

令和 5 年 6 月 9 日現在

機関番号：32667

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2022

課題番号：18K17031

研究課題名（和文）口腔癌を誘発する歯周病原菌の同定とその発癌への影響解析

研究課題名（英文）Identification of the characteristic periodontal pathogens in the patient with oral squamous cell carcinoma and analysis of the effects of these pathogens on carcinogenesis.

研究代表者

中島 慎太郎 (Nakajima, Shintaro)

日本歯科大学・生命歯学部・助教

研究者番号：40817095

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）：歯周病は、口腔癌の発症因子のひとつと考えられているが、両者の直接的な関連は明らかではない。そこで本研究では、口腔癌患者に特有の歯周病原菌を同定し、それらの発癌への影響を実験的に証明することを目的とした。口腔癌群では、対照群と比較して歯周病が進行していた。また、PCRと16S rRNA菌叢解析による口腔内細菌叢の可視化から、口腔粘膜疾患群に特有の菌種を複数同定した。さらに、口腔癌群に特有の菌種が産生する内毒素が、マウス舌粘膜の過角化を促進した。上記の結果から、特定の歯周病原菌の存在とそれらの菌叢における存在比率の変化が、口腔癌を含む口腔粘膜疾患発症の一因とな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

本研究の成果の学術的意義は、口腔粘膜疾患を有する患者に特有の口腔内細菌を明らかにした点にある。この知見により、特定の細菌が口腔粘膜疾患の発症と進展に関与する可能性が示唆された。今後、各菌種の詳細な役割に焦点を当てた研究が進み、歯学の進歩に貢献できると考えられる。本研究の成果の社会的意義は、歯科医療従事者による定期的なオーラルケアが、口腔癌の予防に繋がる可能性を導き出した点にある。口腔内環境を健康に保つことは、口腔内細菌の存在量を減らし、口腔癌を含む口腔粘膜疾患罹患のリスクを低減することに繋がると考えられる。

研究成果の概要（英文）：【Background and aim】 Periodontal disease is considered one factor in developing oral cancer, but the direct relationship between the two is not elucidated. Therefore, this study aimed to identify periodontal pathogens specific to oral cancer patients and to prove their influence on carcinogenesis experimentally.

【Results】 Periodontal disease was more advanced in the oral cancer patients group than in the control group. Visualization of the oral bacterial flora by endpoint PCR and 16S rRNA sequencing identified several bacterial species specific to the oral mucosal disease group. Furthermore, endotoxin produced by the pathogen specific to the oral cancer group promoted hyperkeratosis of the tongue mucosa of mice.

【Conclusion】 These results suggest that the presence of specific periodontal pathogens and changes in the proportion of these pathogens in the oral flora may contribute to the development of oral mucosal diseases, including oral cancer.

研究分野：細胞生物学、微生物学

キーワード：歯周病原菌 口腔癌 口腔潜在的悪性疾患 16S rRNA菌叢解析 次世代シーケンサー Porphyromonas gingivalis Filifactor alocis

1. 研究開始当初の背景

口腔扁平上皮癌 (OSCC) は、口腔内に発生する癌腫の中で最も多い組織型であり、全体の 90% 以上を占める。OSCC 患者数は世界的に増加傾向にあり、生活習慣、口腔内衛生環境、慢性機械刺激、ストレスなど様々な病因が挙げられている。

歯周病は、世界で最も罹患率が高い慢性炎症性疾患のひとつである。近年、*Helicobacter pylori* と胃癌の関連を代表として、病原菌の感染による慢性炎症が特定の癌腫の発癌リスクを高めることが広く知られるようになった。

歯周病による炎症因子や歯周病原菌が産生する毒素に常に暴露される OSCC にとって、歯周病は発癌因子のひとつであると考えられているが、歯周病と OSCC の直接的な関連は明らかにされていない。

