

令和 5 年 6 月 1 日現在

機関番号：24601

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K19332

研究課題名（和文）口腔衛生が免疫チェックポイント阻害薬の奏功性に及ぼす影響

研究課題名（英文）Effect of oral health on efficacy of immune checkpoint inhibitors

研究代表者

中嶋 千恵（Nakashima, Chie）

奈良県立医科大学・医学部・研究員

研究者番号：40812657

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）：ウェルシュ菌はタイトジャンクションを障害するが、口腔扁平上皮癌では腫瘍内のウェルシュ菌によりclaudin-4の細胞内移行によりYAPの活性化を誘導し、その結果、EMTと幹細胞性が亢進した。同様にしてウェルシュ菌は大腸癌前癌病変SSA/P-Dの悪性化に寄与することが明らかになった。さらに、腎細胞癌でもEphA2- PKC によりウェルシュ菌に類似したclaudin-4の細胞内移行によるYAPの活性化がもたらされた。このように、非タイトジャンクションclaudin-4 - YAP経路は新たながん治療の標的となる考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

体内細菌叢の細菌と癌との関係は未だ不明な点が多い。この腫瘍 - 細菌連関の免疫や発癌への影響をタイトジャンクションという切り口から解明することにより、新たな癌の悪性化機序を見出し、新規治療標的を抽出することを本研究の目的とする。本研究の結果は、腫瘍 - 細菌連関を標的とする口腔衛生、プロバイオティクスや分子標的治療の開発に有用な知見をもたらすことが期待される。

研究成果の概要（英文）：Although *C. perfringens* impair tight junctions, in oral squamous cell carcinoma, intratumoral *C. perfringens* induced YAP activation through intracellular translocation of claudin-4, resulting in enhanced EMT and stemness. Similarly, *C. perfringens* was found to contribute to the malignant transformation of colon cancer precancerous lesions SSA/P-D. Furthermore, in renal cell carcinoma, EphA2-PKC resulted in the activation of YAP by intracellular translocation of claudin-4, similar to *C. perfringens*. Thus, the non-tight junction claudin-4-YAP pathway may represent a novel target for cancer therapy.

研究分野：口腔衛生学

キーワード：細菌叢 ウェルシュ菌 クローディン4 YAP 上皮間葉移行 がん幹細胞性

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

(1) 研究の背景

われわれのグループでは抗クローディン 4 (CLDN4) 細胞外ドメイン抗体を樹立し (Kuwada M, Kuniyasu H, Cancer Lett. 2015)、その腫瘍に対する効果を検討してきた。抗 CLDN4 抗体は、癌微小環境におけるバリア作用を有するタイトジャンクションが障害され、抗癌剤の腫瘍組織内浸透が促進されるとともに、腫瘍組織内に蓄積された EGF や VEGF などの腫瘍促進性の増殖因子などが腫瘍外に流出し組織内濃度が低下すること、および、同抗体が有する抗体依存性細胞傷害活性 (ADCC 活性) の 3 面から腫瘍抑制効果を示した (Kuwada M, Kuniyasu H, Cancer Lett. 2015)。タイトジャンクションと免疫細胞との関連について、タイトジャンクションの障害がリンパ球などの免疫細胞の腫瘍内への浸潤と関連することが報告されている (Chae YK, Sci Rep. 2018)。GVH 免疫反応ではタイトジャンクション障害による浸透性亢進が CD8 陽性 T リンパ球浸潤を促進する (Chae YK, Sci Rep. 2018)。自己免疫疾患ではクローディンなどのタイトジャンクションタンパクの機能障害が、標的臓器へのリンパ球などの免疫細胞の組織浸潤を促進している (Zake T, Medicine. 2018)。一方、口腔内や腸管内の細菌叢に常在菌として存在する *Clostridium perfringens* は CLDN3 および CLDN4 に結合しタイトジャンクションを障害する (Mitchell LA, Toxins. 2010)。この点から、われわれは *C. perfringens* のがんに対する影響を検討した。

(2) 研究の目的

体内細菌叢の細菌と癌との関係は未だ不明な点が多い。この腫瘍 - 細菌連関の免疫や発癌への影響をタイトジャンクションという切り口から解明することにより、新たな癌の悪性化機序を見出し、新規治療標的を抽出することを本研究の目的とする。本研究の結果は、腫瘍 - 細菌連関を標的とする口腔衛生、プロバイオティクスや分子標的治療の開発に有用な知見をもたらすことが期待される。

