

令和 2 年 7 月 1 日現在

機関番号：12301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K11374

研究課題名(和文) がん微小環境における免疫抑制解除を目指した癌・間質細胞共通標的分子の探索

研究課題名(英文) Exploration of molecular targets to regulate cancer-associated fibroblasts-mediated immunosuppression in the tumor microenvironment

研究代表者

近松 一郎 (CHIKAMATSU, KAZUAKI)

群馬大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：30301378

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：がん微小環境において癌細胞は周囲の間質細胞との相互作用によって免疫抑制ネットワークを形成している。今回の研究では、間質細胞のうち癌関連線維芽細胞(CAFs)と癌細胞で免疫抑制に関わる共通分子としてAKT3を同定した。この分子の発現は、癌細胞とCAFsの両細胞において予後に影響していた。またこの分子をノックダウンすることで癌細胞、CAFsとも細胞増殖能が低下し、様々なサイトカインの産生や免疫抑制分子の発現の低下が認められた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

がん局所は免疫抑制状態となっており、このことが治療抵抗性や予後不良と関係している。今回の研究において、癌細胞と癌関連線維芽細胞(CAFs)の免疫抑制機能を制御できる共通の分子(AKT3)が同定できたことにより、この分子を標的とした新規薬剤の開発につながる可能性がある。このような薬剤は効率的にがん局所の免疫抑制状態を改善させ、現在限定的な効果を示す免疫チェックポイント阻害剤との併用により、その治療効果の改善に寄与できるかもしれない。また、AKT3は予後予測因子としてのバイオマーカーとして利用できる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Tumor cells create immunosuppressive network with various stromal cells in the tumor microenvironment. Among various types of stromal cells, cancer-associated fibroblasts (CAFs) have been recognized as one of key component for escape from host antitumor immunity. In this study, we detected AKT3 as a common molecule mediated immune suppression in both cancer cells and CAFs. AKT3 expression in tumor cells and CAFs was a prognostic factor in oral squamous cell carcinoma, respectively. Moreover, knockdown of AKT3 expression in tumor cells and CAFs resulted in significant inhibition of cellular proliferation, cytokine production, and expression of immune regulatory molecules.

研究分野：耳鼻咽喉科学

キーワード：頭頸部癌 癌関連線維芽細胞

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

がん微小環境は、がん細胞以外に様々な間質細胞からなり、これらの細胞との相互作用によって治療抵抗性の強固な環境を形成している。すなわち、がん細胞はそれ自身が持つ特質のみならず、周囲の間質細胞からのサポートを受けて増殖能、浸潤能、転移能を獲得、維持している。

これまで、我々はがん微小環境における癌関連線維芽細胞 (cancer-associated fibroblast: CAFs) の果たす役割について研究を行ってきた。これまでの数多くの報告から CAFs は、癌の進展、浸潤、増殖、転移において重要な役割を演じていることが知られていたが、これらの作用に加えて、がん微小環境における免疫抑制状態にも大きく寄与していることがわかってきた。実際の頭頸部扁平上皮癌の臨床試料を用いた解析においても CAFs の浸潤度はリンパ管浸潤、脈管浸潤、TNM ステージと相関し、CAFs の浸潤症例では生存率や無増悪生存率が有意に低下していた。このような結果から間質細胞のうち CAFs は非常に有用な治療標的となりうる可能性があることがわかってきた。さて、CAFs を治療ターゲットとした標的分子の探索に当たり、その分子が癌細胞にも発現し、かつ癌細胞自身の増殖や維持、あるいは悪性度に関与していれば、癌細胞と間質を同時にターゲットにでき、効率の良い癌治療を行うことが期待できる。

