

令和 6 年 6 月 8 日現在

機関番号：15301

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K17115

研究課題名（和文）口腔癌の細胞外小胞を介したシスプラチン耐性獲得機構の解明

研究課題名（英文）Cisplatin-resistance via cancer extracellular vesicles in oral squamous cell carcinoma.

研究代表者

小野 喜章（ONO, KISHO）

岡山大学・大学病院・医員

研究者番号：30845384

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、口腔癌のシスプラチン耐性に癌細胞が分泌する細胞外小胞(EV)と銅輸送蛋白(ATP7B)が関与していると仮説立て検証を進めた。その結果、(i)ATP7Bを介したEVの放出が口腔癌のシスプラチン治療の主要な障害であること、(ii)ATP7Bが新たな治療標的となる可能性を見出した。本研究の成果については口腔腫瘍学に関する国際専門誌への受理に至った(Ogawa T, Head Neck, 2024; Umemori K, Oral Oncol, 2023)。更に未発表データの蓄積や、in vitro, in vivoでの実験に加え、臨床サンプルを用いた将来的な発展的研究への見通しがたった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の最大の意義は、口腔癌の化学療法に対する治療抵抗性関連因子を見つけ出し、新規治療法および有用な診断バイオマーカーを開発することにある。今回の研究では、口腔癌のシスプラチン抵抗性に関連する事象として、銅輸送経路とEVを使ったシスプラチン排出機構の証明および治療標的としての銅輸送経路とEVの妥当性の検証に注力した。薬剤耐性に関わる分子機構を解析することは容易ではないが、様々な新薬候補の薬効作用に対する耐性メカニズムを先制的に解析しておくことは、学問的にも未知の薬理メカニズムの解明や薬効規定因子などのバイオマーカーの発見にもつながると期待される。

研究成果の概要（英文）：In this study, we hypothesized that extracellular vesicles (EVs) and ATPase copper transporting beta (ATP7B) secreted by cancer cells are involved in cisplatin resistance in oral cancer. As a result, we found that (i) the release of EVs via ATP7B is a major obstacle to CDDP treatment of head and neck squamous cell carcinoma, and (ii) ATP7B is a potential new therapeutic target. The results of this study have been accepted for publication in international journals on oral oncology (Ogawa T, Head Neck, 2024; Umemori K, Oral Oncol, 2023). In addition to the accumulation of unpublished data and in vitro and in vivo experiments, there are prospects for further developmental studies using clinical samples in the future.

研究分野：口腔腫瘍学

キーワード：口腔癌 細胞外小胞 薬剤耐性 治療抵抗性 バイオマーカー 銅輸送経路 ATP7B

1. 研究開始当初の背景

口腔癌の治療には、外科療法、放射線治療、化学療法、免疫療法があり、主にこれらを組み合わせた集学的治療が行われている。しかし、これら治療法の進歩にかかわらず、口腔癌の化学療法の治療成績はほとんど向上していない。その原因の一つとして、抗癌剤に対する治療抵抗性が挙げられる。癌の進行過程において、癌細胞は浸潤・転移形質、幹細胞性および薬剤耐性を獲得する。しかしながら、どのような微小環境の変化と連動して治療抵抗性獲得に関与するのか未だ不明な点が多い。

口腔癌に対する薬物療法はシスプラチン (CDDP) の導入によって急速に進歩してきた。CDDP は細胞における DNA 損傷、DNA 複製の障害、転写阻害および細胞周期の停止をもたらシアポトーシスを引き起こすことで抗癌作用を誘導する。しかし、口腔癌の進行例や再発例の多くは CDDP を用いた化学療法に抵抗性を示し予後は不良である。CDDP に対する薬剤耐性機構としては細胞内蓄積機構、細胞質内解毒機構、DNA 修復機構などが報告されている。こうした CDDP への耐性を獲得するメカニズムに関してこれまでに様々な報告があるものの、実臨床における CDDP に対する耐性の多くは多因子性に認められる。有害事象の軽減や個別化治療などの観点からも、新たな機序の解明や新規治療標的の探究が求められている。

