

令和 5 年 5 月 21 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：19K10310

研究課題名（和文）細胞接着分子を標的とした選択的オートファジー誘導による口腔癌転移阻止療法の開発

研究課題名（英文）Suppression of oral cancer metastasis by inhibition of selective autophagy targeting cell adhesion molecules

研究代表者

林堂 安貴（HAYASHIDO, Yasutaka）

広島大学・病院（歯）・講師

研究者番号：70243251

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）：扁平上皮癌細胞では単量体のインテグリン α 5 β 1サブユニットは、p62と結合し複合体を形成した後、選択的オートファジーにより分解されることがわかった。これに対し、インテグリン α 3 β 1、 α 5 β 1、 α 6あるいは α 8サブユニットと二量体を形成した β 1はオートファジーによる分解から保護され、 α 3、 α 5、 α 6または α 8として安定発現し、細胞の機能を調整していると推測された。扁平上皮癌細胞の造腫瘍能に対し α 5は抑制的に、 α 1、 α 3及び α 6は促進的に作用することが示され、これらのインテグリン α ファミリーを分子標的とする新しい口腔癌を含む扁平上皮癌治療の開発の可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で明らかになった選択的オートファジーによるインテグリン α 5 β 1分子の分解機構の解明は、組織分化や器官発生のメカニズム、細胞の癌化や癌の進展機構を理解する上で重要な知見をもたらすだけでなく、従来の癌治療にかかわる新しい口腔癌治療法開発の一助になることが期待される。さらに、上記に示されたオートファジー系による蛋白翻訳後修飾や分解機構は、異常タンパク質の細胞内への蓄積を特徴とするアルツハイマー病、パーキンソン病、ポリグルタミン病、筋萎縮性側索硬化症などの神経変性疾患の病態解明や治療法開発に関する研究を行う上で有用な知見となるものと期待できる。

研究成果の概要（英文）：Integrin α 5 subunit forms a complex with p62 in squamous cell carcinoma cells, resulting in the degradation of α 5 subunit via selective autophagy. It has been shown the possibility that α 5 subunit dimerized with α 3, α 5, α 6 or α 8 subunit is resistant to lysosomal degradation and stably expressed as α 3, α 5, α 6 or α 8 that regulates cellular functions. Integrin α 5 is involved in the suppression of tumorigenic potential of squamous cell carcinoma cells while α 1, α 3 and α 6 are involved in the enhancement of tumorigenic potential, suggesting that integrin α subfamily such as α 1, α 3, α 5, α 6 could serve as a therapeutic target to prevent the progression of squamous cell carcinomas including oral cancer.

研究分野：口腔外科

キーワード：口腔癌 浸潤・転移 オートファジー インテグリン p62

1. 研究開始当初の背景

インテグリンは α 鎖と β 鎖のサブユニットがヘテロ二量体を形成し、細胞の細胞外基質への接着や細胞遊走を制御している。インテグリン αv が活性型 MMP-2 の細胞膜上への結合因子として機能していること[1]や、インテグリン αv が MAP キナーゼシグナル伝達系を介して口腔扁平上皮癌細胞の増殖を制御していることを明らかにした [2]。また遺伝子導入によるインテグリン αv の発現亢進は、口腔扁平上皮癌細胞におけるインテグリン $\beta 8$ の mRNA 転写には影響を与えずに、 $\beta 8$ 蛋白発現を亢進させていた[2]。また単量体のインテグリン $\beta 8$ は、ユビキチン/プロテアソーム系にて分解されるのに対し、 αv と二量体形成した $\beta 8$ はユビキチン/プロテアソーム系での分解から保護され、 $\alpha v \beta 8$ として細胞膜上で安定発現することをみいだしてきた。このことから、インテグリンは、 α 鎖と β 鎖が二量体形成することでユビキチン/プロテアソーム系やオートファジー/リソソーム系による細胞内での分解を受けずに、機能発現していると推測された。

2. 研究の目的

オートファジー/リソソーム系は、細胞の癌化や癌の発生段階では抑制的に働くことが知られている。これに対し、癌が進展を遂げた段階では低栄養、低血流などのストレスに対してオートファジー/リソソーム系が亢進し、癌細胞にとって有害な蛋白の分解・除去を行う防御機構として働いているとも考えられている。そのためオートファジー促進あるいはオートファジー抑制による抗腫瘍効果に関して研究されているが、統一された見解は得られていない [3,4]。本研究では、インテグリン αv ファミリーの扁平上皮癌の増殖・進展に与える影響について検討するとともに、インテグリン αv ファミリーの機能発現におけるオートファジー/リソソーム系の関与について解析を行った。