このような標的分子探索のために、我々は 5 名の頭頸部扁平上皮癌患者の癌組織標本と非癌部組織標本より CAFs と正常線維芽細胞のペアを樹立し、両者の遺伝子発現について次世代シーケンサーにより網羅的な解析を行なった。CAFs において発現が上昇しているものが 426 遺伝子、そして発現が低下しているものが 701 遺伝子という結果であった。更に、これらの発現変動が大きな遺伝子群について Cancer Immune Genes にてフィルターをかけたところ、腫瘍免疫関連の 13 種類の遺伝子が正常線維芽細胞に比べ、その発現が増強していた。これらの分子群について癌細胞及び CAFs に対する作用を細胞生物学的あるいは免疫学的に検討することにより、癌細胞と CAFs の両者において抗腫瘍作用を有する分子を同定することができれば、新規の創薬につなげることが期待できると思われた。

2. 研究の目的

癌細胞は、がん遺伝子やがん抑制遺伝子といったドライバー遺伝子の変異によってその増殖能や転移能を獲得している。一方で癌細胞は周囲の間質細胞にも作用して、これらの細胞との相互作用によってさらに増殖能や転移能を増強・維持している。これまでに我々は間質細胞が、がんの免疫抑制状態の形成にも大きな役割を果たしていることを明らかにしてきた。今回はがん微小環境の免疫抑制解除を目的として癌細胞と間質細胞の中心的構成細胞である線維芽細胞に共通の標的分子を同定し、免疫創薬の可能性を探ることを研究の目的とする。

3. 研究の方法

1) 候補分子の選定

既に同定されている 13 種類の候補分子 (TNFSF4, TGFB2, ITGA6, CD14, IL-7R, THBS1, ITGA4, ITGA1, PRKCE, FN1, ETS1, IL1RAP, AKT3) について、immune response category 及び The Cancer Genome Atlas や cBioportal for Cancer Genomics といったデータベースにて、それぞれの候補分子について臨床的意義を解析した。

2) 免疫組織化学法

癌組織における AKT3 発現を免疫組織化学法によって調べた。AKT3 の発現は、癌細胞及び CAFs における発現に分けて解析を行った。またがん微小環境における免疫担当細胞 (Macrophages, T cells, NK cells) の浸潤についても免疫組織化学法で解析を行った。それぞれの AKT3 発現と臨

床因子及び各免疫担当細胞の浸潤度との相関について解析を行った。

3) 癌細胞における AKT3 発現とその発現抑制による細胞生物学的変化

口腔扁平上皮癌細胞株 HSC-3 を用い、ShRNA transfection によって AKT3 分子の発現をノックダウンして、癌細胞の機能変化を解析した。

RT-qPCR 及びフローサイトメトリーによる AKT3 の発現低下の確認

サイトカイン、免疫抑制分子の遺伝子発現変化

Apoptosis assay

Cell viability assay

T cell proliferation assay

4) CAFs における AKT3 発現とその発現抑制による細胞生物学的変化

CAFs は、頭頸部癌患者の手術組織片から培養樹立したものを使用した。癌細胞と同様に CAFs において、ShRNA transfection によって AKT3 分子の発現をノックダウンして、その機能変化を解析した。

RT-qPCR による AKT3 の発現低下の確認

サイトカイン、免疫抑制分子の遺伝子発現変化

Apoptosis assay

Cell viability assay

T cell proliferation assay

4. 研究成果

1) 候補分子の選定

13 種類の候補分子 (TNFSF4, TGFB2, ITGA6, CD14, IL-7R, THBS1, ITGA4, ITGA1, PRKCE, FN1, ETS1, IL1RAP, AKT3) のうち、AKT3 は Human Protein Atlas において頭頸部癌における CAFs で染色が確認できたこと、TCGA 2015 nature データベースにおける mRNA と protein の発現が予後と相関したことから、AKT3 について解析を進めることにした。

2) 免疫組織化学法

口腔癌 72 例を対象に AKT3 の免疫染色を施行し、臨床因子との関係を解析した。口腔癌の 30 例 (42%) で AKT3 が陽性であった。癌細胞における AKT3 の発現は、Stage、癌細胞における HLA class II, CD47, LC3 発現、CAF 浸潤、マクロファージ (CD68) 浸潤、T 細胞 (CD3) 浸潤、NK 細胞 (CD56) 浸潤と有意に相関した。また、癌細胞における AKT3 の発現は全生存期間と相関を認めた。

