

令和 6 年 5 月 25 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K10048

研究課題名(和文) エクソソームによる前転移ニッチ形成を標的とした口腔がん転移の革新的治療法開発

研究課題名(英文) Development of innovative therapies for oral cancer metastasis targeting the formation of pre-metastasis niches by exosomes

研究代表者

吉田 遼司 (Yoshuda, Ryoji)

熊本大学・大学院生命科学研究部(医)・准教授

研究者番号：10632458

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：エクソソームによる前転移ニッチ形成を標的とした口腔がん転移の革新的治療法開発を目指し、研究を行った。再発・転移性口腔癌患者の血中エクソソームにPD-L1が特徴的に発現していることを見出し、免疫療法の治療効果や予後と相関することを報告した。また、患者血清から抽出したエクソソームの多層オミクス解析を行い、転移に関連するmiRNA-Xを見出し、その臨床的意義を検証して国際学術雑誌に投稿中である。更に、口腔癌患者由来PDX細胞株から高転移性サブクローンを樹立し、プロテオーム解析の結果、複数の特徴的分子発現プロファイルを見出した。現在、これらの分子の前転移ニッチ形成における生物学的意義を解析している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

高転移性口腔癌による前転移ニッチ形成に着目して口腔がん転移の病態解明を目指した研究はほとんどなく、本研究成果は限界を迎えつつある口腔がんの転移診断や治療法開発に大きなパラダイムシフトをもたらすと考えられる。また、本研究の過程で、効率的にエクソソームを回収するキットの有用性や、口腔がんにおける体液診断の有用性についても証明することができた。以上の成果は、今後の研究を進める上での大きな成果であり、口腔がんの病態解明に寄与するだけでなく、他癌種における高転移性腫瘍細胞の制御機構解明にも新たな知見をもたらす、その診断・治療法開発に大きく貢献すると思われる。

研究成果の概要(英文)：We conducted a study to develop an innovative treatment for oral cancer metastasis by targeting the formation of a pre-metastatic niche by exosomes. We found that PD-L1 is characteristically expressed in blood exosomes of patients with recurrent or metastatic oral cancer, and reported that it correlates with the therapeutic efficacy and prognosis of immunotherapy. We also performed multilayer omics analysis of exosomes extracted from patient sera, found miRNA-X associated with metastasis, and verified its clinical significance, which is now being submitted to an international journal. Furthermore, we established a highly metastatic subclone from a PDX cell line derived from an oral cancer patient and found multiple characteristic molecular expression profiles as a result of proteomic analysis. We are currently analyzing the biological significance of these molecules in the formation of the pre-metastatic niche.

研究分野：口腔がん

キーワード：口腔扁平上皮癌 エクソソーム マイクロRNA 腫瘍微小環境 PDXモデル

## 1. 研究開始当初の背景

口腔扁平上皮癌 (OSCC) は口腔癌の 80% 以上を占める悪性腫瘍である。近年、OSCC の診断・治療法の選択肢は広がっているが、その生存率に大きな改善はみられない (Siegel et al. *CA Cancer J Clin* 2020)。その原因として、リンパ節転移や遠隔転移を引き起こす **高転移能をもつ腫瘍細胞が存在している**ことが挙げられる (Hanahan & Weinberg, *Cell* 2011)。近年、そのような腫瘍細胞の一部は上皮-間葉転換 (EMT) により高浸潤・高転移能を獲得することが見いだされ、OSCC でもその存在が示唆されている (Smith A et al. *Oral Oncol* 2013)。一方、**高転移性腫瘍細胞の転移成立・維持には腫瘍細胞自身の形質変化だけでなく、転移臓器の微小環境 (“前転移ニッチ”) も重要である**ことが見出され、前転移ニッチの理解が高転移性癌の克服に不可欠であることが明らかとなってきた (Peinado et al. *Nat Rev Cancer* 2017)。したがって、**高転移能を有する OSCC の転移成立・維持に関わる前転移ニッチ形成の分子機構の解明は OSCC の予後改善に重要である**と考えられる。

近年、がん研究において“**エクソソーム**”が注目を集めている。エクソソームは細胞から分泌される 100nm 前後の細胞外分泌顆粒であり、核酸やタンパク質を内包している (図 1A)。分泌されたエクソソームは内包する**タンパク質**や **miRNA** などの核酸を介して標的細胞の形質に大きな影響を与えるが、悪性腫瘍においても**腫瘍細胞から分泌されるエクソソームが、転移臓器における前転移ニッチ形成に重要な役割を果たしており** (図 1B)、新たな診断・治療標的として注目を集めている (Hoshino et al. *Nature* 2015, Raskov et al. *Int J Cancer* 2020)。

