

令和 4 年 6 月 15 日現在

機関番号：15301

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K17224

研究課題名（和文）口腔扁平上皮癌の前転移niche形成における、骨髄由来細胞の役割の解明

研究課題名（英文）Elucidation of the role of bone marrow-derived cells in the formation of pre-metastatic niche in oral squamous cell carcinoma.

研究代表者

河合 穂高（Kawai, Hotaka）

岡山大学・医歯薬学域・助教

研究者番号：10803687

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）：腫瘍が遠隔臓器に転移する際、臓器によって転移のしやすさは異なる。近年、この違いには「前転移niche」と呼ばれる微小環境が関係していることがわかってきた。「前転移niche」とは、腫瘍の影響により遠隔臓器で形成される微小環境のことであり、同微小環境を足掛かりにして、腫瘍の転移が成立する。

本研究では、腫瘍を移植したマウスを用いて、腫瘍発育良好なマウスと腫瘍発育の不良マウスを作成し、高転移臓器と低転移臓器における骨髄由来細胞の性質について検討した。結果、高転移臓器では、Arginase1陽性のMDSCが多く集簇し、転移niche形成に関与していることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまでの研究により、肺癌や肝臓癌、大腸癌、卵巣癌などにおいて前転移nicheが形成されているとの報告があるが、本研究の結果により、口腔癌においても一部遠隔臓器で自身の免疫応答を抑制しながら前転移nicheを形成し、腫瘍の転移を促進していることが明らかとなった。したがって、口腔癌において前転移niche形成を抑制することで、腫瘍の転移を事前に制御することが可能になると考える。

研究成果の概要（英文）：When tumors metastasize to distant organs, the ease of metastasis varies from organ to organ. In recent years, it has become clear that this difference is related to a microenvironment called the "pre-metastatic niche. The "pre-metastatic niche" is a microenvironment formed in remote organs under the influence of tumors, and tumor metastasis is established using this microenvironment as a foothold.

In this study, we examined the properties of bone marrow-derived cells in high-metastasis and low-metastasis organs by using tumor-transplanted mice with good tumor growth and mice with poor tumor growth. The results showed that Arginase1-positive MDSCs were more abundant in high metastatic organs and were involved in the formation of metastatic niche.

研究分野：腫瘍微小環境

キーワード：口腔扁平上皮癌 腫瘍微小環境 前転移niche

1. 研究開始当初の背景

腫瘍が遠隔臓器に転移する際、臓器によって転移のしやすさは異なる。近年、この違いには「前転移 niche」と呼ばれる微小環境が関係していることがわかってきた。「前転移 niche」とは、腫瘍の影響により遠隔臓器で形成される微小環境のことであり、同微小環境を足掛かりにして、腫瘍の転移が成立する。

前転移 niche 形成には骨髄由来免疫抑制細胞 (myeloid derived suppressor cell: MDSC) が大きな役割を果たしている。MDSC は、癌免疫に重要な樹状細胞や M1 マクロファージなどの抗腫瘍免疫応答を抑制する。特に arginase1 陽性 MDSC は、T 細胞などの免疫応答を抑制しながら前転移 niche を形成し、腫瘍が転移しやすい環境をつくっているという報告がある。

現在、口腔癌と前転移 niche の関係性については不明な点が多く、口腔癌における前転移 niche 形成メカニズムの解明は、口腔癌における遠隔臓器への転移を理解するうえで重要である。

本研究では、腫瘍の発育によって口腔癌の前転移 niche が遠隔臓器でどのように変化するか検討を行うため、腫瘍発育が良好なマウス (2 匹)、腫瘍発育の不良なマウス (2 匹)、対照群のマウス (2 匹) の各臓器における MDSC の細胞数を比較することで、口腔癌における遠隔臓器の前転移 niche について検討した。

2. 研究の目的

口腔扁平上皮癌における遠隔臓器の微小環境の変化の検討

3. 研究の方法

マウス: C57BL/6-BALB/c-nu

腫瘍移植: ヒト由来口腔扁平上皮癌細胞株 (HSC2) を背部皮下に移植し、腫瘍発育が良好な群と不良な群にマウスを選別し、それぞれ腫瘍発育良好群、腫瘍発育不良群と分類した。非腫瘍移植マウスを対照群とした。

