

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 4 月 30 日現在

機関番号：24303

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K18814

研究課題名（和文）新規多重免疫組織化学法を用いた頭頸部癌不均一性と免疫的癌微小環境の解析

研究課題名（英文）Novel multiplex immunohistochemical analysis for tumor heterogeneity and tumor immune microenvironment in head and neck cancer

研究代表者

辻川 敬裕 (Tsujikawa, Takahiro)

京都府立医科大学・医学（系）研究科（研究院）・助教

研究者番号：80713916

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：申請者がこれまで開発してきた一枚のホルマリン固定パラフィン包埋切片から12種類のエпитープを免疫組織化学で解析できる多重免疫染色ならびにイメージサイトメトリーを用いて、頭頸部癌の進行や治療抵抗性に関わる腫瘍内不均一性と腫瘍組織内に存在する免疫細胞の組成や性質を調べた。癌細胞の様々な悪性形質を評価可能な免疫組織化学マーカーをシステムティックレビュー・メタ解析を用いて過去10年間の論文から抽出し、1枚切片で頭頸部癌の代表的な10種類の悪性形質を調べられるパネルを構築した。癌細胞と免疫細胞の両者を統合的に解析可能な技術的基盤が完成し、今後の予後予測バイオマーカーの開発に寄与することが期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

癌治療の効果予測や治療抵抗性制御において腫瘍内の癌細胞や免疫特性の不均一性の定量的評価が課題となっている。本研究課題で、低コストの多重染色技術を用いて、従来の方法では実現困難であった同一組織上での癌細胞と免疫細胞の特性評価法が確立されたことから、今後の頭頸部癌への治療効果予測、最適化につながり、治療成績の向上、副作用・医療費低減への寄与が期待される。

研究成果の概要（英文）：Based on multiplex immunohistochemistry and image cytometry, enabling immunohistochemical analysis of 12 epitopes from a single formalin-fixed paraffin-embedded section, the intratumoral heterogeneity and immune-based characteristics of head and neck cancer have been investigated. Immunohistochemical markers capable of assessing various malignant capabilities of cancer cells were extracted from the past 10 years of publications using systematic review and meta-analysis, and a panel was constructed to examine 10 representative malignant capabilities of head and neck cancer in a single section. A technical basis that enables integrated analysis of both cancer cells and immune cells has been completed, and is expected to contribute to the development of prognostic and predictive biomarkers in the future.

研究分野：頭頸部外科学

キーワード：頭頸部癌 腫瘍免疫 イメージング 癌微小環境

1. 研究開始当初の背景

近年、分子標的治療に加え、免疫チェックポイント阻害薬が登場し、頭頸部癌治療における選択肢が増えている中、治療方針の最適化に有用なバイオマーカー検索が一層重要となっている。特に免疫療法が広がるにつれて、従来まで解析の中心であった癌細胞の性質のみならず、腫瘍局所の免疫的癌微小環境の果たす癌の進展・排除への役割が着目されている。一方、患者ごとに異なる腫瘍ならびに微小環境の特性を細胞間の詳細な相互作用まで解析するためには、数多くのマーカーについて組織構造情報を保ったまま、定量的に評価する必要があり、現状の様々な組織イメージング法では解析可能なマーカー数の制限や、処理による組織構造の喪失、解析に要する費用・設備などの制約が存在し、困難である。これらの技術的制約を解決し、癌細胞の悪性形質とその組織上での偏りと免疫細胞の分布・組成・性質を含む癌微小環境の特性の両者を同一組織上で同時に解析できれば、両者にどのような相関があるか、その両者を複合的に解析した腫瘍特性はよりよい予後予測因子となるか、という課題にアプローチ可能となり、頭頸部癌の層別化治療に寄与する詳細な組織バイオマーカー確立につながり得る。

2. 研究の目的

上記で示した課題に取り組むべく、申請者は従来の免疫組織化学手法を改良し、1枚のパラフィン包埋ホルマリン固定(FFPE)切片で12マーカーを解析可能な免疫組織化学法 multiplex IHC を発展させた(Tsujikawa et al. Cell Reports 2017)(図1)。本手法は1978年に報告された原法をもとに(Tramu G et al. J Histochem Cytochem 1978)、染色・抗体除去手順の最適化やデジタル画像解析技術の併用で、従来の方法では実現困難であった低コストでの多重染色技術を確立した。さらにこの手法に対応して、単一細胞ごとの信号強度を測定し、フローサイトメトリー様に定量化するデジタル画像解析法を Computational Biologist と共同で構築した(Tsujikawa et al. Cell Reports 2017)。切片1枚あたり、リンパ球系、骨髄系あるいは機能状態に関する免疫細胞マーカーを12項目ずつ解析できるため、3枚のFFPE切片で、癌組織中の各種T細胞、B細胞、NK細胞、マクロファージ、樹状細胞、顆粒球などの14種類の免疫細胞の細胞数、組成、機能状態が網羅的に分析可能となった。申請者は本手法を中咽頭癌組織マイクロアレイに用いて腫瘍内に存在する免疫細胞を定量化し、得られた細胞密度の複合的データをクラスタリング解析にて調べ、予後と相関する各種免疫細胞の密度・構成や免疫的特性を明らかにした(Tsujikawa et al. Cell Reports 2017)。本手法の染色手技は通常の免疫染色を発展させたものであり、古典的な免疫染色と費用・設備・手技的に同等であ

