

令和 3 年 6 月 7 日現在

機関番号：15501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K09814

研究課題名(和文) 難治性口腔癌に対する鉄取り込み阻害またはフェロトーシス誘導による新規治療法の開発

研究課題名(英文) Development of novel treatment against refractory oral cancer by uptake inhibition of iron or induction of ferroptosis

研究代表者

原田 耕志 (HARADA, Koji)

山口大学・大学院医学系研究科・講師

研究者番号：60253217

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、癌細胞における鉄分含有量の制御による難治性口腔癌に対する新規治療法の開発を検討した。デフェロキサミンとアルテスネイト(Art)は、口腔扁平上皮癌細胞(OSCC)の増殖を抑制した。また、Artと既存の抗癌剤等との併用処理を行った所、Artとセツキシマブ(Cetu)の併用処理により、4HNEの発現増強とGPX4の発現減弱を介してフェロトーシスが増強され、最も効果的にOSCCの増殖を抑制した。さらに、担癌ヌードマウスにおいてもArtとCetuとの併用療法により顕著な抗腫瘍効果を認めた。ArtとCetuの併用療法の安全性は高く、有効性が期待できる治療法の一つと考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

従来の抗癌剤や分子標的薬とは異なる作用、すなわちデフェロキサミンは癌細胞の鉄の取り込みそのものを制限するもので、アルテスネイトは癌細胞の鉄分の取り込みの多さを利用してフェロトーシスという新規細胞死を誘導して選択的抗癌効果を発揮するものであり、既存の治療法では有効性が無かった難治性口腔癌に対して有効性が期待できる治療法となり得ることが確認できた。また動物実験では重篤な副作用の出現なく、既存の治療法と同以上の抗腫瘍効果が得られ、アルテスネイトと分子標的薬セタキシマブとの併用療法は、さらに安全性と有効性が期待できたため、今後の有用な治療手段の一つとして期待できる。

研究成果の概要(英文)：In the present study, we investigated the novel therapy for refractory oral cancer by the regulation of iron content in cancer cells. Deferoxamine and artesunate suppressed the proliferation of oral squamous cell carcinoma (OSCC) cells. In addition, we examined the effect of combined treatment between artesunate and existing anticancer agents. Combined treatment of artesunate and cetuximab could suppress cell proliferation markedly by inducing ferroptosis through the reduced expression of GPX4 and enhanced expression of 4HNE. In our in vivo experiment, HSC2 tumor-bearing nude mice were treated with artesunate and/or cetuximab. Tumor growth was significantly suppressed by artesunate and cetuximab combined treatment when compared to artesunate or cetuximab alone, or the control. Our findings indicate that the combination of artesunate and cetuximab might be a promising option for refractory oral cancer treatment because combined therapy artesunate and cetuximab was safe and effective.

研究分野：口腔外科

キーワード：デフェロキサミン アルテスネイト フェロトーシス セタキシマブ GPX4 4HNE 難治性口腔癌

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

手術不能で、化学療法や化学放射線療法が奏効しない切除不能進行再発口腔癌に対する治療には困難を極めている。当院消化器内科では、抗癌剤が効かない進行難治肝癌に鉄キレート剤デフェロキサミンを投与する治療法を開発し、奏効率 50% というその有効性を報告した (N Engl J Med. 2011; 365: 576-578)。我々は上記患者に口腔ケアの目的等で介入する機会があり、末期の肝癌患者に対するデフェロキサミンの有効性とその副作用の少なさを実感した。実際には肝癌の病巣とともに肺転移病巣も消失が確認されたケースもあり、症例によっては劇的な治療効果を発現していた。ただし、奏効した詳細なメカニズムが不明であり、効果予測因子の同定や早期癌への適応の有無など、解明すべき課題が残されたままである。また、肝癌細胞のみが鉄依存性が強く、細胞増殖時に多量の鉄が消費されているとは考えられない。実際、口腔癌も含めて様々な癌細胞は多くの鉄を取り込んでいる。一方、癌細胞内の過剰な鉄(2価鉄イオン)を利用して、鉄依存性の活性酸素種の発生と過酸化した脂質の蓄積によって惹起されるフェロトーシスという新たな細胞死を誘導し、癌細胞を死滅させる治療法が注目されている。すなわち、正常細胞と癌細胞を比較した場合、細胞内の鉄分含有量が大きな差異であることに着目し、鉄キレート剤の投与療法あるいはフェロトーシス誘導療法により、鉄分含有量の制御による治療法が標準治療で対応できない切除不能進行再発口腔癌に対する新規治療法の選択肢の一つとなり得る可能性が期待された。

