2019年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>林靖也, 吉岡幸男, 坂上泰士, 山崎佐知子, 浜名智昭, 角健作, 神田拓, 小泉浩一, 谷 亮治, 林堂安貴, 虎谷茂昭, 伊藤奈七子, 岡本康正, 鷹津冬良, 伊藤 翼, 石田康隆, 佐渡友浩, 中峠洋隆, 小林雅史, 坂本哲彦, 明見能成, 岡本哲治 |
| 2. 発表標題<br>当科および関連病院における骨吸収抑制薬関連顎骨壊死 (antiresorptive agent related osteonecrosis of the jaw: ARONJ)の臨床的検討                                    |
| 3. 学会等名<br>第67回NPO法人日本口腔科学会中国・四国地方部会   |
| 4. 発表年<br>2019年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>ATSUKO HAMADA, Y. Nakase, F. Obayashi, T. Fukutani, H. Nakatao, E. Sakaue, S. Yamasaki, T. Kanda, K. Koizumi, Y. Yoshioka, R. Tani, S. Toratani, J. D. Sato, and T. Okamoto |
| 2. 発表標題<br>Establishment and Characterization of Disease-specific Human iPSCs in Serum-, Integration- and Feeder-free Cultures.  |
| 3. 学会等名<br>in vitro biology meeting 2019 (招待講演) (国際学会)   |
| 4. 発表年<br>2019年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>濱田充子, 佐藤成紀, 内迫香織, 中瀬洋司, 大林史誠, 中峠洋隆, 山崎佐知子, 谷 亮治, 虎谷茂昭, 岡本哲治 |
| 2. 発表標題<br>無血清培養系での口腔癌由来細胞株の樹立   |
| 3. 学会等名<br>第73回NPO法人日本口腔科学会学術集会  |
| 4. 発表年<br>2019年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>大林史誠, 濱田充子, 佐藤成紀, 中峠洋隆, 山崎佐知子, 岡本哲治     |
| 2. 発表標題<br>無血清オーガノイド培養法を用いたマウス iPS 細胞からの顎顔面頭部組織の誘導 |
| 3. 学会等名<br>第73回NPO法人日本口腔科学会学術集会                    |
| 4. 発表年<br>2019年                                    |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>中瀬洋司, 濱田充子, 中峠洋隆, 大林史誠, 山崎佐知子, 畑毅, 北村直也, 山本哲也, 虎谷茂昭, 岡本哲治                 |
| 2. 発表標題<br>基底細胞母斑症候群 (NBCCS) の変異解析 及びインテグレーションフリー・フィーダーフリー・無血清培養系でのNBCCS 特異的iPSC の樹立 |
| 3. 学会等名<br>第73回NPO法人日本口腔科学会学術集会  |
| 4. 発表年<br>2019年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Taishi Sakaue, Yukio Yoshioka, Fumitaka Obayashi, Kouji Tsushima, Kensaku Matui, Atsuko Hamada, Sachiko Yamasaki, Tomoaki Hamana, Kensaku Sumi, Taku Kanda, Koichi Koizumi, Ryojani, Yasutaka Hayashidou, Hisako Sasahara, Shigeaki Toratani, Tetsuji Okamoto |
| 2. 発表標題<br>A clinical study of elderly patients over 91 years old with oral malignancies.  |
| 3. 学会等名<br>The 51th Annual Meeting of Hiroshima University Dental Society  |
| 4. 発表年<br>2019年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Y. YOSHIOKA, T. SAKAUE, K. MATSUI, K. TSUSHIMA, F. OBAYASHI, A. HAMADA, S. YAMASAKI, T. HAMANA, K. SUMI, T. KANDA, K. KOIZUMI, R. TANI, Y. HAYASHIDO, H. SASAHARA, S. TORATANI, T. OKAMOTO |
| 2. 発表標題<br>A clinical study on Adolescent and Young Adult (AYA) patients with oral cancer.  |
| 3. 学会等名<br>The 51th Annual Meeting of Hiroshima University Dental Society   |
| 4. 発表年<br>2019年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>内迫香織, 濱田充子, 三島健史, 松井健作, 谷亮治, 虎谷茂昭, 岡本哲治  |
| 2. 発表標題<br>無血清培養系を用いた扁平上皮癌細胞の放射線耐性獲得機構の細胞内分泌学的 機能解析 |
| 3. 学会等名<br>第73回NPO法人日本口腔科学会総会                       |
| 4. 発表年<br>2019年                                     |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>林 靖也, 虎谷茂昭, 中峠洋隆, 松井健作, 福谷多恵子, 濱田充子, 吉岡幸男, 谷亮治, 岡本哲治 |
| 2. 発表標題<br>口腔扁平上皮癌におけるhuman papilloma virus (HPV) 16の関与         |
| 3. 学会等名<br>第73回NPO法人日本口腔科学会総会                                   |
| 4. 発表年<br>2019年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>佐藤成紀, 濱田充子, 櫻井 繁, 浜名智昭, 虎谷茂昭, 岡本哲治.                     |
| 2. 発表標題<br>口腔原発神経内分泌癌由来細胞株の樹立 -初代培養腫瘍細胞の増殖様態から診断されるに至った口腔原発神経内分泌癌- |
| 3. 学会等名<br>第73回NPO法人日本口腔科学会総会                                      |
| 4. 発表年<br>2019年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>櫻井 繁, 浜名智昭, 佐藤成紀, 濱田充子, 虎谷茂昭, 岡本哲治 |
| 2. 発表標題<br>集学的治療が奏功した口腔原発神経内分泌癌の1例            |
| 3. 学会等名<br>第73回NPO法人日本口腔科学会総会                 |
| 4. 発表年<br>2019年                               |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>松井健作, 谷亮治, 濱田充子, 虎谷茂昭, 大友剛, 徳丸浩一郎, 岡本哲治 |
| 2. 発表標題<br>口腔癌患者における腸内ならびに口腔内細菌叢の多様性解析 第二報         |
| 3. 学会等名<br>第73回NPO法人日本口腔科学会総会                      |
| 4. 発表年<br>2019年                                    |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>三島健史, 谷 亮治, 松井健作, 内迫香織, 濱田充子, 虎谷茂昭, 岡本哲治                   |
| 2. 発表標題<br>Lymphokine-activated killer細胞の細胞障害活性の誘導に及ぼすコレステロール合成阻害剤の影響 |
| 3. 学会等名<br>第73回NPO法人日本口腔科学会学術集会                                       |
| 4. 発表年<br>2019年   |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

|       | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号)                        | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号)              | 備考 |
|-------|--|------------------------------------|----|
| 研究分担者 | 岡本 哲治<br><br>(OKAMOTO Tetsuji)<br><br>(00169153) | 東亜大学・その他の研究科・教授<br><br><br>(35503) |    |
| 研究分担者 | 濱田 充子<br><br>(HAMADA Atsuko)<br><br>(30760318)   | 広島大学・病院(歯)・助教<br><br><br>(15401)   |    |

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

|         |         |
|---------|---------|
| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|