

令和 6 年 6 月 22 日現在

機関番号：12602

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K16942

研究課題名（和文）セツキシマブ長期投与による舌癌細胞の細胞骨格系と細胞内タンパク輸送に及ぼす影響

研究課題名（英文）The effect of the prolonged cetuximab treatment for cytoskeleton and protein transportation in tongue cancer cells

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・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） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、頭頸部扁平上皮癌（HNSCC）の治療において、EGFR阻害薬であるセツキシマブ（Cmab）の長期処理が主に腫瘍微小環境に及ぼす影響を検討した。Cmab長期処理により、炎症性細胞死であるパイロトーシスががん細胞に誘発されることも観察された。これはインフラマソーム経路を介して起こることから、Gsdmd遺伝子のノックダウンおよびノックアウトマウスモデルを使用し、パイロトーシスが腫瘍の増殖や腫瘍微小環境に及ぼす影響、そして抗腫瘍免疫を促進する可能性について検討した。さらに、Cmabと免疫チェックポイント阻害剤の併用療法の可能性が示唆され、HNSCC治療における新たな戦略の提案に至った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

頭頸部癌微小環境に着目した研究はこれまで多数行われているものの、明確なバイオマーカーや治療標的の発見には至っていない。これは頭頸部癌のみならず、全ての固形がん当てはまる。がん細胞の代謝や細胞周期、増殖抑制を標的とした治療や、抗腫瘍免疫の増感治療など、生物学的影響を考慮した治療アプローチは多岐にわたる。Cmabのがん微小環境に対するユニバーサルな生物学的影響が明確になることにより、患者の治療選択肢の拡大、治療法の最適化、新規レジメンの開発や生存率の向上、患者の生活の質の向上、ひいては医療費の削減等につながり、このような学術的な貢献が社会的意義を生み出す可能性を秘めている。

研究成果の概要（英文）：In this study, the impact of long-term treatment with the EGFR inhibitor, cetuximab (Cmab), on the tumor microenvironment in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) was examined. It was observed that long-term Cmab treatment induced pyroptosis, a form of inflammatory cell death, in cancer cells. This process occurs via the inflammasome pathway, prompting the use of Gsdmd gene knockdown cells and knockout mouse models to investigate the effects of pyroptosis on tumor growth, the tumor microenvironment, and the potential promotion of anti-tumor immunity. Additionally, the potential for combined therapy with Cmab and immune checkpoint inhibitors was suggested, leading to the proposal of a novel strategy for HNSCC treatment.

研究分野：口腔がん

キーワード：頭頸部癌 口腔扁平上皮癌 腫瘍微小環境 セツキシマブ 細胞遊走 パイロトーシス インフラマソーム ガスターミンD

1. 研究開始当初の背景

頭頸部扁平上皮癌のEGFRを標的とした分子標的治療薬Cetuximab(以下、Cmab)が標準的に使用されている。また、in vitroにおいてその細胞代謝や細胞周期動態に及ぼす分子機構も明らかになってきている。これまで、申請者は細胞周期を生きたままリアルタイムに可視化することを可能にしたFucci (fluorescence ubiquitination-based cell cycle indicator)¹⁾を導入したSAS細胞(舌癌由来)を用い、Cmabの長期処理後の細胞周期動態を解析した結果、G1期における細胞周期の停止(以下、G1 arrest)が生じ、遊走能の有意な低下を報告した²⁾。タンパク発現を解析した結果、G1 arrestはSkp2の活性低下とp27^{Kip1}の蓄積、またオートファジーの発現に起因することが分かった。細胞遊走には細胞骨格系を構成する微小管の動態が関与することは既知であり、Cmab処理によって生じる細胞遊走能の低下と微小管動態の関連性、そしてそれによる細胞内輸送タンパクの変化、G1 arrestの生物学的意義を明らかにすることは、Cmabの真の適応を見極めることになる。

