

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 17 日現在

機関番号：15501

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25861949

研究課題名(和文) 口腔癌に対するドセタキセル併用化学療法の新規効果予測因子の同定

研究課題名(英文) Identification of new predictive factor for combined chemotherapy with docetaxel against oral cancer

研究代表者

Ferdous Tarannum (FERDOUS, Tarannum)

山口大学・医学部附属病院・学術研究員

研究者番号：70647932

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では抗癌剤ドセタキセル(DOC)耐性口腔扁平上皮癌細胞株を用いてDOC耐性機構を検討した。

マイクロアレイ解析を用いて、口腔扁平上皮癌細胞株とそれぞれのDOC耐性口腔扁平上皮癌細胞株間に特異的な発現変動を示す遺伝子を検索することにより、口腔扁平上皮癌におけるDOC耐性因子として、receptor transporter protein 3 (RTP3)を同定した。またDOC併用化学療法を行った口腔扁平上皮癌患者40名において、RTP3の高発現は、本治療に対して有意に抵抗性を示すとともに転帰不良であった。RTP3はDOCを用いた化学療法の治療効果予測因子となる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to investigate the molecular mechanism of docetaxel resistance in oral squamous cell carcinoma (OSCC) by using docetaxel resistant OSCC cell lines. Microarray analysis revealed that the expression of receptor transporter protein 3 (RTP3) only was elevated in all three docetaxel-resistant cell lines. Western blot analysis confirmed increased expression of RTP3 protein in docetaxel-resistant cells compared with the parental cell lines. Furthermore, immunohistochemical staining showed that, positive staining for RTP3 is correlated with chemoresistance to docetaxel-based chemotherapy in 40 OSCC patients and the poor outcome of the patients who received docetaxel-based chemotherapy. These results suggest that RTP3 might have great potential for predicting the efficacy of docetaxel-based chemotherapy against OSCC.

研究分野：歯科口腔外科

キーワード：docetaxel resistance predictive factor oral cancer

1. 研究開始当初の背景

日本における口腔癌罹患患者は1975年には2,100人であったが、2005年は6,900人、2015年は7,800人と予測されている。年齢調整による男女比は3:2と男性に多く、日本人人口の高齢化に伴って口腔癌の罹患率も増加しつつある。口腔癌の中では舌癌が最も多い。また局所進行口腔癌症例が多い。局所進行口腔扁平上皮癌の標準治療は、切除可能症例では手術+術後補助化学療法、切除不能症例または切除可能でも機能温存希望症例には化学放射線療法であり、導入化学療法は未だ試験的治療とされている。5-FUとシスプラチン(CDDP)の併用療法(FP療法)の有効性からdown stageを目的に導入化学療法としてCF療法が検討されて来たが、手術単独と比較した臨床試験の大部分において生存期間の延長にはつながらなかったのが現状である。このように導入化学療法の有用性は不明確でありながら、日常診療において用いられているのが現状である。これにはドセタキセル(DOC)が導入され、TPF療法がFP療法より良好な成績を示し始めたことによる。加えてパクリタキセル(PTX)が頭頸部癌の再発、遠隔転移症例で承認されるなど、タキサン系抗癌剤への期待が膨らんでいる。さらに近年では分子標的薬セツキシマブが登場し、もはや導入化学療法自体が否定されていた時期は終わろうとしているかに感じられる。

