

令和 5 年 6 月 12 日現在

機関番号：15501

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K18964

研究課題名(和文) 根治不能口腔癌との共生を目指した新規治療法の開発

研究課題名(英文) Development of new therapeutic methods aimed at coexistence with incurable oral cancer

研究代表者

竹縄 隆徳 (Takenawa, Takanori)

山口大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：30711270

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：口腔扁平上皮癌111例の生検・手術材料を対象として、免疫組織化学染色法を用いてTPM1発現を検索したところ、78例(70.2%)でTPM1の高発現を認め、臨床病理学的特徴(T分類、N分類、病期)の間には有意差を認め、さらに有意な生存期間延長を認めた。なお正常角化細胞と比較して、口腔扁平上皮癌細胞株におけるTPM1発現は低く、siRNAを用いたTPM1発現抑制により、口腔扁平上皮癌細胞株の増殖能、遊走能、細胞移動能は有意に亢進した。以上の結果から、TPM1の低発現は口腔扁平上皮癌の浸潤・転移能獲得において重要な役割を演じるとともに、有用な予後因子となり得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

TPM1の低発現は口腔扁平上皮癌の浸潤・転移能獲得において重要な役割を演じるとともに、有用な予後因子となり得る可能性が示唆された。TPM1は、アクチンフィラメントと結合し、フィラメントの安定化や他の結合タンパク質との結合を調節する作用を有する。このTPM1発現を制御することで予後の向上が期待できるため、TPM1発現を増強できる併用薬の探索や、TPM1そのものを標的とし、その発現を増強させるような治療法の開発により、口腔扁平上皮癌患者の治療成績はさらに向上することが期待される。

研究成果の概要(英文)：TPM1 expression of tissue samples obtained from 111 patients with OSCC was evaluated using immunohistochemistry. The associations between TPM1 expression, clinicopathological characteristics and patient survival were also analyzed. In addition, the role of TPM1 in cancer cell invasion and metastasis was examined by transfecting TPM1-siRNA into HSC2 and HSC4. Immunohistochemical analysis revealed that tissue samples of 70.2% of the OSCC patients were high expression for TPM1. In addition, TPM1 expression status was correlated with the T classification ($P=0.0006$), N classification ($P=0.0004$), stage ($P=0.0007$) and overall survival ($P=0.0178$). In vitro studies indicated that the suppression of TPM1 by TPM1-siRNA increased cancer cell proliferative, wound healing and migratory abilities. These findings suggest that low expression levels of TPM1 may contribute to cancer prognosis, and that TPM1 may have potential as a prognostic factor for patients with OSCC.