それぞれ肝臓、肺、腎臓を摘出し、スライドを作成した。

ヘマトキシリン・エオジン染色

切片をキシレンで脱パラフィンし、下降アルコールで水和後、HE 染色を行った。

免疫組織化学染色

一次抗体は以下のものを使用した。

一次抗体	メーカー	免疫動物	希釈倍率
CD11b	Abcam	rabbit	× 1000
Gr1	Abcam	rat	× 200
Arginase1	Abcam	rabbit	× 200

DAB による発色、および核はヘマトキシリン染色を行い、光学顕微鏡で標本を観察した。

陽性細胞の評価

各臓器について、抗体ごとに 5 枚ずつランダムに写真を撮影した。画像処理ソフトウェアである image j を用いて CD11b、Gr1 陽性細胞数を計測し、対照群、1 週目の腫瘍マウス、2 週目の腫瘍マウスで陽性細胞数を比較した。また、arginase1 陽性細胞については、組織内での偏在性を検討した。また、陽性細胞が顕著であった臓器を代表とし、クラスター数を計測した。

4. 研究成果

CD11b 陽性細胞

肝臓、肺ともに腫瘍発育不良群で最も少なく、対照群、腫瘍発育良好群の順に増加していた。腎臓ではどの群のマウスでも有意差はみられなかった。

Gr1 陽性細胞

肝臓では対照群と、腫瘍発育不良群間に有意差はみられなかったが、腫瘍発育良好群では増加していた。肺では、腫瘍発育不良群で最も少なく、対照群、腫瘍発育良好群の順に増加していた。腎臓では対照群と、腫瘍発育不良群、腫瘍発育不良群と、腫瘍発育良好群間で有意差がみられたが、対照群と、腫瘍発育良好群を比較すると有意差はみられなかった(図2)。

Arginase 1 陽性細胞

肺における arginase1 陽性細胞は、クラスターを形成し、主に血管周囲に偏在的に存在していた。また、肝臓では腫瘍発育良好群において核が濃染されていた。陽性細胞が顕著な肺について、クラスター数を計測した。対照群、腫瘍発育不良群、腫瘍発育良好群の順に増加しており、有意差が見られた。腎臓では、各群において陽性細胞はほぼ見られなかった。

まとめ

以上の結果から、肝臓と肺における腫瘍発育良好群で MDSC が増加傾向にあった。一方、腎臓において各群で比較した場合、細胞数にあまり変化が見られないことが明らかとなった。

このことから、腫瘍が発育するにつれて遠隔臓器で前転移 niche の形成が進んでいると考えられた。

また、肺において arginase 1 陽性細胞が偏在的に増加していることから、T 細胞などの免疫細胞の働きを抑制するなど、抗腫瘍免疫応答を抑制しながら前転移 niche を形成している可能性があった。

これまでの研究により、肺癌や肝臓癌、大腸癌、卵巣癌などにおいて前転移 niche が形成されているとの報告があるが、本研究の結果により、口腔癌においても一部遠隔臓器で自身の免疫応答を抑制しながら前転移 niche を形成し、腫瘍の転移を促進していることが明らかとなった。

したがって、口腔癌において前転移 niche 形成を抑制することで、腫瘍の転移を事前に制御することが可能になると考える。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計31件（うち査読付論文 31件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 30件）

