

令和 3 年 6 月 7 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K09727

研究課題名(和文) 高次エピゲノム制御を標的とした難治性口腔癌に対する新規治療戦略の開発

研究課題名(英文) Development of novel therapeutic strategies for refractory oral cancer targeting higher-order epigenomic regulation

研究代表者

廣末 晃之(Hirosue, Akiyuki)

熊本大学・病院・助教

研究者番号：00638182

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)：口腔扁平上皮癌(OSCC)は高齢化と共に罹患率が増加しており、治療抵抗性や転移などの高悪性形質は生存率を低下させる大きな要因である。それ故、本研究ではOSCCの治療抵抗性に関する高次エピゲノム異常を解明し、エピゲノムプロファイルに基づいた新たな診断法と治療法を創出することを目的とした。BRD4はMMP2遺伝子の高次のエピゲノム制御機構を介してOSCCの転移に寄与していることが明らかとなった。また、IGFBP-3はDNA修復を促進し、OSCCの放射線耐性に関与していることが分かった。これらの成果はエピゲノム制御を標的としたアプローチが難治性口腔癌の新規の治療戦略となり得る可能性を示唆している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

口腔扁平上皮癌(OSCC)の治療抵抗性に関して高次エピゲノムの制御に着目した研究はほとんどない。そのため、OSCCの転移や放射線耐性に関連する分子メカニズムをエピゲノム制御の観点から解明した本研究は難治性口腔癌の新規の治療戦略に繋がる可能性もあり学術的意義が大きい。また、本研究は現在注目を浴びているがんの個別化治療やPrecision Medicine(精密医療)の発展に貢献できる可能性もあり、さらに幅広い生命現象へ関与している高次エピゲノムの制御機構の解明は、様々な疾患の診断や治療に貢献でき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 squamous cell carcinoma (OSCC) is increasing with the aging of the population. High malignant potential such as metastasis and therapeutic resistance is a major factor that reduce survival. Therefore, to develop the novel diagnostic and therapeutic methods based on epigenome profiles, we investigated the higher-order epigenomic alterations related treatment resistance in OSCC. It was revealed that BRD4 contributes to metastatic potential in OSCC through the higher-order epigenomic regulation of the MMP2 gene. It was also indicated that IGFBP-3 is involved in radioresistance of OSCC by promoting DNA repair. These findings suggest that an approach targeting epigenome regulation may be a novel therapeutic strategy for refractory oral cancer.

研究分野：口腔癌

キーワード：口腔癌 治療抵抗性 エピゲノム ヒストン修飾 BRD4

## 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、その 80%以上を 口腔扁平上皮癌 (Oral squamous cell carcinoma:OSCC) が占めている。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、癌の個性を把握し、治療抵抗性の病態を解明することにより、個別化された治療法の開発が不可欠となっている。その方法のひとつとして、エピゲノム異常を捉えることは治療抵抗性の癌を診断する新規診断法と新たな治療標的として期待されている(Laird et al. *Nat. Rev. Cancer* 2003)。

エピジェネティクスの機構は DNA のメチル化、ヒストンのアセチル化・メチル化等の翻訳後修飾、DNA とタンパク質の複合体であるクロマチンで成り立っており、このように修飾されたゲノムはエピゲノムと呼ばれている(Wolffe et al. *Science* 1999)。近年、これらの修飾によるエピゲノムに加え、エンハンサー、プロモーター、インスレーターとの相互作用といった 3 次元的なクロマチン構造による高次のエピゲノム機構を介した遺伝子発現制御のメカニズムも解明されてきている。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た。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、結合することが報告されている(Loven et al. *Cell* 2013)。BRD4 は、癌における増殖や転移、予後に関与することが報告されているが、口腔癌における BRD4 の働きはまだ未解明な点が多い。スーパーエンハンサーは癌の特性維持に必要な遺伝子の発現制御に関与しており、BET ファミリータンパク質に対する特異的阻害剤 (BRD4 阻害剤) は複数のがん関連遺伝子の発現を同時に抑制し、薬剤抵抗性の改善も含めた抗腫瘍効果がいくつかの癌で報告されている(Knoechel et al. *Nat Genet* 2014)。しかし、OSCC の治療抵抗性に関与する高次エピゲノム異常とエピゲノム治療薬の効果に関しては不明な点が多い。

