

令和 6 年 9 月 25 日現在

機関番号：32404
 研究種目：基盤研究(B) (一般)
 研究期間：2020～2022
 課題番号：20H03893
 研究課題名(和文) 口腔癌に対する腫瘍選択性磁性体を用いたハイパーサーミアによる低侵襲的治療の開発

研究課題名(英文) Development of minimally invasive therapy for oral cancer by hyperthermia with tumor-specific targeting magnetic nanoparticles

研究代表者
 藤内 祝 (Tohnai, Iwai)
 明海大学・保健医療学部・教授

研究者番号：50172127
 交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,000,000円

研究成果の概要(和文)：ヒト歯肉扁平上皮癌細胞に対するドセタキセルの細胞毒性は、41～42℃で45～60分間暴露で最大となった。ドセタキセル、クロモン誘導体およびマイルドハイパーサーミアは、ヒト歯肉癌細胞のG2/M期停止を誘導しsubG1期を相乗的に増大した。口腔扁平上皮癌治療の有効性が得られた。新規癌指向性磁性酸化鉄ナノ粒子添加細胞に近赤外線照射または交流磁場印加で、subG1期の増加、この試薬の核内移行、アポトーシスDNA断片化が認められた。この試薬をヒト歯肉癌細胞担癌ヌードマウスの心臓に注射後、近赤外線照射また交流磁場印加で腫瘍の縮小が認められ、口腔がん治療に対する期待が得られた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

進行性口腔癌の治療では広範囲な摘出手術が行われ、術後機能障害や整容障害が大きな問題となるため非侵襲的治療方法が求められている。その治療戦略に磁場誘導組織内温熱療法などのハイパーサーミアが挙げられる。本研究は超選択的動注療法とマイルドハイパーサーミア(41℃)による進行性口腔癌の革新的低侵襲治療法を開発する目的で、新規癌指向性磁性酸化鉄ナノ粒子の心臓内注射と近赤外線照射や交流磁場印加でのマイルドハイパーサーミアによる治療の有用性を検討した。その結果、担癌マウス腫瘍の縮小・消失が認められたことや低分子抗がん剤との併用療法の有効性が得られたことは、ヒトへの臨床応用開発に向けて大きな意義がある。

研究成果の概要(英文)：The cytotoxicity of docetaxel on human gingival squamous cell carcinoma Ca9-22 cells was maximal after exposure for 45 to 60 minutes at 41 to 42 °C.

Docetaxel, chromone derivatives, and mild hyperthermia induced G2/M phase arrest and synergistically increased subG1 phase in Ca9-22 cells. Efficacy in the treatment of oral squamous cell carcinoma was obtained.

Near-infrared irradiation or application of AC magnetic field to Ca9-22 cells with novel cancer-directed magnetic iron oxide nanoparticles increased subG1 phase, nuclear translocation of this reagent, and apoptotic DNA fragmentation. After injection of the reagent into the hearts of Ca9-22 cell carcinoma-bearing nude mice, near-infrared irradiation and application of alternating magnetic fields resulted in tumor shrinkage. This reagent and tissue hyperthermia showed promise for the treatment of oral cancer.

研究分野：口腔外科学

キーワード：ハイパーサーミア 細胞透過性ペプチド 新規癌指向性磁性酸化鉄ナノ粒子 ICG 磁性酸化鉄ナノ粒子 近赤外線 交流磁場 口腔癌

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

口腔癌の標準治療は手術であり早期癌の場合は術後の障害も少ないが、進行癌の場合は術後機能障害(咀嚼・嚥下・構音)が大きく、また他領域の癌ではみられない整容障害が大きな問題となるため非侵襲的治療が強く求められる。その治療戦略の一つにハイパーサーミアが挙げられる。特に口腔癌の原発巣に対しては磁場誘導加温法を用いた組織内温熱療法が注目されており、その開発が期待されている。口腔癌治療のために、新規抗癌剤と温熱療法併用による抗腫瘍作用の増強効果並びに新規癌指向性磁性酸化鉄ナノ粒子の心臓内注射とハイパーサーミアによる革新的低侵襲治療法を開発することを目的とする。

