

令和 5 年 4 月 10 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2022

課題番号：18H02951

研究課題名(和文) 側頭骨扁平上皮癌の網羅的組織解析に基づく新規統合的治療戦略の開発

研究課題名(英文) Development of novel synthesizing treatment strategy by exhaustive research on temporal bone squamous cell carcinoma

研究代表者

中川 尚志(Nakagawa, Takashi)

九州大学・医学研究院・教授

研究者番号：70274470

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、微小外科解剖解析を絡めた臨床統計解析、さらに網羅的遺伝子解析を行い、多角的に予後因子および発癌や癌進展に関与する候補遺伝子の同定を試みた。臨床統計解析では、耳小骨破壊が予後不良マーカーであることを見出した。更に、翼突筋、後頭蓋窩硬膜、S状静脈洞への進展が重要な予後不良因子として明らかとなった。また、全身炎症性マーカーも有意に予後不良と相関していた。また、網羅的遺伝子解析では、TP53変異を始めとした遺伝子変異を検出できた。また、ZDHHC11BとTARPのDNAコピー数増幅によって過剰発現し外耳道癌の進展に関与する遺伝子であ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

側頭骨原発扁平上皮癌に対する治療戦略の確立は、その希少性から他の頭頸部癌と比較して遅れているのが現状である。我々は、本研究において、微小外科解剖解析を絡めた臨床統計解析、さらに網羅的遺伝子解析を行い、多角的に予後因子および発癌や癌進展に関与する候補遺伝子の同定を試みた。解剖学的な予後因子の同定し、全身炎症性マーカーと予後との相関を報告、さらには、世界で初めて、側頭骨扁平上皮癌のGenomic landscapeを世界で初めて明らかにした。さらには、これまで樹立されなかった、側頭骨扁平上皮癌の細胞株の樹立にも成功した。これらの研究成果は、今後の側頭骨扁平上皮癌研究の基盤を形成できたものとする。

研究成果の概要(英文)：In this study, we will attempt to identify prognostic factors and candidate genes involved in carcinogenesis and cancer progression using clinical statistical analysis combined with microsurgical anatomy analysis and an exhaustive genetic analysis. In the clinical statistical analysis, we found that middle ear extension is not a poor prognostic factor, but destruction of the ossicles is a poor prognostic marker. Furthermore, extension to the pterygoid muscle, dura mater of the posterior cranial fossa, and sigmoid sinus were found to be important poor prognostic factors. In addition, the systemic inflammatory markers were significantly correlated with poor prognosis. In addition, TP53, CDKN2A, NOTCH1, FAT1, FAT3, and NOTCH2 were detected as driver gene mutations in the comprehensive genetic analysis. The our study also found that ZDHHC11B and TARP may be genes overexpressed by DNA copy number amplification and involved in the progression of external auditory canal carcinoma.

研究分野：頭蓋底外科

キーワード：側頭骨 扁平上皮癌 炎症性発癌 網羅的遺伝子解析 微小外科解剖

1. 研究開始当初の背景

側頭骨原発悪性腫瘍の頻度は100万人に6人未満および頭頸部腫瘍の0.2%未満と報告されている。Squamous cell carcinoma (扁平上皮癌) が最も頻度が高く、続いて、Basal cell carcinoma (基底細胞癌) などが続く。しかし、その希少性から他の頭頸部癌と比較してエビデンスに基づいた治療が遅れているのが現状である。また、側頭骨という解剖学的複雑さから、進行癌の根治切除が非常に困難であり、日本国内でも限られた施設でしか集学的治療が行えない現状がある。

近年、側頭骨原発扁平上皮癌は、外耳道の耳かきの既往などが発癌のリスク因子と言われており、他の口腔・咽頭・喉頭原発の頭頸部扁平上皮癌とは発癌機構は異なると推察されている。他の頭頸部癌では、網羅的解析が行われており、Genomic landscape も明らかになってきている。しかし、本研究開始当初、側頭骨原発扁平上皮癌の発癌および癌進展機構を遺伝子レベルで網羅的に検討した研究の報告はなかった。

