

令和 5 年 5 月 16 日現在

機関番号：32404

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K10076

研究課題名(和文) 口腔癌のインターフェロン耐性機構の解明と免疫エピゲノム併用療法の有効性の検討

研究課題名(英文) Elucidation of the mechanisms of interferon resistance in oral cancer and the efficacy of combined immuno-epigenomic therapy

研究代表者

大森 喜弘 (Yoshihiro, Ohmori)

明海大学・歯学部・名誉教授

研究者番号：50194311

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)：本研究では癌細胞の免疫系から回避機構としてインターフェロン(IFN)耐性に着目し、細胞増殖、細胞死に関わるIFN応答遺伝子がメチル化により不活性化されているのではないかと仮説を検証した。各種メチル化阻害の前処理によりIFN耐性口腔癌細胞の細胞増殖は抑制されたが、IFNとの併用処理によりIFN耐性は解除されなかった。またDNAメチル化阻害剤とヒストン脱アセチル化酵素(HDACs)阻害剤との併用処理によってもIFN耐性は解除されなかった。以上の結果から口腔癌細胞の細胞増殖におけるIFN耐性は、エピゲノム異常以外の機序によることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

口腔癌細胞を含む悪性腫瘍の治療法として、免疫チェックポイント阻害剤による免疫療法が注目されている。しかし、一部の症例では治療効果が見られないという問題があり、その原因の一つに癌細胞が宿主免疫系から逃れることが挙げられる。しかし、このメカニズムについてはまだ解明されていない点が多く残っている。本研究では、腫瘍免疫に重要な役割を果たす液性因子であるIFN(インターフェロン)に着目し、口腔癌細胞のIFNに対する不応答性に遺伝子の不活性化であるメチル化が関与しているかを検討した。結果として、IFNへの不応答にはメチル化以外の別のメカニズムが関与していることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：This study focused on interferon (IFN) resistance as an evasion mechanism from the immune system of cancer cells and tested the hypothesis that IFN-responsive genes involved in cell proliferation and cell death may be inactivated by methylation. Although pretreatment with various methylation inhibitors suppressed cell proliferation of IFN-resistant oral cancer cells, the combination treatment with IFN did not reverse the IFN resistance. Additionally, the combined treatment of DNA methylation inhibitors and histone deacetylase inhibitors (HDACs) also failed to overcome IFN resistance. These results suggest that IFN resistance in cell proliferation of oral cancer cells is due to mechanisms other than epigenomic aberrations.

研究分野：腫瘍免疫・遺伝子発現解析

キーワード：インターフェロン耐性 口腔癌細胞 メチル化 エピゲノム 細胞増殖

様式 C-19, F-19-1, Z-19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

口腔癌は我が国においては死亡率、罹患率ともに増加傾向にあり、積極的かつ有効な口腔癌対策が必要とされている。口腔癌の治療においては外科的切除による顔貌の変化や摂食嚥下障害など患者のQOLの低下が生じる可能性が考えられ、より侵襲性が少なくかつ有効な治療法の開発が必要とされている。その中で近年、PD-1 (programmed cell death 1)やCTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4)を標的とする免疫チェックポイント阻害剤による免疫療法は、第4の治療法として悪性黒色腫、頭頸部癌などに臨床応用されている。しかしこれらの免疫療法は、一部の患者に高い抗腫瘍効果を示す一方、有効性が認められない症例もあり、適切なバイオマーカーの探索や不応答性の改善を目指した新たな治療法の開発も進められており、免疫療法の標準治療への道のりには未だ多くの課題が残されている。

この免疫療法の効果を阻む原因の一つは、癌細胞の持つ抗腫瘍免疫機構に対する不応答や抑制である。臨床でみられる悪性腫瘍は、宿主側の免疫監視機構という選択圧をくぐり抜け、免疫系による排除から回避する性質を獲得した細胞集団である。この癌細胞の免疫系からの回避機構としては、MHCクラスIの発現低下、インターフェロン(IFN)誘導性ケモカインCXCL9、CXCL10の発現抑制による浸潤T細胞の低下、PD-L1やIDO(indoleamine 2,3-dioxygenase)などのT細胞の活性化や増殖を抑制する分子の発現、制御性T細胞や骨髄由来抑制細胞の浸潤などが知られているが、その耐性機構は癌腫により異なり、そのメカニズムについても未だ不明な点が多い。