これらの背景から、本研究は、上記関連の解明により、歯周病原菌の感染が OSCC 発症に及ぼす影響への理解を深めることを目的とした。

2. 研究の目的

- (1) 口腔粘膜疾患患者の口腔内に存在する特徴的な歯周病原菌を同定すること。
- (2) 同定された歯周病原菌が口腔粘膜疾患発症に及ぼす影響を実験的に証明すること。

3. 研究の方法

(1) 口腔粘膜疾患のない患者 (コントロール群) 112 名、口腔潜在的悪性疾患患者 (OPMD 群) 36 名、口腔扁平上皮癌患者 (OSCC 群) 104 名、計 252 名を対象として、歯周組織検査 (検査項目: 残存歯数、歯肉溝の深さ (PD)、歯肉溝検査時の出血の有無 (BOP)) と舌細菌数検査を行い、得られた結果を統計的に解析した。

(2) 上記 252 名の患者の口腔含嗽液から抽出した DNA を鋳型として、う蝕原因菌 1 種、歯周病原菌 6 種を対象とした endpoint PCR を行い、得られた結果を統計的に解析した。

(3) 各群から 20 サンプルずつ選択した DNA、計 60 サンプルを対象に 16S rRNA 菌叢解析を行い、得られた結果を統計的に解析した。

(4) マウス舌癌発症モデルを用いて、*Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) の内毒素が口腔粘膜疾患発症に及ぼす影響を観察した。

4. 研究成果

(1) 3 群間で歯周病の重症度に差があるかどうかを調べるため、歯周組織検査と舌細菌数検査から得られた臨床パラメータを統計的に解析した。結果を表 1 に示す。OPMD 群と OSCC 群の残存歯数は、コントロール群と比べて有意に低かった。反対に、OPMD 群と OSCC 群の BOP は、コントロール群と比べて有意に高かった。さらに、OSCC 群の舌細菌数は、他の 2 群と比べて有意に多かった。OSCC 群の舌細菌数の中央値は、コントロール群の約 1.9 倍であり、舌表面だけでなく、腫瘍組織を含む口腔粘膜全体に多数の細菌が付着していることが予想された。これらの結果から、口腔粘膜疾患患者の口腔内では、口腔粘膜疾患のない患者の口腔内と比較して歯周病が進行していることが明らかになった。

表 1  
臨床項目と検査結果一覧

項目	コントロール群	OPMD群	OSCC群	p値 <sup>1</sup>
患者数	112	36	104	-
年齢 (年)				
範囲	25 - 82	18 - 83	30 - 93	-
平均 (標準偏差)	57.9 (14.6)	63.8 (14.5)	66.1 (13.4)	
性別 (%)				
男性	54 (48.2)	16 (44.4)	64 (61.5) <sup>▲</sup>	*
女性	58 (51.8)	20 (55.6)	40 (38.5) <sup>▽</sup>	
残存歯数 <sup>2</sup>	28	25 <sup>††</sup>	24.5 <sup>††</sup>	-
PD (mm) <sup>3</sup>	2.73	2.91	3.27	-
BOP (%) <sup>4</sup>	4.80	21.98 <sup>††</sup>	26.84 <sup>††</sup>	-
舌細菌数 (cfu/ml) <sup>5</sup>	0.98×10 <sup>7</sup>	1.34×10 <sup>7</sup>	1.86×10 <sup>7</sup> <sup>††#</sup>	-