研究分野：外科系歯学

キーワード：口腔癌 悪性腫瘍 転移

1. 研究開始当初の背景

これまでの癌治療は、癌細胞と正常細胞の差に着目して、増殖力(細胞分裂の速度)の違いにより抗癌剤が用いられてきた。次に分子標的となる蛋白発現の違いにより分子標的薬が使用されるようになり、さらに負に働く免疫の解除によりT細胞を活性化させ、キラー活性(perforin や granzyme といったアポトーシス誘導因子を放出し、直接癌細胞にアポトーシスをもたらすもの)を発現させる免疫チェックポイント阻害剤が投与され始めたが、何れも癌細胞を死滅させることに力が注がれている。ただしこの概念で新規薬剤や治療法を開発し続けても、進行・再発症例に対する大きな治療効果は期待できないかも知れない。一方、転移しない局所浸潤能が高いエナメル上皮腫はほぼ制御できていることから、癌細胞の浸潤・転移能を抑制することが、最終的には癌の治療成績の向上につながるのではないかと考えられる。興味深いことに平成27年12月には安倍内閣によりがん対策加速化プランが策定され、「がん予防」、「がんの治療・研究」とともに、「がんとの共生」が3つの柱として掲げられた。すなわち、寿命を縮めてまで癌治療を行わないことは当然であるが、癌細胞を死滅させるだけでなく、身体機能を温存可能な程度に癌細胞を制御することの重要性が再認識されたと言える。そこで、進行・再発症例の制御を念頭に、他の疾患と異なり何が癌を難治性に行っているのかを考えてみると、やはり癌が有する顕著な浸潤・転移能であり、近年でも注目され続けている癌幹細胞の存在が、癌の浸潤・転移、再発をきたす要因の一つであることに違いはない。癌幹細胞は癌治療における重要な標的として、その性状解析や新規治療法が開発が進められている。そして口腔癌においては、癌幹細胞マーカーとしてCD44、その中でもCD44v6やv9、あるいはCD133等が挙げられるが、これらを標的とした治療法は未だ確立されていない。おそらく上記癌幹細胞マーカーを標的として癌幹細胞を死滅できたとしても、癌幹細胞から分化した子孫細胞の「先祖帰り」のようなメカニズムで癌幹細胞が繰り返し生じてしまう可能性や、上記癌幹細胞マーカーを発現していない癌細胞でも浸潤・転移能を有しており、それらが再発・転移につながってしまう可能性が考えられる。そこで我々は、単一腫瘍細胞由来の性質の異なる2種類のクローン細胞、すなわち造腫瘍性が弱く転移能のないクローン細胞である退縮性クローンQR-32と、造腫瘍性と転移能が高い進行性クローンQRsP-11に関して2次元電気泳動(2-DE)を用いたプロテオーム研究による差次的発現解析を行ってきた。その結果、退縮性クローンと比較して進行性クローンにおいて発現に差を認めたタンパク質、すなわち足場依存性の喪失に寄与すると思われるタンパク質を検出することができた。

さらにそのタンパク質について、ヒト舌においてmRNAの発現レベルをUCSC Genome Bio Informaticsで確認した。その結果、これらの発現に有意差を認めたタンパク質に関して、口腔扁平上皮癌細胞株(HSC2, HSC3, HSC4, SAS, Ca9-22)と正常上皮由来角化細胞株(HaCaT)、上皮異形成症由来口腔角化細胞株(DOK)間で特異的な変動を示す因子を検索することにより、アクチンフィラメントと結合し、フィラメントの安定化や他の結合タンパク質との結合を調節するTropomyosin 1 alpha chain (TPM1)、近年、DNA損傷修復や複製ストレスに関わるタンパク質の制御を介し細胞の抗癌剤感受性や突然変異の発生に重要な役割を果たすと考えられているHeat shock protein 90kDa beta family member 1(HSP90B1)、細胞内Caホメオスタシス制御に関与するCa結合タンパクであるCalreticulin (CALR)の3種類を同定した。そこで我々は、CALRの口腔扁平上皮癌における発現と病理学的諸因子ならびに予後因子としての有用性を報告した(Oncol Lett.2017;13:4857-4862)。なお膵癌、肝癌、大腸癌などにおいてCALRはすでに有用な癌幹細胞マーカーとして注目されているが、TPM1ならびにHSP90B1の癌幹細胞マーカーとしての報告は見当たらない。すなわち、上記3因子(CALR, TPM1, HSP90B1)は口腔癌の浸潤・転移能獲得に重要な因子であり、これらの制御により癌との共生が実現できると期待している。

2. 研究の目的

本研究ではTPM1ならびにHSP90B1の口腔癌における発現と、口腔癌の発生や癌化の予知、局所再発、頸部リンパ節転移や遠隔転移、抗癌剤耐性や放射線耐性との関連性を検討することを第一の目的とする。次に、siRNAを用いたRNA干渉法を用いた遺伝子発現改変技術を応用して、足場依存性の喪失に寄与すると考えられるTPM1ならびにHSP90B1の口腔癌における機能解析を第二の目的とする。最終的にデータを統合し、CALR, TPM1, HSP90B1のバイオマーカーとしての有用性を評価するとともに、これらの発現制御による新規治療法を開発を最終目的とする。

