

令和 3 年 6 月 3 日現在

機関番号：12602

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K17171

研究課題名(和文) Fucci導入舌癌細胞におけるCetuximabの細胞周期動態と放射線増感解析

研究課題名(英文) Analysis of the effect of Cetuximab on fluorescence kinetics in living tongue cancer cells using the fluorescent ubiquitination-based cell cycle indicator (Fucci).

研究代表者

奥山 紘平 (Okuyama, Kohei)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科顎口腔外科学分野・非常勤講師

研究者番号：30781968

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：Fucciを導入した舌癌由来のSAS細胞において、セツキシマブ長期処理により、G1期での細胞周期の同調を認めた。このメカニズムを解明すべく、タンパク発現を解析した。その結果、セツキシマブによる早期のEGFR経路の阻害は引き起こさないが、細胞遊走低下による、細胞接触ストレスを介したAkt・mTOR活性を低下させ、p27の増加とオートファジーの亢進により細胞増殖を抑制したと結論付けることができた(Okuyama, et al. Sci Rep 2021;11:5259)。
本来の計画の放射線増感効果の検証までは至っていないが、本研究結果をもって増感を得る標的を明らかにすることができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

頭頸部癌に対するセツキシマブの適応拡大以来、良好な反応性が期待され、維持療法としての使用頻度も高まっている一方、その投与が長期化するケースも多い。本研究では、舌癌細胞における細胞周期動態を観察するとともに、細胞内タンパク発現動態を解析することで、セツキシマブ増感因子の同定を目的とした。その結果、p27の蓄積とオートファジーの誘導が生じていることが明らかとなった。これを糸口とし、細胞死への誘導や免疫原性の増加を付与する因子を同定し、修飾することでセツキシマブの治療効果を向上させる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：The long-term cellular outcome of prolonged cetuximab treatment and the related molecular mechanism were explored in a tongue squamous cell carcinoma cell line constitutively expressing a fluorescent ubiquitination-based cell cycle indicator. Fluorescent time-lapse imaging and western blot analysis revealed prolonged cetuximab treatment decreased cell motility and enhanced G1 phase cell arrest in the central region of the colonies. Significantly decreased phosphorylation of retinoblastoma, Skp2, and Akt-mTOR proteins, accumulation of p27Kip1, and induction of type II LC3B were also observed. Results of the present study elucidate the cetuximab-dependent inhibition of cell migration, resulting in high cell density-related stress and persistent G1 arrest culminating in autophagy. These findings provide novel molecular insights related to the anti-tumor effects of prolonged cetuximab treatment with the potential to improve future therapeutic strategy.

研究分野：口腔腫瘍学

キーワード：抗EGFR抗体 細胞周期 細胞遊走 Skp2 p27 Akt mTOR オートファジー

1. 研究開始当初の背景

上皮がんにおける上皮成長因子受容体 (Epithelial growth factor receptor, EGFR) を遮断することで、その下流経路の分子動態に及ぼす生物学的影響と細胞増殖抑制効果が明らかとなり、頭頸部扁平上皮癌治療において、抗 EGFR 抗体である Cetuximab (以下、Cmab) が標準的に使用されている。これまで、申請者は生きたままの細胞の細胞周期をリアルタイムに可視化する Fucci (fluorescence ubiquitination-based cell cycle indicator)¹⁾ (図 1) を導入した舌癌由来の SAS 細胞 (以下、SAS-Fucci 細胞)²⁾ を用いて、Cmab の細胞周期動態に及ぼす影響に着目し、それを応用した放射線増感治療戦略の提案を目標としてきた。これまでの殺細胞薬とは異なり、Cmab は上皮に発現している EGFR を標的とし、その下流にある MAP キナーゼ経路を絶ち、細胞増殖を阻害する薬理作用を持つ。標的となる EGFR の機能やその生物学的動態に対する基礎研究はこれまで多数行われているものの、細胞周期動態に与える影響とその原因を明らかにした研究は見られなかった。

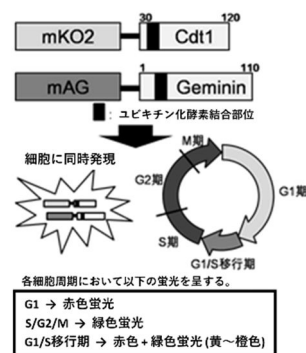


図 1 Fucci の概要

2. 研究の目的

SAS-Fucci 細胞を用い、Cmab の処理後の細胞周期動態を解析した結果、およそ 4 日という比較的長期間の処理の後、Fucci により赤色蛍光を発する G1 期における細胞周期の停止 (以下、G1 arrest) が生ずることを観察した。そして、それらの細胞では遊走能の有意な低下を認めた。これらは単に EGFR の阻害とその下流経路の遮断による抑制とは考えにくく、細胞内でどのような分子生物学的変化が生じているかを同定することは、新たな標的を見出し、Cmab の増感治療戦略の提案に直結する。とくに昨今、再発・転移頭頸部扁平上皮癌に対し、Cmab を長期使用する維持療法も行われることも多い。新たな標的因子が同定されれば、Cmab と併用することで生存率の向上に寄与する可能性を秘めており、本研究は臨床的にも有益な知見であった。この代謝動態の変化を解析し、因子の特定と、それを標的とした Cmab 増感治療法を提案することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 実験に使用した細胞株

