

令和 6 年 6 月 25 日現在

機関番号：31602

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2023

課題番号：19K10074

研究課題名（和文）がん組織の不均一性における酸性細胞外pHの役割

研究課題名（英文）Role of extracellular acidity on tumor heterogeneity

研究代表者

加藤 靖正（Kato, Yasumasa）

奥羽大学・歯学部・教授

研究者番号：50214408

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：がん組織内の細胞外環境が酸性を示すことは好気性解糖またはワールブルグ効果としてよく知られている。しかし、酸性細胞外 pH ががん細胞の細胞形質に及ぼす影響についての理解は限定的である。我々は、がん細胞自身が生成する酸性細胞外環境ががん細胞自身にフィードバックし、がん組織内の不均一性に寄与することを明らかにすることを目的とした。その結果、がん細胞の形質は、酸性細胞外 pH の強度や曝露時間に大きく影響をうけることが明らかとなり、がん組織の不均一性に寄与していることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

がん細胞の悪性化メカニズムにがん細胞自身が形成する酸性環境が重要な環境因子として働き、その酸度や曝露時間によりがん細胞の形質が変化することが明らかとなり、がん組織の不均一性を誘導することに寄与していること、この形質変化は、ある特定のがんの種類というよりはむしろ普遍性があるということ、そしてその普遍性は、がんのアルカリ化療法の有用性を理解する根拠となり得ることが提示でき、今後のがん治療に貢献できるものと考えられる。

研究成果の概要（英文）：The extracellular environment in cancer tissues is well known to be acidic, a phenomenon known as aerobic glycolysis or the Warburg effect. However, understanding of the impact of acidic extracellular pH on tumor heterogeneity is limited. We sought to clarify whether the acidic extracellular environment generated by cancer cells themselves feeds back on the cancer cells themselves and contributes to heterogeneity within cancer tissues. The results showed that cancer cell characteristics are significantly affected by the strength and exposure time of the acidic extracellular pH, contributing to the heterogeneity of cancer tissues.

研究分野：がんの転移

キーワード：酸性環境

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

がん組織の細胞外 pH (pHe) が酸性を示すことは古くから知られている。このメカニズムとして古くは Warburg 効果として知られている好氣的糖代謝が主体であるが、二酸化炭素の放出なども相まって酸性環境は形成されている。このような酸性環境は、がん細胞自身にフィードバックされて刺激を受けており、転移能獲得に寄与していることを明らかにしてきた。酸性環境は、酸度や曝露時間によっても細胞への影響は異なるため、がん組織内の不均一性に寄与していることが示唆された。

2. 研究の目的

原発巣においてがん細胞は長期に渡り酸性細胞外 pH に曝露されており、影響を得て転移性を獲得した一部のがん細胞が原発巣を離脱すると考えられ、原発巣内では微小環境として曝露される酸度や時間に応じてがん細胞はさまざまな影響を受け、がん組織内の不均一性に寄与していると考えた。本研究ではその可能性について検討した。

3. 研究の方法

マウス B16-BL6 メラノーマ細胞、低転移性マウスLewis肺癌細胞、SKVCR (ヒト卵巣癌細胞)、CA9-22 (ヒト口腔癌細胞) を用いた。酸性 pH 耐性株は、段階的に酸性 pH 馴化させ、pH 6.2 まで増殖可能な細胞として樹立した。メタボローム解析には細胞を酸性 pH に 24 時間作用させたのち解析に供した。遺伝子発現の変化は、RT-qPCR にて検討した。