銅トランスポーターである ATPase copper transporting beta (ATP7B) が CDDP 含む白金製剤の細胞外排出に関与していることが示唆されている。銅トランスポーターは白金製剤の細胞内濃度を調節することで癌化学療法の奏効率に影響する可能性がある。特に ATP7B は口腔癌で有意に発現上昇することが報告されており、他の癌腫でも白金製剤に対する抵抗性を媒介することから、銅輸送系を制御する因子の解明は、口腔癌の化学療法に対する治療抵抗性という問題を解決するための大きな一歩となる可能性がある。

最近の研究では、細胞外小胞 (EV) が癌治療抵抗性の主要な制御因子であることが報告されている。EV は、多くの種類の細胞から放出される脂質二重層の小胞であり、血清、尿、唾液などほぼすべての体液中に存在する。ドナー細胞由来の様々なタンパク質、核酸、脂質を含み、細胞間コミュニケーションの重要なメディエーターとして機能することが知られている。しかし、口腔癌の腫瘍進行における EV の役割に関しては未だ解明されていない点が多い。また、銅輸送経路と EV を関連付けた報告はない。

2. 研究の目的

本研究では、口腔癌細胞および腫瘍微小環境において EV が薬剤耐性の主要な制御因子であると仮定した。その上で、口腔癌における EV と銅輸送経路を介した CDDP 耐性のメカニズムを解明し、CDDP 耐性を克服する新たな治療戦略を探る事を目的とした。

3. 研究の方法

(1) 試薬

本研究で使用した抗 ATP7B 抗体 (NB100-360) は Novus Biologicals 社 (Littleton, CO) から購入した。抗 ATP7B 抗体 (sc-373964) および抗 CD9 抗体 (sc-13118) は Santa Cruz Biotechnology 社 (Dallas, TX) から購入した。抗 SLC31A1/CTR1 抗体 (GTX48534) は GeneTex 社 (Irvine, CA) から購入した。抗 Cleaved caspase 3 抗体 (5A1E)、抗 Caspase 3 抗体 (D3R6Y)、抗 HSP90 抗体 (4874S) および抗 GAPDH 抗体 (D16H11) は Cell Signaling Technology 社 (Danvers, MA) から購入した。抗 β -actin 抗体 (ab49900) は Abcam (Cambridge, MA) から購入した。シスプラチン (ランダ®注) は日本化薬 (東京) から購入した。GW4869 は Cayman Chemicals (Ann Arbor, MI) から購入し、DMSO 溶媒に懸濁したものを実験に用いた。

(2) 細胞培養

口腔癌細胞株 SAS, HSC-3 および HSC-4 (CRB 細胞バンク, 大阪) を 10% ウシ胎児血清 (FBS) を含む Dulbecco's modified Eagle medium (DMEM) 中、37°C、5%CO₂ の加湿インキュベーターで培養した。

(3) 組織マイクロアレイ

ATP7B の発現解析は頭頸部領域の腫瘍組織および正常組織のマイクロアレイ (#OR601c, #HN811; US Biomax, Rockville, MD) を用いた。抗原はクエン酸溶液中で処理することにより活性化した。免疫組織化学分析のため、標本スライドに抗 ATP7B 抗体 (希釈率 1:250) を添加し 4°C で一晩インキュベートした後、スライドを 1:100 の希釈率のストレプトアビジン-酵素複合体 (EnVision System Labeled Polymer, HRP; Dako; Agilent Technologies, Santa Clara, CA) で 60 分間処理した。DAB 基質発色液 (Dako Cytomation Liquid DAB Substrate Chromogen System; Dako,

Glostrup, Denmark) を用いて免疫反応を可視化した。

(4) CDDP 耐性亜株の樹立

口腔癌細胞株 SAS および HSC-3 を CDDP 低濃度添加培地で持続培養し、CDDP 耐性亜株を樹立した。具体的には、まず始めに培地中の CDDP 濃度を $1 \mu\text{g/mL}$ に設定し 72 時間培養した。その後、CDDP 無添加維持培地に交換し 72 時間培養した。さらに、CDDP を前回濃度より $0.5 \mu\text{g/mL}$ 増強し 72 時間培養、その後 CDDP 無添加維持培地に交換し 72 時間培養した。同様の培地交換を繰り返し、最終的な CDDP 濃度は最大 $3 \mu\text{g/mL}$ に設定した。この持続培養は約 6 ヶ月間実施され、その後 50% 阻害濃度 (IC50) を評価した。得られた CDDP 耐性亜株 (SAS-R および HSC-3-R) を本研究で用いる際、親細胞株と同じ条件で培養した。