る一方、手術や生検組織からの限られた量の FFPE 切片から豊富な情報を取得できる。また、従来の技術であるフローサイトメトリーや RNAseq などでは極めて困難であったが、本手法では組織構造を保ったまま単一細胞レベルで細胞の位置情報や分布が解析可能なことから、今後の組織バイオマーカーの解析手段として有用と考えられる。

本研究では、上記の手法の新規性と優位性に基づいた独自性と創造性を活かして、1) 癌細胞と微小環境中の免疫細胞の両方の細胞密度、分布、性質、位置関係を包括的に解析する技術的基盤を構築し、2) 癌細胞側の性質や不均一性と免疫細胞の分布・組成・性質との相関の有無を調べ、3) それらの予後的な意義を検証することを目的とし、新規組織バイオマーカー探索への基盤構築を目指した。

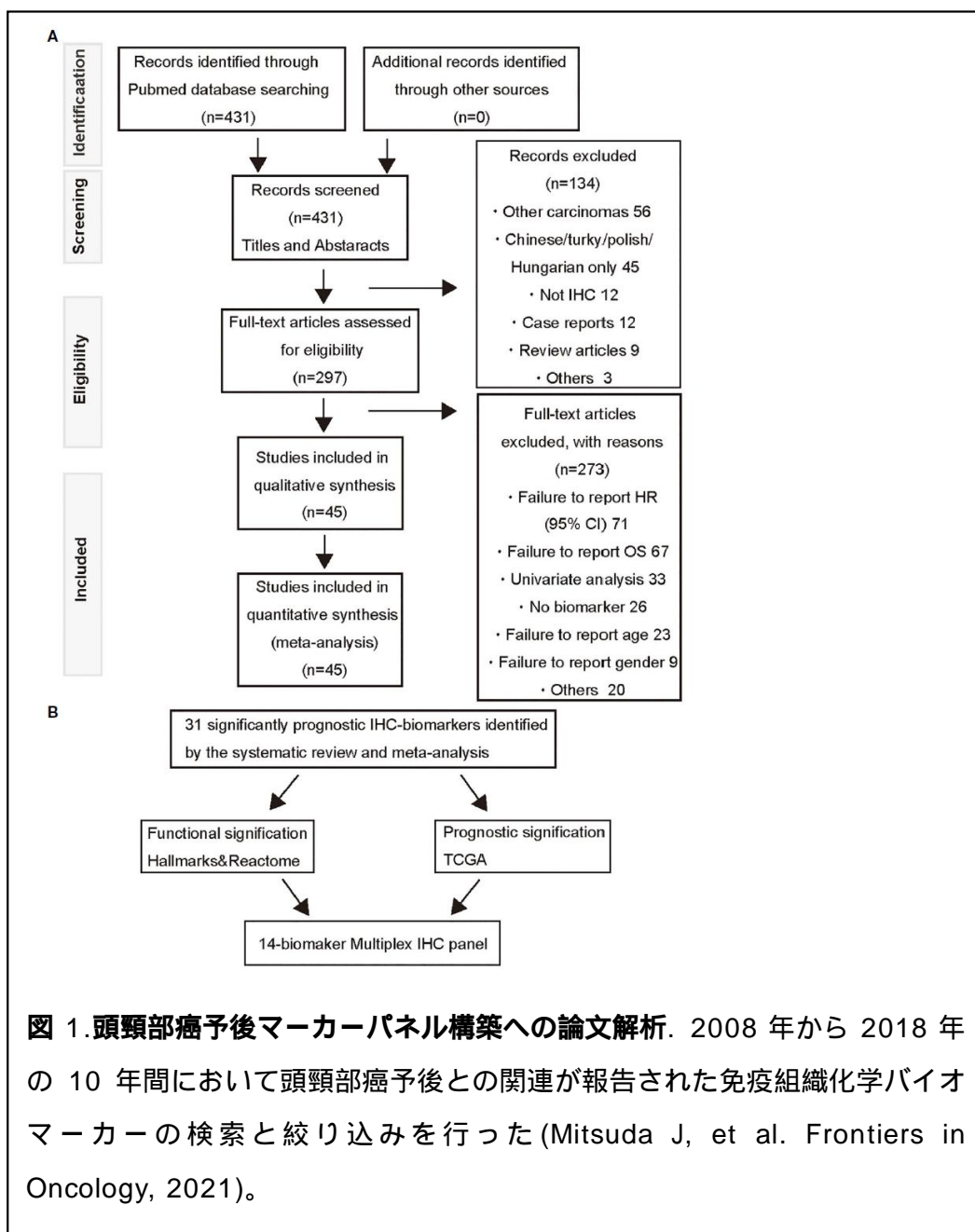


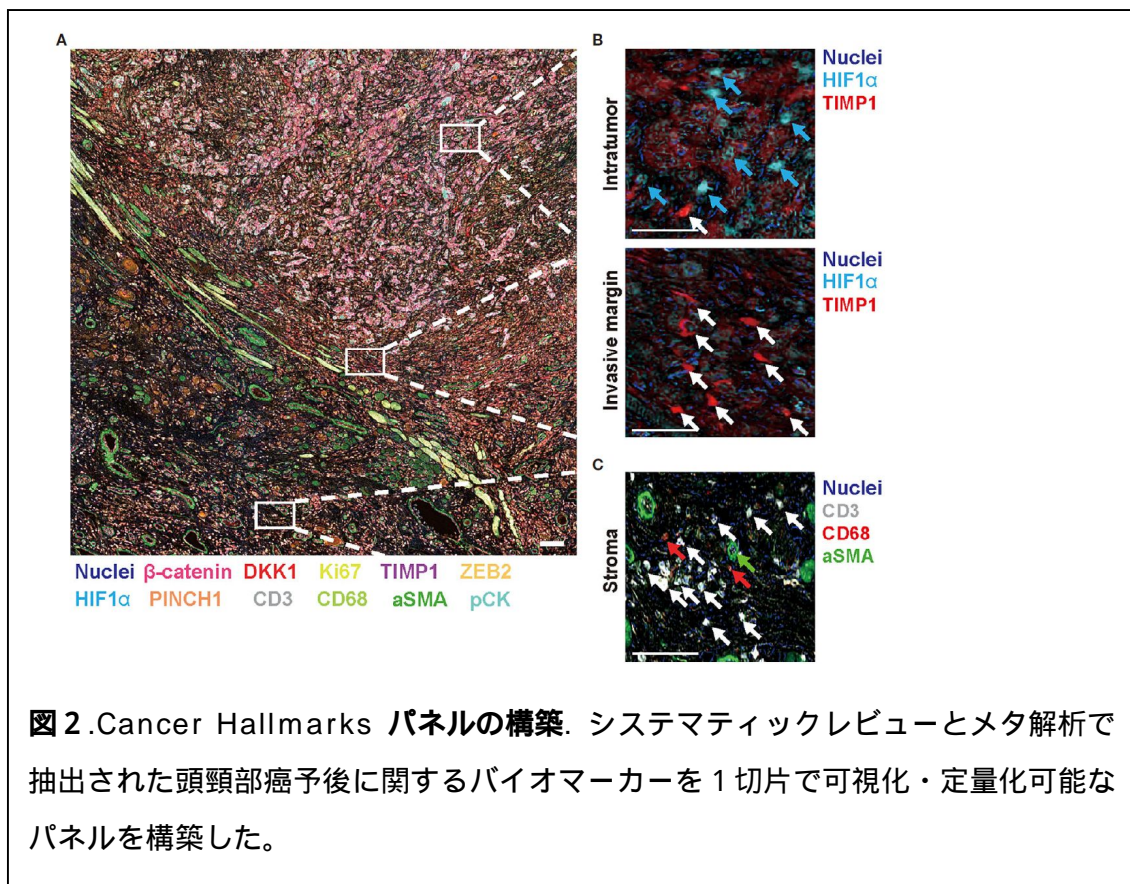
図 1. 頭頸部癌予後マーカーパネル構築への論文解析. 2008 年から 2018 年の 10 年間に於いて頭頸部癌予後との関連が報告された免疫組織化学バイオマーカーの検索と絞り込みを行った (Mitsuda J, et al. *Frontiers in Oncology*, 2021)。

3 . 研究の方法

