

令和 2 年 6 月 7 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K11245

研究課題名(和文) 癌幹細胞維持機構とEMT(上皮間葉転換)を同時標的とする頭頸部癌転移治療の研究

研究課題名(英文) Basic study aiming at anti-metastatic therapy that targets both cancer stem-like cell property and EMT (epithelial to mesenchymal transition) in head and neck cancer

研究代表者

今西 順久 (IMANISHI, YORIHISA)

慶應義塾大学・医学部(信濃町)・講師(非常勤)

研究者番号：80255538

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究より次の成果を得た。1) Flt-4発現頭頸部癌細胞にVEGF-Cの癌細胞自身に対するautocrine機構が存在し、CNTN-1およびVEGF-Cの発現亢進による細胞増殖能・遊走能の制御を介して頸部リンパ節転移を含めた癌の進行に寄与していると考えられた。2) 咽頭癌細胞において、Cox2のみならずその下流のEP2の選択的阻害が細胞増殖能・遊走能の抑制を導くEMTの反転(即ちMETの誘導)を介した抗腫瘍効果を発揮する可能性が示唆された。3) 咽頭癌細胞において、HIF-1の選択的阻害は幹細胞能およびEMTの抑制を介した抗腫瘍効果を有する可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

頭頸部癌における治療成績向上の最大の障壁はその制御困難な転移にある。本研究の結果は、癌転移と薬剤抵抗性に関わるEMTと幹細胞能を同時誘導する分子機構の一端を明らかにし、その関連分子を指標とする転移リスク評価の有用性、およびそれらを標的とする治療の有効性を示唆するものであり、癌診療に新たな戦略を導く可能性が期待される。

研究成果の概要(英文)：Our study demonstrated the following results: 1) Flt-4-expressing HNSCC cells possess their own VEGF-C/Flt-4 autocrine mechanism that enhances tumor cell proliferation and motility via upregulating the expression of VEGF-C itself and CNTN-1, thereby contributing to cancer progression including lymph node metastasis. 2) In pharyngeal cancer cells, selective inhibition of EP2, as well as that of Cox2, can exert anti-metastatic effects via EMT reversal (i.e., by inducing MET) that attenuates cell proliferation and migration. 3) Selective HIF-1 inhibition may lead to anti-metastatic effects by suppressing both stemness property and EMT in pharyngeal cancer cells.

研究分野：医歯薬学

キーワード：頭頸部扁平上皮癌 転移 EMT(上皮間葉転換) 幹細胞能 Flt-4 VEGF-C Cox-2 EP2

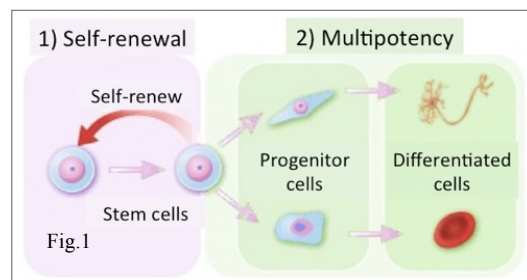
1. 研究開始当初の背景

(1) 頭頸部癌治療の最大障壁である転移

頭頸部扁平上皮癌（HNSCC）は統計上世界で 560,000 人/年以上の新患者を認める罹患率第 6 位のがんであるが、近年の集学的治療の進歩にも拘わらずその治療成績は 30 年以上に亘り向上がみられない。その最大の要因の一つは制御困難な転移にある。従って転移の分子機構のさらなる解明は、一次治療後の後発性転移のリスク評価と予防、および転移に対する有効な標的治療の開発を考えるうえで、臨床現場の視点から極めて重要な課題である。

(2) 転移における EMT と幹細胞能の関与

癌が転移を成立させるイベントは多くの点で EMT（epithelial to mesenchymal transition：上皮間葉転換：上皮細胞が、細胞間接着の喪失と細胞骨格の再構築を介して、間葉細胞の性質を獲得する現象）に類似しており、上皮性癌細胞における EMT はその形態変化に伴う転移能の獲得を意味している。自己複製能と多分化能を有する癌幹細胞(CSC, Fig.1)は、腫瘍細胞の発生と維持のみならず、その悪性度に関わる薬剤耐性や転移能を介して、治療抵抗性や治療後再発に寄与していると考えられる。興味深いことに近年、EMT と幹細胞能の深い共通性を示唆する報告が重ねられているが、EMT と幹細胞能を同時誘導する分子機構の詳細は HNSCC を含めまだ明らかにされていない。