(5) shRNA トランスフェクション

口腔癌細胞株 SAS および HSC-3 細胞に 4D-Nucleofector™ (Lonza Group, Walkersville, MD) を用いて、 $5.0 \mu\text{g}$ のコントロールショートヘアピン (sh) RNA プラスミド (sc-108060; Santa Cruz Biotechnology) または ATP7B shRNA プラスミド (sc-44491-SH; Santa Cruz Biotechnology) を導入した。導入 2 日後に shRNA を安定発現する細胞を選択するため、DMEM+10%FBS に $1.6 \mu\text{g/mL}$ ピューロマイシン二塩酸塩を加え 5 日間培養し、生存した細胞を shRNA 導入株として回収した。回収した細胞中のターゲットタンパク質発現の抑制効率の検証には Western blotting 法を用いた。

(6) EV 精製・回収

EV は口腔癌細胞を 10%FBS 添加培地でサブコンフルエントまで培養し、無血清培地へ交換後 48 時間経過した培養上清を、ポリマー沈殿法を用いて調製した。具体的には、まず細胞培養上清を $2,000 \text{g}$, 4°C で 30 分間遠心し、次いで $10,000 \text{g}$, 4°C で 30 分間遠心した。回収した培養上清は $0.2 \mu\text{m}$ 径フィルターでろ過した。ろ液を分子量 100K の遠心式限外ろ過装置を用いて濃縮し、EV 画分濃縮液を精製した。この濃縮液を Total Exosome Isolation 沈殿試薬 (Thermo Fisher Scientific, Carlsbad, CA) に懸濁し $20,000 \text{g}$, 120 分間の遠心分離を行った。分離した EV 沈殿物を $100 - 200 \mu\text{L}$ のリン酸緩衝生理食塩水 (PBS) に懸濁した。タンパク質アッセイのために、 $10 \mu\text{L}$ の $10\times$ RIPA 緩衝液と $100\times$ プロテアーゼ阻害剤 (Sigma, St. Louis, MO) を加え氷上で 15 分間インキュベートした。タンパク質濃度は micro-BCA protein assay (Thermo Fisher Scientific) を用いて分析した。

(7) Western blotting (WB) によるタンパク質発現解析

細胞溶解液 (WCL) の調整は、まず 10cm ディッシュで培養した細胞を、氷上で $200 \mu\text{L}$ /ディッシュの RIPA バッファー (PBS 中、1%NP-40, 0.1%SDS, 0.5%デオキシコール酸, EDTA 不含プロテアーゼ阻害剤) に溶解し、セルスクレーパーで回収した。回収した溶解液を超音波破碎で処理した。タンパク質濃度は、BCA protein assay (Thermo Fisher Scientific) を用いて分析した。等量の WCL を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 (SDS-PAGE) を用いて、セミドライ法でポリフッ化ビニリデン (PVDF) 膜に転写した。PVDF 膜は、0.05% Tween-20 を含む Tris 緩衝化生理食塩水中の 5% スキムミルクで 60 分間ブロックし、一次抗体とインキュベートした後、HRP 標識二次抗体とインキュベートした。Clarity ECL と ChemiDoc MP システム (Bio-Rad, Hercules, CA) を用いて可視化した。

(8) 免疫細胞染色 (IC) によるタンパク質発現解析

細胞を 4%パラホルムアルデヒド (PFA) で 20 分間固定し、0.1% Triton-X100 で 10 分間透過処理した。固定した細胞を 0.3% H_2O_2 を含むメタノールで処理し、0.1% Tween-20 を含む PBS 中 3% ウシ血清アルブミン (BSA) を用いて、室温で 30 分間ブロックした。標本に抗 ATP7B 抗体 (希釈率 1:200) を添加し、 4°C で一晩インキュベートした後、抗ウサギ IgG AlexaFluor488 および DAPI と 60 分間インキュベートした。蛍光画像は、BZ-X700 顕微鏡 (Keyence, 大阪) を用いて撮影した。