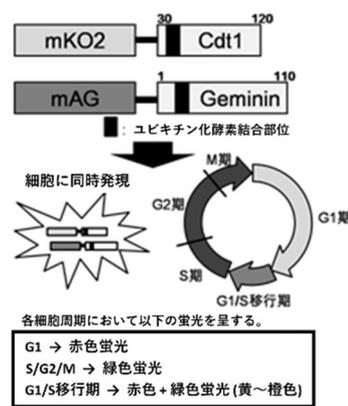


図1 Fucciの概要

一方、本処理によってがん細胞の細胞膜の表層が膨れ上がるような細胞死、すなわちパイロトーシスに定義される細胞運命も同時に観察した³⁾。これはインフラマソーム下流経路で誘発される細胞現象として報告され、がん微小環境における炎症性サイトカインの産生および放出が報告されている。そのため、本細胞死はその微小環境における免疫のリクルートが期待され、治療標的となり得る。

2. 研究の目的

CmabはEGFR inhibitorとして、短時間のうちに下流でMAPキナーゼ経路を阻害することが主たる作用である。Cmabの長期処理は細胞遊走の低下を引き起こしたが²⁾、これは、細胞増殖の阻害のみならず、転移や上皮間葉転換をも阻害⁴⁾する可能性を有するため、Cmabの臨床的・生物学的意義がより明確化すると思われる。腫瘍微小環境や不均一性を考慮すると、EGFRの阻害以外に期待される抗腫瘍効果を解明する意義は大きい。

また、ADCC活性を有するCmabの腫瘍免疫微小環境に及ぼす生物学的影響も腫瘍治療戦略の策定には不可欠である。このように、EGFRおよび細胞死がもたらす腫瘍微小環境の変化に加え、免疫動態変化を解明することも昨今の腫瘍研究における重要な課題である。

筆者らは、CmabをSAS-Fucci細胞に持続的に処理した結果、パイロトーシス様の細胞の膨張を伴う細胞死を認めた(Unpublished dataのため、データの公表は控える)。ApoptosisともNecrosisとも区別される本細胞運命がCmabによって誘発されることは興味深い。またパイロトーシスによりインターロイキンが放出されることから、腫瘍免疫微小環境の変化、すなわちT細胞のリクルートが期待される。これにより、治療標的を同定するとともに免疫療法の応答性の増強が期待される(図2)。実はこの上流経路にあるインフラマソームの構成要素にPyrinがある。これは細胞骨格の異常を感知するセンサー分子として機能することが分かっており、Cmab長期処理において細胞遊走の減少のほか、パイロトーシス様細胞死を観察できたのは、この分子の過度の活性化の結果であった可能性もある。

一方、Cmab長期処理後の細胞内輸送タンパクの変化を見るためには、細胞骨格上に発現するモータータンパクに着目する必要があるが、高解像度のタイムラプスイメージングなど、実際はその観察系の確立が最終的に困難であった。そのため、本研究課題では主にパイロトーシスが口腔がん腫瘍微小環境に及ぼす影響について解明する方向に研究をシフトした。この詳細、とくに責任タンパクであるガスダーミンDの代謝動態を解明することは、先のCmab長期処理モデルにも見られたパイロトーシス誘導へのメカニズムと腫瘍微小環境にもたらすresultを明らかにし、Cmabの生物学的適応の拡大につながる可能性がある。

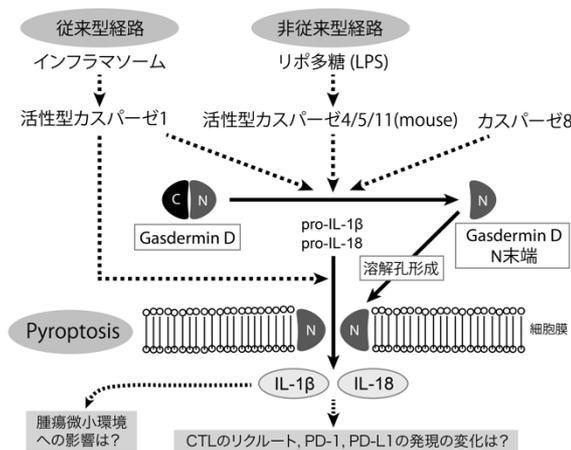


図2 パイロトーシスの概要

3. 研究の方法

(1) 実験に使用した細胞株

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⁵⁾、マウス口腔

扁平上皮癌細胞株(mOSCC)を使用(Unpublished data のため、詳細の公表は控える)。

(2) 実験に使用したマウス

C57BL/6J 野生型マウスおよび *Gsdmd*^{-/-}マウスを使用(Jackson laboratory, Maine, USA)。

(3) 使用薬剤

Cmab (C225, Erbitux™) (Merck, Darmstadt, Germany)を使用した。細胞のインフラマソームを活性化させるため、Lipopolysaccharide (LPS) (Invitrogen, Massachusetts, USA) および Nigericin (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA)を用いた。

