

令和 6 年 6 月 3 日現在

機関番号：12301

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20H03834

研究課題名（和文）HPV関連癌の免疫病態解明とHPV特異的免疫療法の開発

研究課題名（英文）HPV-related head and neck cancer: immunological analysis and cancer immunotherapy

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） 10,000,000円

研究成果の概要（和文）：HPV陽性頭頸部癌とHPV陰性頭頸部癌は、その臨床的特徴に加え免疫学的病態も大きく異なっていることがわかってきた。本研究ではHPV陽性頭頸部癌の免疫病態について公開データベースと臨床検体を用いて調べた。HPV陽性頭頸部癌ではHPV陰性頭頸部癌に比べて免疫細胞の浸潤や細胞傷害性関連分子の発現が有意に高く、強力な抗腫瘍免疫応答が誘導されていることが示された。また免疫チェックポイント阻害によって癌抗原特異的T細胞反応の増強が認められ、疲弊化CD4+T細胞の関与が示唆された。さらにHPV陽性頭頸部癌の循環癌細胞の上皮間葉移行関連転写因子の発現において、末梢血中における抗腫瘍免疫応答の影響が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

免疫チェックポイント阻害剤の登場は、がん治療においてパラダイムシフトをもたらした。同時に様々ながん種において抗腫瘍免疫応答機構についての解明が急速に進んでいる。本研究においてHPV陽性頭頸部癌とHPV陰性頭頸部癌の免疫病態の違いを様々な観点から比較解析することで、HPV陽性頭頸部癌のがん微小環境と末梢血における免疫病態の解明だけでなく、免疫療法の新しい標的分子や免疫学的バイオマーカーの同定につながる有用な知見を得られた。

研究成果の概要（英文）：We investigated the immunological differences between HPV-positive and HPV-negative head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) using public database and clinical samples.

HPV-positive HNSCC exhibited higher infiltration of various immune cells and higher expression of cytotoxic-related molecules, suggesting that antitumor immune responses were activated in HPV-positive HNSCC compared to HPV-negative HNSCC. We next evaluated the presence of tumor antigen-specific T cell responses in HPV-positive HNSCC. Blockade of checkpoint pathways could enhance tumor antigen-specific T-cell responses in certain patients, probably via exhausted CD4+T cells. Finally, we examined the relationship between EMT-related gene expression in circulating tumor cells (CTC) and the activation status of peripheral blood T cells. We revealed that SNAI1-high CTCs reflect the antitumor activity of circulating T cells in patients with HPV-positive HNSCC.

研究分野：耳鼻咽喉科

キーワード：頭頸部癌 ヒト乳頭腫ウイルス がん免疫

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

HPV 陽性頭頸部癌は、従来の HPV 陰性頭頸部癌とは異なる臨床的特徴から TNM 病期分類第 8 版では、別に分類されることになった。HPV 陽性頭頸部癌は、HPV 陰性頭頸部癌に比べて治療感受性が高いと言われているが、その発生頻度は年々増加傾向にあり、かつその罹患年齢が低いことより、臨床的に大きな問題になっている。