(9) 細胞生存率解析

口腔癌細胞に対する CDDP の殺細胞効果は IC50 で評価した。IC50 値を決定するために用いた細胞生存率は、MTT アッセイキット (Cayman Chemicals) で測定した。口腔癌細胞を $10 \mu\text{L}$ の MTT で処理し 3 時間培養後、培地を除去し $100 \mu\text{L}$ の DMSO を加え細胞溶解液を作製した。溶解液を 570nm の光学濃度を測定し、各群の細胞生存率を算出した。その後、相対生存曲線を用いて CDDP に対する口腔癌細胞の IC50 を求めた。細胞生存率解析は、口腔癌細胞を播種し 24 時間後に CDDP を IC50 で添加し、対照群には同量の PBS を添加した。CDDP または PBS を添加して 24 時間後に、Trypsin/EDTA を用いて細胞を剥離し、Countess® Automated Cell Counter (Thermo Fisher Scientific) を用いて細胞数を算出した。細胞生存率を CDDP 添加群と PBS 添加群の生存細胞数の比として算出した。

(10) 統計学的解析

統計的有意性はMicrosoft Excel と Graph Pad Prism 8 ソフトウェア (GraphPad Software) を用いて算出した。2つのデータセット間の差はWelchのt検定で、3つ以上のデータセット間の差はKruskal-Wallis検定で検討した。確率(p)値<0.05を有意とみなした。データは特に断りのない限り、平均値±標準偏差(SD)で表した。

4. 研究成果

(1) ATP7B 発現は口腔癌の病期進行と正の相関を示す
ATP7B 発現と頭頸部癌 (口腔癌含む) の病期進行との関係を調べるため、頭頸部癌の組織マイクロアレイを行った結果、ATP7B は頭頸部癌の早期症例に比べて進行症例でより高発現していた (図 1A)。

口腔癌における ATP7B 発現の意義を検証するために、3つの口腔癌細胞株を用いて、ATP7B タンパク質の定量的発現比較解析を行った。その結果、低分化型口腔癌細胞株 SAS と HSC-3 では高分化型口腔癌細胞株 HSC-4 に比べて ATP7B の発現が有意に高かった (図 1B)。

これらの結果から、ATP7B の発現は口腔癌の進行や悪性度に正の相関を示す可能性が示唆された。

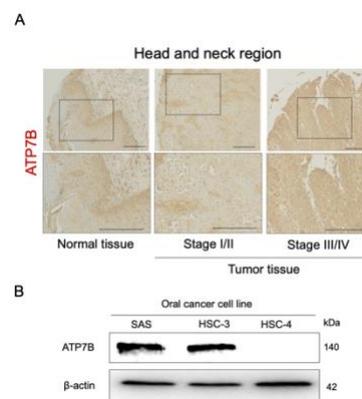


図 1 頭頸部癌における ATP7B 発現

(2) CDDP 耐性口腔癌細胞株は ATP7B の発現が増強する

低濃度 CDDP 添加培地で長期間継代培養することで口腔癌細胞株 SAS と HSC-3 いずれにおいても、CDDP に対する IC50 は親株と比較し CDDP 耐性亜株で 2-3 倍に増強した (図 2A)。CDDP によるアポトーシス誘導の効果判定のため、アポトーシス代謝産物 cleaved caspase 3 の発現を評価したところ、親株に比べて CDDP 耐性亜株において発現が増強した (図 2B)。さらに、いずれの口腔癌細胞株においても、CDDP 耐性亜株では親株と比較して ATP7B の発現が有意に増強していた (図 2C, D)。