3. 研究の方法

(1) 細胞と培養方法

実験には、インテグリン αv ファミリー発現が著しく低下している外陰部扁平上皮癌細胞株 A431[5]を用いた。A431細胞は10% ウシ胎児血清 (FBS) を含む DMEM 培地を用いて 37°C、5% CO₂ 気相下で培養した。

(2) インテグリン αv 蛋白の一過性発現系の構築

インテグリン αv 蛋白の一過性発現のために、T-REx™ System (Life Technologies) を用いたテトラサイクリン (Tet) 発現誘導システムを構築した。Tet 誘導性発現ベクター-pcDNA4/TO にインテグリン αv 遺伝子を組み pcDNA4/TO/ αv 作製した。pcDNA4/TO/ αv を Tet リプレッサー発現ベクター-pcDNA6/TR とともに A431 にリポフェクション法にて導入し、A431 αv -On を分離した。

(3) Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR)

各細胞から抽出された total RNA 1 μ g に対し Random hexamers 及び逆転写酵素を用いて cDNA を合成した。合成された cDNA を鋳型として、 αv 遺伝子発現の検索には 5'-GATCAACAGGCTTGAACGC-3' (sense primer)と 5'-TCCTCACACTGCATCAGTCC (antisense primer)を、対照遺伝子である GAPDH 発現の検索には 5'-ATCATCAGCAATGCCTCCTGC-3' (sense primer)と 5'-TGCCAGTGAGCTTCCCGTTC-3' (antisense primer)を使用した。PCR 増幅産物を 1%アガロースゲルで電気泳動後、SYBR® Safe DNA Gel Stain (Life Technologies Corporation) で染色し解析した。

(4) インテグリン αv の転写及び翻訳後修飾の解析

A431 αv -On を 1 μ g/ml Tet 存在下で各時間培養後、mRNA を回収し RT-PCR 法を用いて、インテグリン αv mRNA の経時的変化を解析した。また A431 αv -On を 1 μ g/ml Tet 存在下で各時間培養した後、インテグリン αv 蛋白発現を 500 倍希釈マウス抗ヒトインテグリン αv モノクローナル抗体 (Santa Cruz Biotechnology) を用いた Western Blot にて解析した。対照である β -actin に対しては 1000 倍希釈ウサギ抗ヒト β -actin ポリクローナル抗体(Cell Signaling

Technology) を用いた。インテグリン α には 2000 倍希釈 HRP 標識ウマ抗マウス IgG 抗体 (Cell Signaling Technology), β -actin には 2000 倍希釈 HRP 標識ヤギ抗ウサギ IgG 抗体 (Cell Signaling Technology) でそれぞれ 1 時間反応させた。検出には, Clarity Western ECL Substrate (Bio-Rad Laboratories) を用いた。

(5) 間接蛍光抗体法

インテグリン α と, オートファゴソームマーカーである Microtubule-associated protein light chain 3 (LC3) の局在を蛍光二重免疫染色で検討した。 2×10^4 個の A431 α v-On 細胞を Lab-Tek Chamber (Nalge Nunc International) 上で Tet 存在下にて 24 時間培養後, Tet 非存在下で 50 μ M クロロキンの添加した培地にて 24 時間培養した。4%パラホルムアルデヒドにて 10 分間固定後, 0.1% Triton X-100 処理し, 200 倍マウス抗ヒト α v モノクローナル抗体 (Santa Cruz Biotechnology) と 500 倍ウサギ抗ヒトポリクローナル LC3 抗体 (MBL) で 37°C, 1 時間反応させ, それぞれ 1000 倍希釈した Alexa Fluor 488 標識ヤギ抗マウス IgG 抗体 (Life Technologies) 及び Alexa Fluor 594 標識ヤギ抗ウサギ IgG 抗体 (Life Technologies) で 37°C, 1 時間反応させた。 VECTASHIELD Hard \cdot Set Mounting Medium (Vector Laboratories) で封入し, 焦点レーザー顕微鏡 (LSM700, Zeiss) で観察した。

