

令和 3 年 4 月 12 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17H04343

研究課題名(和文) Epstein-Barrウイルスによる細胞老化関連分泌形質誘導機構の解明

研究課題名(英文) Elucidating the mechanism for induction of senescence-associated secretory phenotype by Epstein-Barr virus

研究代表者

脇坂 尚宏 (WAKISAKA, NAOHIRO)

金沢大学・医学系・准教授

研究者番号：70377414

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、上咽頭癌・中咽頭癌いずれにおいても細胞老化現象と癌化・転移の関連性は示されなかった。両者でミトコンドリアDNAで様々な変異を認め、特に上咽頭癌では転移との関連性が明らかになった。上咽頭癌ではミトコンドリアDNAの変異は主にシチジンデアミナーゼによるもので、一方、中咽頭癌ではシチジンデアミナーゼによるものと活性酸素種によるものが混在していた。以上の成果により、ミトコンドリアDNAの変異によって転移が促進される現象の存在が示された。そして今後、ミトコンドリアDNAと転移を結びつけるメカニズムの解明が求められる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は当初、SASPと発癌・転移の関連性を解明すべく開始したが、その関連性は証明されなかった。SASPの誘因としてミトコンドリアDNAの変異が指摘されているが、本研究では、次世代シーケンサーによる解析の結果、SASP現象よりもミトコンドリアDNAの変異が転移促進の主要因の一つとして抽出された。

頭頸部癌、特にウイルス関連癌の転移機構研究の方向性として、ミトコンドリアDNA変異による転移機構の解明が今後の研究課題として示された意義は大きい。

研究成果の概要(英文)： In the current study, we cannot find any correlated biological background between senescence-associated secretory phenotype (SASP), and cancerization and metastatic potential in both nasopharyngeal carcinoma (NPC) and oropharyngeal carcinoma (OPC). In both carcinomas, especially in NPC, mitochondrial DNA mutations were strongly correlated with metastatic potential of NPCs. We found many mitochondrial DNA mutations were due to the effect of cytidine deaminases (CDAs) in NPC. On the other hands, the mutations were caused both by CDAs and reactive oxygen species in OPCs.

For the above-mentioned result, the existence of the phenomenon that metastasis was promoted by the mutations of the mitochondrial DNA was suggested. And an elucidation of the mechanisms to relate metastasis to mitochondrial DNA mutations is needed in the future study.

研究分野：頭頸部外科

キーワード：細胞老化 Epstein-Barrウイルス ヒト乳頭腫ウイルス ミトコンドリア 転移

1. 研究開始当初の背景

細胞老化は、「細胞がストレスに応答して増殖を停止し、代謝活性を持ちながらもその増殖停止状態を不可逆的に維持すること」と定義される。細胞老化には、細胞が分裂寿命を迎えたためにおこる細胞増殖の停止の他に、活性酸素種 (reactive oxygen species, ROS) の蓄積や癌遺伝子の活性化によるダメージが原因で起こる細胞増殖の停止がある。前者は内因性で時間依存性のテロメアの短縮、後者は DNA [特に変異が入りやすいミトコンドリア DNA (mtDNA)] の変異などが誘因となって、p53 を介した細胞周期阻害因子 p16 および p21 の発現が上昇して増殖が停止する。このため、p16 および p21 の発現は細胞老化マーカーとなる。老化細胞の一部は細胞老化関連分泌形質 (senescence-associated secretory phenotype, SASP) となり、炎症性サイトカイン・増殖因子・メタロプロテアーゼなどの細胞老化関連分泌因子 (SASP 因子) を分泌する。ヒト癌においては、癌間質の主要な構成細胞である癌関連線維芽細胞 (cancer-associated fibroblast, CAF) の一部が SASP 化し、SASP 因子がパラクライン的に近傍の癌細胞の増殖・浸潤・転移を促進することが報告されている。

