

2017年（平成29年）4月

～

2018年（平成30年）3月

論文・学会発表 業績集

山口大学大学院医学系研究科

歯科口腔外科学講座

2017年4月～2018年3月 論文

1. Koji Harada, Tarannum Ferdous, Toyoko Harada, Takanori Takenawa, Yoshiya Ueyama. Gimeracil enhances the antitumor effect of cisplatin in oral squamous cell carcinoma cells in vitro and in vivo. *Cancer Lett* 14, 3349-3356, 2017
2. Koji Harada, Tarannum Ferdous, Hiroaki Kobayashi, Yoshiya Ueyama. Elemental diet accelerates the Recovery from oral mucositis and dermatitis induced by 5-Fluorouracil through the induction of fibroblast growth factor 2. *Integr Cancer Ther* 2017
3. Koji Harada, Tarannum Ferdous, Yoshiya Ueyama. Therapeutic strategies with oral fluoropyrimidine anticancer agent, S-1 against oral cancer. *Jpn Dent Sci Rev* 53, 61-77, 2017
4. Hirotugu Umeda, Takamitsu Mano, Koji Harada, Tarannum Ferdous, Yoshiya Ueyama. Appearance of cell-adhesion factor in osteoblast proliferation and differentiation of apatite coating titanium by blast coating method. *J Mater Sci Mater Med* 28, 112, 2017
5. Koji Harada, Takanori Takenawa, Tarannum Ferdous, Yasuhiro Kuramitsu, Yoshiya Ueyama. Calreticulin is a novel independent prognostic factor for oral squamous cell carcinoma. *Cancer Lett* 13, 4857-4862, 2017
6. Koji Harada, Tarannum Ferdous, Toyoko Harada, Yoshiya Ueyama. High expression of stathmin 1 is a strong prognostic marker in oral squamous cell carcinoma patients treated by docetaxel-containing regimens. *Clin Exp Med* 17, 45-50, 2017
7. Sento S, Kitamura N, Yamamoto T, Nakashiro K, Hamakawa H, Ibaragi S, Sasaki A, Takamaru N, Miyamoto Y, Kodani I, Ryoike K, Mishima K, Ueyama Y. Palonosetron prevents highly emetogenic chemotherapy-induced nausea and vomiting in oral cancer patients. *Anticancer Res* 37(12); 6977-6981, 2017
8. Azusa Nakashima, Hiroyuki Nakano, Tomohiro Yamada, Kazuya Inoue, Goro Sugiyama, Wataru Kumamaru, Yasumichi Nakajima, Tomoki Sumida, Takeshi Yokoyama, Katsuaki Mishima, Yoshihide Mori. The

- relationship between lateral displacement of the mandible and scoliosis. *Oral Maxillofac Surg* 21(1); 59-63, 2017
9. Asuka Nakano, Katsuaki Mishima, Mami Shiraishi, Hirotsugu Umeda, Hiroyuki Nakano, Yoshiya Ueyama. Quantitative analysis of velopharyngeal movement by applying principal component analysis to range images produced by a three-dimensional endoscope. *Dent J* 5; 14, 2017
 10. Koji Harada, Tarannum Ferdous, Yoshiya Ueyama. PD-L1 expression in malignant salivary gland tumors. *BMC Cancer* 18; 156, 2018
 11. Ryota Yamanouchi, Koji Harada, Tarannum Ferdous, Yoshiya Ueyama. Low carbonyl reductase 1 expression is associated with poor prognosis in patients with oral squamous cell carcinoma. *Mol Clin Oncol* 8(3); 400-406, 2018
 12. Keishi Adachi, Yosuke Kano, Tomohiko Nagai, Namiko Okuyama, Yukimi Sakoda, Koji Tamada. IL-7 and CCL19 expression in CAR-T cells improves immune cell infiltration and CAR-T cell survival in the tumor. *Nature Biotechnology* 36; 346-351, 2018
 13. 内田堅一郎, 河井由衣, 上山吉哉. 重度肥満を合併した進行下顎歯肉癌の周術期に脂肪切除術を併用した気管切開術を用いて気道管理を行った1例. *日口腫瘍会誌* 29, 135-140, 2017
 14. 三島克章, 上山吉哉. 口腔内の発赤と疼痛を伴う病変. *デンタルダイヤモンド* 42(1); 15-16, 2017
 15. 白石麻美, 三島克章, 梅田浩嗣, 上山吉哉. 当科における過去10年間の口唇・口蓋裂一次症例の臨床統計的検討. *山口医学* 66(3); 169-174, 2017
 16. 堀永大樹, 真野隆充, 内田堅一郎, 原田耕志, 梅田浩嗣, 岡藤正樹, 三島克章, 上山吉哉. 高線量率イリジウム線源を用いた組織内小線源治療による舌癌治療の検討. *山口医学* 66(4); 211-217, 2017
 17. 坪井長裕, 内田堅一郎, 藤井貴寛, 竹縄隆徳, 宮本寿太郎, 上山吉哉. 当科における薬剤関連顎骨壊死に関する臨床検討. *日口外誌*. 63; 645-652, 2017

