

令和 6 年 6 月 10 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：21K10118

研究課題名（和文）口腔細菌による代謝とエピゲノムのクロストークを介した口腔癌の治療抵抗性機序の解明

研究課題名（英文）Elucidation of the mechanism of treatment resistance in oral cancer via crosstalk between metabolism and epigenome by oral microbiome.

研究代表者

廣末 晃之（Hirosue, Akiyuki）

熊本大学・大学院生命科学研究部（医）・特定研究員

研究者番号：00638182

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）：口腔癌は罹患率が増加しており、治療抵抗性の癌の存在は生存率を低下させる大きな要因となっている。ヒト常在細菌は宿主の代謝やエピゲノムに影響し疾患の病態変化に関連している。本研究では口腔細菌が産生する酪酸に着目し、口腔癌細胞における代謝とエピゲノムの変化を捉え、口腔癌の治療抵抗性機序の解明を目指すことを目的とした。酪酸はエピジェネティックな変化を介して口腔癌細胞の細胞周期に関与する遺伝子の発現を減少させ、細胞増殖を抑制させた。またエネルギー代謝にも影響し、癌抑制的に働くことが分かった。これらの成果より口腔細菌の代謝物である酪酸を調節することは口腔癌の新規の治療戦略となり得る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

口腔癌の治療抵抗性に関して口腔細菌が産生する酪酸に着目した研究はほとんどない。そのため癌の治療抵抗性に関して、口腔細菌が産生する代謝物による代謝とエピゲノムのクロストークを介したがんの細胞制御を明らかにする本研究は口腔癌の新規の治療戦略となり得る可能性もあり学術的意義が大きい。また本研究は口腔癌やそれ以外のがん研究の発展に寄与するだけでなく、幅広い生命現象へ関与しているエピゲノムの制御機構や代謝システムを解明することで、様々な疾患の診断・治療に貢献出来る可能性もあり社会的意義も大きい。

研究成果の概要（英文）：The morbidity of oral cancer is increasing and the presence of therapeutic resistant cancer cells is a major factor contributing to decreased survival. Human microbiota affect the metabolism and epigenome of the host and are associated with pathological changes in disease. In this study, to elucidate the mechanisms of therapeutic resistance in oral cancer, we focused on butyrate produced by oral microbiome to capture metabolic and epigenomic changes in oral cancer cells. Butyrate decreased the expression of genes involved in the cell cycle of oral cancer cells through epigenetic changes and suppresses cell proliferation. It was also found to affect energy metabolism and act in a cancer-suppressive manner. These results suggest that modulating butyrate of an oral bacterial metabolite may be a novel therapeutic strategy for oral cancer.

研究分野：口腔癌

キーワード：口腔癌 口腔細菌叢 酪酸 エピゲノム 代謝 治療抵抗性

1. 研究開始当初の背景

口腔癌は頭頸部癌の約 60% を占める疾患であり、近年、診断法の向上および治療法の選択肢が広がっているにも関わらず、5 年生存率は過去 30 年間ほとんど変化していない (Forastiere et al. *New Engl. J. Med.* 2003, Gupta et al. *Int J Cancer* 2009)。その原因としては、再発・転移を生じやすい高悪性度の症例や化学療法・放射線療法へ耐性を示す症例といった治療抵抗性の癌の問題が挙げられる (Hanahan & Weinberg, *Cell* 2011)。それ故、予後の改善には癌の個性を把握し、治療抵抗性に関するがん細胞制御のメカニズムの解明が不可欠である。

がん細胞の個性を決定する分子機構としてエピジェネティクスの機構が重要である。がんに関連するエピゲノム異常は DNA メチル化やヒストン修飾といった一次構造体のエピゲノム変化に加え、エンハンサー、プロモーター、インスレーターの相互作用といったクロマチン構造変換を介した高次エピゲノムの機構も注目されている。さらに最近の研究において、細胞個性の決定や疾患に関連する遺伝子の発現制御に働くゲノム領域としてスーパーエンハンサーが提唱されている。スーパーエンハンサーはヒストン H3 の 27 番目のリジンのアセチル化 (H3K27ac) で修飾されており、BET タンパク質ファミリーのひとつである BRD4 が同部を認識し、がん細胞の特性維持に必要な遺伝子の発現制御に関与していることが報告されている (Loven et al. *Cell* 2013, Knoechel et al. *Nat Genet* 2014)。