(3) これまでの研究結果

①頭頸部癌における EMT および幹細胞能のマーカー分子発現と癌転移

我々は HNSCC 細胞において、転写因子 Oct3/4 および Nanog が幹細胞マーカーの候補分子であり、細胞遊走能・浸潤能の亢進に寄与している可能性、および Oct3/4 の発現亢進は、細胞接着因子 E-cadherin (E-cad) の発現減弱と E-cad の転写抑制因子である SIP1 の発現亢進とともに、stage I-II 舌癌部分切除症例における後発性頸部リンパ節転移(delayed neck metastasis: DNМ)の独立予測因子であることを報告した。しかしながら幹細胞マーカー分子が転移に寄与する分子機構、および EMT との相互関係はまだ明らかでない。

②Cox2 選択的阻害による MET（間葉上皮転換）の誘導（=EMT の抑制）

PGE₂ 合成酵素である cyclooxygenase-2 (Cox2)はその多彩な作用を介して癌の発生と進行に寄与しており、その選択的阻害による抗腫瘍効果が期待されている。我々は舌癌細胞における選択的 Cox2 阻害は E-cad の転写抑制因子(snail, SIP1, twist)の発現抑制を介して MET を誘導（EMT を抑制）すること、臨床検体の検討から Cox2 発現亢進と E-cad 発現減弱が舌癌の頸部 LN 転移に深く関与している可能性を報告した。しかしながら Cox2 の下流シグナルを標的とする、より選択的な阻害の効果は報告されていない。

③癌細胞自身の Flt-4 の発現と VEGF-C オートクリン機構

腫瘍細胞由来のリンパ管新生因子 VEGF-C は従来、リンパ管内皮細胞（LEC）特異的に発現するとされる受容体 Flt-4 を発現する LEC にパラクリン機構で作用していると考えられていたが、Flt-4 の癌細胞自身における選択的発現と、VEGF-C/Flt-4 のオートクリン機構の存在が指摘されている。我々も Flt-4 が HNSCC 細胞に選択的に発現されること、同発現細胞において Flt-4 の活性化および阻害により、effector 分子として着目した神経細胞接着分子 Contactin-1 (CNTN-1)、Cox2 および VEGF-C 自身の発現が亢進/減弱されることを予備実験にて確認し、VEGF-C/Flt-4 の下流に EMT を含め癌細胞自身の形質変化を誘導する種々のシグナルの存在が示唆された。

2. 研究の目的

本研究の目的は、幹細胞能と EMT を誘導する分子メカニズムを解明することにより、その誘導シグナルに関わる分子標的を制御する新たな抗転移治療および転移予防の戦略を開発する

とともに、転移予測における新規バイオマーカーを確立することにより、HNSCCを含めた癌の治療成績を向上させることである。

3. 研究の方法

- (1) Flt-4 発現 HNSCC 細胞に対する VEGF-C/Flt-4 シグナルの刺激/阻害における、下流 effector 分子と考えられる CNTN-1, Cox2 および VEGF-C 自身の発現変化, および誘導される表現形質の変化について評価した。
- (2) HNSCC 細胞における Cox2/PGE₂/EP2 シグナルの刺激/阻害, および低酸素誘導因子 HIF-1 α の刺激/阻害によって誘導される EMT/MET および幹細胞能を含めた表現形質の変化を評価した。
- (3) HNSCC の臨床検体を用い, 上記関連各分子の癌細胞における発現を免疫組織化学的に評価し, 臨床病理組織学的因子との統計学的相関を検討した。

4. 研究成果

(1) HNSCC における Flt-4 発現と VEGF-C/Flt-4 axis の役割に関する検討
 ①HNSCC 細胞に対する qPCR スクリーニングで認められた選択的 Flt-4 発現は RT-PCR, 免疫蛍光細胞染色(ICC)でも確認された (Fig.2)。Recombinant VEGF-C および Flt-4 選択的 VEGF-C 変異体による Flt-4 activation, 抗 Flt-4 中和抗体および Flt-4 選択的阻害剤による Flt-4 inhibition を行った結果, SAS では CNTN-1 と VEGF-C とともに, 一方