しかし、**OSCC において高転移能を有する腫瘍細胞が放出するエクソソームと浸潤・転移能との関係、エクソソームが内包する各分子の発現プロファイル、OSCC の前転移ニッチの形成・維持に果たす役割について、未だその詳細は不明である。**

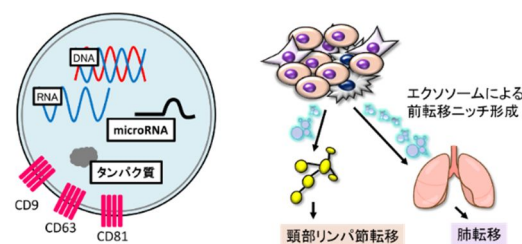


図1A: エクソソームの構造イメージ

図1B: エクソソームによる前転移ニッチの形成

## 2. 研究の目的

本研究では**高転移性口腔がんに対して、エクソソームによる前転移ニッチ形成という観点から、新たな転移メカニズム解明とエクソソームを標的とした診断・治療法の創出を目指す**ことを目的とした。

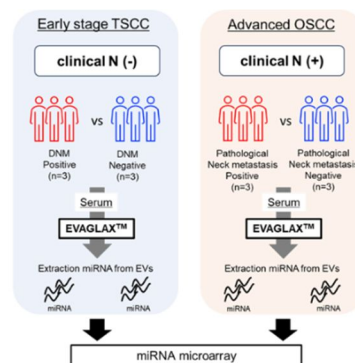
## 3. 研究の方法

### 3-1. 高転移性 OSCC 由来エクソソームの分子プロファイルと臨床的意義の解明

#### 【患者血清からの転移関連 miRNA の発現プロファイルの解析】

2014 年から 2019 年の期間に舌部分切除術を受けた cT1-2N0 T 舌癌患者の中から、後発転移陽性 (n=3) または後発転移陰性 (n=3) の患者から血清検体を得た。さらに、臨床的に転移陽性と診断された進行 OSCC 患者のうち、切除後の検体を用いた病理学的検査でリンパ節転移陽性 (n=3) および陰性 (n=3) と診断された患者から血清検体を得た。

エクソソームは、EVAGLAX (AGC、東京、日本) を用いて血清サンプルから採取した。Total RNA は、miRNeasy midi キット (QIAGEN, Hilden, Germany) を用いて収集した。3D-Gene miRNA アレイは、既報に基づいて実施した (1)。右図に解析のシェーマを示す (右図)。



#### 【患者血清を用いた転移関連 miRNA の潜在的転移診断能の検証】

cT1-2N0 舌癌患者 45 例から治療前の血清サンプルを得た。エクソソーム由来の Total RNA は、EVAGLAX (AGC) および miRNeasy midi キット (QIAGEN) を用いて抽出した。miRCURY LNA RT Kit (QIAGEN) を用いて cDNA を合成した。リアルタイム PCR は miRCURY LNA SYBR Green PCR Kit (QIAGEN) を用いて行った。マイクロアレイと予備解析により、エクソソームは患者血清中で安定に発現していることが示されたため、miR-16-5p をコントロール遺伝子として用いた。

RT-qPCR から得られたデータを基に転移の有無を目的変数として ROC 解析を行い、miR-X のカットオフ値を設定して統計学的に診断能を検証した。

#### 【既存の転移予測因子との組み合わせによる miR-X の潜在的転移診断能の検証】

cT1-2 舌癌患者 45 例を対象として、既存の後発転移予測因子による転移診断能を検証した。算出した診断能が miR-X を解析項目として追加することで改善するかどうかを検証した。尚、既存の後発転移予測因子による転移予測能については、過去の我々の報告を基に (2)、以下のスコアリングシステムを用いて算出した。

|      | Odds ratio | 95%CI      | b    | P-value | スコア |
|------|------------|------------|------|---------|-----|
| 腫瘍簇出 | 8.00       | 1.99-20.72 | 2.08 | 0.00244 | 1   |
| 筋層浸潤 | 11.70      | 3.11-11.70 | 2.46 | 0.03043 | 1   |
| 浸潤様式 | 8.17       | 1.98-21.50 | 2.10 | 0.00215 | 1   |