## 2. 研究の目的

本研究では、OSCC の治療抵抗性に関与する高次エピゲノム異常を解明し、エピゲノムプロファイルに基づいた新たな診断法の開発とエピゲノム制御を標的とした新たながん治療の創出を目指すことを目的とした。

## 3. 研究の方法

### (1) OSCC 患者における BRD4 の発現

OSCC 患者の生検組織より mRNA を抽出し、癌部と非癌部での BRD4 の発現状態を、qRT-PCR 法にて解析した。

### (2) JQ1 投与における細胞特性の変化

OSCC 細胞株 (HOC313 細胞、SAS 細胞) を用いて、BRD4 阻害薬である JQ1 による細胞特性の変化を解析した。JQ1 を様々な濃度で OSCC 細胞株に投与し、細胞増殖の変化 CCK-8 kit を用いた WST 法にて測定した。また、細胞遊走能を wound healing assay にて、細胞浸潤能は Matrigel Invasion Chamber を用いた invasion assay にて解析した。

### (3) JQ1 投与における OSCC 細胞の遺伝子発現変化

マイクロアレイ解析を用いて JQ1 投与における遺伝子発現の変化を網羅的に解析した。さらに Human Cancer Metastasis Database (HCMDDB) より OSCC の転移に関与する遺伝子を抽出し、マイクロアレイ解析の結果との比較を行った。

### (4) OSCC 細胞のエピゲノムの変化

クロマチン免疫沈降法 (ChIP) を用いて、OSCC 細胞のヒストン修飾状態の解析を行った。BRD4 の結合に関与するヒストン H3 の 27 番目リジンのアセチル化 (H3K27Ac) に関しては ChIP-seq 法にてゲノムワイドでのヒストン修飾状態の解析を行った。JQ1 投与におけるヒストン修飾状態の変化や BRD4 の結合状態の変化に関しては ChIP-qPCR 法にて解析を行った。

### (5) マウスモデルでの JQ1 の腫瘍への影響

高転移能を有するヒト OSCC 細胞株である OSC-19 細胞に GFP を導入し、マウスの舌に移植した。そして、JQ1 を腹腔内に浸透圧ポンプを用いて 2 週間持続的に投与を行った。その後、JQ1 投与における腫瘍増殖への影響やリンパ節転移への影響を解析した。

### (6) スーパーエンハンサーの同定

OSCC 細胞株での H3K27Ac の ChIP-seq の解析データを、Homer というソフトウェアにて解析し、スーパーエンハンサーを同定した。

### (7) 放射線耐性に関与する遺伝子の探索

放射線耐性 OSCC 細胞株 (SAS-R、HSC2-R) とその親株 (SAS-WT、HSC2-WT) より mRNA を抽出し、マ

マイクロアレイ解析にて網羅的な遺伝子発現解析を行った。さらに放射線耐性株と親株での遺伝子発現状態を比較し、放射線耐性に関与する遺伝子の探索を行った。

(8) IGFBP-3 の放射線感受性への影響

siRNA を用いて IGFBP-3 をノックダウンし、modified high-density survival (HDS) assay および clonogenic assay にて放射線感受性試験を行った。

(9) IGFBP-3 の放射線耐性に関与する分子メカニズムの解析

DNA 損傷応答に着目し、SAS 細胞に放射線照射を行い、double-strand breaks (DSBs) への影響を調べるために、 $\gamma$ -H2AX の免疫蛍光染色を行った。また、DNA 修復については、non-homologous end joining (NHEJ) に着目し、DSBs の修復に重要な DNA-dependent protein kinase catalytic subunit (DNA-PKcs) の活性を調べるために、リン酸化 DNA-PKcs を免疫蛍光染色およびウエスタンブロット法にて測定した。