筆者が以前所属していた東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科口腔腫瘍治療学分野では、舌癌由来の SAS 細胞に Fucci を導入し、恒久的に蛍光発現する SAS-Fucci 細胞株の樹立に成功している²⁾。本研究では、この SAS-Fucci 細胞株を使用し、Cmab の細胞内分子動態に与える影響について解析した。

(2) Cmab

Merck 社 (Darmstadt, Germany) より Cetuximab (C225, ErbituxTM) を提供いただいた。DMEM (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA)、高グルコース培地 (4500mg/L) および 10% FBS にて溶解し、実験ごとに 5mg/mL のストック液から調剤し、使用した。細胞は培養皿上に播種 (5×10^3 個/dish) し、48 時間培養後、付着・成育を確認し、各濃度の Cmab を含む培地に入れ替えた。細胞数の計測は自動セルカウンター (TC20, Bio-Rad laboratories, Tokyo) を使用した。

(3) 細胞周期解析 (Live-cell imaging)

BioStation ID microscope (GE Healthcare Bioscience, Tokyo) を用い、培養下に蛍光イメージングを、10 分間隔で最長 120 時間タイムラプス撮影した。経時的に変化する蛍光強度を Adobe 社 Photoshop (Adobe Systems, Inc., San Jose, CA, USA) のヒストグラム・ツールを用いて定量化した。ランダムに選ばれた画像から蛍光強度の平均値を算出し、解析した。

(4) 細胞遊走能試験 (Cell-motility assay)

(3) でのタイムラプス撮影画像から、Fiji-ImageJ plugin "TrackMate" (Tinevez) ソフトウェアを用い、個々の細胞を認識させ、その運動の軌跡を追跡し、細胞毎の移動距離を計測した。コントロールおよび Cmab 処理群の細胞遊走能を比較し、解析した。個々の細胞の平均移動速度は TrackMate のプロトコルをもとに計算し、解析した。

(5) ウェスタン・プロット

コントロールおよび Cmab 処理群の培地はそれぞれ 48 時間ごとに交換した。Cmab 処理 5、8、10 日目の細胞を回収し、タンパクを抽出した。ウェスタン・プロットの手技は既報告の通りである³⁾。タンパク濃度測定は Bicinchoninic acid protein assay (Pierce, Rockford, Ill.) を用いて決定し、8 μ g を解析に使用した。それぞれのプロットは高精度スキャナーおよび ImageJ ソフトウェアを用いて定量した。それぞれのタンパク発現量を β -actin の発現レベルをベースとしてノーマライズし、Day 0 のそれと比較した。一次抗体: EGFR (#4267)、EGFR phosphorylated at Y1068 (#2234)、ERK1/2 (#4695)、phosphorylated ERK1/2 (#4370)、p38 (#9212)、phosphorylated p38 (#4511)、RB phosphorylated at S780 (#8180)、RB (#9313)、Skp2 phosphorylated at S64 (#14,865)、Akt (#4691)、Akt phosphorylated at S473/T308 (#2965、

#4060)、mTOR phosphorylated at S2448/S2481 (#2974、#5536)、mTOR (#2983)、Atg12-Atg5 (#2010)、LC3B (#12,741)は、Cell Signaling Technology Japan 社製 (Tokyo)、p21^{WAF1/Cip1} (ab107099)、p27^{Kip1} (ab32034)、and p16^{INK4a} (ab117443)は、Abcam PLC 社製 (Cambridge, UK)、-Actin (2F1-1)は BioLegend 社製 (San Diego, USA)を使用した。ビオチン化抗マウス、もしくは抗ラビット IgG 抗体とストレプトアビジン結合アルカリホスファターゼは Amersham 社製 (Amersham Japan, Tokyo)を使用した。

(6)免疫蛍光染色 (Immunofluorescence)