### 【再発・転移性 OSCC 患者における血中の PD-L1 陽性エクソソームの臨床的意義の解明】

上記の予備研究を進める中で、偶発的に転移性 OSCC 患者の血中に PD-L1 陽性エクソソーム (PD-L1 EVs) が検出されることを見出した。そこで、免疫療法を施行した再発・転移性 OSCC 患者における血中 PD-L1 EVs の臨床的意義を検討した。

対象は免疫チェックポイント阻害剤による免疫療法を受けた再発・転移性 OSCC 患者 37 例とした。免疫療法前の患者の血清を ELISA (PD-L1/CD9 Exosome ELISA Kit, Human; Code No. HAK-HELPLD109-1, Hakarel Inc.) で測定した。

### 3-2. 高転移性 PDX 細胞株由来エクソソームの転移関連タンパク質発現プロファイルの解析

創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業「創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム (BINDS) の支援を受け、大学院生命科学部 薬学系 微生物薬学分野 大槻純男教授と共同で高転移性 PDX 細胞株由来エクソソームのプロテオーム解析を行った。コントロールは同細胞株の親株とし、得られたデータを RNA-chef を用いて解析し (3)、高転移株由来エクソソームに特徴的なタンパク質の発現データを抽出した。

## 4. 研究成果

### 4-1. 転移関連エクソソーム由来 miRNA の同定

患者血清を用いた網羅的 miRNA マイクロアレイの結果、早期舌癌および進行口腔癌いずれにおいても転移陽性患者群で有意に発現が上昇している miRNA を 5 つ同定した (表 1)。同定した miRNA はいずれも文献データベースによる hand search でがんの浸潤・転移と関連性があることを確認した。また、本研究において、エクソソームの回収効率と純度を飛躍的に改善する EVAGLAX<sup>®</sup> を用いることで、実験手技による回収効率や純度のブレがほとんどなくなった。それと相関するように、これまで不安定であった網羅的解析におけるデータも飛躍的に安定した。以上より、本研究では新たな回収キットを併用することで、転移と関連するエクソソーム由来 miRNA を高精度に同定することに成功したと考えられる。

表1

| microRNA         | 早期舌癌                                |        |       | 進行口腔癌                               |          |       |
|------------------|-------------------------------------|--------|-------|-------------------------------------|----------|-------|
|                  | Log2(75th percentile normalization) |        |       | Log2(75th percentile normalization) |          |       |
|                  | 後発転移陽性                              | 後発転移陰性 | Ratio | 病理学的転移陽性                            | 病理学的転移陰性 | Ratio |
| hsa-miR-128-1-5p | 3.4                                 | 0.5    | 7.26  | 0.7                                 | -3.2     | 14.12 |
| hsa-miR-365-5p   | 4.4                                 | 0.9    | 11.38 | -0.7                                | -1.9     | 2.43  |
| hsa-miR-1260a    | 3.5                                 | 0.4    | 8.75  | -0.3                                | -1.6     | 2.53  |
| hsa-miR-1275     | 2.3                                 | 0.7    | 3.05  | 0                                   | -2.9     | 7.68  |
| hsa-miR-X        | 4.1                                 | 2.8    | 2.41  | 1.7                                 | -0.5     | 4.76  |

### 4-2. miR-X による OSCC の潜在的転移診断能の検討

4-1 で同定した miRNA について、45 例の早期舌癌症例の保存血清からエクソソームを抽出し、qRT-PCR を用いて測定を行った。その結果、miR-128-15p、miR-365-5p は血清からの検出率が低かった。一方で、それ以外の miRNA は血清中で検出可能であった。測定値を説明変数、潜在的転移の有無を目的変数として ROC 解析を行ったところ、miR-X が最も高い診断精度を示した (図 1)。以上より、miR-X を OSCC の早期転移診断のマーカーとして応用できる可能性を見出し、以降の検証実験を進めた。