<sup>1</sup>\*p<0.05, 3群間におけるカイ2乗検定。

<sup>▲</sup>p<0.05, 有意に高い, <sup>▽</sup>p<0.05, 有意に低い, 残差分析。

<sup>2,3,4,5</sup> 中央値。

<sup>††</sup>p<0.01, コントロール群を対照としたマン・ホイットニーのU検定。

<sup>#</sup>p<0.05, OPMD群を対照としたマン・ホイットニーのU検定。p値はボンフェローニ法により補正。

(2) 特定の歯周病原菌が、口腔粘膜疾患患者の歯周病を増悪させている可能性があると考えた。そこで、3群間で代表的な歯周病原菌の検出率に差があるかどうかを調べるため、患者の口腔含嗽液から抽出したDNAを鋳型として、う蝕原因菌1種、歯周病原菌6種を対象としたendpoint PCRを行い、得られた結果を統計的に解析した。PCRに用いた7種類の口腔内細菌とその結果を表2に示す。カイ二乗検定の結果、*Prevotella intermedia* (*P. intermedia*) 以外の細菌の検出率に有意差を認めた。残差分析の結果、OSCC群における*P. gingivalis*、*Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*A. actinomycetemcomitans*)、*Treponema denticola* (*T. denticola*) の検出率は、各期待値よりも有意に高かった。これ

までに、*P. gingivalis*と*T. denticola*は、マウス体内でOSCC細胞の遊走、浸潤、腫瘍形成を促進することが報告されている[1]。また、Inabaraらは、*P. gingivalis*のジンジパインプロテアーゼがproMMP9を活性化することにより、OSCC細胞株の浸潤を促進することを報告している[2]。一方、OSCC群における*Streptococcus mutans*、*Fusobacterium nucleatum* (*F. nucleatum*)、*Tannerella forsythia* (*T. forsythia*)の検出率は、各期待値よりも有意に低かった。*F. nucleatum*は、大腸癌との関連と同様、OSCCの発症および進展との関連が高いとされている歯周病原菌のひとつである[3-8]。また、OSCCステージ4患者の口腔洗浄液から抽出したDNAから*Tannerella*属菌が検出されたことから、*T. forsythia*とOSCC進展の関連が示唆されている[3]。本研究と先行研究の結果の一致・不一致は、検体の種類、人種、民族的背景、患者のライフスタイルなどの違いによると考えられるが、検証にはさらなる研究が必要である。これらの結果から、OSCC群では、特定の歯周病原菌を保有する患者の割合がコントロール群よりも高いことが明らかになった。

(3) 特定の細菌の有無のみを判定するPCRとは異なるアプローチ方法として、3群間の口腔内細菌叢を比較するため、16S rRNA菌叢解析を実施した。解析にあたり、各グループから20サンプルを抽出した。まず、各群の口腔内細菌叢におけるα多様性(あるひとつの環境に存在する種の多様性)と、3群間のβ多様性(環境間における種多様性の相違度)を比較した。α多様性に関しては、3群間で有意な差は認められなかった(図1A)。一方、β多様性に関しては、PERMANOVA検定により、Weighted UniFrac distancesとUnweighted UniFrac distancesの両方で3群間に有意な差が認められた(Weighted UniFrac p=0.004, R<sup>2</sup>=7.5%; Unweighted UniFrac p=0.004, R<sup>2</sup>=6.2%) (図1B)。これらの結果から、各群の口腔内細菌叢を構成する菌種数に差はないが、菌叢を構成する菌種とそれらの存在量に差があることが示唆された。