一方、免疫学的病態も両者は大きく異なっていると考えられる。腫瘍免疫において中心的役割を果たしている細胞傷害性 T 細胞 (Cytotoxic T lymphocytes: CTLs) が認識する癌抗原は、いくつかの種類に分類されるが、もっとも強力な癌抗原は遺伝子変異によって生じる癌特異的変異抗原 (新生抗原: Neoantigen) である。これは、各癌患者のがん細胞独自の遺伝子変異に伴って新たに生まれた変異抗原であり、免疫応答を引き起こす免疫原性が高く、理想の癌抗原であるが、その同定は容易ではない。HPV 陽性頭頸部癌における遺伝子変異数は、平均 4.7 mut/MB と言われており、HPV 陰性頭頸部癌のそれが 8.2 mut/MB であることに比べて、遺伝子変異数が少ない。すなわち新生抗原も少ないと考えられる。したがって新生抗原に対して誘導される CTL の数が少なく、抗腫瘍免疫応答の誘導が弱いと考えられる。一方で、ウイルスが細胞の DNA 内に integrate することで、ウイルス特異的なタンパクが翻訳され、これはウイルス固有であるため高い免疫原性をもつことが予想される。それゆえ患者体内では、HPV 由来抗原特異的 CTL が誘導されている。これまでに生体内では HPV の E6 や E7 タンパクを認識する CTL の存在が確認されており、E6/E7 由来の抗原エピトープもいくつか同定されている。しかしながら、実際の生体内ではこの CTL は抗腫瘍効果を十分発揮できていない。そこには様々な免疫抑制機序が存在し、HPV 陽性頭頸部癌に特有なものも存在すると考えられる。これら HPV 陽性頭頸部癌における antitumor/protumor の免疫制御メカニズムについて癌抗原特異的 CTL を中心にその免疫動態を解析することで、HPV 陽性頭頸部癌に対するより効果的な免疫療法の開発やバイオマーカーの同定に結び付けられるのではないかと考えた。

### 2. 研究の目的

これまでに HPV 陽性頭頸部癌における免疫病態は、antitumor immunity としては、T 細胞、特に CD8 陽性 T 細胞が高浸潤している、細胞傷害性を示す Granzyme B や Perforin が高発現していることが報告され、protumor immunity としては、PD-L1 陽性頻度が高く、腫瘍の発生、進展に PD-1/PD-L1 axis が関与している、CXCL14 の抑制によって CD8 陽性 T 細胞や NK 細胞の浸潤が抑制されている、制御性 T 細胞が高浸潤していることなどが報告されているが、まだ十分な解明には至っていない。

本研究の目的は、HPV 陽性頭頸部癌を対象にがん微小環境および末梢血における抗腫瘍免疫応答を解析し、HPV 陰性頭頸部癌との免疫病態の違いを明らかにする。また HPV E6/E7 及び wild-type p53 の 2 つの癌抗原に特異的 CD8+T 細胞及び CD4+T 細胞について解析を行うことで、抗原特異的 T 細胞の免疫動態をより詳細に解明する。本研究を通じて、HPV 陽性頭頸部癌に対する新しい複合免疫療法、個別化免疫療法の可能性や免疫療法のバイオマーカーを探索する。

### 3. 研究の方法

(1)Public database である The Cancer Genome Atlas (TCGA) から HPV 陽性頭頸部癌と HPV 陰性頭頸部癌の RNA-seq データを抽出した。xCell tool を用いて cell type enrichment analysis を行い、enrichment score を算出した。このデータを基に階層クラスタリングを行ない、このクラスタリングによって分類されたクラスターについて臨床因子との関連性を解析した。またそれぞれのクラスターについて DEG 解析、GSEA を行うことで各クラスターに関連するパスウェイの同定を試みた。

(2)HPV 陽性頭頸部癌患者における癌抗原特異的 T 細胞の存在と免疫チェックポイント分子阻害による反応増強について検討するとともに、その免疫学的背景因子を探索した。癌抗原として HLA-A24 拘束性の HPV E6/E7 及び wild-type p53 由来のペプチドを用いた。まず HPV 陽性頭頸部癌の癌組織について p53 の免疫染色を施行した。次に HLA-A24 を有する患者末梢血から単核球 (PBMCs) を分離し、HPV E6/E7 及び p53 由来の peptide mixture にて in vitro stimulation を施行後、IFN- $\gamma$  ELISPOT アッセイによって抗原特異的 T 細胞反応を同定した。次に in vitro stimulation において免疫チェックポイント分子 (PD-1, CTLA-4, TIM-3, LAG-3) をブロックすることによって T 細胞応答が増強するかどうかを調べた。ペプチド刺激に用いた単核球の一部はフローサイトメトリーによって、CD4+T 細胞と CD8+T 細胞のサブセット及び疲弊分子の発現細胞の比率を解析し、T 細胞応答の増強との関連性について調べた。