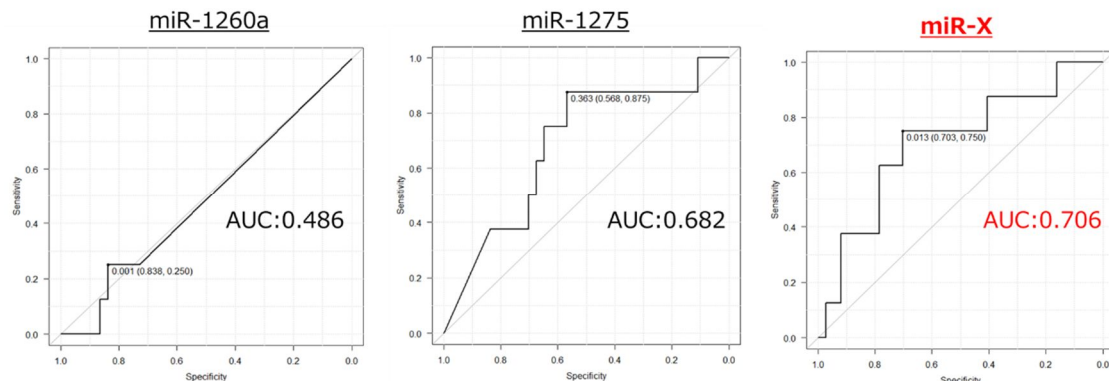


図 1

#### 4-3. miR-X による OSCC の潜在的転移予測精度の向上

4-2 で得られた結果を基に、miR-X が既存の潜在的転移予測因子による早期転移診断の診断能を改善するかを検証した。早期舌癌 45 例を対象とし、既報から構築した転移予測スコアシステムによる診断能を検証したところ、感度 1.000、特異度 0.579、陽性的中率 0.304、陰性的中率 1.000、AUC0.827 (95%CI:0.708-0.946)であった(図 2 左)。一方、miR-X の発現がカットオフ値より高い場合は便宜上スコア 1 を割り当て、これを陽性とみなし臨床病理学的因子に基づいて構築したスコアリングシステムにスコアを追加して ROC 解析を行ったところ、AUC は 0.827(95%CI:0.708-0.946)から 0.863(95%CI:0.743-0.982)に改善した(図 2 右)。

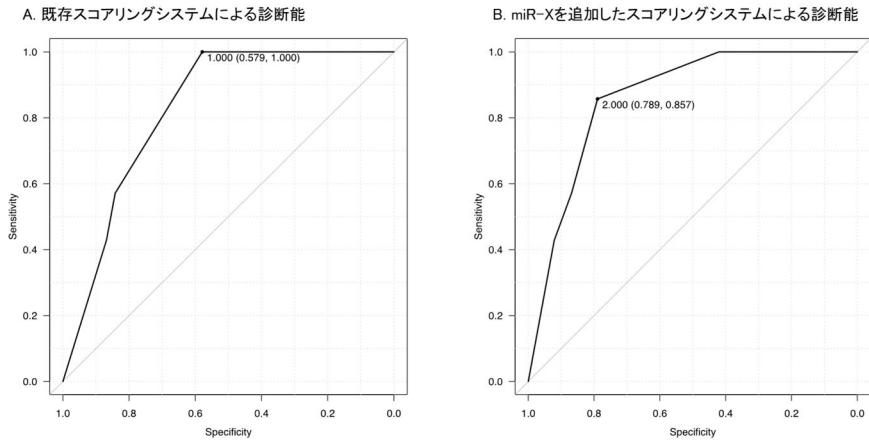


図 2

更に解析を進め、miR-X と早期舌癌の悪性度を示す様々な臨床病理学的因子との関連性を検討したところ、miR-X の発現は潜在的転移の指標となる腫瘍簇出と有意に相関していることが明らかとなった。一連の研究成果は現在国際学術雑誌に投稿中であり、今後は miR-X が OSCC の浸潤・転移に及ぼす影響や転移先臓器に及ぼす影響について解析を進める予定である。

#### 4-4. 再発・転移性 OSCC 患者における PD-L1 陽性エクソソームの臨床的意義

再発・転移性 OSCC 患者の血中 PD-L1 EVs の平均濃度は 6.79(範囲、0-126.9)ng/ml であった。ROC 解析を行い PD-L1 EVs のカットオフ値を設定した。PD-L1 EVs 濃度が 2.90 ng/ml の場合、5 年生存率の診断能が最も高かった(感度 = 0.526、特異度 = 0.889、図 3)。

続いて、ICI 治療前の患者血清中の PD-L1 EVs 濃度の臨床的意義を調べるために、PD-L1 EV と臨床病理学的因子との関係を調べた。その結果、年齢、性別、原発腫瘍部位、分化度、浸潤様式、RECIST、CPS の観点からは、PD-L1 EVs 濃度との間に有意差はなかった。一方、ICI