### 2. 研究の目的

正常細胞と癌細胞の違いとして、癌細胞が鉄を多く取り込んでいることに着目し、鉄分含有量の制御による切除不能進行再発口腔癌に対する新規治療法の開発を目指す。鉄キレート剤のデフェロキサミン投与、あるいはフェロトーシス(鉄依存性の活性酸素種の発生と過酸化した脂質の蓄積によって惹起される新たな細胞死)の誘導が可能な抗マラリア薬のアルテスネイトを用いて、口腔癌細胞に対する殺細胞効果やその効果発現機構を基礎的に検討し、担癌マウスを用いて抗腫瘍効果や副作用を検索する。

### 3. 研究の方法

#### (1) 細胞

実験にはヒト口腔扁平上皮癌細胞株である HSC2、HSC3、HSC4、Ca9-22、SAS と不死化角化細胞株である HaCat を用いた。

#### (2) 細胞増殖能の検索法

細胞の増殖能は MTT assay を用いた。

#### (3) Western blot 法

培養細胞の蛋白標品は蛋白抽出用 lysis buffer で処理して、調製した。蛋白濃度は、Bradford の方法に準じたマイクロアッセイ法 (Bio-Rad) により測定した。その後、loading buffer に混和して、NuPAGE® Novex® Bis-Tris precast gels (Thermo Fisher Scientific, Inc.) を用いて、SDS-PAGE を行った。泳動標品は、PVDF 膜に、iBlot™ PVDF Transfer Stack and iBlot™ Dry Blotting System (Thermo Fisher Scientific, Inc.) を用いて電気的に転写し、この PVDF 膜を、WesternBreeze™ Blocker/Diluent Part A and B (Thermo Fisher Scientific, Inc.) を用いて調整したブロッキング液を用いて非特異的反応をブロッキングした。その後、WesternBreeze™ Blocker/Diluent Part A and B (Thermo Fisher Scientific, Inc.) を用いて調整した一次抗体希釈液で 500 倍に希釈した抗 Glutathione Peroxidase 4 (GPX4) マウスモノクロナル抗体 (abcam; Cambridge, UK)、Anti-4 Hydroxynonenal (4HNE) ウサギポリクロナル抗体 (abcam) と 4 にて一晩反応させた。続いて WesternBreeze Chromogenic Immunodetection System (Thermo Fisher scientific) を用いて、二次抗体、Chromogen と反応させることにより発色されたバンドを検出した。

#### (4) ノードマウス背部皮下腫瘍モデルを用いた抗腫瘍効果の検索法

ノードマウス背部皮下に HSC2 細胞 ( $1 \times 10^6$  cells) を移植して作成した HSC2 腫瘍に対して、アルテスネイト (100mg/kg/日, 7回/週) を腹腔内投与あるいは腫瘍周囲に局所注射を行い、未処理対照群と抗腫瘍効果を検索し、併せて体重の変化も検索した。その後残存腫瘍を切除し、ホルマリン固定、パラフィンブロックを作成し、以降の検討に用いた。また同様に作成した HSC2 腫瘍に対して、アルテスネイト (100mg/kg/日, 7回/週) および Cetuximab (20mg/kg/日, 2回/週) をそれぞれ単独あるいは併用にて 3 週間腹腔内投与を行い、抗腫瘍効果ならびに体重の変化を検索した。

#### (5) HE 染色

通法に従いキシレンにて脱パラフィン後、100%エタノールを用いて脱キシレンおよび 95%~70%エタノールを用いて浸水性処理を行い、水洗後にヘマトキシレン染色液 4 分処理、水洗後エオジン染色液 2 分処理し、70%エタノール、95%エタノール、100%エタノールを用いて脱水処理を行い、キシレンで透徹後に封入し、顕微鏡で観察を行った。

#### (6) 免疫組織染色法

パラフィン包埋ブロックより作製した 4 μm の組織切片は、通法に従い脱パラフィン後、マイクロウエーブ [0.1M クエン酸水溶液 (pH 6.0) 中にて 500W, 5 分間処理] を用いて抗原賦活化を行い、ダコ ENVISION キット /HRP (DAB) (DAKO, Glostrup, Denmark) を用いて酵素抗体間接法にて染色した。一次抗体として、抗 Glutathione Peroxidase 4 (GPX4) マウスモノクロナル抗体 (abcam; Cambridge, UK)、抗 Glutathione マウスモノクロナル抗体 (abcam)、抗 Transferrin receptor ウサギポリクロナル

抗体 (Bioss; Boston, MA, USA)、抗 HIF1AN ウサギポリクロナル抗体 (Proteintech; Rosemont, IL, USA)、Anti-4 Hydroxynonenal (4HNE) ウサギポリクロナル抗体 (abcam) をそれぞれ PBS(-) により 100 倍希釈して使用した。

#### (7) 統計学的解析

統計学的解析には Statview 5.1(Avacus, NC, USA) を使用した。各群間での差の検定には Mann-Whitneys U test を用い、P 値が 0.05 未満のものを有意差ありとした。