当科では主にT2症例を対象にDOC+TS-1療法(1日目にセルジンガー法によるDOC 40mg/m²と、TS-1 65mg/m² 21日間投与後1週間休薬後に手術施行)の臨床第1相試験を行い報告した(Gan To Kagaku Ryoho, 2009;36:395-399)。以降症例を重ね、CR 9例、PR 27例、SD 4例で奏効率は90.0%であるも、10%が非奏効であった。またT3~T4症例を対象に導入TPF療法(1日目にDOC 60mg/m² + CDDP 60mg/m² + 5-FU 500mg/m²の3剤併用療法、2-5日目に5-FU 500mg/m²のみ投与し4週間後に手術施行)を行い、CR 5例、PR 9例、SD 9例で術前化学療法の奏効率60.9%であり、約30%が非奏効であった。もしこれらの治療法に対する有用な効果予測因子が同定されれば、多くの患者が無駄な化学療法を回避できることになる。申請者はこれまでに口腔扁平上皮癌に対するDOCと5-FUの併用レジメンを検討し、DOCが5-FU系抗癌剤感受性因子Thymidylate Synthase (TS)、Dihydropyrimidine Dehydrogenase (DPD)の発現を減弱させ、Orotate Phosphoribosyl Transferase (OPRT)の発現を増強することで、5-FUの効果を増強することを見出し、DOC先行投与によって5-FUの抗腫瘍効果が増強されることを明らかにした(Shikoku Dental Research 2011;24:1-11, Int J Oncol. 2012;41:1148-1156)。しかしながらTS、DPD、OPRTは5-FU系抗癌剤の効果予測因子でありDOCの効果予測因子ではないため、DOC+TS-1療法の効果を正確に予測することはできなかった。近年マイクロアレイによる網羅的遺伝子発現解析が行われているが、未だタキサン系抗癌剤(DOC、PTX)の有用な効果予測因子は同定されていない。

2. 研究の目的

本研究では、マイクロアレイ解析に加え、パスウェイ解析を用いて、口腔癌細胞株とDOC耐性口腔癌細胞株間に特異的発現変動する遺伝子を探索することにより、DOCの効果予測因子の同定を第一の目的とする。次に同定したDOCに対する効果予測因子の発現を制御することにより、DOCに対する感受性が回復するか否

かを検索する等、同定した因子の機能解析を行う。さらに無駄なDOCベース化学療法を回避可能か否かを検討するため、治療前生検材料を用いて、同定した効果予測因子の発現の有無を検索するとともに、治療効果との相関性を検索することにより、同定した効果予測因子の有用性を検討する。

3. 研究の方法

(1) 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細胞と、これまでに本学歯科口腔外科学講座で作製されたDOC耐性ヒト口腔扁平上皮癌細胞株HSC2/DOC細胞、HSC3/DOC細胞、HSC4/DOC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 µg/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 µg/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、空気中に5%の割合で炭酸ガスを含む培養器内で、37℃にて培養した。

(2) 細胞増殖能の検査

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ウェルマイクロプレート(Becton Dickinson Co.)に3×10³個の細胞を植え込んだ後、24時間培養し、細胞がプレート上に接着するのを待って、未処理対照、Docetaxel (0.001-1000 ng/ml)処理を行い、48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 µl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。

(3) 培養細胞の形態学的観察

HSC2細胞、HSC3細胞、HSC4細胞、HSC2/DOC細胞、HSC3/DOC細胞、HSC4/DOC細胞をそれぞれ5×10⁵個を100 mmプラスチックペトリ皿に播種し、10% FBS含有DMEMにて48時間培養した状態を倒立顕微鏡(ECLIPSE TE2000-U, Nikon)を用いて観察した。

(4) マイクロアレイ解析

HSC2細胞、HSC3細胞、HSC4細胞、HSC2/DOC細胞、HSC3/DOC細胞、HSC4/DOC細胞の6種類の細胞それぞれから、TRIzol(Thermo Fisher scientific)を用いてRNAを抽出し、マニュアルに従ってAgilent Human GE 4 × 44K v2 Microarray (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA)を用いて解析を行い、シグナルをFeature Extraction Software (9.5.1.1) (Agilent Technologies)にて算出した。

(5) 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% -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 difluoride 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応をブロッキングした。一次抗体として、TBS で 500 倍に希釈した抗ヒト RTP3 ラビットポリクロナル抗体 (Atlas Antibodies AB, Stockholm, Sweden)、抗ヒト Actin モノクロナル抗体 (Santa Cruz, Santa Cruz, CA, USA)、抗ヒト Caspase-3 ラビットポリクロナル抗体 (Cell Signaling Technology, MA, USA) と 4 にて一晩反応させた。続いて WesternBreeze Chromogenic Immunodetection System (Thermo Fisher scientific) を用いて、二次抗体、Chromogen と反応させることにより発色させたバンドを検出した。