(3) 研究方法

*C. perfringens* の DNA の口腔扁平上皮癌および大腸前癌病変 SSA/P-D の組織内存在を PCR で検討した。口腔扁平上皮癌細胞株および腸上皮細胞株を *Clostridium perfringens* enterotoxin (CPE) で処理し、その際のタンパク発現の変化を検討した。また、腎細胞癌細胞株で CLDN4 のリン酸化とリン酸化酵素を検討した。

(4) 結果

口腔内細菌叢の常在細菌である *C. perfringens* の口腔癌における役割について検討した。クローディン (CLDN) 4 の発現を口腔扁平上皮癌で調べたところ、57 例中 22 例 (39%) が核に免疫反応性を示した (図 1 左)。核 CLDN4 陽性の症例は、陰性の症例よりも癌の進行と強い相関を示した。腫瘍内嫌気性細菌の DNA を PCR にて検討すると、*C. perfringens* 菌陽性例の 81% で核 CLDN4 発現が明らかになった (図 1 右)。ヒト口腔扁平上皮癌細胞株 HSC3 および HSC4 を CPE で処理すると、CLDN4 核移行が誘導され、上皮間葉転換 (EMT) 幹細胞、細胞増殖、および浸潤能が増強された (図 2)。さらに、CPE 処理により、YAP のリン酸化を抑制し、YAP 核移行を促進し、さらに、サイクリン D1 および結合組織成長因子といった YAP 標的遺伝子の発現を増加させた (図 3)。さらに、YAP1、CLDN4、ZO-2 の複合体が CPE 処理によって形成され、LATS1 による YAP1 リン酸化を抑制し核内に移行し、YAP を活性化することが明らかになった (図 4)。したがって、口腔扁平上皮癌における YAP の活性化は、悪性性質を促進する上で重要であると見なされた。本研究から、口腔内衛生による嫌気性細菌の制御が YAP の活性化を抑制し、腫瘍の進行を抑制する可能性が示唆された。

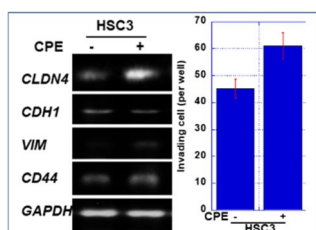


図2. CPEで処理されたHSC3ヒト口腔扁平上皮癌細胞では EMT (CDH低下とVIM上昇)、幹細胞性亢進 (CD44増加) し浸潤能が増大した。

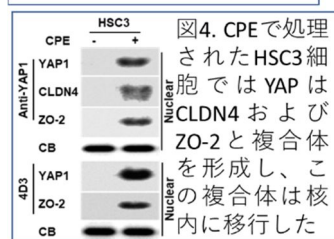


図4. CPEで処理されたHSC3細胞では YAP は CLDN4 および ZO-2 と複合体を形成し、この複合体は核内に移行した

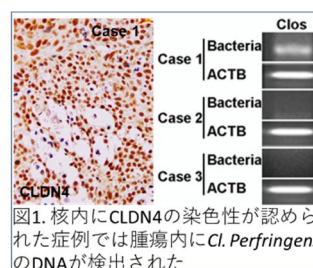


図1. 核内に CLDN4 の染色性が認められた症例では腫瘍内に *Cl. Perfringens* の DNA が検出された

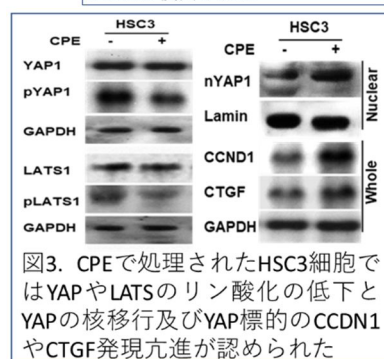


図3. CPEで処理されたHSC3細胞では YAP や LATS のリン酸化の低下と YAP の核移行及び YAP 標的の CCND1 や CTGF 発現亢進が認められた

を抑制し核内に移行し、YAP を活性化することが明らかになった (図 4)。したがって、口腔扁平上皮癌における YAP の活性化は、悪性性質を促進する上で重要であると見なされた。本研究から、口腔内衛生による嫌気性細菌の制御が YAP の活性化を抑制し、腫瘍の進行を抑制する可能性が示唆された。