3. 研究の方法

- (1)免疫組織染色法を用いた口腔扁平上皮癌におけるTPM1の発現の検索
対象と免疫組織染色法

山口大学医学部附属病院歯科口腔外科において2000年4月から2010年3月までに生検により口腔扁平上皮癌と診断され、根治的な腫瘍切除術が施行された111例を対象とした(図1)。カルテ記載内容を基に、上記111症例の臨床病理学的諸因子を検索した。さらに上記111例の生検・手術材料を対象として、TPM1の発現をダコ ENVISION キット/HRP(DAB)(DAKO, Glostrup, Denmark)を用いた酵素抗体間接法にて染色した。すなわち、パラフィン包埋ブロックより作製した4 μ mの組織切片を通常に従い脱パラフィン後、マイクロウエーブ[0.1Mクエン酸水溶液(pH6.0)中にて500W, 5分間処理]を用いて抗原賦活化を行い、3%過酸化水素水により内因性ペルオキシダーゼ活性の除去を30分間行い、ブロッキング試薬にて5分間非特異的反応を阻止した後、一次抗体として、抗Tropomyosin 1ラビットポリクロナル抗体(Abcam, Cambridge, Cambridgeshire, GB)をリン酸緩衝生理食塩水(Phosphate buffered saline, : PBS)(-)により100倍希釈し、4℃、一晩反応させた。その後ポリマー試薬を室温にて30分間反応させ、DAB発色液にて発色させ水洗した後、ヘマトキシリンにて対比核染色、脱水、透徹、封入を行った。なお、各ステップの洗浄には、PBS(-)を用いた。

免疫組織染色の評価方法

免疫染色の評価は、細胞質もしくは、細胞膜に免疫反応を認める腫瘍細胞の、全腫瘍細胞に占める割合(%)をTPM1発現率とし、0~5%はレベル1、5~25%をレベル2、25~50%をレベル3、50%以下をレベル4と4段階に分類し、レベル1~2をlow expression、レベル3~4をhigh expressionとした。すなわち、40倍の弱視野にて標本の全範囲を観察し、focalに染色されている部位を同定し、その中から任意の3カ所を選択し、それぞれ400倍の強視野にて最低200個以上の腫瘍細胞をCountし、そのfocalに選択された部位の全腫瘍細胞中に占めるTPM1陽性細胞の割合(レベル1~4)を鏡検し、評価した。なおすべてのCountと染色強度の評価は、観察者がその標本患者の予後や、その他の分析結果が分からない条件下で行われた。

統計処理

各々の実験データの解析および統計処理については、Stat View (Abacus Concept Inc., Grand Rapids, MI, USA)を用いた。腫瘍細胞におけるTPM1の発現と臨床病理学的特徴の関係については²検定によって統計処理を行った。また術後からの生存期間をKaplan-Meier法を用いて、予後因子としての評価をCoxの比例ハザードモデルを用いて解析した。それぞれ5%以下を有意と評価した。

(2) Si RNAを用いたTPM1蛋白発現の抑制によるTPM1の機能解析

細胞および培養法

実験にはヒト口腔扁平上皮癌細胞株であるHSC2細胞、HSC3細胞、HSC4細胞、SAS細胞、C9-22細胞、正常細胞株であるHaCaT細胞を用いた。それぞれの細胞は100mmプラスチックペトリ皿(Becton Dickinson Co., Franklin Lakes, NJ, USA)で、10%牛胎児血清(Fetal Bovine Serum; 以下FBSと略記; Thermo Fisher scientific Inc., Waltham, MA, USA)、100 μ g/mlストレプトマイシン(Thermo Fisher scientific)、100 U/mlペニシリン(Thermo Fisher scientific)、0.25 μ g/mlアンホテリシンB(Thermo Fisher scientific)を含むダルベッコ改変イーグル最小必須培地(以下DMEMと略記; Sigma Aldrich, St. Louis, MO, USA)を増殖培養液として用い、空气中に5%の割合で炭酸ガスを含む培養器内で、37℃にて培養した。