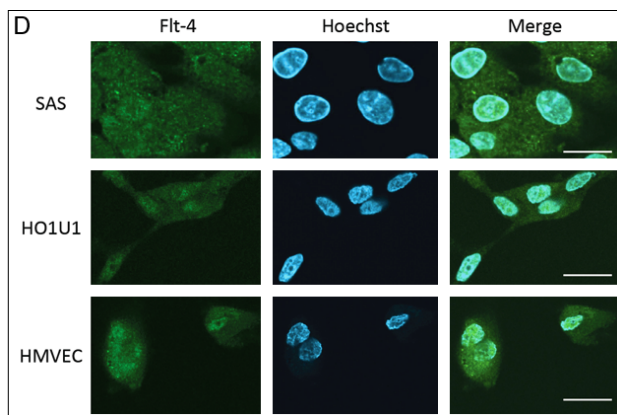


Fig.2: Flt-4 expression in HNSCC cells

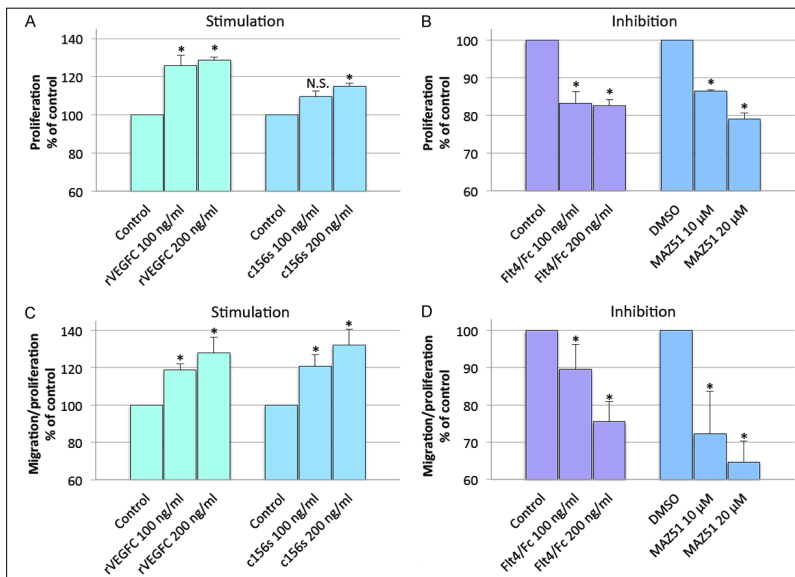


Fig.3: Proliferation and migration activity of SAS cells

HO1U1 では CNTN-1 のみに, 発現亢進と抑制を認めた。SAS に対する *in vitro* proliferation assay および migration assay において, Flt-4 activation/inhibition により細胞増殖能, 遊走能ともに亢進/抑制が認められた (Fig.3)。

以上より, HNSCC においても VEGF-C のパラクリン機構のみならず Flt-4 を介したオートクリン機構が存在し, CNTN-1 および VEGF-C 自身の発現誘導を介して, 各々増殖能

と遊走能を亢進させていると考えられた。

②舌扁平上皮癌臨床検体を用いた免疫組織化学的発現検討の結果, 単変量解析において Flt-4, CNTN-1, VEGF-C 各々の発現はいずれも頸部 LN 転移との間に, また CNTN-1 とリンパ管侵襲・静脈侵襲, VEGF-C と静脈侵襲との間に, 各々有意な相関を認めた。多変量解析の結果, Flt-4 陽性は頸部 LN 転移に関する独立相関因子の一つであった。

以上より, 癌細胞は自身が Flt-4 を発現することで VEGF-C のオートクリン機構も有し,

CNTN-1 および VEGF-C の発現亢進による増殖能・遊走能の亢進を介して、頸部 LN 転移を促進している可能性が示唆された (Fig.4)。

(2) 咽頭癌細胞における選択的 Cox2/EP2 阻害による EMT 抑制効果に関する検討

種々の HNSCC 細胞に対する qPCR スクリーニングにより、E-cad 低発現咽頭扁平上皮癌細胞として BICR6 および FaDu を選別した (Fig.5)。Cox2