このように、口腔内の *C. perfringens* が CLDN4 のタイトジャンクションからの遊離を介して YAP を活性化することを見出した。次に腸内細菌叢の *C. perfringens* の大腸癌における役割を検討した。Sessile serrated adenoma/polyp with dysplasia (SSA/P-D) は、細胞異形成を伴う SSA/P で、大腸癌進展するリスクが高いとされている。

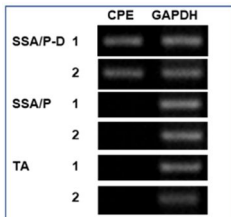
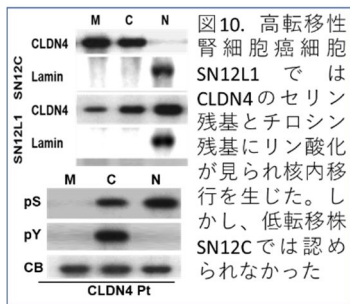


図6. CPE遺伝子のDNAがSSA/P-Dでは組織内に検出されたが、SSA/Pや管状腺腫では検出されなかった

SSA/PD の 12 例では、E-cadherin の発現が正常粘膜、SSA/P、管状腺腫 (TA) に比べ低く、CLDN4 の細胞内移行と YAP の核内移行が観察された (図 5)。また、SSA/P-D 病変から抽出した DNA には CPE 遺伝子が検出されたが、SSAP や TA では検出されなかった (図 6)。ラット腸管上皮細胞株 IEC6 を低用量 CPE で処理すると、CLDN4 が細胞膜から細胞質内に移行した。細胞質内の CLDN4 は、TAZ、ZO-1、LATS、MST と複合体を形成していることが確認された (図 7)。また、CPE 処理により YAP は ZO-2 と複合体を形成し、YAP のリン酸化と核内移行が減少した (図 8)。YAP の活性化は、幹細胞化、上皮間葉転換 (EMT) を誘導した。BRAFV600E 遺伝子変異を有する HT29 細胞は、低用量 CPE 処理により、増殖、浸潤能の増強、幹細胞性と EMT 表現型の誘導を示したが、KRASG13D 遺伝子変異を有する HCT116 細胞はそのような変化を示さなかった。また、10 例の大腸癌を調べたところ、CPE (+)、BRAF 変異 (+) 例で EMT と幹細胞の増加が観察された (図 9)。これらの知見は、*C. perfringens* が YAP 活性化を介して SSA/P-D の悪性化を促進する可能性を示唆している。また、プロバイオティクスや抗生物質による腸内フローラの制御の重要性が示唆された。

このように、タイトジャンクションから細胞質に移行した非タイトジャンクション CLDN4 が細菌叢内の *C. perfringens* により生成され、YAP の活性化からがん化あるいは EMT をもたらすことを明らかになったため、さらに非タイトジャンクション CLDN4 生成の他の経路についても検討した。腎細胞癌では 2% で CLDN4



核内移行が認められたが、いずれも進行癌であった。高転移性ヒト腎細胞癌 SN12L1 では、核分画に CLDN4 が見られたが低転移株 SN12C では認められなかった。SN12L1 では、細胞膜 CLDN4 にリン酸化は認められなかったが、細胞質 CLDN4 ではチロシンとセリン残基にリン酸化が、核内 CLDN4 ではセリン残基のリン酸化が見られた (図 10)。SN12L1 では、EphA2/ephrinA1 による CLDN4 チロシンリン酸化が CLDN4 のタイトジャンクションからの遊離と細胞質移行をもたらした。さらに、PKCε は CLDN4 セリン残基をリン酸化し核内移行をもたらした。これに対し、SN12C では EphA2/ephrinA1 と PKCε は低発現であるが、それぞれを活性化することにより CLDN4 の細胞質内移行と核内移行が誘導された (図 11)。さらに、CLDN4 の核内移行に伴って、CLDN4 と結合した YAP の核内移行が生じ、EMT 形質が誘導された。