(6) siRNA を用いた RTP3 遺伝子の発現抑制
DOC 耐性ヒト口腔扁平上皮癌細胞における RTP3 遺伝子発現を抑制するために、RTP3-siRNA (Silencer® Select siRNA, Thermo Fisher scientific) あるいは non-targeting negative control siRNA (Silencer® Select Negative Control No.1 siRNA, Thermo Fisher scientific) を Lipofectamine (LFM) 3000 Transfection kit (Thermo Fisher scientific) を用いて DOC 耐性ヒト口腔扁平上皮癌細胞へ導入させた。すなわち DOC 耐性ヒト口腔扁平上皮癌細胞をそれぞれ抗生物質を含まない 10% FBS 含有 DMEM で培養後、75 pM の RTP3-siRNA または negative control siRNA を、LFM を用いて各細胞へ導入し、48 時間後に 0.01-10 ng/ml の Doc で処理し、以降の実験に用いた。

(7) Hoechst 染色

カバーガラス上で培養した各細胞を 1ng/ml Doc にて 48 時間処理あるいは未処理の後にカルノア液 (和光純薬) にて固定後、2 µg/ml の DNA 結合性色素 Hoechst 33258/Hanks 溶液にて 30 分間染色し、蛍光顕微鏡 (FLoid Cell Imaging Station, Thermo Fisher scientific) にて検鏡を行った。

(8) 免疫組織学的検索

山口大学医学部附属病院歯科口腔外科において 2005 年 4 月から 2009 年 3 月までに生検により口腔扁平上皮癌と診断され、Doc を用いた化学療法が施行された 40 例を対象とした (山口大学医学部附属病院医薬品等治験・臨床研究等審査委員会 管理番号 H24-125)。カルテ記載内容を基に、上記 40 症例の臨床病理学的諸因子を検索した。さらに上記 40 例の生検・手術材料を対象として、RTP3 の発現を DAKO 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 µm 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 (pH 6.0) 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、抗ヒト RTP3 ラビットポリクロナル抗体 (Atlas Antibodies AB) を 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、リン酸緩衝生理食塩水 (Phosphate buffered saline; PBS) (-) を用いた。

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 (%) と染色強度 (0-3) との積を RTP3 の IHC スコア 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 500 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 RTP3 陽性細胞の割合 (%) を算出、さらに focal に染色されている部位の染色強度を 0-3 の間で評価を行い (図 1)、両者の積を IHC スコア とした。なおすべての Count 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。

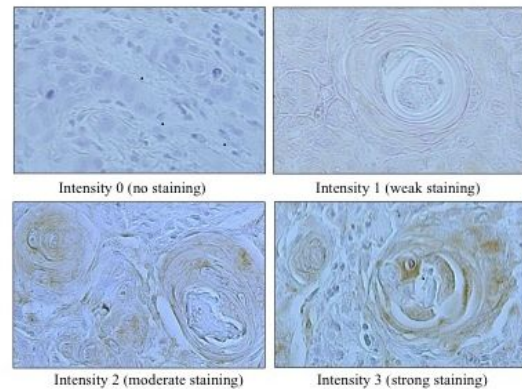


図 1 RTP3 の免疫組織染色像

細胞質の褐色の程度により染色強度を 0-3 の 4 段階に分類し、染色が認められないものが 0、軽度を 1、中等度を 2、高度を 3 とした。

(9) 統計的解析法

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、腫瘍細胞における RTP3 の発現と治療効果あるいは転帰との関係については Mann-Whitney の U 検定によって統計処理を行った。なおそれぞれ 5% 以下を有意と評価した。

4. 研究成果

(1) DOC 耐性ヒト口腔扁平上皮癌細胞株の DOC に対する耐性

DOC に対する耐性レベルを MTT assay を用いて 50% 阻害濃度 (IC50) で評価したところ、HSC2/DOC は HSC2 と比較して 133.3 倍、HSC3/DOC は HSC3 と比較して 66.7 倍、HSC4/DOC は HSC4 と比較して 93.3 倍の耐性レベルを示した (図 2)。

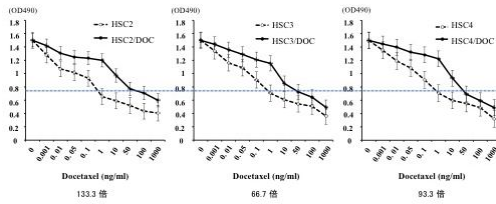


図2 ヒト口腔扁平上皮癌細胞株およびDOC耐性ヒト口腔扁平上皮癌細胞株に対するDOCの細胞増殖抑制効果
HSC2/DOCはHSC2と比較して133.3倍、HSC3/DOCはHSC3と比較して66.7倍、HSC4/DOCはHSC4と比較して93.3倍のDOCに対する耐性レベルを示した。