早期癌 (stage-II) であれば、手術もしくは放射線化学療法にて、予後は良好な疾患であり、Stage III 以上の進行癌の場合は手術にて断端陰性切除が可能であれば高い局所制御率が可能であるが、断端陰性手術切除困難な症例の5年生存率は極端に低下する。遠隔転移もしくは頸部リンパ節転移は他の頭頸部癌と比較して来にくいことから、初期治療での断端陰性での根治切除での治療が求められる。しかし、側頭骨扁平上皮癌は、周囲に重要な臓器 (内頸動脈、内耳、中頭蓋硬膜、後頭蓋硬膜、S 状静脈洞、静脈球等) に囲まれているため、安全域を付けての切除プランニングが非常に難しい。その為、側頭骨扁平上皮癌手術では、正確な微小外科解剖評価の上で、断端陰性切除が可能かどうかを判断する必要がある。根治切除もしくは放射線化学療法などの選択する際の、細分化された癌進展範囲のパラメーターが現在存在しない。その為、微小外科解剖学の見地を含めた新しい治療戦略の構築が望まれている。

さらに、側頭骨扁平上皮癌の治療後再発時は、側頭部深部 (副咽頭間隙方向、錐体尖端、中・後頭蓋底等) に再発しやすいため、早期の再発の発見が遅れることで、救済根治手術の可能性を逸失する症例が後を絶たない。そのため、癌再発を早期に発見できる手法を確立することが望まれている。

2. 研究の目的

本研究は、上記1) - 3) の問題点に対して新規の知見を集積することを目的とする。当科の側頭骨扁平上皮癌の臨床データベースを用いて、癌進展範囲と、断端陰性切除率や再発率そして予後との相関を詳細に検証し、微小外科解剖の検知からの治療戦略への知見を得る。また、側頭骨扁平上皮癌患者検体を利用して、次世代シーケンサー (エクソームシーケンサー) での解析を通して、側頭骨原発扁平上皮癌の発癌機構・癌促進機構をゲノムおよびトランスクリプトームレベルで網羅的に解析し、発癌もしくは癌進展に関与する候補遺伝子の同定を試みる。その上で、既存の治療戦略に分子生物学的知見と微小外科解剖学的知見を統合して、新規統合的多角的治療戦略の構築を目指す。

3. 研究の方法

A. 臨床統計解析

当施設および関連施設での側頭骨扁平上皮癌患者のデータ (治療、転帰、腫瘍進展範囲、ステージ、切除断端評価、病理所見、性別、生活歴、年齢など) を後ろ向きに解析し、予後に関連する因子を解析する。統計解析ソフトウェア JMP を用いて統計解析を行った。T 分類には modified pittsburg 分類を使用した。疾患特異的生存率の算出には、カプランマイヤー法を用いて、生存率の差検定には log rank 検定を用いた。生存率に寄与する患者因子の単変量解析には Cox 比例ハザードモデル分析を用いた。P 値が 0.05 未満の場合を統計学的に有意であると判定した。

B. ヒト由来側頭骨扁平上皮癌細胞株の樹立

外科的切除によって採取された腫瘍の生検組織から微生物のコンタミネーションを防ぐために 99%エタノールに数秒間浸した。その後、組織は PBS(-) で満たされた滅菌容器に素早く移し、清潔な台の上で PBS を用いて 4 度洗浄した。結合組織、脂肪組織および血管は組織中から鉗子を用いて摘出した。その後、腫瘍組織切片はゼラチンコーティングをした直径 60mm のディッシュに置き、厚いカバーガラスで押さえつけた。その後、培養を継続して、形成された腫瘍コロニーを、免疫組織学的に解析した。

C. 側頭骨扁平上皮癌の網羅的遺伝子解析

採取した腫瘍組織および末梢血単核細胞から、DNeasy Blood and Tissue Kits (Qiagen 社) を使用してゲノム DNA を抽出し、全エクソームシーケンシングを行なった。シーケンシングライブラリ作成は Agilent SureSelect All Exon V6 exome capture kit (Agilent Technologies 社) を用いて行い、シーケンシングは HiSeq X Ten (Illumina