#### 4. 研究成果

デフェロキサミン (12.5 - 200  $\mu\text{g/ml}$ ) の HSC2 細胞、HSC3 細胞、HSC4 細胞、Ca9-22 細胞、SAS 細胞、HaCat 細胞に対する 48 時間処理時点での細胞増殖抑制効果は、HSC2 細胞に対しては効果が乏しいものの (図 1) HSC3 細胞、HSC4 細胞、Ca9-22 細胞、SAS 細胞に対しては効果が顕著であった (図 2~5) ただし、デフェロキサミンは正常細胞である HaCat 細胞に対しても細胞増殖抑制効果を発現した (図 6)。具体的には、デフェロキサミン (100  $\mu\text{g/ml}$ ) の 48 時間処理時点での細胞の生存率は、未処理対象を 100% とした場合、それぞれ HSC2 細胞で約 77%、HSC3 細胞で約 42%、HSC4 細胞で約 25%、Ca9-22 細胞で約 45%、SAS 細胞で約 39%、HaCat 細胞で約 55% であり、HSC4 細胞が最もデフェロキサミンに対する感受性が高く、次に SAS 細胞がデフェロキサミンに対する感受性が高く、HSC2 細胞が最もデフェロキサミンに対する感受性が低かった。なお、正常細胞の HaCat 細胞と比較すると、HSC2 細胞以外の癌細胞株である HSC3 細胞、HSC4 細胞、Ca9-22 細胞、SAS 細胞はデフェロキサミンに対する感受性は大きく、有用な抗癌効果が期待できた。

一方、アルテスネイト (0.0625 - 64  $\mu\text{g/ml}$ ) の HSC2 細胞、HSC3 細胞、HSC4 細胞、Ca9-22 細胞、SAS 細胞、HaCat 細胞に対する細胞増殖抑制効果は、多少バラツキは認められるものの、ほぼ濃度依存性であった (図 7~12)。具体的には、アルテスネイト (32  $\mu\text{g/ml}$ ) の 48 時間処理時点での細胞の生存率は、未処理対象を 100% とした場合、それぞれ HSC2 細胞で約 37%、HSC3 細胞で約 75%、HSC4 細胞で約 25%、Ca9-22 細胞で約 39%、SAS 細胞で約 23%、HaCat 細胞で約 15% であり、アルテスネイトに対する感受性は SAS 細胞、HSC4 細胞で特に顕著であり、HSC2 細胞や Ca9-22 細胞では中等度であり、また逆に HSC3 細胞では低く、抵抗性を示した。また、正常細胞である HaCat 細胞に対しても顕著な細胞増殖抑制効果を示した (図 12)。なお、アルテスネイトの HaCat 細胞に対する細胞増殖抑制効果はデフェロキサミンの HaCat 細胞に対するものよりさらに顕著であったため、in vivo での副作用の程度も確認すべきと考えられた。

そこで、ヌードマウス背部皮下 HSC2 腫瘍に対して、アルテスネイト (100mg/kg/日, 7 回/週) を腹腔内投与あるいは腫瘍周囲に局所注射を行い、未処理対照群と抗腫瘍効果を検索するとともに、体重の変化も検索した。その結果、アルテスネイトの腫瘍周囲への局所注射では投与後 9 日目から、アルテスネイトの腹腔内投与では投与後 12 日目から、未処理対照群と比較して有意な抗腫瘍効果が観察され、さらに投与後 21 日目ではアルテスネイトの腹腔内投与よりアルテスネイトの腫瘍周囲への局所注射により、有意な抗腫瘍効果が確認できた (図 13)。また、体重変化を検索した所、未処理対照群、腹腔内投与群、腫瘍周囲への局所注射群の 3 群間で有意差を認めなかった (図 14)。なお、体重だけでなく皮膚の色調や皮膚表面の所見にも 3 群間で明らかな差異を認めず、上述したアルテスネイトによる正常細胞へのダメージはヌードマウス背部皮下モデルにおいては見られなかった。

次に、ヌードマウス皮下残存腫瘍を切除し、ホルマリン固定、パラフィンブロックを作成し、HE 染色並びに Glutathione Peroxidase 4 (GPX4)、Glutathione、Transferrin receptor、HIF1AN、4 Hydroxynonenal (4HNE) の発現を免疫組織化学染色にて検討した。HE 染色では未処理対照群と比較して、アルテスネイトの腹腔内投与群・腫瘍周囲への局所注射群では HSC2 腫瘍細胞の核が縮小し、細胞質も円形に萎縮し、腫瘍細胞が死滅しているエオジン好性の部位が数多く認められた (図 15)。同部を中心に Glutathione Peroxidase 4 (GPX4) の発現は顕著に減弱し、Glutathione の発現はやや減弱し、Transferrin receptor の発現には顕著な差異を認めず、HIF1AN の発現はやや増強し、4 Hydroxynonenal (4HNE) の発現は軽度ながら増強を示した (図 15、16)。上述の発現変化から、過酸化した脂質の蓄積を伴う細胞死が惹起されている可能性が示唆されるため、アルテスネイト投与により HSC2 腫瘍においてフェロトーシスが誘導されている可能性が考えられた。またヌードマウス背部皮下モデルにおけるアルテスネイトの腫瘍周囲への局所注射による抗腫瘍効果の程度は、抗癌剤投与に匹敵するレベルであり、副作用を認めないことから、レスポナーの腫瘍に対しては有用性が期待される結果であった。