(10) OSCC 組織における IGFBP-3 の発現と臨床病理学的特徴との関連

術前の化学放射線治療を行い、手術を施行した OSCC 患者の生検組織を用いて、IGFBP-3 の発現状態を免疫組織化学染色にて調べ、各種臨床病理学的特徴との比較を行った。

4. 研究成果

(1) BRD4 の OSCC での発現状態

BRD4 の OSCC での発現状態を確認するため、OSCC 患者の生検組織を用いて、癌部と非癌部での BRD4 の発現状態を qRT-PCR にて解析した。その結果、癌部では非癌部と比較し、有意に発現が上昇していることが分かった。また、手術後の頸部リンパ節後発転移を含む、リンパ節転移を有する患者において、癌部での BRD4 の発現は高発現していることが認められた (図 1)。

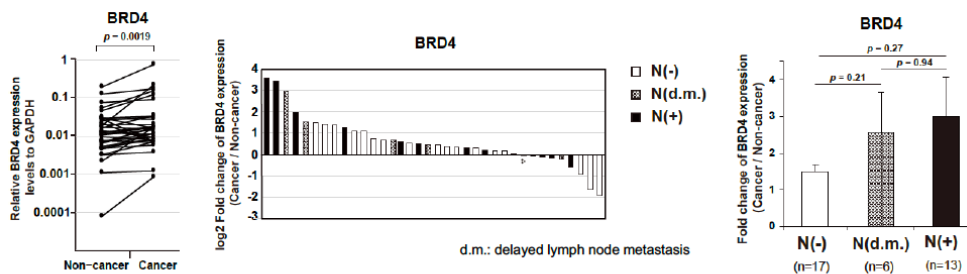


図1. OSCC組織におけるBRD4発現およびリンパ節転移の有無における発現の変化

(2) JQ1 による細胞特性の変化

BRD4 阻害薬である JQ1 による細胞特性の変化を解析するために、JQ1 を各濃度で投与し、24h、48h、72h 後の細胞増殖を WST 法にて測定した。その結果、HOC313 細胞、SAS 細胞とも JQ1 投与によって濃度依存的に細胞増殖が抑制された (図 2)。続いて、JQ1 投与による、細胞遊走能および細胞浸潤能の変化を測定した。浸潤能の高い HOC313 細胞では JQ1 投与により著明に細胞の遊走および浸潤が抑制された (図 3)。

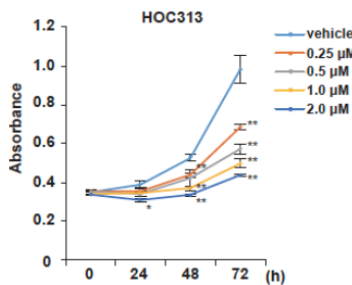


図2. JQ1による細胞増殖の抑制

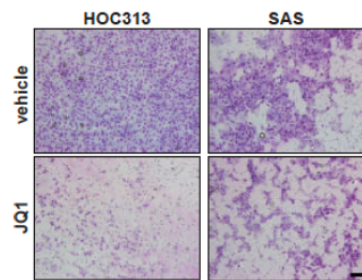


図3. JQ1による細胞浸潤の抑制

(3) JQ1 投与における OSCC 細胞の遺伝子発現変化

JQ1 投与における OSCC の遺伝子発現の変化を解析するために、マイクロアレイ解析を用いて、網羅的な遺伝子発現解析を行った。その結果、HOC313 細胞では JQ1 投与にて 911 個の遺伝子の発現が抑制され、380 個の遺伝子の発現の上昇が認められた。発現抑制された遺伝子にて GO 解析および KEGG pathway 解析を行った結果、細胞遊走に関与する遺伝子が多く含まれていた。また、HCMDB のデータベースにて OSCC の転移に関連する遺伝子を抽出し、さらにマイクロアレイ結果と比較すると、15 個の遺伝子が JQ1 投与にて抑制された遺伝子として抽出された