(4) 細胞への遺伝子導入

mOSCC に pLKO-1 ベクターを用いた sh*Gsdmd* を遺伝子導入し、ガスダーミン D をノックダウンした。

(5) マウスマクロファージの取得

マウス的大腿から骨髓細胞を採取して L929 を含む培地で培養し、骨髓系前駆細胞をマクロファージに分化誘導した。

(6) ウェスタン・ブロット

それぞれの試薬処理後、細胞よりタンパクを抽出した。ウェスタンブロットの手技は既報告の通りである²⁾。それぞれのブロットは高精度スキャナーおよび ImageJ ソフトウェア(NIH, USA)を用いて定量した。

(7) 統計解析

グラフ描画、および解析ソフトウェアとして、GraphPad Prism (Ver. 9.5.1) (Boston, MA, USA)を使用した。

4. 研究成果

(1) マウスの移植細胞の腫瘍増殖

mOSCC を皮下移植したモデルにおいて、*Gsdmd*^{-/-}マウスでは C57BL/6J 野生型マウスと比較してその増殖は有意に小さかった。一方、sh*Gsdmd*を導入した mOSCC (mOSCC-sh*Gsdmd*) を C57BL/6J 野生型マウスに皮下移植すると、コントロールベクター-shEV を導入した同細胞株 (mOSCC-shEV) の腫瘍増殖よりも有意に大きかった。この結果は、単に *Gsdmd*^{-/-}マウスでは腫瘍免疫系のパイロトーシスの阻害により、抗腫瘍免疫の遷延が生じ、また sh*Gsdmd* によって腫瘍細胞自体のパイロトーシスが阻害されたものと考えられた。以上から、パイロトーシスそのものを制御することで見かけの腫瘍増殖をコントロールできることがわかった。

(2) マクロファージにおけるインフラマソームの活性化とパイロトーシス

C57BL/6J 野生型マウスより分化させたマクロファージを、LPS および Nigericin を添加して培養したところ、ウェスタンブロットにて N-terminus、すなわちパイロトーシスの発現を確認した。次に、*Gsdmd*^{-/-}および C57BL/6J 野生型マウスより分化させたマクロファージから RNA を抽出し、qPCR を行うと、LPS、Nigericin 処理を行ったグループで *Fgfr* ファミリーRNA の有意な増幅を認めた。*Fgfr2* は STAT1 経路と関連があることがわかっているため⁶⁾、本タンパクを用いて STAT1 および p-STAT1 についてウェスタンブロットを行うと、C57BL/6J 野生型マウス由来のマクロファージにおいて *Gsdmd*^{-/-}由来のそれよりも高発現を呈した。

(3) mOSCC-sh*Gsdmd* におけるインフラマソームの活性化とパイロトーシス

mOSCC-sh*Gsdmd* を LPS および Nigericin を添加して培養、タンパクを抽出してウェスタンブロットを行うと、ガスダーミン D において N-terminus の発現を確認した。同様に qPCR にかけたが、マクロファージで見られたような *Fgfr* ファミリーの増幅は認めなかった。しかし一方で、LPS、Nigericin 処理を行った shEV グループで、sh*Gsdmd* グループと比較し、STAT1 および p-STAT1 の高発現を認めた。これら(2)および(3)の STAT1 / p-STAT1 の発現結果から、ガスダーミン D 分子と STAT1 経路には遺伝子発現および翻訳に連動があるものと予測され、本現象については現在も生物学的メカニズムの解明を行なっているところである。