次に、口腔内細菌叢の違いに寄与する菌種を調べるため、各2群間において相対的存在量(細菌叢全体に対してある菌種が存在する割合)に有意な差が認められる菌属・種を列挙した(表3)。コントロール群とOSCC群の比較では、*Prevotella buccae*と*P. intermedia*がコントロール群よりもOSCC群で高い相対的存在量を示し、*Actinomyces oris*が低い相対的存在量を示した。興味深い点として、PCRの結果からは、3群間の*P. intermedia*の検出率に有意な差は認められなかった(表2)。これらの結果は、*P. intermedia*の有無ではなく、その相対的存在量の差が口腔粘膜疾患の存在と関連することを示唆している。コントロール群とOPMD群の比較では、*Filifactor alocis* (*F. alocis*)がコントロール群よりもOPMD群で高い相対的存在量を示した。*F. alocis*は、他の歯周病原菌と相互作用することで高病原性の細菌集団(コロニー)を形成し、宿主細胞のプロテオームを変化させることが報告されている[9, 10]。また、Yangらは、OSCCステージ4患者の口腔内における*F. alocis*の相対的存在量が、健常者の10倍以上を示すことを報告している[3]。*F. alocis*が口腔粘膜疾患の発症および進展に与える影響については、今後の研究でさらに詳細に調査する必要がある。コントロール群患者の口腔内細菌叢の特徴として、他の2群と比べて*Veillonella*属の複数菌種(species plural; spp.)が高い相対的存在量を示した。口腔衛生状態が良好な患者の口腔内では、*Veillonella*属菌の相対的存在量が上昇することが報告されている[11]。さらに、Yangらは、OSCCステージ4患者の口腔内細菌叢と比べ、健常対照群では*Veillonella*属の1菌種であ

表2 PCRによる歯周病原菌検出結果

標的菌種	結果	コントロール群 (n=112) N (%)	OPMD群 (n=36) N (%)	OSCC群 (n=104) N (%)	p値†
<i>Streptococcus mutans</i>	Detected	63 (56.3)▲	11 (30.6)	34 (32.7)▽	**
	Not detected	49 (43.7)▽	25 (69.4)	70 (67.3)▲	
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	Detected	54 (48.2)▽	22 (61.1)	72 (69.2)▲	**
	Not detected	58 (51.8)▲	14 (38.9)	32 (30.8)▽	
<i>Prevotella intermedia</i>	Detected	45 (40.2)	14 (38.9)	55 (52.9)	ns
	Not detected	67 (59.8)	22 (61.1)	49 (47.1)	
<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>	Detected	5 (4.5)▽	0 (0)▽	17 (16.3)▲	**
	Not detected	107 (95.5)▲	36 (100)▲	87 (83.7)▽	
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	Detected	104 (92.9)▲	13 (36.1)▽	61 (58.7)▽	**
	Not detected	8 (7.1)▽	23 (63.9)▲	43 (41.3)▲	
<i>Tannerella forsythia</i>	Detected	94 (83.9)▲	29 (80.6)	70 (67.3)▽	.
	Not detected	18 (16.1)▽	7 (19.4)	34 (32.7)▲	
<i>Treponema denticola</i>	Detected	85 (75.9)▽	31 (86.1)	93 (89.4)▲	.
	Not detected	27 (24.1)▲	5 (13.9)	11 (10.6)▽	