(6) 共免疫沈降法

1 μ g/ml Tet 及び 50 μ M クロロキンで 24 時間処理した A431 α v-On の細胞溶解液とあらかじめ 2 μ g の非免疫ウサギ IgG (富士フイルム和光純薬), ウサギ抗ヒトインテグリン α v ポリクローナル抗体 (Abnova) またはウサギ抗ヒト P62 ポリクローナル抗体 (MBL) を吸着させた Dynabeads[®] Protein G (Life Technologies) を, 室温下で 10 分間振盪しながら反応させた。 PBS にて 3 回洗浄し, laemmli sample buffer を加えて 95°C で 3 分間処理した後, 上清中に磁気分離した Dynabeads[®] Protein G より溶出した結合蛋白を回収し標品とした。同標品に対し, マウス抗ヒトインテグリン α v モノクローナル抗体 (Santa Cruz Biotechnology) またはマウス抗ヒト p62 モノクローナル抗体 (MBL) を用いた Western Blot を行い, 標品中のインテグリン α v 蛋白または p62 蛋白の検出することで, インテグリン α v と P62 との複合体形成を探索した。さらに免疫沈降標品に対しウサギ抗ユビキチン抗体 (Thermo Fisher Scientific) を用いた Western Blot を行い, α v 蛋白のユビキチン化について解析した。

(7) インテグリン β 1, β 3, β 5, β 6 及び β 8 発現ベクターの構築

哺乳動物発現ベクター pCI-neo (Promega) にインテグリン β 1, β 3, β 5, β 6 または β 8 の遺伝子を組み込み, それぞれ pCI-neo/ β 1, pCI-neo/ β 3, pCI-neo/ β 5, pCI-neo/ β 6 または pCI-neo/ β 8 を作製した。 A431 α v-On に pCI-neo, pCI-neo/ β 1, pCI-neo/ β 3, pCI-neo/ β 5, pCI-neo/ β 6 または pCI-neo/ β 8 をリポフェクション法で導入し, それぞれ A431 α v-On/mock, A431 α v-On/ β 1, A431 α v-On/ β 3, A431 α v-On/ β 5, A431 α v-On/ β 6 または A431 α v-On/ β 8 の細胞株を分離した。

(8) インテグリン β 鎖が α v 蛋白の蛋白翻訳後修飾に与える影響の検討

A431 α v-On/ β 1, A431 α v-On/ β 3, A431 α v-On/ β 5, A431 α v-On/ β 6 または A431 α v-On/ β 8 を 1 μ g/ml Tet 存在下で 24 時間培養した後, さらに Tet 非存在下で各時間培養した時のインテグリン α v 蛋白発現を Western Blot で解析した。 β 1, β 3, β 5, β 6 または β 8 の検出には, それぞれ 500 倍希釈したウサギ抗ヒトインテグリン β 1 モノクローナル抗体 (Santa Cruz Biotechnology), マウス抗ヒトインテグリン β 3 モノクローナル抗体 (Santa Cruz Biotechnology), マウス抗ヒトインテグリン β 5 モノクローナル抗体 (Santa Cruz Biotechnology), マウス抗ヒトインテグリン β 6 モノクローナル抗体 (Santa Cruz Biotechnology), マウス抗ヒトインテグリン β 8 モノクローナル抗体 (Santa Cruz Biotechnology) と, 2 次抗体として 2000 倍希釈の HRP 標識ウマ抗マウス IgG 抗体 (Cell Signaling Technology) を用いた。

(8) *in vivo* での増殖能の判定

2×10^6 個の各細胞を, 4 週齢ヌードマウス (Balb/cAJC nu/nu) の背部皮下に接種し, 経時的に腫瘍の大きさを測定した。腫瘍体積は, 次に示す計算式にて算定した。体積 = $1/2 \times$ 長径 (mm) \times (短径 (mm))²。なおヌードマウスを使用した一連の実験は, 広島大学動物実験施設で行われた。

4. 研究成果

(1) Tet 発現誘導システムによる αv の発現誘導

本研究には、インテグリン αv とそのカウンターパートである $\beta 1$, $\beta 3$, $\beta 5$, $\beta 6$ 及び $\beta 8$ いずれの発現も低下している外陰部扁平上皮癌細胞株 A431 を用いた。 αv 蛋白の一過性発現のために、Tet 発現誘導システムを A431 細胞に導入し、A431 αv -On を分離した。A431 αv -On 細胞を Tet 存在下で培養すると 1 時間後より mRNA 発現がみられ、12~24 時間後にその発現が最大になった (図 1 A)。 αv 蛋白発現は、Tet 処理 1 時間後よりみられ、経時的に発現が亢進し、24 時間後にその発現が最大になった (図 1 B)。