次に、難治性口腔癌に対する治療戦略の開発を視野に入れて、フェロトーシス誘導が可能なアルテスネイトと、口腔癌治療に適応のある既存の抗癌剤等との併用療法を検討した。すなわち、アルテスネイトと、5-fluorouracil (5-FU)、Cetuximab (Cetu)、Cisplatin (CDDP) あるいは Docetaxel (DOC) との併用処理による細胞増殖抑制効果を検索した。In vitro での検討結果としては、何の薬剤もアルテスネイトの good partner となる可能性が高いと考えられた。具体的には、HSC2 細胞においてはアルテスネイト (2  $\mu\text{g/ml}$ ) と各薬剤 5-fluorouracil (1  $\mu\text{g/ml}$ )、Cetuximab (1  $\mu\text{g/ml}$ )、Cisplatin (4  $\mu\text{g/ml}$ )、Docetaxel (1 ng/ml) をそれぞれ単独、sequential、併用処理を行った所、48 時間処理時点での細胞の生存率は、未処理対象を 100% とした場合、5-FU との併用で約 20%、Cetu との併用で約 30%、CDDP との併用で約 20%、DOC との併用で約 28% であり、アルテスネイトは、5-FU および CDDP との併用効果が高いものの、何の薬剤もアルテスネイトの good partner になり得ると考えられた (図 17)。また、同様に HSC3 細胞においてはアルテスネイト (2  $\mu\text{g/ml}$ ) と各薬剤 5-fluorouracil (1  $\mu\text{g/ml}$ )、Cetuximab (1  $\mu\text{g/ml}$ )、Cisplatin (1  $\mu\text{g/ml}$ )、Docetaxel (0.5 ng/ml) をそれぞれ単独、sequential、併用処理を行った所、未処理対象を 100% とした場合、5-FU との併用で約 38%、Cetu と

の併用で約 40%、CDDP との併用で約 39%、DOC との併用で約 35%であり、アルテスネイトは、DOC との併用効果が高いものの、何の薬剤もアルテスネイトの good partner になり得ると考えられた(図 18)。同様に HSC4 細胞においてはアルテスネイト (2 µg/ml) と各薬剤 5-fluorouracil (1 µg/ml)、Cetuximab (1 µg/ml)、Cisplatin (1 µg/ml)、Docetaxel (0.5 ng/ml)をそれぞれ単独、sequential、併用処理を行った所、未処理対象を 100%とした場合、5-FU との併用で約 28%、Cetu との併用で約 30%、CDDP との併用で約 32%、DOC との併用で約 38%であり、アルテスネイトは、5-FU、Cetu、CDDP との併用効果が高く、DOC との併用効果に乏しかったが、何の薬剤もアルテスネイトの good partner になり得ると考えられた(図 19)。すなわち、未処理対象と比較した場合、アルテスネイトと各薬剤との併用処理が、単剤処理や sequential 処理された場合より最も細胞増殖抑制効果が高く、多少のバラツキはあるものの、各薬剤間に顕著な差異は見られなかった。さらに、各薬剤単剤処理による細胞の生存率を 100%とした場合に、それぞれアルテスネイト(2 µg/ml)と併用処理された際の細胞生存率を比較すると、HSC2 細胞においては 5-FU との併用で約 57%、Cetu との併用で約 48%、CDDP との併用で約 56%、DOC との併用で約 61%であり、アルテスネイトは、Cetu との併用効果が高く、HSC3 細胞においては 5-FU との併用で約 89%、Cetu との併用で約 71%、CDDP との併用で約 133%、DOC との併用で約 117%であり、アルテスネイトは、Cetu との併用効果が高く、CDDP や DOC との併用効果はマイナスとなっており、HSC4 細胞においては 5-FU との併用で約 67%、Cetu との併用で約 52%、CDDP との併用で約 76%、DOC との併用で約 91%であり、アルテスネイトは、Cetu との併用効果が高かった。未処理対象との比較では何の薬剤もアルテスネイトの good partner になり得ると考えられたが、各薬剤単剤の細胞増殖抑制効果が、アルテスネイトと併用された際に増強されているか否かを検討すると、アルテスネイトと Cetu との併用処理が最も効果的であったことから、アルテスネイトの best partner は Cetu と考えられた(図 17~19)。