一方、CAF における AKT3 の発現は 29 例 (40%) で認められた。CAF における AKT3 の発現は、癌細胞における HLA class II、LC3 発現、CAF 浸潤、マクロファージ (CD68) 浸潤、樹状細胞 (CD1a) 浸潤、T 細胞 (CD3) 浸潤と有意な相関した。また CAF における AKT3 の発現も全生存期間と相関した。

3) 癌細胞における発現とその発現抑制による細胞生物学的変化

ShRNA transfection によって AKT3 分子の発現をノックダウンして、癌細胞の機能変化を解析した。

RT-qPCR 及びフローサイトメトリーによる AKT3 の発現低下の確認

ShRNA によって HSC-3 の AKT3 発現をノックダウンした。RT-qPCR 及びフローサイトメトリーにてその発現レベルの低下を確認した。

癌細胞におけるサイトカイン、免疫抑制分子の遺伝子発現変化

AKT3 をノックダウンすることによって、IL-1B, IL-6, IL-8, TGFB1 のサイトカイン遺伝子発現が低下した。また CD274 及び PDCD1LG2 についてもその遺伝子発現は低下した。

Apoptosis assay

AKT3 をノックダウンすることで、HSC-3 の apoptotic cell の割合が有意に増加した。

Cell viability assay

AKT3 をノックダウンすることで、HSC-3 の cell viability が有意に低下した。Cell cycle analysis を行ったところ、AKT3 をノックダウンすることで G1/G0 期の割合が増え、S 及び G2/M 期が有意に減少していた。

T cell proliferation assay

AKT3 をノックダウンした癌細胞およびその培養上清を T 細胞と混合培養して T 細胞の増殖能に及ぼす影響を調べたところ、有意な T 細胞増殖能の回復を認めた。

4) CAFs における発現とその発現抑制による細胞生物学的変化

癌細胞と同様に CAFs において、ShRNA transfection によって AKT3 分子の発現をノックダウンして、その機能変化を解析した。

RT-qPCR による AKT3 の発現低下の確認

ShRNA によって AKT3 のノックダウンを行い、その発現レベルの低下を RT-qPCR にて確認した。

CAFs におけるサイトカイン、免疫抑制分子の遺伝子発現変化

癌細胞と同様に AKT3 をノックダウンすることによって、IL-1B, IL-6, IL-8, TGFB1 のサイトカイン遺伝子、免疫抑制分子である CD274 と PDCD1LG2 において、遺伝子発現が低下した。CAFs のマーカーである α -SMA(ACTA2)についても AKT3 をノックダウンすることで、その発現が有意に低下した。

Apoptosis assay

AKT3 をノックダウンすることで、CAFs の apoptotic cell の割合が有意に増加した。

Cell viability assay

AKT3 をノックダウンすることで、癌細胞と同様に CAFs の cell viability が有意に低下した

T cell proliferation assay

AKT3 をノックダウンした CAFs を T 細胞と混合培養して T 細胞の増殖能に及ぼす影響を調べたところ、有意な T 細胞増殖能の回復を認めた。

以上の結果から、AKT3 分子は、癌細胞及び CAFs において細胞増殖能とともに免疫抑制能（免疫抑制性サイトカイン産生や免疫抑制分子の発現）に共通に関わる分子であることがわかった。AKT3 は、癌局所の免疫抑制状態を効率的に解除できる標的分子となりえるかもしれない。また、その発現は臨床的な悪性度とも相関しており、バイオマーカーとしても有用な可能性がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計19件（うち査読付論文 19件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 11件）