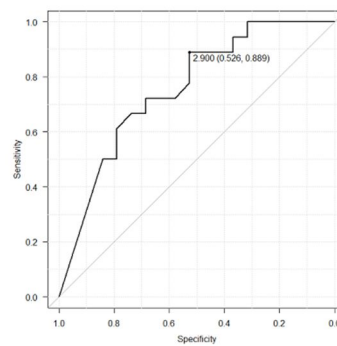


図 3

| 因子            | Total<br>n = 37 | PD-L1 EVs濃度        |                   | p-value |
|---------------|-----------------|--------------------|-------------------|---------|
|               |                 | High<br>12 (32.4%) | Low<br>25 (67.6%) |         |
| 年齢            |                 |                    |                   |         |
| 中央値           | 76              | 71.5               | 78                |         |
| 範囲            | 59-89           | 62-89              | 69-87             |         |
| < 75          | 16              | 7 (43.8)           | 9 (56.2)          | 0.291   |
| ≥ 75          | 21              | 5 (23.8)           | 16 (78.2)         |         |
| 性別            |                 |                    |                   |         |
| 男性            | 21              | 8 (38.1)           | 13 (61.9)         | 0.491   |
| 女性            | 16              | 4 (25.0)           | 12 (75.0)         |         |
| 原発巣           |                 |                    |                   |         |
| 舌             | 16              | 7 (43.8)           | 9 (56.2)          | 0.291   |
| その他           | 21              | 5 (23.8)           | 16 (78.2)         |         |
| 分化度           |                 |                    |                   |         |
| 未分化/低分化       | 20              | 4 (20.0)           | 16 (80.0)         | 0.157   |
| 高分化           | 17              | 8 (47.1)           | 9 (52.9)          |         |
| RECIST        |                 |                    |                   |         |
| CR / PR       | 14              | 7 (50.0)           | 7 (50.0)          | 0.146   |
| SD / PD       | 23              | 5 (21.7)           | 18 (78.3)         |         |
| 浸潤様式          |                 |                    |                   |         |
| POI-1,2,3     | 20              | 5 (25.0)           | 15 (75.0)         | 0.482   |
| POI-4, WPPI-5 | 17              | 7 (41.2)           | 10 (58.8)         |         |
| CPS status    |                 |                    |                   |         |
| < 20          | 11              | 3 (27.3)           | 8 (72.7)          | 1       |
| > 20          | 26              | 9 (34.6)           | 17 (65.4)         |         |

Abbreviations: POI: Pattern of invasion, RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, CR: Complete response, PR: Partial response, SD: Stable disease, PD: Progressive disease, CPS: Combined Positive Score.

に良好な反応を示した患者では PD-L1 EVs 濃度が高い傾向にあった( $p = 0.146$ )。

治療前の血中 PD-L1 EVs 濃度と予後の関係を明らかにするため、再発・転移性 OSCC 患者 37 人の OS、PFS、PFS2 を Kaplan-Meier 法で解析した。5 年全生存率は、PD-L1 EVs 低値群で PD-L1 EVs 高値群より有意に低かった( $p = 0.048$ , 図 4A)。5 年 PFS および PFS2 率は PD-L1 EVs 高群で低い傾向にあったが、その差は統計学的に有意ではなかった( $p = 0.600$ , 図 4B;  $p = 0.086$ , 図 4C)。これらのデータから、治療前の血中 PD-L1 EVs 濃度が、免疫療法を受ける再発・転移性 OSCC 患者の予後因子である可能性を示唆された。

更に、治療前の PD-L1 EVs の状態が全生存率に及ぼす影響を詳細に解析し、Cox 比例ハザード回帰モデルを用いて多変量解析を行った。年齢、性別、原発部位、分化度、浸潤様式、および CPS の状態で調整した後も、全生存率に対する PD-L1 EVs 濃度の影響は残っており(ハザード比 = 0.305、95% CI = 0.096-0.970、 $p = 0.044$ )、PD-L1 EVs 濃度はは全生存率の独立した予後因子であることが明らかとなった。以上の結果から、OSCC の中でも特に悪性度が高い腫瘍によって起こる再発・転移性 OSCC においても病態形成や治療抵抗性にエクソソームが関与している可能性が示唆された。また、miRNA は転写制御を介してその機能を発揮することから、作用発現までに一定の時間を要する一方で、エクソソーム表面に存在、あるいは内包されるタンパク質の場合には速やかにその生理活性が発揮されることが想定される。予備研究における偶発的発見の成果ではあったが、本研究成果は *Journal of Oral and*

Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology に投稿・受理された(4)。今後は、PD-L1 EVs が腫瘍微小環境、特に腫瘍免疫において果たす役割を *in vitro*, *in vivo* の両面で解析していく予定である。

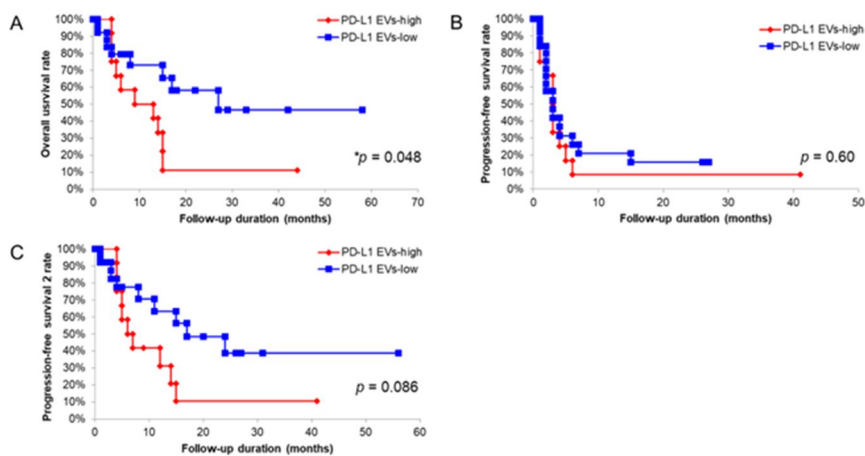
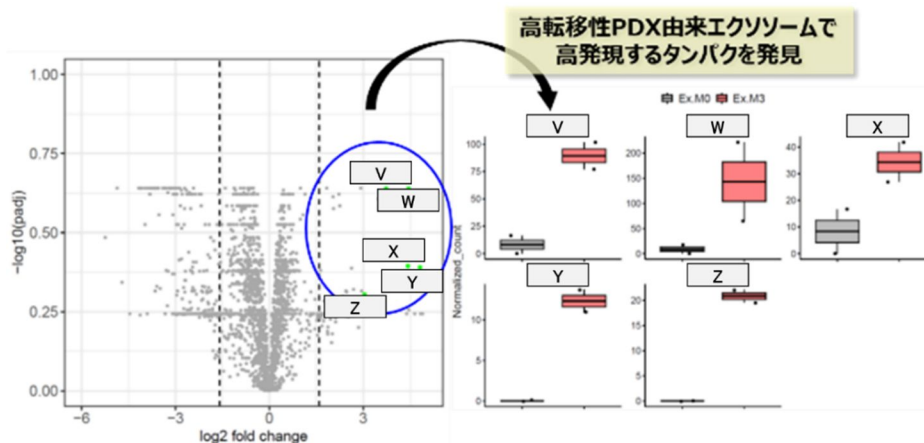


図4

#### 4-5. 転移関連エクソソーム由来タンパク質の発現プロファイルの同定

本研究課題に取り組む一方で、腫瘍微小環境の理解には良質な前臨床モデルが必要であると考え、他機関に先駆けて、刈谷龍昇講師(神戸学院大学)の協力の下で複数の口腔癌 PDX モデルおよび PDX 細胞株を樹立し、研究をリードしてきた(「患者由来がんモデル研究会(2021)」, シンポジスト講演, Mol Ther Oncolytics 2022)。また、その過程で PDX 細胞株が由来腫瘍の間質誘導能を強く受け継いでいることも見出した。現在、刈谷氏と高悪性口腔癌 PDX モデルの特性解析とエクソソーム抽出を進めつつ、プロテオミクスを基盤としたタンパク質診断・医療質量分析システム開発の第一人者である大槻純男教授(熊本大学)の協力を得て予備研究に着手(AMED-BINDS 事業)し、複数の高悪性口腔癌 PDX 由来エクソソームの蛋白発現データを得ている。中でも、多臓器に播種性転移を示す高転移性 PDX 細胞株のサブクローン化に成功し、同細胞が分泌するエクソソームに特徴的なタンパク質発現プロファイルの解明に成功した(図5)。