これらの所見から、タイトジャンクション障害による CLDN4 の細胞内遊離は YAP の活性化を通じがんの悪性化のひとつのメカニズムとなることが示唆された。

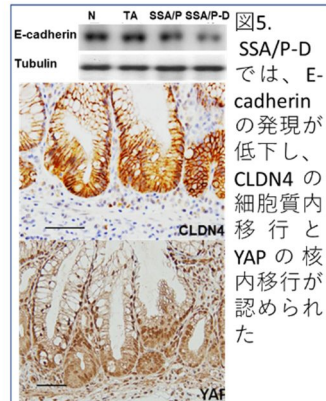


図5. SSA/P-D では、E-cadherin の発現が低下し、CLDN4 の細胞質内移行と YAP の核内移行が認められた

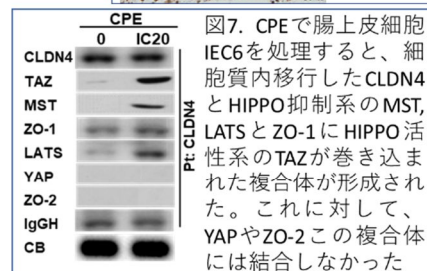


図7. CPEで腸上皮細胞 IEC6 を処理すると、細胞質内移行した CLDN4 と HIPPO 抑制系の MST, LATS と ZO-1 に HIPPO 活性化系の TAZ が巻き込まれた複合体が形成された。これに対して、YAP や ZO-2 この複合体には結合しなかった

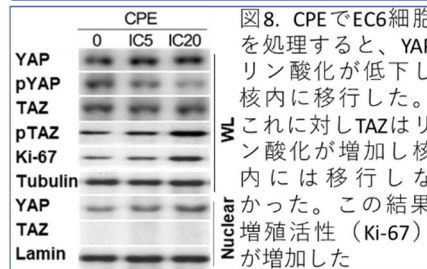


図8. CPEでIEC6細胞を処理すると、YAPリン酸化が低下し核内に移行した。これに対しTAZはリン酸化が増加し核内には移行しなかった。この結果、増殖活性 (Ki-67) が増加した

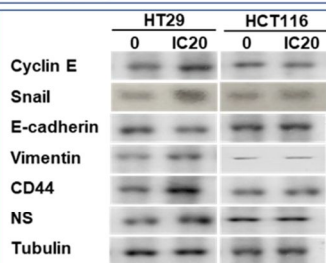


図9. CPEで処理により BRAF 変異大腸癌株 HT29 では EMT (Snail 増加, E-cadherin 減少, vimentin 増加)、幹細胞性亢進 (CD44 と nucleostemin: NS の増加) が見られたが BRAF 野生型株 HCT116 では変化は見られなかった

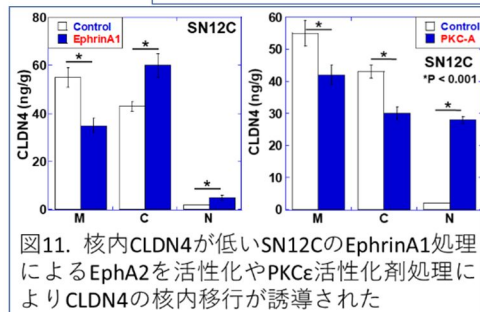


図11. 核内 CLDN4 が低い SN12C の EphrinA1 処理による EphA2 を活性化や PKCε 活性化剤処理により CLDN4 の核内移行が誘導された

さらに、CLDN4 の核内移行に伴って、CLDN4 と結合した YAP の核内移行が生じ、EMT 形質が誘導された。



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 14件/うち国際共著 13件/うちオープンアクセス 13件）