1. 著者名 Sukegawa Shintaro, Masui Masanori, Sukegawa-Takahashi Yuka, Nakano Keisuke, Takabatake Kiyofumi, Kawai Hotaka, Nagatsuka Hitoshi, Furuki Yoshihiko	4. 巻 31
2. 論文標題 Maxillofacial Trauma Surgery Patients With Titanium Osteosynthesis Miniplates: Remove or not?	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Craniofacial Surgery	6. 最初と最後の頁 1338-1342
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/SCS.00000000000006352	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 Taha Eman, Sogawa Chiharu, Okusha Yuka, Kawai Hotaka, Oo May, Elseoudi Abdellatif, Lu Yanyin, Nagatsuka Hitoshi, Kubota Satoshi, Satoh Ayano, Okamoto Kuniaki, Eguchi Takanori	4. 巻 12
2. 論文標題 Knockout of MMP3 Weakens Solid Tumor Organoids and Cancer Extracellular Vesicles	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 1260 ~ 1260
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers12051260	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 Sogawa Chiharu, Eguchi Takanori, Tran Manh Tien, Ishige Masayuki, Trin Kilian, Okusha Yuka, Taha Eman Ahmed, Lu Yanyin, Kawai Hotaka, Sogawa Norio, Takigawa Masaharu, Calderwood Stuart K., Okamoto Kuniaki, Kozaki Ken-ichi	4. 巻 12
2. 論文標題 Antiparkinson Drug Benztropine Suppresses Tumor Growth, Circulating Tumor Cells, and Metastasis by Acting on SLC6A3/DAT and Reducing STAT3	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 523 ~ 523
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers12020523	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 Seyama Mariko, Yoshida Kaya, Yoshida Kayo, Fujiwara Natsumi, Ono Kisho, Eguchi Takanori, Kawai Hotaka, Guo Jiajie, Weng Yao, Haoze Yuan, Uchibe Kenta, Ikegame Mika, Sasaki Akira, Nagatsuka Hitoshi, Okamoto Kuniaki, Okamura Hirohiko, Ozaki Kazumi	4. 巻 1866
2. 論文標題 Outer membrane vesicles of Porphyromonas gingivalis attenuate insulin sensitivity by delivering gingipains to the liver	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease	6. 最初と最後の頁 165731 ~ 165731
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbadis.2020.165731	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 Sukegawa Shintaro, Yamamoto Norio, Nakano Keisuke, Takabatake Kiyofumi, Kawai Hotaka, Kanno Takahiro, Nagatsuka Hitoshi, Furuki Yoshihiko	4. 巻 13
2. 論文標題 Biomechanical Loading Comparison between Titanium and Bioactive Resorbable Screw Systems for Fixation of Intracapsular Condylar Head Fractures	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Materials	6. 最初と最後の頁 3153 ~ 3153
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ma13143153	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 Sakamoto Yumi, Okui Tatsuo, Yoneda Toshiyuki, Ryumon Shoji, Nakamura Tomoya, Kawai Hotaka, Kunisada Yuki, Ibaragi Soichiro, Masui Masanori, Ono Kisho, Obata Kyoichi, Shimo Tsuyoshi, Sasaki Akira	4. 巻 531
2. 論文標題 High-mobility group box 1 induces bone destruction associated with advanced oral squamous cancer via RAGE and TLR4	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 422 ~ 430
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.07.120	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 Ono Kisho, Sogawa Chiharu, Kawai Hotaka, Tran Manh Tien, Taha Eman A., Lu Yanyin, Oo May Wathone, Okusha Yuka, Okamura Hirohiko, Ibaragi Soichiro, Takigawa Masaharu, Kozaki Ken Ichi, Nagatsuka Hitoshi, Sasaki Akira, Okamoto Kuniaki, Calderwood Stuart K., Eguchi Takanori	4. 巻 9
2. 論文標題 Triple knockdown of CDC37, HSP90 alpha and HSP90 beta diminishes extracellular vesicles driven malignancy events and macrophage M2 polarization in oral cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Extracellular Vesicles	6. 最初と最後の頁 1769373 ~ 1769373
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/20013078.2020.1769373	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 Takabatake Kiyofumi, Kawai Hotaka, Omori Haruka, Qiusheng Shan, Oo May Wathone, Sukegawa Shintaro, Nakano Keisuke, Tsujigiwa Hidetsugu, Nagatsuka Hitoshi	4. 巻 21
2. 論文標題 Impact of the Stroma on the Biological Characteristics of the Parenchyma in Oral Squamous Cell Carcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 7714 ~ 7714
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21207714	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 Nakano Keisuke, Takabatake Kiyofumi, Kawai Hotaka, Yoshida Saori, Maeda Hatsuhiko, Kawakami Toshiyuki, Nagatsuka Hitoshi	4. 巻 20
2. 論文標題 Notch Signaling Affects Oral Neoplasm Cell Differentiation and Acquisition of Tumor-Specific Characteristics	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 1973 ~ 1973