† \*p<0.05, \*\*p<0.01, 3群間におけるカイ2乗検定。

▲p<0.05, 有意に高い, ▽p<0.05, 有意に低い, 残差分析。

p値はボンフェローニ法により補正。ns = 有意差なし。

図1

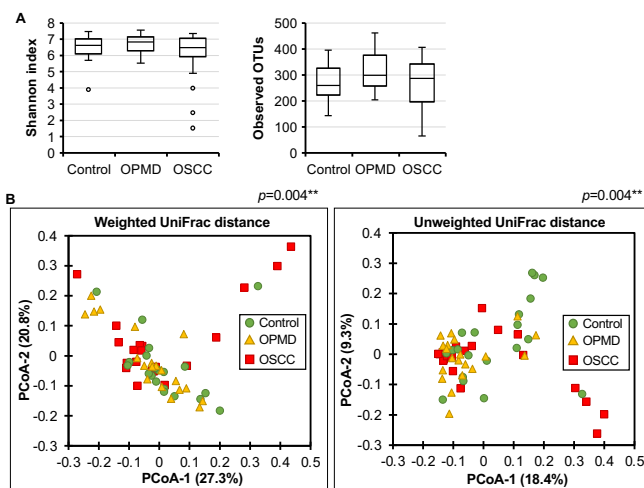


図1. 3群間におけるαおよびβ多様性解析。

α多様性の解析には、Shannon index (A, 左図)とObserved OTUs (A, 右図)を用いた。

\*p<0.05, コントロール群を対照としたマン・ホイットニーのU検定。p値はボンフェローニ法により補正。

β多様性の解析には、weighted (B, 左図)とunweighted (B, 右図) unifrac distanceを用いた。

\*\*p<0.01, PERMANOVAにより検定。

る *Veillonella parvula* の相対的存在量が有意に高いことを報告している[3]。一方、OSCC を含む癌患者の口腔内細菌叢には、*Veillonella* 属菌が高い相対的存在量で検出されるという報告もある[12-14]。特筆すべき点として、OSCC 群患者の口腔内細菌叢では、他の2群と比べて *Oribacterium* spp. の相対的存在量が低く、*Parvimonas* spp. の相対的存在量が高かった。*Oribacterium* 属菌は、OSCC 検体と健常検体を区別する指標となることが報告されている[15]。また、*Parvimonas* 属菌の相対的存在量は、上皮性前駆病変群と癌群の間で有意な差を示すことが報告されている[16, 17]。これらの結果は、これら2つの菌属 (*Oribacterium* と *Parvimonas*) の相対的存在量の変化が、口腔粘膜疾患の発症および悪性化と関連することを示唆している。この研究で得られた結果は、コントロール群、OPMD群、OSCC群間で相対的存在量に有意な差がある菌属・菌種を明らかにした、国内初のデータである。過去の報告との一致・不一致は、民族、地域、食習慣など様々な要因によるものと考えられる。より普遍的な結論を得るためには、共同研究によるサンプルサイズの拡大が必須である。

最後に、臨床パラメータと細菌の相対的存在量の関係を明らかにするため、線形混合効果モデルを用いて両者の関係を可視化した。X軸に年齢または残存歯数を用いたとき、3群間における *P. gingivalis* の相対的存在量に有意差が認められた(図2)。OSCC群患者の回帰直線の傾きは、他の2群に比べ緩やかであり、年齢が若い患者、残存歯数が多い患者でも高い相対的存在量を有していることが読み取れる。この結果から、OSCC群では、*P. gingivalis* の相対的存在量が患者の年齢および残存歯数に影響されにくく、全体的に高い水準にあることが示唆された。

(4) 歯周病原菌の存在が口腔粘膜疾患の発症と進展に影響を及ぼすかどうかを証明するため、4-ニトロキノリン 1-オキシド (4NQO) と *P. gingivalis* の内毒素 (LPS) を併用したマウス口腔癌発症実験を行った。実験結果から、4NQO+LPS 群では、対照群である 4NQO 群と比較して早期にマウス舌粘膜表面の過角化が認められた。今後、これまでに得られた結果の再現性を確認し、さらに LPS 併用群が癌化や組織内浸潤を早めるのかどうかについて検証を行う必要がある。

本研究で得られた結果を図3に示す。OSCCの発症・進展に関与する歯周病原菌の完全な同定には至らなかったが、口腔粘膜疾患の有無と疾患の悪性度による口腔内細菌叢の違いを捉え、それぞれの患者群に特徴的な細菌を明らかにすることができた。今後は、これらの細菌が口腔粘膜疾患の発症・進展に及ぼす影響のメカニズムを分子レベルで解明する。これらの一連の研究により、細菌感染制御の観点からの口腔粘膜疾患、特に口腔癌予防戦略の構築に寄与することができると考える。