(4) Cmab と免疫チェックポイント阻害剤 (ICI) の併用療法の可能性について

昨今、頭頸部癌治療にとって重要な治療手段となっている ICI だが、その主たる薬剤であるニボルマブやペムブロリズマブの腫瘍微小環境に及ぼす生物学的影響については未だ不明点も多く、奏効率を向上させる取り組みが研究されている。本件について、これまで報告されているエビデンスを整理し、頭頸部癌の進行や化学療法後に予想される腫瘍微小環境の変化について考察した。また、それを元に、Cmab を併用した新規頭頸部癌治療戦略の提案を行なった。

現在、再発または転移性の頭頸部扁平上皮がん (HNSCC) 患者に対する標準治療の 1 つとして EXTREME レジメンを支持し、その後 ICI を投与することが多い。EGFR 経路の阻害に加えて、Cmab を介した抗体依存性細胞傷害 (ADCC) 活性、腫瘍内への細胞傷害性 T リンパ球 (CTL) 浸潤、抗血管新生活性、関連ナチュラルキラー (NK) 細胞を介したサイトカイン分泌などの腫瘍微小環境の特性を調節することは周知の事実である。一方、ニボルマブは、プログラム細胞死 1 (PD-1) の阻害、T 細胞を介したインターロイキン-10 の発現上昇、骨髓由来抑制細胞を介した免疫逃避誘導、および治療感受性腫瘍細胞における CD8 + T 細胞の集積とインターフェロン-産生を促進することによる腫瘍血管の灌流を介して、腫瘍微小環境に影響を及ぼす。実際、ニボルマブは生物学的には T 細胞免疫に優位な環境を与えるのみならず、環境によっては負の影響を及ぼすことさえある。Cmab を用いた薬物療法は、CTL 関連抗原 (CTLA)-4 を発現する FoxP3 + 腫瘍内エフェクター制御性 T 細胞 (Treg) の頻度を増加させ、イピリムマブを用いて CTLA-4

+ Treg を標的とすると、ADCC 活性を媒介する NK 細胞の細胞溶解機能が回復することが示されている(図 3)。Treg を介した免疫抑制もまた、Cmab 治療に対する臨床効果に寄与しており、抗腫瘍免疫を促進するためにイピリムマブを追加するか、Treg を排除する他の戦略が有用である可能性を示唆している。さらに、Hyper progression disease (HPD) においても、CTLA-4 を発現する FoxP3+ エフェクター-Treg の腫瘍内分布が増加している。したがって、HNSCC に対する Cmab + 抗 CTLA-4 抗体イピリムマブ併用療法、および HPD に対するニボルマブ投与後のこの併用療法は、より高い腫瘍制御効果をもたらすことが期待される。以上のエビデンスに基づき、局所進行・再発・転移性 HNSCC 患者およびニボルマブ投与で効果が不十分な患者に対して、これらの治療戦略を用いることの有効性を提案する(図 4)。本成果は Journal of Experimental and Clinical Cancer Research に掲載された⁷⁾。