近年、遺伝子変異が原因で「死にゆく、もしくは、増殖を停止した」上皮細胞が、隣接する上皮細胞を腫瘍化する現象が報告され、このような細胞はニッチを形成して隣接する上皮細胞を癌幹細胞化することから oncogenic niche cells (ONCs) と命名された。さらに、「上皮細胞」が SASP 化して ONCs となり、隣接する上皮細胞を癌幹細胞化することが報告された。この報告は、SASP という現象が、「既に癌化した細胞が浸潤して CAF と広く接しながら浸潤・転移していく癌の進展のプロセス」に加えて、新たに「前癌細胞が ONCs により癌幹細胞化する発癌のプロセス」にも深く関わることを示している点で注目に値する。

頭頸部癌は酒・タバコ発癌とウイルス発癌に大別される。酒・タバコによる発癌物質への広範な暴露では、上皮および間質細胞のミトコンドリア障害が蓄積し、高い頻度で細胞老化・SASP が誘導される。上皮細胞で遺伝子変異 (p53, Ras など) が発生すると (前癌細胞) 近傍にあった SASP 細胞が ONCs として機能し、前癌細胞は癌幹細胞化して発癌に至る。それでは、ウイルス発癌においては、SASP はどのように発癌・浸潤・転移に関与するのであろうか？我々は、Epstein-Barr ウイルス (EBV) が病因で頭頸部のウイルス発癌の代表である上咽頭癌の発癌・浸潤・転移機構の解明に長年取り組み、EBV 関連腫瘍蛋白 latent membrane protein (LMP)1 が、マトリックス・メタロプロテアーゼ・血管新生因子・リンパ管新生因子など癌間質の構築に関わる諸因子の癌細胞による産生・分泌を促進することを示してきた。さらに、LMP1 が、癌細胞の上皮間葉移行 (Epithelial Mesenchymal Transition, EMT) 調節・運動能亢進など腫瘍の浸潤・遊走能を促進することを示してきた。そして上咽頭癌による血管新生誘導能を解明するなかで、「EBV 関連上咽頭癌細胞では、LMP1 が ROS の産生・放出を促進している」ことを発見した。また近年、EBV 潜伏感染 B リンパ球は ROS を放出し、その結果、周囲の上皮細胞で細胞老化が誘導されることが報告された。そこで我々は、EBV 感染上皮細胞による ROS の産生・放出に着目し、上咽頭では、仮説 「EBV 感染上皮細胞が放出する ROS により、まず、隣接する限局した領域の上皮細胞が SASP 化して ONCs となり、癌幹細胞ニッチを形成して発癌が促進される」、さらに、仮説 「LMP1 の発現により高い遊走・浸潤能を持った上咽頭癌細胞は、組織中を遊走・浸潤して次々に上皮・間質細胞 (線維芽細胞) を SASP 化して新たなニッチを形成しながら、自らは癌幹細胞形質を獲得しつつ浸潤・転移していく」と考えた。

さらに我々は世界に先駆けて、ヒト上咽頭癌患者から癌組織ごと移植した (Patient-Derived Xenograft; PDX) 上咽頭癌モデルマウス (PDX マウス) 作成に成功した。このモデルマウスでは、LMP1 陽性細胞と上皮・間質細胞の相互作用による SASP 誘導機構を捉えられるとともに、SASP を標的とした薬剤の効果を評価できる。

2. 研究の目的

細胞が ROS に暴露されると増殖を停止し (細胞老化, Senescence) 、そのうち一部の細胞は SASP となり、サイトカイン・増殖因子などを多量に分泌する。

本研究では、EBV の潜伏感染が病因となる上咽頭癌について、以下のことを目的とする。

1) EBV 感染上皮細胞が ROS を放出して近傍の細胞 (上皮・間質細胞) を SASP 化すること、さらに、SASP 細胞は癌幹細胞ニッチとして発癌・癌の進展を促進することを証明し、その分子機構を解明する。