我々は、これまでIFN誘導性ケモカインCXCL9、CXCL10の遺伝子発現機構の解析や口腔癌の発症過程における免疫系細胞の動態や口腔扁平上皮癌細胞に対するIFNの作用について検討を行ってきた<sup>2,3)</sup>。IFNによるこれらの生物学的活性はIFNの情報伝達経路であるJAK/STAT1経路に依存しており、転写因子STAT1の活性化によりIFN誘導性遺伝子の発現によって担われる。我々は口腔扁平上皮癌細胞に対するIFN $\gamma$ の増殖抑制作用を検討する中で、他の固形癌由来の細胞株とは異なり、STAT1の活性化は正常であるにもかかわらず、IFN $\gamma$ による増殖抑制作用、細胞死誘導に耐性を示すヒト口腔癌細胞株Ca9-22(図1)<sup>2)</sup>およびマウス扁平上皮癌細胞株SCCVII(図2)<sup>3)</sup>

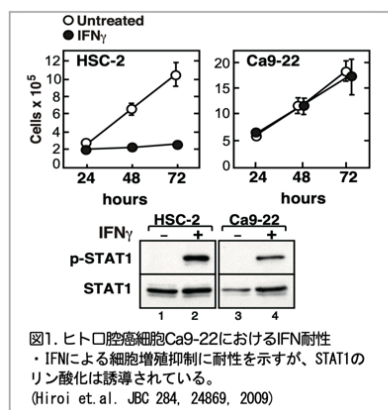


図1. ヒト口腔癌細胞Ca9-22におけるIFN耐性  
・IFNによる細胞増殖抑制に耐性を示すが、STAT1のリン酸化は誘導されている。  
(Hiroi et al. JBC 284, 24869, 2009)

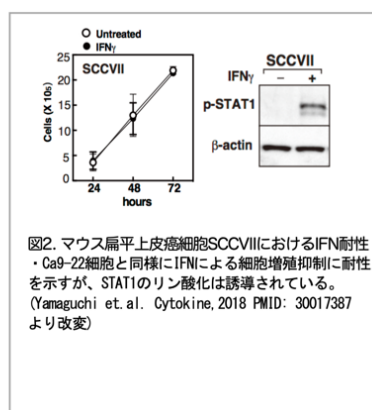


図2. マウス扁平上皮癌細胞SCCVIIにおけるIFN耐性  
・Ca9-22細胞と同様にIFNによる細胞増殖抑制に耐性を示すが、STAT1のリン酸化は誘導されている。  
(Yanaguchi et al. Cytokine, 2018 PMID: 30017387  
より改変)

を見出した。これらの細胞株ではSTAT1の活性化(リン酸化 STAT1の誘導: p-STAT1)は誘導されるが、IFN $\gamma$ 感受性細胞(HSC-2)でみられる細胞周期調節因子cyclin A2, Cdk2の発現抑制は認められなかった<sup>2)</sup>。

これらの結果からSTAT1より下流の細胞増殖、細胞死誘導に関わる遺伝子発現の制御機構に異常があることが示唆された。

このJAK/STAT1非依存的なIFN $\gamma$ 耐性の分子機構については未だ不明な点が多く、その分子機構を明らかにすることは口腔癌に対する免疫療法の有効性の確立への一助となると考え本研究課題を実施することとした。