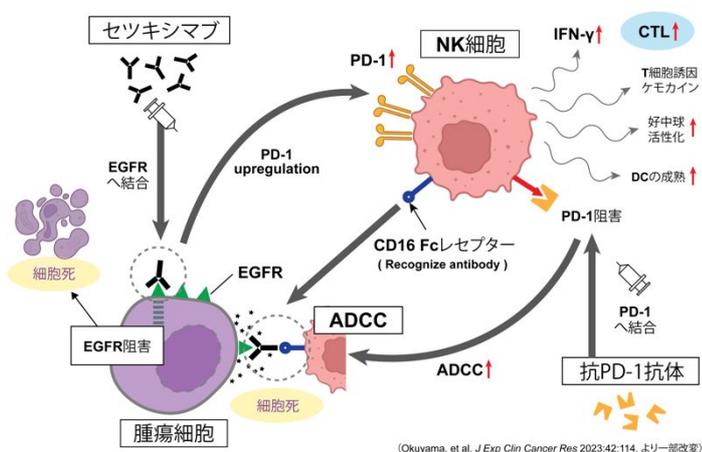


図 3 Cmab の ADCC 活性とニボルマブによる賦活

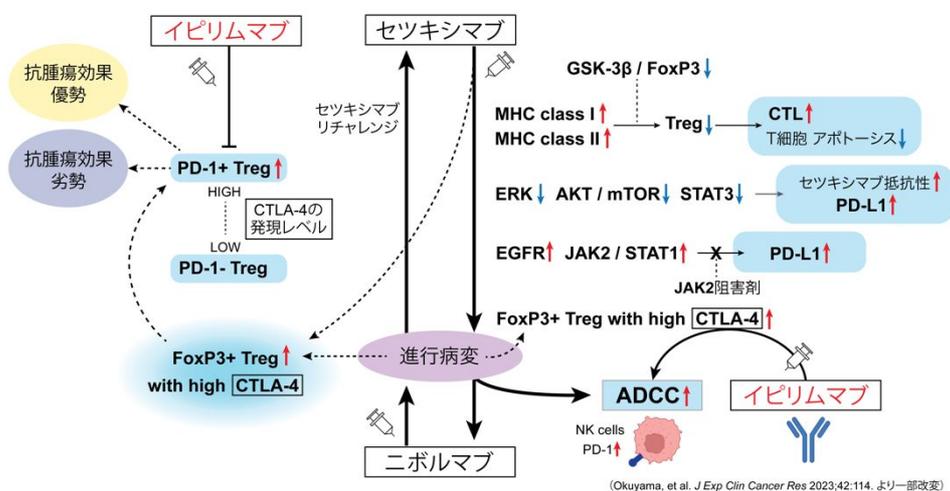


図 4 Cmab + 抗 CTLA-4 抗体イピリムマブ併用療法の生物学的根拠

< 引用文献 >

1. Sakaue-Sawano, et al. *Cell* 132; 487-498, 2008.
2. Okuyama, et al. *Sci Rep* 11; 5259, 2021.
3. Shi, et al. *Nature* 526; 660-665, 2015.
4. Sobhani, et al. *Cancer Biol Ther* 16; 799-806, 2015.
5. Onozato, et al. *Cancer Sci* 108; 704-712, 2017.
6. Hart, et al. *Mol Biol Cell* 12; 931-42, 2001.
7. Okuyama, et al. *J Exp Clin Cancer Res* 42; 114, 2023.

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 6件 / うちオープンアクセス 13件）

1. 著者名 Kohei Okuyama, Tomofumi Naruse, Souichi Yanamoto	4. 巻 42
2. 論文標題 Tumor microenvironmental modification by the current target therapy for head and neck squamous cell carcinoma	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Experimental & Clinical Cancer Research	6. 最初と最後の頁 114
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13046-023-02691-4	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 Heath Blake R., Gong Wang, Taner Hulya F., Broses Luke, Okuyama Kohei, Cheng Wanqing, Jin Max, Fitzsimonds Zackary R., Manousidaki Andriana, Wu Yuesong, Zhang Shaoping, Wen Haitao, Chinn Steven B., Bartee Eric, Xie Yuying, Moon James J., Lei Yu Leo	4. 巻 42
2. 論文標題 Saturated fatty acids dampen the immunogenicity of cancer by suppressing STING	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 112303 ~ 112303
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2023.112303	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 Kohei Okuyama, Souichi Yanamoto	4. 巻 16
2. 論文標題 Oral Bacterial Contributions to Gingival Carcinogenesis and Progression	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cancer Prevention Research	6. 最初と最後の頁 199 ~ 209
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/1940-6207.CAPR-22-0511	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 Kohei Okuyama, Hiromasa Fukushima, Tomofumi Naruse, Souichi Yanamoto	4. 巻 13
2. 論文標題 Cell-in-cell structure in cancer: evading strategies from anti-cancer therapies	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Oncology	6. 最初と最後の頁 1248097
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fonc.2023.1248097	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 Kohei Okuyama, Keiji Suzuki, Souichi Yanamoto	4. 巻 15
2. 論文標題 Relationship between Tumor Budding and Partial Epithelial?Mesenchymal Transition in Head and Neck Cancer	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 1111 ~ 1111
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers15041111	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 Kohei Okuyama, Souichi Yanamoto	4. 巻 41
2. 論文標題 TMEM16A as a potential treatment target for head and neck cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Experimental & Clinical Cancer Research	6. 最初と最後の頁 196
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13046-022-02405-2	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 Kohei Okuyama, Saki Hayashida, Satoshi Rokutanda, Akiko Kawakita, Sakiko Soutome, Shunsuke Sawada, Souichi Yanamoto, Yuka Kojima, Masahiro Umeda	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 -