(3)頭頸部癌患者の末梢血中における circulating tumor cells (CTCs) を EPCAM, EGFR, MET の発現によって分離し、CTCs における上皮間葉移行 (Epithelial-Mesenchymal Transition: EMT) 関連遺伝子 (VIM, CDH1, CDH2, SNAI1, SNAI2, TWIST1, ZEB1, ZEB2) の発現を調べ、HPV 陽性と HPV 陰性頭頸部癌の間で CTCs の同定率や CTCs における EMT 関連遺伝子の発現に差があるか

どうかを調べた。同時に CTCs 分離時の末梢血中の T 細胞サブセットと活性化 T 細胞の比率を解析し、CTCs の EMT 関連遺伝子の発現レベルとの関連を解析した。

#### 4. 研究成果

(1)Public database による HPV 陽性頭頸部癌の免疫病態の解析と予後予測マーカーの同定  
TCGA から 520 症例の頭頸部扁平上皮癌と 44 症例の正常サンプルの RNA-seq データから 33 種の免疫細胞について enrichment score を算出した。HPV 陽性頭頸部癌では、HPV 陰性頭頸部癌及び正常組織に比べて CD4+T 細胞、CD8+T 細胞、B 細胞、形質細胞、好塩基球を含む様々な免疫細胞が高値を示した。GSE65858 コホートにおいても同様の結果であった。階層的クラスタリングによって、lymphocyte、myeloid/DC、cold signatures の 3 つに分類できた。lymphocyte signature では CD4+T 細胞、CD8+T 細胞、B 細胞、形質細胞が、myeloid/DC signature では、好中球、マクロファージ、単球、DC、Treg、好酸球が高値を示した。HPV 陽性頭頸部癌においては lymphocyte signature を有する症例の割合が有意に高く、これらの症例は予後良好であった。GSEA にて lymphocyte signature では炎症関連パスウェイが亢進していることを見出した。また細胞傷害性 T 細胞関連遺伝子が高発現していた。HPV 陽性頭頸部癌は、HPV 陰性頭頸部癌に比べて様々な免疫細胞が浸潤しており、抗腫瘍免疫応答が活性化されていることが示唆された。

(2)HPV 陽性頭頸部癌患者の末梢血中の癌抗原特異的 T 細胞の同定と免疫チェックポイント阻害による増強効果

頭頸部扁平上皮癌組織において p16 陽性の 36 症例を HPV 陽性として研究を進めた。全例中咽頭癌であった。免疫組織化学染色にて 33 例 (91.7%) は p53 の過剰発現を認めた。この症例のうち HLA-A24 陽性症例の PBMCs を HLA-A24 拘束性の HPV E6/E7 由来および wild-type p53 由来の peptide mixture で刺激して IFN- $\gamma$  産生を見たところ HPV E6/E7 に対して 23 例中 22 例 (95.7%) が、p53 に対して 20 例中 3 例 (15.0%) が反応を示した。さらに 4 つのチェックポイント分子をブロックすることで一部の患者で反応の増強を認めた (図 1)。