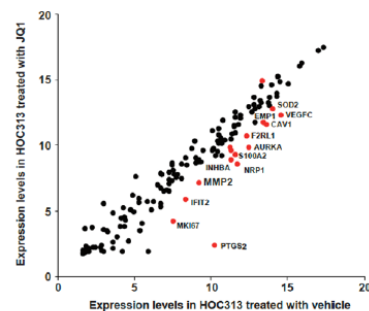


図4. JQ1による遺伝子発現の変化

(図4)。これらの遺伝子は qRT-PCR でも JQ1 投与にて発現が抑制されることを確認した。15 の遺伝子の中から OSCC の転移に関連性のあることが報告されている matrix metalloproteinase 2 (MMP2) に着目した。

#### (4) OSCC 細胞のエピゲノムの変化

OSCC 細胞におけるエピゲノム変化を明らかにするために、ChIP-seq 法を行った。HOC313 細胞および SAS 細胞を用いて、H3K27Ac のゲノムワイドでの変化を解析した。マイクロアレイ解析にて抽出した MMP2 遺伝子領域では HOC313 細胞および SAS 細胞とも転写開始点やプロモーター領域、その上流の領域に H3K27Ac の高集積部位を認めた。データベースより他の癌細胞での MMP2 遺伝子領域での H3K27Ac の集積状態を調べると、集積が高い細胞と集積が低い細胞があることが分かった。興味深いことに MMP2 が高発現を認めている細胞で H3K27Ac が高集積していることが分かった(図5)。続いて JQ1 投与における MMP2 遺伝子領域でのヒストン修飾変化を ChIP-qPCR 法にて解析した。JQ1 を投与した HOC313 細胞では MMP2 遺伝子領域での H3K27Ac、H3K4me1、H3K4me3 とも修飾状態の変化は認めなかった。次に JQ1 による BRD4 の MMP2 遺伝子領域での結合状態の変化を確認するために、BRD4 での ChIP-qPCR を行った。その結果、MMP2 遺伝子の転写開始点/プロモーター領域およびその上流領域で BRD4 の結合が JQ1 投与にて低下することが分かった(図6)。MMP2 遺伝子領域のプロモーターの上流領域は H3K27Ac、H3K4me1、H3K4me3 のヒストン修飾状態と BRD4 の結合状態より MMP2 の遺伝子発現を調節するエンハンサーである可能性が考えられた。