1. 著者名 Yu Oikawa, Takuma Kugimoto, Yoshihisa Kashima, Kohei Okuyama, Toshimitsu Ohsako, Takeshi Kuroshima, Hideaki Hirai, Hirofumi Tomioka, Hiroaki Shimamoto, Yasuyuki Michi, Hiroyuki Harada	4. 巻 3
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 157 ~ 162
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 -

1. 著者名 Kohei Okuyama, Souichi Yanamoto, Yasuyuki Michi, Eri Shibata, Maiko Tsuchiya, Misaki Yokokawa, Tomofumi Naruse, Hirofumi Tomioka, Takeshi Kuroshima, Hiroaki Shimamoto, Tohru Ikeda, Masahiro Umeda, Tetsuya Yoda, Hiroyuki Harada	4. 巻 100
2. 論文標題 Multicenter retrospective analysis of clinicopathological features and prognosis of oral tongue squamous cell carcinoma in adolescent and young adult patients	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Medicine	6. 最初と最後の頁 e27560 ~ e27560
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MD.00000000000027560	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 Kohei Okuyama, Yasuyuki Michi, Yoshihisa Kashima, Hirofumi Tomioka, Hideaki Hirai, Misaki Yokokawa, Yuko Yamagata, Takeshi Kuroshima, Yuriko Sato, Maiko Tsuchiya, Kou Kayamoro, Tohru Ikeda, Hiroyuki Harada	4. 巻 11
2. 論文標題 Epithelial-Myoepithelial Carcinoma of the Minor Salivary Glands: Case Series with Comprehensive Review	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Diagnostics	6. 最初と最後の頁 2124 ~ 2124
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/diagnostics11112124	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 Yasuyuki Michi, Hiroyuki Hiroyuki, Yu Oikawa, Kohei Okuyama, Takuma Kugimoto, Takeshi Kuroshima, Hideaki Hirai, Yumi Mochizuki, Hiroaki Shimamoto, Hirofumi Tomioka, Hirokazu Kachi, Jun-ichiro Sakamoto, Kou Kayamori, Tetsuya Yoda	4. 巻 22
2. 論文標題 Clinical manifestations of diffuse large B-cell lymphoma that exhibits initial symptoms in the maxilla and mandible: a single-center retrospective study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMC Oral Health	6. 最初と最後の頁 20
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12903-022-02056-x	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 Tomofumi Naruse, Souichi Yanamoto, Mitsunobu Otsuru, Kohei Okuyama, Kota Morishita, Shin-ichi Yamada, Masahiro Umeda	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Long-term immunosuppressive therapy leads to poor outcomes in patients with oral squamous cell carcinoma.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology	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 Kohei Okuyama, Tomofumi Naruse, Souichi Yanamoto, Saki Hayashida, Satoshi Rokutanda, Akiko Kawakita, Kohei Furukawa, Masahiro Umeda	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 -

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 67
2. 論文標題 肺転移に対し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 353 ~ 358
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 -

[学会発表] 計9件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 7件)