2) 既存薬剤のうち、SASP 誘導に至るネットワークの制御が可能な薬剤を選択する。

3) ヒト上咽頭癌組織を移植したマウス (PDX マウス) を用いてヒト上咽頭癌組織に対する薬剤の効果を評価し、実臨床での有用性を評価するための基盤とする。

3. 研究の方法

EBV 関連上咽頭癌では酒・タバコ関連癌と比較して老化細胞が癌周囲に限局していることを、患者検体を用いて示す。EBV 感染上皮細胞が近傍の上皮・線維芽細胞の細胞老化を誘導することを、タイムラプス顕微鏡を用いてリアルタイムで可視化して示し、さらに、ROS がその誘因であ

ることを証明する。

そして、SASP 化した老化細胞が癌幹細胞化を支持する oncogenic niche cells (ONCs)となることを間接共培養により示す。mtDNA 変異の解析と細胞老化・SASP 誘導ネットワークの解析により、SASP 誘導の分子機構を解明し、SASP の誘導制御や老化細胞の細胞死誘導が可能な薬剤を選択する。

さらに、EBV 感染細胞と周囲の細胞が協調して、上咽頭癌の発癌ならびに臨床的特徴である高浸潤性・転移性に寄与することを、ヌードマウスを用いて示し、最後に、薬剤による治療効果を PDX マウスで評価する。

4. 研究成果

本研究では、タイムラプス顕微鏡を用いた解析でも、間接共培養による解析でも、上咽頭癌・中咽頭癌の細胞老化現象と癌化・転移の関連性は示されなかった。細胞老化は短時間の刺激で誘導されるものではなく、長期間の刺激によるミトコンドリアや体細胞遺伝子の変異の誘導が原因となっていることが本研究で細胞老化誘導のための実験系がうまく組めなかった要因と考えられた。一方、上咽頭癌と中咽頭癌の両者でミトコンドリア DNA に様々な変異を認めた。特に上咽頭癌ではその変異の度合いと転移との正の関連性が明らかになった。上咽頭癌におけるミトコンドリア DNA の変異は主にシチジンデアミナーゼによるもので、C to A/G to T の変異がほとんどであった。興味深い点は、LMP1 とシチジンデアミナーゼの発現がよく相関したことで、血管新生や EMT とは異なる LMP1 による新たな転移機構が存在することが示唆された。一方、中咽頭癌ではシチジンデアミナーゼによるものとそれ以外のメカニズムによるものが混在していた。シチジンデアミナーゼ以外によるミトコンドリア DNA 変異のメカニズムとして、ROS によるものが最も有力であり、なかでも Super Oxide Dismutase 2 (SOD2) の発現低下によるミトコンドリア内の ROS の蓄積による可能性が高いと思われた。SOD2 が低下した中咽頭癌では実際にリンパ節転移が進行しており、併せてミトコンドリア DNA の変異の頻度とも相関する傾向があった。これらの成果により、ミトコンドリア DNA の変異によって転移が促進される現象の存在が示された。そして今後、ミトコンドリア DNA と転移を結びつけるメカニズムの解明が求められる。

以上の様に、本研究は当初、SASP と発癌・転移の関連性を解明すべく開始したが、その関連性は証明されなかった。SASP の誘因としてミトコンドリア DNA の変異が指摘されているが、本研究では、次世代シーケンサーによる解析の結果、SASP 現象よりもミトコンドリア DNA の変異が転移促進の主要因の一つとして抽出された。