近年、ヒト常在細菌叢 (マイクロバイーム) と健康に関する研究が注目されており、特に腸内細菌叢はがんや糖尿病などの発症に影響することが知られている (Fukuda et al. *Semin Immunopathol* 2014)。細菌が産生する代謝物質は宿主の細胞のエピゲノムを変化させ、遺伝子の発現調節を行うことで疾患の発生や状態を変化させることが分かっている (Furusawa et al. *Nature* 2013, Thorburn et al. *Nat Commun* 2015)。また、がん細胞が分化や形質転換等の細胞機能を大きく変化させる際には、包括的なエネルギー代謝機能の転換、すなわち、代謝リプログラミングが生じるが、それには遺伝子の大規模な発現変化を伴うことから、エピゲノム制御がその土台をなしている。エピジェネティクス因子のうち、ヒストンアセチル化は代謝環境においてアセチル基の中間代謝物のアセチル CoA を化学基の供与体とすることから、解糖系や脂肪酸代謝により影響を受ける。細菌が産生する代謝物質のうち、短鎖脂肪酸 (酪酸、酢酸) は酸化にてアセチル化の基質となるアセチル CoA に代謝されるだけでなく、それ自身がヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) の阻害活性を持つため、エピゲノムの制御に重要な役割を果たしている (Donohoe et al. *Mol Cell* 2012)。これらの学術的背景より、細菌による細胞外環境による細胞内代謝とエピゲノムのクロストークを介したがん細胞制御を明らかにすることは、がんの治療抵抗性克服への新規の治療戦略の創出につながる可能性を秘めている。しかしながら、口腔癌の治療抵抗性に関与して、口腔細菌による代謝とエピゲノムのクロストークを介したがん細胞制御に関しては不明な点が多い。

2. 研究の目的

本研究では、口腔癌の治療抵抗性に関連する口腔マイクロバイームを解明し、さらに口腔細菌が産生する短鎖脂肪酸に着目することで口腔癌細胞における代謝とエピゲノムの変化を捉え、口腔癌の治療抵抗性機序の解明を目指すことを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 口腔癌患者の口腔細菌叢の解析

熊本大学病院歯科口腔外科を受診し精査を行った口腔扁平上皮癌 (Oral Squamous Cell Carcinoma: OSCC) 患者より抽出した唾液より DNA を抽出し、16S rRNA 遺伝子の V1-V2 領域を増幅し、次世代シーケンサーを用いて塩基配列の解読を行い、細菌構成を解析した。

(2) 口腔癌患者の唾液中の酪酸濃度の測定

口腔癌患者の唾液中の短鎖脂肪酸をガスクロマトグラフィー・質量分析 (GC-MS) にて測定し、臨床病理学的因子との関連性の解析した。

(3) 酪酸による細胞特性の変化

OSCC 細胞株 (SAS 細胞、Ca9-22 細胞) を様々な濃度の酪酸で処理し、細胞増殖を Cell Counting Kit-8 を用いた WST 法にて測定した、遊走能を wound healing assay にて、浸潤能を Matrigel Invasion Chambers を用いた cell invasion assay にて解析した。

(4) 酪酸による遺伝子発現の変化

酪酸処理による遺伝子発現の変化を網羅的に解析する為に、Ca9-22 細胞を用いて高濃度の酪酸 (2.0 mM) で処理を行い、RNA を抽出し、RNA-シーケンスを行った。

(5) 酪酸によるエピゲノムの変化

H3K9ac、H3K27ac の抗体を用いて高濃度の酪酸で処理した OSCC 細胞にてクロマチン免疫沈降 (ChIP) を行い、次世代シーケンサーにて網羅的なヒストン修飾状態の変化を解析した (ChIP-seq 法)。

(6) 酪酸による細胞周期の変化

細胞周期インジケータ (FUCCI) を誘導して、経時的に観察を行った。G1 期にのみ発現する Cdt1 タンパクに、monomeric Kusabira-Orange (mKO) を導入し、Geminin タンパクに monomeric Azami-Green (mAG) を導入して他の期 (S / G2 / M) を可視化した。そして酪酸処理群とコントロール群との細胞周期の違いを観察した。

