

令和 5 年 4 月 25 日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K07391

研究課題名(和文) SLCトランスポーターの免疫組織化学染色による食道癌術前化学療法の効果予測

研究課題名(英文) Immunostaining of SLC transporters for predicting the effect of preoperative chemotherapy in esophageal cancer

研究代表者

鴨志田 伸吾 (Kamoshida, Shingo)

神戸大学・保健学研究科・教授

研究者番号：70351020

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：全症例群を対象とした単変量解析では、食道癌の薬物療法前生検材料におけるp53の変異型発現は、薬物療法の非反応性と相関していた。p53変異型またはOCT1低の発現パターンはより強い有意性をもって非反応性と相関していた。多変量解析により、p53とOCT1の組合せは唯一の予測因子であることが示された。薬物療法レジメンごとに解析すると、単変量解析、多変量解析いずれにおいても、p53とOCT1の組合せはシスプラチン+5-FU(CF)療法群における有意な予測因子であった。以上から、p53変異型またはOCT1低の発現パターンは、食道癌CF術前薬物療法における潜在的な非反応性予測因子であることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

術前薬物療法を施行した進行食道癌患者の治療前生検材料を対象として、薬物療法の効果予測因子の発現を明らかにすることは、進行食道癌の治療戦略の構築、薬物療法の個別化を実現する手掛かりとなる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：We assessed the predictive value of immunostaining of organic cation transporter 1 (OCT1) and p53 for the effect of preoperative chemotherapy with cisplatin/5-FU (CF) or docetaxel/CF in esophageal cancer. Mutant-type expression of p53 (p53MT-ex) in pretreatment biopsies was significantly correlated with poor histopathological response. In combined analysis, tumors with either p53MT-ex or low expression of OCT1 (OCT1Low) showed a significant correlation with poor response compared with tumors with the opposite pattern. Combined p53/OCT1 was the only independent predictor of histopathological response. When stratified by chemotherapy regimen, combined p53/OCT1 was a significant predictor of response in the CF group in univariate and multivariate analyses. These results suggest that either p53MT-ex or OCT1Low expression may be a potential predictor of poor response to preoperative chemotherapy with the CF regimen in esophageal cancer.

研究分野：腫瘍病理学、免疫組織化学

キーワード：食道癌 術前薬物療法 効果予測 SLCトランスポーター p53 免疫組織化学染色

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 1. 研究開始当初の背景

進行食道癌に対する標準治療は術前薬物療法+手術であるが、5年全生存率は約50%にとどまっている。薬物療法の効果や予後を改善するには治療の個別化が必要と考えられるが、食道癌ではそれが実現していない。その主たる原因として、様々な分子標的薬が開発されてきたにも関わらず、十分な成果にはつながっていない(したがって、他の癌種では効果をあげている分子標的薬が選択肢にない)ことがあげられる。そのため、食道癌術前薬物療法の標準治療は、殺細胞性抗癌剤であるシスプラチンと5-FUの併用療法(CF療法)あるいはドセタキセル+CF療法(DCF療法)である。しかし、食道癌の中にはCFあるいはDCF療法に抵抗性の症例が必ず存在し、こうした症例では副作用を被るだけでなく、手術開始が遅れる危険性がある。以上から、食道癌薬物療法の個別化を実現させるためには、殺細胞性抗癌剤を選択投与するためのコンパニオン診断法を確立することが重要であると考えられる。

抗癌剤が効果を発揮するためには、癌細胞内に十分量が到達しなければならない。薬剤を細胞の内外へ輸送するトランスポーターは、排出型ATP binding cassette(ABC)トランスポーターと取込型solute carrier(SLC)トランスポーターに分類される。ABCトランスポーター(MDR1、MRPやBCRP)の発現と抗癌剤抵抗性との関連について検討した論文は莫大な数に達している。しかし、“抵抗性”よりも“感受性”に関わるマーカーの方がコンパニオン診断に適している。その点、SLCトランスポーターの中には特定の殺細胞性抗癌剤を細胞内へ取り込むものが少なくない。にもかかわらず、食道癌におけるSLCトランスポーター発現を解析し、薬物療法の効果との関連性を評価した報告は皆無である。