免疫組織化学を用いたバイオマーカーについての過去の論文からシステマティックレビュー・メタ解析を行い、頭頸部癌予後と関連するバイオマーカーの絞り込みを行った。これまで開発してきた多重免疫染色(Tsujikawa et al 2017)の手法を応用し、同定されたバイオマーカーを1枚の切片で解析可能な Cancer Hallmark パネルを構築した。癌細胞と免疫細胞の両方を同一組織構造上で解析し、両者の特性、細胞密度、位置関係を定量的に分析し、それらの情報をふまえた包括的な腫瘍の特性と臨床病理学的因子や予後との関連性を探索した。

4. 研究成果

癌細胞の悪性形質を現す概念として、Weinberg らが 2000 年に報告した Cancer Hallmark があり、現在では腫瘍形成能に関わる 10 種類の癌細胞の特性が提唱されている。頭頸部癌予後と相関する免疫組織化学バイオマーカーについての過去 10 年間の論文についてシステマティックレビュー・メタ解析を行い、予後・機能的意義を The Cancer Genome Atlas ならびに Reactome パスウェイデータベースを用いて検証し、マーカーの絞り込みを行った(図1)。その結果、カテニン、DKK1、PINCH1、ADAM10、TIMP1 がバイオマーカーとして抽出された。



抽出されたバイオマーカーについて多重免疫染色における条件検討を行い、免疫細胞、間質細胞のマーカーを加えて、DNA、カテニン、DKK1、PINCH1、ADAM10、TIMP1、CD3、CD68、SMA、pan-cytokeratin を1枚の切片で評価可能な Cancer Hallmark