(7) 酪酸によるエネルギー代謝への影響

酪酸のエネルギー代謝への影響を確認するために、細胞外フラックスアナライザー XF24 (Agilent Technologies) を用いて解析を行った。

4. 研究成果

(1) 口腔癌患者の口腔細菌叢の解析

OSCC 一次症例のうち、腫瘍サイズが T2 以下の群 (Early) と、T3 以上の群 (Late) の間で口腔細菌叢の比較を行った。比較は、全患者、舌 SCC 患者のみ、歯肉 SCC 患者のみ、の 3 集団において行った。各サンプルから検出された菌種数や菌種多様性の指標である Shannon index を 2 群間で比較した (Mann-Whitney U test)。全てにおいて有意な差は認められなかった (図 1)。

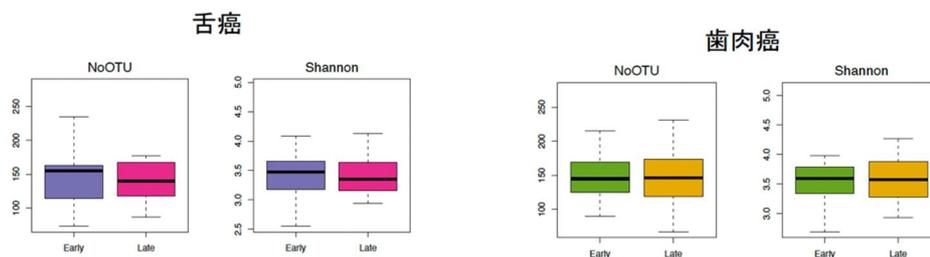


図 1. 口腔癌患者の口腔細菌叢 (菌種数、菌種多様性)

(2) 口腔癌の状態と酪酸濃度の変化

実際の口腔癌患者の唾液中の酪酸濃度についてガスクロマトグラフィー・質量分析 (GC-MS) を用いて解析を行った。舌癌、歯肉癌 (上下顎を含む) 患者に分類し、T1-2 患者を early 群、T3-T4 患者を late 群とし、解析を行った。舌癌、歯肉癌患者ともに late 群の方が唾液中の酪酸濃度は高い傾向にあった (図 2)。

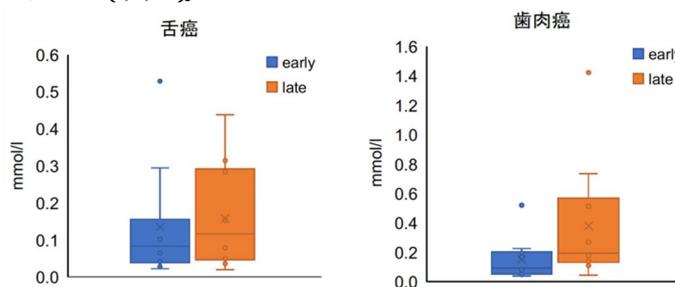


図 2. 口腔癌患者の唾液中の酪酸濃度

(3) 酪酸による細胞特性の変化

酪酸による細胞増殖への影響を確認するために、SAS 細胞および Ca9-22 細胞に酪酸を 0、0.2、0.5、1.0、2.0 mM の濃度で処理し、WST 法を用いて細胞増殖を測定した。その結果、0.2、0.5 mM の低濃度の酪酸処理では細胞増殖は活性化され、高濃度の酪酸処理では細胞増殖は抑制された (図 3)。続いて低濃度 (0.2 mM) と高濃度 (2.0 mM) の酪酸処理による細胞遊走能と細胞浸潤能の変化を測定した。細胞遊走能、細胞浸潤能とも低濃度・高濃度の酪酸処理での有意な変化は見られなかった。