2. 研究の目的

- (1) 新規抗癌剤と温熱療法を併用することにより、抗腫瘍作用の増強効果について検討し、口腔癌の革新的低侵襲治療法を開発することを目的とする。
- (2) 癌細胞特異的選択毒性を示す細胞透過性ペプチド(国内特許出願中:特願2019-115222)を磁性酸化鉄ナノ粒子に結合した新規癌指向性磁性酸化鉄ナノ粒子を用いた磁場誘導組織内加温法に着目した。口腔癌の革新的低侵襲治療法を開発することを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 実験材料と試薬: クロモン誘導体(化合物A)は、城西大学薬学部の杉田義昭教授、高野浩一教授より供与された。細胞: ヒト口腔扁平上皮癌細胞 Ca9-22、HSC-2、HSC-3、HSC-4 とヒト歯肉線維芽細胞 HGF、ヒト歯根膜線維芽細胞 PLF を用いた。これらの細胞は 37、5%CO₂ インキュベーター内で、10%の非働化した FBS を含む DMEM で培養した。細胞傷害活性: 生細胞を DMSO に溶解し MTT 法で測定した。Mild hyperthermia (Mild HT) 効果の細胞傷害促進効果(SI 値)の算出: 41、42、43 の暴露には CO₂ インキュベーターを用いた。37 あるいは 41 で 45~60 分、種々の薬剤を処理後、新鮮培地で 48 時間培養後、MTT 法にて測定した。濃度依存性曲線から CC₅₀ 値を算出し、SI=CC₅₀(37)/CC₅₀(41) 値を次式で求めた。細胞周期解析: サンプルで処理した細胞を 1%パラフォルムアルデヒドで固定した後、PBS で 2 回洗浄後、RNase A で RNA を分解し、propidium iodide で DNA を染色後、セルソーターにより細胞周期解析を行った。SubG1 分画の DNA の断片化を調べた。Combination Index (CI 値)の算出: Mild HT 単独、薬剤処理単独、mild HT と薬剤の併用による subG₁ 細胞の増加率をそれぞれ A, B, C とした場合、CI=(A+B)/C。CI が、<1、1、>1 の場合を、それぞれ相乗作用、相加作用、拮抗作用と定義した。統計処理: 実験値は、平均値±S.D.(n=3)で表示した。2 群間の比較は、*t*-検定により、多重解析は、ANOVA/Bonferroni 補正(SPSS version 27.0)により行った。p<0.05 を有意差ありとした。

(2) 温熱療法用ペプチドの作製: 細胞透過性ペプチド(CPP)のN末端にクリック反応で ICG を、C末端に金とメチオニンの部位選択的に固定化によって Au/Ferucarbotran を結合させた温熱療法用ペプチド試薬を作製した。ヒト歯肉扁平上皮癌 Ca9-22 細胞とヒト歯肉線維芽細胞 HGF 細胞による *in vitro* 実験: 各細胞を温熱療法用ペプチド添加 10%FBS 添加 α-MEM (400 μg/ml) で 7 日間培養した。細胞を回収後、Super Lizer PX Type 1 で約 800 nm の近赤外線を 30 分間照射または EASYHEAT0224 で 400 A、周波数 284 kHz、1 時間、磁場印加した。さらに 7 日間培養後、Cell Sorter SH800S による細胞周期解析、共焦点顕微鏡での観察、DNA ラダ



一解析を行った。Ca9-22 細胞担癌ヌードマウスによる *in vivo* 実験: Ca9-22 細胞担癌 BALB/cSlc-nu/nu マウスの心臓左心室に温熱療法用ペプチドを 1200 $\mu\text{g}/200 \mu\text{l}$ を注射し、7 日後近赤外線を 30% 3 分 10 回 30 分間 (162 ジュール) 照射した。一方、磁場印加による影響を調べるために、400 A、周波数 284 kHz (約 20 ミリテスラ、200 ガウス) 1 時間印加した。体重、腫瘍体積の増加率を測定した。近赤外線照射実験は、1 群 6 匹で、control 群、近赤外線単独群、試薬単独群、試薬 + 近赤外線照射群の 4 群に分け行った。交流磁場印加実験は、1 群 6 匹で、control 群、磁場印加単独群、試薬単独群、試薬 + 磁場印加群の 4 群に分け行った。統計処理は、4 群の多重比較を行なうノンパラメトリック検定の Kruskal-Wallis 法を用い 5% 未満を有意とした。有意差がある場合は、さらに Bonferroni 法を用い、その有意差を P 値で表わした。