図1. HPV E6/E7及びwild-type p53抗原に対するIFN- $\gamma$ 産生反応

pt-No	抗原	阻害抗体				抗原	阻害抗体			
	HPV	PD-1	CTLA-4	TIM-3	LAG-3	p53	PD-1	CTLA-4	TIM-3	LAG-3
1	陽性					陰性				
2	陽性		増強 (+)			ND	ND	ND	ND	ND
3	陽性					陰性	増強 (+)			増強 (+)
4	陽性					陰性	増強 (+)			
5	陽性					陰性	増強 (+)			
6	陽性					陰性				
7	陽性					陰性	増強 (+)			
8	陽性					陰性				
9	陽性	増強 (+)				ND	ND	ND	ND	ND
10	陽性					ND	ND	ND	ND	ND
11	陽性					陰性				
12	陽性					陰性				
13	陽性					陰性				
14	陽性					陰性				
15	陰性					陰性				
16	陽性	増強 (+)				陰性				
17	陽性					陰性	増強 (+)			
18	陽性					陰性				
19	陽性					陰性				
20	陽性					陽性	増強 (+)		増強 (+)	増強 (+)
21	陽性					陰性			増強 (+)	
22	陽性					陽性	増強 (+)			
23	陽性	増強 (+)		増強 (+)		陽性	増強 (+)		増強 (+)	

ND: not done

陽性 陰性 増強 (+) 増強 (-)

図2A  
%PD-1+CD4+T cell

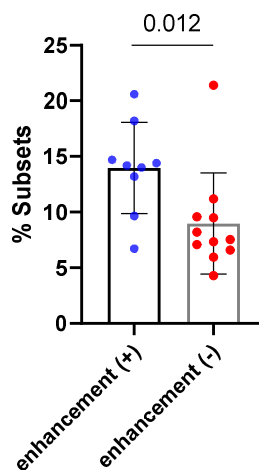
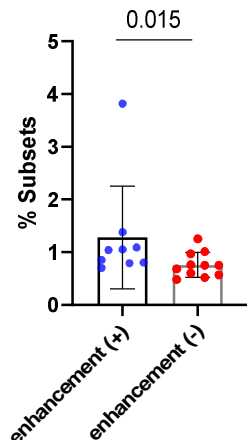


図2B  
%TIM-3+CD4+T cell

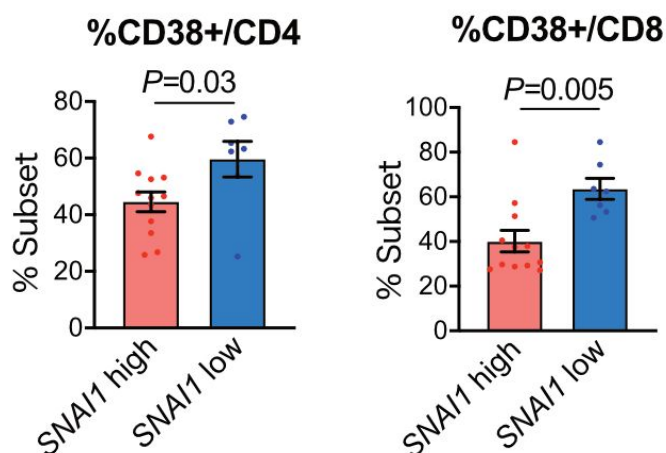


抗 p53 特異的 T 細胞応答が免疫チェックポイント阻害によって増強される群と増強されない群において、T 細胞サブセット及び免疫チェックポイント分子発現細胞の比率を両群で比較したところ、反応増強群では活性化 T 細胞、制御性 T 細胞、PD-1+CD4+T 細胞 (図 2A)、TIM-3+CD4+T 細胞 (図 2B) の割合が有意に高値を示したことから、これらの細胞群が免疫チェックポイント阻害剤による反応増強に関わっていることが示唆された。特に PD-1+/TIM-3+CD4+T 細胞を標的とすることは HPV 陽性頭頸部癌の抗腫瘍免疫応答増強のための効果的戦略となりうるかもしれない。