現在、これらの解析結果を基に高転移性 PDX 細胞株由来エクソソームの臓器指向性や集積臓器における遺伝子、タンパク質発現プロファイルの変化の解析に着手しており、今後も研究を推進する予定である。



(引用文献)

1. K. Yamana, J. Inoue, R. Yoshida, et al. Extracellular vesicles derived from radioresistant oral squamous cell carcinoma cells contribute to the acquisition of radioresistance via the miR-503-3p-BAK axis. *J Extracell Vesicles*, 2021. **10**(14): pp. e12169.
2. J. Sakata, K. Yamana, R. Yoshida, et al. Tumor budding as a novel predictor of occult metastasis in cT2N0 tongue squamous cell carcinoma. *Hum Pathol.*, 2018. **76**: pp. 1–8
3. K. Etoh, M Nakao. A web-based integrative transcriptome analysis, RNAseqChef, uncovers the cell/tissue type-dependent action of sulforaphane *J Biol Chem*. 2023 Jun;**299**(6):104810.
4. Y. Seki, K. Ymana, R. Yoshida, et al. Programmed death-ligand 1-expressing extracellular vesicles are a prognostic factor in patients with oral squamous cell carcinoma treated with immune checkpoint inhibitors *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology*. Available online 20 December 2023

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5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<br>Takeshita H, Yoshida R, Inoue J, Ishikawa K, Shinohara K, Hirayama M, Oyama T, Kubo R, Yamana K, Nagao Y, Gohara S, Sakata J, Nakashima H, Matsuoka Y, Nakamoto M, Hirayama M, Kawahara K, Takahashi N, Hirose A, Kuwahara Y, Fukumoto M, Toya R, Murakami R, Nakayama H. | 4. 巻<br>103     |
| 2. 論文標題<br>FOXM1-Mediated Regulation of Reactive Oxygen Species and Radioresistance in Oral Squamous Cell Carcinoma Cells.  | 5. 発行年<br>2023年 |
| 3. 雑誌名<br>Laboratory investigation  | 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>10.1016/j.labinv.2022.100060.   | 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>Nagata M, Hirose A, Kuwahara Y, Fukumoto M, Toya R, Murakami R, Nakayama H. The antioxidative stress regulator Nrf2 potentiates radioresistance of oral squamous cell carcinoma accompanied with metabolic modulation. | 4. 巻<br>102           |
| 2. 論文標題<br>The antioxidative stress regulator Nrf2 potentiates radioresistance of oral squamous cell carcinoma accompanied with metabolic modulation   | 5. 発行年<br>2022年       |
| 3. 雑誌名<br>Laboratory investigation   | 6. 最初と最後の頁<br>896-907 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1038/s41374-022-00776-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>Gohara S, Shinohara K, Yoshida R, Kariya R, Tazawa H, Hashimoto M, Inoue J, Kubo R, Nakashima H, Arita H, Kawaguchi S, Yamana K, Nagao Y, Iwamoto A, Sakata J, Matsuoka Y, Takeshita H, Hirayama M, Kawahara K, Nagata M, Hirose A, Kuwahara Y, Fukumoto M, Okada S, Urata Y, Fujiwara T, and Nakayama H. | 4. 巻<br>27             |
| 2. 論文標題<br>An oncolytic virus as a promising candidate for the treatment of radioresistant oral squamous cell carcinoma.  | 5. 発行年<br>2022年        |
| 3. 雑誌名<br>Molecular Therapy Oncolytics  | 6. 最初と最後の頁<br>141-156. |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.omto.2022.10.001.   | 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>Yamana K, Inoue J, Yoshida R, Sakata J, Nakashima H, Arita H, Kawaguchi S, Gohara S, Nagao Y, Takeshita H, Maeshiro M, Liu R, Matsuoka Y, Hirayama M, Kawahara K, Nagata M, Hirose A, Toya R, Murakami R, Kuwahara Y, Fukumoto M, Nakayama H. | 4. 巻<br>10           |
| 2. 論文標題<br>Extracellular vesicles derived from radioresistant oral squamous cell carcinoma cells contribute to the acquisition of radioresistance via the miR-503-3p-BAK axis.  | 5. 発行年<br>2021年      |
| 3. 雑誌名<br>Journal of extracellular vesicles   | 6. 最初と最後の頁<br>e12169 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1002/jev2.12169.   | 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>Seki Y, Yamana K, Yoshida R, Inoue J, Shinohara K, Oyama T, Kubo R, Nagata M, Kawahara K, Hirayama M, Takahashi N, Nakamoto M, Hirose A, Kariya R, Okada S, Nakayama H.       | 4. 巻<br>Available online 20 December |
| 2. 論文標題<br>Programmed death-ligand 1-expressing extracellular vesicles are a prognostic factor in patients with oral squamous cell carcinoma treated with immune checkpoint inhibitors. | 5. 発行年<br>2023年                      |
| 3. 雑誌名<br>Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology.   | 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>10.1016/j.ajoms.2023.12.007   | 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>-                            |