Si RNAによるノックダウン法

口腔扁平上皮癌細胞株(HSC2細胞、HSC3細胞、HSC4細胞、SAS細胞、C9-22細胞)および正常細胞HaCaTにおけるTPM1の蛋白発現を抑制するために、siRNA for TPM1 (MISSION® siRNA)とnon-targeting negative control siRNA (MISSION® siRNA Universal Negative Control #1)をSigma-Aldrich of Merck KGAAから購入し用いた。細胞への導入にはlipofectamine (Thermo Fisher Scientific)を用いて6穴プレートで行った。100 pmolのsiRNAと4 μ lのlipofectamineを、それぞれOpti-MEMで溶解し混合してtotal 200 μ lとした後、800 μ lのOpti-MEMで満たされた各wellに添加し4時間培養した後、FBSを300 μ l加えた。蛋白発現抑制の確認は、Western blottingを用いた。

Western blot 法

培養細胞の蛋白標品は蛋白抽出用 lysis buffer [20 mM Tris-HCl (pH7.4)、0.1% ドデシル硫酸ナトリウム(Sodium Dodecyl-sulfate; 以下SDSと略記; 和光純薬)、1% Triton X 100、1% sodium deoxycholate]で処理して、調製した。蛋白濃度は、Bradfordの方法に準じたマイクロアッセイ法(Bio-Rad)により測定した。その後、5% 2-メルカプトエタノール(Sigma Aldrich)を含む50 mM トリス塩酸緩衝液(pH6.8)に、2% SDS、0.1% プロモフェノールブルー(片山化学、大阪)、10% グリセロール(和光純薬)を加えたloading bufferに混和して、10% アクリルアミドの分離ゲルを用いて、Laemmliの方法に準じてドデシル硫酸ナトリウム-ポリアクリルアミドゲル電気泳動(Sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis; 以下SDS-PAGEと略記)を行った。泳動標品はTowbinらの方法に準じて

polyvinylidene difluorid膜(以下 PVDF 膜と略記: Bio-Rad) に100V、3時間、氷冷下にて電氣的に転写し、この PVDF 膜を5% スキムミルクを含むトリス緩衝生理食塩水 (Tris-buffered saline; 以下 TBS と略記) を用いて非特異的反應をブロッキングした。一次抗体として、TBS で500倍に希釈した抗Tropomyosin 1ラビットポリクロナル抗体 (Abcam,) と4にて一晩反應させた。続いて WesternBreeze Chromogenic Immunodetection System (Thermo Fisher scientific)を用いて、二次抗体、Chromogen と反應させることにより発色させたバンドを検出した。

細胞増殖能の検索

細胞の増殖能は、3-(3,4-dimethyl-thiazol-2-yl)-2,5-diphenyl tetrazolium bromide (以下 MTT と略記; Sigma Aldrich)法を用いて測定した。すなわち、96穴マイクロプレート(Becton Dickinson)に 3×10^3 個の細胞を植え込んだ後、24~96時間培養し、測定時間培養後、最終濃度が1 mg/mlとなるように MTT 溶液を加え37、4時間反応させ形成された MTT formazan を100 μ lのジメチルスルホキシド (Dimethyl Sulfoxide; 以下 DMSO と略記; Sigma Aldrich)を用いて溶解し、マイクロプレートリーダー(Bio-Rad Laboratories, Inc., Hercules, CA, USA)にて、OD 490 nmで吸光度を測定することにより生細胞数を評価した。

細胞遊走能の検索法

細胞移動能は、Wound healing assayを用いて評価した。すなわち、各細胞を12穴プレートに50000個/穴で播種し、24時間後にイエローチップを用いてスクラッチを加え24時間処理し、スクラッチによる幅を観察することで細胞移動能を評価した。