および (PGE₂ 受容体である) EP2 に対し celecoxib および PF-04418948 を用い各々の選択的阻害を行った結果、いずれにおいても E-cad 発現回復、E-cad 転写抑制因子および vimentin の発現減弱を認めた。*in vitro* proliferation assay および migration assay の結果、細胞増殖能、

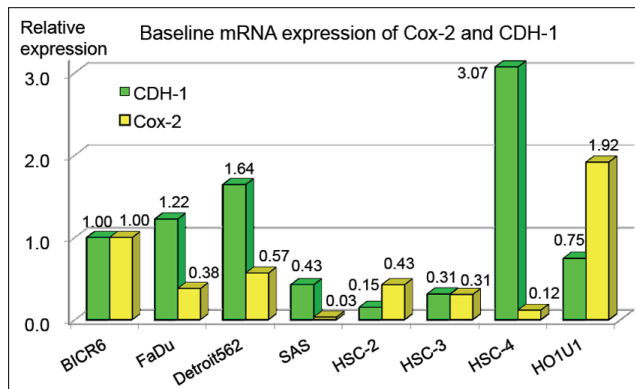


Fig. 5: Baseline mRNA expression levels of Cox-2 and CDH-1

(3) 咽頭癌細胞における HIF-1 α 選択的阻害による抗腫瘍効果の検討

咽頭扁平上皮癌細胞 FaDu および Detroit512 に対し、KC7F2 を用い HIF-1 α の選択的阻害を行った結果、癌幹細胞マーカーである転写因子 Oct3/4 と Nanog, および E-cad 転写抑制因子 twist の発現抑制を認めた。*in vitro* proliferation assay では用量依存的に細胞増殖能が抑制された。

以上より、HIF-1 α の選択的阻害は幹細胞能および EMT の抑制を介した抗腫瘍効果を有する可能性が示唆された。

今後の展望：

(1) VEGF-C/Flt-4 シグナルの effector 分子の可能性のある Cox2 についても評価することにより、同シグナルの EMT および幹細胞能への関与を検討してゆく。また、治療標としての有効性をリンパ管新生抑制作用との相乗効果を含めて評価することが望まれる。

(2) Cox2 および EP2 の選択的阻害による幹細胞能抑制効果についても、薬剤感受性増強を含めた抗腫瘍効果として評価してゆく。また EP2 選択的阻害の MET 誘導を介した治療有効性を *in vivo* モデルおよび臨床レベルで評価する必要がある。

(3) EMT の指標となる E-cad, Cox2 に加え EP2, 幹細胞能指標と考えられる Oct3/4, Nanog, および VEGF-C/Flt-4/CNTN-1 シグナルの各因子について、転移予測バイオマーカーとしての有用性を prospective に評価することが望まれる。

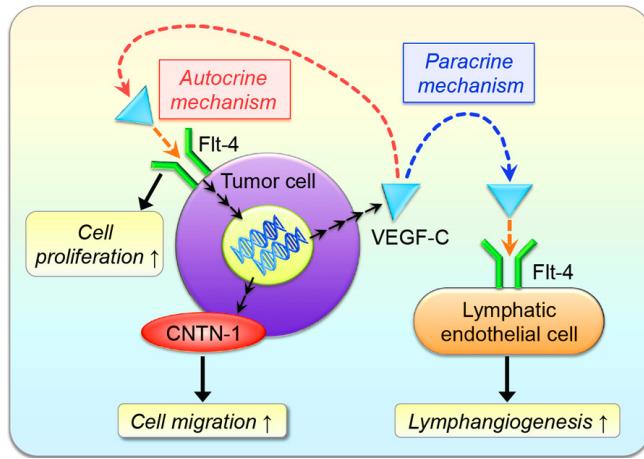


Fig. 4: The VEGF-C/Flt-4 autocrine system

遊走能ともに抑制が認められた。また、下咽頭癌経口切除検体の病理組織学的検討から、E-cadherin 発現低下と Cox2 発現亢進を伴う EMT の頸部リンパ節転移への深い関与が示唆された。