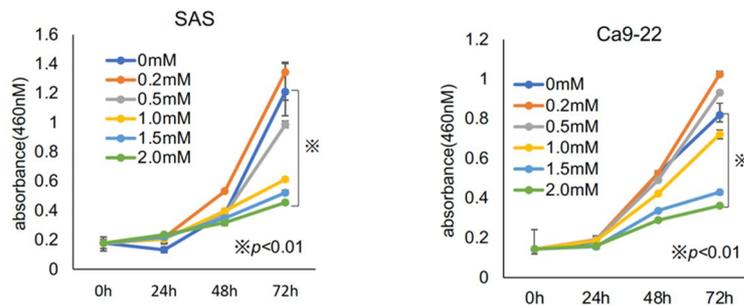


図 3. 酢酸による細胞増殖の変化

(4) 酢酸による遺伝子発現の変化

酢酸処理によってどのような遺伝子に発現変化が生じているかを解明するために、Ca9-22 細胞を 2.0 mM の酢酸で処理し 48 時間後の RNA を抽出し、RNA-seq 法を用いて網羅的な遺伝子発現解析を行った。その結果、酢酸処理により 1031 の遺伝子が有意に上昇し、697 の遺伝子が抑制された。RNA-seq 解析により有意な変化があった遺伝子群を用いて、GO 解析および KEGG パスウェイ解析を行った。両解析とも発現が抑制された遺伝子群には細胞周期に関連するものが多く含まれていた (図 4)。

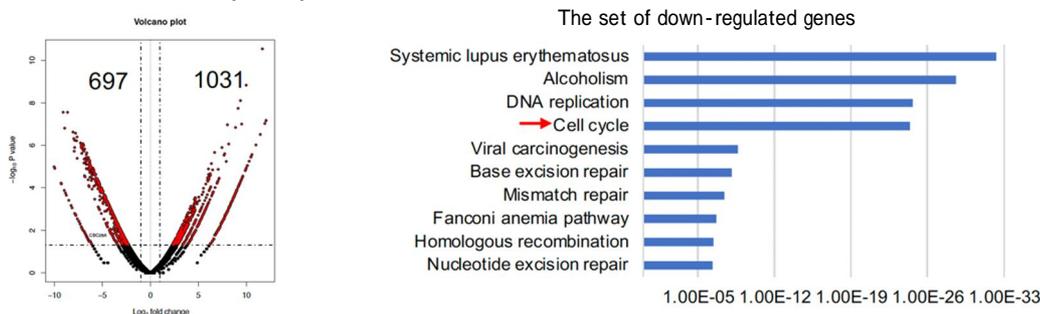


図 4. 酢酸による遺伝子の発現変化と KEGG パスウェイ解析

(5) 酢酸によるエピゲノムの変化

2.0 mM の酢酸を 48 時間処理した Ca9-22 細胞を用いて、H3K9ac と H3K27ac 抗体にてクロマチン免疫沈降を行い、次世代シーケンサーにて網羅的にアセチル化集積部位の変化を解析した。これらの ChIP-seq 解析より、ピークコールアルゴリズムを用いて抽出された領域をコントロール群と酢酸処理した群で比較したところ、H3K9ac、H3K27ac とともに集積領域数が減少していることが分かった。続いて酢酸処理前後でアセチル化の集積を認めたそれぞれの領域について、H3K9ac と H3K27ac のゲノム個々の集積量の変化を検討した。興味深いことに、H3K9ac では、有意にアセチル化集積が増加した領域も減少する領域も多数認められた。一方で H3K27ac では有意にアセチル化の集積が増加した領域が多い結果であった (図 5)。

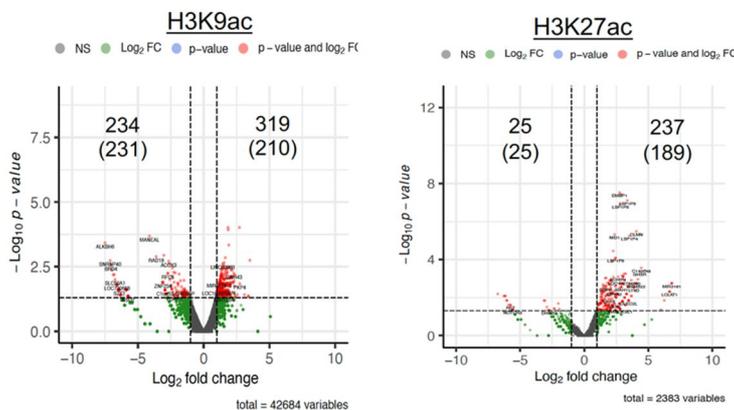


図 5. 酢酸によるヒストンアセチル化の変化

次いで、酢酸処理によるヒストンのアセチル化変化と遺伝子発現が連動していた領域を抽出するため、RNA-seq を用いた遺伝子発現解析の結果と H3K9ac および H3K27ac の ChIP-seq の解析結果を比較検討した。その結果、H3K9ac の集積が増加し、発現が上昇する遺伝子が 7 個、H3K9ac の集積が減少し、発現が低下した遺伝子が 14 個抽出された。また H3K27ac の集積が増加し、発