(2) DOC 耐性ヒト口腔扁平上皮癌細胞株の形態学的変化

DOC 耐性ヒト口腔扁平上皮癌細胞株 HSC2/DOC 細胞、HSC3/DOC 細胞、HSC4/DOC 細胞をそれぞれの親株 HSC2 細胞、HSC3 細胞、HSC4 細胞を顕微鏡で観察したところ、親株は敷石状に類円形を呈しているのに対して、DOC 耐性ヒト口腔扁平上皮癌細胞株は紡錘形を呈していた (図3)。

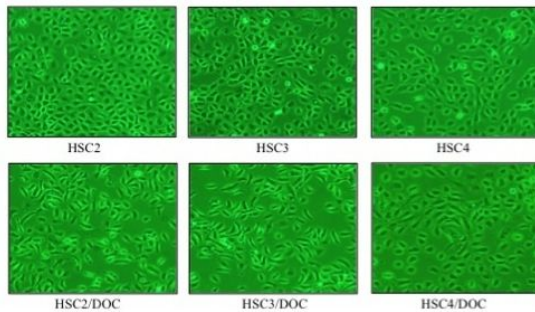
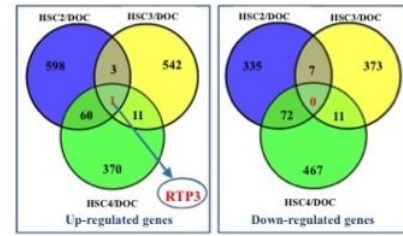


図3 DOC 耐性ヒト口腔扁平上皮癌細胞株の形態学的変化
親株は敷石状に類円形を呈しているのに対して、DOC耐性ヒト口腔扁平上皮癌細胞株は紡錘形を呈した。

(3) マイクロアレイ解析による DOC 耐性因子の検索

HSC2 細胞、HSC3 細胞、HSC4 細胞、HSC2/DOC 細胞、HSC3/DOC 細胞、HSC4/DOC 細胞の6種類の細胞それぞれから、RNAを抽出し、Agilent Human GE 4 x 44K v2 Microarray を用いて遺伝子シグナルを検索したところ、HSC2 と HSC2/DOC 間では耐性株で 662 遺伝子が発現増強し、414 遺伝子が発現低下した。同様に、HSC3 と HSC3/DOC 間では耐性株で 557 遺伝子が発現増強し、391 遺伝子が発現低下し、さらに HSC4 と HSC4/DOC 間では耐性株で 442 遺伝子が発現増強し、550 遺伝子が発現低下した。なお、3つの細胞株に共通して耐性株で発現増強したのは、RTP3のみであり、これがDOC耐性に関わる候補因子として同定された。なお RTP3 遺伝子発現レベルは、HSC2 と HSC2/DOC 間では耐性株で 6.231 倍発現増強し、HSC3 と HSC3/DOC 間では耐性株で 2.258 倍発現増強し、HSC4 と HSC4/DOC 間では耐性株で 3.939 倍発現増強していた。次に6つの細胞株における RTP3 の蛋白発現レベルを Western blot 法にて確認したところ、予想通り親株と比較してそれぞれの耐性株において RTP3 蛋白の発現増強を認めた (図4)。



Probe ID	Gene Symbol	HSC2 signal	HSC2/DOC signal	Compare ratio
A_23_P57910	RTP3	5.553953	346.0714	62.31083

Probe ID	Gene Symbol	HSC3 signal	HSC3/DOC signal	Compare ratio
A_23_P57910	RTP3	298.3296	673.7167	2.258297

Probe ID	Gene Symbol	HSC4 signal	HSC4/DOC signal	Compare ratio
A_23_P57910	RTP3	290.758	1145.184	3.938614