## 2. 研究の目的

有効な分子標的薬が見出されていない食道癌薬物療法の個別化を実現させるために、CFあるいはDCF療法による術前薬物療法が施行された進行食道癌(申請時はCF療法施行症例のみを対象とする計画であった)の病理組織標本を対象として、SLCトランスポーター群の免疫組織化学(IHC)染色を実施し、それらの発現と薬物療法の病理組織学的効果や患者予後との関連性を明らかにする。シスプラチン、5-FU、ドセタキセルそれぞれを基質とするSLCトランスポーターの発現と術前薬物療法の効果が相関するかを確認するだけでなく、術前薬物療法に抵抗性を示した症例におけるSLCトランスポーター群の発現パターンにも注目する。それによって、SLCトランスポーターのIHC染色による食道癌薬物療法効果予測の可能性を評価する。

シスプラチン、5-FU、ドセタキセルの取込みに関するSLCトランスポーターを以下に示す。

- ・シスプラチン:copper transporter 1(CTR1)、organic cation transporters 1~3(OCT1、OCT2、OCT3)
- ・5-FU:organic anion transporter 2(OAT2)、human equilibrative transporter 1(hENT1)
- ・ドセタキセル:organic anion transporting polypeptides 1A2、1B1 and 1B3(OATP1A2、OATP1B1、OATP1B3)

まず、術前薬物療法(CF療法、DCF療法)を施行した進行食道癌症例を対象として薬物療法前生検材料におけるCTR1、OCT1、OCT2、OCT3、OAT2およびhENT1の発現と薬物療法の病理組織学的効果との相関性を明らかにする。DCF療法を施行した症例群については、OATP1A2、OATP1B1およびOATP1B3の発現と薬物療法の病理組織学的効果との関連性も検討する。

CFあるいはDCF療法に抵抗性を示した症例群の中には、他の抗癌剤に感受性を示す症例が含まれる可能性がある。そこで、非反応群(病理組織学的効果判定がGrade 0/1)に分類された症例群におけるSLCトランスポーター(上記トランスポーター以外;下記参照)の発現パターンも明らかにし、そのパターンによって有効性が期待される薬剤を探索する。

- ・Concentrative nucleoside transporter 1(CNT1):ゲムシタピン、5'-DFURやトリフルリジン(TAS-102)の取込みに関与
- ・Concentrative nucleoside transporter 3(CNT3):ゲムシタピンの取込みに関与
- ・Organic anion transporter(OAT1):シクロフォスファミドやメトトレキサートの取込みに関与
- ・Organic cation transporter 6(OCT6):ドキシソルピシンやブレオマイシンの取込みに関与
- ・Organic cation/carnitine transporter 2(OCTN2):エトボシドの取込みに関与

一方、殺細胞性抗癌剤の効果は薬剤トランスポーターのみに依存しているわけではない。本研究では、DNA障害性抗癌剤によるアポトーシス誘導に重要な役割を果たすp53のIHC染色も実施し、p53発現パターンからのアプローチも加える(申請時における当初の計画にはなかった研究項目)。さらに、薬物療法後切除標本に対してもSLCトランスポーターおよびp53のIHC染色を実施し、薬物療法の前後における発現レベルの変化についても検索する。

食道癌に対しても免疫チェックポイント阻害薬が使用されている。今後、肺癌のように殺細胞性抗癌剤との併用で投与されることが十分に考えられる。したがって、PD-L1のIHC染色も実施し、SLCトランスポーター群の発現パターンと照合することによって、免疫チェックポイント阻害薬との併用にはどの殺細胞性抗癌剤が適しているかについても追究する。

## 3. 研究の方法

### (1) 対象および病理組織学的効果判定

術前薬物療法(CF療法またはDCF療法)を受けた進行食道癌80例が選出されたが、腺癌の4

例および組織片が極小の 25 例を除外した結果、最終的に進行食道扁平上皮癌 51 例 (CF 群 : 37 例、DCF 群 : 14 例) が対象となった。薬物療法前生検材料と薬物療法後手術切除材料を 10% 中性緩衝ホルマリンで固定、パラフィン包埋後、3 μm 厚の切片を作製した。病理組織学的所見と術前薬物療法の効果を評価するため、ヘマトキシリン・エオジン (HE) 染色を施した。