1. 著者名 Nakashima Chie, Fujiwara-Tani Rina, Mori Shiori, Kishi Shingo, Ohmori Hitoshi, Fujii Kiyomu, Mori Takuya, Miyagawa Yoshihiro, Yamamoto Kazuhiko, Kirita Tadaaki, Luo Yi, Kuniyasu Hiroki	4. 巻 23
2. 論文標題 An Axis between the Long Non-Coding RNA HOXA11-AS and NQOs Enhances Metastatic Ability in Oral Squamous Cell Carcinoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 10704 ~ 10704
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms231810704	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 Hojo Yudai, Kishi Shingo, Mori Shiori, Fujiwara-Tani Rina, Sasaki Takamitsu, Fujii Kiyomu, Nishiguchi Yukiko, Nakashima Chie, Luo Yi, Shinohara Hisashi, Kuniyasu Hiroki	4. 巻 23
2. 論文標題 Sunitinib and Pterostilbene Combination Treatment Exerts Antitumor Effects in Gastric Cancer via Suppression of PDZD8	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 4002 ~ 4002
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms23074002	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 Ogata Ruiko, Mori Shiori, Ohmori Hitoshi, Kishi Shingo, Fujiwara-Tani Rina, Sasaki Takamitsu, Nishiguchi Yukiko, Nakashima Chie, Goto Kei, Kawahara Isao, Luo Yi, Kuniyasu Hiroki	4. 巻 13
2. 論文標題 Suppressive GLI2 fragment enhances liver metastasis in colorectal cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 122 ~ 135
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.28170	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 Ogata Ruiko, Mori Shiori, Kishi Shingo, Sasaki Rika, Iwata Naoya, Ohmori Hitoshi, Sasaki Takamitsu, Nishiguchi Yukiko, Nakashima Chie, Goto Kei, Kawahara Isao, Fujiwara-Tani Rina, Kuniyasu Hiroki	4. 巻 23
2. 論文標題 Linoleic Acid Upregulates Microrna-494 to Induce Quiescence in Colorectal Cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 225 ~ 225
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms23010225	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 Kishi Shingo, Nishiguchi Yukiko, Honoki Kanya, Mori Shiori, Fujiwara-Tani Rina, Sasaki Takamitsu, Fujii Kiyomu, Kawahara Isao, Goto Kei, Nakashima Chie, Kido Akira, Tanaka Yasuhito, Luo Yi, Kuniyasu Hiroki	4. 巻 22
2. 論文標題 Role of Glycated High Mobility Group Box-1 in Gastric Cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 5185 ~ 5185
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22105185	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 Mori Shiori, Fujiwara-Tani Rina, Kishi Shingo, Sasaki Takamitsu, Ohmori Hitoshi, Goto Kei, Nakashima Chie, Nishiguchi Yukiko, Kawahara Isao, Luo Yi, Kuniyasu Hiroki	4. 巻 22
2. 論文標題 Enhancement of Anti-Tumoral Immunity by -Casomorphin-7 Inhibits Cancer Development and Metastasis of Colorectal Cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 8232 ~ 8232
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22158232	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 Fujiwara-Tani Rina, Okamoto Ayaka, Katsuragawa Hiroyuki, Ohmori Hitoshi, Fujii Kiyomu, Mori Shiori, Kishi Shingo, Sasaki Takamitsu, Nakashima Chie, Kawahara Isao, Hojo Yudai, Nishiguchi Yukiko, Mori Takuya, Mizumoto Takeshi, Nagai Kenta, Luo Yi, Kuniyasu Hiroki	4. 巻 22
2. 論文標題 BRAF Mutation Is Associated with Hyperplastic Polyp-Associated Gastric Cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 12724 ~ 12724
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms222312724	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 Nakashima Chie, Yamamoto Kazuhiko, Kishi Shingo, Sasaki Takamitsu, Ohmori Hitoshi, Fujiwara-Tani Rina, Mori Shiori, Kawahara Isao, Nishiguchi Yukiko, Mori Takuya, Kondoh Masuo, Luo Yi, Kirita Tadaaki, Kuniyasu Hiroki	4. 巻 11
2. 論文標題 Clostridium perfringens enterotoxin induces claudin-4 to activate YAP in oral squamous cell carcinomas	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 309 ~ 321
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.27424	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 Nakashima Chie, Kirita Tadaaki, Yamamoto Kazuhiko, Mori Shiori, Luo Yi, Sasaki Takamitsu, Fujii Kiyomu, Ohmori Hitoshi, Kawahara Isao, Mori Takuya, Goto Kei, Kishi Shingo, Fujiwara-Tani Rina, Kuniyasu Hiroki	4. 巻 21
2. 論文標題 Malic Enzyme 1 Is Associated with Tumor Budding in Oral Squamous Cell Carcinomas	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 7149 ~ 7149
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21197149	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 Sasaki Takamitsu, Mori Shiori, Kishi Shingo, Fujiwara-Tani Rina, Ohmori Hitoshi, Nishiguchi Yukiko, Hojo Yudai, Kawahara Isao, Nakashima Chie, Fujii Kiyomu, Luo Yi, Kuniyasu Hiroki	4. 巻 21
2. 論文標題 Effect of Proton Pump Inhibitors on Colorectal Cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 3877 ~ 3877
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21113877	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 Miyagawa Yoshihiro, Nukaga Shota, Mori Takuya, Fujiwara-Tani Rina, Fujii Kiyomu, Mori Shiori, Goto Kei, Kishi Shingo, Sasaki Takamitsu, Nakashima Chie, Ohmori Hitoshi, Kawahara Isao, Luo Yi, Kuniyasu Hiroki	4. 巻 11
2. 論文標題 Evaluation of cancer-derived myocardial impairments using a mouse model	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 3712 ~ 3722
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.27759	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 Fujiwara-Tani Rina, Fujii Kiyomu, Mori Shiori, Kishi Shingo, Sasaki Takamitsu, Ohmori Hitoshi, Nakashima Chie, Kawahara Isao, Nishiguchi Yukiko, Mori Takuya, Sho Masayuki, Kondoh Masuo, Luo Yi, Kuniyasu Hiroki	4. 巻 21
2. 論文標題 Role of Clostridium perfringens Enterotoxin on YAP Activation in Colonic Sessile Serrated Adenoma/Polyps with Dysplasia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 3840 ~ 3840
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21113840	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 Nakashima Chie, Yamamoto Kazuhiko, Kishi Shingo, Sasaki Takamitsu, Ohmori Hitoshi, Fujiwara-Tani Rina, Mori Shiori, Kawahara Isao, Nishiguchi Yukiko, Mori Takuya, Kondoh Masuo, Luo Yi, Kirita Tadaaki, Kuniyasu Hiroki	4. 巻 11
2. 論文標題 Clostridium perfringens enterotoxin induces claudin-4 to activate YAP in oral squamous cell carcinomas	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 309 ~ 321
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.27424	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 Fujiwara-Tani Rina, Sasaki Takamitsu, Ohmori Hitoshi, Luo Yi, Goto Kei, Nishiguchi Yukiko, Mori Shiori, Nakashima Chie, Mori Takuya, Miyagawa Yoshihiro, Kawahara Isao, Fujii Kiyomu, Kishi Shingo, Tatsumoto Naokuni, Kuniyasu Hiroki	4. 巻 86
2. 論文標題 Concurrent Expression of CD47 and CD44 in Colorectal Cancer Promotes Malignancy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pathobiology	6. 最初と最後の頁 182 ~ 189
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000496027	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