これらの結果から、口腔癌細胞の CDDP 耐性能の獲得に ATP7B の増強が関与している可能性が示唆された。

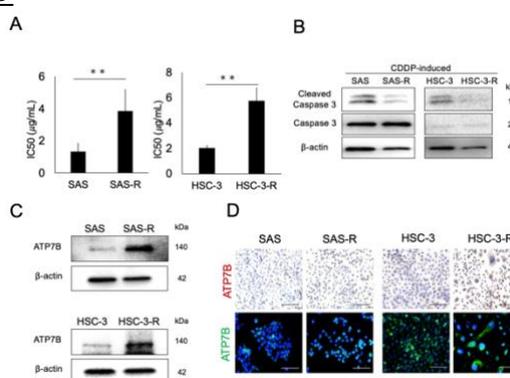


図 2 口腔癌細胞の CDDP 耐性亜株の樹立

(3) ATP7B 発現抑制は CDDP の殺細胞効果を増強し、EV 分泌を抑制する

ATP7B 発現の差異が CDDP の殺細胞効果に与える影響を検証するため、口腔癌細胞への shRNA 導入による ATP7B 発現抑制を試みた。shRNA 導入による ATP7B 発現の抑制効率の検証は WB および IC による相対発現比較解析を行い、いずれの口腔癌細胞株においても shATP7B 導入群は対象群と比較して有意な ATP7B の発現抑制を示した (図 3A, B)。さらに、shATP7B 導入群は、対照群と比較した CDDP に対する感受性の増強を示した (図 3C)。興味深いことに、ATP7B の発現抑制は EV 分泌量の抑制を示した (図 3D)。

これらの結果から、ATP7B は CDDP の殺細胞効果および EV の分泌機構を調整する因子である可能性が示唆された。

(4) EV 生成阻害剤は ATP7B 発現抑制を介して CDDP 殺細胞効果を増強する

GW4869 は選択的な中性スフィンゴミエリナーゼ (nSMase) 阻害剤であり、エクソソームやその他の EV の生成を阻害することから EV 生成阻害剤として用いられる。今回用いた口腔癌細胞においても GW4869 で処理することにより、対照群と比較した EV 分泌量の抑制傾向を示した (図 4A)。さらに GW4869 はいずれの口腔癌細胞株においても ATP7B 発現を抑制した (図 4B, C)。

次に、GW4869 が CDDP の殺細胞効果に与える影響について検証した。GW4869 単剤では口腔癌細胞の生存率に影響を与えなかったのに対して、CDDP と GW4869 の併用群において、CDDP 単剤と比較して有意な殺細胞効果の増強を示した (図 4D)。さらに、CDDP による cleaved caspase 3 の発現増強は、CDDP 単独群と比較して CDDP と GW4869 併用群で顕著であった (図 4E)。