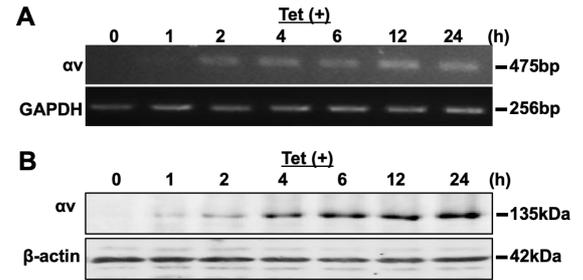


図 1 テトラサイクリン発現誘導システムによるインテグリン αv の mRNA (A) と蛋白 (B) の発現誘導

(2) インテグリン αv の転写後及び翻訳後の修飾

A431 αv -On を Tet 存在下で 24 時間培養した後、さらに Tet 非存在下で各時間培養し αv の mRNA と蛋白発現を、それぞれ RT-PCR と Western Blot にて解析した。A431 αv -On を Tet 処理することにより一過性に発現誘導された αv の mRNA は、A431 αv -On を Tet 非存在下で培養すると、1 時間後には、ほぼ消失した (図 2 A)。Tet 処理により発現誘導された αv 蛋白は、A431 αv -On を Tet 非存在下で培養すると、12 時間から 24 時間後には著しく発現が低下した (図 2 B)。

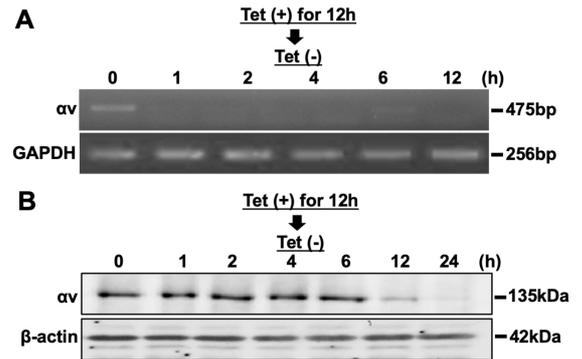


図 2 インテグリン αv の転写後修飾 (A) と翻訳後修飾 (B)

(3) インテグリン αv の蛋白翻訳後修飾に対する各種プロテアーゼ阻害剤の影響

A431 αv -On 細胞において一過性に発現誘導された αv 蛋白は時間依存性に発現が低下したことから、翻訳後に細胞内で分解等の修飾を受けていると考えられた。そこで、インテグリン αv の蛋白翻訳後の細胞内での分解機序の解明のため、Tet により αv 蛋白発現を誘導した A431 αv -On 細胞を、10 μ g/ml カルパイン阻害剤 ALLN, 2 μ M プロテアソーム阻害剤 MG132 あるいは 100 μ g/ml リソソーム阻害剤クロロキン存在下で 24 時間培養し、 αv 蛋白の発現を Western Blot 法で解析した。ALLN 及び MG132 を添加しても αv 蛋白発現は低下したが、クロロキンを添加すると αv 蛋白発現は維持された (図 3)。すなわち単量体のインテグリン αv は、細胞内でオートファジー/リソソーム系による分解を受けていることが示された。

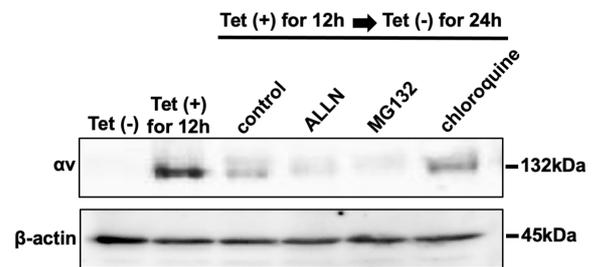


図 3 インテグリン αv 蛋白の翻訳後修飾に対する各種蛋白分解酵素阻害剤の影響

(4) A431 αv -On におけるインテグリン αv と Microtubule-associated protein light chain 3 (LC3) の局在