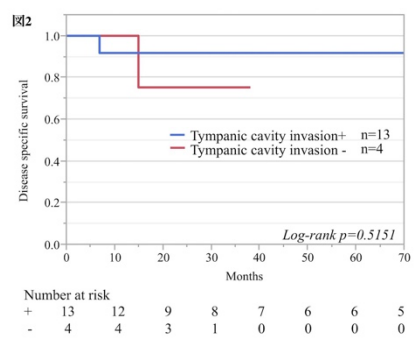
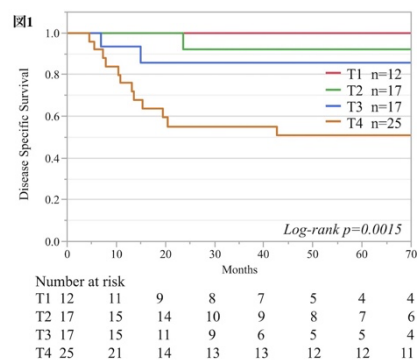
社)を使用し、100bp paired-endで行なった。得られたシーケンスデータは東京大学医科学研究所のスーパーコンピュータSHIROKANEに実装されている遺伝子変異検出パイプライン Genomon 2.5.2 を用いて解析した。検出された遺伝子変異の視覚化及び統計学的解析、TCGA データとの比較についてはRを用いて行なった。腫瘍由来のDNAで認められた塩基置換パターンについてはCatalogues Of Somatic Mutations In Cancer (COSMIC)に記載されている点突然変異シグネチャー (Single Base Substitution Signatures; SBS Signature) の頻度を計算した。更に、TCGAに記載されている33種類の悪性腫瘍のSBS Signatureと本研究で得られた外耳道癌のSBS Signatureを比較し、階層的クラスタリングを行なうことで塩基置換パターンの類似度を推定した。全エクソンシーケンスのアライメントファイルからDNAコピー数を推定するアルゴリズムであるCNVkitを用いて染色体レベル及び遺伝子座レベルのDNAコピー数増幅及び欠失について評価し、これらの中からGISTIC2を用いて統計学的有意差のあるものを抽出した。さらに、腫瘍組織の免疫組織学的染色による蛋白発現評価も施行した。

Circulating tumor DNA (ctDNA)解析では、血漿中のcfDNAは、QIAamp Circulating Nucleic Acid Kit (Qiagen社)を用いて、製造者のプロトコルに従って抽出した。腫瘍およびPBMCのDNAは、Ion Torrent シーケンサー (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA)を用いて、HNSCC、食道扁平上皮癌、肺扁平上皮癌で高頻度に変異する31遺伝子の全エクソンをカバーするように設計されたSCCパネルを用いて、アンプリコンシーケンスを行った。腫瘍およびPBMCサンプル中の一塩基変異、挿入、および欠失を含む体細胞変異は、Ion Reporter software 5.0 tumor-normal workflow (Thermo Fisher Scientific)のバリエーションコールアルゴリズムを用いて検出された。腫瘍特異的変異遺伝子をctDNA候補遺伝子と定義し、dPCRを用いてctDNA解析を行った。

4. 研究成果

A. 臨床統計解析

当院単一施設で初回根治治療介入が可能であった、71症例について疾患特異的生存率を解析した。その結果、疾患特異的5年生存率は、T1は100% T2は92% T3は86% T4は51%であった(図1)。T4症例が、T1からT3症例と比較して有意に予後が不良であった。過去の報告と比較すると、我々のT3症例は予後が良好であり、当施設での積極的な手術介入を反映している結果と考えられた。予後に関連する因子を検討するために単変量解析を施行したところ、T4および手術非介入、頸部リンパ節転移症例が有意に予後不良因子で有ることがわかり、過去の報告と矛盾しなかった。手術介入ができた症例のうち、断端が陽性の症例は、71症例のうち11症例であった。初回根治治療施行群のうち手術介入ができた症例は、手術介入ができなかった症例と比較すると、有意に生存率が高く、疾患特異的5年生存率が86%であった。T3+T4症例の進行癌でも手術介入症例群のほうが有意に5年生存率が高く、T4症例のみで検討すると有意な差は認めなかったが、手術介入ができた症例の疾患特異的5年生存率は69%であったのに対し、手術介入ができなかった症例は40%であった。初回根治治療が施行できた進行癌(T3,T4)の患者のうち、手術介入ができた症例では切除断端が陽性であった症例の疾患特異的5年生存率は27%であったのに対し、切除断端が陰性のものは、88%と進行側頭骨扁平上皮癌でも有意に予後が良好であった。興味深いことに、初回根治治療が施行できたT3進行側頭骨扁平上皮癌において、鼓室内進展の有無で疾患特異的5年生存率を比較したが、有意な差は認めなかった(図2:92% vs 75%, P=0.5151)。次に、解剖学的進展範囲から、浸潤臓器の予後因子の同定を試みた。当施設と関連病院の二つの3次医療機関で治療された側頭骨扁平上皮癌T4症例(30症例)の、治療前腫瘍進展範囲を評価し、予後に影響する解剖学的因子を検討した。解剖学的予後因子について単変量解析を行ったところ、翼突筋、後頭蓋窩硬膜、耳小骨破壊、S状静脈洞への進展が重要な予後不良因子として明らかとなった。疾患特異的生存率に影響を与える予後因子に関する多変量解析を行ったところ、耳小骨への進展(HR:4.528[95%CI:1.161-17.658], p=0.030)、後頭蓋窩への進展(HR:5.135[95%CI:1.616-16.315], p=0.006)、S状静脈洞への進展(HR:4.292[95%CI:1.385-13.303], p=0.012)は独立した予後因子であった。我々は症例を2つの群に分けて解析をおこなった:上記3つの予後因子となる構造のうち少なくとも1つへ進展がある症例と3つの構造のいずれにも浸潤を認めない症例。 Kaplan-Meier曲線は、3つの解剖学的構造のいずれにも浸潤がない症例は、少なくとも1つでも浸潤を認める症例よりも疾患特異的生存率が有意に良好であることを示した(各90.91% vs 29.41%, p=0.0022, 図3A)疾患特異的生存率に影響する予後因子解析において、