以上より、Cox2 のみならず、その下流の EP2 の選択的阻害が EMT 抑制 (MET 誘導) を介した抗腫瘍効果を発揮する可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 渡部佳弘, 岡本康秀, 今西順久, 池真理, 遠藤理奈子, 竹林亜貴子, 小澤宏之	4. 巻 29
2. 論文標題 両側梨状陥凹同時多発表在癌に対する二期的経口切除	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 頭頸部外科	6. 最初と最後の頁 215-222
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 -
1. 著者名 Shigetomi S, Imanishi Y, Shibata K, Sakai N, Sakamoto K, Fujii R, Habu N, Otsuka K, Sato Y, Watanabe Y, Shimoda M, Kameyama K, Ozawa H, Tomita T, Ogawa K	4. 巻 8
2. 論文標題 VEGF-C/Flt-4 axis in tumor cells contributes to the progression of oral squamous cell carcinoma via upregulating VEGF-C itself and contactin-1 in an autocrine manner	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 American Journal of Cancer Research	6. 最初と最後の頁 2046-2063
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 Shimanuki M, Imanishi Y, Sato Y, Nakahara N, Totsuka D, Sato E, Iguchi S, Sato Y, Soma K, Araki Y, Shigetomi S, Yoshida S, Uno K, Ogawa Y, Tominaga T, Ikari Y, Nagayama J, Endo A, Miura K, Tomioka T, Ozawa H, Ogawa K	4. 巻 9
2. 論文標題 Pretreatment monocyte counts and neutrophil counts predict the risk for febrile neutropenia in patients undergoing TPF chemotherapy for head and neck squamous cell carcinoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 18970-18984
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.24863	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 Imanishi Y, Ozawa H, Sakamoto K, Fujii R, Shigetomi S, Habu N, Otsuka K, Sato Y, Watanabe Y, Sekimizu M, Ito F, Tomita T, and Ogawa K	4. 巻 17
2. 論文標題 Clinical outcomes of transoral videolaryngoscopic surgery for hypopharyngeal and supraglottic cancer	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 BMC Cancer	6. 最初と最後の頁 445
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12885-017-3396-0	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 Sato Y, Imanishi Y, Tomita T, Ozawa H, Sakamoto K, Fujii R, Shigetomi S, Habu N, Otsuka K, Watanabe Y, Sekimizu M, and Ogawa K	4. 巻 40
2. 論文標題 Clinical diagnosis and treatment outcomes for parapharyngeal space schwannomas: A single-institution review of 21 cases	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Head Neck	6. 最初と最後の頁 569-576
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hed.25021	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 -

1. 著者名 Kawakita D, Tada Y, Imanishi Y, Beppu S, Tsukahara K, Kano S, Ozawa H, Okami K, Sato Y, Shimizu A, Sato Y, Fushimi C, Takase S, Okada T, Sato H, Otsuka K, Watanabe Y, Sakai A, Ebisumoto K, Togashi T, Ueki Y, Ota H, Shimura T, Hanazawa T, Murakami S, Nagao T	4. 巻 8
2. 論文標題 Impact of hematological inflammatory markers on clinical outcome in patients with salivary duct carcinoma: a multi-institutional study in Japan	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 1083-91
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1245/s10434-015-5082-2	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 -