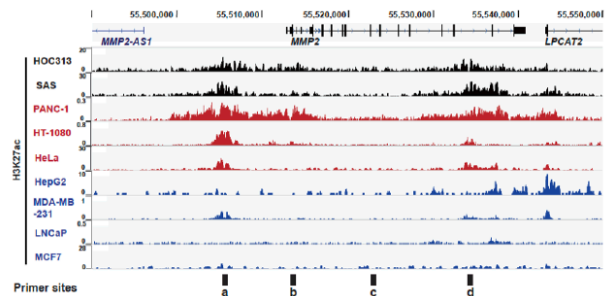


図5. MMP2遺伝子領域でのH3K27acの集積

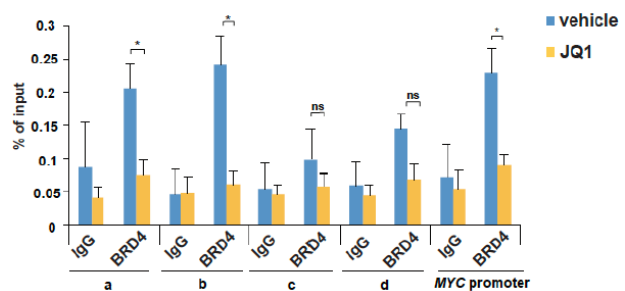


図6. MMP2遺伝子領域でのJQ1によるBRD4の結合の変化

#### (5) JQ1 の腫瘍および転移抑制の効果

JQ1 がマウスモデルでも腫瘍の増殖及び転移の抑制効果を示すかを明らかにするために同所性異種移植モデルにて検証を行った。結果として、移植部の舌の腫瘍は JQ1 投与群にて腫瘍増殖が抑制される傾向にあった。さらに興味深いことに、舌の腫瘍から頸部のリンパ節へ転移した個数に関しては、JQ1 投与群で減少が見られた。これらの結果により in vivo においても JQ1 が OSCC 細胞の増殖と転移を抑制する効果を持つことが示唆された。

以上の結果より BRD4 は MMP2 遺伝子のエピジェネティックな制御機構を通して OSCC の転移に寄与していることが明らかとなった。BRD4 阻害薬である JQ1 は MMP2 遺伝子の発現抑制を介して、OSCC の浸潤・転移を抑制できる可能性があり、BRD4 は口腔癌における新規治療標的となり得る可能性があることが示唆された(図7)。

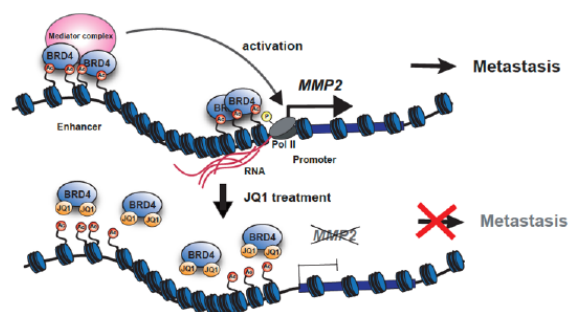


図7. モデル図

以上の研究は British Journal of Cancer 誌に発表した。

Yamamoto T, Hirose A et al.

Br J Cancer 123:580-590, 2020

### (6) スーパーエンハンサーの同定

OSCC 細胞株での H3K27Ac の ChIP-seq の解析データを、Homer というソフトウェアにて解析し、スーパーエンハンサーを同定した。さらに放射線耐性 OSCC 細胞株 (SAS-R、HSC2-R) とその親株においてマイクロアレイ解析で遺伝子発現変化を解析したところ、放射線耐性株において、IGFBP-3 遺伝子の高発現が認められ、その遺伝子領域にはスーパーエンハンサーが存在することが分かった (図 8)。IGFBP-3 の遺伝子発現制御にはこのスーパーエンハンサーが関与する可能性が示唆された。

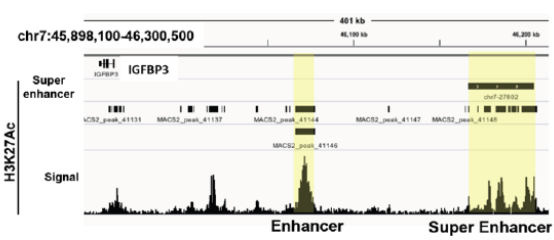


図8. IGFBP-3遺伝子領域でのスーパーエンハンサーの同定

### (7) 放射線耐性に関与する遺伝子の検索

放射線耐性 OSCC 細胞株 (SAS-R、HSC2-R) におけるマイクロアレイ解析の結果、IGFBP-3 が高発現していることが分かったため、qRT-PCR において確認を行った。その結果、SAS-R、HSC2-R とも親株と比較し、IGFBP-3 の発現が上昇していることが確認された (図 9)。