## 2. 研究の目的

上記の知見を踏まえ本研究の作業仮説として、①「JAK/STAT1の情報伝達経路の下流に位置する細胞増殖抑制、細胞死の誘導に関与する遺伝子群がメチル化により抑制されている」ということ、②「限定的なIFN $\gamma$ 耐性はPD-L1やIDOなどの発現を誘導し、免疫回避機構を介して癌細胞の生存にとって有利にはたらく」のではないかと考えた。本研究ではこの仮説を検証するためまず、① *in vitro*の実験系においてメチル化による遺伝子発現の抑制に焦点をあて、メチル化阻害剤によるメチル化解除によりIFN $\gamma$ 耐性口腔癌細胞が感受性を回復し、IFN $\gamma$ による増殖抑制が認められるか検討する。② 上記 *in vitro*におけるメチル化阻害剤によるIFN $\gamma$ 耐性の解除が認められたならば、次に *in vivo*実験系においてメチル化阻害剤と抗PD-1抗体による併用投与により抗腫瘍活性が増強するののかという免疫エピゲノム併用療法の有効性についても検討することを当初の研究目的とした。

## 3. 研究の方法

本研究ではまず上記IFN $\gamma$ 耐性口腔扁平上皮癌細胞株(Ca9-22)およびIFN $\gamma$ 感受性細胞株(HSC-2)を用い、各種メチル化阻害剤によりIFN $\gamma$ 耐性の解除がみられるのか検討した。

### (1) 試薬

メチル化阻害剤は、DNAメチル基転移酵素阻害剤(DNA methyltransferase inhibitor: DNMTi)として、ヌクレオシド系DNMTiである5-aza-2'-deoxycytidine (5-Aza-dc)、および非ヌクレオシド系DNMTiであるRG108を供試した。またヒストンメチル基転移酵素阻

害剤 (histone methyltransferase inhibitor: HMTi) としては 3-deazaneplanocin A (DZNep) を供試した. またヒストン脱アセチル化酵素 (histone deacetylase: HDAC) は, メチル化された DNA 領域にリクルートされ, 転写抑制複合体に多く含まれており, ヒストン脱アセチル化を介して転写抑制状態をさらに強化することから HDAC 阻害剤 (HDAC inhibitor: HDACi) である Trichostatin A (TSA) の影響についても検討した.

## (2) 細胞培養

ヒト口腔扁平上皮癌細胞株 Ca9-22 (cat#: JCRB0625) および HSC-2 (cat#: JCRB0622) は, Japanese Collection of Research Bioresources (JCRB) セルバンクから入手した. Ca9-22 は歯肉癌の原発巣から, また HSC-2 は口腔底に由来する頸部リンパ節転移巣から分離された細胞株であり, 病理組織学的には高分化型とされている. 細胞培養には, 非働化した 10% 牛胎仔血清, 1% penicillin G/streptomycin sulfate を含む RPMI1640 培地 (以下 完全培地) 中で, 37°C, 5% CO<sub>2</sub> の条件下で培養し, 3 日ごとに継代した. 継代には, phosphate-buffered saline にて細胞を洗浄後, 0.25% trypsin/0.01% EDTA を用いて単一細胞懸濁液を得て所定の細胞数に調整し, 継代および実験に用いた.

## (3) 細胞生存率の測定

上記細胞株を, 96 穴平底プレートに  $3 \times 10^3$  cells/well の細胞密度で播種し, 完全培地を用いて 37°C, 5%CO<sub>2</sub> の条件下で 24 時間培養した後, 種々な濃度の DNMTi (5-Aza-dc, RG108), HMTi (DZNep), HDACi (TSA) を添加し, 72 時間処理した. 対照群には, 阻害剤添加量と同量の溶媒 DMSO を加えた. 所定時間培養後, Cell counting Kit-8 (同仁) の WST-8 試薬 (10  $\mu$ l) を各ウェルに添加し, 37°C, 5%CO<sub>2</sub> 条件下で 2 時間培養し, マイクロプレートリーダーを用いて 450 nm の吸光度で測定した. 細胞生存率は, 対照群の細胞生存率を 100% とし, 阻害剤添加群の生存率の割合 (%) を算出した.