〔学会発表〕 計36件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 佐藤陽一郎 今西順久 佐藤えみり 松居祐樹 井口聖名 栗林徹 舟越和人
2. 発表標題 喉頭下咽頭癌における治療前PET検査を用いた予後予測能の検討
3. 学会等名 第120回日本耳鼻咽喉科学会学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 井口聖名 松居祐樹 佐藤えみり 佐藤陽一郎 重富征爾 島貫茉莉江 今西順久
2. 発表標題 中咽頭癌における原発巣SUVmaxの予後予測能の検討
3. 学会等名 第120回日本耳鼻咽喉科学会学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐藤陽一郎 今西順久 佐藤えみり 松居祐樹 井口聖名
2. 発表標題 当院における喉頭癌症例の治療前PET評価について
3. 学会等名 第81回耳鼻咽喉科臨床学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松居祐樹 今西順久 井口聖名 佐藤えみり 中原奈々 佐藤陽一郎 重富征爾 栗林徹 舟越和人
2. 発表標題 下咽頭癌・喉頭声門上癌化学放射線療法施行症例におけるAGR (Albumin-Globulin Ratio)の予後推定能の検討
3. 学会等名 第43回日本頭頸部癌学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 井口聖名 今西順久 松居祐樹 佐藤えみり 佐藤陽一郎 島貫茉莉江 重富征爾 栗林徹 舟越和人
2. 発表標題 p16陽性/陰性中咽頭癌における血液学的炎症および栄養指標の予後予測能の検討
3. 学会等名 第43回日本頭頸部癌学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 渡部佳弘 今西順久 岡本康秀 竹林亜貴子 長谷部夏希 佐藤陽一郎 小澤宏之 小川郁
2. 発表標題 導入化学療法後の経口的咽喉頭癌切除例における治療成績の臨床統計学的検討
3. 学会等名 第43回日本頭頸部癌学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shin Saito, Hiroyuki Ozawa, Yori-hisa Imanishi, Mariko Sekimizu, Yoshihiro Watanabe, Fumihiro Ito, Yuichi Ikari, Nana Nakahara, Kaori Kameyama, and Kaoru Ogawa
2. 発表標題 Cox-2 expression is associated with chemoresistance through cancer stemness property in head and neck squamous cell carcinoma
3. 学会等名 AACR (American Association for Cancer Research) 2018 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 御子柴卓弥 小澤宏之 齋藤真 猪狩雄一 中原奈々 伊藤文展 渡部佳弘 関水真理子 今西順久 小川郁
2. 発表標題 中下咽頭癌に対するTPF療法時の有害事象予測因子としてのhematological inflammatory markerの有用性
3. 学会等名 第119回日本耳鼻咽喉科学会学術講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐藤えみり 今西順久 中原奈々 佐藤陽一郎 島貫茉莉江 井口聖名 重富征爾 栗林徹 舟越和人 黒岩信子
2. 発表標題 下咽頭癌喉頭癌化学放射線療法施行症例における血液学的炎症および栄養指標の予後予測能の比較検討
3. 学会等名 第42回日本頭頸部癌学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 齋藤真 小澤宏之 今西順久 関水真理子 渡部佳弘 伊藤文展 猪狩雄一 中原奈々 小川郁
2. 発表標題 頭頸部扁平上皮癌におけるCOX-2発現と癌幹細胞形質を介した化学療法抵抗性の関連の検討
3. 学会等名 第42回日本頭頸部癌学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yuichi Ikari, Hiroyuki Ozawa, Yoriyoshi Imanishi, Mariko Sekimizu, Yoshihiro Watanabe, Fumihiro Ito, Nana Nakahara, Shin Saito, Kaori Kameyama, and Kaoru Ogawa
2. 発表標題 The functional and clinicopathological analysis of hypoxia inducible factor-1 (HIF-1) in head and neck squamous cell carcinoma
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 今西順久 佐藤陽一郎 佐藤えみり 松居祐樹 井口聖名 渡部佳弘 小澤宏之
2. 発表標題 シンポジウム「喉頭温存治療の失敗例に学ぶ」： 経口切除手術における機能温存失敗例 -喉頭制御温存不成功要因の検討-
3. 学会等名 第11回喉頭機能温存治療研究会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 渡部佳弘 今西順久 岡本康秀 池真理 竹林亜貴子 長谷部夏希 小澤宏之 小川郁
2. 発表標題 「経口的手術・内視鏡手術 私工夫」 導入化学療法後の咽頭扁平上皮癌経口切除術
3. 学会等名 第70回日本気管食道科学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐藤陽一郎 今西順久 佐藤えみり 松居祐樹 井口聖名