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20081973	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 Miyake Saki, Higuchi Hitoshi, Honda-Wakasugi Yuka, Fujimoto Maki, Kawai Hotaka, Nagatsuka Hitoshi, Maeda Shigeru, Miyawaki Takuya	4. 巻 14
2. 論文標題 Locally injected ivabradine inhibits carrageenan-induced pain and inflammatory responses via hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated (HCN) channels	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 0217209 ~ 0217209
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0217209	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 Sukegawa Shintaro, Kanno Takahiro, Yamamoto Norio, Nakano Keisuke, Takabatake Kiyofumi, Kawai Hotaka, Nagatsuka Hitoshi, Furuki Yoshihiko	4. 巻 12
2. 論文標題 Biomechanical Loading Comparison between Titanium and Unsintered Hydroxyapatite/Poly-L-Lactide Plate System for Fixation of Mandibular Subcondylar Fractures	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Materials	6. 最初と最後の頁 1557 ~ 1557
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ma12091557	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 Ono Sawako, Nakano Keisuke, Takabatake Kiyofumi, Kawai Hotaka, Nagatsuka Hitoshi	4. 巻 16
2. 論文標題 Immunohistochemistry of YAP and dNp63 and survival analysis of patients bearing precancerous lesion and oral squamous cell carcinoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Medical Sciences	6. 最初と最後の頁 766 ~ 773
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7150/ijms.29995	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 Saori, Kawai Hotaka, Eguchi Takanori, Sukegawa Shintaro, Oo May Wathone, Anqi Chang, Takabatake Kiyofumi, Nakano Keisuke, Okamoto Kuniaki, Nagatsuka Hitoshi	4. 巻 8
2. 論文標題 Tumor Angiogenic Inhibition Triggered Necrosis (TAITN) in Oral Cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 761 ~ 761
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells8070761	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 Takabatake Kiyofumi, Shimo Tsuyoshi, Murakami Jun, Anqi Chang, Kawai Hotaka, Yoshida Saori, Wathone Oo May, Haruka Omori, Sukegawa Shintaro, Tsujigiwa Hidetsugu, Nakano Keisuke, Nagatsuka Hitoshi	4. 巻 20
2. 論文標題 The Role of Sonic Hedgehog Signaling in the Tumor Microenvironment of 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 5779 ~ 5779
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20225779	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 Kawai Hotaka, Tsujigiwa Hidetsugu, Siar Chong Huat, Nakano Keisuke, Takabatake Kiyofumi, Fujii Masae, Hamada Mei, Tamamura Ryo, Nagatsuka Hitoshi	4. 巻 15
2. 論文標題 Characterization and potential roles of bone marrow-derived stromal cells in cancer development and metastasis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Medical Sciences	6. 最初と最後の頁 1406 ~ 1414
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7150/ijms.24370	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 Takabatake Kiyofumi, Tsujigiwa Hidetsugu, Song Yu, Matsuda Hiroyuki, Kawai Hotaka, Fujii Masae, Hamada Mei, Nakano Keisuke, Kawakami Toshiyuki, Nagatsuka Hitoshi	4. 巻 15
2. 論文標題 The Role of Bone Marrow-Derived Cells during Ectopic Bone Formation of Mouse Femoral Muscle in GFP Mouse Bone Marrow Transplantation Model	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Medical Sciences	6. 最初と最後の頁 748 ~ 757
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7150/ijms.24605	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 Shimizu Rieko, Ibaragi Soichiro, Eguchi Takanori, Kuwajima Daisuke, Kodama Shinichi, Nishioka Takashi, Okui Tatsuo, Obata Kyoichi, Takabatake Kiyofumi, Kawai Hotaka, Ono Kisho, Okamoto Kuniaki, Nagatsuka Hitoshi, Sasaki Akira	4. 巻 54(1)
2. 論文標題 Nicotine promotes lymph node metastasis and cetuximab resistance in head and neck squamous cell carcinoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Oncology	6. 最初と最後の頁 283-294
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ijo.2018.4631	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 Yohei, Okada Shunsuke, Hisatomi Miki, Matsuzaki Hidenobu, Kawai Hotaka, Noda Yohei, Murakami Jun, Fujita Mariko, Nagatsuka Hitoshi, Yanagi Yoshinobu, Asaumi Junichi	4. 巻 35
2. 論文標題 Oropharyngeal adenoid cystic carcinoma invading the mandibular bone through the mandibular foramen	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oral Radiology	6. 最初と最後の頁 335-340
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11282-018-0359-3	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 -