4. 研究成果

(1) 研究の目的(1)に対する研究成果

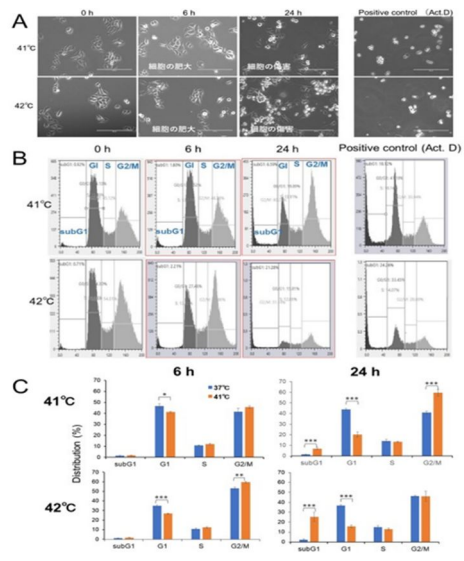
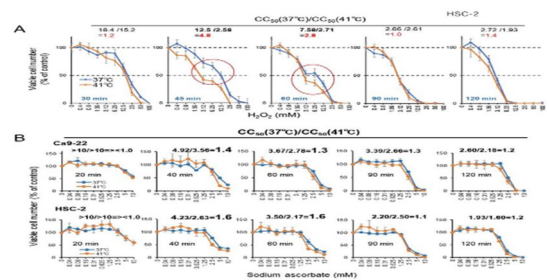
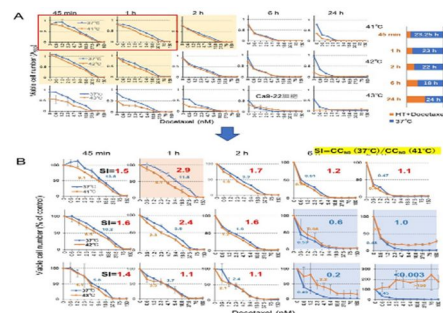
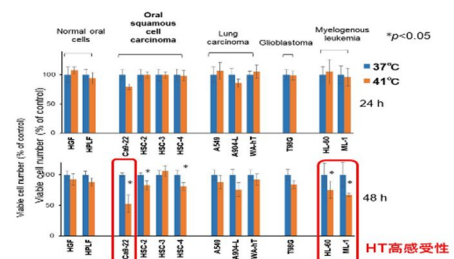
ア、HT 感受性

Ca9-22 細胞は HT(41°C) に対する感受性が高いことが示された ($p < 0.05$)。これに対して、ヒト歯肉線維芽細胞 HGF や歯根膜線維芽細胞 HPLF は、HT 抵抗性であった。次に、HT の至適温度、処理時間を検討した。41、45 分から 60 分の処理が最も顕著に、DTX による Ca9-22 細胞の細胞障害活性を増強した。43 処理は、細胞傷害が強く現れ、併用効果がはっきり観察できなかった。HT の細胞傷害促進効果を、SI 値を用いて定量化したところ、41、42、43 で、それぞれ、2.9、2.4、1.1 を与え、41 が至適であることが確認された。過酸化水素 (H_2O_2) にて 45 分処理すると、細胞毒性は、4.8 倍増強されることが判明した (SI=4.8)。Sodium ascorbate は、若干の促進効果が得られた (SI=1.6)。 H_2O_2 により誘導される細胞傷害も、mild HT により増強された。

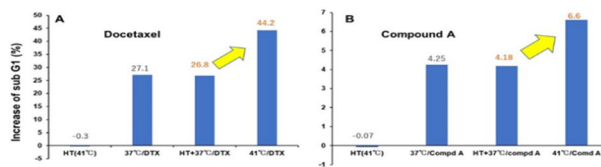
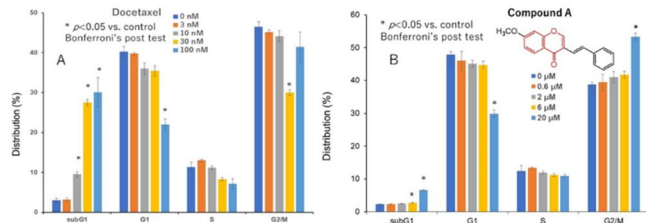
イ、Mild HT による G_2/M 、 subG_1 の集積

Mild HT 暴露 6 時間後細胞の肥大が、24 時間後細胞傷害が確認された。1 mM アクチノマイシン D は、41 および 42 でも細胞傷害を誘導した。細胞周期解析を行ったところ、6 時間後では G_2/M 期細胞の集積が起き、24 時間後には subG_1 分画が増加した。41 では、24 時間までに G_2/M 期への集積が増加した。42 では 6 時間後に G_2/M 期に集積し、24 時間後に subG_1 分画が増加した。41 に比べて 42 では 24 時間処理において G_2/M 期から subG_1 分画への移行がより顕著であった。

DTX およびクロモン誘導体(化合物 A)も同様に、 G_2/M 、 suG_1 集積を誘導した。



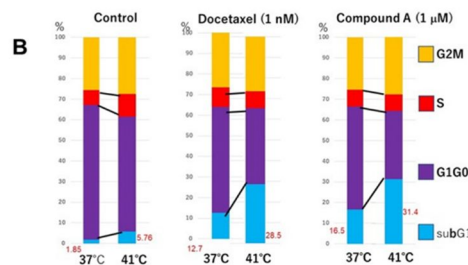
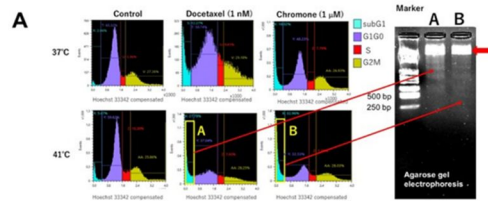
Mild HT と DXT の併用による suG1 集積促進効果を CI により判定した。CI が 1 未満であり (CI=0.55, 0.63)、mild HP は、DTX あるいは化合物 A の Ca9-22 細胞の subG1 集積性を相乗的に増加させたことが明らかになった。通常の HT インキュベーターを使った場合も、mild HT への暴露は、DTX あるいは化合物 A による subG1 集積を相乗的に増加した。