Glass coverslips (22×22 mm, Matsunami, Tokyo, Japan)上で細胞培養を開始し、24 時間後から 10 日間 Cmba 培地 (10 μg/ml) 上に培養を行った。培養後、細胞を通常通り 4%ホルマリン固定し、一次抗体として rabbit anti-p27^{Kip1} (ab32034, Abcam PLC)を、核染色を DAPI (1 μg/ml, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA)にて行った。二次抗体には、Alexa Fluor 555-conjugated anti-rabbit IgG secondary antibody (A32732, Life Technologies, CA, USA)を使用した。蛍光画像はマイクروسコープ上の DFC-350 FX digital camera (Leica, Germany)にて撮影した。ランダムに選択された領域のプロット密度を Adobe Photoshop (Adobe Systems, Inc.)に内蔵されるヒストグラム・ツールを使用して解析を行った。コントロールとして、同程度の大きさであった正常培養 5 日目の細胞集塊を免疫蛍光染色に使用した。また、G1 arrest の評価を行うべく、Cmba 処理 5 日目の細胞集塊に対し、個々の細胞の Fucci に内在する monomeric Kusabira-Orange 2 (mKO2)の蛍光強度を解析した。

4. 研究成果

Cmba (10 μg/ml) を SAS-Fucci 細胞に持続的に処理した結果、8 日目という長期処理で顕著な増殖抑制を認めた (図 2)。タイムラプスイメージングを用いた pedigree assay では、Cmba 処理により次第に G1 期 (赤色蛍光)の細胞の集積が顕著になり、特に細胞コロニーの中央部で G1 arrest した細胞集塊を認めた。細胞毎に Cdt1-mKO2 の蛍光強度を計測すると、コントロール群の G1 期の細胞の赤色蛍光と比較して有意な増強を認めた (図 3)。また、コントロール群では細胞遊走が活発であるのに対し、Cmba 処理群では、細胞遊走が大きく抑制されていた。そこで、個々の細胞を認識し、動的解析を行ったところ、Cmba 処理群では単位時間あたりの細胞の運動性が有意に減少した (図 4)。これは、Ohnishi らが報告している Cmba による細胞遊走の抑制と一部共通する現象⁴⁾で、同じ舌癌由来の細胞株の中でも、SAS 細胞に特異的な形質であった。この現象を詳細に解析す

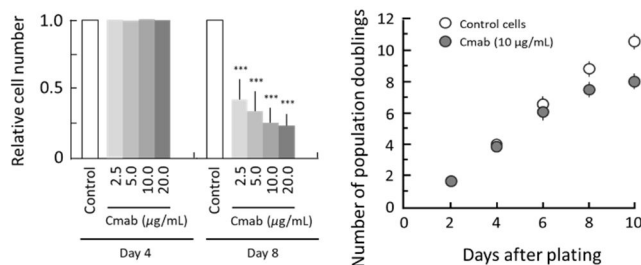


図 2 Cmba 長期処理による細胞増殖抑制効果

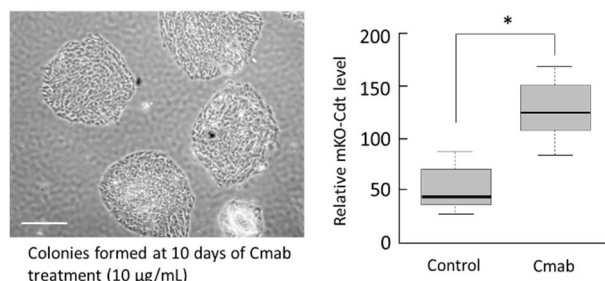


図 3 Cmba 長期処理による G1 arrest

べく、Western blot 法にてタンパク発現を確認した。EGFR 経路でシグナルを受ける ERK1/2 のリン酸化の抑制は顕著ではなく、この程度の減少が、顕著な細胞増殖の抑制の原因とは考えにくい。Cmba は EGFR を阻害することから、その下流で MAP キナーゼ経路を阻害した結果と捉えがちだが、MEK、ERK や RAF の阻害の際に見られる現象と同様で、EGFR にかかるネガティブフィードバックループを切断した結果による MAP キナーゼ経路の逆活性化⁵⁾であると考えられた (図 5a)。続いて細胞増殖に関与する RB のリン酸化をみると、Cmba 処理 8 日目以降で顕著な減少が確認された。同時に非リン酸化 RB のレベルも減少したため、細胞内でのタンパク分解が全体的に亢進している可能性が考えられた。そこで、細胞周期に関連するタンパク群 CDK 阻害因子 (以下、CKI)についても定量解析した。p27^{Kip1} は Cmba 処理 5 日目以降、有意に増加を認めた。p27^{Kip1} は細胞増殖の接触阻害で機能する CKI であることから⁶⁾、これが RB の脱リン化を介して細胞増殖を抑制しているキー因子であると考えられた。p27^{Kip1} の分解には、E3 ガーゼの SCF^{Skp2} が関与しており⁷⁾、Skp2 は mKO2-Cdt1 の分解にも関与していることから、p27^{Kip1} の亢進、mKO2 の赤色蛍光増強は、共通のメカニズムが関与している可能性が考えられた。そこで、Skp2 のリン酸化についても解析した。その結果、確かに Cmba 長期処理により Skp2 のリン酸化が消失し、Skp2 の活性も消失した (図 5b)。続いて、Skp2 の活性を制御する Akt ならびに mTOR の経路の変化を解析した。その結果、Akt の活性化に関わる S473 および T308、また mTOR のリン酸化も、Cmba 長期処理により有意に抑制された (図