Tet 処理による αv 蛋白発現誘導後、クロロキンを含み Tet 不含の培地で培養した A431 αv -On 細胞では、核に近接した部位に LC3 陽性の類円系の顆粒が認められた。 αv 蛋白は核に近接した部位での発現が確認され、マージ画像にて αv 蛋白とオートファゴソームの共在が示唆された (図 4)。

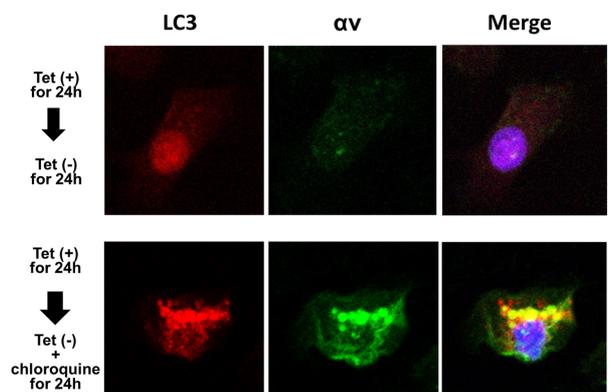


図 4 インテグリン αv とオートファジー分子 LC3 の細胞内の局在

(5) インテグリン αv と P62 の複合体形成とインテグリン αv のユビキチン化についての検討

Tet 処理による αv 蛋白発現誘導後、クロロキンを含み Tet 不含の培地にて培養した A431 αv -On の細胞溶解液に対し、抗 p62 抗体で免疫沈降を行なった標品中に αv が検出された、また抗 αv 抗体で免疫沈降を行なった標品中には p62 が検出されたことから (図 5 A), p62 と αv は細胞内で複合体を形成していることが示された。さらに抗 αv 抗体で免疫沈降を行なった蛋白がユビキチン化されていることも確認された (図 5 B)。

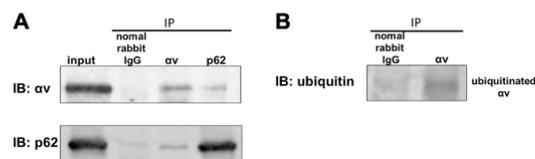


図 5 インテグリン αv の蛋白翻訳後修飾におけるP62とユビキチンの関与

(6) インテグリン β サブユニットが αv の蛋白翻訳後修飾に与える影響

インテグリン αv のカウンターパートである $\beta 1$, $\beta 3$, $\beta 5$, $\beta 6$ または $\beta 8$ の各サブユニットが, αv 蛋白発現に与える影響について検討した。 $\beta 1$ 発現細胞である A431 αv -On/ $\beta 1$ (図 6 A) では, 一過性に発現誘導された αv 蛋白は Tet 非存在下で培養すると発現が著しく低下したが, $\beta 3$, $\beta 5$ または $\beta 6$ 発現細胞である A431 αv -On/ $\beta 3$ (図 6 B), A431 αv -On/ $\beta 5$ (図 6 C) または A431 αv -On/ $\beta 6$ (図 6 D) では, 一過性に発現誘導された αv 蛋白は Tet 非存在下でも発現が維持されていた。 $\beta 8$ 発現細胞である A431 αv -On/ $\beta 8$ では, 一過性に発現誘導された αv 蛋白は Tet 非存在下では発現がやや減弱したが, 発現は維持されていた (図 6 E)。

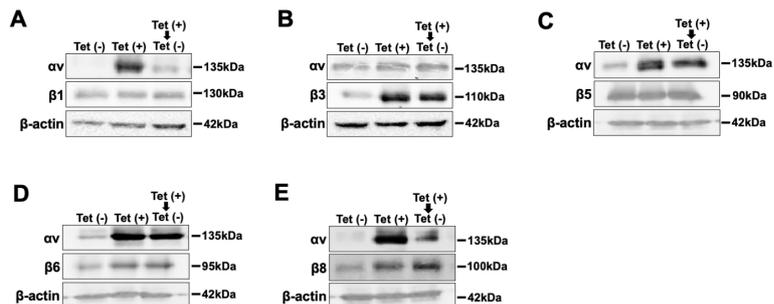


図 6 インテグリン αv の蛋白翻訳後修飾に対する $\beta 1$ (A), $\beta 3$ (B), $\beta 5$ (C), $\beta 6$ (D)及び $\beta 8$ (E)の影響