パネルを構築した(図 2)。

本研究室内の先行研究で用いた進行頭頸部癌組織(N = 34)の未染色切片を用いて、上記パネルで染色し、各組織の腫瘍・免疫的性質ならびに癌不均一性の定量的評価を行

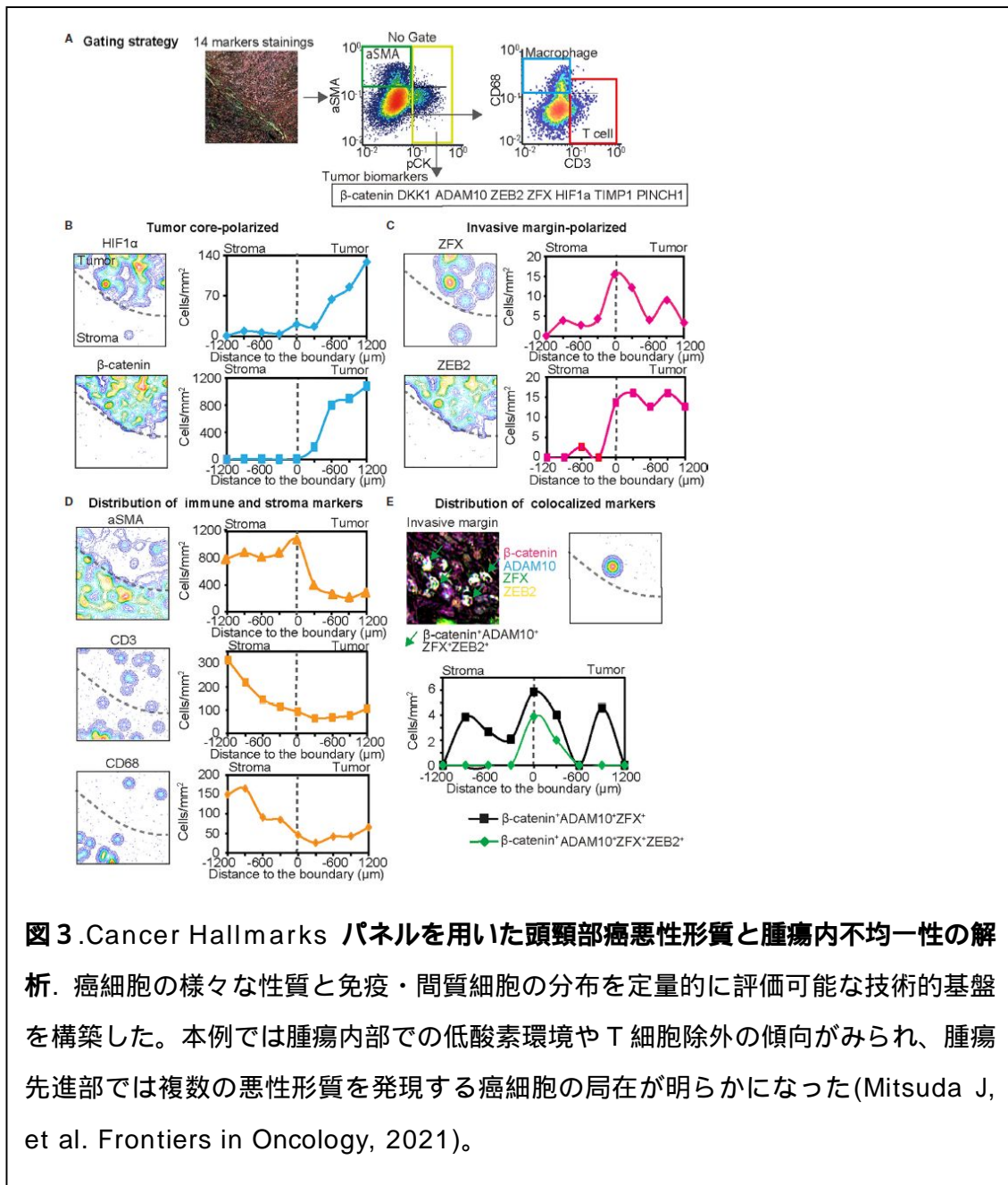


図 3. Cancer Hallmarks パネルを用いた頭頸部癌悪性形質と腫瘍内不均一性の解析. 癌細胞の様々な性質と免疫・間質細胞の分布を定量的に評価可能な技術的基盤を構築した。本例では腫瘍内部での低酸素環境や T 細胞除外の傾向がみられ、腫瘍先進部では複数の悪性形質を発現する癌細胞の局在が明らかになった(Mitsuda J, et al. *Frontiers in Oncology*, 2021)。