$$CI = \frac{((2.7-3.0) + (30.1-3.0) / (47.2-3.0))}{((2.27-2.34) + (6.59-2.34) / (8.94-2.34))} = 0.61 < 1 \text{ (Docetaxel + mild HT)}$$

$$CI = \frac{((2.27-2.34) + (6.59-2.34) / (8.94-2.34))}{((5.76-1.85) + (12.7-1.85) / (28.5-1.85))} = 0.63 < 1 \text{ (Compound A + mild HT)}$$

Temperature was set up by HT incubator



Increase of subG1		CI = (A+B)/C	
A: Hyperthermia (HT) alone	B: Drug alone	CI < 1 Synergistic	
C: HT + drug		CI = 1 Additive	
		CI > 1 Antagonistic	
Control	Docetaxel	Compound A	
37°C	1.85	12.7	16.5
41°C	5.76	28.5	31.4

$$CI = \frac{((5.76-1.85) + (12.7-1.85) / (28.5-1.85))}{((5.76-1.85) + (16.5-1.85) / (31.4-1.85))} = 0.55 < 1 \text{ (Docetaxel + mild HT)}$$

$$CI = \frac{((5.76-1.85) + (12.7-1.85) / (28.5-1.85))}{((5.76-1.85) + (16.5-1.85) / (31.4-1.85))} = 0.63 < 1 \text{ (Compound A + mild HT)}$$

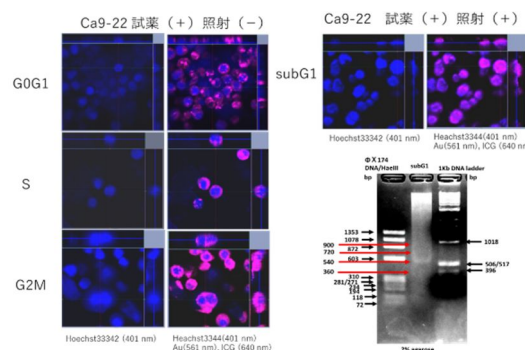
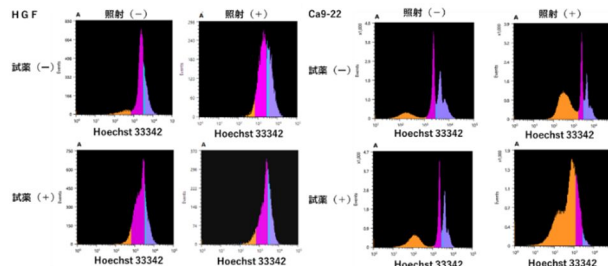
Temperature was set up by heat block

本研究では、oral squamous cell carcinoma (OSCC) に対して非常に高い腫瘍選択性を示す DTX または化合物 A の 2 種類の G2/M 遮断薬と同様の G2/M 蓄積誘導を起こす mild HT を併用することで、OSCC に対する細胞毒性作用が相乗的に増強されることが示された。このような併用は、抗がん剤の必要量を減らすことで治療費を削減し、ケラチノサイト毒性や神経毒性などの副作用を緩和することが期待される。今後、mild HT 単独の正常上皮細胞や神経細胞に対する細胞毒性、舌癌への適用の可否、G2/M 遮断薬以外の抗癌剤との相乗効果などを検討する必要がある。