頭頸部癌、特にウイルス関連癌の転移機構研究の方向性として、ミトコンドリア DNA 変異による転移機構の解明が今後の研究課題として示された意義は大きい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計20件（うち査読付論文 17件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Imoto Tomoko, Kondo Satoru, Wakisaka Naohiro, Hai Pham Tahn, Seishima Noriko, Kano Makoto, Ueno Takayoshi, Mizokami Harue, Nakanishi Yosuke, Hatano Miyako, Endo Kazuhira, Sugimoto Hisashi, Moriyama-Kita Makiko, Yoshizaki Tomokazu	4. 巻 8
2. 論文標題 Overexpression of Semaphorin 3A is a Marker Associated with Poor Prognosis in Patients with Nasopharyngeal Carcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Microorganisms	6. 最初と最後の頁 423 ~ 423
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/microorganisms8030423	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 Wakisaka Naohiro, Yoshizaki Tomokazu, Kodaira Takeshi, Makita Chiyoko, Sato Yuichiro, Yamazaki Keisuke, Wakaoka Takanori, Shimode Yuzo, Tsuji Hiroyuki, Kito Ryosuke, Ishinaga Hajime, Hosokawa Seiji, Takakura Hiromasa, Nishimura Kunihiro, Matoba Takuma, Fujieda Shigeharu	4. 巻 11
2. 論文標題 Third Epidemiological Analysis of Nasopharyngeal Carcinoma in the Central Region of Japan from 2006 to 2015	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 1180 ~ 1180
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers11081180	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 Kano Makoto, Kondo Satoru, Wakisaka Naohiro, Wakae Kosho, Aga Mituharu, Moriyama Kita Makiko, Ishikawa Kazuya, Ueno Takayoshi, Nakanishi Yosuke, Hatano Miyako, Endo Kazuhira, Sugimoto Hisashi, Kitamura Kouichi, Muramatsu Masamichi, Yoshizaki Tomokazu	4. 巻 145
2. 論文標題 Expression of estrogen receptor alpha is associated with pathogenesis and prognosis of human papillomavirus positive oropharyngeal cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 1547 ~ 1557
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ijc.32500	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 脇坂尚宏、吉崎智一	4. 巻 45
2. 論文標題 口腔癌に対する挑戦的治療戦略 早期口腔癌の頸部リンパ節の取り扱いとセンチネルリンパ節	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 頭頸部癌	6. 最初と最後の頁 369-372
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 脇坂尚宏、吉崎智一	4. 巻 46
2. 論文標題 頭頸部癌 頭頸部ウイルス発癌 基礎と臨床の進歩 上咽頭癌臨床像におけるEBVの関与と意義	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 癌と化学療法	6. 最初と最後の頁 1124-1127
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 脇坂尚宏、吉崎智一	4. 巻 112
2. 論文標題 センチネルリンパ節研究の現状と展望	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 耳鼻咽喉科臨床	6. 最初と最後の頁 205-214
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 脇坂尚宏、吉崎智一	4. 巻 91
2. 論文標題 【初診時に必要十分な 問診・検査オーダー虎の巻】口腔・咽喉頭・頸部領域 顎下部腫瘍(解説/特集)	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 耳鼻咽喉科・頭頸部外科	6. 最初と最後の頁 386-388
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 Wakisaka Naohiro, Endo Kazuhira, Kitazawa Tomohiro, Shimode Yuzo, Kato Koroku, Moriyama-Kita Makiko, Koda Wataru, Ikeda Hiroko, Ishikawa Kazuya, Ueno Takayoshi, Nakanishi Yosuke, Kondo Satoru, Sugimoto Hisashi, Yoshimura Kenichi, Tsuji Hiroyuki, Kawashiri Shuichi, Omoto Kiyoka, Yoshizaki Tomokazu	4. 巻 139