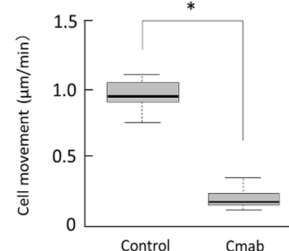


図 4 Cmba 長期処理による細胞遊走能の低下

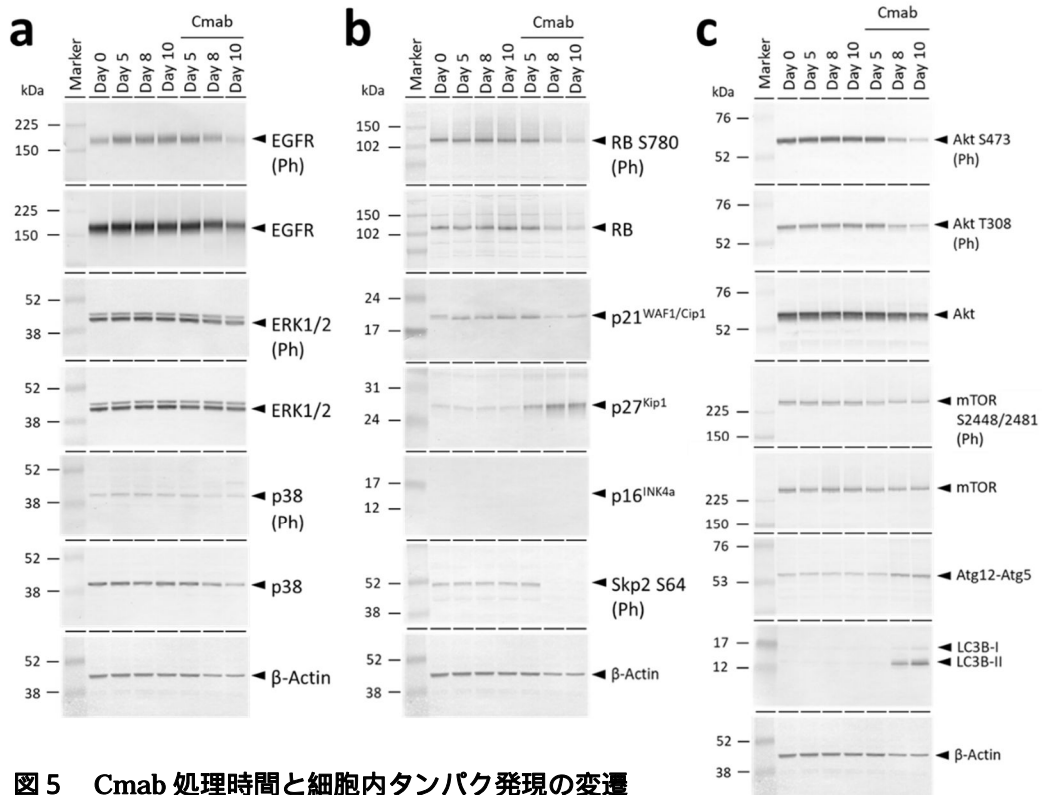


図5 C-mab 処理時間と細胞内タンパク発現の変遷

5c)。Akt は、Skp2 のリン酸化を介してそのレベル維持に関与していること⁸⁾、mTOR は S64 をリン酸化してその活性を正に制御していることから⁹⁾、Akt および mTOR の抑制は、Skp2 の活性を共に抑制していると結論づけられる。一方、mTOR の抑制は、オートファジーを誘導することも知られている¹⁰⁾。そこで、オートファジー関連因子である、Atg12 および LC3B についても解析を行った。すると、C-mab 処理 8 日目以降で Atg12-Atg5 複合体および Type II LC3B の有意な増加を認め、オートファジーの発現が確認された(図 5c)。以上の結果をまとめると、C-mab 処理は、SAS 細胞における早期の EGFR 経路の顕著な阻害は引き起こさないが、持続的細胞遊走低下による、細胞接触ストレスを介した Akt および mTOR 活性の低減を引き起こし、その結果、p27^{Kip1} の増加とオートファジーの亢進により細胞増殖を抑制したと結論づけられた。

