

令和 4 年 6 月 10 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K09789

研究課題名(和文) 癌間質による癌の生物学的性格の制御および癌誘発の検討

研究課題名(英文) Regulation of the biological character of cancer and induction of cancer by the cancer stroma.

研究代表者

中野 敬介 (Nakano, Keisuke)

岡山大学・医歯薬学域・准教授

研究者番号：10325095

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、口腔癌の間質が癌細胞に作用して、癌の生物学的性質を変化させることの検証、および癌間質が癌の周囲の正常細胞に働きかけて癌化を引き起こす可能性を検証することである。口腔扁平上皮癌細胞株と間質細胞の組合せによる培養、腫瘍間質の違いによる腫瘍細胞の生物学的性格(増殖能、浸潤能、遊走能、形態)に与える影響を病理組織学的に検討した。その結果、腫瘍組織は癌の間質の違いによって大きくその性状を変化させることが示された。本研究結果は、癌間質が直接的に癌の生物学的性格を調節していることを強く裏付けるものである。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究結果は、癌間質が直接的に癌の生物学的性格を調節していることを強く裏付けるものである。この研究結果は癌間質に注目した癌の治療戦略に結びつく非常に重要な成果である。本研究結果は間質により腫瘍細胞の性質の制御を行い得る可能性を示しており、腫瘍間質を腫瘍の主要な構成成分と見立てた新しい治療法の開発に繋がる。さらに、腫瘍切除時の適切な切除範囲の基準をもたらず可能性を含んでいる。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study is to verify that the stroma of oral cancer can act on cancer cells to alter their biological properties and that the tumor stroma can act on the normal cells surrounding the cancer to cause tumorigenesis. The effects of the combination of oral squamous cell carcinoma cell lines and stromal cells in culture and tumor stroma on the biological character of tumor cells (proliferative capacity, invasive capacity, migratory capacity, and morphology) were examined histopathologically. The results showed that tumor tissues significantly change their properties depending on differences in tumor stroma. The results of this study strongly support that cancer stroma directly modulates the biological character of cancer.

研究分野：病理学 細胞生物学

キーワード：口腔癌 扁平上皮癌 腫瘍間質 生物学的性格

1. 研究開始当初の背景

癌の発生・進展は、遺伝子の多段階の異常により引き起こされ、浸潤、増殖、転移、分化などの腫瘍性質は腫瘍細胞の遺伝子異常の蓄積に起因するとされている。病理組織学的に癌は実質である癌細胞と、間質である血管結合組織主体の支持組織から構成されているが、癌細胞から放出される様々な因子により間質細胞が変化し、腫瘍の生存に有利に作用する微小環境を形成するとされている。この腫瘍微小環境には腫瘍の浸潤や増殖などの進展を手助けしている細胞が存在していることが明らかになってきているが、癌細胞の性質そのものを変えてしまうものではなく、あくまでも腫瘍細胞によって作られた従属的な組織と考えられている。一方、我々は以下に述べるように、従来の発癌・進展メカニズムと間質の作用とは異なる研究結果と臨床事例を経験している。口腔扁平上皮癌(OSCC)には悪性度の異なる複数の亜型がある。高分化型OSCCには非常に強い浸潤性を有し予後不良のものがあり、疣贅癌は組織浸潤性に乏しく予後良好である。我々はそれぞれの癌の間質細胞と中等度の浸潤性を示すOSCC細胞株をマウスに移植した。その結果、高浸潤型OSCCの間質は移植癌細胞株の浸潤性を著しく増加させることを発見した。さらに疣贅癌由来の間質は、一緒に移植したOSCC細胞株を疣贅癌状に変化させていた(図1)。臨床事例として、口腔癌切除術後の組織再建に皮膚弁移植術が行われている。移植皮膚には多くは臀部などの皮膚組織が使用されており、癌化に関わる遺伝子異常は無いにもかかわらず、癌切除部に接する移植上皮から癌が再発するケースが知られている。近年、癌細胞が分泌するエクソソームを介して正常細胞がエピジェネティックな変化を生じ癌化する現象が報告されている(Melo SA, et al, Cancer Cell 26,2014)。エクソソームは細胞間情報伝達に参与する細胞外分泌顆粒であるが、様々な細胞間での情報のやりとりに関与しており、このような現象は間質から上皮への働きかけとしても起こりうると考えられる。