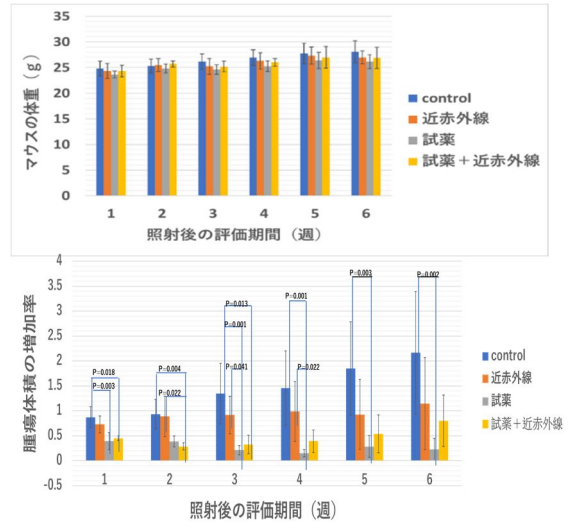
(2) 研究の目的 (2) に対する研究成果

ア、温熱療法用ペプチドと近赤外線照射による mild HT の影響

試薬非添加細胞で 39% であったが、添加細胞では 41.6% まで上昇した。HGF 細胞は試薬添加と近赤外線照射の影響はほとんどなかった。試薬添加 Ca9-22 細胞に近赤外線照射したところ、subG1 期細胞が 77% まで増加した。試薬添加近赤外線非照射での、G0G1 期、S 期、G2M 期では試薬の核内移行は認められず、試薬添加 Ca9-22 細胞に近赤外線照射で subG1 期の細胞では試薬の核内移行が認められた。subG1 期の細胞の DNA ラダー解析を行ったところ、アポトーシス性 DNA ラダーが認められた。

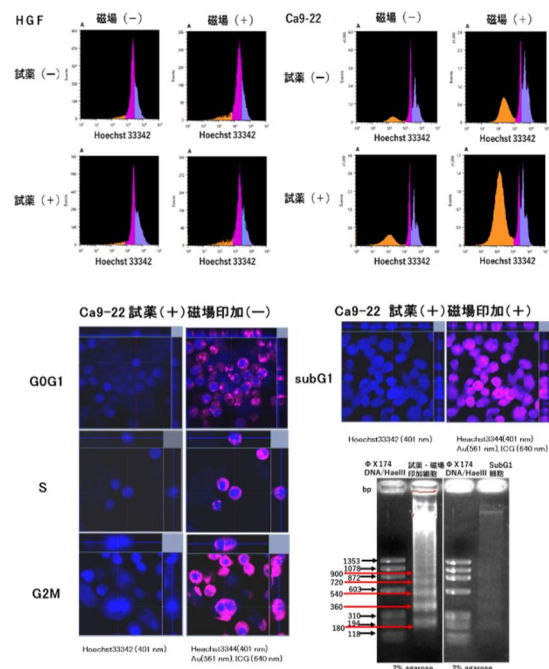


In vivo 実験の 4 群において、マウスの体重変化は認められなかった。腫瘍体積は、試薬動注のみまたは試薬動注・近赤外線照射マウス群は、control 群と近赤外線照射のみと比較して、3 週間まで統計学的に優位に減少が認められた。試薬動注と近赤外線照射はそれぞれ 1 回のみで行われたが、治療効果は試薬投与から 4 週間目までは有効であると思われる。温熱療法用ペプチドの動脈投与と近赤外線照射は、口腔癌の細胞内温熱療法としての期待が得られた。



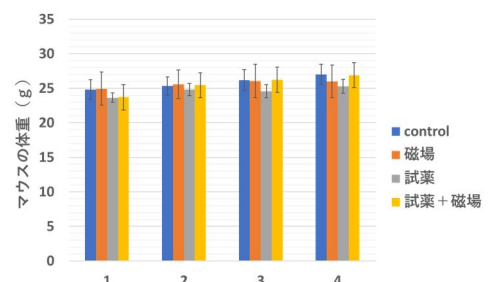
イ、温熱療法用ペプチドと磁場印加による mild HT の影響

光ファイバー温度計で磁場印加による温度上昇を測定したところ、試薬添加と非添加で差が認められなかった。HGF 細胞は試薬添加と磁場印加の影響はなかった。Ca9-22 細胞は、磁場印加単独で G2M 期細胞の上昇が認められ、さらに試薬添加・磁場印加により、subG1 期細胞が 67%増加した。

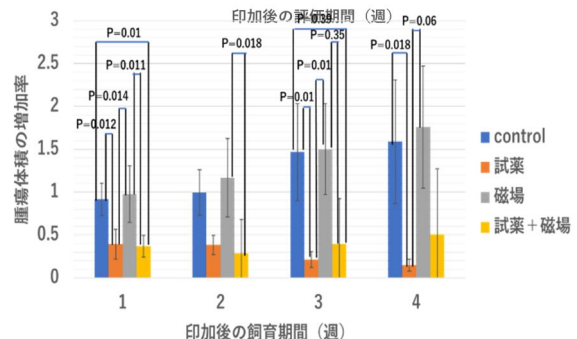


試薬添加 Ca9-22 細胞に磁場非印加では、G0G1 期、S 期、G2M 期とも試薬の核内移行は認められず、試薬添加 Ca9-22 細胞に磁場印加で増加が認められた subG1 期の細胞では、試薬の核内移行が認められた。subG1 期の細胞の DNA ラダー解析を行ったところ、アポトーシス性 DNA ラダーが認められた。

試薬動注した腫瘍局所への磁場印加によって、腫瘍局所温度が mild HT 条件である 41~42 に上昇した。*In vivo* 実験の 4 群において、マウスの体重変化は認められなかった。腫瘍体積は、試薬動注のみまたは試薬動注・磁場印加マウス群は、control 群と磁場印加のみと比較して、1、3 週で統計学的に優位に減少が認められた。