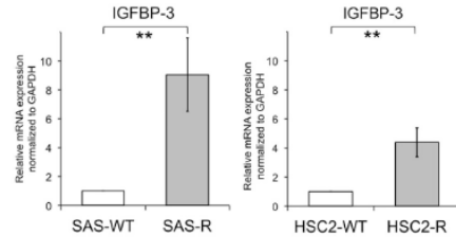


図9. 放射線耐性OSCC細胞株でのIGFBP-3の発現

### (8) IGFBP-3 の放射線感受性への影響

IGFBP-3 の放射線感受性における役割を確認するために、siRNA を用いて IGFBP-3 をノックダウンさせ、放射線感受性における影響を modified high-density survival (HDS) assay にて解析した。その結果、SAS 細胞、SAS-R 細胞とも IGFBP-3 のノックダウン細胞にて放射線感受性が高くなることが分かった (図 10)。Clonogenic assay においても同様に IGFBP-3 のノックダウン細胞にて放射線感受性が高くなる結果が得られた。

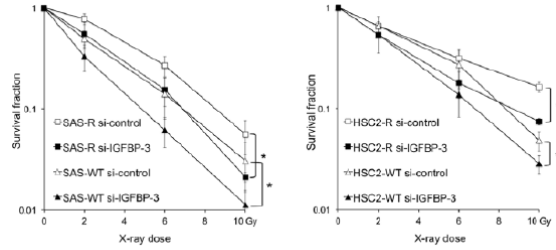


図10. 放射線感受性におけるIGFBP-3の効果

### (9) IGFBP-3 の放射線耐性に関与する分子メカニズムの解明

IGFBP-3 が OSCC の放射線耐性にどのようなメカニズムで関与しているかを明らかにするために、DNA 損傷応答に着目し解析を行った。その結果、IGFBP-3 のノックダウン細胞では放射線照射後の  $\gamma$ -H2AX 陽性細胞が増加し、DSBs が増加していることが分かった。さらに DNA 修復に関与する NHEJ において主要な役割を果たす DNA-PKcs のリン酸化を確認すると放射線照射後に核内でのリン酸化 DNA-PKcs が増加したが、IGFBP3 ノックダウン細胞ではリン酸化 DNA-PKcs の低下が見られた。

### (10) OSCC 組織における IGFBP-3 発現と臨床病理学的意義

術前の化学放射線治療を行った OSCC 患者の生検組織を用いて IGFBP-3 の発現を免疫組織化学染色にて解析した。IGFBP-3 の発現状態から高発現群 (IGFBP-3-high) と低発現群 (IGFBP-3-low) に分け、各種臨床病理学的特徴との比較を行った。IGFBP-3 の発現は術前の化学放射線治療の治療効果と間に有意に相関を認め、高発現群では治療効果が低いことが分かった。さらに、予後との関連を解析すると、OS と DFS とも IGFBP-3 の高発現群で予後が不良となる結果が得られた (図 11)。さらに多変量解析の結果から、IGFBP-3 は独立した予後因子であることが分かった。

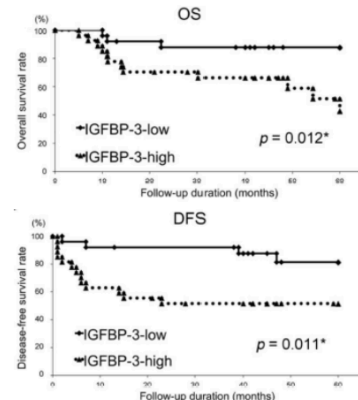


図11. IGFBP-3の発現によるOSCCの予後への関与

以上の研究結果から IGFBP-3 は DNA-PKcs の活性化を介して放射線照射時の DNA 修復を促進し、OSCC の放射線耐性に関与していることが示唆された。この研究は Cancers 誌に発表した。