った。その結果、腫瘍と正常組織の境界部における ZFX や ZEB2 の高発現、腫瘍中心部における低酸素に関わる HIF1A の高発現がみられた。カテニン高発現を呈する腫瘍中心部における T 細胞の頻度は低い傾向がみられ、癌悪性形質の不均一性と免疫細胞の分布に関連性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計25件（うち査読付論文 19件 / うち国際共著 7件 / うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 辻川敬裕, 光田順一, 吉村佳奈子, 大村 学, 新井啓仁, 平野 滋	4. 巻 48(7)
2. 論文標題 頭頸部癌における免疫組織化学バイオマーカーの現状と多重免疫染色の応用	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 癌と化学療法	6. 最初と最後の頁 889-893
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 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 Sagawa Tomoya, Tsujikawa Takahiro, Honda Akiko, Miyasaka Natsuko, Tanaka Michitaka, Kida Takashi, Hasegawa Koichi, Okuda Tomoaki, Kawahito Yutaka, Takano Hirohisa	4. 巻 195
2. 論文標題 Exposure to particulate matter upregulates ACE2 and TMPRSS2 expression in the murine lung	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Environmental Research	6. 最初と最後の頁 110722 ~ 110722
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.envres.2021.110722	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 Arai Akihito, Mitsuda Junichi, Yoshimura Kanako, Saburi Sumiyo, Omura Gaku, Tsujikawa Takahiro, Sugiyama Yoichiro, Hirano Shigeru	4. 巻 31
2. 論文標題 Limited resection for oral tongue cancer after PCE chemotherapy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 JOURNAL OF JAPAN SOCIETY FOR HEAD AND NECK SURGERY	6. 最初と最後の頁 13 ~ 17
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5106/jjshns.31.13	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 Mitsuda Junichi, Tsujikawa Takahiro, Yoshimura Kanako, Saburi Sumiyo, Suetsugu Masaho, Kitamoto Kayo, Takenaka Mari, Ohmura Gaku, Arai Akihito, Ogi Hiroshi, Itoh Kyoko, Hirano Shigeru	4. 巻 11
2. 論文標題 A 14-Marker Multiplexed Imaging Panel for Prognostic Biomarkers and Tumor Heterogeneity in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Oncology	6. 最初と最後の頁 3002
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fonc.2021.713561	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 Mori Daichi, Tsujikawa Takahiro, Sugiyama Yoichiro, Kotani Shin ichiro, Fuse Shinya, Ohmura Gaku, Arai Akihito, Kawaguchi Tsutomu, Hirano Shigeru, Mazda Osam, Kishida Tsunao	4. 巻 149
2. 論文標題 Extracellular acidity in tumor tissue upregulates programmed cell death protein?1 expression on tumor cells via proton sensing G protein coupled receptors	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 2116 ~ 2124
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ijc.33786	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 Yoshimura Kanako, Tsujikawa Takahiro, Mitsuda Junichi, Ogi Hiroshi, Saburi Sumiyo, Ohmura Gaku, Arai Akihito, Shibata Saya, Thibault Guillaume, Chang Young Hwan, Clayburgh Daniel R., Yasukawa Satoru, Miyagawa-Hayashino Aya, Konishi Eiichi, Itoh Kyoko, Coussens Lisa M., Hirano Shigeru	4. 巻 12
2. 論文標題 Spatial Profiles of Intratumoral PD-1+ Helper T Cells Predict Prognosis in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 4554
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2021.769534	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 Arai Akihito, Ishizaka Nariyasu, Tadaki Nobuhisa, Murakami Rei, Tameno Hitosuke, Kayano Kaori, Tei Kou, Koike Shinobu, Nobuhara Kenji, Okano Hiroyuki, Morimoto Hiroki, Omura Gaku, Tsujikawa Takahiro, Sugiyama Yoichiro, Hirano Shigeru	4. 巻 47
2. 論文標題 An interim analysis of malnutrition and prognosis in elderly head and neck cancer patient: Koto-SG multicenter research	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Toukeibu Gan	6. 最初と最後の頁 329 ~ 336
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5981/jjhnc.47.329	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 Saburi Sumiyo, Tsujikawa Takahiro, Miyagawa-Hayashino Aya, Mitsuda Junichi, Yoshimura Kanako, Kimura Alisa, Morimoto Hiroki, Ohmura Gaku, Arai Akihito, Ogi Hiroshi, Konishi Eiichi, Itoh Kyoko, Sugino Kiminori, Hirano Shigeru	4. 巻 epub
2. 論文標題 Spatially resolved immune microenvironmental profiling for follicular thyroid carcinoma with minimal capsular invasion	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Modern Pathology	6. 最初と最後の頁 1-7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41379-021-00993-6	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 Sagawa Tomoya, Honda Akiko, Ishikawa Raga, Miyasaka Natsuko, Nagao Megumi, Akaji Sakiko, Kida Takashi, Tsujikawa Takahiro, Yoshida Tatsushi, Kawahito Yutaka, Takano Hirohisa	4. 巻 15
2. 論文標題 Role of necroptosis of alveolar macrophages in acute lung inflammation of mice exposed to titanium dioxide nanoparticles	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nanotoxicology	6. 最初と最後の頁 1312 ~ 1330
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/17435390.2021.2022231	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 平野 滋、新井 啓仁、辻川 敬裕、大村 学、杉山 庸一郎	4. 巻 125
2. 論文標題 局所進行頭頸部癌に対する PCE 導入化学療法の意義	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nippon Jibiinkoka Tokeibugeka Gakkai Kaiho(Tokyo)	6. 最初と最後の頁 102 ~ 106
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3950/jibi inkotokeibu.125.2_102	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 Banik Grace, Betts Courtney B., Liudahl Shannon M., Sivagnanam Shamilene, Kawashima Rie, Cotechini Tiziana, Larson William, Goecks Jeremy, Pai Sara I., Clayburgh Daniel R., Tsujikawa Takahiro, Coussens Lisa M.	4. 巻 635
2. 論文標題 High-dimensional multiplexed immunohistochemical characterization of immune contexture in human cancers	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Methods in Enzymology	6. 最初と最後の頁 1 ~ 20
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/bs.mie.2019.05.039	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 該当する