〔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 Nakashima C, Fujiwara-Tani R, Kishi S, Mori S, Yamamoto K, Kirita T, Kuniyasu H
2. 発表標題 Malic enzyme 1 is associated with tumor budding in oral squamous cell carcinomas.
3. 学会等名 81th Annual Meeting of Japanese Association for Cancer, Yokohama, 2022.9.29-10.1
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Nakashima C, Yamamoto K, Yamakawa N, Yagyū T, Ueda N, Kuniyasu H, Kirita T
2. 発表標題 Malic enzyme 1 is associated with tumor budding in hypoxic environment of oral squamous cell carcinomas.
3. 学会等名 第60回日本癌治療学会、神戸市、2022.10.22-24
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Nishiguchi Y, Kishi S, Mori S, Takagi T, Hojo Y, Sasaki T, Fujii K, Nakashima C, Luo Y, Fujiwara-Tani R, Kuniyasu H
2. 発表標題 Role of glycated 80th Annual Meeting of Japanese Association for Cancer, Tokyo (ハイブリッド開催), 2021.9.30-10.2high mobility group box-1 in gastric cancer.
3. 学会等名 80th Annual Meeting of Japanese Association for Cancer, Tokyo (ハイブリッド開催), 2021.9.30-10.2
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Nakashima C, Yamamoto K, Kishi S, Sasaki T, Ohmori H, Fujiwara-Tani R, Mori S, Fujii K, Nishiguchi Y, Kondoh M, Tadaaki K, Kuniyasu H
2. 発表標題 Clostridium perfringens enterotoxin activates YAP in oral squamous cell carcinomas
3. 学会等名 79th Annual Meeting of Japanese Association for Cancer
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Owari T, Miyake M, Kishi S, Fujiwara-Tani R, Mori S, Mori T, Nakashima C, Nakai Y, Fujimoto K, Kuniyasu H
2. 発表標題 5-aminolevulinic acid enhance radiosensitivity through mitochondria reactive oxygen species burst in prostate cancer
3. 学会等名 78th Annual Meeting of Japanese Association for Cancer
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

奈良県立医科大学分子病理学  
<http://www.naramed-u.ac.jp/~molepath/>



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