Sakata J, Hirose A et al. Cancers 12:494, 2020.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Sakata J, Yoshida R, Matsuoka Y, Kawahara K, Arita H, Nakashima H, Hirose A, Naito H, Takeshita H, Kawaguchi S, Gohara S, Nagao Y, Yamana K, Hiraki A, Shinohara M, Ito T, Nakayama H.	4. 巻 32
2. 論文標題 FOXP3 lymphocyte status may predict the risk of malignant transformation in oral leukoplakia.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Oral Maxillofacial Surgery, Medicine, Pathology	6. 最初と最後の頁 33-39
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajoms.2019.06.005	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 Yoshida R, Nagata M, Hirose A, Kawahara K, Nakamoto M, Hirayama M, Takahashi N, Matsuoka Y, Sakata J, Nakashima H, Arita H, Hiraki A, Shinohara M, Kikuchi K, Nakayama H.	4. 巻 15
2. 論文標題 Efficacy of adjuvant chemotherapy with S-1 in stage oral squamous cell carcinoma patients:A comparative study using the Propensity score matching method.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0231656
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0231656. eCollection 2020.	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 Toya R, Saito T, Yamaguchi K, Matsuyama T, Watakabe T, Matsumoto T, Yoshida R, Hirose A, Murakami D, Orita Y, Nakayama H, Oya N.	4. 巻 15
2. 論文標題 Hypofractionated palliative volumetric modulated arc radiotherapy with the Radiation Oncology Study Group 8502 "QUAD shot" regimen for incurable head and neck cancer.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Radiation Oncology	6. 最初と最後の頁 123
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13014-020-01548-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 Yamamoto T, Hirose A, Nakamoto M, Yoshida R, Sakata J, Matsuoka Y, Kawahara K, Nagao Y, Nagata M, Takahashi N, Hiraki A, Shinohara M, Nakao M, Saitoh N, Nakayama H.	4. 巻 123
2. 論文標題 BRD4 promotes metastatic potential in oral squamous cell carcinoma through the epigenetic regulation of the MMP2 gene.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 British Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 580-590
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41416-020-0907-6.	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 Kageyama S, Nagao Y, Ma J, Asakawa M, Yoshida R, Takeshita T, Hirose A Yamashita Y, Nakayama H.	4. 巻 10
2. 論文標題 Compositional shift of oral microbiota following surgical resection of tongue cancer.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers Cellular and Infection Microbiology	6. 最初と最後の頁 60084
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fcimb.2020.600884.	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 Yoshida R, Gohara S, Sakata J, Matsuoka Y, Hirose A, Kawahara K, Kawaguchi S, Nagao Y, Yamana K, Nagata M, Fukuma D, Toya R, Murakami R, Hiraki A, Shinohara M, Nakayama H.	4. 巻 13
2. 論文標題 Onodera's prognostic nutritional index correlates with tumor immune environment and survival in patients with oral squamous cell carcinoma undergoing chemoradiotherapy.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Translational Oncology	6. 最初と最後の頁 100850
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tranon.2020.100850.	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 Sakata J, Hirose A, Yoshida R, Kawahara K, Matsuoka Y, Yamamoto T, Nakamoto M, Hirayama M, Takahashi N, Nakamura T, Arita H, Nakashima H, Nagata M, Hiraki A, Shinohara M, Nakayama H	4. 巻 20
2. 論文標題 HMGA2 Contributes to Distant Metastasis and Poor Prognosis by Promoting Angiogenesis in Oral Squamous Cell Carcinoma.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International journal of molecular sciences	6. 最初と最後の頁 2473
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20102473	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 Murakami R, Shiraishi S, Yoshida R, Sakata J, Yamana K, Hirose A, Uchiyama Y, Nakayama H, Yamashita Y	4. 巻 26