現上昇した遺伝子が2個抽出され、H3K27acの集積が減少し、発現が低下した共通遺伝子は認めなかった。H3K9acの集積が増加し、発現が低下した遺伝子14個中には細胞周期に関連する遺伝子が含まれていた(図6)。

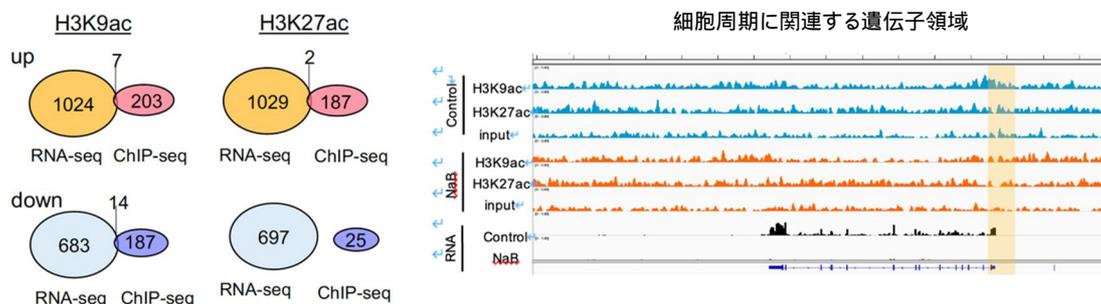


図6. ChIP-seq と RNA-seq で連動して変化した遺伝子の抽出

(6) 酪酸による細胞周期の変化

酪酸が細胞周期のどの周期に影響を及ぼすかを明らかにするために、SAS細胞にFUCCIを用いて、タイムラプスにて細胞周期の解析を行った。その結果赤で標識されるmKOの割合が酪酸処理した細胞では増加し、細胞周期がG1期に停止していることが分かった(図7)。

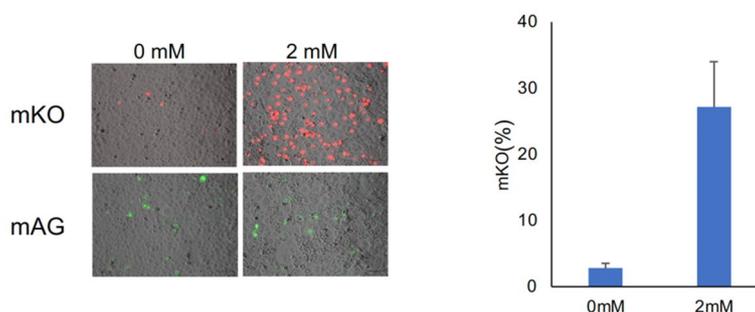


図7. SAS細胞での酪酸による細胞周期の変化

(7) 酪酸によるエネルギー代謝への影響

酪酸処理による代謝への影響を明らかにするために、細胞外フラックスアナライザーを用いて細胞のエネルギー代謝で重要な解糖系および酸化的リン酸化の状態を測定した。SAS細胞をグルコース非含有状態で60分間pre-cultureしながら2.0 mM酪酸の酪酸に処理にてグルコース添加の影響、解糖阻害薬添加の影響について調べた。酪酸処理した細胞においては細胞外酸性化速度(ECAR)の低下を認め、解糖系の代謝経路が抑制されていることが分かった。また、好気呼吸レベルを表す酸素消費速度(OCR)も酪酸処理により減少する傾向を認めた(図8)。