本研究成果は、2021 年 3 月付けで Springer Nature 社の Scientific Reports 誌に電子版が掲載された³⁾。

<引用文献>

1. Sakaue-Sawano, et al. *Cell* 132; 487-498, 2008.
2. Onozato, et al. *Cancer Sci* 108; 704-712, 2017.
3. Okuyama, et al. *Sci Rep* 11; 5259, 2021.
4. Ohnishi, et al. *Int J Oncol* 47; 2165-2172, 2015.
5. Stuart, et al. *Nat Med* 19; 538-540, 2013.
6. Chassot, et al. *Cell cycle* 7; 2038-2046, 2008.
7. Chen, et al. *Blood* 111; 4690-4699, 2008.
8. Lin, et al. *Nat Cell Biol* 11; 420-432, 2009.
9. Shapira, et al. *Breast Cancer Res* 8; R46, 2006.
10. Li, et al. *Autophagy* 6; 1066-1077, 2010.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計19件（うち査読付論文 19件／うち国際共著 14件／うちオープンアクセス 11件）

1. 著者名 Okuyama K, Suzuki K, Naruse T, Tsuchihashi H, Yanamoto S, Kaida A, Miura M, Umeda M, Yamashita S	4. 巻 11
2. 論文標題 Prolonged cetuximab treatment promotes p27Kip1-mediated G1 arrest and autophagy in head and neck squamous cell carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 5259
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-021-84877-4	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 該当する
1. 著者名 Tsuchihashi H, Naruse T, Yanamoto S, Okuyama K, Furukawa K, Omori K, Umeda M	4. 巻 44
2. 論文標題 Selective inhibition of PI3K110 as a novel therapeutic strategy for cetuximab-resistant oral squamous cell carcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oncology Reports	6. 最初と最後の頁 863～872
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3892/or.2020.7674	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 該当する
1. 著者名 Naruse T, Yanamoto S, Okuyama K, Omori K, Tsuchihashi H, Furukawa K, Yamada SI, Umeda M	4. 巻 26
2. 論文標題 Immunohistochemical Study of PD-1/PD-L1 Axis Expression in Oral Tongue Squamous Cell Carcinomas: Effect of Neoadjuvant Chemotherapy on Local Recurrence	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pathology & Oncology Research	6. 最初と最後の頁 735～742
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12253-019-00606-3	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 該当する
1. 著者名 Okuyama K, Hayashida S, Rokutanda S, Kawakita A, Soutome S, Sawada S, Yanamoto S, Kojima Y, Umeda M	4. 巻 16
2. 論文標題 Surgical strategy for medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) on maxilla: A multicenter retrospective study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Dental Sciences	6. 最初と最後の頁 885～890
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jds.2020.12.007	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 該当する

1. 著者名 Yamada SI, Hasegawa T, Okuyama K, Yamakawa N, Okura M, Hashidume M, Yanamoto S, Akashi M, Kirita T, Umeda M, Kurita H	4. 巻 24
2. 論文標題 Clinical significance of the G8 screening tool in elderly patients with oral squamous cell carcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical Oral Investigations	6. 最初と最後の頁 1953 ~ 1961
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00784-019-03056-y	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 該当する

1. 著者名 Oikawa Y, Kugimoto T, Kashima Y, Okuyama K, Ohsako T, Kuroshima T, Hirai H, Tomioka H, Shimamoto H, Michi Y, Harada H	4. 巻 -
2. 論文標題 Surgical treatment for oral tongue squamous cell carcinoma: A retrospective study of 432 patients	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Global Health & Medicine	6. 最初と最後の頁 1 ~ 6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.35772/ghm.2020.01084	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 該当する

1. 著者名 Okuyama K, Naruse T, Yanamoto S, Hayashida S, Rokutanda S, Kawakita A, Furukawa K, Umeda M	4. 巻 33
2. 論文標題 Prodromal symptoms of streptococcal toxic shock syndrome caused by Group A Streptococcus in the head and neck region: a case report	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 211 ~ 214
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajoms.2020.08.014	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 該当する

1. 著者名 柴田 恵里, 奥山 紘平, 道 泰之, 坂本 啓, 原田 浩之, 依田 哲也	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 肺転移に対して外科療法を行った下顎骨原発骨肉腫の1例	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本口腔外科学会雑誌	6. 最初と最後の頁 印刷中
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 土橋 宏輝, 鳴瀬 智史, 奥山 紘平, 古川 浩平, 柳本 惣市, 梅田 正博	4. 巻 33
2. 論文標題 放射線性顎骨骨髓炎により広範な皮膚壊死を生じた壊死性筋膜炎の1例	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本口腔診断学会雑誌	6. 最初と最後の頁 153 ~ 159
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 Okuyama K, Fukushima H, Naruse T, Yanamoto S, Tsuchihashi H, Umeda M.	4. 巻 25
2. 論文標題 CD44 Variant 6 Expression and Tumor Budding in the Medullary Invasion Front of Mandibular Gingival Squamous Cell Carcinoma Are Predictive Factors for Cervical Lymph Node Metastasis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pathol Oncol Res	6. 最初と最後の頁 603, 609
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12253-018-0529-y.	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