細胞移動能の検索法

ボイデンチャンバーを用いたMigration assayを行った。すなわち、10%FBSを含むD-MEM培養液を下部チャンバーに入れ、その上に気泡が入らないように8 μ mのポアサイズのポリカーボネート膜を載せ、上部チャンバーをセットして、各上部チャンバー内に 3×10^3 個の各細胞(500 μ l)を入れた。37、24時間静置培養し、上部チャンバー側に残存している細胞を綿棒で拭き除去した後、下部チャンバー側へ移動した細胞を残し、ポリカーボネート膜をメタノールで3分間固定し、1%トルイジンブルーにて3分間染色し、風乾後、スライドガラスに封入し、無作為に5視野選び、移動した細胞をカウントした。

4. 研究成果

(1) 腫瘍細胞におけるTPM1の発現

口腔扁平上皮癌111例の臨床病理学的特徴を(図1)に示す。根治的な腫瘍切除術が施行された111例の生検・手術材料を対象として、TPM1の発現を、免疫組織染色法を用いて検索したところ、検体の多くで、腫瘍細胞の細胞膜と細胞質にTPM1の発現を認め、発現はfocalパターンをとっていたが、症例によってTPM1の発現には差が認められた(図2)。また、111例中33例(29.7%)でTPM1の低発現が認められ、111例中78例(70.3%)でTPM1の高発現が見られた。さらに、腫瘍細胞におけるTPM1の発現と臨床病理学的特徴の関係については²検定によって統計処理を行ったところ、T分類(P = 0.0357)、N分類(P = 0.0017)、Stage分類(P = 0.0035)、転帰(P = 0.0230)とTPM1の発現の間には統計学的有意差を認めた(図3)。なお、術後からの生存期間をKaplan-Meier法を用いて、予後因子としての評価をCoxの比例ハザードモデルを用いて解析したところ、TPM1の低発現例の5年生存率は60.6%、TPM1の高発現例の5年生存率は82.1%であり、統計学的有意差(P = 0.0178)を認め(図4)、多変量解析の結果、TPM1の低発現は予後因子と考えられた(図5)。以上の結果から、TPM1の低発現は口腔扁平上皮癌の浸潤・転移能獲得において重要な役割を演じるとともに、有用な予後因子となり得る可能性が示唆された。

(2) TPM1発現抑制による機能解析

TPM1には複数のトランスクリプトバリエーションが存在するため、確認可能な12種のバリエーションに共通して抑制可能なデザインを行ったsiRNAを用いて、口腔扁平上皮癌細胞のTPM1発現を抑制すると、TPM1の発現は正常角化細胞株で高く、口腔扁平上皮癌細胞株で低かった(図6A)。また口腔扁平上皮癌細胞株の中で、TPM1の発現が高いHSC4とTPM1の発現が低いHSC2において、TPM1 siRNAを用いてTPM1発現を抑制した(図6B)。その結果、HSC4とHSC2の増殖能は促進し(図7)、それらの遊走能も増強し(図8 A、B)、さらに両者の細胞移動能(図9)も亢進した。以上の結果から、TPM1の低発現は口腔扁平上皮癌の浸潤・転移能獲得において重要な役割を演じるとともに、有用な予後因子となり得る可能性が示唆された。TPM1は、アクチンフィラメントと結合し、フィラメントの安定化や他の結合タンパク質との結合を調節する作用を有する。このTPM1発現を制御することで予後の向上が期待できるため、TPM1発現を増強できる併用薬の探索や、TPM1そのものを標的とし、その発現を増強させるような治療法の開発により、口腔扁平上皮癌患者の治療成績はさらに向上することが期待される。

(3) 口腔癌におけるHSP90B1発現の臨床的意義

同様に111例の生検・手術材料を対象として、HSP90B1の発現を、免疫組織染色法を用いて検索したところ、腫瘍細胞におけるHSP90B1の発現と臨床病理学的特徴の関係については何ら有意差を確認できなかった。そのため、SiRNAを用いたHSP90B1発現抑制による機能解析を行わなかった。すなわちTPM1と比較して口腔癌におけるHSP90B1発現の臨床的意義は乏しいと考えられた。