1. 著者名 Tsujikawa Takahiro, Mitsuda Junichi, Ogi Hiroshi, Miyagawa Hayashino Aya, Konishi Eiichi, Itoh Kyoko, Hirano Shigeru	4. 巻 111
2. 論文標題 Prognostic significance of spatial immune profiles in human solid cancers	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 3426 ~ 3434
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14591	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 Matsumoto Yoshihiro, Ayani Nobutaka, Abe Yoshinari, Nakayama Chikara, Tsujikawa Takahiro, Oda Masaya, Narumoto Jin	4. 巻 36
2. 論文標題 Efficacy of Electroconvulsive Therapy for Treatment-Resistant Depression Caused by Hyperparathyroidism	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of ECT	6. 最初と最後の頁 e12 ~ e13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/YCT.0000000000000638	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 41)Tsujikawa T, Crocenzi T, Durham JN, Sugar EA, Wu AA, Onners B, Nauroth JM, Anders RA, Fertig EJ, Laheru DA, Reiss K, Vonderheide RH, Ko AH, Tempero MA, Fisher GA, Considine M, Danilova L, Brockstedt DG, Coussens LM, Jaffee EM, Le DT.	4. 巻 26
2. 論文標題 Evaluation of Cyclophosphamide/GVAX Pancreas Followed by Listeria-Mesothelin (CRS-207) with or without Nivolumab in Patients with Pancreatic Cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical Cancer Research	6. 最初と最後の頁 3578 ~ 3588
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/1078-0432.CCR-19-3978	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 該当する

1. 著者名 辻川敬裕, 平野 滋	4. 巻 36
2. 論文標題 “がん免疫療法の最前線” がん免疫からみた頭頸部癌の特徴	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 JOHNS	6. 最初と最後の頁 434-436
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 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 Ito Tatsuya, Sato Hiroki, Tsujikawa Takahiro, Hirai Hideaki, Okamoto Isaku, Miyake Keitaro, Nagao Toshitaka, Tsukahara Kiyooki	4. 巻 -
2. 論文標題 Neck dissection prolongs survival in patient with stage IVC hypopharyngeal carcinoma with mixed responses to nivolumab	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Auris Nasus Larynx	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.anl.2020.02.014	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 Banik Grace, Betts Courtney B., Liudahl Shannon M., Sivagnanam Shamilene, Kawashima Rie, Cotechini Tiziana, Larson William, Goecks Jeremy, Pai Sara I., Clayburgh Daniel R., Tsujikawa Takahiro, Coussens Lisa M.	4. 巻 635
2. 論文標題 High-dimensional multiplexed immunohistochemical characterization of immune contexture in human cancers	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Methods in Enzymology	6. 最初と最後の頁 1~20
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/bs.mie.2019.05.039	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 該当する

1. 著者名 Matsumoto Yoshihiro, Ayani Nobutaka, Abe Yoshinari, Nakayama Chikara, Tsujikawa Takahiro, Oda Masaya, Narumoto Jin	4. 巻 -
2. 論文標題 Efficacy of Electroconvulsive Therapy for Treatment-Resistant Depression Caused by Hyperparathyroidism	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of ECT	6. 最初と最後の頁 1~1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/YCT.0000000000000638	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 Hassan Raffit, Alley Evan, Kindler Hedy, Antonia Scott, Jahan Thierry, Honarmand Somayeh, Nair Nitya, Whiting Chan C., Enstrom Amanda, Lemmens Ed, Tsujikawa Takahiro, Kumar Sushil, Choe Gina, Thomas Anish, McDougall Katherine, Murphy Aimee L., Jaffee Elizabeth, Coussens Lisa M., Brockstedt Dirk G.	4. 巻 25
2. 論文標題 Clinical Response of Live-Attenuated, <i>Listeria monocytogenes</i> Expressing Mesothelin (CRS-207) with Chemotherapy in Patients with Malignant Pleural Mesothelioma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinical Cancer Research	6. 最初と最後の頁 5787~5798
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/1078-0432.CCR-19-0070	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 該当する

1. 著者名 Blair Alex B., Kim Victoria M., Muth Stephen T., Saung May Tun, Lokker Nathalie, Blouw Barbara, Armstrong Todd D., Jaffee Elizabeth M., Tsujikawa Takahiro, Coussens Lisa M., He Jin, Burkhart Richard A., Wolfgang Christopher L., Zheng Lei	4. 巻 25
2. 論文標題 Dissecting the Stromal Signaling and Regulation of Myeloid Cells and Memory Effector T Cells in Pancreatic Cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinical Cancer Research	6. 最初と最後の頁 5351~5363
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/1078-0432.CCR-18-4192	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 該当する