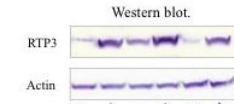


図4 マイクロアレイ解析によるDOC耐性因子の検索と各細胞におけるRTP3の発現

それぞれの親株に対して耐性株で共通して発現増強を示した遺伝子はRTP3のみであり、親株と比較してそれぞれの耐性株においてRTP3蛋白の発現増強を確認できた。

(4) RTP3 発現抑制による DOC 感受性の回復

Silencer®Select siRNA を用いて DOC 耐性ヒト口腔扁平上皮癌細胞株の RTP3 の発現抑制を行ったところ、親株と比較して DOC 耐性ヒト口腔扁平上皮癌細胞株では RTP3 発現は顕著に高発現しており、siRNA を導入するための LFM 処理のみでは RTP3 発現は変化が無く、negative control siRNA の導入でも RTP3 発現の減弱はほとんど認めず、RTP3-siRNA の導入にて RTP3 発現の減弱が認められた (図5)。

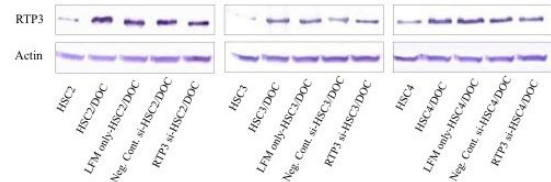


図5 siRNA による RTP3 発現抑制

siRNA 導入後 48 時間の時点で Western blot 法を用いて RTP3 発現を検索したところ、LFM 処理のみでは RTP3 発現は変化が無く、negative control siRNA の導入でも RTP3 発現の減弱はほとんど認めず、RTP3-siRNA の導入にて RTP3 発現の減弱が認められた。

次にこれらの細胞を 0.01-10 ng/ml の DOC で処理し、MTT assay を行ったところ、それぞれ親株と比較して、DOC 耐性ヒト口腔扁平上皮癌細胞、LFM 処理 DOC 耐性ヒト口腔扁平上皮癌細胞、negative control siRNA の導入 DOC 耐性ヒト口腔扁平上皮癌細胞では有意に生細胞数が高く細胞増殖抑制効果が阻害され、RTP3-siRNA の導入 DOC 耐性ヒト口腔扁平上皮癌細胞のみ、親株と有意差を認めず、細胞増殖抑制効果が回復した (図6)。

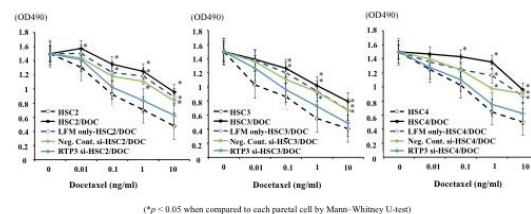


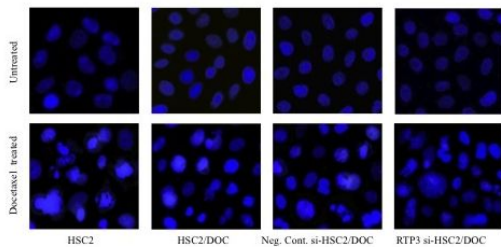
図6 RTP3 発現抑制による DOC の細胞増殖抑制効果の回復

RTP3-siRNA の導入 DOC 耐性ヒト口腔扁平上皮癌細胞を

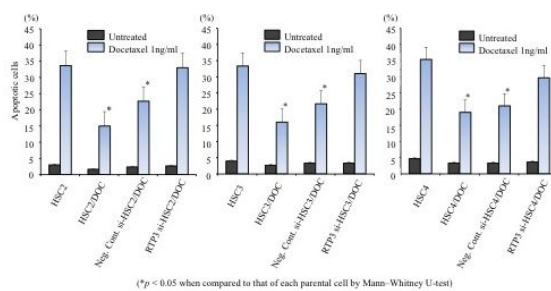
0.01-10 ng/ml の DOC で処理し、MTT assay を行ったところ、DOC による細胞増殖抑制効果が回復した。