| | |
|---|-------------------------------|
| 1. 著者名 Tada H, Takahashi H, Ida S, Nagata Y, Chikamatsu K. | 4. 巻 40 |
| 2. 論文標題 Epithelial-mesenchymal transition status of circulating tumor cells is associated with tumor relapse in head and neck squamous cell carcinoma. | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Anticancer Res | 6. 最初と最後の頁 in press |
| 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 Tada Hiroe, Takahashi Hideyuki, Kuwabara-Yokobori Yuki, Shino Masato, Chikamatsu Kazuaki | 4. 巻 102 |
| 2. 論文標題 Molecular profiling of circulating tumor cells predicts clinical outcome in head and neck squamous cell carcinoma | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Oral Oncology | 6. 最初と最後の頁 104558 ~ 104558 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.oraloncology.2019.104558 | 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 Takayasu Yukihiro, Kubo Nobuteru, Shino Masato, Nikkuni Osamu, Ida Shota, Musha Atsushi, Takahashi Katsumasa, Hirato Junko, Shirai Katsuyuki, Saitoh Jun-ichi, Yokoo Satoshi, Chikamatsu Kazuaki, Ohno Tatsuya, Nakano Takashi, for the Working Group on Head and Neck Tumors | 4. 巻 8 |
| 2. 論文標題 Carbon ion radiotherapy combined with chemotherapy for head and neck mucosal melanoma: Prospective observational study | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Cancer Medicine | 6. 最初と最後の頁 7227 ~ 7235 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cam4.2614 | 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 Kubo Nobuteru, Kubota Yoshiki, Kawamura Hidemasa, Oike Takahiro, Sakai Makoto, Kumazawa Takuya, Miyasaka Yuhei, Okazaki Shohei, Kobayashi Daijiro, Sato Hiro, Mizukami Tatsuji, Musha Atsushi, Shirai Katsuyuki, Saitoh Jun-ichi, Yokoo Satoshi, Chikamatsu Kazuaki, Ohno Tatsuya, Nakano Takashi | 4. 巻 141 |
| 2. 論文標題 Dosimetric parameters predictive of nasolacrimal duct obstruction after carbon-ion radiotherapy for head and neck carcinoma | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Radiotherapy and Oncology | 6. 最初と最後の頁 72 ~ 77 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.radonc.2019.07.022 | 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 Musha A., Fukata K., Saitoh J.-I., Shirai K., Abe T., Mizukami T., Kawashima M., Yokoo S., Chikamatsu K., Ohno T., Nakano T. | 4. 巻 49 |
| 2. 論文標題 Tongue surface model can predict radiation tongue mucositis due to intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery | 6. 最初と最後の頁 44 ~ 50 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijom.2019.06.012 | 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 Tsurumaki, Matsuyama, Ezawa, Koga, Yatomi, Aoki-Saito, Chikamatsu, Hisada | 4. 巻 55 |
| 2. 論文標題 Rapid Effect of Benralizumab for Hypereosinophilia in a Case of Severe Asthma with Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Medicina | 6. 最初と最後の頁 336 ~ 336 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/medicina55070336 | 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 Okamoto A, Sakakura K, Takahashi H, Motegi S, Kaira K, Yokobori-Kuwabara Y, Ishikawa O, Chikamatsu K. | 4. 巻 in press |
| 2. 論文標題 Immunological and clinicopathological significance of MFG-E8 expression in patients with oral squamous cell carcinoma. | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Pathol Oncol Res | 6. 最初と最後の頁 in press |
| 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 TAKAHASHI HIDEYUKI, SAKAKURA KOICHI, ARISAKA YUKIKO, TOKUE AZUSA, KAIRA KYOICHI, TADA HIROE, HIGUCHI TETSUYA, OKAMOTO AYAKO, TSUSHIMA YOSHITO, CHIKAMATSU KAZUAKI | 4. 巻 39 |
| 2. 論文標題 Clinical and Biological Significance of PD-L1 Expression Within the Tumor Microenvironment of Oral Squamous Cell Carcinoma | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Anticancer Research | 6. 最初と最後の頁 3039 ~ 3046 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.13437 | 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 Takahashi Hideyuki, Sakakura Koichi, Tada Hiroe, Kaira Kyoichi, Oyama Tetsunari, Chikamatsu Kazuaki | 4. 巻 41 |
| 2. 論文標題 Prognostic significance and population dynamics of peripheral monocytes in patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Head & Neck | 6. 最初と最後の頁 1880 ~ 1888 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hed.25625 | 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 Chikamatsu Kazuaki, Tada Hiroe, Takahashi Hideyuki, Kuwabara-Yokobori Yuki, Ishii Hiroki, Ida Shota, Shino Masato | 4. 巻 89 |