表3 各2群間の菌叢における相対的存在量の比較

		菌種	wi.ep <sup>1</sup>	wi.eBH <sup>2</sup>	effect
コントロール群 vs OSCC群		<i>Actinomyces</i> spp.	0.001	0.044	-0.728
		<i>Actinomyces oris</i>	0.015	0.169	-0.656
		<i>Prevotella buccae</i>	0.006	0.117	0.502
		<i>Prevotella intermedia</i>	0.004	0.091	0.676
		<i>Oribacterium</i> spp.	<0.001	0.026	-0.772
		<i>Parvimonas</i> spp.	0.001	0.054	0.564
コントロール群 vs OPMD群		<i>Veillonella</i> spp.	0.001	0.043	-0.738
		<i>Streptococcus</i> spp.	0.004	0.445	-0.569
		<i>Filifactor alocis</i>	0.049	0.566	0.512
OPMD群 vs OSCC群		<i>Veillonella</i> spp.	0.009	0.479	-0.508
		<i>Oribacterium</i> spp.	0.009	0.282	-0.542
		<i>Parvimonas</i> spp.	0.001	0.107	0.721

<sup>1</sup>wi.ep: マン・ホイットニーのU検定による予測p値。

<sup>2</sup>wi.eBH: 予想されるBenjamini-Hochberg修正p値

太字: 種レベルまで判明した細菌名, spp. = species pluralの略

青: 比較群に対する相対存在量が有意に低い菌属・菌種

赤: 比較群に対する相対存在量が有意に高い菌属・菌種

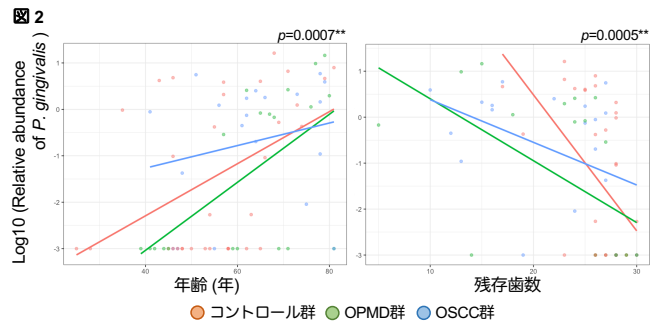


図2 線形混合効果モデルを用いたグラフ。x軸には臨床パラメータとして年齢と残存歯数を、y軸には *P. gingivalis* の相対存在量 (常用対数値) を用いている。

	コントロール群	OPMD群	OSCC群
歯周病重症度 (対照: コントロール群)	-	+	++
検出率が高い細菌種	<i>S. mutans</i> <i>F. nucleatum</i> <i>T. forsythia</i>	-	<i>P. gingivalis</i> <i>A. actinomycetemcomitans</i> <i>T. denticola</i>
相対存在比が高い菌属または菌種	<i>Veillonella</i> spp. <i>Actinomyces oris</i> <i>Oribacterium</i> spp. 口腔内細菌叢 (口腔粘膜疾患なし)	<i>Filifactor alocis</i>	<i>Parvimonas</i> spp. <i>Prevotella intermedia</i> <i>Prevotella buccae</i> 口腔内細菌叢 (OSCC)

図3 研究結果の模式図。  
上段: 臨床パラメータの統計解析から、口腔粘膜疾患の進行度が高いほど、歯周病の重症度も高い傾向が認められた。中段: PCR結果の統計解析から、OSCC群では、コントロール群と比較して *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans*, and *T. denticola* の検出率が有意に高かった。下段: 16S rRNA菌叢解析から、コントロール群患者の口腔内細菌叢には *Actinomyces oris*, *Veillonella* spp., *Oribacterium* spp. が、OSCC患者の細菌叢には *Prevotella intermedia* と *Parvimonas* spp. が高い相対量で存在していた。これらの結果から、上記口腔内細菌叢の有無と相対存在比の偏りによる口腔内細菌叢の変化が、口腔粘膜疾患の発症・進展に関与する可能性が示唆された。