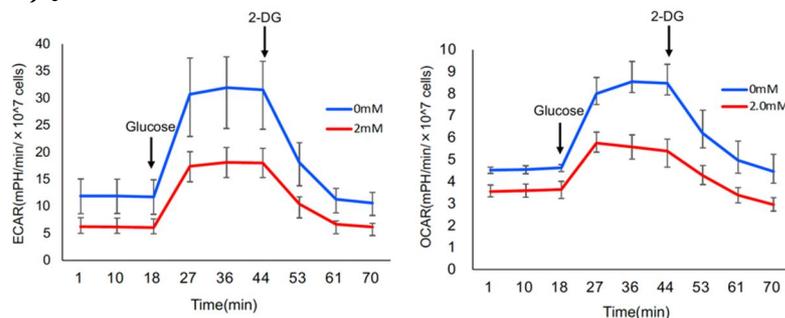


図8. 酪酸による細胞外酸性化速度(ECAR)と酸素消費速度(OCR)の変化

以上の結果より酪酸はエピジェネティックな変化を介して口腔癌細胞の細胞周期に関連する遺伝子の発現を減少させ、細胞増殖を抑制させた。また、エネルギー代謝にも影響し、癌抑制的に働くことが分かった。これらの成果より口腔細菌の代謝物である酪酸を調節することは口腔癌の新規の治療戦略となり得る可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 14件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 Ishikawa K, Matsuoka Y, Shinohara K, Inoue J, Yano H, Eto T, Yamamoto T, Yamana K, Gohara S, Takeshita H, Hirayama M, Kawahara K, Hirose A, Fukugawa F, Yoshida R, Komohara Y, Nakayama H	4. 巻 -
2. 論文標題 Involvement of ferroptosis-defensive xCT/GPX4 axis in radioresistance and its impacts on prognosis in oral squamous cell carcinoma	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Oral Science International	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） 10.1002/osi2.1227	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 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 -
2. 論文標題 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 2023年
3. 雑誌名 Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology	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） 10.1016/j.ajoms.2023.12.007	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 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 103
2. 論文標題 FOXO1-Mediated Regulation of Reactive Oxygen Species and Radioresistance in Oral Squamous Cell Carcinoma Cells.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Laboratory Investigation	6. 最初と最後の頁 100060
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.labinv.2022.100060.	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 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, Nakayama H.	4. 巻 27
2. 論文標題 An oncolytic virus as a promising candidate for the treatment of radioresistant oral squamous cell carcinoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Molecular Therapy Oncolytics	6. 最初と最後の頁 141-156
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.omto.2022.10.001.	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 Hirayama M, Inoue K, Arita H, Takahashi N, Nakashima H, Sakata J, Maeshiro M, Nagao Y, Gohara S, Yamana K, Matsuoka Y, Yuno A, Nakamoto M, Kawahara K, Nagata M, Hirose A, Fukuma D, Yoshida R, Nakayama H.	4. 巻 34
2. 論文標題 Three-dimensional volumetric analysis of the efficiency of marsupialization in patients with mandibular dentigerous cysts involving impacted third molars	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology	6. 最初と最後の頁 690-697
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajoms.2022.03.008	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 Matsuoka Y, Yoshida R, Kawahara K, Sakata J, Arita H, Nkashima H, Takahashi N, Hirayama M, Nagata M, Hirose A, Kuwahara Y, Fukumoto M, Toya R, Murakami R, Nakayama H.	4. 巻 102
2. 論文標題 The antioxidative stress regulator Nrf2 potentiates radioresistance of oral squamous cell carcinoma accompanied with metabolic modulation.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Laboratory Investigation	6. 最初と最後の頁 869-907
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41374-022-00776-w.	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 Kawaguchi S, Kawahara K, Fujiwara Y, Ohnishi K, Pan C, Yano H, Hirose A, Nagata M, Hirayama M, Sakata J, Nakashima H, Arita H, Yamana K, Gohara S, Nagao Y, Maeshiro M, Iwamoto A, Hirayama M, Yoshida R, Komohara Y, Nakayama H.	4. 巻 71
2. 論文標題 Naringenin potentiates anti-tumor immunity against oral cancer by inducing lymph node CD169-positive macrophage activation and cytotoxic T cell infiltration	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Immunology Immunotherapy	6. 最初と最後の頁 2127-2139
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00262-022-03149-w.	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 Naito H, Sueta D, Hanatani S, Ikeda H, Hirose A, Senokuchi T, Araki E, Tsujita K, Nakayama H, Kasaoka S.	4. 巻 256
2. 論文標題 Factors Affecting Human Damage in Heavy Rains and Typhoon Disasters	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Tohoku Journal Experimental Medicine	6. 最初と最後の頁 175-185
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1620/tjem.256.175.	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 Minamitake A, Murakami R, Shiraishi S, Yoshida R, Sakata J, Hirose A, Kawahara K, Yamana K, Nakayama H, Kitajima M, Sakamoto F.	4. 巻 38
2. 論文標題 Laterality on FDG-PET/CT in clinically node-negative early-stage oral squamous cell carcinoma: a retrospective analysis of patients with late neck metastasis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Oral Radiology	6. 最初と最後の頁 438-442
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11282-021-00581-z	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 Keisuke Yamana, Junki Inoue, Ryoji Yoshida, Junki Sakata, Hikaru Nakashima, Hidetaka Arita, Sho Kawaguchi, Shunsuke Gohara, Yuka Nagao, Hisashi Takeshita, Manabu Maeshiro, Rin Liu, Yuichiro Matsuoka, Masatoshi Hirayama, Kenta Kawahara, Masashi Nagata, Akiyuki Hirose, et al.	4. 巻 10
2. 論文標題 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 2021年
3. 雑誌名 Journal of Extracellular Vesicles	6. 最初と最後の頁 e12169
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jev2.12169.	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 Shunsuke Gohara, Ryoji Yoshida, Kenta Kawahara, Junki Sakata, Hidetaka Arita, Hikaru Nakashima, Sho Kawaguchi, Yuka Nagao, Keisuke Yamana, Masashi Nagata, Akiyuki Hirose, Akimitsu Hiraki, Hideki Nakayama	4. 巻 15
2. 論文標題 Re-evaluating the clinical significance of serum p53 antibody levels in patients with oral cancer in Japanese clinical practice.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecular and clinical oncology	6. 最初と最後の頁 209
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/mco.2021.2372.	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 Anri Minamitake, Ryuji Murakami, Fumi Sakamoto, Ryoji Yoshida, Junki Sakata, Akiyuki Hirose, Kenta Kawahara K, Keisuke Yamana, Hideki Nakayama, Ryo Toya, Shinya Shiraishi.	4. 巻 37
2. 論文標題 Can MRI-derived depth of invasion predict nodal recurrence in oral tongue cancer?	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Oral Radiology	6. 最初と最後の頁 641-646
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11282-020-00505-3.	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 -