## (4) 統計解析

統計学的解析は, 3 群以上の多群間の比較には一元配置分散分析による有意性を確認した後, 対照群との多重比較検定には Dunnett 法を用いた. 有意水準は 0.05 とし,  $p < 0.05$  を統計学的に有意差ありとした.

## 4. 研究成果

### (1) 口腔扁平上皮癌細胞に対する DNMTi, HMTi, HDACi の細胞生存率に及ぼす影響

まず始めに口腔扁平上皮癌細胞 HSC-2, Ca9-22 に対する各種阻害剤の最小有効濃度を決定するため, 種々な濃度の DNMTi (5-Aza-dc, RG108), HMTi (DZNep), HDACi (TSA) を添加し, 72 時間後の細胞生存率を測定した. 5-Aza-dc は, 濃度依存的に HSC-2, Ca9-22 の生存率を有意に低下させ最小有効濃度は, それぞれ 0.1  $\mu$ M, 0.05  $\mu$ M であった (Fig. 3A, B). RG108 は両細胞の生存率に対して有意な低下は認められなかったが (図 3C, D), 5  $\mu$ M の低濃度で生存率を低下させる傾向を示した. DZNep は, HSC-2 では 0.1  $\mu$ M の低濃度で細胞生存率の低下が認められたが, Ca9-22 に対しては統計学的に有意な生存率の低下は認められなかった (図 3E, F). TSA は, 濃度依存的に両細胞の生存率を低下させ, 最小有効濃度は 0.05  $\mu$ M であったが Ca9-22 の方が TSA に対して高い感受性を示した (図 3G, H). 以上のエピゲノム薬の単剤処理の結果から, Ca9-22 および HSC-2 細胞を RG108, DZNep で単独処理した場合には, 細胞生存率にわずかな影響しか与えなかったが, 5-Aza-dc, TSA で処理した場合には, 細胞生存率が著しく低下することが明らかとなった. これらの結果に基づき, HSC-2, Ca9-22 の細胞生存率に対する最小有効濃度の DNMTi, HMTi, および HDACi と IFN $\gamma$  の併用処理について以下に検討した.