| 2. 論文標題 Expression of immune-regulatory molecules in circulating tumor cells derived from patients with head and neck squamous cell carcinoma | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Oral Oncology | 6. 最初と最後の頁 34 ~ 39 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.oraloncology.2018.12.002 | 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 Chikamatsu Kazuaki, Tada Hiroe, Takahashi Hideyuki, Kuwabara-Yokobori Yuki, Ishii Hiroki, Ida Shota, Shino Masato | 4. 巻 89 |
| 2. 論文標題 Expression of immune-regulatory molecules in circulating tumor cells derived from patients with head and neck squamous cell carcinoma | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Oral Oncology | 6. 最初と最後の頁 34 ~ 39 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.oraloncology.2018.12.002 | 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 Takahashi Hideyuki, Sakakura Koichi, Tada Hiroe, Kaira Kyoichi, Oyama Tetsunari, Chikamatsu Kazuaki | 4. 巻 in press |
| 2. 論文標題 Prognostic significance and population dynamics of peripheral monocytes in patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Head & Neck | 6. 最初と最後の頁 in press |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hed.25625 | 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 Matsuyama Toshiyuki, Kawano Masaaki, Takagi Rie, Nakagome Kazuyuki, Chikamatsu Kazuaki, Matsushita Sho | 4. 巻 9 |
| 2. 論文標題 Interleukin 8 produced by T cells is under the control of dopamine signaling | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Clinical and Experimental Neuroimmunology | 6. 最初と最後の頁 251 ~ 257 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cen3.12472 | 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 Sakamoto K, Fujita Y, Chiakmatsu K, Tanaka S, Takeda S, Masuyama K, Yoshimura K, Ishii H. | 4. 巻 7 |
| 2. 論文標題 Ambient mass spectrometry-based detection system for tumor cells in human blood. | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Transl Cancer Res | 6. 最初と最後の頁 758 ~ 764 |
| 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 Motokawa Yoko, Kokubo Michifumi, Kuwabara Nobuo, Tatematsu Ken?Ichiro, Sezutsu Hideki, Takahashi Hideyuki, Sakakura Koichi, Chikamatsu Kazuaki, Takeda Shigeki | 4. 巻 15 |
| 2. 論文標題 Melanoma antigen family A4 protein produced by transgenic silkworms induces antitumor immune responses | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Experimental and Therapeutic Medicine | 6. 最初と最後の頁 2512 ~ 2518 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/etm.2018.5703 | 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 Ishii Hiroki, Chikamatsu Kazuaki, Igarashi Satoshi, Takahashi Hideyuki, Sakamoto Kaname, Higuchi Hiroji, Tanaka Shota, Matsuoka Tomokazu, Masuyama Keisuke | 4. 巻 11 |
| 2. 論文標題 Establishment of Synergistic Chemoimmunotherapy for Head and Neck Cancer Using Peritumoral Immature Dendritic Cell Injections and Low-Dose Chemotherapies | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Transl Oncol. | 6. 最初と最後の頁 132 ~ 139 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tranon.2017.11.006 | 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 Shirai Katsuyuki, Fukata Kyohei, Adachi Akiko, Saitoh Jun-ichi, Musha Atsushi, Abe Takanori, Kanai Tatsuaki, Kobayashi Daijiro, Shigeta Yuka, Yokoo Satoshi, Chikamatsu Kazuaki, Ohno Tatsuya, Nakano Takashi | 4. 巻 125 |
| 2. 論文標題 Dose-volume histogram analysis of brainstem necrosis in head and neck tumors treated using carbon-ion radiotherapy | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 Radiother Oncol. | 6. 最初と最後の頁 36 ~ 40 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.radonc.2017.08.014 | 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 Kawada Tomoyuki, Takahashi Hideyuki, Sakakura Koichi, Ida Shota, Mito Ikko, Toyoda Minoru, Chikamatsu Kazuaki | 4. 巻 39 |
| 2. 論文標題 Circulating tumor cells in patients with head and neck squamous cell carcinoma: Feasibility of detection and quantitation | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 Head & Neck | 6. 最初と最後の頁 2180 ~ 2186 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hed.24893 | 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 Shirai Katsuyuki, Saitoh Jun-ichi, Musha Atsushi, Abe Takanori, Kobayashi Daijiro, Takahashi Takeo, Tamaki Tomoaki, Kawamura Hidemasa, Takayasu Yukihiro, Shino Masato, Toyoda Minoru, Takahashi Katsumasa, Hirato Junko, Yokoo Satoshi, Chikamatsu Kazuaki, Ohno Tatsuya, Nakano Tatsuya | 4. 巻 108 |
| 2. 論文標題 Prospective observational study of carbon-ion radiotherapy for non-squamous cell carcinoma of the head and neck | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 Cancer Science | 6. 最初と最後の頁 2039 ~ 2044 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13325 | 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8件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件)