続いて、上記のアルテスネイトと各薬剤との併用療法が、効果的なフェロトシス誘導につながる可能性があるか否か、Glutathione Peroxidase 4 (GPX4)ならびに 4 Hydroxynonenal (4HNE)の発現への影響を Western blot を用いて検討した。HSC2 細胞においては、GPX4 発現の減弱は多くの処理条件で認められたが、5-FU とアルテスネイト同時併用処理ならびに Cetu とアルテスネイト同時併用処理において極めて顕著であった。一方、4HNE 発現の増強は、Cetu とアルテスネイト同時併用処理において極めて顕著であった(図 20)。すなわちフェロトシス誘導の点でもアルテスネイトの best partner は Cetu である可能性が考えられた。

そこで、ヌードマウス背部皮下 HSC2 腫瘍に対するアルテスネイトと Cetu の併用療法を検討した。上述のようにアルテスネイトは、腹腔内投与より腫瘍周囲への局所注射の方が、抗腫瘍効果が高かったため(図 13)、アルテスネイト(100mg/kg/日、7回/週)を腫瘍周囲に局所注射を行い、Cetu(20mg/kg/日、2回/週)を腹腔内投与し、それぞれ単独あるいは併用治療を行い、未処理対照群と共に、抗腫瘍効果ならびに体重の変化を検索した。その結果、Cetu 単独治療では投与後 12 日目から、アルテスネイトの腫瘍周囲への局所注射では投与後 9 日目から、アルテスネイトと Cetu の併用療法では投与後 9 日目から、未処理対照群と比較して有意な抗腫瘍効果が認められ、さらに投与後 18 日目以降では、アルテスネイトの腫瘍周囲への局所注射より、アルテスネイトと Cetu の併用療法が、有意な抗腫瘍効果を発現した(図 21)。また、体重変化を検索した所、未処理対照群、Cetu 腹腔内投与群、アルテスネイト腫瘍周囲への局所注射群、アルテスネイトと Cetu の併用療法群の 4 群間で有意差を認めなかった(図 22)。