(7) インテグリン αv ファミリーの扁平上皮癌細胞の造腫瘍能における関与

A431 αv -On/mock, A431 αv -On/ $\beta 1$, A431 αv -On/ $\beta 3$, A431 αv -On/ $\beta 5$, A431 αv -On/ $\beta 6$ または A431 αv -On/ $\beta 8$ の各細胞をヌードマウスの背部皮下に接種し, 接種直後より 15 日間, 200 μ g/ml のドキシサイクリンを含むあるいは含まない飲料水を与え, 形成された腫瘍の体積を測定した。 A431 αv -On/ $\beta 5$ の腫瘍増殖は Tet 投与により抑制された。一方, A431 αv -On/ $\beta 3$ または A431 αv -On/ $\beta 6$ の腫瘍増殖能は, Tet 投与により促進された(図 7)。このことから扁平上皮癌細胞の造腫瘍能に対しインテグリン αv $\beta 1$, αv $\beta 3$ 及び αv $\beta 6$ は促進的に作用し, αv $\beta 5$ は抑制的に働いていることが示された。

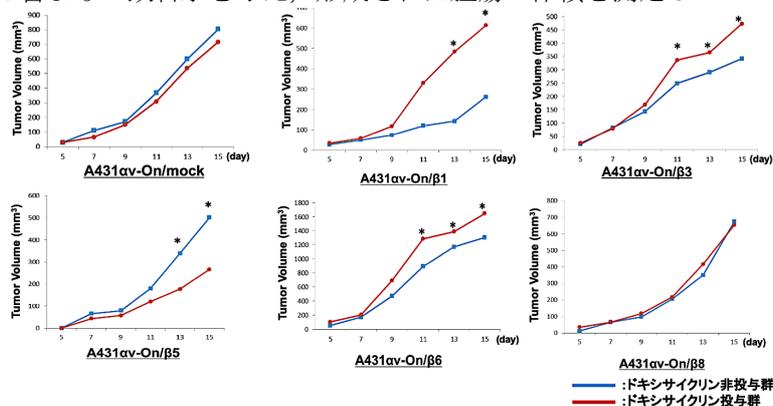


図 7 インテグリン αv ファミリーが扁平上皮癌細胞の造腫瘍能に与える影響

<引用文献>

[1] Hayashido Y, Urabe K, Yoshioka Y, Kitano H, Okamoto T, Matsuya T. Participation of fibroblasts in MMP-2 binding and activation on the surface of oral squamous cell carcinoma cells. *Int J Oncol* **2003**;22:657-662.

[2] Hayashido Y, Kitano H, Sakaue T, Fujii T, Suematsu M, Sakurai S, *et al.* Overexpression of integrin αv facilitates proliferation and invasion of oral squamous cell carcinoma cells via MEK/ERK signaling pathway that is activated by interaction of integrin $\alpha v\beta 8$ with type collagen. *Int J Oncol* **2014**;45:1875-1882.

[3] Wu WK, Wu YC, Yu L, Li ZJ, Sung JJ, Cho CH. Induction of autophagy by proteasome inhibitor is associated with proliferative arrest in colon cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* **2008**;374:258-263.

[4] Liu D, Gao M, Yang Y, Qi YU, Wu K, Zhao S. Inhibition of autophagy promotes cell apoptosis induced by the proteasome inhibitor MG-132 in human esophageal squamous cell carcinoma EC9706 cells. *Oncol Lett* **2015**;9:2278-2282.