2. 発表標題 「気と食 基礎研究の最前線」 早期下咽頭喉頭癌放射線治療症例における治療前PET/CT SUVmaxを用いた予後予測能の検討
3. 学会等名 第70回日本気管食道科学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐藤えみり 今西順久 中原奈々 井口聖名 松居祐樹 佐藤陽一郎 重富征爾 栗林徹 舟越和人
2. 発表標題 下咽頭癌喉頭癌化学放射線療法施行症例におけるCONUT関連因子の治療成績予測能の検討
3. 学会等名 第29回頭頸部外科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 井口聖名 今西順久 松居祐樹 佐藤えみり 佐藤陽一郎 重富征爾 島貫茉莉江 栗林徹 舟越和人
2. 発表標題 中咽頭癌における血液学的炎症および栄養指標の予後予測能の検討
3. 学会等名 第29回頭頸部外科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 重富征爾 今西順久 大塚邦憲 坂本耕二 藤井良一 羽生昇 富田俊樹 小川郁
2. 発表標題 頭頸部扁平上皮癌におけるFlt-4(VEGFR-3)の発現とVEGF-C/CNTN-1を介したautocrine mechanismの臨床的意義に関する検討
3. 学会等名 第25回東大・慶應ジョイントカンファレンス
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 重富征爾 今西順久 大塚邦憲 坂本耕二 藤井良一 羽生昇 富田俊樹 小川郁
2. 発表標題 頭頸部扁平上皮癌細胞自身におけるFlt-4(VEGFR-3)の発現とVEGF-C/CNTN-1を介した autocrine mechanismの臨床的意義に関する検討
3. 学会等名 第7回南関東頭頸部腫瘍懇話会(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoshihiro Watanabe, Yoriyhisu Imanishi, Hiroyuki Ozawa, Kaori Kameyama, Koji Sakamoto, Ryoichi Fujii, Seiji Shigetomi, Noboru Habu, Kuninori Otsuka, Yoichiro Sato, Mariko Sekimizu, Fumihiro Ito, Yuichi Ikari, Shin Saito, and Kaoru Ogawa
2. 発表標題 Anti-cancer effects of selective Cox-2 and EP2 inhibition through suppression of EMT and the clinical implications of overexpression of Cox-2 and downregulation of E-cadherin in pharyngeal squamous cell carcinoma
3. 学会等名 AACR 2017 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yuichi Ikari, Hiroyuki Ozawa, Yoriyhisu Imanishi, Tomita Toshiki, Mariko Sekimizu, Yoshihiro Watanabe, Fumihiro Ito, Shin Saito, Kaori Kameyama, and Kaoru Ogawa
2. 発表標題 The functional and clinicopathological analysis of hypoxia inducible factor-1 (HIF1-) in head and neck squamous cell carcinoma
3. 学会等名 AACR 2017 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 島貫茉莉江 戸塚大輔 中原奈々 佐藤陽一郎 重富征爾 今西順久
2. 発表標題 TPF療法における投与前および投与開始後早期単球数による発熱性好中球減少症の予測能の検討
3. 学会等名 第118回日本耳鼻咽喉科学会学術講演会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 渡部佳弘 今西順久 小澤宏之 坂本耕二 藤井良一 重富征爾 羽生昇 佐藤陽一郎 関水真理子 伊藤文展 猪狩雄一 斎藤真 富田俊樹 小川郁
2. 発表標題 咽頭扁平上皮癌におけるCox2およびEP2選択的阻害によるEMT抑制効果とE-cadherinとCox2発現の臨床的意義の検討
3. 学会等名 第118回日本耳鼻咽喉科学会学術講演会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中原奈々 今西順久 島貫茉莉江 戸塚大輔 佐藤陽一郎 重富征爾 栗林徹 黒岩信子 竹中浩二
2. 発表標題 下咽頭喉頭癌放射線治療例におけるnutritional-immune-inflammatory markerの予後予測能の検討
3. 学会等名 第41回日本頭頸部癌学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 佐藤陽一郎 中原奈々 戸塚大輔 島貫茉莉江 栗林徹 竹中浩二 黒岩信子 小澤幸彦 今西順久
2. 発表標題 喉頭下咽頭癌放射線治療症例における治療前PET-CT SUVmax値の予後予測能の検討
3. 学会等名 第41回日本頭頸部癌学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 関水真理子 小澤宏之 斎藤真 猪狩雄一 伊藤文展 今西順久 小川郁
2. 発表標題 中咽頭扁平上皮癌75例におけるp16およびCOX-2発現の検討
3. 学会等名 第41回日本頭頸部癌学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 今西順久 佐藤陽一郎 島貫茉莉江 佐藤えみり 井口聖名 小澤宏之 坂本耕二 藤井良一 重富征爾 羽生昇 大塚邦憲 渡部佳弘 関水真理子 伊藤文展 小川郁