1. 著者名 Okuyama K, Naruse T, Yutori H, Yanamoto S, Umeda M.	4. 巻 61
2. 論文標題 Oral surgery in patients with antiphospholipid syndrome.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Oral Sci	6. 最初と最後の頁 386, 390
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2334/josnusd.18-0164.	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 該当する

1. 著者名 Kojima Y, Kawaoka Y, Sawada S, Hayashida S, Okuyama K, Yutori H, Kawakita A, Ishida S, Soutome S, Yanamoto S, Umeda M, Iwai H.	4. 巻 37
2. 論文標題 Clinical significance of periosteal reaction as a predictive factor for treatment outcome of medication-related osteonecrosis of the jaw.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Bone Miner Metab	6. 最初と最後の頁 913, 919
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00774-019-00994-1.	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

1. 著者名 奥山紘平, 柳本惣市, 鳴瀬智史, 梅田正博	4. 巻 33
2. 論文標題 人工透析患者に生じたセフトリアキソン関連脳症の1例	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本口腔診断学会雑誌	6. 最初と最後の頁 43, 46
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 奥山紘平, 柳本惣市, 鳴瀬智史, 梅田正博	4. 巻 28
2. 論文標題 成人発症型スティル病患者の上顎に発生した薬剤関連顎骨壊死(MRONJ)の1例	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本有病者歯科医療学会雑誌	6. 最初と最後の頁 154, 159
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 古川浩平, 鳴瀬智史, 奥山紘平, 柳本惣市, 片瀬直樹, 梅田正博	4. 巻 33
2. 論文標題 下顎前歯部に発生した腺性歯原性嚢胞の1例	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本口腔診断学会雑誌	6. 最初と最後の頁 61, 65
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 Okuyama K, Yanamoto S, Naruse T, Sakamoto Y, Rokutanda S, Ohba S, Asahina I, Umeda M	4. 巻 125
2. 論文標題 Clinical complications in the application of polyglycolic acid sheets with fibrin glue after resection of mucosal lesions in oral cavity.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol	6. 最初と最後の頁 541-546
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.oooo.2017.12.013.	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

1. 著者名 Okuyama K, Yamashiro M, Kaida A, Kawamata A, Mizutani M, Michi Y, Uzawa N, Yano T, Tohyama R, Yamaguchi S.	4. 巻 29
2. 論文標題 Does a Vascularized Fibula Free Bone Grafted Immediately After Hemimandibulectomy in a Child Grow or Relapse During Adolescence?	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Craniofac Surg	6. 最初と最後の頁 e444-e449
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/SCS.0000000000004461.	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

1. 著者名 Okuyama K, Suzuki K, Yanamoto S, Naruse T, Tsuchihashi H, Yamashita S, Umeda M.	4. 巻 53
2. 論文標題 Anaplastic transition within the cancer microenvironment in early-stage oral tongue squamous cell carcinoma is associated with local recurrence.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Int J Oncol	6. 最初と最後の頁 1713-1720
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ijo.2018.4515.	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 該当する

1. 著者名 Naruse T, Tokuhisa M, Yanamoto S, Sakamoto Y, Okuyama K, Tsuchihashi H, Umeda M.	4. 巻 15
2. 論文標題 Lower gingival squamous cell carcinoma with brain metastasis during long-term cetuximab treatment: A case report.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncol Lett	6. 最初と最後の頁 7158-7162
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2018.8261.	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 該当する