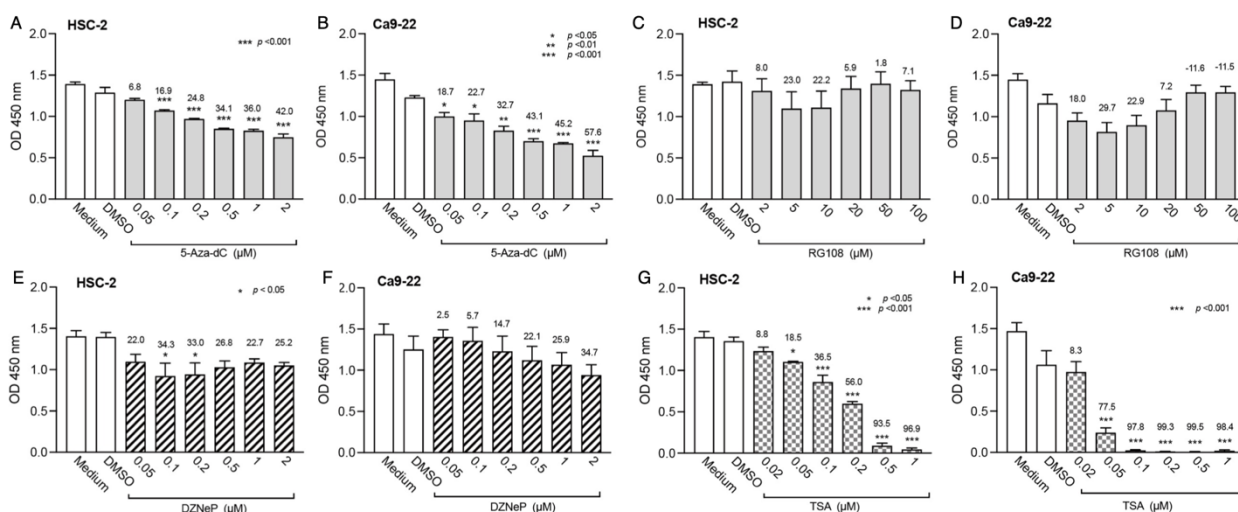


図3. HSC-2およびCa9-22細胞におけるDNMTi, HMTi, およびHDACiの最小有効濃度の決定. DNMTi (5-Aza-dc: A, B; RG108: C, D), HMTi (DZNep: E, F), およびHDACi (TSA: G, H) の様々な濃度で処理後のHSC-2およびCa9-22細胞の生存率を72時間後に測定した. データは3つの独立した実験の平均値 $\pm$  SEMで表示し, 有意差はone-way ANOVAで評価した (\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$ ). また生存率の抑制率は各カラムの上部に示した.

## (2) 口腔扁平上皮癌細胞に対する DNMTi, HMTi, HDACi の前処理による IFN $\gamma$ の細胞生存率に及ぼす影響

各種阻害剤の最小有効濃度で細胞を 24 時間前処理した後、IFN $\gamma$ の細胞生存率に及ぼす影響について検討した(図 4). IFN $\gamma$ 感受性細胞である HSC-2 は、IFN $\gamma$ 単独処理 72 時間において約 50%の細胞生存率の低下が認められたが、各種阻害剤の前処理によるさらなる生存率の低下は認められなかった.

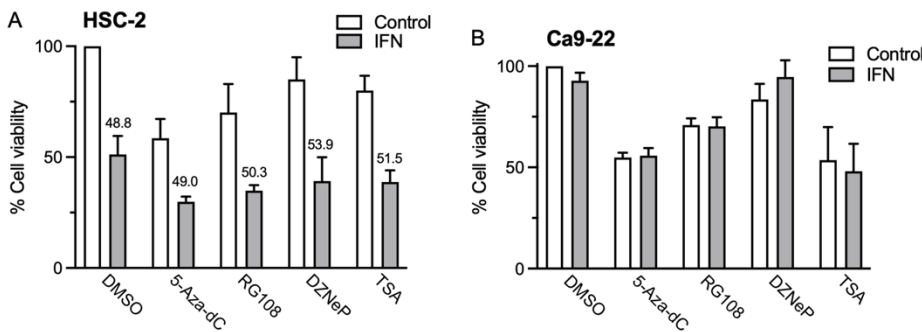


図4. DNMTi, HMTi, HDACiの前処理はHSC-2(A), Ca9-22 (B) のIFN $\gamma$ による細胞生存率のさらなる低下を誘導しない. 細胞は5-Aza-dC(0.1  $\mu$ M), RG108 (5  $\mu$ M), DZNep (0.1  $\mu$ M), TSA (0.05  $\mu$ M) で24時間前処理し, その後IFN $\gamma$  (10 ng/ml) で72時間処理後に細胞生存率を測定した. データは3つの独立した実験の平均値 $\pm$ SEMで表示し, 各種阻害剤の存在下におけるIFN $\gamma$ による細胞生存率の抑制率を各カラムの上部に示した.

DNMT は CpG 配列のシトシンのメチル化により, メチル化 CpG 結合タンパク質である MeCP2 が結合し, HDACs と複合体を形成することによりヒストンの脱アセチル化を介して転写抑制状態をさらに強化していることが知られている<sup>4)</sup>. この DNA メチル化とヒストン脱アセチル化による遺伝子の強固な発現抑制は, HDACi と低濃度 DNMTi との併用により再活性化され, 癌抑制遺伝子, 細胞増殖制御遺伝子, アポトーシス関連遺伝子などの発現が誘導されることが報告されている<sup>5)</sup>. またヒストン H3 のトリメチル化 (H3K27me3) は, HMT である EZH2 (Enhancer of zeste homolog 2) により誘導され遺伝子発現を抑制する<sup>6)</sup>. この EZH2 による遺伝子発現抑制は, HDAC と DNMT との物理的, 機能的な相互作用によってもたらされている<sup>7)</sup>. そこでつぎに低濃度の DNMTi, HMTi, HDACi との併用が IFN に対する感受性に影響を及ぼすか検討した.