2. 論文標題 Detection of sentinel lymph node using contrast-enhanced agent, Sonazoid?, and evaluation of its metastasis with superb microvascular imaging in oral and oropharyngeal cancers: a preliminary clinical study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Acta Oto-Laryngologica	6. 最初と最後の頁 94 ~ 99
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/00016489.2018.1535193	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 Seishima Noriko, Kondo Satoru, Wakae Kouso, Wakisaka Naohiro, Kobayashi Eiji, Kano Makoto, Moriyama-Kita Makiko, Nakanishi Yosuke, Endo Kazuhira, Imoto Tomoko, Ishikawa Kazuya, Sugimoto Hisashi, Hatano Miyako, Ueno Takayoshi, Koura Miki, Kitamura Koichi, Muramatsu Masamichi, Yoshizaki Tomokazu	4. 巻 8
2. 論文標題 Expression and subcellular localisation of AID and APOBEC3 in adenoid and palatine tonsils	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1088-1095
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-18732-w	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 Yoshizaki Tomokazu, Kondo Satoru, Endo Kazuhira, Nakanishi Yosuke, Aga Mitsuharu, Kobayashi Eiji, Hirai Nobuyuki, Sugimoto Hisashi, Hatano Miyako, Ueno Takayoshi, Ishikawa Kazuya, Wakisaka Naohiro	4. 巻 109
2. 論文標題 Modulation of the tumor microenvironment by Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 in nasopharyngeal carcinoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 272 ~ 278
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13473	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 脇坂尚宏 吉崎智一	4. 巻 28
2. 論文標題 中咽頭癌を考える	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 JOURNAL OF JAPAN SOCIETY FOR HEAD AND NECK SURGERY	6. 最初と最後の頁 15 ~ 19
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5106/jjshns.28.15	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 Seishima Noriko, Kondo Satoru, Wakae Kouso, Wakisaka Naohiro, Kobayashi Eiji, Kano Makoto, Moriyama-Kita Makiko, Nakanishi Yosuke, Endo Kazuhira, Imoto Tomoko, Ishikawa Kazuya, Sugimoto Hisashi, Hatano Miyako, Ueno Takayoshi, Koura Miki, Kitamura Koichi, Muramatsu Masamichi, Yoshizaki Tomokazu	4. 巻 8
2. 論文標題 Expression and subcellular localisation of AID and APOBEC3 in adenoid and palatine tonsils	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 918
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-18732-w	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 Yoshizaki Tomokazu, Kondo Satoru, Endo Kazuhira, Nakanishi Yosuke, Aga Mitsuharu, Kobayashi Eiji, Hirai Nobuyuki, Sugimoto Hisashi, Hatano Miyako, Ueno Takayoshi, Ishikawa Kazuya, Wakisaka Naohiro	4. 巻 109
2. 論文標題 Modulation of the tumor microenvironment by Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 in nasopharyngeal carcinoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 272 ~ 278
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13473	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 Muroto Shigeyuki, Yoshida Hiroshi, Kobayashi Tetsuro, Kawase Tomotaka, Kikuchi Daisuke, Suzuki Toshihiko, Nakanishi Yosuke, Endo Kazuhira, Kondo Satoru, Wakisaka Naohiro, Yoshizaki Tomokazu	4. 巻 29