| |
|---|
| 1. 発表者名 Tada H, Takahashi H, Ishi H, Kuwabara Y, Shino M, Chikamatsu K. |
| 2. 発表標題 Detection and molecular characterization of circulating tumor cells in advanced head and neck squamous cell carcinoma. |
| 3. 学会等名 AACR 2019 (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 近松一朗、多田紘恵、高橋秀行、石井裕貴、桑原有紀、紫野正人 |
| 2. 発表標題 頭頸部扁平上皮癌の循環癌細胞における免疫抑制機構の検討 |
| 3. 学会等名 第120回日本耳鼻咽喉科学会総会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 多田 紘恵、高橋 秀行、近松 一朗 |
| 2. 発表標題 進行頭頸部扁平上皮癌患者における循環癌細胞の同定とその臨床的意義について |
| 3. 学会等名 第78回日本癌学会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 近松一朗 |
| 2. 発表標題 トランスクリプトーム解析によるがん免疫微小環境の解明と複合がん免疫療法開発への応用 |
| 3. 学会等名 第119回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Tada Hiroe, Takahashi Hideyuki, Ishii Hiroki, Kuwabara-Yokobori Yuki, Ida Shota, Shino Masato, Chikamatsu Kazuaki. |
| 2. 発表標題 Immunological characteristics of circulating tumor cells in patients with head and neck squamous cell carcinoma |
| 3. 学会等名 AACR Special Conference on Tumor Immunology and Immunotherapy (国際学会) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 近松一朗 |
| 2. 発表標題 PI3KCA/AKT3 シグナリングを介した舌癌制御の可能性 |
| 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 Sakurai M, Takayasu Y, Shino M, Sakakura K, Shirai K, Saitoh J, Ohno T, Nakano T, Chikamatsu K |
| 2. 発表標題 Comparison of curative surgery and carbon ion radiotherapy as an initial treatment for patients with carcinoma of the parotid gland. |
| 3. 学会等名 IFOS World Congres 2017 (国際学会) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 高橋秀行、坂倉浩一、川端麗華、六代 範、西山正彦、近松一朗 |
| 2. 発表標題 癌関連線維芽細胞における治療標的分子としてのAkt3の可能性 |
| 3. 学会等名 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 |
|---------------------------|-----------------------|----|
|---------------------------|-----------------------|----|