〈引用文献〉

- [1] Kamarajan P, Ateia I, Shin JM, Fenno JC, Le C, Zhan L, et al. Periodontal pathogens promote cancer aggressivity via TLR/MyD88 triggered activation of Integrin/FAK signaling that is therapeutically reversible by a probiotic bacteriocin. *PLoS Pathog* 2020;16:e1008881.
- [2] Inaba H, Sugita H, Kuboniwa M, Iwai S, Hamada M, Noda T, et al. Porphyromonas gingivalis promotes invasion of oral squamous cell carcinoma through induction of proMMP9 and its activation. *Cell Microbiol* 2014;16:131-45.
- [3] Yang C-Y, Yeh Y-M, Yu H-Y, Chin C-Y, Hsu C-W, Liu H, et al. Oral Microbiota Community Dynamics Associated With Oral Squamous Cell Carcinoma Staging. *Front Microbiol* 2018;9:862.
- [4] Al-Hebshi NN, Nasher AT, Maryoud MY, Homeida HE, Chen T, Idris AM, et al. Inflammatory bacteriome featuring Fusobacterium nucleatum and Pseudomonas aeruginosa identified in association with oral squamous cell carcinoma. *Sci Rep* 2017;7:1834.
- [5] Binder Gallimidi A, Fischman S, Revach B, Bulvik R, Maliutina A, Rubinstein AM, et al. Periodontal pathogens Porphyromonas gingivalis and Fusobacterium nucleatum promote tumor progression in an oral-specific chemical carcinogenesis model. *Oncotarget* 2015;6:22613-23.
- [6] Shao W, Fujiwara N, Mouri Y, Kisoda S, Yoshida K, Yoshida K, et al. Conversion from epithelial to partial-EMT phenotype by Fusobacterium nucleatum infection promotes invasion of oral cancer cells. *Sci Rep* 2021;11:14943.
- [7] Bullman S, Pedamallu CS, Sicinska E, Clancy TE, Zhang X, Cai D, et al. Analysis of Fusobacterium persistence and antibiotic response in colorectal cancer. *Science* 2017;358:1443-8.
- [8] Komiya Y, Shimomura Y, Higurashi T, Sugi Y, Arimoto J, Umezawa S, et al. Patients with colorectal cancer have identical strains of Fusobacterium nucleatum in their colorectal cancer and oral cavity. *Gut* 2019;68:1335-7.
- [9] Schlafer S, Riep B, Griffen AL, Petrich A, Hübner J, Berning M, et al. Filifactor alocis--involvement in periodontal biofilms. *BMC Microbiol* 2010;10:66.
- [10] Aruni AW, Zhang K, Dou Y, Fletcher H. Proteome analysis of coinfection of epithelial cells with Filifactor alocis and Porphyromonas gingivalis shows modulation of pathogen and host regulatory pathways. *Infect Immun* 2014;82:3261-74.
- [11] Nibali L, Sousa V, Davrandi M, Spratt D, Alyahya Q, Dopico J, et al. Differences in the periodontal microbiome of successfully treated and persistent aggressive periodontitis. *J Clin Periodontol* 2020;47:980-90.
- [12] Mascitti M, Togni L, Troiano G, Caponio VCA, Gissi DB, Montebugnoli L, et al. Beyond Head and Neck Cancer: The Relationship Between Oral Microbiota and Tumour Development in Distant Organs. *Front Cell Infect Microbiol* 2019;9:232.
- [13] Hu X, Zhang Q, Hua H, Chen F. Changes in the salivary microbiota of oral leukoplakia and oral cancer. *Oral Oncol* 2016;56:e6-8.
- [14] Hooper SJ, Crean S-J, Fardy MJ, Lewis MAO, Spratt DA, Wade WG, et al. A molecular analysis of the bacteria present within oral squamous cell carcinoma. *J Med Microbiol* 2007;56:1651-9.
- [15] Guerrero-Preston R, Godoy-Vitorino F, Jedlicka A, Rodríguez-Hilario A, González H, Bondy J, et al. 16S rRNA amplicon sequencing identifies microbiota associated with oral cancer, human papilloma virus infection and surgical treatment. *Oncotarget* 2016;7:51320-34.
- [16] Zhao H, Chu M, Huang Z, Yang X, Ran S, Hu B, et al. Variations in oral microbiota associated with oral cancer. *Sci Rep* 2017;7:11773.