さらにこれらの細胞を 1 ng/ml の DOC で処理し、Hoechst 染色を行い、アポトーシス惹起の有無を検索したところ、それぞれ未処理対照ではアポトーシスがほとんど惹起されず、親株では顕著に核の断裂や凝集が認められ、30~35%程度の細胞にアポトーシスが惹起されたのに対して、DOC 耐性ヒト口腔扁平上皮癌細胞や negative control siRNA の導入 DOC 耐性ヒト口腔扁平上皮癌細胞では核の断裂や凝集を示す細胞が有意に減少し、アポトーシスが抑制され、さらに RTP3-siRNA の導入 DOC 耐性ヒト口腔扁平上皮癌細胞では核の断裂や凝集を示す細胞数が増加し、アポトーシスの惹起を認めた(図 7A, 7B)。なお DOC 耐性ヒト口腔扁平上皮癌細胞や negative control siRNA の導入 DOC 耐性ヒト口腔扁平上皮癌細胞と比較して RTP3-siRNA の導入 DOC 耐性ヒト口腔扁平上皮癌細胞では、Caspase-3 の発現減弱あるいは Cleaved Caspase-3 の発現増強を認めた。すなわち、DOC 耐性ヒト口腔扁平上皮癌細胞に対する RTP3-siRNA の導入により、Caspase-3 を介したアポトーシスが惹起されるようになり、DOC 耐性が解除され DOC 感受性が回復した(図 7C)。

(A)



(B)



(C)

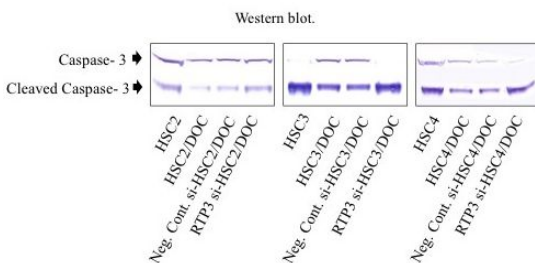


図 7 RTP3 発現抑制による DOC のアポトーシス誘導効果の回復

(A) RTP3-siRNA の導入 DOC 耐性ヒト口腔扁平上皮癌細胞を 1 ng/ml の DOC で処理し、Hoechst 染色を行ったところ、

核の断裂や凝集を示す細胞数が増加し、DOC によるアポトーシス誘導効果が回復した。

(B) 未処理対照ではアポトーシスを認めず、親株ではアポトーシスが惹起されたのに対して、DOC 耐性ヒト口腔扁平上皮癌細胞や negative control siRNA の導入 DOC 耐性ヒト口腔扁平上皮癌細胞ではアポトーシスが抑制された。

(C) RTP3-siRNA の導入 DOC 耐性ヒト口腔扁平上皮癌細胞では、Caspase-3 の発現減弱あるいは Cleaved Caspase-3 の発現増強を認めた。

(5) RTP3 発現の治療効果および転帰への影響
腫瘍細胞における RTP3 発現と治療効果との関係を検索するために、40 症例を治療効果が認められた CR+PR 群 (36 例) と治療効果が認められなかった SD 群 (4 例) の 2 群に分け、それぞれの IHC スコアを算出し比較検討を行った。CR+PR 群の IHC スコアは 32.0 ± 36.2 、SD 群の IHC スコアは 90.0 ± 25.8 であり、SD 群が有意に高値を示した(図 8)。

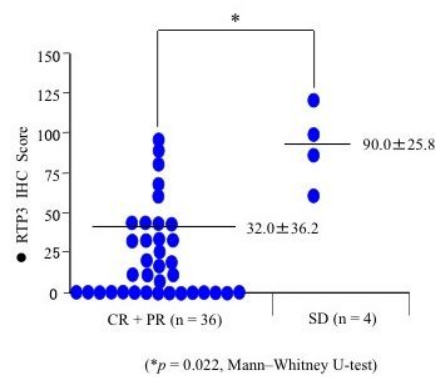


図 8 RTP3 発現の治療効果への影響

腫瘍細胞における RTP3 発現の IHC スコアは CR+PR 群で 32.0 ± 36.2 、SD 群で 90.0 ± 25.8 であり、SD 群で有意に高値を示した。

また腫瘍細胞における RTP3 発現と転帰との関係を検索するために、40 症例を 5 年生存群 (37 例) 死亡群 (3 例) の 2 群に分け、それぞれの IHC スコアを算出し比較検討を行ったところ、5 年生存群の IHC スコアは 24.5 ± 30.0 、死亡群の IHC スコアは 93.3 ± 30.6 であり、死亡群が有意に高値を示した(図 9)。