1. 著者名 Kenta Kawahara, Akimitsu Hiraki, Hidetaka Arita, Hisashi Takeshita, Akiyuki Hirose, Yuichiro Matsuoka Junki Sakata, Yuko Obayashi, Hikaru Nakashima, Mayumi Hirayama, Masashi Nagata, Ryoji Yoshida, Masanori Shinohara, Hideki Nakayama.	4. 巻 27
2. 論文標題 Role of serum amylase and salivary cytokines in oral complications during chemoradiotherapy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Oral Diseases	6. 最初と最後の頁 1564-1571
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/odi.13686.	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 Kenta Kawahara, Masashi Nagata, Ryoji Yoshida, Akiyuki Hirose, Takuya Tanaka, Yuichiro Matsuoka, Hidetaka Arita, Hikaru Nakashima, Junki Sakata, Keisuke Yamana, Sho Kawaguchi, Shunsuke Gohara, Yuka Nagao, Mayumi Hirayama, Nozomu Takahashi, Masatoshi Hirayama, Hideki Nakayama.	4. 巻 28
2. 論文標題 miR-30a attenuates drug sensitivity to 5-FU by modulating cell proliferation possibly by downregulating cyclin E2 in oral squamous cell carcinoma.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochemistry and Biophysics Reports	6. 最初と最後の頁 101114
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrep.2021.101114.	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 -