- [17] Lee W-H, Chen H-M, Yang S-F, Liang C, Peng C-Y, Lin F-M, et al. Bacterial alterations in salivary microbiota and their association in oral cancer. *Sci Rep* 2017;7:16540.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 YOSHII HARUKA, SEKIHARA KAZUMASA, IDETA YUKA, NAKAJIMA SHINTARO, KATO IKUMA, OKUBO-SATO MAKIKO, SUGIURA KEI, MITSUDO KENJI, KIOI MITOMU	4. 巻 42
2. 論文標題 The Expression of SIRT6 Is Associated With Treatment Outcome in Elder Patients With Oral Cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 3815 ~ 3823
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.15872	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 SUGIURA KEI, NAKAJIMA SHINTARO, KATO IKUMA, OKUBO-SATO MAKIKO, NAKAZAWA YOKO, MITSUDO KENJI, KIOI MITOMU	4. 巻 40
2. 論文標題 Hypoxia and CD11b+ Cell Influx Are Strongly Associated With Lymph Node Metastasis of Oral Cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 6845 ~ 6852
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.14706	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 Toh Hirotaka, Nozawa Takashi, Minowa-Nozawa Atsuko, Hikichi Miyako, Nakajima Shintaro, Aikawa Chihiro, Nakagawa Ichiro	4. 巻 16
2. 論文標題 Group A Streptococcus modulates RAB1- and PIK3C3 complex-dependent autophagy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Autophagy	6. 最初と最後の頁 334 ~ 346
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/15548627.2019.1628539	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 Toh Hirotaka, Lin Ching-Yu, Nakajima Shintaro, Aikawa Chihiro, Nozawa Takashi, Nakagawa Ichiro	4. 巻 9
2. 論文標題 Group A Streptococcus NAD-Glycohydrolase Inhibits Caveolin 1-Mediated Internalization Into Human Epithelial Cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Cellular and Infection Microbiology	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) 10.3389/fcimb.2019.00398	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 Nozawa Takashi, Sano Shunsuke, Minowa-Nozawa Atsuko, Toh Hiroataka, Nakajima Shintaro, Murase Kazunori, Aikawa Chihiro, Nakagawa Ichiro	4. 巻 11
2. 論文標題 TBC1D9 regulates TBK1 activation through Ca2+ signaling in selective autophagy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Communications	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) 10.1038/s41467-020-14533-4	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 Chihiro Aikawa, Shintaro Nakajima, Miho Karimine, Takashi Nozawa, Atsuko Minowa-Nozawa, Hiroataka Toh, Shunsuke Yamada and Ichiro Nakagawa.	4. 巻 2018 Nov 14;8:403
2. 論文標題 NLRX1 Negatively Regulates Group A Streptococcus Invasion and Autophagy Induction by Interacting With the Beclin 1-UVRAG Complex.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Frontiers in Cellular and Infection Microbiology	6. 最初と最後の頁 1-13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fcimb.2018.00403. eCollection 2018.	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3件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Mitomu Kioi, Hiroshi Isono, and Shintaro Nakajima
2. 発表標題 Specific oral microbiome is closely associated with oral potentially malignant disorders and oral squamous cell carcinoma
3. 学会等名 American Association for Cancer Research (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 中島慎太郎、來生 知
2. 発表標題 口腔扁平上皮患者が保有する特徴的な歯周病原菌の同定
3. 学会等名 第63回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中島慎太郎, 磯野仁志, 來生知
2. 発表標題 口腔癌を誘発する歯周病原菌の同定
3. 学会等名 第64回 日本口腔外科学会総会・学術大会
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
---------------------------	-----------------------	----

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