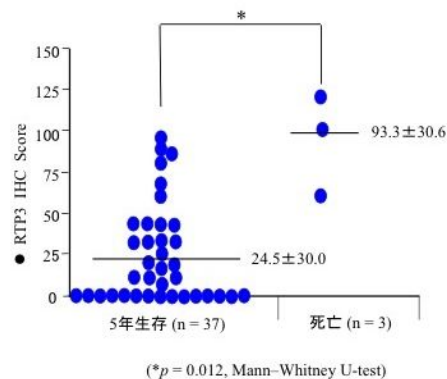


図 9 RTP3 発現の転帰への影響

腫瘍細胞における RTP3 発現の IHC スコアは 5 年生存群で 24.5 ± 30.0 、死亡群で 93.3 ± 30.6 であり、死亡群で有意に高値を示した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 6 件)

Harada K, Ferdous T, Horinaga D, Uchida K, Mano T, Mishima K, Park S, Hanazawa H, Takahashi S, Okita A, Fukunaga M, Maruta J, Kami N, Shibuya K, Ueyama Y. Efficacy of elemental diet on prevention for chemoradiotherapy-induced oral mucositis in patients with oral squamous cell carcinoma. *Support Care Cancer*. 2016 査読有り Feb;24(2):953-959. doi:10.1007/s00520-015-2866-7.

Harada K, Ferdous T, Harada T, Ueyama Y. High expression of stathmin 1 is a strong prognostic marker in oral squamous cell carcinoma patients treated by docetaxel-containing regimens. *Clin Exp Med*. 査読有り 2015 Nov 21 1-6.

Harada K, Harada T, Ferdous T, Takenawa T, Ueyama Y. Osteogenic cell fractions isolated from mouse tongue muscle. *Mol Med Rep*. 査読有り 2015 Jul;12(1):31-36. doi: 10.3892/mmr.2015.3350.

Harada K, Ferdous T, Kobayashi H, Ueyama Y. Paclitaxel in combination with cetuximab exerts antitumor effect by suppressing NF- κ B activity in human oral squamous cell carcinoma cell lines. *Int J Oncol*. 査読有り 2014 Dec;45(6):2439-2445. doi: 10.3892/ijo.2014.2655.

Harada K, Ferdous T, Ueyama Y. Establishment of 5-fluorouracil-resistant oral squamous cell carcinoma cell lines with epithelial to mesenchymal transition changes. *Int J Oncol*. 査読有り 2014 Apr;44(4):1302-1308. doi:10.3892/ijo.2014.2270.

Ferdous T, Harada K, Kin T, Harada T, Ueyama Y. Efficacy of schedule-dependent metronomic S-1 chemotherapy in human oral squamous cell carcinoma cells. *Int J Oncol*. 査読有り 2013 Jul;43(1):271-279. doi: 10.3892/ijo.2013.1950. Epub 2013 May 20.

〔学会発表〕(計 6 件)

Ferdous T, et al. Metformin in combination with 5-fluorouracil suppresses tumor growth by inhibiting Warburg effect in human oral squamous cell carcinoma cells. International Symposium of the cancer research center of Lyon (CRCL), 21-23 September 2015, Lyon, France.

Harada K, et al. Elemental diet accelerates the recovery from oral mucositis and dermatitis induced by 5-fluorouracil through the induction of fibroblast growth factor 2. 37th ESPEN Congress, 5-8 September 2015, Lisbon, Portugal.

原田 耕志 他、口腔扁平上皮癌における RTP3 発現の Docetaxel 耐性ならびに予後への関与、第 13 回中四国口腔癌研究会 学術講演会、2014 年 10 月 24 日、ホテルグランドパレス徳島(徳島県・徳島市)

Harada K, et al. Establishment of Induced Cancer Stem Cells by Transfection of a Tongue Cancer Cell Line with Yamanaka's Factor. The EACMFS, 23-26 September 2014, Prague Congress Center, Prague (Czech republic)

Ferdous T, et al. Identification of docetaxel-resistance related genes in oral squamous cell carcinoma. The 96th AAOMS, 8-13 September 2014, Hawaii Convention Center, Honolulu, U.S.A.

Harada K, et al Establishment of 5-fluorouracil-resistant oral squamous cell carcinoma cell lines and their cancer stem cell like characteristics. 21st ICOMS, 21-24 October 2013, Barcelona, Spain.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

フェルドウス タランヌム (FERDOUS, Tarannum)

山口大学・医学部附属病院・学術研究員

研究者番号：70647932