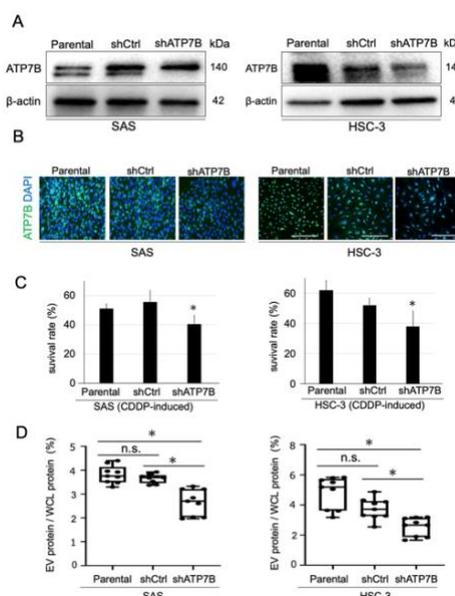


図 3 口腔癌細胞における ATP7B 発現抑制と細胞外小胞 (EV) 分泌量の相関性

これらの結果から、GW4869 は EV 分泌と ATP7B 発現の抑制を介して、CDDP によるアポトーシス誘導性の殺細胞効果を促進することが示唆された。

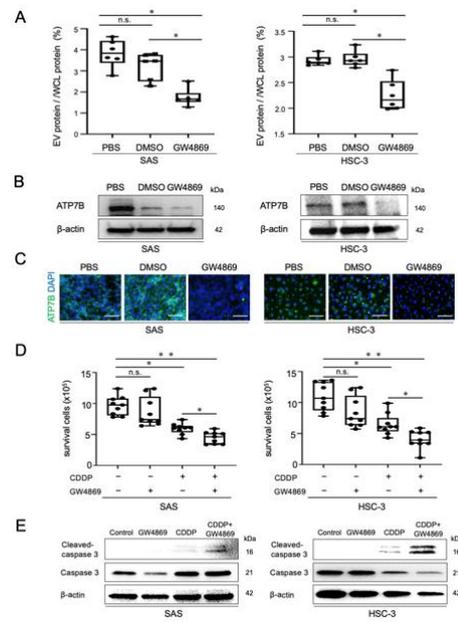


図 4 口腔癌細胞に対する EV 生成阻害剤 GW4869 の効果検証

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Ogawa Tatsuo, Ono Kisho, Ryumon Shoji, Kawai Hotaka, Nakamura Tomoya, Umemori Koki, Yoshida Kunihiro, Kanemoto Hideka, Obata Kyoichi, Yoshioka Norie, Okui Tatsuo, Okamoto Kuniaki, Nagatsuka Hitoshi, Ibaragi Soichiro	4. 巻 46
2. 論文標題 Novel mechanism of cisplatin resistance in head and neck squamous cell carcinoma involving extracellular vesicles and a copper transporter system	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Head & Neck	6. 最初と最後の頁 636 ~ 650
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hed.27620	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 Umemori Koki, Ono Kisho, Eguchi Takanori, Kawai Hotaka, Nakamura Tomoya, Ogawa Tatsuo, Yoshida Kunihiro, Kanemoto Hideka, Sato Kohei, Obata Kyoichi, Ryumon Shoji, Yutori Hirokazu, Katase Naoki, Okui Tatsuo, Nagatsuka Hitoshi, Ibaragi Soichiro	4. 巻 142
2. 論文標題 EpEX, the soluble extracellular domain of EpCAM, resists cetuximab treatment of EGFR-high head and neck squamous cell carcinoma	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Oral Oncology	6. 最初と最後の頁 106433 ~ 106433
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.oraloncology.2023.106433	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, Eguchi Takanori	4. 巻 2693
2. 論文標題 Multiple Targeting of HSP Isoforms to Challenge Isoform Specificity and Compensatory Expression	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Chaperones, Springer Nature Switzerland AG	6. 最初と最後の頁 141 ~ 161
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-0716-3342-7_12	査読の有無 無
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 Ono Kisho, Eguchi Takanori	4. 巻 2693
2. 論文標題 Proteomic Profiling of the Extracellular Vesicle Chaperone in Cancer	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Chaperones, Springer Nature Switzerland AG	6. 最初と最後の頁 233 ~ 249
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-0716-3342-7_18	査読の有無 無
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 Kawai Hotaka, Ono Kisho, Eguchi Takanori	4. 巻 2693
2. 論文標題 Multiplex Immunostaining Method to Distinguish HSP Isoforms in Cancer Tissue Specimens	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Chaperones, Springer Nature Switzerland AG	6. 最初と最後の頁 281 ~ 291
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-0716-3342-7_21	査読の有無 無
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 Ono Kisho, Eguchi Takanori	4. 巻 2693
2. 論文標題 Large-Scale Databases and Portals on Cancer Genome to Analyze Chaperone Genes Correlated to Patient Prognosis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Chaperones, Springer Nature Switzerland AG	6. 最初と最後の頁 293 ~ 306
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-0716-3342-7_22	査読の有無 無
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 Ono Kisho, Sato Kohei, Nakamura Tomoya, Yoshida Yume, Murata Shogo, Yoshida Kunihiro, Kanemoto Hideka, Umemori Koki, Kawai Hotaka, Obata Kyoichi, Ryumon Shoji, Hasegawa Kazuaki, Kunisada Yuki, Okui Tatsuo, Ibaragi Soichiro, Nagatsuka Hitoshi, Sasaki Akira	4. 巻 19