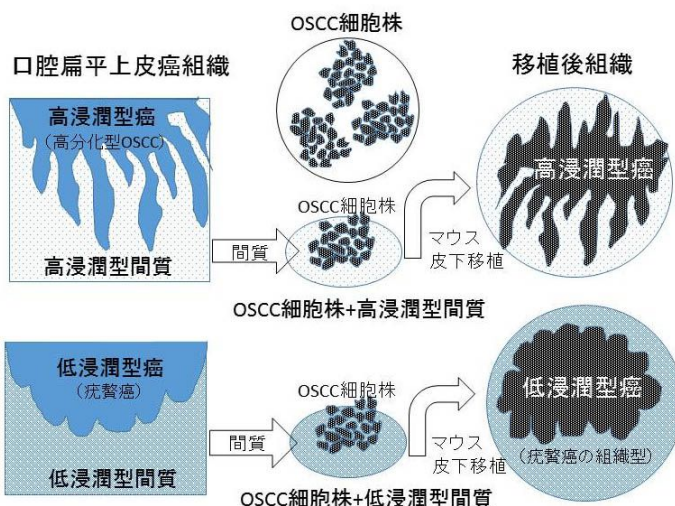


図1 癌間質の違いによる癌細胞への影響

2. 研究の目的

これらの学術的背景から生じた研究課題の核心をなす「問い」は以下の点に示される。

- 1) 癌の間質は従属的組織として、ひたすら癌の制御下におかれているだけなのか？ 癌細胞へ働きかけて癌細胞の性格そのものを変化させている可能性はないのか？
- 2) 癌細胞の遺伝子変異蓄積による多段階発癌説によらない、腫瘍間質が主導する癌の発生やブロードグレーションの可能性はないのか？ 研究課題の「問い」から導かれる以下の仮説を検証するのが本研究の目的である。仮説1) 癌の間質は固有の性格を有し、間質主体的に癌細胞に作用してその生物学的性質を大きく変えうる。仮説2) 癌間質が癌の周囲の正常細胞に働きかけて癌化を引き起こす。

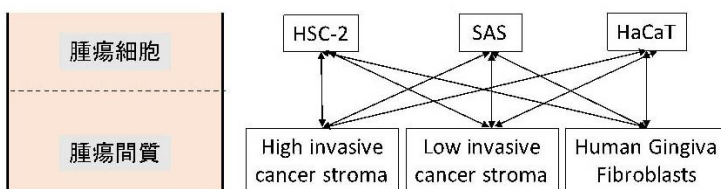
3. 研究の方法

本申請課題では患者組織から採取した腫瘍間質を使用し、癌細胞性質の制御と癌化への関与を検討した。近年 in vitro で体内組織にきわめて近い組織構造を再現するオルガノイドの作製が可能となった。そこで、間質と癌細胞のオルガノイドを作製し、三次元培養系によって間質が腫瘍細胞に与える影響を検討した。さらに間質から分泌される腫瘍細胞の生物学的性格に影響を及ぼす因子、正常上皮を癌化に導く因子の候補の同定のためにマイクロアレイ・LC/MSを用いた遺伝子とタンパクの網羅的解析を行った。

オルガノイド共培養による腫瘍間質が腫瘍に与える影響の検討

口腔扁平上皮癌細胞株と間質 マトリゲル中で3D共培養

口腔扁平上皮癌細胞株と間質細胞のオルガノイドを組合せて培養し、腫瘍間質の違いが腫瘍細胞の生物学的性格(増殖能、浸潤能、遊走能、形態)に与える影響を検討する。使用する腫瘍細胞株は高浸潤癌: HSC-2、低浸潤癌: SAS、対照細胞: HaCaT 細胞を用いる。間質組織