単変量解析、多変量解析で明らかとなった因子の中で、翼突筋への浸潤が前方・下方の進展マーカー、耳小骨への浸潤が内方への進展マーカー、後頭蓋窩またはS状静脈洞への浸潤が後方への進展マーカーとなると考えられた。さらにこの進展マーカーが多ければ多いほど疾患特異的予後が悪くなることを統計学的有意差をもって見出した(p=0.008)。疾患特異的生存率は次のようである: 90.9%(なし)、42.9%(1つ)、25%(2つ)、0.0%(3つ)。(図3B)

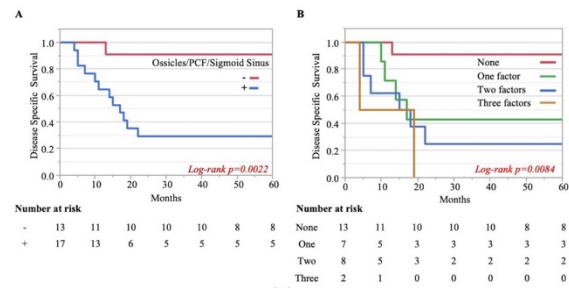


図3

全身性炎症反応マーカーと予後との関連も検討した。当施設で根治治療介入した71症例を解析対象とした。NLR、LMR、PLRはそれぞれ治療前の好中球数をリンパ球数、リンパ球数を単球数、血小板数をリンパ球数で割ることで算出する。カットオフ値はROC曲線を用いることで設定した。GPS (Glasgow Prognostic Score) は血清CRPとAlb値によって算出された。Systemic inflammation score(SIS)は術前Alb値とLMRによって求めた。これらのマーカーと予後との関連を検討した結果、NLR高値、PLR高値の患者は、NLR、PLR低値の患者と比較して、5年全生存率有意に不良であった。(NLR52.78% vs 81.99%:P=0.0043, PLR55.56% vs 80.32%:P=0.0151)。また、LMR低値の患者はLMR高値の患者より5年生存率が不良であった。(48.21% versus 80.24%:P=0.0201)。さらにSISやGPSと5年生存率の関連を検討すると、SISとGPS2点の患者の5年生存率は2点未満の患者より有意の予後不良であった。(それぞれP=0.0069 and P=0.0001)。図4では単変量解析による側頭骨扁平上皮癌の予後との関連をフォレストプロットで示している。T4、リンパ節転移、外科介入無し、白血球数高値、CRP高値(≥1.0mg/dl)、LMR低値(<3.78)、NLR高値(≥3.23)、PLR高値(≥191.29)、GPS2点、SIS2点は有意に予後不良と相関していることが示された。多変量解析にてT4とSIS2点は独立した予後因子であることが示された(それぞれP=0.023、P=0.037)。