術前薬物療法の効果については、食道癌取扱い規約第 11 版の「放射線療法ならびに化学療法の治療効果の病理組織学的判定基準」に従い、Grade 0 (無効)、Grade 1 (やや有効; Grade 1a : ごく軽度の効果、Grade 1b : 軽度の効果)、Grade 2 (かなり有効) および Grade 3 (著効) に分類した。そして、Grade 1b、2、3 を示した症例を反応群、Grade 0、1 の症例を非反応群とした。

#### (2) SLC トランスポーターの IHC 染色

研究を実施するに先立って、入手したすべての抗 SLC トランスポーター抗体 (計 14 種) について、至適染色条件設定のための予備実験を行った。そのうち OATP1B1 に関しては残念ながら検出不可能であった。また、CTN3 は分化した腫瘍細胞および正常扁平上皮の細胞質全体が強陽性を呈し (非特異反応と思われる) 細胞膜発現を正確に判定するのが困難であった。OATP1B1、CNT3 以外の SLC トランスポーターについては、細胞膜に局在 (細胞質にも局在する SLC トランスポーターもあり) することを確認した。

抗原賦活化は、最適な加熱溶液中での電気圧力鍋処理 (5 分間) により行った。加熱溶液として、OCT3 については 10 mM クエン酸緩衝液 (pH 6.0)、OATP1B3、OAT1 および OCT6 については 10 mM クエン酸緩衝液 (pH 7.0)、ENT1 および OCT2 については 1 mM EDTA 液 (pH 8.0)、CTR1、OCT1、OAT2、CNT1、CNT3、OATP1A2 および OCTN2 については 1 mM EDTA 含有 10 mM トリス塩基 (pH 9.0) を用いた。

非特異反応ブロッキング (必要な場合) の操作後、一次抗体 (CTR1 および OCT1 はマウスモノクローナル抗体、OCT3 および ENT1 はウサギモノクローナル抗体、CNT1 はヤギポリクローナル抗体、それ以外はウサギポリクローナル抗体) を室温で一晩反応させた。その後、OCT1、OAT2、ENT1、CNT1、CNT3 および OAT1 については 3 ステップポリマー法 (ノボリンクまたは MACH3 によるポリマー検出システムを使用) で、それ以外は 2 ステップポリマー法 (ヒストファイン・シンプルステイン MAX-PO を使用) で一次抗体を検出した。そして、ジアミノベンチジン (DAB) 溶液で発色し、マイヤーのヘマトキシリン液で軽く核染色した。適切な陽性コントロールおよび陰性コントロールを同時に染色した。

評価方法 : 腫瘍細胞が細胞膜染色を示した場合を陽性とみなした。染色強度と陽性細胞率をそれぞれ 0-3 にスコア化し、両スコアの和から総スコア (0-6) を算出した。そして、カットオフ値を設定し、カットオフ値未満を低発現、カットオフ値以上を高発現とした。一例として、OCT1 の代表的 IHC 染色像を図 1 に供覧する。

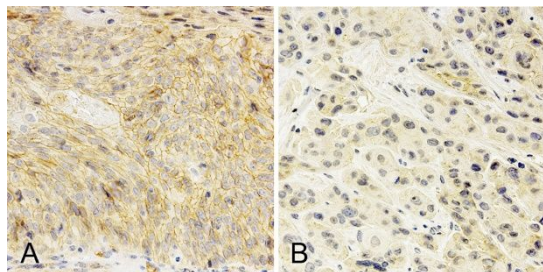


図 1 . OCT1 の代表的 IHC 染色像。  
A : 高発現、B : 低発現。

#### (3) p53 の IHC 染色

抗原賦活化は、10 mM クエン酸緩衝液 (pH 6.0) 中での電気圧力鍋処理 (5 分間) により行った。一次抗体として抗 p53 マウスモノクローナル抗体 (クローン DO-7) を室温で一晩反応させた後、2 ステップポリマー法で検出した。以降は、SLC トランスポーターの IHC 染色と同様。