オルガノイドを用いた腫瘍細胞と腫瘍間質の共培養モデル

は岡山大学病院手術摘出材料から高浸潤癌 10 症例、低浸潤癌 10 症例を選定して用いた。

生体内における腫瘍間質が腫瘍細胞に与える影響の解明)

間質と腫瘍細胞をオルガノイド共培養したものを頭蓋部、背部皮下に移植し、生体内における腫瘍組織の浸潤、増殖、転移への影響を組織学的に検討した。

腫瘍間質分泌因子のマイクロアレイ、LC/MS を用いた網羅的解析と同定)

腫瘍間質が産生し腫瘍細胞に影響を与えている因子の同定のため、マイクロアレイ・LC/MS を用いた遺伝子およびタンパク質の網羅的解析を行い、癌細胞および上皮細胞に影響を与える因子の候補を選定する。

#### 4. 研究成果

本研究の目的は、口腔癌の間質が癌細胞に作用して、癌の生物学的性質を変化させることの検証、および癌間質が癌の周囲の正常細胞に働きかけて癌化を引き起こす可能性を検証することである。本研究の主体である癌間質の腫瘍細胞に対する作用を明らかにするために、研究期間を通じて培養実験と病理組織学的検討を行ってきた。口腔扁平上皮癌細胞株と間質細胞の組合せによる培養、腫瘍間質の違いによる腫瘍細胞の生物学的性格（増殖能、浸潤能、遊走能、形態）に与える影響を令和 2 年から引き続いて検討した。腫瘍細胞株は高浸潤癌：HSC-2、HSC-3、低浸潤癌：SAS、対照細胞：HaCaT 細胞を用いた。間質組織は岡山大学病院手術摘出材料から高浸潤癌症例、低浸潤癌症例を選定して用いた。由来の異なる癌間質を癌細胞株と共培養し、また同複合体をマウス皮下に移植した。その結果、腫瘍組織は癌の間質の違いによって大きくその性状を変化させることが示された。培養系を用いた検討では共培養する間質細胞の違いにより癌細胞に対する遊走、増殖能が変化するのみならず、腫瘍細胞の分化度が変化することが *in vitro* で確認できた。癌細胞と間質複合体の移植実験では組織学的および免疫組織化学的検討を行い、癌細胞の増殖と分化の様相が間質細胞によって影響されることが明らかになった。移植実験系では腫瘍間質に出現する腫瘍間質特異的な細胞を同定し、腫瘍間質を特徴づける因子として CCLファミリーをはじめとするケモカインとその受容体の働き、腫瘍の生物学的性格に大きな影響を与えることを明らかにした。また腫瘍と間質のクロストークは腫瘍関連マクロファージを誘導し、腫瘍の浸潤や分化に大きな影響を与えていることを明らかにした。本年度の研究結果は、癌間質が直接的に癌の生物学的性格を調節していることを強く裏付けるものである。この研究結果は癌間質に注目した癌の治療戦略に結びつく非常に重要な成果である。本研究結果は間質により腫瘍細胞の性質の制御を行い得る可能性を示しており、腫瘍間質を腫瘍の主要な構成成分と見立てた新しい治療法の開発に繋がる。さらに、腫瘍切除時の適切な切除範囲の基準をもたらし可能性を含んでいる。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計24件（うち査読付論文 13件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 12件）