2. 論文標題 Multifocal human papillomavirus detection in palatine and pharyngeal tonsils	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Acta Otolaryngol	6. 最初と最後の頁 1 ~ 4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/00016489.2017.1408143	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 Nakanishi Yosuke, Wakisaka Naohiro, Kondo Satoru, Endo Kazuhira, Sugimoto Hisashi, Hatano Miyako, Ueno Takayoshi, Ishikawa Kazuya, Yoshizaki Tomokazu	4. 巻 36
2. 論文標題 Progression of understanding for the role of Epstein-Barr virus and management of nasopharyngeal carcinoma	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cancer Metastasis Rev	6. 最初と最後の頁 435 ~ 447
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10555-017-9693-x	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 Kondo Satoru, Endo Kazuhira, Wakisaka Naohiro, Aga Mitsuharu, Kano Makoto, Seishima Noriko, Imoto Tomoko, Kobayashi Eiji, Moriyama-Kita Makiko, Nakanishi Yosuke, Muroto Shigeyuki, Pagano Joseph S., Yoshizaki Tomokazu	4. 巻 67
2. 論文標題 Expression of interferon regulatory factor 7 correlates with the expression of Epstein-Barr Virus latent membrane protein 1 and cervical lymph node metastasis in nasopharyngeal cancer	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Pathol Int	6. 最初と最後の頁 461 ~ 466
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pin.12561	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 Yoshida Hiroshi, Murono Shigeyuki, Ueno Takayoshi, Nakanishi Yosuke, Tsuji Akira, Hatano Miyako, Endo Kazuhira, Kondo Satoru, Sugimoto Hisashi, Wakisaka Naohiro, Yoshizaki Tomokazu	4. 巻 137
2. 論文標題 Usefulness of human papillomavirus detection in oral rinse as a biomarker of oropharyngeal cancer	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Acta Otolaryngol	6. 最初と最後の頁 773 ~ 777
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/00016489.2016.1274426	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 Seishima Noriko, Kondo Satoru, Wakisaka Naohiro, Kobayashi Eiji, Imoto Tomoko, Moriyama-Kita Makiko, Nakanishi Yosuke, Endo Kazuhira, Murono Shigeyuki, Sugimoto Hisashi, Hatano Miyako, Ueno Takayoshi, Yoshizaki Tomokazu	4. 巻 89
2. 論文標題 EBV infection is prevalent in the adenoid and palatine tonsils in adults	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Med Virol	6. 最初と最後の頁 1088 ~ 1095
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jmv.24737	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 Aga Mitsuharu, Kondo Satoru, Wakisaka Naohiro, Moriyama-Kita Makiko, Endo Kazuhira, Nakanishi Yosuke, Murono Shigeyuki, Sugimoto Hisashi, Ueno Takayoshi, Yoshizaki Tomokazu	4. 巻 44
2. 論文標題 Siah-1 is associated with expression of hypoxia-inducible factor-1 in oral squamous cell carcinoma	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Auris Nasus Larynx	6. 最初と最後の頁 213 ~ 219
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.anl.2016.06.007	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 Kano Makoto, Kondo Satoru, Wakisaka Naohiro, Moriyama-Kita Makiko, Nakanishi Yosuke, Endo Kazuhira, Murono Shigeyuki, Nakamura Hiroyuki, Yoshizaki Tomokazu	4. 巻 44
2. 論文標題 The influence of human papillomavirus on nasopharyngeal carcinoma in Japan	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Auris Nasus Larynx	6. 最初と最後の頁 327 ~ 332
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.anl.2016.07.015	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 -