4. 研究成果

(1) 酸性細胞外 pH 耐性株の樹立とその性状

SKVCR、低転移性Lewis肺癌細胞を用い、段階的に酸性 pH 馴化させ、pH6.2 まで増殖可能な細胞 (CA9-22-A、SKVCR-A、LLCm1A) を樹立し検討した。SKVCR 細胞と SKVCR-A 細胞の性質について検討をしたところ、SKVCR 細胞は、一過性の酸性 pH 刺激によりアディポネクチン遺伝子発現が促進された。また PPAR γ 遺伝子発現レベルには変化が見られなかったものの、標的遺伝子である OLR1 遺伝子発現が有意に誘導された。一方、SKVCR-A 細胞は中性 pH 環境下においても高い C/EBP β 発現と Oil Red O 陽性率が示された。これらのことにより、原発巣内で酸性 pH に長期に曝露されることで、脂肪細胞様性質を獲得することを示している。一方、低転移性Lewis肺癌細胞株より酸性 pH 耐性株を樹立したところ、転移性が上昇していることが明かにされ、この事象は、転移性の異なる不均一な集団から酸性 pH で培養することにより高転移性細胞が選択されたというよりは、むしろ低転移性細胞が高転移性細胞へ変化したことを示唆しており、腫瘍内のがん細胞の不均一性に細胞外 pH 重要であることを示唆している。

(2) 酸性 pH 馴化株の代謝変化

卵巣癌細胞株 SKOV3 細胞とその酸性 pH 馴化株 SKOV3A 細胞、また、口腔扁平上皮癌細胞株 Ca9-22 細胞とその酸性 pH 馴化株 Ca9-22A 細胞をそれぞれ pH 7.4 で培養し、pH 6.5 で 24 時間作用させてメタボローム解析を行った。その結果、pH 7.4 での親株を基準とした代謝産物の増減については、癌細胞の由来による差異は認められなかった。pH 7.4 での培養では SKOV3 も Ca9-22 細胞共に、酸性 pH 馴化株との比較では明確な違いは見られなかった。一方、それぞれの細胞を pH 6.5 で 24 時間処理すると、解糖系は代謝産物の亢進が見られた。シトルリンやオルニチンは、親株よりも酸性 pH 馴化株で高く、親株と酸性 pH 馴化株共に pH 6.5 処理により上昇した。その他の代謝系では、親株と酸性 pH 馴化株で大きな差異はなく、pH 6.5 処理で低下した。pH 6.5 での処理による解糖系の亢進に対応して、グリコーゲン合成は pH 6.5 での処理により低下した。ピルビン酸デヒドロゲナーゼキナーゼ 1 (PDK1) の活性化によるピルビン酸デヒドロゲナーゼ活性阻害に起因するアセチ

ル CoA への代謝は全ての条件下で低下しており、グルコースのほとんどは好氣的解糖により乳酸へ代謝されているが、面白いことに、クエン酸やオキサロ酢酸の代謝産物レベルはアセチル CoA レベルより 300 倍 ~ 600 倍を示した。ミトコンドリア内のクエン酸は、トランスポーターを利用してミトコンドリア外へ移動すると、アセチル CoA とオキサロ酢酸へ代謝され、アセチル CoA は脂肪酸合成に利用されることが明らかとなっている。酸性 pH により脂肪滴の増加が観察されていた現象として、クエン酸から脂肪酸合成に利用されている可能性が示唆された。

メタボローム解析の結果では酸性 pH に順化した細胞は、アセチル CoA から脂肪酸の合成が活発であることを示していた。そこで、卵巣がん由来 OV90 細胞と SKOV3 細胞とそれぞれ酸性 pH 耐性株 (OV90A、SKOV3A) を作成し、脂肪細胞分化関連遺伝子の発現変化について検討した。C/EBP α 遺伝子発現は、酸性 pH 順化株 2 株で親株よりも低下していた。逆に FABP4 発現は、酸性 pH 順化株 2 株で親株よりも上昇していた。PPAR γ 2 発現は OV90 よりも OV90A 細胞で上昇していたが、SKOV3 細胞、SKOV3A 細胞ではほとんど発現していなかった。各細胞を一過性に酸性 pH 刺激を行うと、各遺伝子発現は変化しないかまたは低下した。これまでに C/EBP α は卵巣がんでの生存、増殖、上皮間葉系移行、転移を抑制するとの報告や、FABP4 の発現上昇は ferroptosis を抑制、PRKAY2 はがん部で発現が上昇あるいはタンパク質の半減期が延長するなどの報告があり、酸性環境への馴化がこれらの遺伝子は限りに関与することが示唆された。また、一過性の酸性環境に対する反応と、酸性 pH への馴化は逆の反応を示したことから、この酸性 pH に対する反応性の違いが、がん組織内での不均一性に貢献しているものと考えられた。