## (3) 口腔扁平上皮癌細胞に対する DNMTi, HMTi, HDACi の併用処理による IFN $\gamma$ の細胞生存率に及ぼす影響

HSC-2, Ca9-22 細胞を DNMTi (5-Aza-dC, RG108), HMTi (DZNep), HDACi (TSA) の単独処理, および併用で 24 時間前処理した後, IFN $\gamma$ で 72 時間作用させ細胞生存率を測定した(図 5). HSC-2 では, 5-Aza-dC または RG108 と TSA の併用処理で, 単独処理に比べて細胞生存率に対する抑制効果は増強したが IFN $\gamma$ による生存率の抑制効果の増強作用は認められなかった(図 5A, lane 7, 10).

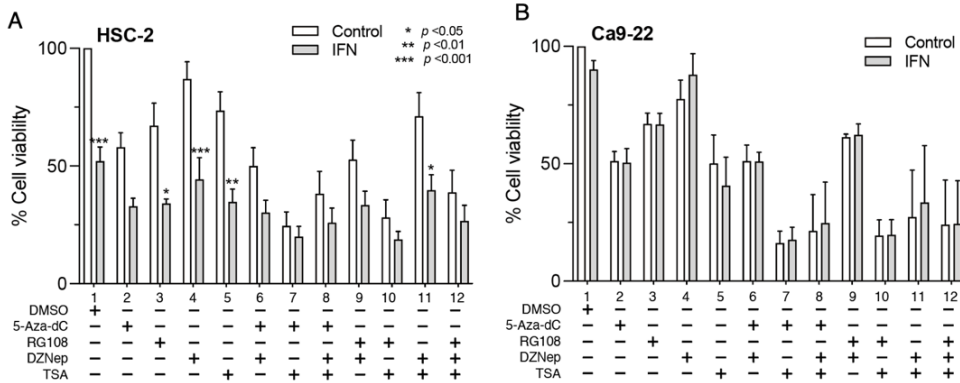


図5. DNMTi, HMTi, HDACiの併用処理はHSC-2(A) およびCa9-22 (B) のIFNによる細胞生存率のさらなる低下を誘導しない. 細胞を図に示す5-Aza-dC(0.1  $\mu$ M), RG108 (5  $\mu$ M), DZNep (0.1  $\mu$ M), TSA (0.05  $\mu$ M) の単独処理および併用処理で24時間前処理し, その後IFN $\gamma$  (10 ng/ml) で72時間処理後に細胞生存率を測定した. データは3つの独立した実験の平均値 $\pm$ SEMで表示した. HSC-2 おけるIFN $\gamma$ による細胞生存率の抑制効果はone-way ANOVAで評価した (\* $p$  < 0.05, \*\*  $p$  < 0.01, \*\*\* $p$  < 0.001).

が IFN $\gamma$ による生存率の抑制効果は認められなかった(図 5B, lane 7, 10). Ca9-22 では HSC-2 で認められなかった DZNep と TSA の併用処理による細胞生存率の低下が認められた(図 5B, lane 11). 以上の結果から, 最小有効濃度の DNMTi (5-Aza-dC, RG108) と HDACi である TSA の併用処理は, 単剤処理に比べて HSC-2, Ca9-22 の細胞生存率の低下を増強するが, HSC-2 における IFN $\gamma$ による生存率の抑制作用の増強および Ca9-22 における IFN $\gamma$ による生存率の抑制効果の誘導は認められなかった.