### (3) HPV 陽性頭頸部癌の CTCs における上皮間葉移行と血液微小環境との関連

HPV 陽性頭頸部癌患者 36 例中 19 例で末梢血から CTCs が同定できた。一方、HPV 陰性頭頸部癌患者 38 例中 26 例で CTCs が同定できた。両者間で同定率には有意な差は認めなかったが、EPCAM および MET 陽性 CTCs の割合は HPV 陽性頭頸部癌で有意に低かった。また両者の CTCs における EMT 関連遺伝子発現について比較したところ、HPV 陽性頭頸部癌の CTCs では、SNAI1 と ZEB2 の発現が有意に高かった。HPV 陽性頭頸部癌において、CTCs における SNAI1 高発現は予後良好と相関していた。さらに SNAI1 高発現の CTCs を有する患者において CD38+T 細胞の比率が有意に低く、これは CD8+T 細胞で顕著であった (図 3)。HPV 陽性頭頸部癌において癌細胞における SNAI1 と ZEB2 発現は組織から血中への移動において劇的に変化することがわかった。特に CTCs における SNAI1 発現は循環 T 細胞の抗腫瘍活性を反映しているだけでなく、予後因子として利用できる可能性がある。

図 3 SNAI1 高発現 CTCs と SNAI1 低発現 CTCs を有する HPV 陽性頭頸部癌患者の末梢血中 T 細胞サブセットの比較



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計22件（うち査読付論文 20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 Chikamatsu K, Ida S, Masuda K, Horikawa M, Hoshino N, Takahashi H, Tada H, Oyama T, Takeda S, Tomidokoro Y, Motegi M.	4. 巻 in press
2. 論文標題 Enhancement of tumor antigen-specific T-cell responses by immune checkpoint blockade in human papillomavirus-related head and neck squamous cell carcinoma.	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Anticancer Research	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 Musha Atsushi, Kubo Nobuteru, Kawamura Hidemasa, Okano Naoko, Sato Hiro, Okada Kohei, Tomizawa Kento, Ota Norichika, Adachi Akiko, Shino Masato, Nikkuni Osamu, Ida Shota, Shirai Katsuyuki, Saitoh Jun ichi, Yokoo Satoshi, Chikamatsu Kazuaki, Ohno Tatsuya	4. 巻 6
2. 論文標題 Efficacy of immune checkpoint inhibitor treatment for head and neck mucosal melanoma recurrence in patients treated with carbon ion radiotherapy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cancer Reports	6. 最初と最後の頁 e1825
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cnr2.1825	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 Ida S, Takahashi H, Tada H, Mito I, Matsuyama T, Chikamatsu K.	4. 巻 137
2. 論文標題 Dynamic changes of the EMT spectrum between circulating tumor cells and the tumor microenvironment in human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Oral Oncol	6. 最初と最後の頁 106296
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.oraloncology.2022.106296	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 Mito I, Takahashi H, Kawabata-Iwakawa R, Horikawa M, Ida S, Tada H, Matsuyama T, Misawa K, Takeda S, Chikamatsu K.	4. 巻 136
2. 論文標題 Tumor-derived exosomes elicit cancer-associated fibroblasts shaping inflammatory tumor microenvironment in head and neck squamous cell carcinoma.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Oral Oncol	6. 最初と最後の頁 106270
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.oraloncology.2022.106270	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 Matsuyama T, Takahashi H, Tada H, Chikamatsu K.	4. 巻 37
2. 論文標題 Circulating T cell subsets and ILC2s are altered in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps after dupilumab treatment.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Am J Rhinol Allergy	6. 最初と最後の頁 58-64
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/19458924221132065	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 近松一朗	4. 巻 125
2. 論文標題 頭頸部癌治療の最前線 免疫療法	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 日耳鼻	6. 最初と最後の頁 1409-1413
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3950/jibi inkotokeibu.125.9_1409	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 近松一朗	4. 巻 2
2. 論文標題 免疫チェックポイント阻害剤はいつまで使用するか.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 耳鼻咽喉科	6. 最初と最後の頁 418-422
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 Takahashi Hideyuki, Sakakura Koichi, Ida Shota, Kawabata Iwakawa Reika, Matsuyama Toshiyuki, Tada Hiroe, Mito Ikko, Chikamatsu Kazuaki	4. 巻 113