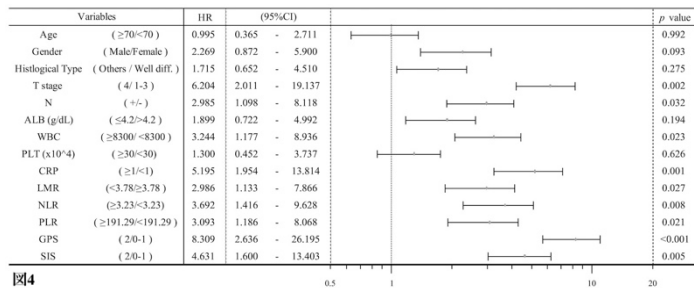


図4

B. ヒト由来側頭骨扁平上皮癌細胞株の樹立

これまで、癌研究において、癌細胞株が頭頸部癌の診断および治療のエビデンスを構築するための研究ツールとして使用されてきた(例えば、Hep-2[喉頭がん]、Ca9-22[口腔がん]、SAS[舌癌]等)。しかしながら側頭骨扁平上皮癌の細胞株は確立されておらず、この疾患の治療についての *in vivo* および *in vitro* 研究が他の頭頸部癌と比較して明らかに遅、研究結果を臨床現場に応用させていくことに頓挫している原因となってきた。そのため、今後の分子生物学的研究の発展のため、細胞株樹立は欠かせなかった。我々は、ヒト由来側頭骨扁平上皮癌細胞株の樹立を試みた。腫瘍細胞を培養することで、癌組織切片から腫瘍細胞のコロニー形成を確認できた。コロニーから細胞を採取して、TIG-1-20 フィーダー細胞と共培養することで、安定してコロニーを継代できることが確認できた。形成されるコロニーは、二種類存在することが確認できた。これらのコロニーは、いくつかの特徴を有していた。1) MMCで処理されたTIG-1-20線維芽細胞との細胞間複合体を特徴とする立体構造を持つコロニーを形成する。2) 成長が非常に緩徐である。3) SCCの特徴でもあるSCCA1/2およびp53抗原の二重陽性細胞である。4) 癌幹細胞マーカーが陽性である(CD44、CD133、Oct3/4、ALP)。5) サイトケラチンとビメンチンの二重陽性細胞である。また、コロニーのSTR解析を行い、既存の別の細胞株のコンタミではなく、患者由来の細胞株であることを確認した。この、初代培養細胞の継代方法ももちいて、コロニーを継代することで、フィーダー細胞が不要で増殖する、ヒト由来側頭骨扁平上皮癌細胞株の樹立に成功した。(未発表データ)

C. 側頭骨扁平上皮癌の網羅的遺伝子解析

側頭骨扁平上皮癌患者から得られた11検体の全エクソンシーケンスの結果から、COSMICに収載されている重要なドライバー遺伝子変異として、TP53 (7/11)、CDKN2A (5/11)、NOTCH1 (5/11)、FAT1 (3/11)、FAT3 (2/11)及びNOTCH2 (2/11)が複数の検体で検出された(括弧内は変異が認められた検体数/全検体数を示す)。側頭骨扁平上皮癌組織において、塩基置換パターンで最も多く検出されたものはC-to-T変異であった。TCGAに収載されている33種の悪性腫瘍と塩基置換パターンを比較するため階層的クラスタリングを行うと、頭頸部癌や子宮頸癌といった他の扁平上皮癌と同一のクラスターに分類され、基本的な塩基置換パターンは同様であることが示唆された。

また、これらの塩基置換の変異原について検討するため COSMIC に収載されている単塩基置換シグネチャー (SBS Signature) の頻度を検討した結果、外耳道癌で最も高頻度に観察されたものは SBS2 及び SBS13 であった。これらは APOBEC 酵素活性による変異導入に特徴的な変異シグネチャーであることが知られている。一方、肺癌や頭頸部癌で見られるベンゾピレン (煙草の主流煙及び副流煙中の有害物質) による変異シグネチャー (SBS4) は観察されなかった。SBS Signature による TCGA の他癌種とのクラスタリングでは塩基置換パターンによるクラスタリングの結果と同様、頭頸部癌や子宮頸癌など他の扁平上皮癌と同一のクラスターに分類された。(図 5) 以上の結果より、外耳道癌の体細胞変異の基本的な特徴は他の扁平上皮癌と同様であると考えられた。