(3) SPARC 発現に関わる AP-1 の役割

細胞外マトリックスである SPARC (オステオネクチン) が酸性 pH シグナルへの関与において興味ある知見を得た。SPARC は骨髄間葉系細胞において、脂肪細胞への分化を抑制することによって、骨芽細胞分化へコミットさせた。この作用は、細胞外に放出された SPARC のみで観察された。骨髄間質細胞を SPARC で刺激すると AP-1 活性が低下したが、30%程度の活性は維持された。リコンビナントの SPARC と c-Fos が直接結合することが無細胞系で確認された。従って SPARC は c-Fos のデコイカウンターパートとして機能していると考えられた。骨髄間質細胞では、SPARC は他の FOS 関連因子である Fra-1 や Fra-2、 Δ FosB には結合せず、これらが AP-1 を構成する比率を維持させていたと考えられた。これらのことから、がん細胞が分泌する SPARC は骨髄間質細胞の脂肪細胞分化への抑制を介して造骨性骨転移に関与していることが示唆された。一方、SPARC を高発現している B16-BL6 メラノーマ細胞は、酸性 pH により MMP9 が誘導されたが、その機構には NF- κ B の活性化が主体で、AP-1 は関与しなかった。ホルボルエステルで AP-1 を活性化させても MMP9 は誘導されなかった。他の研究結果では酸性 pH による AP-1 の活性化も報告されていることから、SPARC は酸性環境下での転写制御に関与することが示唆され、がんの不均一性に寄与していることが示唆された。

(4) 高転移性マウス B16-BL6 メラノーマにおける酸性 pH による遺伝子発現辺パターンについての検討

B16-BL6 細胞の酸性 pH (mild acidosis として pH 6.8、severe acidosis として pH 5.9) により発現が変動する遺伝子パターンの特性について、cDNA マイクロアレイで解析し、NCBI

に登録されている Public データと比較した。まず、マウスメラノーマ自然発生モデルにおいて報告された原発巣と転移巣あるいは、末梢循環腫瘍細胞 (CTC / Circulating Tumor Cells) との発現パターン (GSE52031) と比較した。期待に反して転移巣で変化する遺伝子発現パターンと、mild、severe 問わず酸性 pH に反応する遺伝子パターンとの間の相関性が低いことが分かった。また、CTC との発現パターンとも類似性が少なかった。さらに、ヒトメラノーマでの遺伝子発現パターン (GSE8401) と比較してみると、発現パターンそのものには相関性は見られなかった。酸性 pH で変化する遺伝子発現の ontology 解析も、メラノーマに特化したパターンを示していなかった。これらのことから、酸性 pH で誘導される細胞特性は、これまでの研究成果から、転移を促進するものではあるが、遺伝子発現のパターンの変化は、メラノーマに特化したものではなく、むしろ腫瘍の発生母地の違いに関わらない共通してみられるもので、曝露する pH により異なる発現パターンを呈することがわかり、がん組織の不均一性をもたらす要因として酸性細胞外 pH が重要であることが示された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計34件（うち査読付論文 32件 / うち国際共著 3件 / うちオープンアクセス 19件）