2. 論文標題 Circulating naive and effector memory T cells correlate with prognosis in head and neck squamous cell carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 53~64
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15195	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 Ida Shota, Takahashi Hideyuki, Kawabata-Iwakawa Reika, Mito Ikko, Tada Hiroe, Chikamatsu Kazuaki	4. 巻 122
2. 論文標題 Tissue-resident memory T cells correlate with the inflammatory tumor microenvironment and improved prognosis in head and neck squamous cell carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Oral Oncology	6. 最初と最後の頁 105508 ~ 105508
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.oraloncology.2021.105508	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, Kawabata-Iwakawa Reika, Ida Shota, Mito Ikko, Tada Hiroe, Chikamatsu Kazuaki	4. 巻 11
2. 論文標題 Upregulated glycolysis correlates with tumor progression and immune evasion in head and neck squamous cell carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 17789
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-97292-6	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 Tada Hiroe, Takahashi Hideyuki, Yamada Kanae, Masuda Kei, Nagata Yurino, Uchida Miho, Shino Masato, Ida Shota, Mito Ikko, Matsuyama Toshiyuki, Oyama Tetsunari, Tatematsu Ken-Ichiro, Sezutsu Hideki, Takeda Shigeki, Chikamatsu Kazuaki	4. 巻 71
2. 論文標題 Dynamic alterations of circulating T lymphocytes and the clinical response in patients with head and neck squamous cell carcinoma treated with nivolumab	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Immunology, Immunotherapy	6. 最初と最後の頁 851 ~ 863
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00262-021-03042-y	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 Mito Ikko, Takahashi Hideyuki, Kawabata-Iwakawa Reika, Ida Shota, Tada Hiroe, Chikamatsu Kazuaki	4. 巻 11
2. 論文標題 Comprehensive analysis of immune cell enrichment in the tumor microenvironment of head and neck squamous cell carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 16134
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-95718-9	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 Tada Hiroe, Nagata Yurino, Takahashi Hideyuki, Matsuyama Toshiyuki, Ida Shota, Mito Ikko, Chikamatsu Kazuaki	4. 巻 15
2. 論文標題 Systemic immune responses are associated with molecular characteristics of circulating tumor cells in head and neck squamous cell carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecular and Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 147
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/mco.2021.2309	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 Yamada Kanae, Masuda Kei, Ida Shota, Tada Hiroe, Bando Minori, Abe Kanako, Tatematsu Ken-ichiro, Sezutsu Hideki, Oyama Tetsunari, Chikamatsu Kazuaki, Takeda Shigeki	4. 巻 32
2. 論文標題 In vitro assessment of antitumor immune responses using tumor antigen proteins produced by transgenic silkworms	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Materials Science: Materials in Medicine	6. 最初と最後の頁 58
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10856-021-06526-6	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, Rokudai Susumu, Kawabata Iwakawa Reika, Sakakura Koichi, Oyama Tetsunari, Nishiyama Masahiko, Chikamatsu Kazuaki	4. 巻 112
2. 論文標題 AKT3 is a key regulator of head and neck squamous cell carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 2325 ~ 2334
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14911	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 Sakakura Koichi, Takahashi Hideyuki, Motegi Sei-Ichiro, Yokobori-Kuwabara Yuki, Oyama Tetsunari, Chikamatsu Kazuaki	4. 巻 225
2. 論文標題 Immunological features of circulating monocyte subsets in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Immunology	6. 最初と最後の頁 108677 ~ 108677