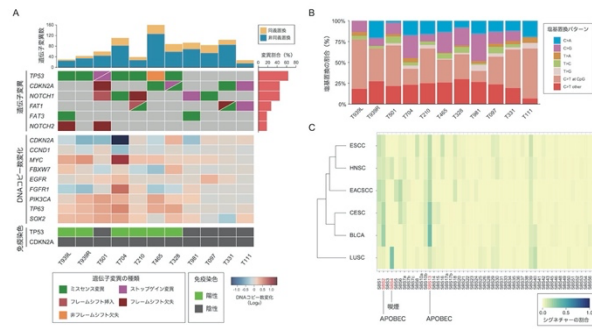


図5

DNA コピー数異常の解析をおこなったところ、遺伝子レベルでは MYC、PIK3CA、TP63 及び SOX2 といったがん遺伝子や幹細胞能に関与する遺伝子の増幅が見られた一方で、がん抑制遺伝子 CDKN2A の欠失が見られた。染色体レベルでは 3 番染色体長腕、5 番染色体短腕及び 8 番染色体長腕の増幅が見られた他、3 番染色体短腕の欠失が見られ、TCGA の頭頸部癌の解析結果や、扁平上皮癌の統合解析の結果と同様であった。また、GISTIC2 で統計学的有意差が見られた遺伝子座には 5p15.33 及び 7p14.1 が挙げられ、それぞれ ZDHHC11B と TARP 遺伝子をコードする遺伝子座であった。免疫組織学的染色で ZDHHC11B と TARP の蛋白発現を評価すると、いずれも腫瘍細胞での過剰発現が見られたことから、DNA コピー数増幅によって過剰発現し、外耳道癌の進展に関与する遺伝子である可能性が示唆された。また、CDKN2A 及び CDKN2B をコードする遺伝子座である 9p21.3 の欠失が見られた。この遺伝子座の欠失は頭頸部癌の原発巣並びに転移巣、皮膚扁平上皮癌、食道扁平上皮癌のゲノム解析で報告されていることから、他の扁平上皮癌同様に外耳道癌における重要なドライバーイベントであることが示唆された。

側頭骨扁平上皮癌の Genomic landscape を世界で初めて明らかにしたが、同時に、早期に再発転移を発見できるためのバイオマーカーの検索も同時に行ってきた。頭頸部扁平上皮癌患者 (側頭骨原発扁平上皮癌以外の他の頭頸部扁平上皮癌検体を含む) 26 症例の PBMC から、SCC パネルを用いて解析したところ、24 サンプルのみ腫瘍特異的変異が確認でき。それらのサンプルで解析を行った。TP53 は最も変異頻度の高い遺伝子であった。SCC パネル解析で得られた腫瘍特異的な変異遺伝子 (ctDNA 候補) の血漿中での検出を試みた。症例ごとに dPCR 用の腫瘍特異的遺伝子のプライマーとプローブを設計、合成した。dPCR 用のプライマーとプローブが設計不能、もしくは PCR で検出不能のため、6 症例は ctDNA 解析から除外した。そのうち 3 症例以外はベースラインで ctDNA が検出された。初回根治治療後の最初の血漿サンプルの ctDNA レベルが予後を予測できるかどうかを検討した。初回根治治療終了時に ctDNA が陽性の患者 (n=3) は、陰性の患者 (n=15) よりも有意に予後が不良であった (図 6A, (P=0.0001; log-rank test)。単変量解析では、初回治療終了時の ctDNA レベルが生存の最も重要な予後因子となる可能性が示された (P = 0.0059, Cox 比例ハザードモデル)。

さらに、初回根治治療後の経過観察中に ctDNA が陽性となった症例と臨床的再発の関係を検討した。初回根治治療後の経過観察中に ctDNA が陰性のままだった患者 (n=11) は、治療後に ctDNA が陽性になった患者 (n=7) よりも有意に予後が良く、これらの患者は再発なく生存していた (P < 0.0001; log-rank test) (図 6B)。