2017年4月～2018年3月 発表

1. 原田耕志. 口腔癌における免疫チェックポイント分子の発現とニボルマブの効果予測. 第71回日本口腔科学会総会 2017.4.26-28 ひめぎんホール(愛媛)
2. 三島克章, 白石麻美, 梅田浩嗣, 上山吉哉. 当科における過去10年間の口唇・口蓋裂一次症例の臨床統計的検討. 第71回日本口腔科学会総会 2017.4.26-28 ひめぎんホール (愛媛)
3. 堀永大樹, 内田堅一郎, 原田耕志, 眞野隆充, 三島克章, 上山吉哉. 皮膚筋炎の発症を契機に下顎歯肉癌再発が発見された1例. 第71回日本口腔科学会総会 2017.4.26-28 ひめぎんホール (愛媛)
4. 原田耕志, 加藤芳明, 堀永大樹, 内田堅一郎, 眞野隆充, 三島克章. 成分栄養剤エレンタール®の口内炎への直接作用の可能性. 第46回日本口腔外科学会中国・四国地方部会 2017.5.27 YIC スタジオ (山口)
5. 三島克章. 睡眠時無呼吸に対する歯科からのアプローチ. 平成29年度宇部歯科医師会学術研修会 2017.6.22 宇部市歯科医師会館 (宇部)
6. 安田光佑, 中野旬之, 井上和也, 住田知樹, 山田朋弘, 三島克章, 森悦秀. 新しい顔面3次元形状計測法の開発. 第62回日本口腔外科学会総会・学術大会 2017.10.20-22 国立京都国際会館 (京都)
7. 三島克章, 白石麻美, 梅田浩嗣, 岡山美穂. 第VIIと第X因子活性低下を伴う13q欠失症候群患者の口唇口蓋裂治療経験. 第62回日本口腔外科学会総会・学術大会 2017.10.20-22 国立京都国際会館 (京都)
8. 内田堅一郎, 竹縄隆徳, 上山吉哉. 口腔扁平上皮癌における11q13.3領域増幅の分子細胞遺伝学的意義に関する検討. 第62回日本口腔外科学会総会・学術大会 2017.10.20-22 国立京都国際会館 (京都)
9. 林英子, 山本美幸, 三島克章. 当歯科で行っている鼻咽腔閉鎖不全に関する専門外来について—5年間の治療経験—. 第34回日本障害者歯科学会総

会 2017.10.27-29 福岡国際会議場（福岡）

10. 清水香織, 狩野洋輔, 内田堅一郎, 三島克章. 初診記録からみるう蝕発症の実態. 第34回日本障害者歯科学会総会 2017.10.27-29 福岡国際会議場（福岡）
11. 加藤芳明, 三島克章. 当科における睡眠時無呼吸症候群患者への口腔内装置使用による効果の調査研究. 第16回日本睡眠歯科学会総会・学術集会 2017.11.3-4 山口県岩国国際観光ホテル
12. 鈴木怜, 内田堅一郎, 三島克章. Numb chin syndrome が初発症状であった ALK 陽性肺腺癌の1例. 第65回 NPO 法人日本口腔科学会中国・四国地方部会 2017.11.11 高知市文化プラザ「かるぼーと」（高知）
13. 三島克章. 山口大学医学部附属病院における口腔機能管理の実態. 口腔機能管理研修会 2018.1.16 山口県歯科医師会館（山口）
14. 三島克章. 口腔・顎・顔面の形態と機能の計測法の開発と臨床応用. 日本歯科先端技術研究所 2017 年度中国・四国地区会 2018.2.18 日本歯科先端技術研究所 宇部実験施設（宇部）
15. 三島克章. 内視鏡を用いた鼻咽腔運動の計測技術. 医療現場からのニーズ・シーズ発表会 2018.3.1 山口大学医学部霜仁会館（宇部）