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clim.2021.108677	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, Rokudai Susumu, Kawabata Iwakawa Reika, Sakakura Koichi, Oyama Tetsunari, Nishiyama Masahiko, Chikamatsu Kazuaki	4. 巻 Online ahead of print
2. 論文標題 AKT3 is a key regulator of head and neck squamous cell carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Science	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) 10.1111/cas.14911	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, Rokudai Susumu, Kawabata-Iwakawa Reika, Sakakura Koichi, Oyama Tetsunari, Nishiyama Masahiko, Chikamatsu Kazuaki	4. 巻 13
2. 論文標題 AKT3 Is a Novel Regulator of Cancer-Associated Fibroblasts in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 1233 ~ 1233
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers13061233	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 TADA HIROE, TAKAHASHI HIDEYUKI, IDA SHOTA, MITO IKKO, MATSUYAMA TOSHIYUKI, CHIKAMATSU KAZUAKI	4. 巻 41
2. 論文標題 The Blood Microenvironment Influences the Molecular Phenotypes of Circulating Tumor Cells in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 885 ~ 893
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticanres.14841	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, Kawabata-Iwakawa Reika, Nagata Yurino, Uchida Miho, Shino Masato, Ida Shota, Mito Ikko, Matsuyama Toshiyuki, Chikamatsu Kazuaki	4. 巻 10
2. 論文標題 Molecular phenotypes of circulating tumor cells and efficacy of nivolumab treatment in patients with head and neck squamous cell carcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 21573
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-78741-0	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 Motegi Sei ichiro, Sekiguchi Akiko, Ikeuchi Hidekazu, Sakairi Toru, Ogawa Hiroomi, Fujii Takaaki, Sohda Makoto, Yajima Toshiki, Ida Shota, Takayasu Yukihiro, Shimoda Yuki, Hiromura Keiju, Saeki Hiroshi, Shirabe Ken, Chikamatsu Kazuaki, Yokoo Hideaki, Oyama Tetsunari, Ishikawa Osamu	4. 巻 47
2. 論文標題 Clinical features of anti transcription intermediary factor 1 (TIF1 ) positive dermatomyositis with internal malignancy and investigation of the involvement of TIF1 expression in tumors in the pathogenesis of cancer associated dermatomyositis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 1395 ~ 1402
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.15526	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, IDA SHOTA, NAGATA YURINO, CHIKAMATSU KAZUAKI	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 Research	6. 最初と最後の頁 3559 ~ 3564
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancer.14345	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25件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 Chikamatsu K, Ida S, Tomidokoro Y, Motegi M.
2. 発表標題 Circulating tumor cells in head and neck squamous cell carcinoma have different properties depending on the expression of targeted epithelial-related markers.
3. 学会等名 6th ACTC Advances in Circulating Tumor Cells (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 近松一朗, 井田翔太, 多田紘恵
2. 発表標題 HPV関連中咽頭癌における免疫病態の解析と免疫療法への応用.
3. 学会等名 第36回日本口腔・咽頭科学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Chikamatsu K, Ida S, Takahashi K, Tomidokoro Y.
2. 発表標題 Tumor antigen-specific T cell responses and PD-1/PD-L1 blockade in HPV-positive head and neck squamous cell carcinoma.
3. 学会等名 AHNS 11th International Conference on Head and Neck Cancer (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 近松一朗, 井田翔太, 富所雄一
2. 発表標題 HPV関連頭頸部癌における抗p53特異的CTLの同定と免疫チェックポイント阻害による反応増強効果の解析
3. 学会等名 第47回日本頭頸部癌学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Tada H, Chikamatsu K.