1. 著者名 Kobayashi-Sakamoto M, Maeda T, Yusa J, Shimada T, Tani H, Kato Y, Hirose K.	4. 巻 148
2. 論文標題 Bovine lactoferrin suppresses the cathepsin-dependent pathway of SARS-CoV-2 entry in vitro	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 International Dairy Journal	6. 最初と最後の頁 105805 ~ 105805
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.idairyj.2023.105805	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 金子良平, 前田豊信, 松本知生, 内山梨夏, 池田敏和, 山森徹雄, 加藤靖正	4. 巻 50(3,4)
2. 論文標題 ヒスタチンがマトリックスメタロプロテアーゼ9合成に与える影響	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 奥羽大学歯学誌	6. 最初と最後の頁 173-183
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 三浦琢磨, 前田豊信, 加藤靖正	4. 巻 50(3,4)
2. 論文標題 ニューデシンの脂肪分化に及ぼす影響について	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 奥羽大学歯学誌	6. 最初と最後の頁 161-172
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 神林直大, 加藤靖正, 前田豊信, 高田 訓	4. 巻 50(3,4)
2. 論文標題 頭頸部扁平上皮癌におけるPOSTN遺伝子の発現量と生存率との相関性: in silico分析	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 奥羽大学歯学誌	6. 最初と最後の頁 149-159
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 内山梨夏, 前田豊信, 松本知生, 池田和, 加藤靖正, 山森徹雄	4. 巻 50(2)
2. 論文標題 ムチン4強制発現が及ぼす影響の解析	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 奥羽大学歯学誌	6. 最初と最後の頁 71-84
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 Kobayashi-Sakamoto M, Maeda T, Yusa J, Shimada T, Tani H, Kato Y, Hirose K.	4. 巻 148
2. 論文標題 Bovine lactoferrin suppresses the cathepsin-dependent pathway of SARS-CoV-2 entry in vitro	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 International Dairy Journal	6. 最初と最後の頁 105805 ~ 105805
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.idairyj.2023.105805	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 内山 梨夏, 前田 豊信, 松本 知生, 池田 敏和, 加藤 靖正, 山森 徹雄	4. 巻 50
2. 論文標題 ムチン4強制発現が及ぼす影響の解析	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 奥羽大学歯学誌	6. 最初と最後の頁 71-84
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 神林 直大, 加藤 靖正, 前田 豊信, 高田 訓	4. 巻 50
2. 論文標題 頭頸部扁平上皮癌におけるPOSTN遺伝子の発現量と生存率との相関性: in silico分析	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 奥羽大学歯学誌	6. 最初と最後の頁 149-159
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 三浦琢磨, 前田豊信, 加藤靖正	4. 巻 50
2. 論文標題 ニューデシンの脂肪分化に及ぼす影響について	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 奥羽大学歯学誌	6. 最初と最後の頁 161-172
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 金子 良平, 前田 豊信, 松本 知生, 内山 梨夏, 池田 敏和, 山森 徹雄, 加藤靖正	4. 巻 50
2. 論文標題 ヒスタチンがマトリックスメタロプロテアーゼ9合成に与える影響	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 奥羽大学歯学誌	6. 最初と最後の頁 173-183
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 Hatori T, Maeda T, Suzuki A, Takahashi K, Kato Y.	4. 巻 27
2. 論文標題 SPARC is a decoy counterpart for c-Fos and is associated with osteoblastic differentiation of bone marrow stromal cells by inhibiting adipogenesis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Molecular Medicine Reports	6. 最初と最後の頁 50
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/mmr.2023.12937	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 Kanamori K, Ozawa S, Iwabuchi H, Ikoma T, Suzuki K, Tanaka K, Yoshimura-Sawai N, Abe T, Kato Y, Hata R-I, Kobayashi M.	4. 巻 44
2. 論文標題 GPRC5B (G protein-coupled receptor class C group 5 member B) suppresses glucose starvation-induced apoptosis in head-and-neck squamous cell carcinoma	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biomedical Research	6. 最初と最後の頁 1~7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2220/biomedres.44.1	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 Takahashi K, Yamazaki K, Yamazaki M, Kato Y, Baba Y.	4. 巻 12
2. 論文標題 Personalized medicine based on the pathogenesis and risk assessment of endodontic periodontal lesions	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Personalized Medicine	6. 最初と最後の頁 1688 ~ 1688
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jpm12101688	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 Furuya G, Katoh H, Atsumi S, Hashimoto I, Komura D, Hatanaka R, Senga S, Hayashi S, Akita S, Matsumura H, Miura A, Mita H, Nakakido M, Nagatoishi S, Sugiyama A, Suzuki R, Konishi H, Yamamoto A, Abe H, Hiraoka N, Aoki K, Kato Y, Seto Y, Yoshimura C, Miyadera K, Tsumoto K, Ushiku T, Ishikawa S	4. 巻 114
2. 論文標題 Nucleic acid-triggered tumoral immunity propagates pH selective therapeutic antibodies through tumor driven epitope spreading	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 321 ~ 338
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15596	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 Y, Kato Y, Takahashi K	4. 巻 12
2. 論文標題 Proposal for a paradigm shift in personalized medicine for patients with a maxillary edentulous jaw by ENT specialist and dentist cooperation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Personalized Medicine	6. 最初と最後の頁 1289 ~ 1289
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jpm12081289	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 Kobayashi-Sakamoto M, Maeda T, Kimura M, Yusa J, Ito H, Tani H, Kato Y, Hirose K	4. 巻 100