2. 論文標題 Reliability of MRI-Derived Depth of Invasion of Oral Tongue Cancer.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Academic radiology	6. 最初と最後の頁 e180-e186
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.acra.2018.08.021	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 Sakata J, Hirose A, Yoshida R, Matsuoka Y, Kawahara K, Arita H, Nakashima H, Yamamoto T, Nagata M, Kawaguchi S, Gohara S, Nagao Y, Yamana K, Toya R, Murakami R, Kuwahara Y, Fukumoto M, Nakayama H.	4. 巻 12
2. 論文標題 Enhanced Expression of IGFBP-3 Reduces Radiosensitivity and Is Associated with Poor Prognosis in Oral Squamous Cell Carcinoma.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 494
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers12020494	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 Nakashima H, Yoshida R, Hirose A, Kawahara K, Sakata J, Arita H, Yamamoto T, Toya R, Murakami R, Hiraki A, Shinohara M, Ito T, Kuwahara Y, Nakayama H	4. 巻 41
2. 論文標題 Circulating miRNA-1290 as a potential biomarker for response to chemoradiotherapy and prognosis of patients with advanced oral squamous cell carcinoma: A single-center retrospective study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Tumour Biology	6. 最初と最後の頁 1-10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/1010428319826853.	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 akata J, Yamana K, Yoshida R, Matsuoka Y, Kawahara K, Arita H, Nakashima H, Nagata M, Hirose A, Kawaguchi S, Gohara S, Nagao Y, Hiraki A, Shinohara M, Toya R, Murakami R, Nakayama H.	4. 巻 76
2. 論文標題 Tumor budding as a novel predictor of occult metastasis in cT2N0 tongue squamous cell carcinoma.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Human Pathology	6. 最初と最後の頁 1-8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.humpath.2017.12.021.	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 Sakata S, Matsuoka Y, Kawahara K, Kakiuchi Y, Takaki A, Hirose A, Yoshida R, Saeki S, Fujii K, Nakayama H.	4. 巻 56
2. 論文標題 Severe interstitial pneumonia associated with anti-PD-1 immune checkpoint antibody after talc slurry pleurodesis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Respiratory Investigation	6. 最初と最後の頁 195-198
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.resinv.2017.11.006.	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6件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Mayumi Hirayama, Kenta Kawahara, Akiyuki Hirose, Satoru Shinriki, Ryoji Yoshida, Hirotaka Matsui, Hideki Nakayama
2. 発表標題 Interactions of calcium with mitochondria contribute to cisplatin resistance in oral cancer
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Junki Inoue, Ryoji Yoshida, Junki Sakata, Kenta Kawahara, Masatoshi Hirayama, Akiyuki Hirose, Masashi Nagata, Hideki Nakayama
2. 発表標題 Development of a prediction system for delayed neck metastases of tongue cancer
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yuka Nagao, Akiyuki Hirose, Masafumi Nakamoto, Tatsuro Yamamoto, Junki Sakata, Hidetaka Arita, Hikaru Nakashima, Kenta Kawahara, Ryoji Yoshida, Hideki Nakayama
2. 発表標題 ANGPTL4 is involved in high malignant potential in oral squamous cell carcinoma through the epigenetic regulation.
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 永尾優果、廣末晃之、中元雅史、中嶋光、川口翔、郷原俊輔、山名啓介、川原健太、福間大喜、尾木秀直、吉田遼司、平木昭光、篠原正徳、中山秀樹
2. 発表標題 2 型糖尿病を有する口腔扁平上皮癌患者の臨床統計学的、免疫組織学的検討
3. 学会等名 第43回日本頭頸部癌学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuka Nagao, Akiyuki Hirose, Tatsuro Yamamoto, Junki Sakata, Masafumi Nakamoto, Yuichiro Matsuoka, Hidetaka Arita, Hikaru Nakashima, Kenta Kawahara, Ryoji Yoshida, Noriko Saitoh, Hideki Nakayama
2. 発表標題 BRD4 is involved in high malignant potential in oral squamous cell carcinoma through the epigenetic regulation
3. 学会等名 日本癌学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山本達郎、廣末晃之、中元雅史、川原健太、高橋望、吉田遼司、坂田純基、中山秀樹
2. 発表標題 BRD4はエピジェネティックな調節を介して口腔扁平上皮癌の転移に関与する
3. 学会等名 日本口腔外科学会
4. 発表年 2018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
---------	---------