2. 発表標題 下咽頭癌および声門上癌に対する経口切除術(TOVS)の長期治療成績
3. 学会等名 第18回頭頸部表在癌研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 渡部佳弘 今西順久 小澤宏之 坂本耕二 藤井良一 重富征爾 羽生昇 亀山香織 小川郁
2. 発表標題 咽頭癌細胞株におけるCox2及びEP2選択的阻害によるEMT抑制効果と咽頭扁平上皮癌におけるE-cadherinとCox2発現の臨床的意義の検討
3. 学会等名 第76回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 今西順久
2. 発表標題 川崎市立川崎病院耳鼻咽喉科の診療と臨床研究の現況
3. 学会等名 第12回日本耳鼻咽喉科学会神奈川県地方部会川崎医会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 佐藤陽一郎 今西順久 中原奈々 戸塚大輔 島貫茉莉江 佐藤えみり 井口聖名 栗林徹 舟越和人 竹中浩二 黒岩信子 小澤幸彦
2. 発表標題 喉頭下咽頭癌症例における治療前PET-CT SUVmaxの予後予測能の検討
3. 学会等名 第55回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 佐藤陽一郎 今西順久 島貫茉莉江 佐藤えみり 井口聖名 栗林徹 舟越和人 小澤幸彦
2. 発表標題 喉頭癌放射線治療症例における治療前PET-CT SUVmaxを用いた予後予測能の検討
3. 学会等名 第69回日本気管食道科学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 島貴茉莉江 井口聖名 佐藤えみり 佐藤陽一郎 今西順久
2. 発表標題 Predictive factors of febrile neutropenia development in patients undergoing TPF chemotherapy for head and neck squamous cell carcinoma (TPF療法における発熱性好中球減少症の発症予測因子の検討)
3. 学会等名 第6回南関東頭頸部腫瘍懇話会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Noboru Habu, Yori-hisa Imanishi, Kaori Kameyama, Masayuki Shimoda, Yutaka Tokumaru, Koji Sakamoto, Ryoichi Fujii, Seiji Shigetomi, Kuninori Otsuka, Yoichiro Sato, Yoshihiro Watanabe, Hiroyuki Ozawa, Toshiki Tomita, Masato Fujii, Kaoru Ogawa
2. 発表標題 Expression of stem cell markers Oct3/4 and Nanog in the head and neck squamous carcinoma cells and its clinical implications for delayed neck metastasis in stage I/II tongue squamous cell carcinoma
3. 学会等名 AACR 2016 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 斎藤真, 小澤宏之, 猪狩雄一, 伊藤文展, 関水真理子, 富田俊樹, 今西順久, 小川郁
2. 発表標題 当院における中・下咽頭癌に対する導入化学療法の効果および有害事象の検討
3. 学会等名 第40回日本頭頸部癌学会学術講演会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 渡部佳弘, 今西順久, 小澤宏之, 藤井良一, 羽生昇, 佐藤陽一郎, 関水真理子, 猪狩雄一, 斎藤真, 富田俊樹, 小川郁
2. 発表標題 咽頭扁平上皮癌におけるCox2-inhibitionとE-cadherin発現制御に関する検討
3. 学会等名 第40回日本頭頸部癌学会学術講演会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 佐藤陽一郎, 今西順久, 島貫茉莉江, 戸塚大輔, 中原奈々, 栗林徹, 小澤宏之, 小川郁
2. 発表標題 下咽頭癌N2b以上症例に対するup-front neck dissection + CCRT (UFND) の検討
3. 学会等名 第54回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 中原奈々, 今西順久, 島貫茉莉江, 戸塚大輔, 佐藤陽一郎, 重富征爾, 栗林徹, 黒岩信子, 竹中浩二
2. 発表標題 頭頸部癌放射線治療例におけるhematological inflammatory and nutritional markerの予後予測能の比較検討
3. 学会等名 第27回日本頭頸部外科学会学術講演会
4. 発表年 2017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
連携研究者	羽生 昇 (HABU NOBORU) (60365369)	慶應義塾大学・医学部・共同研究員 (32612)	
連携研究者	佐藤 陽一郎 (SATO YOICHIRO) (40624440)	慶應義塾大学・医学部・共同研究員 (32612)	
連携研究者	渡部 佳弘 (WATANABE YOSHIHIRO) (30445374)	慶應義塾大学・医学部・共同研究員 (32612)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
連携研究者	猪狩 雄一 (IKARI YUICHI) (20573471)	慶應義塾大学・医学部・助教 (32612)	
連携研究者	斎藤 真 (SAITO SHIN) (80594522)	慶應義塾大学・医学部・助教 (32612)	