1. 著者名 Reddy SM, Reuben A, Barua S, Jiang H, Zhang S, Wang L, Gopalakrishnan V, Hudgens CW, Tetzlaff MT, Reuben JM, Tsujikawa T, Coussens LM, Wani K, He Y, Villarreal L, Wood AL, Rao A, Woodward WA, Ueno NT, Krishnamurthy S, Wargo, JA, Mittendorf EA	4. 巻 7
2. 論文標題 Poor Response to Neoadjuvant Chemotherapy Correlates with Mast Cell Infiltration in Inflammatory Breast Cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Immunology Research	6. 最初と最後の頁 1025 ~ 1035
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/2326-6066.CIR-18-0619	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 該当する

1. 著者名 Tsujikawa T., Yoshimura K., Mitsuda J., Arai A., Ogi H., Itoh K., Hirano S.	4. 巻 70
2. 論文標題 Application of Machine Learning and Multiplex Immunohistochemistry to Tissue-immune Profiling for Head and Neck Cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nihon Kikan Shokudoka Gakkai Kaiho	6. 最初と最後の頁 177 ~ 178
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2468/jbes.70.177	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 辻川敬裕, 吉村佳奈子, 光田順一, 佐分利純代, 竹中まり, 大村 学, 新井啓仁, 荻 寛志, 宮川 文, 小西英一, 伊東恭子, 平野 滋.	4. 巻 45(4)
2. 論文標題 免疫的癌微小環境解析を通じた頭頸部癌薬物療法の治療効果予測	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 頭頸部癌	6. 最初と最後の頁 362-365
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 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 Elrabie Ahmed Mohammed, Bando H., Fuse S., Mostafa Abdelfattah H., Elrabie Ahmed Mona, Abdel-Kader Ahmed M., Tsujikawa T., Hisa Y.	4. 巻 39
2. 論文標題 Differential isoform expression of SERCA and myosin heavy chain in hypopharyngeal muscles	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Acta Otorhinolaryngologica Italica	6. 最初と最後の頁 220 ~ 229
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14639/0392-100X-2185	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 Means Casey, Clayburgh Daniel R., Maloney Lauren, Sauer David, Taylor Matthew H., Shindo Maisie L., Coussens Lisa M., Tsujikawa Takahiro	4. 巻 41(8)
2. 論文標題 Tumor immune microenvironment characteristics of papillary thyroid carcinoma are associated with histopathological aggressiveness and BRAF mutation status	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Head & Neck	6. 最初と最後の頁 2636-2646
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hed.25740	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24件 (うち招待講演 11件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 Mitsuda J, Tsujikawa T, Yoshimura K, Saburi S, Kimura A, Morimoto H, Ohmura G, Arai A, Ogi H, Shibata S, Miyagawa-Hayashino A, Konishi E, Itoh K, Hirano S
2. 発表標題 Longitudinal profiling of intratumoral heterogeneity of head and neck squamous cell carcinoma via 14-biomarker multiplex immunohistochemistry
3. 学会等名 JCA-AACR Precision Cancer Medicine International Conference 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yoshimura K, Tsujikawa T, Mitsuda J, Saburi S, Kimura A, Morimoto H, Ohmura G, Arai A, Ogi H, Shibata S, Thibault G, Chang YH, Clayburgh DR, Yasukawa s, Miyagawa-Hayashino A, Konishi E, Itoh K, Hirano S
2. 発表標題 Intratumoral PD-1+ helper T cells are associated with poor prognosis in head and neck squamous cell carcinoma
3. 学会等名 JCA-AACR Precision Cancer Medicine International Conference 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Saburi S, Tsujikawa T, Miyagawa-Hayashino A, Mitsuda J, Yoshimura K, Kimura A, Morimoto H, Ohmura G, Arai A, Ogi H, Konishi E, Itoh K, Sugino K, Hirano S
2. 発表標題 Spatially-resolved immune microenvironmental profiles of follicular thyroid carcinoma
3. 学会等名 JCA-AACR Precision Cancer Medicine International Conference 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 辻川敬裕
2. 発表標題 ランチョンセミナー 免疫的癌微小環境から読み解く再発・転移頭頸部癌への治療戦略