2. 論文標題 Reproduction of the Antitumor Effect of Cisplatin and Cetuximab Using a Three-dimensional Spheroid Model in Oral Cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Medical Sciences	6. 最初と最後の頁 1320 ~ 1333
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7150/ijms.74109	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, Okusha Yuka, Tran Manh Tien, Umemori Koki, Eguchi Takanori	4. 巻 2582
2. 論文標題 Western Blot Protocols for Analysis of CCN Proteins and Fragments in Exosomes, Vesicle-Free Fractions, and Cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Methods in Molecular Biology	6. 最初と最後の頁 39 ~ 57
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-0716-2744-0_5	査読の有無 無
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 Eguchi Takanori, Okusha Yuka, Lu Yanyin, Ono Kisho, Taha Eman A., Fukuoka Shiro	4. 巻 2582
2. 論文標題 Comprehensive Method for Exosome Isolation and Proteome Analysis for Detection of CCN Factors in/on Exosomes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Methods in Molecular Biology	6. 最初と最後の頁 59 ~ 76
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-0716-2744-0_6	査読の有無 無
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11件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 小野喜章, 竜門省二, 小畑協一, 河合穂高, 奥井達雄, 伊原木聡一郎
2. 発表標題 口腔癌の細胞外小胞と銅輸送経路に着目したシスプラチン耐性機構の解明と克服のための挑戦的研究
3. 学会等名 第77回NPO法人日本口腔科学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 小野喜章, 梅森洸樹, 中村友哉, 小川辰雄, 金本栄華, 吉田国弘, 小畑協一, 竜門省二, 柚島宏和, 河合穂高, 片瀬直樹, 奥井達雄, 長塚仁, 伊原木聡一郎
2. 発表標題 頭頸部癌におけるセツキシマブ感受性予測バイオマーカーとしてのEpCAMの可能性
3. 学会等名 第41回日本口腔腫瘍学会総会・学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 小野喜章, 竜門省二, 金本栄華, 梅森洸樹, 坂本裕美, 小畑協一, 吉岡徳枝, 伊原木聡一郎, 佐々木朗
2. 発表標題 細胞外小胞と銅輸送経路に着目した口腔癌のシスプラチン耐性機構の解明
3. 学会等名 第32回日本口腔内科学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小野喜章, 小畑協一, 増井正典, 吉岡徳枝, 伊原木聡一郎, 佐々木 朗
2. 発表標題 頭頸部扁平上皮癌における EpCAM誘導性セツキシマブ耐性獲得機構の解明
3. 学会等名 第46回日本頭頸部癌学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小川辰雄, 小野喜章, 竜門省二, 吉田国弘, 奥井達雄, 伊原木聡一郎, 佐々木朗
2. 発表標題 口腔癌のシスプラチン耐性獲得における細胞外小胞と銅輸送経路の検証
3. 学会等名 第67回公益社団法人日本口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 梅森洸樹, 小野喜章, 金本栄華, 小畑協一, 吉岡徳枝, 伊原木聡一郎
2. 発表標題 口腔扁平上皮癌におけるEpCAM誘導性セツキシマブ耐性獲得機構の解明
3. 学会等名 第32回日本口腔内科学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 梅森洸樹, 小野喜章, 小畑協一, 竜門省二, 中村友哉, 金本栄華, 吉田国弘, 河合穂高, 伊原木聡一郎
2. 発表標題 EGFR 活性化経路としての EpCAM に着目した口腔扁平上皮癌のセツキシマブ耐性機構の解明
3. 学会等名 第58回日本口腔組織培養学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小野喜章, 小川辰雄, 竜門省二, 吉田国弘, 金本栄華, 梅森洗樹, 坂本裕美, 増井正典, 小畑協一, 奥井達雄, 伊原木聡一郎
2. 発表標題 シスプラチン耐性機構の解明に向けた口腔癌の細胞外小胞と銅輸送経路の検討
3. 学会等名 第58回日本口腔組織培養学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐藤晃平, 小野喜章, 吉田夢, 中村友哉, 梅森洗樹, 金本栄華, 吉田国弘, 小畑協一, 伊原木聡一郎, 佐々木 朗
2. 発表標題 口腔癌の薬剤応答性に対する3次元培養モデル有用性の検証
3. 学会等名 第57回口腔組織培養学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐藤晃平, 小野喜章, 河合穂高, 中野敬介, 長塚 仁, 佐々木 朗
2. 発表標題 3次元培養システムを用いた口腔癌の薬剤応答性に対する新規in vitroモデルの検証
3. 学会等名 第63回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小野喜章, 江口傑徳, 十川千春, 奥舎有加, 岡元邦彰, 佐々木朗
2. 発表標題 口腔癌のエクソソームを介した腫瘍進展機序の解明と新規治療戦略の開発に向けて -分子シャペロン搭載エクソソームの可能性-
3. 学会等名 第57回口腔組織培養学会
4. 発表年 2021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
--	---------------------------	-----------------------	----

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