試薬動注と磁場印加はそれぞれ 1 回のみで行われたが、治療効果は試薬投与から 3 週間目までは有効であると思われる。温熱療法用ペプチドの動脈投与と磁場印加は、口腔癌の細胞内温熱療法としての期待が得られた。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 TAGAWA YUYA, SAKAGAMI HIROSHI, TANUMA SEI-ICHI, AMANO SHIGERU, UOTA SHIN, BANDOW KENJIRO, TOMOMURA MINEKO, UESAWA YOSHIHIRO, TAKAO KOICHI, SUGITA YOSHIAKI, YAMAMOTO NOBUHARU, SAKASHITA HIDEAKI, NAKAKAJI RINA, KOIZUMI TOSHIYUKI, MITSUDO KENJI, TOHNAI IWAI	4. 巻 43
2. 論文標題 Potentiation of Anticancer Activity of G ₂ /M Blockers by Mild Hyperthermia	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 3429 ~ 3439
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.16518	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 Ito Shintaro, Fuwa Nobukazu, Nomura Miwako, Ota Suguru, Morishima Takayuki, Daimon Takashi, Maeda Yoshikazu, Ueda Jun, Tohnai Iwai, Ii Noriko, Miyati Tosiaki	4. 巻 48
2. 論文標題 Drug concentration estimation using contrast-enhanced MRI in intra-arterial chemotherapy for head and neck cancers	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Auris Nasus Larynx	6. 最初と最後の頁 496 ~ 501
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.anl.2020.10.012	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 Ishiguro Keita, Iwai Toshinori, Izumi Toshiharu, Sugiyama Satomi, Baba Junichi, Oguri Senri, Hirota Makoto, Mitsudo Kenji	4. 巻 48
2. 論文標題 Sentinel lymph node biopsy with preoperative CT lymphography and intraoperative indocyanine green fluorescence imaging for N0 early tongue cancer: A long-term follow-up study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery	6. 最初と最後の頁 217 ~ 222
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jcms.2020.01.007	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 Kitajima Hiroaki, Iwai Toshinori, Yajima Yasuharu, Mitsudo Kenji	4. 巻 10
2. 論文標題 Computational Fluid Dynamics Study of Superselective Intra-arterial Chemotherapy for Oral Cancer: Flow Simulation of Anticancer Agent in the Linguofacial Trunk	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Applied Sciences	6. 最初と最後の頁 7496 ~ 7496
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/app10217496	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 SUGIURA KEI、NAKAJIMA SHINTARO、KATO IKUMA、OKUBO-SATO MAKIKO、NAKAZAWA YOKO、MITSUDO KENJI、KIOI MITOMU	4. 巻 40
2. 論文標題 Hypoxia and CD11b+ Cell Influx Are Strongly Associated With Lymph Node Metastasis of Oral Cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 6845 ~ 6852
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticanres.14706	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 Yanagida Ken、Ohya Takashi、Wang Junchen、Iwai Toshinori、Izumi Toshiharu、Kobayashi Etsuko、Sakuma Ichiro、Mitsudo Kenji	4. 巻 59
2. 論文標題 Applicability of a single camera-based catheter navigation system using teeth arch as an anatomical landmark for superselective intraarterial infusion in advanced oral cancer treatment	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Medical & Biological Engineering & Computing	6. 最初と最後の頁 663 ~ 672
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11517-021-02326-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 Minamiyama Shuhei、Iwai Toshinori、Sugiyama Satomi、Hayashi Yuichiro、Hirota Makoto、Mitsudo Kenji	4. 巻 37
2. 論文標題 Schwannoma arising from the sublingual glandular branch of the lingual nerve radiologically masquerading as sublingual gland tumor	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oral Radiology	6. 最初と最後の頁 125 ~ 129
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11282-020-00447-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 Kitabatake T.、Takayama K.、Tominaga T.、Hayashi Y.、Seto I.、Yamaguchi H.、Suzuki M.、Wada H.、Kikuchi Y.、Murakami M.、Mitsudo K.	4. 巻 51
2. 論文標題 Treatment outcomes of proton beam therapy combined with retrograde intra-arterial infusion chemotherapy for locally advanced oral cancer in the elderly	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery	6. 最初と最後の頁 1264 ~ 1272
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijom.2022.01.014	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 YOSHII HARUKA, SEKIHARA KAZUMASA, IDETA YUKA, NAKAJIMA SHINTARO, KATO IKUMA, OKUBO-SATO MAKIKO, SUGIURA KEI, MITSUDO KENJI, KIOI MITOMU	4. 巻 42
2. 論文標題 The Expression of SIRT6 Is Associated With Treatment Outcome in Elder Patients With Oral Cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 3815 ~ 3823
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticanres.15872	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 Mukai Yuki, Hayashi Yuichiro, Koike Izumi, Koizumi Toshiyuki, Sugiura Madoka, Oguri Senri, Takano Shoko, Kioi Mitomu, Sato Mizuki, Mitsudo Kenji, Hata Masaharu	4. 巻 20
2. 論文標題 Impact of superselective intra-arterial and systemic chemoradiotherapy for gingival carcinoma; analysis of treatment outcomes and prognostic factors	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Cancer	6. 最初と最後の頁 1154
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12885-020-07638-y	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 藤内 祝, 光藤健司	4. 巻 74
2. 論文標題 進行口腔癌を切らずに治す, 超選択的動注化学放射線療法とハイパーサーミアを用いた臓器温存治療	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本歯科医師会雑誌	6. 最初と最後の頁 4-13
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 武田幸彦, 村山和義, 田村隆希, 奥泉 譲, 藤内 祝	4. 巻 29
2. 論文標題 進行下顎歯肉癌に対して血流改変術を施行した逆行性超選択的動注化学放射線療法の検討	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 新潟県立中央病院誌	6. 最初と最後の頁 24-29
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 -