## 5. 考察

これらの結果から、Ca9-22のIFN $\gamma$ による細胞生存率の抑制作用に対する耐性は、IFN応答遺伝子のメチル化による不活性化以下の分子機構によることが示唆された。我々の先行研究ではIFN $\gamma$ によるHSC-2の増殖抑制作用は、IFN $\gamma$ により細胞周期調節因子であるcyclin A2, Cdk2の発現が抑制されることに起因していることから<sup>2)</sup>これらの細胞周期調節因子の上流に位置する制御因子の変異等によりIFN感受性が失われたことが考えられる。このcyclin A2, Cdk2の上流に位置する制御因子としては、癌抑制因子p53 (*TP53*), retinoblastoma protein (pRb)などがあるが、本研究で供試したHSC-2, Ca9-22はいずれも*TP53*に変異があり野生型p53の機能が欠損していることから<sup>8)</sup>IFN感受性, IFN耐性に*TP53*が関与している可能性は低いと考える。

pRBは、細胞周期調節因子の発現に関わる転写因子E2F-1に非リン酸化状態で結合することによりE2F-1の転写活性を抑制し、細胞周期の進行を停止させる<sup>9)</sup>。pRBのリン酸化はIFNによって抑制され、G1からS相への移行に必要なE2F依存性転写を抑制することが報告されている<sup>10)</sup>。我々の先行研究においてもIFN $\gamma$ によりIFN感受性細胞株B16F1の細胞増殖は抑制され、pRBのリン酸化も抑制されたがIFN耐性マウス扁平上皮癌細胞SCCVIIではこのIFN $\gamma$ によるpRBのリン酸化の抑制はみられなかった<sup>3)</sup>。このpRBのリン酸化の抑制には、IFN誘導性タンパク質p200ファミリー (*Ifi200* gene family), 特にp204の関与が示唆され、IFN耐性SCCVII細胞ではIFN $\gamma$ による*Ifi204*の発現誘導が認められなかった<sup>3)</sup>。*Ifi200* gene familyのヒト相同遺伝子として*IFI-16*があることからCa9-22における*IFI-16*のIFN $\gamma$ による発現抑制がIFN耐性に関わっている可能性が考えられる。従ってIFN耐性ヒト口腔癌細胞における*Ifi200* gene familyのIFN $\gamma$ による発現動態については今後検討する必要がある。

本研究課題では、DNMTiである5-Aza-dC, またHDACiであるTSAにより細胞生存率の低下が認められた。これらの阻害剤による生存率の低下がどのようなメカニズムによるものなのか検討したところ、Ca9-22ではTSAの単独処理によりcaspase 3/7の活性化が認められ、HMTiであるDZNepとの併用でcaspase 3/7活性の有意な増強が認められた<sup>11)</sup>。また細胞周期解析からG2/M期, S期の増加が認められた。HSC-2においてはcaspase 3/7の活性化は認められなかったものの、G2/M期, S期の増加が認められた。さらにこの細胞周期の停止にDNA損傷が関わっているか、二本鎖DNA切断の指標であるヒストンバリエーションH2Aのリン酸化について検討したところ、阻害剤単独処理でH2Aのリン酸化の上昇が認められ、さらに併用処理によりそのリン酸化の増強が認められた<sup>11)</sup>。これらの結果は、低濃度のエピゲノム薬の併用が口腔扁平上皮癌に対する化学療法として有効であることを示唆しており、免疫チェックポイント阻害剤との併用が免疫療法の奏功性向上へつながる可能性を示している。