2. 発表標題 Prognostic significance of systemic inflammatory markers in recurrent or metastatic head and neck cancer patients treated with nivolumab.
3. 学会等名 AACR Annual Meeting 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 近松一朗, 多田紘恵
2. 発表標題 頭頸部扁平上皮癌患者の循環癌細胞におけるPD-L1発現の臨床的意義.
3. 学会等名 第60回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 多田紘恵, 近松一朗
2. 発表標題 ニボルマブ治療における頭頸部扁平上皮癌患者の末梢血T細胞のマスサイトメトリー解析.
3. 学会等名 第60回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 近松一朗, 永田ゆりの, 多田紘恵
2. 発表標題 HPV 陽性中咽頭癌患者における systemic tumor antigen-specific T cell response の検討.
3. 学会等名 第35回日本口腔咽頭科学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 近松一朗, 多田紘恵, 永田ゆりの, 内田美帆, 紫野正人, 井田翔太, 御任一光, 松山敏之.
2. 発表標題 Nivolumab投与による抗腫瘍免疫応答の誘導と治療耐性についての検討.
3. 学会等名 第123回日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Chikamatsu K, Tada H, Takahashi H.
2. 発表標題 Molecular characterization of circulating tumor cells in head and neck squamous cell carcinoma and its clinical application.
3. 学会等名 18th Japan-Korea Joint Meeting of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 多田紘恵, 井田翔太, 御任一光, 松山敏之, 近松一朗.
2. 発表標題 ニボルマブ治療における頭頸部扁平上皮癌患者の末梢血Tリンパ球の動態と予後についての検討
3. 学会等名 第2回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー感染症学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 御任一光, 近松一朗, 井田翔太, 多田紘恵, 松山敏之.
2. 発表標題 癌微小環境におけるエクソソームの働き
3. 学会等名 第2回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー感染症学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 井田 翔太, 御任 一光, 多田 紘恵, 松山 敏之, 近松 一朗.
2. 発表標題 頭頸部扁平上皮癌における tissue resident memory T cell についての検討
3. 学会等名 第2回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー感染症学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 御任一光, 井田翔太, 多田紘恵, 近松一朗.
2. 発表標題 The function of exosomes in microenvironment of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma.
3. 学会等名 第81回日本癌学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 井田翔太, 御任一光, 多田紘恵, 近松一朗.
2. 発表標題 Clinical significance of tissue-resident memory T cells in head and neck squamous cell carcinoma.
3. 学会等名 第81回日本癌学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 近松一朗
2. 発表標題 免疫環境からみた高齢者頭頸部癌の予防と治療
3. 学会等名 第21回日本抗加齢医学会総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 近松一朗
2. 発表標題 Liquid Biopsy: 循環癌細胞の同定とその臨床応用を目指して
3. 学会等名 第8回日本甲状腺病理学会総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 近松一朗、多田紘恵
2. 発表標題 HPV関連がん微小免疫環境における浸潤免疫細胞についての網羅的解析
3. 学会等名 第34回日本口腔咽頭科学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 多田紘恵、高橋秀行、近松一朗
2. 発表標題 Dynamic changes in peripheral T cells and the clinical response in head and neck cancer patients treated with nivolumab.
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 近松一朗
2. 発表標題 循環癌細胞によるliquid biopsyの開発とその将来展望
3. 学会等名 第40回日本口腔腫瘍学会総会・学術大会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 近松一朗
2. 発表標題 頭頸部がんにおけるCTCのmolecular profilingとその臨床応用を目指して
3. 学会等名 第5回CTC臨床応用研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 多田紘恵、高橋秀行、桑原有紀、近松一朗
2. 発表標題 頭頸部癌扁平上皮癌患者における循環癌細胞の同定とその臨床意義
3. 学会等名 第38回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高橋秀行, 近松一朗, Judith A. Varner
2. 発表標題 High-dimensional single cell analysis を用いたPI3K 阻害による腫瘍増殖抑制機構の解明と臨床応用
3. 学会等名 第38回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高橋秀行, 坂倉浩一, 多田紘恵, 岡本彩子, 近松一朗
2. 発表標題 口腔がん微小環境の免疫代謝における PD-L1 発現の意義
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

1. 発表者名 Tada Hiroe, Takahashi Hideyuki, Chikamatsu Kazuaki
2. 発表標題 Molecular analysis of circulating tumor cells in patients with head and neck cancer treated with nivolumab
3. 学会等名 第79回日本癌学会
4. 発表年 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	松山 敏之  (Matsuyama Toshiyuki)  (10815137)	群馬大学・大学院医学系研究科・助教   (12301)	

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
---------	---------