1. 著者名 中野 敬介, 長塚 仁	4. 巻 38(2)
2. 論文標題 【免疫組織化学 実践的な診断・治療方針決定のために】(第3部)腫瘍の鑑別に用いられる抗体(各臓器別)顎口腔領域	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 病理と臨床	6. 最初と最後の頁 189-191
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス 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 -
1. 著者名 Keisuke Nakano, Kiyofumi Takabatake, Hotaka Kawai, Saori Yoshida, Hatsuhiko Maeda, Toshiyuki Kawakami, Hitoshi Nagatsuka	4. 巻 5(1)
2. 論文標題 Wnt Signaling and Histological Characteristics of Odontogenic Tumors	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Diagn Pathol Open	6. 最初と最後の頁 5: 160
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4172/2476-2024.1000160	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -
1. 著者名 Haruka Omori, Keisuke Nakano, Yuki Nagata, Kiyofumi Takabatake, Hotaka Kawai, Eiki Yamachika, Hitoshi Nagatsuka and Seiji Iida	4. 巻 5(1)
2. 論文標題 Schwannoma of Floor of the Mouth: A Case Report	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Diagn Pathol Open	6. 最初と最後の頁 5: 162
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4172/2476-2024.1000162	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -
1. 著者名 Kiyofumi Takabatake, Keisuke Nakano, Hotaka Kawai, Saori Yoshida, Haruka Omori, May Wathone Oo, Shan Qiusheng, Kenichiro Uchida, Katsuaki Mishima, Hitoshi Nagatsuka	4. 巻 3(2)
2. 論文標題 Secretory Carcinoma of Salivary Gland with High-Grade Histology Arising in Hard Palate: A Case Report	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Reports	6. 最初と最後の頁 6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/reports3020006	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Hamada Mei, Ebihara Yasuhiro, Nagata Koji, Yano Mitsutake, Kogashiwa Yasunao, Nakahira Mitsuhiro, Sugasawa Masashi, Nagatsuka Hitoshi, Yasuda Masanori	4. 巻 19(4)
2. 論文標題 Podoplanin is an efficient predictor of neck lymph node metastasis in tongue squamous cell carcinoma with low tumor budding grade	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oncology Letters	6. 最初と最後の頁 2602-2608
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2020.11358	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Taha Eman, Sogawa Chiharu, Okusha Yuka, Kawai Hotaka, Oo May, Elseoudi Abdellatif, Lu Yanyin, Nagatsuka Hitoshi, Kubota Satoshi, Satoh Ayano, Okamoto Kuniaki, Eguchi Takanori	4. 巻 12
2. 論文標題 Knockout of MMP3 Weakens Solid Tumor Organoids and Cancer Extracellular Vesicles	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 1260 ~ 1260
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers12051260	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Sukegawa Shintaro, Ono Sawako, Nakano Keisuke, Takabatake Kiyofumi, Kawai Hotaka, Nagatsuka Hitoshi, Furuki Yoshihiko	4. 巻 15
2. 論文標題 Clinical study on primary screening of oral cancer and precancerous lesions by oral cytology	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Diagnostic Pathology	6. 最初と最後の頁 107
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13000-020-01027-6	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Takabatake Kiyofumi, Kawai Hotaka, Omori Haruka, Qiusheng Shan, Oo May Wathone, Sukegawa Shintaro, Nakano Keisuke, Tsujigiwa Hidetsugu, Nagatsuka Hitoshi	4. 巻 21
2. 論文標題 Impact of the Stroma on the Biological Characteristics of the Parenchyma in Oral Squamous Cell Carcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 7714 ~ 7714
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21207714	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Baba Shunichi、Akashi Takumi、Nakano Keisuke、Nagatsuka Hitoshi、Hasegawa Hiromasa、Ikeda Tohru	4. 巻 71
2. 論文標題 Homeobox transcription factor engrailed homeobox 1 is a possible diagnostic marker for adenoid cystic carcinoma and polymorphous adenocarcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pathology International	6. 最初と最後の頁 113 ~ 123
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pin.13050	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Iwanaga Joe、Ibaragi Soichiro、Nakano Keisuke、Takeshita Yohei、Tubbs R. Shane	4. 巻 154
2. 論文標題 No convincing evidence for the presence of tubarial salivary glands: A letter to the editor regarding "The tubarial salivary glands: A potential new organ at risk for radiotherapy"	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Radiotherapy and Oncology	6. 最初と最後の頁 321 ~ 322
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.radonc.2020.12.007	査読の有無 無
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Nakano Keisuke、Takabatake Kiyofumi、Kawai Hotaka、Yoshida Saori、Maeda Hatsuhiko、Kawakami Toshiyuki、Nagatsuka Hitoshi	4. 巻 20