## <引用文献>

- 1 Dunn, G. P., Old, L. J. & Schreiber, R. D. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. *Immunity* 21, 137-148 (2004).
- 2 Hiroi, M. *et al.* Mechanisms of resistance to interferon-gamma-mediated cell growth arrest in human oral squamous carcinoma cells. *J Biol Chem* 284, 24869-24880 (2009).
- 3 Yamaguchi, H., Hiroi, M. & Ohmori, Y. Silencing of the interferon-inducible gene *Ifi204/p204* induces resistance to interferon-gamma-mediated cell growth arrest of tumor cells. *Cytokine* 118, 80-92 (2019). <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2018.06.029>
- 4 de Ruijter, A. J., van Gennip, A. H., Caron, H. N., Kemp, S. & van Kuilenburg, A. B. Histone deacetylases (HDACs): characterization of the classical HDAC family. *Biochem J* 370, 737-749 (2003). <https://doi.org/10.1042/BJ20021321>
- 5 Abou Najem, S., Khawaja, G., Hodroj, M. H., Babikian, P. & Rizk, S. Adjuvant Epigenetic Therapy of Decitabine and Suberoylanilide Hydroxamic Acid Exerts Anti-Neoplastic Effects in Acute Myeloid Leukemia Cells. *Cells* 8 (2019). <https://doi.org/10.3390/cells8121480>
- 6 Simon, J. A. & Lange, C. A. Roles of the EZH2 histone methyltransferase in cancer epigenetics. *Mutat Res* 647, 21-29 (2008). <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2008.07.010>
- 7 Vire, E. *et al.* The Polycomb group protein EZH2 directly controls DNA methylation. *Nature* 439, 871-874 (2006). <https://doi.org/10.1038/nature04431>
- 8 Sakai, E. & Tsuchida, N. Most human squamous cell carcinomas in the oral cavity contain mutated p53 tumor-suppressor genes. *Oncogene* 7, 927-933 (1992).
- 9 Dick, F. A. & Rubin, S. M. Molecular mechanisms underlying RB protein function. *Nat Rev Mol Cell Biol* 14, 297-306 (2013). <https://doi.org/10.1038/nrm3567>
- 10 Furukawa, Y. *et al.* Transcriptional repression of the E2F-1 gene by interferon-alpha is mediated through induction of E2F-4/pRB and E2F-4/p130 complexes. *Oncogene* 18, 2003-2014 (1999). <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1202500>
- 11 Ushio, R. *et al.* Enhanced Cytotoxic Effects in Human Oral Squamous Cell Carcinoma Cells Treated with Combined Methyltransferase Inhibitors and Histone Deacetylase Inhibitors. *Biomedicines* 10 (2022). <https://doi.org/10.3390/biomedicines10040763>

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Ryosuke Ushio, Miki Hiroi, Ari Matsumoto, Kazumasa Mori, Nobuharu Yamamoto, Yoshihiro Ohmori	4. 巻 10
2. 論文標題 Enhanced Cytotoxic Effects in Human Oral Squamous Cell Carcinoma Cells Treated with Combined Methyltransferase Inhibitors and Histone Deacetylase Inhibitors	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biomedicines	6. 最初と最後の頁 763
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/biomedicines10040763	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5件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 牛尾亮介、廣井美紀、松本安吏、森 一将、大森喜弘
2. 発表標題 口腔扁平上皮癌細胞に対するDNAメチル化転移酵素阻害剤とヒストン脱アセチル化酵素阻害剤の併用処理による細胞傷害作用
3. 学会等名 第63回歯科基礎医学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松本安吏、森 一将、廣井美紀、大森喜弘
2. 発表標題 インターフェロン誘導性ケモカインCXCL9, CXCL10, CXCL11のマウス扁平上皮癌細胞に対する抗腫瘍作用の違い
3. 学会等名 第63回歯科基礎医学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 森 一将、廣井美紀、松本安吏、牛尾 亮介、大森喜弘
2. 発表標題 マウス舌癌モデルにおけるMyeloid-derived suppressor cells (MDSCs)の浸潤に関わるケモカインの検討
3. 学会等名 第63回歯科基礎医学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 牛尾亮介、廣井美紀、嶋田 淳、山本信治、大森喜弘
2. 発表標題 メチル化阻害剤による口腔扁平上皮癌細胞の増殖抑制作用
3. 学会等名 第62回 歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 牛尾亮介、廣井美紀、松本安吏、森一将、嶋田淳、山本信治、大森喜弘
2. 発表標題 メチル化阻害剤によるIFN耐性ヒト口腔扁平上皮癌細胞に対する細胞増殖抑制作用
3. 学会等名 第65回 口腔外科学会 総会
4. 発表年 2020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
研究 分担者	廣井 美紀  (Miki Hiroi)  (30419717)	明海大学・歯学部・准教授   (32404)	

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