2. 論文標題 Bovine lactoferrin increases the poly(I:C)-induced antiviral response in vitro	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochemistry and Cell Biology	6. 最初と最後の頁 338 ~ 348
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1139/bcb-2021-0342	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 Kobayashi-Sakamoto M, Maeda T, Yusa J, Tani H, Kato Y, Hirose K.	4. 巻 18
2. 論文標題 Lactoferrin as a possible preventive and therapeutic agent against SARS-CoV-2 infection	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Disaster Research	6. 最初と最後の頁 27 ~ 33
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.20965/jdr.2023.p0027	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 Y, Takahashi K, Kato Y.	4. 巻 61
2. 論文標題 Acute bacterial epiglottitis and COVID-induced angioedema of the larynx are possible differential diagnoses	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 3765 ~ 3765
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.0809-22	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 Y, Takada S, Kato Y.	4. 巻 Volume 17
2. 論文標題 In Reference to risk perception of septic shock with multiple organ failure due to acute exacerbation of an infectious dental disease [Letter]	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Therapeutics and Clinical Risk Management	6. 最初と最後の頁 1163 ~ 1164
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2147/TCRM.S342486	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 Funakawa T, Kawanabe H, Usami A, Takahashi K, Kato Y, Baba Y.	4. 巻 86
2. 論文標題 The importance of early detection for postoperative maxillary cyst before dental implantation: A case report	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Surgery Case Reports	6. 最初と最後の頁 106370 ~ 106370
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijscr.2021.106370	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 Y, Takada S, Kato Y.	4. 巻 131
2. 論文標題 In Reference to COVID 19 and the otolaryngologist: preliminary evidence based review	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Laryngoscope	6. 最初と最後の頁 E1460 ~ E1460
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/lary.29412	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 Y, Kato Y.	4. 巻 56
2. 論文標題 Letter to the Editor (Confusion of epipen trainer with epipen caused by a pharmacist).	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Paediatrics and Child Health	6. 最初と最後の頁 826 ~ 827
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jpc.14884	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 Kobayashi-Sakamoto M, Maeda T, Yusa J, Kato Y, Kiyoura Y.	4. 巻 149
2. 論文標題 RANK-RANKL signaling upregulates IL-10 mRNA expression in mucosal Candida infection in vivo	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Microbial Pathogenesis	6. 最初と最後の頁 104285 ~ 104285
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.micpath.2020.104285	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 Suzuki-Yamazaki M, Takahashi K, Takada S, Kato Y, Baba Y.	4. 巻 2020
2. 論文標題 A successful treatment regimen for the prevention of sinusitis after maxillary sinus floor elevation surgery in a high-risk case	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Case Reports in Otolaryngology	6. 最初と最後の頁 1 ~ 3
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2020/6869805	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 Kojima T, Maeda T, Suzuki A, Yamamori T, Kato Y.	4. 巻 41
2. 論文標題 Intracellular zinc-dependent TAS2R8 gene expression through CTCF activation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biomedical Research	6. 最初と最後の頁 217 ~ 225
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2220/biomedres.41.217	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 Y, Takada S, Segawa H, Kato Y.	4. 巻 24
2. 論文標題 Different management between emergent infectious diseases and emergent non-infectious diseases during COVID-19 pandemic in a head and neck unit	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Brazilian Journal of Infectious Diseases	6. 最初と最後の頁 475 ~ 477
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bjid.2020.07.007	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 Sutoo S, Maeda T, Suzuki A, Kato Y.	4. 巻 37(1)
2. 論文標題 Adaptation to chronic acidic extracellular pH elicits a sustained increase in lung cancer cell invasion and metastasis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Metastasis	6. 最初と最後の頁 133-144
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10585-019-09990-1	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 Nagaoka M, Maeda T, Chatani M, Handa K, Yamakawa T, Kiyohara S, Negishi-Koga T, Kato Y, Takami M, Niida S, Lang SC, Kruger MC, Suzuki K.	4. 巻 8(9)
2. 論文標題 A delphinidin-enriched maqui berry extract improves bone metabolism and protects against bone loss in osteopenic mouse models	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Antioxidants (Basel)	6. 最初と最後の頁 E386
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/antiox8090386	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 該当する