図1

患者背景 (n=111)

性別	転帰	生存	84
男		死亡	27
女			
T分類	TPM1		
1	低発現		33
2	高発現		78
3			
4			
N分類		年齢(歳)	68.3 (18-96)
0			
1			
2			
3			
病期			
I			
II			
III			
IV			

図2 免疫染色とその評価

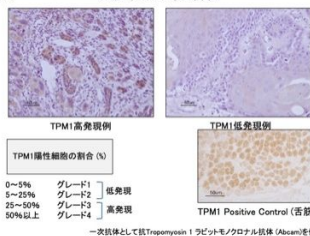


図3 TPM1発現と臨床病理学的特徴

性別	症例数	TPM1 低発現	高発現	p値 X ² 検定
男	60	16	44	0.6944
女	51	17	34	
年齢				0.8645
65<	41	12	29	
65≥	70	21	49	
T分類				0.0357
T1+T2	81	19	62	
T3+T4	30	14	16	
N分類				0.0017
N-	82	18	64	
N+	29	15	14	
病期				0.0035
Stage I+II	67	13	54	
Stage III+IV	44	20	24	
転帰				0.0230
生存	84	20	64	
死亡	27	13	14	

図4

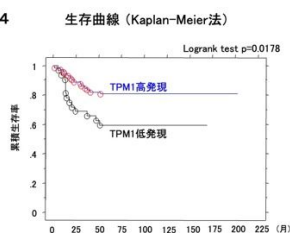


図5 Coxの比例ハザードモデルによる検討

	Hazard ratio	95%CI	P-value *
年齢			
< 65 vs ≥ 65	0.384	0.145-1.016	0.0537
性別			
男 vs 女	1.502	0.703-3.209	0.2942
T分類			
T1+T2 vs T3+T4	0.265	0.124-0.564	0.0006
N分類			
N0 vs N1+N2+N3	0.253	0.119-0.540	0.0004
病期			
Stage I+II vs Stage III+IV	0.252	0.113-0.561	0.0007
TPM1発現			
低発現 vs 高発現	2.419	1.136-5.152	0.0220

図6A 細胞株におけるTPM1発現とsiRNAによる発現抑制

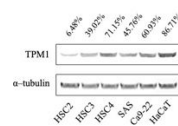


図6B 細胞株におけるTPM1発現とsiRNAによる発現抑制

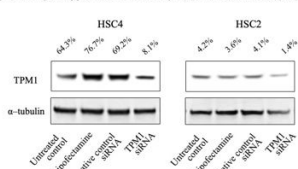


図7 TPM1発現抑制の増殖能への影響

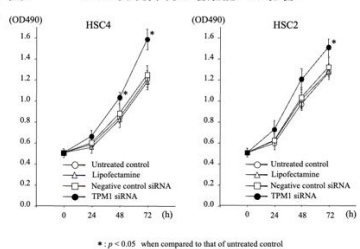


図8A TPM1発現抑制の遊走能への影響

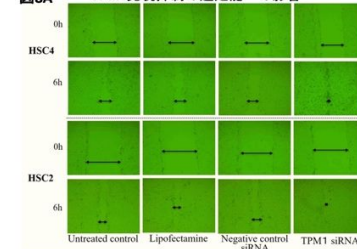


図8B TPM1発現抑制の遊走能への影響

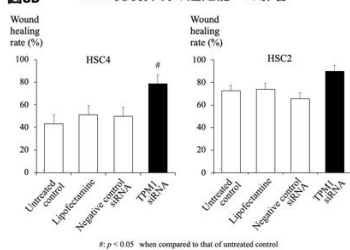
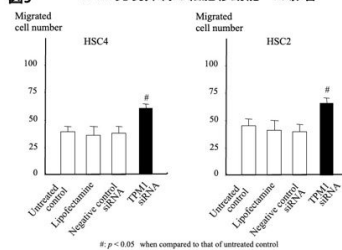