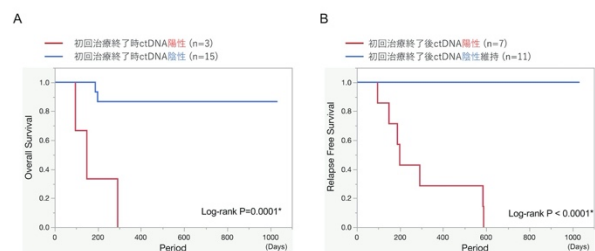


図6

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| 1. 著者名 Komune Noritaka, Matsuo Satoshi, Shimamoto Ryo, Ikemura Kou, Iwanaga Joe, Sato Kuniaki, Yoshida Sei, Kadota Hideki, Nakagawa Takashi | 4. 巻 46 |
| 2. 論文標題 Auricular complications following temporal bone resection for temporal bone malignancies: A clinical consideration | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Clinical Otolaryngology | 6. 最初と最後の頁 1146 ~ 1152 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/coa.13796 | 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 Sekino Yuki, Imaizumi Akira, Komune Noritaka, Ono Mayumi, Sato Kuniaki, Masuda Shogo, Fujimura Akiko, Koike Kensuke, Hongo Takahiro, Uchi Ryutarō, Onishi Hideya, Nakagawa Takashi | 4. 巻 11 |
| 2. 論文標題 Establishment and characterization of a primary cell culture derived from external auditory canal squamous cell carcinoma | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 FEBS Open Bio | 6. 最初と最後の頁 2211 ~ 2224 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/2211-5463.13225 | 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 Komune Noritaka, Kuga Daisuke, Miki Koichi, Nakagawa Takashi | 4. 巻 13 |
| 2. 論文標題 Variations of en Bloc Resection for Advanced External Auditory Canal Squamous Cell Carcinoma: Detailed Anatomical Considerations | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Cancers | 6. 最初と最後の頁 4556 ~ 4556 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers13184556 | 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 Hongo Takahiro, Kuga Ryosuke, Miyazaki Masaru, Komune Noritaka, Nakano Takafumi, Yamamoto Hidetaka, Koike Kensuke, Sato Kuniaki, Kogo Ryunosuke, Nabeshima Kazuki, Oda Yoshinao, Nakagawa Takashi | 4. 巻 131 |
| 2. 論文標題 Programmed Death Ligand 1 Expression and Tumor Infiltrating Lymphocytes in Temporal Bone Squamous Cell Carcinoma | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 The Laryngoscope | 6. 最初と最後の頁 2674 ~ 2683 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/lary.29689 | 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 Komune Noritaka, Higashino Yoshie, Ishikawa Kazuha, Tabuki Tomoko, Masuda Shogo, Koike Kensuke, Hongo Takahiro, Sato Kuniaki, Uchi Ryutaro, Miyazaki Masaru, Shimamoto Ryo, Tsuchihashi Nana Akagi, Kogo Ryunosuke, Noda Teppei, Matsumoto Nozomu, Nakagawa Takashi | 4. 巻 11 |
| 2. 論文標題 Management of Residual Hearing with Cartilage Conduction Hearing Aid after Lateral Temporal Bone Resection: Our Institutional Experience | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Audiology Research | 6. 最初と最後の頁 263 ~ 274 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/audiolres11020024 | 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 Noda Teppei, Komune Noritaka, Yasumatsu Ryuji, Tsuchihashi Nana Akagi, Tamae Akihiro, Matsumoto Nozomu, Sato Kuniaki, Uchi Ryutaro, Koike Kensuke, Wakasaki Takahiro, Tanaka Risa, Nakagawa Takashi | 4. 巻 47 |
| 2. 論文標題 Therapeutic effect of Nivolumab for advanced / recurrent temporal bone squamous cell carcinoma | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Auris Nasus Larynx | 6. 最初と最後の頁 864 ~ 869 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.anl.2020.03.011 | 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 Komune Noritaka, Miyazaki Masaru, Sato Kuniaki, Sagiyama Koji, Hiwatashi Akio, Hongo Takahiro, Koike Kensuke, Noda Teppei, Uchi Ryutaro, Kogo Ryunosuke, Akagi Tsuchihashi Nana, Masuda Shogo, Nakagawa Takashi | 4. 巻 10 |
| 2. 論文標題 Prognostic Impact of Tumor Extension in Patients With Advanced Temporal Bone Squamous Cell Carcinoma | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Frontiers in Oncology | 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) 10.3389/fonc.2020.01229 | 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 Komune Noritaka, Kuga Daisuke, Matsuo Satoshi, Miyazaki Masaru, Noda Teppei, Sato Kuniaki, Hongo Takahiro, Koike Kensuke, Uchi Ryutaro, Kogo Ryunosuke, Tsuchihashi Nana Akagi, Masuda Shogo, Nakagawa Takashi | 4. 巻 - |
| 2. 論文標題 Clinical Analysis of En Bloc Resection for Advanced Temporal Bone Squamous Cell Carcinoma | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Neurological Surgery Part B: Skull Base | 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) 10.1055/s-0041-1722930 | 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 Sato Kuniaki, Komune Noritaka, Hongo Takahiro, Koike Kensuke, Niida Atsushi, Uchi Ryutaro, Noda Teppei, Kogo Ryunosuke, Matsumoto Nozomu, Yamamoto Hidetaka, Masuda Muneyuki, Oda Yoshinao, Mimori Koshi, Nakagawa Takashi | 4. 巻 111 |
| 2. 論文標題 Genetic landscape of external auditory canal squamous cell carcinoma | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Cancer Science | 6. 最初と最後の頁 3010~3019 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14515 | 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 Komune Noritaka, Noda Teppei, Kogo Ryunosuke, Miyazaki Masaru, Tsuchihashi Nana A., Hongo Takahiro, Koike Kensuke, Sato Kuniaki, Uchi Rhutaro, Wakasaki Takahiro, Matsumoto Nozomu, Yasumatsu Ryuji, Nakagawa Takashi | 4. 巻 131 |
| 2. 論文標題 Primary Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Temporal Bone: A Single Center Clinical Study | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 The Laryngoscope | 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) 10.1002/lary.28653 | 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 小宗 徳孝、中川 尚志 | 4. 巻 46 |
| 2. 論文標題 Squamous cell carcinoma of the temporal bone: a report of 103 cases from a single institution | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 頭頸部癌 | 6. 最初と最後の頁 1349-5747 |
| 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 - |