[5] Shintani T, Rosli SNZ, Takatsu F, Choon YF, Hayashido Y, Toratani S, *et al.* Eldecalcitol (ED-71), an analog of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 as a potential anti-cancer agent for oral squamous cell carcinomas. *J Steroid Biochem Mol Biol* **2016**;164:79-84.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Koizumi Koichi, Shintani Tomoaki, Hayashido Yasutaka, Hamada Atsuko, Higaki Mirai, Yoshioka Yukio, Sakamoto Akihiko, Yanamoto Souichi, Okamoto Tetsuji	4. 巻 58
2. 論文標題 VEGF-A promotes the motility of human melanoma cells through the VEGFR1-PI3K/Akt signaling pathway	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 In Vitro Cellular & Developmental Biology - Animal	6. 最初と最後の頁 758 ~ 770
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11626-022-00717-3	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 Shintani Tomoaki, Ohta Kouji, Ando Toshinori, Hayashido Yasutaka, Yanamoto Souichi, Kajiya Mikihiro, Shiba Hideki	4. 巻 23(1)
2. 論文標題 Retrospective study on the therapeutic efficacy of zinc acetate hydrate administration to patients with hypozincemia-induced dysgeusia	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 BMC Oral Health	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) 10.1186/s12903-023-02866-7	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 Sasahara Hisako, Kurawaki Yuko, Uchida Kenichiro, Matsumura Tatsushi, Shigeishi Hideo, Hayashido Yasutaka, Toratani Shigeaki, Iida Seiji, Mishima Katsuaki, Ohta Kouji, Sugiyama Masaru	4. 巻 1
2. 論文標題 Quality of life after tongue cancer treatment and its influencing factors: A cross sectional study of Japanese patients	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Oral Science International	6. 最初と最後の頁 1-9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/osi2.1186	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 笹原妃佐子, 杉山 勝, 内田堅一郎, 西村瑠美, 前原朝子, 倉脇由布子, 林堂安貴, 二川浩樹	4. 巻 72(4)
2. 論文標題 積極的治療終了後の口腔癌患者の抑うつ度とQOL	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 口腔衛生学会雑誌	6. 最初と最後の頁 266-271
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 Hamana Tomoaki, Hayashido Yasutaka, Mishima Takefumi, Hirota Suguru, Hamada Atsuko, Ando Toshinori, Miyauchi Mutsumi, Toratani Shigeaki	4. 巻 33
2. 論文標題 A case of maxillary ameloblastic carcinoma with atypical histology	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology	6. 最初と最後の頁 536 ~ 545
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajoms.2021.03.007	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 信本忠義, 吉岡幸男, 濱田充子, 山崎佐知子, 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	4. 巻 53巻1号
2. 論文標題 広島大学病院 顎・口腔外科における唾液腺腫瘍の臨床的検討	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 広島大学歯学雑誌	6. 最初と最後の頁 16-22
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 52
2. 論文標題 当科で加療したエナメル上皮腫の臨床的検討	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 広島大学歯学雑誌	6. 最初と最後の頁 7-13
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 Yukio Yoshioka, Yasutaka Hayashido, Yoku Ito, Shigeaki Toratani, Tetsuji Okamoto	4. 巻 4
2. 論文標題 Reconstruction of an upper lip and intraoral defect following resection of an upper lip melanoma using a lower lip musculomucosal flap combined with a tongue flap	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Surgical Case Reports	6. 最初と最後の頁 1-4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jscr/rjaa072	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

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 高橋秀明, 浜名智昭, 林堂安貴
2. 発表標題 口腔扁平上皮癌の細胞増殖におけるプラスミノゲン/プラスミン系の 関与
3. 学会等名 第76回NPO法人日本口腔科学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tomoaki HAMANA, Hideaki TAKAHASHI, Yasutaka HAYASHIDO, Tetsuji OKAMOTO
2. 発表標題 Plasminogen/plasmin system-mediated proliferation of oral squamous cell carcinoma cells
3. 学会等名 第65回公益社団法人日本口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 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 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 第74回NPO日本口腔科学会総会・学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 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, 津島 康司, 佐渡 友浩, 中峠 洋隆, 小林 雅史, 有田 裕一, 坂本 哲彦, 明見 能成, 岡本 哲治
2. 発表標題 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 第74回NPO日本口腔科学会総会・学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 信本 忠義, 津島 康司, 林堂 安貴, 岡本 哲治
2. 発表標題 口腔扁平上皮癌細胞の浸潤・増殖におけるClaudin 1の機能解析
3. 学会等名 第 73 回日本口腔科学会学術集会總會
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中峠 洋隆, 吉岡 幸男, 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 広島大学病院顎・口腔外科における唾液腺腫瘍の臨床的検討
3. 学会等名 第 73 回日本口腔科学会学術集会總會
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 信本忠義, 林堂安貴, 岡本哲治
2. 発表標題 口腔扁平上皮癌細胞の浸潤・増殖におけるClaudin1の機能解析
3. 学会等名 第56回 日本口腔組織培養学会 学術大会・總會
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	岡本 哲治 (Okamoto Tetsuji) (00169153)	東亜大学・その他の研究科・教授 (35503)	

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	新谷 智章 (Shintani Tomonao) (90403518)	広島大学・病院(歯)・講師 (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