◆ 獲得科学研究費 ◆

*** 研究代表者として獲得した研究 ***

代表者、研究分担者、「課題名」課題番号、期間、研究種目、総配分額、研究概要

1. 内田 堅一郎、竹縄 隆徳

「口腔扁平上皮癌における MYEOV 遺伝子の機能解析」、15K11291、2015-2017、基盤研究(C)、4,810,000 円

口腔扁平上皮癌では、比較的狭い染色体領域の著しいコピー数の増加である、増幅と呼ばれる染色体異常が 11 番染色体に高頻度に生じる。われわれは、増幅が生じる領域にコードされている遺伝子のなかで、MYEOV 遺伝子が口腔扁平上皮癌で高発現していることを発見した。MYEOV 遺伝子の増幅は他の癌腫でも報告されているが、その役割は不明である。本研究では、MYEOV 遺伝子と関連する遺伝子を同定し MYEOV 遺伝子との関わりを明らかにする。また、MYEOV 遺伝子の口腔扁平上皮癌の発生や進展過程における役割を明らかにする。具体的には口腔扁平上皮癌細胞に、MYEOV 遺伝子の Knock down を行い、コントロールと Knock down を行った細胞における遺伝子の発現パターンを RNA シークエンシング法で検討する。さらに、得られた結果をもとにパスウェイ解析を行い、細胞シグナル伝達における MYEOV の役割を検索する。MYEOV 分子と複合体を形成している分子を共免疫沈降にて回収し、二次元電気泳動および MALDI-TOF-MS を用いて同定する。MYEOV と関連すると思われる分子に関しては、細胞株および臨床検体のパラフィンブロックを用いて、Western blotting、Real time PCR や免疫染色等の分子細胞遺伝学的手法を用いて検討を行い、MYEOV の発現との関係を明らかにする。さらに、RNA 干渉法および遺伝子発現ベクターを用いた遺伝子発現改変技術を応用して、MYEOV 遺伝子および関連遺伝子の発現変化と細胞の Phenotype の変化を検討することにより、MYEOV の生物学的役割を明らかにする。

2. 原田 耕志

「mTOR 阻害に着目した老化防止と健康寿命延長につながる新規口腔癌治療法の開発」、15K11292、2015-2017、基盤研究(C)、4,810,000 円

各種口腔癌細胞に対する mTOR、p-mTOR および mTORC1 の発現を Western blot.にて検索したところ、それぞれ、SCC25 では顕著に発現が高く、HSC4 は

高発現、HSC2、HSC3、Ca9-22 は中等度発現、SCC4 と SAS はやや低発現を示した。次に各種 mTOR 阻害剤による増殖抑制効果を検索したところ、ラパマイシン、テムシロリムス、エベロリムスともに、m-TOR、p-mTOR および mTORC1 発現が高発現の細胞程、低濃度の mTOR 阻害剤に感受性を示した。すなわち SAS や SCC4 ではラパマイシン $1 \mu\text{g/ml}$ 以上の濃度で増殖抑制効果が認められたのに対して、SCC25 や HSC4 では 10ng/ml 以上の濃度で増殖抑制効果が確認できた。また、エベロリムスの場合、IC50 は、SCC25 では約 1100ng/ml 、HSC4 では約 17ng/ml であった。一方、5-FU、シスプラチン(CDDP)、ドセタキセル(DOC)、パクリタキセル(PTX)、セツキシマブ(C-mab)、放射線(RT)の増殖抑制効果と mTOR、p-mTOR ならびに mTORC1 の発現の間には明らかな相関を認めなかった。そこで、ラパマイシン、テムシロリムス、エベロリムスの何れか一つと、5-FU、CDDP、DOC、PTX、C-mab、RT の何れか一つとの併用処理を行ったところ、それぞれ相加効果程度以上の増殖抑制効果を認めたが、mTOR 阻害剤と C-mab との併用も効果が認められ、この際、HaCat や線維芽細胞への増殖抑制効果が最も少なかった。なお口腔扁平上皮癌患者における mTOR、p-mTOR ならびに mTORC1 の発現は正常粘膜部に比較して腫瘍細胞で検出され、進展症例や頸部転移症例で有意に p-mTOR の発現が高かったため、mTOR 阻害剤と既存の化学療法剤等との併用療法により効果的な治療法が開発できる可能性が示唆された。現在、ラパマイシンと 5-FU との併用療法を用いて担癌ヌードマウスを治療しており、顕著な抗腫瘍効果を確認できた。