〔学会発表〕 計27件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 奥山紘平, 鳴瀬智史, 柳本愨市, 土橋宏輝, 戒田篤志, 三浦雅彦, 梅田正博
2. 発表標題 セツキシマブの長期処理がもたらす舌癌細胞遊走能の抑制は p27Kip1 依存性 G1 アレストとオートファジーを誘導する
3. 学会等名 第39回 (一社) 日本口腔腫瘍学会総会・学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 奥山紘平, 加島義久, 平井秀明, 横川美咲, 山形優子, 道 泰之, 富岡寛文, 土谷麻衣子, 栢森 高, 池田 通, 原田浩之
2. 発表標題 硬口蓋に発生した上皮筋上皮癌の 2 例
3. 学会等名 第39回 (一社) 日本口腔腫瘍学会総会・学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 黒嶋雄志, 小野里祐佑, 及川 悠, 奥山紘平, 大迫利光, 釘本琢磨, 平井秀明, 富岡寛文, 島本裕彰, 道 泰之, 三浦雅彦, 吉村亮一, 原田浩之
2. 発表標題 舌扁平上皮癌における舌リンパ節転移の臨床病理学的検討
3. 学会等名 第39回 (一社) 日本口腔腫瘍学会総会・学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 富岡寛文, 及川 悠, 奥山紘平, 大迫利光, 釘本琢磨, 黒嶋雄志, 平井秀明, 島本裕彰, 道 泰之, 原田浩之
2. 発表標題 口腔扁平上皮癌に対し免疫チェックポイント阻害薬を使用した16例の検討
3. 学会等名 第65回 (公社) 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 釘本琢磨, 島本裕彰, 及川 悠, 奥山紘平, 大迫利光, 黒嶋雄志, 平井秀明, 富岡寛文, 道 泰之, 原田浩之
2. 発表標題 口腔扁平上皮癌における郭清野内再発の臨床的検討
3. 学会等名 第65回 (公社) 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 奥山紘平, 鈴木啓司, 鳴瀬智史, 柳本惣市, 梅田正博, 三浦雅彦, 原田浩之
2. 発表標題 Potent reduction of cell motility on HNSCC induced by cetuximab demonstrates delayed anti-tumor effect
3. 学会等名 第79回 (一社) 日本癌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 島本裕彰, 道 泰之, 横川美咲, 奥山紘平, 大迫利光, 釘本琢磨, 黒嶋雄志, 平井秀明, 富岡寛文, 吉村亮一, 三浦雅彦, 原田浩之
2. 発表標題 口唇扁平上皮癌症例の臨床的検討
3. 学会等名 第44回 (一社) 日本頭頸部癌学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 柴田恵里, 奥山紘平, 道 泰之, 黒嶋雄志, 平井秀明, 富岡寛文, 島本裕彰, 原田浩之
2. 発表標題 肺転移に対し外科的切除を施行した下顎骨原発骨肉腫の1例
3. 学会等名 第38回 (一社) 日本口腔腫瘍学会総会・学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 上杉篤志, 津島文彦, 奥山紘平, 佐藤百合子, 富岡寛文, 道 泰之, 原田浩之
2. 発表標題 下顎歯肉癌に合併した類天疱瘡の1例
3. 学会等名 第208回 日本口腔外科学会関東支部学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 奥山紘平, 柳本惣市, 鳴瀬智史, 柚島宏和, 石田 優, 梅田正博
2. 発表標題 AYA世代口腔がん患者における臨床的検討
3. 学会等名 第43回 (一社) 日本頭頸部癌学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Michi Y, Harada H, Hirai H, Mochizuki Y, Kuroshima T, Shimamoto H, Tomioka H. Okuyama K, Kugimoto T, Ohsako T, Kayamori K
2. 発表標題 Diffuse large B-cell lymphoma with initial presentation in the upper and lower jaws.
3. 学会等名 7th world congress of the international academy of oral oncology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 奥山紘平, 道 泰之, 富岡寛文, 島本裕彰, 黒嶋雄志, 柴田恵里, 柳本惣市, 梅田正博, 依田哲也, 原田浩之
2. 発表標題 AYA世代口腔扁平上皮癌患者における臨床的検討
3. 学会等名 第64回 (公社) 日本口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 上杉篤史, 津島文彦, 奥山紘平, 佐藤百合子, 富岡寛文, 道 泰之, 原田浩之
2. 発表標題 下顎歯肉癌に合併した類天疱瘡の1例
3. 学会等名 第208回 日本口腔外科学会関東支部学術集会
4. 発表年 2019年