〔学会発表〕 計19件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 脇坂尚宏
2. 発表標題 早期口腔癌における後発リンパ節転移症例の検討
3. 学会等名 第120回日本耳鼻咽喉科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 脇坂尚宏
2. 発表標題 早期口腔癌の頸部リンパ節の取り扱いとセンチネルリンパ節
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 脇坂尚宏
2. 発表標題 早期口腔癌の頸部リンパ節の取り扱いとセンチネルリンパ節
3. 学会等名 第43回日本乳腺甲状腺超音波医学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Naohiro Wakisaka
2. 発表標題 HPV-status determines the efficacy of an oral fluoropyrimidine, S-1, in oropharyngeal carcinoma.
3. 学会等名 15th Japan-Taiwan Conference on Otolaryngology-Head and Neck Surgery (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 脇坂尚宏
2. 発表標題 がん化学療法における悪心・嘔吐管理
3. 学会等名 第33回日本耳鼻咽喉科学会専門医講習会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Wakisaka N, Endo K, Kitazawa T, Shimode Y, Kato K, Moriyama-Kita M, Koda W, Ikeda H, Ishikawa K, Nakanishi Y, Kondo S, Sugimoto H, Yoshimura K, Tsuji H, Kawashiri S, Omoto K, Hasegawa H, Yoshizaki T
2. 発表標題 Detection of Sentinel Node using contrast-enhanced agent, Sonazoid™, and evaluation of its metastasis with Superb Microvascular Imaging (SMI) in oral and oropharyngeal cancers: A preliminary study
3. 学会等名 International Sentinel Node Society Biennial Meeting 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 脇坂尚宏・下出祐造・遠藤一平・近藤悟・杉本寿史・辻裕之・吉崎智一
2. 発表標題 口腔癌におけるソナゾイドを用いたセンチネルリンパ節同定法
3. 学会等名 第119回日本耳鼻咽喉科学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 脇坂尚宏・下出祐造・遠藤一平・近藤悟・杉本寿史・辻裕之・吉崎智一
2. 発表標題 口腔・中咽頭癌における超音波造影剤ソナゾイドを用いたセンチネルリンパ節同定法
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 脇坂尚宏、遠藤一平、北澤友浩、下出祐造、加藤広祿、喜多万紀子、近藤悟、杉本寿史、吉村健一、辻裕之、川尻秀一、尾本きよか、古川まどか、長谷川泰久、吉崎智一
2. 発表標題 口腔癌・中咽頭癌における造影超音波法によるセンチネルリンパ節同定法と血流評価による転移の有無判定法の開発
3. 学会等名 第20回SNNS研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 脇坂尚宏、遠藤一平、下出祐造、石川和也、中西庸介、近藤悟、辻裕之、長谷川泰久、吉崎智一
2. 発表標題 超音波造影法による頭頸部癌センチネルリンパ節同定
3. 学会等名 第20回耳鼻咽喉科手術支援システム・ナビ研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 脇坂尚宏、遠藤一平、下出祐造、石川和也、中西庸介、近藤悟、辻裕之、古川まどか、長谷川泰久、吉崎智一
2. 発表標題 超音波造影法による頭頸部癌センチネルリンパ節同定
3. 学会等名 第29回日本頭頸部外科学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 脇坂尚宏・下出祐造・加藤広祿・遠藤一平・近藤悟・杉本寿史・川尻秀一・辻裕之・尾本きよか・吉崎智一
2. 発表標題 口腔癌におけるソナゾイドを用いたセンチネルリンパ節同定
3. 学会等名 第19回頭頸部超音波研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 脇坂尚宏・下出祐造・加藤広祿・遠藤一平・近藤悟・杉本寿史・川尻秀一・辻裕之・尾本きよか・吉崎智一
2. 発表標題 口腔癌におけるソナゾイドを用いたセンチネルリンパ節同定
3. 学会等名 第39回日本乳腺甲状腺超音波医学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 脇坂尚宏・下出祐造・加藤広祿・遠藤一平・近藤悟・杉本寿史・川尻秀一・辻裕之・尾本きよか・吉崎智一
2. 発表標題 口腔癌におけるソナゾイドを用いたセンチネルリンパ節同定
3. 学会等名 第19回SNNS研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 脇坂尚宏、平井信行、阿河光治、小林英士、近藤悟、吉崎智一
2. 発表標題 Epstein-Barr virus関連上咽頭癌における治療後バイオマーカーの検討
3. 学会等名 第31回ヘルペスウイルス研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 脇坂尚宏、吉崎智一
2. 発表標題 喉頭中央部切除術を施行した2症例
3. 学会等名 第30回日本口腔・咽頭科学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 脇坂 尚宏・宮川 祐介・平井信行・上野 貴雄・遠藤一平・近藤 悟・吉崎 智一
2. 発表標題 喉頭中央部切除術を施行した2症例
3. 学会等名 第118回日本耳鼻咽喉科学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 脇坂尚宏、吉崎智一
2. 発表標題 パネルディスカッション1：「中咽頭癌を考える」：HPV関連中咽頭癌の発癌機構
3. 学会等名 第28回日本頭頸部外科学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 脇坂 尚宏・近藤 悟・遠藤一平・中西庸介・吉崎 智一
2. 発表標題 再発・転移頭頸部癌症例に対するパクリタキセル週1回投与による休眠療法：開始用量決定のための第1相試験
3. 学会等名 第41回日本頭頸部癌学会
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
研究 分担者	吉崎 智一 (YOSHIZAKI TOMOKAZU) (70262582)	金沢大学・医学系・教授 (13301)	

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	近藤 悟 (KONDO SATORU) (70436822)	金沢大学・附属病院・講師 (13301)	

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