2. 論文標題 Notch Signaling Affects Oral Neoplasm Cell Differentiation and Acquisition of Tumor-Specific Characteristics	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 1973 ~ 1973
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20081973	査読の有無 無
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Sukegawa Shintaro、Kawai Hotaka、Nakano Keisuke、Kanno Takahiro、Takabatake Kiyofumi、Nagatsuka Hitoshi、Furuki Yoshihiko	4. 巻 16
2. 論文標題 Feasible Advantage of Bioactive/Bioresorbable Devices Made of Forged Composites of Hydroxyapatite Particles and Poly-L-lactide in Alveolar Bone Augmentation: A Preliminary Study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Medical Sciences	6. 最初と最後の頁 311 ~ 317
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7150/ijms.27986	査読の有無 無
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Romano Teresita, Jammal Maria Victoria, Nakano Keisuke, Rusco Ana Garcia, Fassi Jorge Olmos, Kozuszko Silvia, Takabatake Kiyofumi, Nagatsuka Hitoshi, Missana Liliana Raquel	4. 巻 28
2. 論文標題 In Vivo Tissue Response of Endodontic Bio-ceramic Materials	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Hard Tissue Biology	6. 最初と最後の頁 1~6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2485/jhtb.28.1	査読の有無 無
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Sukegawa Shintaro, Kanno Takahiro, Yamamoto Norio, Nakano Keisuke, Takabatake Kiyofumi, Kawai Hotaka, Nagatsuka Hitoshi, Furuki Yoshihiko	4. 巻 12
2. 論文標題 Biomechanical Loading Comparison between Titanium and Unsintered Hydroxyapatite/Poly-L-Lactide Plate System for Fixation of Mandibular Subcondylar Fractures	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Materials	6. 最初と最後の頁 1557 ~ 1557
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ma12091557	査読の有無 無
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Ono Sawako, Nakano Keisuke, Takabatake Kiyofumi, Kawai Hotaka, Nagatsuka Hitoshi	4. 巻 16
2. 論文標題 Immunohistochemistry of YAP and dNp63 and survival analysis of patients bearing precancerous lesion and oral squamous cell carcinoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Medical Sciences	6. 最初と最後の頁 766 ~ 773
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7150/ijms.29995	査読の有無 無
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Yoshida Saori, Kawai Hotaka, Eguchi Takanori, Sukegawa Shintaro, Oo May Wathone, Anqi Chang, Takabatake Kiyofumi, Nakano Keisuke, Okamoto Kuniaki, Nagatsuka Hitoshi	4. 巻 8
2. 論文標題 Tumor Angiogenic Inhibition Triggered Necrosis (TAITN) in Oral Cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 761 ~ 761
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells8070761	査読の有無 無
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Takabatake Kiyofumi, Shimo Tsuyoshi, Murakami Jun, Anqi Chang, Kawai Hotaka, Yoshida Saori, Wathone Oo May, Haruka Omori, Sukegawa Shintaro, Tsujigiwa Hidetsugu, Nakano Keisuke, Nagatsuka Hitoshi	4. 巻 20
2. 論文標題 The Role of Sonic Hedgehog Signaling in the Tumor Microenvironment of Oral Squamous Cell Carcinoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 5779 ~ 5779
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20225779	査読の有無 無
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Anqi Chang, Takabatake Kiyofumi, Kawai Hotaka, Oo May, Yoshida Saori, Fujii Masae, Omori Haruka, Sukegawa Shintaro, Nakano Keisuke, Tsujigiwa Hidetsugu, Jinhua Zheng, Nagatsuka Hitoshi	4. 巻 18
2. 論文標題 Differentiation and roles of bone marrow derived cells on the tumor microenvironment of oral squamous cell carcinoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oncology Letters	6. 最初と最後の頁 6628 ~ 6638
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2019.11045	査読の有無 無
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Lee Soo Leng, Abdul Rahman Zainal Ariff, Tsujigiwa Hidetsugu, Hamada Mei, Takabatake Kiyofumi, Nakano Keisuke, Nagatsuka Hitoshi, Chong Huat Siar	4. 巻 48
2. 論文標題 An in vitro Three-Dimensional Co-Culture System for Ameloblastoma Modelling	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sains Malaysiana	6. 最初と最後の頁 1697 ~ 1706
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.17576/jsm-2019-4808-15	査読の有無 無
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Takabatake Kiyofumi, Tsujigiwa Hidetsugu, Song Yu, Matsuda Hiroyuki, Kawai Hotaka, Fujii Masae, Hamada Mei, Nakano Keisuke, Kawakami Toshiyuki, Nagatsuka Hitoshi	4. 巻 15
2. 論文標題 The Role of Bone Marrow-Derived Cells during Ectopic Bone Formation of Mouse Femoral Muscle in GFP Mouse Bone Marrow Transplantation Model	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Medical Sciences	6. 最初と最後の頁 748 ~ 757
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7150/ijms.24605	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -



1. 著者名 Yoshida Saori, Nagatsuka Hitoshi, Nakano Keisuke, Kogashiwa Yasunao, Ebihara Yasuhiro, Yano Mitsutake, Yasuda Masanori	4. 巻 15
2. 論文標題 Significance of PD-L1 Expression in Tongue Cancer Development	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Medical Sciences	6. 最初と最後の頁 1723 ~ 1730
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7150/ijms.27860	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Kawai Hotaka, Tsujigiwa Hidetsugu, Siar Chong Huat, Nakano Keisuke, Takabatake Kiyofumi, Fujii Masae, Hamada Mei, Tamamura Ryo, Nagatsuka Hitoshi	4. 巻 15
2. 論文標題 Characterization and potential roles of bone marrow-derived stromal cells in cancer development and metastasis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Medical Sciences	6. 最初と最後の頁 1406 ~ 1414
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7150/ijms.24370	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Yoshida W, Sugita Y, Isomura M, Kawai R, Kubo K, Maeda H, Ueda Y, Nakano K, Nagatsuka H, Kawakami T	4. 巻 4
2. 論文標題 Signaling Dynamics in Cell Differentiation of Pleomorphic Adenomas	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Dent Oral Health	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 中野敬介, 長塚 仁	4. 巻 36
2. 論文標題 口腔と舌可動領域の腫瘍の分類と病理	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 病理と臨床	6. 最初と最後の頁 211-215
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