図9 TPM1発現抑制の細胞移動能への影響



参考文献

JOMSMP. 2023; 35:282-287

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2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 KOJI HARADA, TAKANORI TAKENAWA, FERDOUS TARANNUM, YOICHI MIZUKAMI, KATSUAKI MISHIMA	4. 巻 Aug;13(2)
2. 論文標題 Elemental diet directly affects chemotherapy induced dermatitis and raw wound areas	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 MOLECULAR AND CLINICAL ONCOLOGY	6. 最初と最後の頁 209-215
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3892/mco_2020.2050	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 Takanori Takenawa, Koji Harada, Tarannum Ferdous, Keisuke Kawasaki, Yasuhiro Kuramitsu, Katsuaki Mishima	4. 巻 Volume 35, Issue 3
2. 論文標題 Silencing of Tropomyosin 1 suppresses the proliferation, invasion and metastasis of oral squamous cell carcinoma in vitro	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology	6. 最初と最後の頁 282-287
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ajoms.2022.10.004	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9件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Takanori Takenawa, Koji Harada, Rieko Fujiwara, Takahiro Hisano, Katsuaki Mishima.
2. 発表標題 Possibility of direct effect of elemental diet on chemotherapy-induced oral mucositis and dermatitis.
3. 学会等名 41st ESPEN Congress on Clinical Nutrition & Metabolism. Krakow, Poland. (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 竹縄 隆徳, 堀永 大樹, 内田 堅一郎, 加藤 芳明, 中島 大輔, 河崎 啓介, 三島 克章.
2. 発表標題 口腔鼻腔瘻を形成した節外性 NK/T 細胞リンパ腫, 鼻型の1例.
3. 学会等名 第64回日本口腔外科学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 内田 堅一郎, 竹縄 隆徳, 梅田 浩嗣, 堀永 大樹, 原田 耕志, 三島 克章.
2. 発表標題 早期口腔癌症例に対する CT Lymphography を用いたセンチネルリンパ節生検の検討.
3. 学会等名 第 64 回日本口腔外科学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 内田 堅一郎, 竹縄 隆徳, 野田 健人, 三島 克章.
2. 発表標題 造血幹細胞移植後の慢性 GVHD に関連した口腔内病変の検討.
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 内田 堅一郎, 竹縄 隆徳, 野田 健人, 三島 克章.
2. 発表標題 山口県光市における口腔がん検診の検討.
3. 学会等名 第 39 回一般社団法人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 野中 亮, 内田 堅一郎, 竹縄 隆徳, 中野 敬介, 長塚 仁, 三島 克章.
2. 発表標題 舌癌術後に頸部リンパ節に肉腫様病変が生じた 1 例.
3. 学会等名 第 68 回日本口腔科学会中国・四国地方部会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤原 里依子, 原田 耕志, 竹縄 隆徳, 三島 克章.
2. 発表標題 5-FU 投与マウスの 唾液腺に対するアミノ酸投与の有用性.
3. 学会等名 第 50 回(公社)日本口腔外科学会 中国四国支部学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 原田彩, 内田堅一郎, 竹縄隆徳, 野田健人, 野中亮, 三島克章.
2. 発表標題 術前に血小板減少を認めた grade の舌癌の 1 例.
3. 学会等名 第 90 回日本口腔外科学会九州支部学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 野田健人, 内田堅一郎, 野中亮, 竹縄隆徳, 三島克章.
2. 発表標題 下唇に発生した髓外性形質細胞腫の 1 例.
3. 学会等名 第 67 回日本口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2022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
研究協力者	原田 耕志 (HARADA KOJI)		

6. 研究組織（つづき）

	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	藏満 保宏 (KURAMITSU YASUHIRO)		

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