1. 著者名 Matsuda Hiroyuki, Takabatake Kiyofumi, Tsujigiwa Hidetsugu, Watanabe Satoko, Ito Satoshi, Kawai Hotaka, Hamada Mei, Yoshida Saori, Nakano Keisuke, Nagatsuka Hitoshi	4. 巻 15
2. 論文標題 Effects of the Geometrical Structure of a Honeycomb TCP on Relationship between Bone / Cartilage Formation and Angiogenesis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Medical Sciences	6. 最初と最後の頁 1582 ~ 1590
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7150/ijms.28452	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 Namba Yuri, Sogawa Chiharu, Okusha Yuka, Kawai Hotaka, Itagaki Mami, Ono Kisho, Murakami Jun, Aoyama Eriko, Ohyama Kazumi, Asaumi Jun-ichi, Takigawa Masaharu, Okamoto Kuniaki, Calderwood Stuart K., Kozaki Ken-ichi, Eguchi Takanori	4. 巻 8
2. 論文標題 Depletion of Lipid Efflux Pump ABCG1 Triggers the Intracellular Accumulation of Extracellular Vesicles and Reduces Aggregation and Tumorigenesis of Metastatic Cancer Cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Frontiers in Oncology	6. 最初と最後の頁 Epub
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fonc.2018.00376	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 Hasegawa Kazuaki, Okui Tatsuo, Shimo Tsuyoshi, Ibaragi Soichiro, Kawai Hotaka, Ryumon Shoji, Kishimoto Koji, Okusha Yuka, Monsur Hassan Nur, Sasaki Akira	4. 巻 19
2. 論文標題 Lactate Transporter Monocarboxylate Transporter 4 Induces Bone Pain in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 3317 ~ 3317
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms19113317	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 Kayo, Yoshida Kaya, Fujiwara Natsumi, Seyama Mariko, Ono Kisho, Kawai Hotaka, Guo Jiajie, Wang Ziyi, Weng Yao, Yu Yaqiong, Uchida-Fukuhara Yoko, Ikegame Mika, Sasaki Akira, Nagatsuka Hitoshi, Kamioka Hiroshi, Okamura Hirohiko, Ozaki Kazumi	4. 巻 1867
2. 論文標題 Extracellular vesicles of <i>P. gingivalis</i> -infected macrophages induce lung injury	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease	6. 最初と最後の頁 166236 ~ 166236
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbadis.2021.166236	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 Omori Haruka, Shan Qiusheng, Takabatake Kiyofumi, Nakano Keisuke, Kawai Hotaka, Sukegawa Shintaro, Tsujigiwa Hidetsugu, Nagatsuka Hitoshi	4. 巻 13
2. 論文標題 The Origin of Stroma Influences the Biological Characteristics of Oral Squamous Cell Carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 3491 ~ 3491
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers13143491	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 Takabatake Kiyofumi, Nakano Keisuke, Kawai Hotaka, Inada Yasunori, Sukegawa Shintaro, Qiusheng Shan, Fushimi Shigeo, Tsujigiwa Hidetsugu, Nagatsuka Hitoshi	4. 巻 14
2. 論文標題 Preparation of Absorption-Resistant Hard Tissue Using Dental Pulp-Derived Cells and Honeycomb Tricalcium Phosphate	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Materials	6. 最初と最後の頁 3409 ~ 3409
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ma14123409	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 Shan Qiusheng, Takabatake Kiyofumi, Omori Haruka, Kawai Hotaka, Oo May, Nakano Keisuke, Ibaragi Soichiro, Sasaki Akira, Nagatsuka Hitoshi	4. 巻 59
2. 論文標題 Stromal cells in the tumor microenvironment promote the progression of oral squamous cell carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Oncology	6. 最初と最後の頁 epub
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ijo.2021.5252	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 Norio, Sukegawa Shintaro, Yamashita Kazutaka, Manabe Masaki, Nakano Keisuke, Takabatake Kiyofumi, Kawai Hotaka, Ozaki Toshifumi, Kawasaki Keisuke, Nagatsuka Hitoshi, Furuki Yoshihiko, Yorifuji Takashi	4. 巻 57
2. 論文標題 Effect of Patient Clinical Variables in Osteoporosis Classification Using Hip X-rays in Deep Learning Analysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Medicina	6. 最初と最後の頁 846 ~ 846