図1

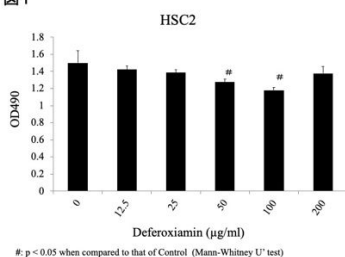


図2

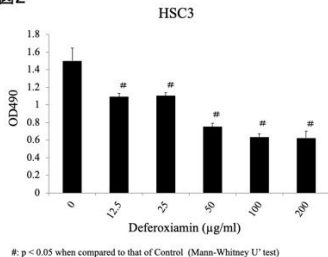


図3

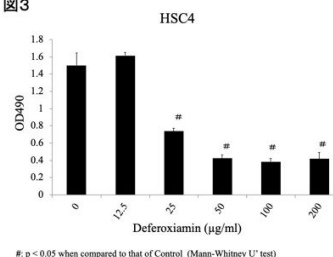


図4

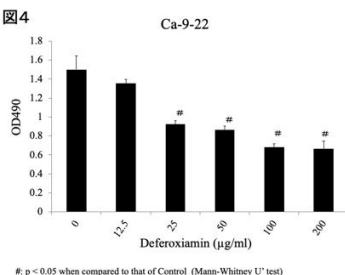


図5

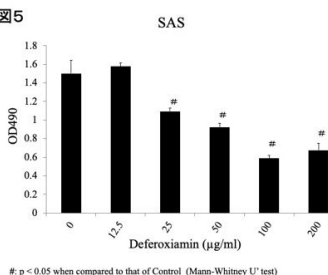
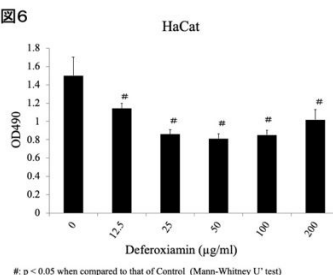
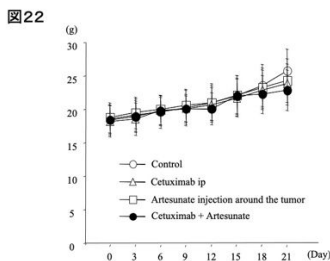
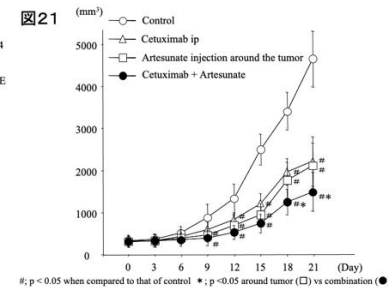
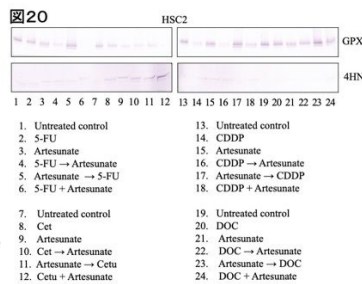
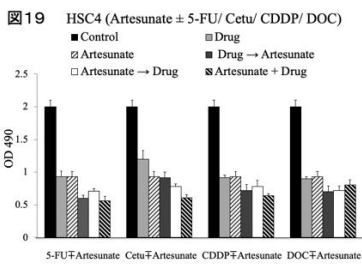
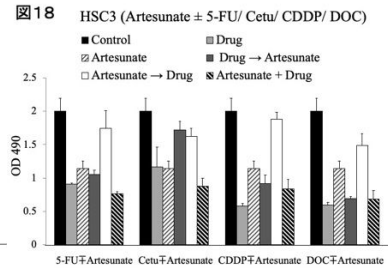
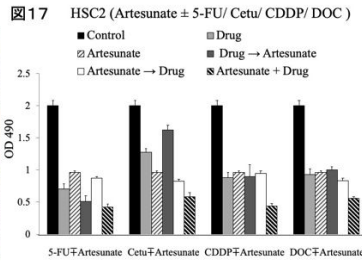
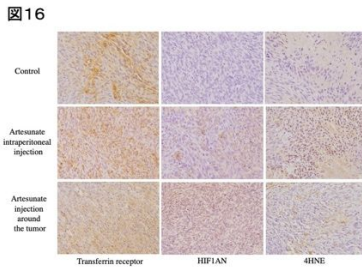
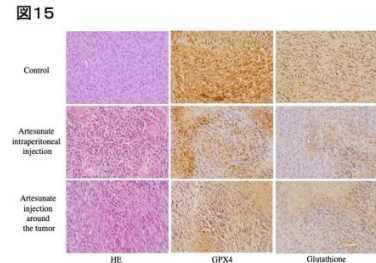
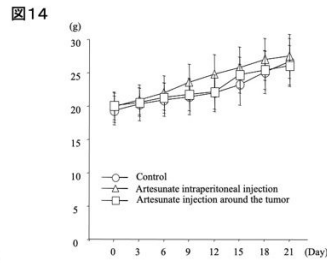
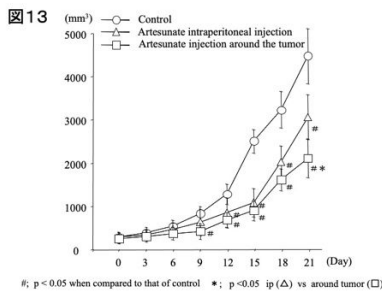
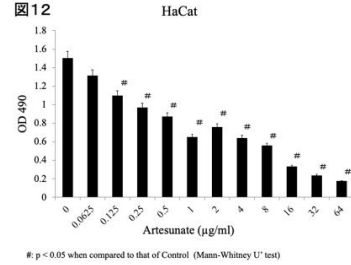
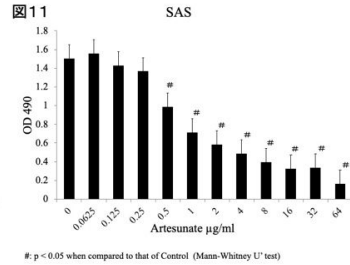
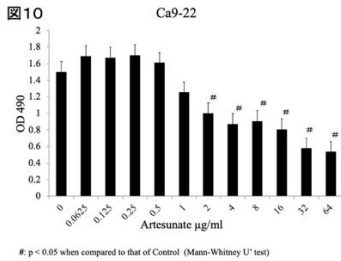
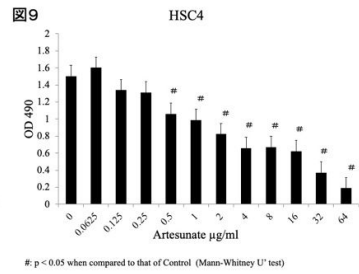
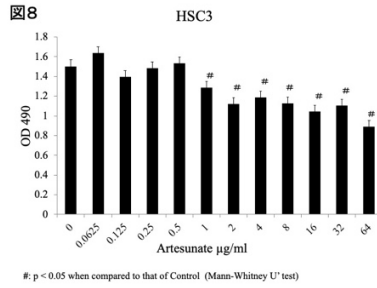
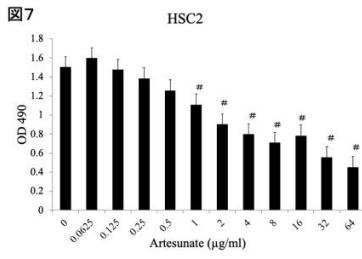