3. Tarannum Ferdous

「抗癌剤耐性口腔扁平上皮癌細胞に対する免疫チェックポイント阻害剤併用療法の開発」、16K20581、2016-2018、若手研究(B)、4,160,000 円

複数の癌種において免疫チェックポイント阻害薬の有効性が明らかにされてきており、その先駆である抗 PD-1 抗体ニボルマブの単剤療法は、プラチナベース不応の進行再発転移性頭頸部扁平上皮癌を対象とした第Ⅲ相試験において、ドセタキセル、メトトレキサート、セツキシマブそれぞれの単剤療法よりも生存期間を延長させた(CheckMate-141)。上記結果からニボルマブはまず単剤療法として認可されるであろうが、既存の抗癌剤が腫瘍に対する免疫応答を賦活化させることが知られているため、抗 PD-1 抗体と抗癌剤との併用療法の可能性も検討すべきである。またニボルマブは、PD-L1 陽性腫瘍(1% $<$)、CD8 $+$ T 細胞浸潤、体細胞変異量、喫煙者に有効性が高いとの報告がある。そこで口腔癌における免疫チェックポイント分子の発現と臨床病理学的諸因子との関連性を検索し、さらに動物モデルを用いて抗 PD-1 抗体と各種抗癌剤との併用療法を行い、ニボ

ルマブの効果増強機構を検討した。その結果、口腔癌(扁平上皮癌 113 例、唾液腺癌 47 例)の治療前生検組織における PD-L1 の発現は、高度な CD8+T 細胞浸潤例、再発例、遠隔転移例、喫煙者において有意に高かった。次にマウス扁平上皮癌由来細胞株 SCCVII を Balb/c ノードマウスおよび C3H/HeN に SCCVII を皮下接種し、固形腫瘍を生着させた 7 日後に、抗癌剤(5-FU またはシスプラチン)単剤療法とマウス抗 PD-1 抗体の併用療法を施行した。抗癌剤、抗 PD-1 抗体の単剤療法は抗腫瘍効果を示し、両者の併用によりアポトーシスの増強を伴う顕著な抗腫瘍効果を認めた。この抗 PD-1 抗体の抗腫瘍効果は Balb/c ノードマウスでは観察されず、T 細胞依存性であった。また末梢リンパ組織及び腫瘍部の IFN- γ 産生 T 細胞を検索したところ、抗 PD-1 抗体投与により腫瘍局所への IFN- γ 産生 T 細胞の集積を認めた。以上の結果から、抗癌剤と免疫チェックポイント阻害剤の顕著な併用効果が期待される。

4. 梅田 浩嗣

「舌筋由来幹細胞と bioactive scaffold を用いた新規骨再生法の開発」、
90610618、2015-2018、若手研究(B)、4,030,000 円

Addgene 社からマウス Nanog 遺伝子発現ベクター(pPyCAG-Nanog-IP)を購入し、トランスフォーメーションを行い、大量培養し精製後、このプラスミドベクターを、リポフェクタミンを用いて、舌筋由来 Sca-1 陽性細胞(MTDSC)に遺伝子導入し、上記ベクターの Selection marker である Puromycin を用いて stable clone を作製できた。このトランスフェクタント(MTDSC-Nanog)を親株である MTDSC および空ベクターを導入した MTDSC-puro と細胞増殖能および骨分化能に関して比較検討した。その結果、親株 MTDSC、空ベクターを導入した MTDSC-puro、MTDSC-Nanog は増殖能に関しては有意差を認めなかった。しかしながら、MTDSC においては Alizarin red 染色および Von Kossa 染色にて観察される石灰化細胞外基質の形成は 14 日目以降に確認され、空ベクターを導入した MTDSC-puro においても同様に 14 日目以降に確認できたが、MTDSC-Nanog では 10 日目以降に石灰化細胞外基質の形成が認められた。気孔性炭酸アパタイトフォームの作製も進んでいる