1. 著者名 Nagaoka M, Maeda T, Moriwaki S, Nomura A, Kato Y, Niida S, Kruger MC, Suzuki K	4. 巻 20(11)
2. 論文標題 Petunidin, a B-ring 5'-O-methylated derivative of delphinidin, stimulates osteoblastogenesis and reduces sRANKL-induced bone loss.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 2795
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20112795	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 該当する

1. 著者名 渡部敏恵, 衛藤雅昭, 小池勇一, 佐藤 研, 加藤靖正, 馬場 優	4. 巻 56(2)
2. 論文標題 4種ウイルス感染症における抗体陽性率および感受性率の年次推移について - 麻疹・風疹・ムンプス・水筒の血清抗体価解析 -	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Campus Health	6. 最初と最後の頁 104-110
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 Zijlstra A, Von Lersner A, Yu D, Borrello, B, Oudin M, Kang Y, Sahai E, Fingleton B, Stein U, Cox T, Price J, Kato Y, Welm A, Aguirre-Ghiso J	4. 巻 36(4)
2. 論文標題 The importance of developing therapies targeting the biological spectrum of metastatic disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Metastasis	6. 最初と最後の頁 305-309
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10585-019-09972-3	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 該当する

1. 著者名 Sumida R, Maeda T, Kawahara I, Yusa J, Kato Y	4. 巻 18(1)
2. 論文標題 Platelet-rich fibrin increases the osteoprotegerin/receptor activator of nuclear factor- B ligand ratio in osteoblasts	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Experimental and Therapeutic Medicine	6. 最初と最後の頁 358-365
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/etm.2019.7560	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 Yang XY, Ozawa S, Kato Y, Maehata Y, Izukuri K, Ikoma T, Kanamori K, Akasaka T, Suzuki K, Iwabuchi H, Kurata SI, Katoh I, Sakurai T, Kiyono T, Hata RI	4. 巻 20(8)
2. 論文標題 C-X-C motif chemokine ligand 14 is a unique multifunctional regulator of tumor progression	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 E1872
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20081872	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 馬場 優, 高田 訓, 加藤靖正	4. 巻 34(9)
2. 論文標題 口腔癌におけるEGFR阻害剤の効果予測因子	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BIO Clinica	6. 最初と最後の頁 39-41
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 -