1. 発表者名 Kohei Okuyama, Tomofumi Naruse, Souichi Yamamoto
2. 発表標題 Tumor Microenvironment Modulation by Cetuximab and its Contribution to Subsequent Immune-Checkpoint Inhibition Therapy in Recurrent/Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma
3. 学会等名 105th American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS), Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Wang Gong, Hulya Taner, Yuesong Wu, Wanqing Cheng, Kohei Okuyama, Zaiye Li, Shadmehr Demehri, Felipe Nor, Deepak Nagrath, Steven B Chinn, Christopher R Donnelly, James J Moon, Yuying Xie, Yu Leo Lei
2. 発表標題 BATF2 suppresses cancer initiation by promoting T-cell-mediated immunity
3. 学会等名 IOTN Semi-Annual SC Meeting 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名	Hulya Taner, Wang Gong, Luke Broses, Kohei Okuyama, Wanqing Cheng, Jung Kuczura, Sashider Rajesh, Yee Sun Tan, Shadmehr Demehri, Jianwen Que, Yuying Xie, Yu Leo Lei
2. 発表標題	Resolving an Immune Tolerogenic Niche at the Earliest Phase of Oral Cancer Initiation
3. 学会等名	AACR ANNUAL MEETING 2023 (国際学会)
4. 発表年	2023年

1. 発表者名	Hulya F. Taner, Wang Gong, Kohei Okuyama, Luke Proses, Wanqing Cheng, Jung Kuczura, Sashider Rajesh, Yuying Xie, Yu Leo Lei
2. 発表標題	IL-1 Mediated Suppressive Myeloid Function in Head and Neck Cancer
3. 学会等名	The 52nd meeting of the AADOCR, and 47th meeting of the CADR (国際学会)
4. 発表年	2023年

1. 発表者名	Hulya F. Taner, Wang Gong, Kohei Okuyama, Luke Broses, Wanqing Cheng, Jung Kuczura, Sashider Rajesh, Yuying Xie, Yu Leo Lei
2. 発表標題	Sox2-driven Epithelial Transformation Promotes IL1-mediated Peripheral Immune Tolerance
3. 学会等名	University of Michigan School of Dentistry Research Day 2023
4. 発表年	2023年

1. 発表者名	Kohei Okuyama, Souichi Yanamoto
2. 発表標題	TMEM16A as a therapeutic target for Head and Neck Cancer
3. 学会等名	8th World Congress of the International Academy of Oral Oncology (国際学会)
4. 発表年	2022年

1. 発表者名 Taner H, Broses L, Gong W, Barnett KC, Li Z, Manousidaki A, Nor F, Lanzel E, Tan YS, Okuyama K, Ge S, Zhao H, Polverini PJ, Chinn S, Prince M, Demehri S, Wolf GT, Nor JE, Que J, Ting JP, Xie Y, Lei YL.
2. 発表標題 SOX2 Driven Epithelial Transformation Creates Immune Tolerance By Recruiting Suppressive Myeloid Cells
3. 学会等名 American Association of Dental, Oral, and Craniofacial Research (AADOCR) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Taner H, Broses L, Gong W, Barnett KC, Li Z, Manousidaki A, Nor F, Lanzel E, Tan YS, Okuyama K, Ge S, Zhao H, Polverini PJ, Chinn S, Prince M, Demehri S, Wolf GT, Nor JE, Que J, Ting JP, Xie Y, Lei YL.
2. 発表標題 SOX2-driven epithelial transformation creates immune tolerance by recruiting suppressive myeloid cells
3. 学会等名 University of Michigan School of Dentistry Research Day (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 時崎 詩織, 富岡 寛文, 伊澤 和倫, 奥山 紘平, 釘本 琢磨, 田中 眞也, 栢森 高, 池田 通, 原田 浩之
2. 発表標題 舌に発生した孔道癌の1例
3. 学会等名 第211回(公社)日本口腔外科学会関東支部学術集会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 奥山紘平, 鈴木啓司	4. 発行年 2023年
2. 出版社 株式会社ニューサイエンス社	5. 総ページ数 5
3. 書名 月刊 細胞 10月臨時増刊号 特集「がん生物学モデルの最前線」: 頭頸部扁平上皮癌薬物治療が腫瘍微小環境に及ぼす影響	

〔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	柳本 惣市 (Yanamoto Souichi)	広島大学・口腔腫瘍制御学分野・教授 (15401)	
研究協力者	鈴木 啓司 (Suzuki Keiji)	長崎大学・原爆後障害医療研究所・准教授 (17301)	
研究協力者	鳴瀬 智史 (Naruse Tomofumi)	長崎大学・口腔腫瘍治療学分野・講師 (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