[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<br>井上淳貴、吉田遼司、竹下尚志、大山徹、石川紘平、関祐紀、篠原光佑、諸富静香、川原健太、平山真敏、高橋望、中山秀樹                                    |
| 2. 発表標題<br>Investigating the usefulness of the risk score for late metastasis in cT1-2N0 tongue cancer |
| 3. 学会等名<br>第82回日本癌学会学術総会   |
| 4. 発表年<br>2023年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Junki Inoue, Ryoji Yoshida, Junki Sakata, Kenta Kawahara, Masatoshi Hirayama, Nozomu Takahashi, Hideki Nakayama |
| 2. 発表標題<br>Development of a prediction system for delayed neck metastases of tongue cancer                                 |
| 3. 学会等名<br>第47回頭頸部癌学会総会  |
| 4. 発表年<br>2023年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Junki Inoue, Ryoji Yoshida, Keisuke Yamana, Junki Sakata, Yuichiro Matsuoka, Toru Oyama, Kohei Ishikawa, Nozomu Takahashi, Masashi Hirayama, Hisashi Takeshita, Kenta Kawahara, Akiyuki Hirose, Yoshikazu Kuwahara, Manabu Fukumoto, Hideki Nakayama |
| 2. 発表標題<br>Radioresistant Oral Cancer Cells Regulate Ferroptosis via Exosomes   |
| 3. 学会等名<br>第81回 日本癌学会学術総会   |
| 4. 発表年<br>2022年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>関祐紀、吉田遼司、川原健太、平山真敏、高橋望、井上淳貴、篠原光佑、中山秀樹 |
| 2. 発表標題<br>口腔がん患者におけるPD-L1陽性細胞外小胞体の臨床的意義の検討      |
| 3. 学会等名<br>第81回 日本癌学会学術総会                        |
| 4. 発表年<br>2022年                                  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>関祐紀、刈谷龍昇、Gunya Sittithumcharee、吉田遼司、岡田誠治 |
| 2. 発表標題<br>口腔がん患者腫瘍組織移植モデルの樹立                       |
| 3. 学会等名<br>日本患者由来がんモデル学会学術集会2022                    |
| 4. 発表年<br>2022年                                     |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>山名啓介、吉田遼司、井上淳貴、中嶋光、川口翔、郷原俊輔、永尾優果、竹下尚志、廣末晃之、中山秀樹  |
| 2. 発表標題<br>放射線耐性口腔癌細胞由来細胞外小胞はmiR-503-3p / BAK軸を介し放射線耐性を賦与する |
| 3. 学会等名<br>第66回 (公社)日本口腔外科学会総会・学術集会                         |
| 4. 発表年<br>2021年   |



|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Keisuke Yamana, Ryoji Yoshida, Junki Inoue, Junki Sakata, Hidetaka Arita, Hikaru Nakashima, Yuichiro Matsuoka, Sho Kawaguchi, Shunsuke Gohara, Yuka Nagao, Hisashi Takeshita, Kenta Kawahara, Masashi Nagata, Akiyuki Hirose, Hideki Nakayama. |
| 2. 発表標題<br>Extracellular vesicles derived from radioresistant OSCC cells contribute acquired radioresistance via miR-503-3p.  |
| 3. 学会等名<br>第80回 日本癌学会学術総会   |
| 4. 発表年<br>2021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 |
|-------|-----------------------------------|-----------------------|----|
| 研究協力者 | 中山 秀樹<br><br>(Nakayama Hideki)    |                       |    |
| 研究協力者 | 岡田 誠治<br><br>(Okada Seiji)        |                       |    |
| 研究協力者 | 刈谷 龍昇<br><br>(Kariya Ryusho)      |                       |    |
| 研究協力者 | 桑原 義和<br><br>(Kawahara Yoshikazu) |                       |    |

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 |
|---------|---------|
|---------|---------|