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件）

| |
|---------------------------------|
| 1. 発表者名 小宗徳孝、空閑太亮、門田英輝、中川尚志 |
| 2. 発表標題 S6-4 進行外耳道癌の一塊切除法の検討 |
| 3. 学会等名 第33回日本頭蓋底外科学会（招待講演） |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|-------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 小宗徳孝 土橋奈々 野田哲平 松本希 中川尚志 |
| 2. 発表標題 第72群 0-283 進行側頭骨扁平上皮癌にたいする側頭骨垂全摘術の検討 |
| 3. 学会等名 第121回 日本耳鼻咽喉科学会学術講演会 |
| 4. 発表年 2020年～2021年 |

| |
|---------------------------------------|
| 1. 発表者名 小宗徳孝 野田哲平 西村衣未 土橋奈々 中川尚志 |
| 2. 発表標題 P2-5. 外耳道癌術後の鼓室・外耳道再建症例の検討 |
| 3. 学会等名 第30回日本耳科学会総会・学術講演会 |
| 4. 発表年 2020年～2021年 |

| |
|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 Noritaka Komune |
| 2. 発表標題 Lateral skull base surgery: A single-center experience in the last 5 years |
| 3. 学会等名 第15回日本台湾耳鼻咽喉科・頭頸部外科学会議（招待講演） |
| 4. 発表年 2019年～2020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 |
|---------------|--------------------------------------------------|---------------------------------------|----|
| 研究 分担 者 | 安松 隆治 (Yasumatsu Ryuji) (00444787) | 九州大学・医学研究院・准教授 (17102) | |

6. 研究組織（つづき）

| | 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 |
|-------|--------------------------------------------|---------------------------------|----|
| 研究分担者 | 若崎 高裕 (Wakasaki Takahiro) (10608871) | 九州大学・大学病院・助教 (17102) | |
| 研究分担者 | 鍋島 一樹 (Nabeshima Kazuki) (40189189) | 福岡大学・医学部・教授 (37111) | |
| 研究分担者 | 松本 希 (Matsumoto Nozomu) (60419596) | 九州大学・大学病院・講師 (17102) | |
| 研究分担者 | 小宗 徳孝 (Komune Noritaka) (80529884) | 九州大学・大学病院・助教 (17102) | |
| 研究分担者 | 古後 龍之介 (Kogo Ryunosuke) (90529885) | 九州大学・医学研究院・共同研究員 (17102) | |
| 研究分担者 | 安井 徹郎 (Yasui Tetsurou) (60803468) | 九州大学・医学研究院・共同研究員 (17102) | |
| 研究分担者 | 内 龍太郎 (Uchi Ryunosuke) (80780840) | 九州大学・大学病院・助教 (17102) | |

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 |
|---------|---------|
|---------|---------|