[学会発表] 計14件(うち招待講演 0件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 馬渡琴織, 前田豊信, 加藤靖正
2. 発表標題 酸性細胞外pHに反応する遺伝子の臨床的意義～生存期間の酸性細胞外pH依存性に関するin silico解析～
3. 学会等名 日本生化学会東北支部 第89回例会・シンポジウム
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 加藤靖正, 馬渡琴織, 前田豊信
2. 発表標題 酸性細胞外微小環境で誘導される遺伝子の臨床的意義
3. 学会等名 第32回日本がん転移学会学術集会・総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 馬渡琴織, 前田豊信, 加藤靖正
2. 発表標題 酸性細胞外pHに反応する遺伝子の発現と生存期間との相関性
3. 学会等名 第65回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 小林美智代, 前田豊信, 遊佐淳子, 加藤靖正, 廣瀬公治
2. 発表標題 ラクトフェリンによる SARS-CoV-2疑似ウイルス感染抑制の検討
3. 学会等名 第65回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 小林美智代, 前田豊信, 遊佐淳子, 加藤靖正, 廣瀬公治
2. 発表標題 In vitroにおけるラクトフェリン抗ウイルス作用の解析
3. 学会等名 第71回奥羽大学歯学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 神林直大, 前田豊信, 加藤靖正, 高田 訓
2. 発表標題 公共データベースを用いた頭頸部扁平上皮癌におけるPOSTN遺伝子の発現量と予後と相関性
3. 学会等名 第72回奥羽大学歯学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 内山梨夏, 前田豊信, 鈴木厚子, 松本知生, 加藤靖正, 山森徹雄
2. 発表標題 ムチン4 強制発現が及ぼす影響の解析
3. 学会等名 第 70回奥羽大学歯学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 加藤靖正, 鈴木厚子, 前田豊信
2. 発表標題 酸性細胞外pHへの馴化はマウス口腔扁平上皮癌細胞のstemnessを誘導する
3. 学会等名 第29回日本がん転移学会学術集会/総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小島剛志, 金子良平, 前田豊信, 鈴木厚子, 山森徹雄, 加藤靖正
2. 発表標題 TAS2R8発現における亜鉛の役割
3. 学会等名 第62回歯科基礎医学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 金子良平, 山森徹雄, 前田豊信, 鈴木厚子, 内山梨夏, 加藤靖正
2. 発表標題 ヒスタチンがマトリックスメタロプロテアーゼ分泌に及ぼす影響
3. 学会等名 日本生化学会東北支部第86 回例会・シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 須藤周作, 前田豊信, 鈴木厚子, 加藤靖正
2. 発表標題 酸性細胞外 pH 馴化と癌細胞の転移能獲得について
3. 学会等名 第61回歯科基礎医学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 加藤靖正, 鈴木厚子, 前田豊信
2. 発表標題 Adaptation to acidic extracellular pH induces cancer stem cell like phenotype
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 加藤靖正, 鈴木厚子, 前田豊信, 小笠原康悦
2. 発表標題 酸性細胞外pH馴化は造腫瘍性を促進する
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 加藤靖正, 川嶋雅之, 鈴木厚子, 前田豊信
2. 発表標題 酸性細胞外pHによるMmp-9 mRNA発現におけるPAK6/7の役割
3. 学会等名 第28回日本がん転移学会学術集会・総会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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	前田 豊信 (Maeda Toyonobu) (10382756)	奥羽大学・歯学部・准教授 (31602)	
研究分担者	鈴木 厚子 (Suzuki Atsuko) (90405986)	奥羽大学・歯学部・講師 (31602)	

	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
研究協力者	馬渡 琴織 (Mawatari Kotori)		

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