〔学会発表〕 計19件（うち招待講演 4件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 田川裕也、坂上宏、天野滋、友村美根子、坂東健二郎、高尾浩一、杉田義昭、植沢芳広、山本信治、坂下英明、中鍛治里奈、小泉敏之、光藤健司、藤内祝
2. 発表標題 ヒト口腔扁平上皮がん細胞に対する抗がん剤および過酸化水素とマイルドハイパーサーミアの併用効果
3. 学会等名 ハイパーサーミア学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田川裕也、坂上宏、天野滋、山本信治、坂下英明、中鍛治里奈、小泉敏之、光藤健司、藤内祝
2. 発表標題 口腔がん細胞に対する抗がん剤および過酸化水素とマイルドハイパーサーミアの併用効果
3. 学会等名 第66回日本口腔外科学会総会，千葉（Web開催）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤内 祝，浅尾高行
2. 発表標題 ハイパーサーミア普及への取り組み - 患者署名活動に端を発した導入 -
3. 学会等名 特別企画：モデレーター，第38回日本ハイパーサーミア学会総会，つくば（Web開催）（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 武田幸彦，村山和義，田村隆希，二宮一智，戸谷收二，田中 彰，藤内 祝
2. 発表標題 進行舌癌（T3,4症例）に対する逆行性超選択的動注化学放射線療法の検討
3. 学会等名 第66回日本口腔外科学会総会・学術大会，千葉（Web開催）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 光藤健司、小泉俊之、藤内 祝、今田 肇
2. 発表標題 口腔癌に対する化学放射線療法とハイパーサーミアの併用療法
3. 学会等名 第60回日本癌治療学会・シンポジウム, 神戸 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 武田幸彦、村山和義、田村隆希、二宮一智、戸谷収二、田中 彰、藤内 祝
2. 発表標題 進行下顎歯肉癌に対しての超選択的動注化学放射線療法の治療経験
3. 学会等名 第67回日本口腔外科学会総会, 東京
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 武田幸彦、村山和義、田村隆希、二宮一智、戸谷収二、田中 彰、藤内 祝
2. 発表標題 進行舌癌に対する超選択的動注化学療法と放射線療法の併用療法の検討
3. 学会等名 第68回日本口腔外科学会総会, 大阪
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 武田幸彦、村山和義、田村隆希、二宮一智、田中 彰、藤内 祝
2. 発表標題 生産年齢世代の進行口腔がんに対して超選択的動注化学放射線療法を用いた臓器温存治療
3. 学会等名 第42回日本口腔腫瘍学会総会, 札幌
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Ohya T, Sakuma I, Yanagida K, Hayashi Y, Yajima Y, Koizumi T, Mitsudo K:
2. 発表標題 The distance between the bifurcations of the tumor feeding artery of oral cancer is unlikely to change with head and neck posture changes- Computer Assisted Radiology and Surgery -.
3. 学会等名 34th International Congress and Exhibition (Hybrid), Munich,
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大澤昂平, 中鍛治里奈, 小泉敏之, 光藤健司
2. 発表標題 プロスタグランジン受容体EP4の口腔がん細胞遊走能への影響とメカニズム解明
3. 学会等名 第38回日本口腔腫瘍学会総会・学術大会, 東京, 優秀ポスター賞受賞
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 光藤健司, 矢原勝哉, 黒崎弘正, 大栗隆行, 櫻井英行き, 高橋武夫
2. 発表標題 ハイパーサーミアガイドラインの解説・頭頸部癌
3. 学会等名 第36回日本ハイパーサーミア学会総会, シンポジウム, 川越, (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Tominaga T, Takayama K, Murakami M, Mitsudo K
2. 発表標題 A case of maxillary transitional cell carcinoma treated by proton beam therapy with intra-arterial infusion chemotherapy.
3. 学会等名 The 13th Asian Congress of Oral and Maxillo-Facial Radiology / The 62th General Assembly and Annual Scientific Congress of Japanese Society for Oral and Maxillo-Facial Radiology, (Online Congress)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小泉俊之、野里朋代、藤内 祝、光藤健司
2. 発表標題 当科における進行性口腔癌に対する根治的臓器温存療法－逆行性超選択的動注化学放射線療法とハイパーサーミアの併用療法－
3. 学会等名 第39回日本ハイパーサーミア学会総会，北九州（Web開催），シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小泉俊之、矢島泰治、南山周平、小栗千里、岩井俊憲、来生 知、光藤健司
2. 発表標題 SARS-CoV-2陽性後も動注化学放射線療法を継続した上顎歯肉癌の1例
3. 学会等名 第66回日本口腔外科学会総会，千葉（ハイブリッド開催）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 石川総一郎、梅村将就、中鍛治里奈、大澤昂平、IslamRafikul、光藤健司、石川義弘
2. 発表標題 口腔癌におけるEP400rai1-Ca2+シグナルに対するCaMKK2阻害による遊走調節機構
3. 学会等名 第30回日本病態生理学会，福岡
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 石川総一郎、梅村将就、中鍛治里奈、大澤昂平、IslamRafikul、光藤健司、石川義弘
2. 発表標題 Regulation of migration by CaMKK2 inhibition on EP4-Ca2+ signaling in oral cancer.
3. 学会等名 第99回日本生理学会，宮崎
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 小倉寛哉、天野滋、坂上宏、田沼靖一、山本信治、中鍛治里奈、小泉敏之、光藤健司、藤内祝
2. 発表標題 口腔癌に対するICG/Au/Ferucarbotran結合腫瘍細胞透過性ペプチドの動注療法とNIRを用いた細胞内温熱療法
3. 学会等名 第40回日本ハイパーサーミア学会、優秀ポスター賞受賞
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 小倉寛哉、天野滋、坂上宏、田沼靖一、山本信治、中鍛治里奈、小泉敏之、光藤健司、藤内祝
2. 発表標題 口腔癌に対する磁性ナノ粒子の動注療法と近赤外線を用いた組織内温熱療法の有効性
3. 学会等名 第68回公益社団法人日本口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 小倉寛哉、天野滋、坂上宏、山本信治、佐久間要、田中彰、光藤健司、藤内祝
2. 発表標題 口腔癌に対する磁性微粒子の動注療法と交流磁場を用いた組織内温熱療法の有効性
3. 学会等名 第42回日本口腔腫瘍学会総会・学術大会、優秀ポスター賞受賞
4. 発表年 2024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	杉田 義昭 (Sugita Yoshiaki) (20255029)	城西大学・薬学部・教授 (32403)	