図6





## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Koji Harada, Takanori Takenawa, Tarannum Ferdous, Yoichi Mizukami, Katsuaki Mishima	4. 巻 13
2. 論文標題 Elemental diet directly affects chemotherapy-induced dermatitis and raw wound areas	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Mol Clin Oncol	6. 最初と最後の頁 209-215
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/mco.2020.2050.	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 -
1. 著者名 Koji Harada, Daisuke Nakashima, Yumiko Nagao, Isao Hidaka, Isao Sakaida and Katsuaki Mishima	4. 巻 17
2. 論文標題 Treatment of refractory oral lichen planus using direct antiviral agents in a patient with chronic hepatitis C: A case report	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oral Science International	6. 最初と最後の頁 213-217
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 -
1. 著者名 Takahiro Hisano, Dan Cui, Koji Harada, Tokuhiko Kimura, Katsuaki Mishima, Eiji Ikeda	4. 巻 66
2. 論文標題 Overexpression of Runt-Related Transcription Factor-1 at Invasive Front in Oral Squamous Cell Carcinoma is Associated with Lymph Node Metastasis and Poor Prognosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Bull Yamaguchi Med Sch	6. 最初と最後の頁 15-27
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 -
1. 著者名 Koji Harada, Tarannum Ferdous, Haruyasu Minami and Katsuaki Mishima	4. 巻 10
2. 論文標題 Prognostic significance of FOXM1 in oral squamous cell carcinoma patients treated by docetaxel-containing regimens.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Mol Clin Oncol.	6. 最初と最後の頁 29-36
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/mco.2018.1770.	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 Koji Harada, Haruyasu Minami, Tarannum Ferdous, Yoshiaki Kato, Hirotsugu Umeda, Daiju Horinaga, Kenichiro Uchida, Sung Chul Park, Hideki Hanazawa, Shotaro Takahashi, Misaki Ohta, Hiromi Matsumoto, Junko Maruta, Hiromi Kakutani, Sanae Aritomi, Keiko Shibuya, Katsuaki Mishima	4. 巻 10
2. 論文標題 The Elemental elemental diet for against chemoradiotherapy-induced oral mucositis: a prospective study in patients with oral squamous cell carcinoma.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Mol Clin Oncol.	6. 最初と最後の頁 159-167
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/mco.2018.1769.	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 Koji Harada, Tarannum Ferdous, Yoich Mizukami and Katsuaki Mishima	4. 巻 40
2. 論文標題 Elemental diet inhibits pro-inflammatory cytokine production in keratinocytes through the suppression of NF- B activation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncol Rep.	6. 最初と最後の頁 361-368
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/or.2018.6440.	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 -

1. 著者名 Koji Harada, Tarannum Ferdous and Yoshiya Ueyama	4. 巻 18
2. 論文標題 PD-L1 expression in malignant salivary gland tumors	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 BMC Cancer	6. 最初と最後の頁 156
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12885-018-4069-3.	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 Ryota Yamanouchi, Koji Harada, Tarannum Ferdous and Yoshiya Ueyama	4. 巻 8
2. 論文標題 Low carbonyl reductase 1 expression is associated with poor prognosis in patients with oral squamous cell carcinoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Mol Clin Oncol.	6. 最初と最後の頁 400-406
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/mco.2018.1548.	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 Koji Harada, Trarannum Ferdous, Kenji Watanabe, Yoichi Mizukami, Katsuaki Mishima.	4. 巻 45
2. 論文標題 Effects of an elemental diet, Elental, may differ between healthy oral cells and oral cancer cells.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Oncol Rep.	6. 最初と最後の頁 738-751
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/or.2020.7896.	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 -

1. 著者名 Soichiro Fukuda, Shunsuke Ito, Jun Nishikawa, Tatsuya Takagi, Naoto Kubota, Ken-Ichiro Otsuyama, Hidehiro Tsuneoka, Junzo Nojima, Koji Harada, Katsuaki Mishima, Yutaka Suehiro, Takahiro Yamasaki, Isao Sakaida	4. 巻 9
2. 論文標題 Deep Ultraviolet Light-Emitting Diode Light Therapy for Fusobacterium nucleatum.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Microorganisms	6. 最初と最後の頁 430-430
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/microorganisms9020430.	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 Yasutaka Itashiki, Koji Harada, Takanori Takenawa, Tarannum Ferdous, Yoshiya Ueyama, Katsuaki Mishima	4. 巻 in press
2. 論文標題 Antitumor effects of bevacizumab in combination with fluoropyrimidine drugs on human oral squamous cell carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Oncol Lett.	6. 最初と最後の頁 in press
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15件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 原田耕志、藤原里依子、竹縄隆徳、梅田浩嗣、堀永大樹、内田堅一郎、山内良太、三島克章
2. 発表標題 ヒト口腔扁平上皮癌におけるSCCA発現の臨床的意義の検討 SCCA1/A2とSCCA2 との比較
3. 学会等名 第73回NPO法人日本口腔科学会学術集会
4. 発表年 2019年