〔学会発表〕 計19件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 河合 穂高, メイ・ワトウ, 辻極 秀次, 高畠 清文, 大森 悠加, 藤井 昌江, 中野 敬介, 長塚 仁
2. 発表標題 口腔癌間質細胞が骨髄由来細胞の動員に与える影響
3. 学会等名 第109回日本病理学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大森 悠加, 高畠 清文, 河合 穂高, 吉田 沙織, メイ・ワトウ, 浜田 芽衣, 中野 敬介, 長塚 仁
2. 発表標題 エナメル上皮腫開窓術の適応に関する組織学的検討
3. 学会等名 第109回日本病理学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 浜田 芽衣, 蝦原 康宏, 永田 耕治, 矢野 光剛, 小柏 靖直, 中平 光彦, 菅澤 正, 長塚 仁, 安田 政実
2. 発表標題 舌扁平上皮癌の浸潤様式(budding)におけるpodoplaninの関わり
3. 学会等名 第109回日本病理学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大森 悠加, 河合 穂高, 吉田 沙織, 藤井 昌江, 単 秋生, 高畠 清文, 中野 敬介, 長塚 仁
2. 発表標題 口腔扁平上皮癌におけるCXCR4の腫瘍血管の役割
3. 学会等名 第31回日本臨床口腔病理学会 学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 河合 穂高, メイ ワト ウ, 高畠 清文, 伏見 滋子, 稲田 靖則, 中野 敬介, 長塚仁
2. 発表標題 口腔扁平上皮癌における間質細胞が与える骨髄由来細胞の動員への影響
3. 学会等名 第31回日本臨床口腔病理学会 学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 河合穂高、辻極秀次、メイワトウ、吉田沙織、高畠清文、中野敬介、長塚 仁
2. 発表標題 動物モデルを用いた高転移臓器における転移促進的微小環境の検討
3. 学会等名 第108回日本病理学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉田沙織、河合穂高、Anqi Chang、高畠清文、浜田芽衣、藤井昌江、中野敬介、長塚 仁
2. 発表標題 口腔扁平上皮癌にけるCXCR4の腫瘍血管新生への関与
3. 学会等名 第108回日本病理学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中野敬介、河合穂高、高畠清文、吉田沙織、大森悠加、長塚 仁、川上敏行
2. 発表標題 コレステリン肉芽腫における骨髄由来免疫抑制細胞 (MDSC) の免疫組織化学的検討
3. 学会等名 第108回日本病理学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Chang Anqi、高畠清文、吉田沙織、May Wathone Oo、大森悠加、河合穂高、中野敬介、長塚 仁
2. 発表標題 口腔扁平上皮癌が作り出す腫瘍微小環境における骨髄由来細胞の役割
3. 学会等名 第108回日本病理学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 May Wathone Oo、河合穂高、吉田沙織、高畠清文、中野敬介、長塚 仁
2. 発表標題 腫瘍組織に動員される骨髄由来細胞へ腫瘍間質が及ぼす影響の検討
3. 学会等名 第108回日本病理学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉田沙織、河合穂高、May Wathone Oo、Chang Anqi、浜田芽衣、高畠清文、中野敬介、長塚 仁
2. 発表標題 CXCR4の阻害が口腔扁平上皮癌の腫瘍血管に与える影響
3. 学会等名 第108回日本病理学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 河合穂高、信長ひかり、May Wathone、吉田沙織、大森悠加、高畠清文、中野敬介、辻極秀次、長塚 仁
2. 発表標題 高転移臓器における転移促進的微小環境の性質の検討
3. 学会等名 第61回歯科基礎医学会学術大会・総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 十川千春、江口傑徳、大山和美、奥含有加、中野敬介、十川紀夫、岡元邦彰
2. 発表標題 新しい腫瘍オルガノイド多元評価システムの開発
3. 学会等名 第61回歯科基礎医学会学術大会・総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小野喜草、江口傑徳、中野敬介、河合穂高、佐々木朗
2. 発表標題 口腔扁平上皮癌診断・治療における分子シャペロンHSP90含有エクソソームの可能性
3. 学会等名 第64回日本口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 河合穂高
2. 発表標題 Investigation of the premetastasis niche's character in high metastatic organs
3. 学会等名 第4回岡山医療教育国際シンポジウム(国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 澄 文香, 阪上峻基, 浜田芽衣, 高畠清文, 長塚 仁, 辻極秀次
2. 発表標題 エナメル上腫および間質との相互作用が骨組織におよぼす影響について
3. 学会等名 硬組織再生生物学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高島清文, 河合穂高, 吉田沙織, 松田寛之, 藤井昌江, 中野敬介, 長塚仁
2. 発表標題 口腔扁平上皮癌における腫瘍間質による腫瘍実質の生物学的性格制御について
3. 学会等名 硬組織再生生物学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小野喜章, 江口傑徳, 中野敬介, 河合穂高, 佐々木朗.
2. 発表標題 口腔扁平上皮癌細胞由来EVの網羅的プロテオーム解析による腫瘍進展・転移因子の探索.
3. 学会等名 日本口腔外科学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中野敬介
2. 発表標題 口腔と舌可動域における腫瘍性病変の細胞診.
3. 学会等名 岡山県臨床細胞学会・学術集会(招待講演)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計9件