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	友村 美根子 (Tomomura Mineko) (30217559)	明海大学・保健医療学部・教授 (32404)	
研究分担者	坂上 宏 (Sakagami Hiroshi) (50138484)	明海大学・歯学部・教授 (32404)	
研究分担者	坂東 健二郎 (Bandow Kenjiro) (50347093)	明海大学・歯学部・講師 (32404)	
研究分担者	山本 信治 (Yamamoto Nobuharu) (60385185)	明海大学・歯学部・教授 (32404)	
研究分担者	光藤 健司 (Mitsudo Kenji) (70303641)	横浜市立大学・医学研究科・教授 (22701)	
研究分担者	高尾 浩一 (Takao Koichi) (70337484)	城西大学・薬学部・准教授 (32403)	
研究分担者	小泉 敏之 (Koizumi Toshiyuki) (80323575)	横浜市立大学・医学部・講師 (22701)	
研究分担者	中鍛治 里奈 (Nakakaji Rina) (80845511)	横浜市立大学・医学部・助教 (22701)	

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	天野 滋 (Amano Shigeru) (90167958)	明海大学・歯学部・准教授 (32404)	
研究分担者	植沢 芳広 (Uesawa Yoshihiro) (90322528)	明治薬科大学・薬学部・教授 (32684)	
研究分担者	坂下 英明 (Sakashita Hideaki) (10178551)	明海大学・歯学部・教授 (32404)	
研究分担者	奥平 准之 (Okudaira Noriyuki) (10635585)	埼玉医科大学・医学部・実験助手 (32409)	

	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
連携研究者	佐久間 要 (Sakuma Kaname) (70733319)	日本歯科大学・新潟生命歯学部・准教授 (32667)	
連携研究者	田中 彰 (Tanaka Akira) (60267268)	日本歯科大学・新潟生命歯学部・教授 (32667)	

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