1. 発表者名 原田耕志、藤原里依子、久野高博、村上尚子、木村智子、清水香織、三島克章
2. 発表標題 口腔癌治療における成分栄養剤エレンタールの効果とそのメカニズムに関する基礎的検討
3. 学会等名 第16回日本口腔ケア学会総会・学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 原田 耕志、藤原 里依子、加藤 芳明、久野 高博、清水 香織、水上 洋一、 三島 克章
2. 発表標題 口腔癌治療における成分栄養剤エレンタールの効果とそのメカニズムの検討
3. 学会等名 第12回JSPEN中国支部学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Koji Harada, Rieko Fujiwara, Takahiro Hisano, Takanori Takenawa, Katsuaki Mishima
2. 発表標題 Basic investigation on the mechanisms of elemental diet Elental in oral cancer treatment.
3. 学会等名 41st ESPEN Congress ( 国際学会 )
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takanori Takenawa, Koji Harada, Rieko Fujiwara, Takahiro Hisano, Katsuaki Mishima
2. 発表標題 Possibility of direct effect of elemental diet Elental on chemotherapy-induced oral mucositis.
3. 学会等名 41st ESPEN Congress ( 国際学会 )
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 久野高博、原田耕志、藤原里依子、三島克章
2. 発表標題 口腔扁平上皮癌の浸潤先端部における RUNX1 過剰発現の臨床的有用性
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 内田堅一郎、竹縄隆徳、梅田浩嗣、堀永大樹、原田耕志、三島克章
2. 発表標題 早期口腔癌症例に対する CT Lymphography を用いたセンチネルリンパ節生検の検討
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 原田 耕志、加藤 芳明、南 晴康、清水 香織、木村 智子、村上 尚子、三島 克章
2. 発表標題 口腔癌化学放射線療法における成分栄養剤エレンタールの有用性に関する基礎的検討
3. 学会等名 第15回日本口腔ケア学会総会・学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 清水 香織、原田 耕志、木村 智子、村上 尚子、三島 克章
2. 発表標題 当科で口腔ケアを行った骨吸収抑制静注薬投与患者の現状
3. 学会等名 第15回日本口腔ケア学会総会・学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 原田 耕志、山内 良太、梅田 浩嗣、竹縄 隆徳、三島 克章
2. 発表標題 ヒト口腔扁平上皮癌の浸潤・転移能獲得につながる因子Tropomyosin 1の同定とその機能解析および臨床的意義の検討
3. 学会等名 第72回NPO法人日本口腔科学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 藤原 里依子、原田 耕志、梅田 浩嗣、堀永 大樹、内田 堅一郎、三島 克章
2. 発表標題 ヒト口腔扁平上皮癌におけるEpCAMの発現とその臨床的意義
3. 学会等名 第47回日本口腔外科学会地方会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Koji Harada, Tarannum Ferdous, Yoshiaki Kato, Hirotsugu Umeda, Daiju Horinaga, Kenichiro Uchida, SungChul Park, Hideki Hanazawa, Shotaro Takahashi, Misaki Ohta, Hiromi Matsumoto, Junko Maruta, Hiromi Kakutani, Keiko Shibuya, Katsuaki Mishima
2. 発表標題 Elemental diet Elemental against chemoradiotherapy-induced oral mucositis: a prospective study in patients with oral squamous cell carcinoma
3. 学会等名 第56回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 原田 耕志、藤原 里依子、竹縄 隆徳、梅田 浩嗣、三島 克章
2. 発表標題 口腔癌治療における成分栄養剤エレンタールの効果とその機序
3. 学会等名 第63回日本口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 藤原 里依子、原田 耕志、梅田 浩嗣、堀永 大樹、内田 堅一郎、三島 克章
2. 発表標題 ヒト口腔扁平上皮癌におけるEpCAM発現の検討
3. 学会等名 第63回日本口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Koji Harada, Rieko Fujiwara, Tarannum Ferdous, Hirotsugu Umeda, Daijyu Horinaga, Kenichiro Uchida, Katsuaki Mishima
2. 発表標題 EpCAM expression is associated with poor prognosis in patients with oral squamous cell carcinoma
3. 学会等名 第13回アジア口腔顎顔面外科学会（国際学会）
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

歯科口腔外科 <a href="http://ds.cc.yamaguchi-u.ac.jp/~oms0/">http://ds.cc.yamaguchi-u.ac.jp/~oms0/</a>
---

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

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
---------	---------