〔学会発表〕 計18件(うち招待講演 0件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 諸富静香、廣末晃之、松尾美沙希、中元雅史、吉田遼司、佐藤賢文、中山秀樹
2. 発表標題 病理組織標本を用いた包括的HPV検出法確率と口腔扁平上皮癌における真のHPV陽性率の検討
3. 学会等名 第47回 日本頭頸部癌学会総会・学術講演会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 廣末晃之、林信、山隈優、新山宗、上田倫弘
2. 発表標題 高齢口腔癌患者における治療前の栄養指標と予後との関連性の検討
3. 学会等名 第68回 日本口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 新山宗、林信、廣末晃之、山隈優、上田倫弘
2. 発表標題 再発・転移口腔がんに対する免疫チェックポイント阻害剤(ICI)の効果予測因子の検討
3. 学会等名 第68回 日本口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Shizuka Morodomi, Akiyuki Hirotsue, Misaki Matuo, Akinur Rahman, Masafumi Nakamoto, Ryoji Yoshida, Yorifumi Sato, Hideki Nakayama
2. 発表標題 Establishment of HPV-16 detection methods using histopathology specimens and HPV positive rates in oral cancer.
3. 学会等名 第82回 日本癌学会総会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Takashi Niyama, Shin Rin, Akiyuki Hirotsue, Yu Yamaguma, Michihiro Ueda
2. 発表標題 New reconstruction methods after mandibulectomy.
3. 学会等名 The 3rd International Congress of Asian Oncology Society
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 林信、高野昌士、浅香雄一郎、田村優志、瀬田祥平、廣末晃之、山田有佳
2. 発表標題 高齢口腔がん診療における治療前栄養評価
3. 学会等名 第42回 日本口腔腫瘍学会総会・学術大会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 廣末晃之、林信、新山宗、山隈優、上田倫弘
2. 発表標題 高齢口腔癌患者における治療前の大腰筋体積と予後との関連性の検討
3. 学会等名 第42回 日本口腔腫瘍学会総会・学術大会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 山隈優、新山宗、廣末晃之、林信、上田倫弘
2. 発表標題 当科における口腔癌に対する術前PCE 療法の臨床的検討
3. 学会等名 第42回 日本口腔腫瘍学会総会・学術大会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 林信、高野昌士、浅香雄一郎、田村優志、瀬田祥平、廣末晃之
2. 発表標題 高齢口腔癌治療における治療前栄養評価
3. 学会等名 第41回日本腫瘍学会総会・学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 廣末晃之、林信、新山宗、上田倫弘
2. 発表標題 高齢口腔癌患者における治療前サルコペニアと予後との関連性の検討
3. 学会等名 第41回日本腫瘍学会総会・学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 岡村美帆、廣末晃之、前中あおい、長瀬博美、川原健太、中元雅史、諸富静香、吉田遼司、三島裕子、荒木栄一
2. 発表標題 口腔癌患者における周術期栄養管理と体組成変化に関する検討
3. 学会等名 第26回日本病態栄養学会年次学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 篠原光佑、川原健太、平山真弓、鈴木真奈美、高橋望、平山真敏、廣末晃之、吉田遼司、鈴木良弘、中山秀樹
2. 発表標題 口腔癌におけるシスプラチンによるカルシウム動体への影響
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 井上淳貴、吉田遼司、山名啓介、坂田純基、松岡祐一郎、大山徹、石川紘平、久保隆太、高橋望、平山真敏、竹下尚志、川原健太、廣末晃之、桑原義和、福本学、中山秀樹
2. 発表標題 放射線耐性口腔扁平上皮細胞によるエクソソームを介したフェロトーシス制御機構の解明
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 永尾 優果、廣末 晃之、山本 達郎、平山 真弓、中元 雅史、川原 健太、永田 将士、吉田 遼司、中山秀樹
2. 発表標題 酪酸によるエピゲノム変化を介した口腔癌の細胞制御機序の解明
3. 学会等名 第66回日本口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 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 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 第66回日本口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 川口 翔、川原 健太、廣末 晃之、吉田 遼司、坂田 純基、前城 学、郷原 俊輔、永尾 優果、山名 啓介、中山 秀樹
2. 発表標題 CD169の高発現は口腔扁平上皮癌において抗腫瘍免疫を活性化させる
3. 学会等名 第66回日本口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 有田 英生、吉田 遼司、松岡 祐一郎、山名 啓介、廣末 晃之、永田 将士、川原 健太、中嶋 光、坂田 純基、中山 秀樹
2. 発表標題 口腔扁平上皮癌におけるIL-6阻害薬による放射線感受性効果の検討
3. 学会等名 第66回日本口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 廣末 晃之、吹原 美帆、川原 健太、松岡 祐一郎、高橋 望、平山 真敏、永田 将士、吉田 遼司、三島 裕子、中山 秀樹
2. 発表標題 口腔癌患者における周術期栄養管理と手術前後の体組成変化に関する検討
3. 学会等名 第34回日本口腔診断学会・第31回日本口腔内科学会合同学術大会
4. 発表年 2021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
--	---------------------------	-----------------------	----

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