1. 著者名 中野敬介、長塚 仁	4. 発行年 2020年
2. 出版社 医歯薬出版	5. 総ページ数 862
3. 書名 口腔外科学 第4版	

1. 著者名 中野敬介	4. 発行年 2020年
2. 出版社 医歯薬出版	5. 総ページ数 120
3. 書名 口腔がん早期発見のための口腔細胞診入門 歯科医院で取り組むLBC	

1. 著者名 中野敬介、長塚 仁	4. 発行年 2020年
2. 出版社 医歯薬出版	5. 総ページ数 768
3. 書名 病理組織の見方と鑑別診断 第7版	

1. 著者名 Kiyofumi Takabatake, Tsuyoshi Shimo, Jun Murakami, Chang Anqi, Hotaka Kawai, Saori Yoshida, May Wathone Oo, Omori Haruka, Shintaro Sukegawa, Hidetsugu Tsujigiwa, Keisuke Nakano and Hitoshi Nagatsuka	4. 発行年 2020年
2. 出版社 MDPI	5. 総ページ数 161
3. 書名 Hedgehog Signaling in Organogenesis and Tumor Microenvironment	

1. 著者名 Kawakami T, Kaneko K, Takaya T, Aoki S, Muraoka R, Tomida M, Okafuji N, Shoumura M, Osuga N, Nakano K, Tsujigiwa H, Nagatsuka H.	4. 発行年 2019年
2. 出版社 IntechOpen	5. 総ページ数 148
3. 書名 Histology	

1. 著者名 Kawakami T, Kaneko K, Takaya T, Aoki S, Muraoka R, Tomida M, Okafuji N, Shoumura M, Osuga N, Nakano K, Tsujigiwa H, Nagatsuka H.	4. 発行年 2018年
2. 出版社 IntechOpen	5. 総ページ数 148
3. 書名 Histology	

1. 著者名 長塚 仁, 中野敬介	4. 発行年 2018年
2. 出版社 医歯薬出版株式会社	5. 総ページ数 359
3. 書名 新口腔病理学	

1. 著者名 長塚 仁	4. 発行年 2018年
2. 出版社 文光堂書店	5. 総ページ数 358
3. 書名 口腔病理アトラス 第3版	

1. 著者名 長塚 仁, 中野敬介	4. 発行年 2018年
2. 出版社 医歯薬出版株式会社	5. 総ページ数 562
3. 書名 カラーアトラス 病理組織の見方と鑑別診断 第6版	

〔産業財産権〕



〔その他〕

岡山大学 研究者総覧

[https://soran.cc.okayama-u.ac.jp/html/4d3759f0c41248c874506e4da22f6611\\_ja.html?k=%E4%B8%AD%E9%87%8E%E6%95%AC%E4%BB%8B](https://soran.cc.okayama-u.ac.jp/html/4d3759f0c41248c874506e4da22f6611_ja.html?k=%E4%B8%AD%E9%87%8E%E6%95%AC%E4%BB%8B)

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	長塚 仁  (Nagatsuka Hitoshi)  (70237535)	岡山大学・医歯薬学域・教授    (15301)	
研究分担者	高畠 清文  (Takabatake Kiyofumi)  (70736537)	岡山大学・医歯薬学域・助教    (15301)	
研究分担者	河合 穂高  (Kawai Hotaka)  (10803687)	岡山大学・医歯薬学域・助教    (15301)	
研究分担者	江口 傑徳  (Eguchi Takanori)  (20457229)	岡山大学・医歯薬学域・講師    (15301)	
研究分担者	辻極 秀次  (Tsujigiwa Hidetsugu)  (70335628)	岡山理科大学・理学部・教授    (35302)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	志茂 剛  (Shimo Tsuyoshi)  (40362991)	北海道医療大学・歯学部・教授     (30110)	

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