1 . 発表者名 Okuyama K, Fukushima H, Naruse T, Yanamoto S, Tsuchihashi H, Umeda M.
2 . 発表標題 CD44 variant 6 expression and tumor budding in the medullary invasion front of mandibular gingival squamous cell carcinoma are predictive factors for cervical lymph node metastasis.
3 . 学会等名 13th Asian Congress on Oral and Maxillofacial Surgery (ACOMS) (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Yanamoto S, Sakamoto Y, Matsushita Y, Adachi M, Hayashida S, Okuyama K, Naruse T, Yutori H, Umeda M.
2 . 発表標題 Clinical study of the cases treated with dental implant after surgical resection of oral cancer.
3 . 学会等名 13th Asian Congress on Oral and Maxillofacial Surgery (ACOMS) (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Soutome S, Okuyama K, Funahara M, Yanamoto S, Umeda M.
2 . 発表標題 Factors affecting development of medication-related osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving high-dose bisphosphonate or denosumab therapy: Is tooth extraction a risk factor?
3 . 学会等名 13th Asian Congress on Oral and Maxillofacial Surgery (ACOMS) (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Yokoseki M, Yamada S, Hasegawa T, Okuyama K, Yamakawa N, Okura M, Yanamoto S, Komori T, Kirita T, Umeda M, Kurita H.
2 . 発表標題 Clinical significance of G8 screening tool in geriatric patients with oral squamous cell carcinoma.
3 . 学会等名 13th Asian Congress on Oral and Maxillofacial Surgery (ACOMS) (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1. 発表者名 箱山友祐, 山田慎一, 横関麻里, 田中宏和, 長谷川 巧, 奥山紘平, 山川延宏, 大倉正也, 柳本惣市, 古森孝英, 桐田忠昭, 梅田正博, 栗田 浩.
2. 発表標題 口腔扁平上皮癌を有する高齢者に対するG8スクリーニングツールの臨床的意義.
3. 学会等名 第37回 (一社) 日本口腔腫瘍学会総会・学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 奥山紘平, 林田 咲, 柚島宏和, 柳本惣市, 川北晃子, 石田 優, 兒島由佳, 河岡有美, 六反田 賢, 梅田正博.
2. 発表標題 薬剤関連顎骨壊死の治療法に関する臨床的検討: 上顎発症例の適切な手術法は?
3. 学会等名 第63回 (公社) 日本口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 柚島宏和, 柳本惣市, 石田 優, 奥山紘平, 林田 咲, 川北晃子, 兒島由佳, 河岡有美, 六反田 賢, 梅田正博.
2. 発表標題 薬剤関連顎骨壊死の治療法に関する臨床的検討: 下顎発症例の適切な手術法は?
3. 学会等名 第63回 (公社) 日本口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 古川浩平, 柚島宏和, 柳本惣市, 鳴瀬智史, 奥山紘平, 津田翔真, 川崎五郎, 梅田正博.
2. 発表標題 8歳女児の側頭骨に生じたランゲルハンス細胞組織球症の1例
3. 学会等名 第63回 (公社) 日本口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 河岡有美, 兒島由佳, 川北晃子, 林田 咲, 奥山紘平, 柚島宏和, 柳本惣市, 五月女さき子, 六反田 賢, 梅田正博.
2. 発表標題 薬剤関連顎骨壊死の治療法に関する多施設共同研究: CT所見と治療経過との関連性.
3. 学会等名 第63回 (公社) 日本口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 石田 優, 柳本惣市, 柚島宏和, 奥山紘平, 川北晃子, 五月女さき子, 兒島由佳, 河岡有美, 坂元 裕, 梅田正博.
2. 発表標題 薬剤関連顎骨壊死の治療法に関する臨床的検討: 術前後抗菌薬投与の意義はあるか?
3. 学会等名 第63回 (公社) 日本口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小川晃平, 鳴瀬智史, 奥山紘平, 古川浩平, 片瀬直樹, 梅田正博.
2. 発表標題 下顎前歯部に生じた腺性歯原性嚢胞の1例.
3. 学会等名 第86回日本口腔外科学九州支部学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 奥山紘平, 柳本惣市, 鳴瀬智史, 六反田 賢, 坂本由紀, 大場誠悟, 朝比奈 泉, 梅田正博.
2. 発表標題 口腔術後創におけるPGAシート被覆後に認めた乳頭状肉芽形成に関する臨床的検討.
3. 学会等名 第36回 (一社) 日本口腔腫瘍学会総会・学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 福嶋大将, 奥山紘平, 土橋宏輝, 鳴瀬智史, 柳本惣市, 梅田正博.
2. 発表標題 下顎歯肉扁平上皮癌の骨髓浸潤先端組織における CD44v6および IL-6の発現に関する 臨床的・免疫組織化学的解析.
3. 学会等名 第36回 (一社) 日本口腔腫瘍学会総会・学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 古川浩平, 柚島宏和, 五月女さき子, 林田 咲, 奥山紘平, 鳴瀬智史, 柳本惣市, 川崎五郎, 梅田正博.
2. 発表標題 周期期口腔機能管理中にNumb-chin症候群を発症し, 多発性骨髓腫の再燃を早期に発見した1例.
3. 学会等名 第36回 (一社) 日本口腔腫瘍学会総会・学術大会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科顎口腔外科学分野ホームページ内 研究発表 http://www.tmd.ac.jp/dept/dentistry/osur/conference/index.html 長崎大学病院臨床研究センター内「臨床研究に関する情報公開(オプトアウト)」 http://www.mh.nagasaki-u.ac.jp/research/rinsho/patients/open_oraloncol.html 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療展開科学講座口腔腫瘍治療学分野ホームページ内「研究内容」 https://oms-nagasaki.wixsite.com/clin-oral-oncol/blank-c1n8o 長崎大学病院臨床研究センター内「臨床研究に関する情報公開(オプトアウト)」 http://www.mh.nagasaki-u.ac.jp/research/rinsho/patients/open_oraloncol.html</p>
--

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
研究協力者	鈴木 啓司 (Suzuki Keiji) (00196809)	長崎大学原爆後障害医療研究所・放射線災害医療学研究分野・准教授 (17301)	

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