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/medicina57080846	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 Oo May Wathone, Kawai Hotaka, Takabatake Kiyofumi, Shan Qiusheng, Eain Htoo Shwe, Sukegawa Shintaro, Nakano Keisuke, Nagatsuka Hitoshi	4. 巻 14
2. 論文標題 Cancer-Associated Stromal Cells Promote the Contribution of MMP2-Positive Bone Marrow-Derived Cells to Oral Squamous Cell Carcinoma Invasion	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 137 ~ 137
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers14010137	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 Takabatake Kiyofumi, Tsujigiwa Hidetsugu, Yoshida Aki, Furumatsu Takayuki, Kawai Hotaka, Oo May Wathone, Nakano Keisuke, Nagatsuka Hitoshi	4. 巻 14
2. 論文標題 A Pilot Study of Seamless Regeneration of Bone and Cartilage in Knee Joint Regeneration Using Honeycomb TCP	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Materials	6. 最初と最後の頁 7225 ~ 7225
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ma14237225	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 Kawai Hotaka, Sukegawa Shintaro, Nakano Keisuke, Takabatake Kiyofumi, Ono Sawako, Nagatsuka Hitoshi, Furuki Yoshihiko	4. 巻 14
2. 論文標題 Biological Effects of Bioresorbable Materials in Alveolar Ridge Augmentation: Comparison of Early and Slow Resorbing Osteosynthesis Materials	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Materials	6. 最初と最後の頁 3286 ~ 3286
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ma14123286	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 Kawai Hotaka, Oo May Wathone, Tsujigiwa Hidetsugu, Nakano Keisuke, Takabatake Kiyofumi, Sukegawa Shintaro, Nagatsuka Hitoshi	4. 巻 18
2. 論文標題 Potential role of myeloid-derived suppressor cells in transition from reaction to repair phase of bone healing process	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Medical Sciences	6. 最初と最後の頁 1824 ~ 1830
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7150/ijms.51946	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 Tekiki Nouha, Fujita Mariko, Okui Tatsuo, Kawai Hotaka, Oo May, Kawazu Toshiyuki, Hisatomi Miki, Okada Shunsuke, Takeshita Yohei, Barham Majd, Nagatsuka Hitoshi, Yanagi Yoshinobu, Asaumi Jun-Ichi	4. 巻 22
2. 論文標題 Dynamic contrast-enhanced MRI as a predictor of programmed death ligand-1 expression in patients with oral squamous cell carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Oncology Letters	6. 最初と最後の頁 epub
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2021.13039	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7件(うち招待講演 1件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 河合 穂高, メイ・ワトウ, 辻極 秀次, 高島 清文, 大森 悠加, 藤井 昌江, 中野 敬介, 長塚 仁
2. 発表標題 口腔癌間質細胞が骨髄由来細胞の動員に与える影響
3. 学会等名 第109回日本病理学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 河合 穂高, メイ ワト ウ, 高畠 清文, 伏見 滋子, 稲田 靖則, 中野 敬介, 長塚仁
2. 発表標題 口腔扁平上皮癌における間質細胞が与える骨髄由来細胞の動員への影響
3. 学会等名 第31回日本臨床口腔病理学会 学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 河合穂高 辻極秀次 May Wathone Oo 高畠清文 中野敬介 吉田沙織 長塚仁
2. 発表標題 動物モデルを用いた高転移臓器における転移促進的微小環境の検討
3. 学会等名 日本病理学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 河合穂高、辻極秀次、藤井昌江、高畠清文、中野敬介、吉田沙織、浜田芽衣、長塚 仁
2. 発表標題 肺癌移植マウス高転移臓器における骨髄由来細胞の局在と役割の検討
3. 学会等名 第107回日本病理学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 河合穂高、辻極秀次、信長ひかり、高畠清文、中野敬介、長塚 仁
2. 発表標題 肺癌移植マウスを用いた高転移臓器における骨髄由来細胞の局在と役割の検討
3. 学会等名 第22回日本がん免疫学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 河合穂高、辻極秀次、信長ひかり、高島清文、中野敬介、長塚 仁
2. 発表標題 腫瘍移植マウスの高転移臓器における骨髄由来細胞の局在と役割の検討
3. 学会等名 第29回日本臨床口腔病理学会 総会・学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 河合 穂高
2. 発表標題 生体活性 / 吸収性骨接合材料 SuperFIXSORB MXを科学する 口腔病理医の立場から
3. 学会等名 第66回NPO法人日本口腔科学会中国・四国地方部会（招待講演）
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 組織再生材料およびその製造方法	発明者 河合穂高	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、出願2020-168891	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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