3. 学会等名 第1回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー感染症学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 辻川敬裕
2. 発表標題 ランチョンセミナー 頭頸部がんへの免疫療法 免疫的がん微小環境の多様性と変動性をふまえて
3. 学会等名 第60回日本鼻科学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 辻川敬裕
2. 発表標題 シンポジウム5 頭頸部癌研究のニューパラダイム 頭頸部がん免疫的微小環境がPD-L1発現と治療効果に与える影響
3. 学会等名 第45回日本頭頸部癌学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 辻川敬裕
2. 発表標題 シンポジウム5 腫瘍不均一性への挑戦 免疫組織化学を用いたがん免疫微小環境の空間的特性評価
3. 学会等名 第19回日本臨床腫瘍学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 辻川敬裕
2. 発表標題 シンポジウム3 口腔癌手術の最適化～バイオマーカーを用いて～ 導入化学療法が口腔癌微小環境に与える免疫的效果
3. 学会等名 第31回日本頭頸部外科学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 辻川敬裕，光田順一，吉村佳奈子，佐分利純代，木村有佐，森本寛基，大村学，新井啓仁，平野 滋
2. 発表標題 頭頸部癌におけるPD-L1発現率と免疫的微小環境特性の相関の検討
3. 学会等名 第122回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 辻川敬裕
2. 発表標題 多重免疫染色を用いた免疫的癌微小環境と癌不均一性の解析
3. 学会等名 7大学連携個別化がん医療実践者養成プラン 第59回がんプロセミナー（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 辻川 敬裕
2. 発表標題 シンポジウム6 癌微小環境の組織構造と免疫特性解析に基づく頭頸部癌薬物療法の治療効果予測
3. 学会等名 第44回日本頭頸部癌学会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 辻川敬裕
2. 発表標題 パネルディスカッション3「次世代がん免疫療法」新規・既存免疫療法の複合的アプローチに向けた免疫的がん微小環境解析
3. 学会等名 第38回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 辻川敬裕, Grace Banik, 光田順一, 吉村佳奈子, 佐分利純代, 竹中まり, 大村 学, 新井啓仁, Daniel R. Clayburgh, Lisa M. Coussens, 平野 滋
2. 発表標題 化学放射線治療後の局所再発と関連する頭頸部癌免疫的微小環境特性の解析
3. 学会等名 第30回日本頭頸部外科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 光田順一, 辻川敬裕, 光田順一, 吉村佳奈子, 佐分利純代, Machuca Ostos Mercedes, 竹中まり, 大村 学, 新井啓仁, 平野 滋
2. 発表標題 Under 40 session. 頭頸部癌メタ解析に基づく癌細胞多重免疫染色パネルによる悪性形質・腫瘍不均一性の検討
3. 学会等名 第44回日本頭頸部癌学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 マチュカオストメルセデス, 辻川敬裕, 光田順一, 吉村佳奈子, 佐分利純代, 竹中まり, 大村 学, 新井啓仁, 平野 滋
2. 発表標題 Intratumoral T cell characterization for identification of biomarkers in head and neck cancer
3. 学会等名 第44回日本頭頸部癌学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Mitsuda J, Saburi S, Ohmura G, Tsujikawa T
2. 発表標題 13-biomarker multiplex IHC reveals distribution of aggressive tumor fraction in the tumor-immune heterogeneity of HNSCC
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tsujikawa T, Kawaguchi T, Yoshimura K, Mitsuda J, Arai A, Hirano S
2. 発表標題 In-depth PD-L1 scoring reveals potential correlations between tumor-intrinsic PD-L1 and myeloid-inflamed profiles in head and neck cancer
3. 学会等名 American Association for Cancer Research Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 辻川敬裕
2. 発表標題 頭頸部がんの進行と制御に関わる免疫的微小環境.
3. 学会等名 第133回日本耳鼻咽喉科学会香川県地方部会学術講演会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 辻川敬裕
2. 発表標題 免疫的癌微小環境解析を通じた頭頸部癌薬物療法の治療効果予測
3. 学会等名 第43回日本頭頸部癌学会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tsujikawa T, Banik G, Betts CB, Liudahl S, Sivagnanam S, Kawashima R, Cotechini T, Larson W, Mitsuda J, Saburi S, Clayburgh DR, Hirano S, Coussens LM
2. 発表標題 Symposia Tumor heterogeneity at single-cell resolution. 29-biomarker multiplex IHC reveals tumor immune microenvironment profiles associated with recurrence of HNSCC
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 辻川 敬裕, 新井啓仁, 平野 滋
2. 発表標題 甲状腺乳頭癌における免疫的癌微小環境特性と悪性度の検討
3. 学会等名 第52回日本内分泌外科学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉村佳奈子, 辻川敬裕, 光田順一, 佐分利純代, 新井啓仁, 平野 滋
2. 発表標題 頭頸部癌の腫瘍免疫特性とPD-L1発現様式の解析
3. 学会等名 第120回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉村佳奈子, 辻川敬裕, 光田順一, 佐分利純代, 竹中まり, 大村 学, 新井啓仁, 平野 滋
2. 発表標題 頭頸部癌微小環境におけるヘルパー T 細胞の腫瘍内局在と予後の影響の検討
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 光田順一, 辻川敬裕, 吉村佳奈子, 佐分利純代, 竹中まり, 大村 学, 新井啓仁, 平野 滋
2. 発表標題 組織バイオマーカーのメタアナリシスに基づいた頭頸部扁平上皮癌の悪性形質の解析
3. 学会等名 第43回日本頭頸部癌学会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

新規組織イメージング法を用いた頭頸部癌免疫的微小環境の解析
<http://www.f.kpu-m.ac.jp/k/ent/research.html#3>

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