評価方法 : 腫瘍細胞の核に反応を認めた場合を陽性とみなした。TP53 遺伝子の変異によって、p53 蛋白は過剰に蓄積するか発現が完全に欠失する。したがって、全体の 70% 以下の腫瘍細胞が陽性を示した場合を野生型発現、70% を超える腫瘍細胞が陽性 (びまん性陽性) を示した場合ないし陽性細胞をまったく認めない (完全陰性) の場合を変異型発現に分類した。なお、完全陰性の場合でも非癌部扁平上皮の基底細胞に陽性細胞が存在することを確認した (内部陽性コントロール)。図 2 に、p53 の代表的 IHC 染色像を供覧する。

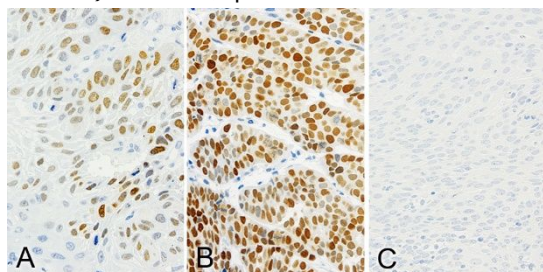


図 2 . p53 の代表的 IHC 染色像。  
A : 野生型発現、B : 変異型発現 (びまん性陽性)、  
C : 変異型発現 (完全陰性)

#### (4) PD-L1 の IHC 染色

当初はクローン 22C3 および 28-8 の抗 PD-L1 抗体を用いた IHC 染色を外部委託する予定であったが、計画よりも高額であったため、代替としてクローン SP142 および E1L3N の抗体を購入

し、自施設で IHC 染色を行うことにした。

抗原賦活化は、1 mM EDTA 含有 10 mM トリス塩基 (pH 9.0) 中での電気圧力鍋処理 (5 分間) により行った。一次抗体 (ともにウサギモノクローナル抗体) を室温で一晩反応させた後、3 ステップポリマー法で検出した。以降は、上記と同様に処理した。

評価方法：腫瘍細胞と免疫細胞それぞれについて評価した。PD-L1 陽性細胞率を算出し、5% 以上の場合を PD-L1 陽性と判断した。

#### (5) 統計学的解析

二群間の比較にはフィッシャー正確確率検定を用いた。病理組織学的効果の独立予測因子については、単変量解析で  $P < 0.3$  を示した因子を多変量解析 (ロジスティック回帰モデルを使用) へ含めて解析した。 $P$  値が  $< 0.05$  を示した場合を統計学的に有意差ありと判断した。無再発生存期間および全生存期間との関連性解析には、 Kaplan-Meier 曲線、ログランク検定を用いた。

## 4. 研究成果

### (1) SLC トランスポーターの IHC 染色による食道癌術前薬物療法の効果予測

反応群に分類されたのは 51 例中 11 例 (21.6%) で、残りの 40 例 (78.4%) は非反応群であった。治療レジメン別にみると、CF 群 (37 例) では反応群：8 例 (21.6%)、非反応群：29 例 (78.4%)、DCF 群 (14 例) では反応群：3 例 (21.4%)、非反応群：11 例 (78.6%) であった (両レジメン群に差はなし)。

全症例 (51 例) の薬物療法前生検材料に対して、シスプラチンの取込みを担うとされている CTR1、OCT1、OCT2 および OCT3、5-FU を取込むことが報告されている OAT2 および ENT1 の IHC 染色を実施した。残念ながら、6 年以上前に作製されたパラフィンブロック標本 (14 例) では、OCT1 以外の抗原性が著しく減弱していた。残る 37 例を対象に解析を行うと、CTR1 高発現 (スコア 3 以上) は反応群 (6 例) の 3 例 (50%)、非反応群 (31 例) の 2 例 (6.5%) に認められ、CTR1 高発現率が反応群で有意に高かった ( $P=0.021$ )。しかし、全体的に CTR1 スコアは低く、また組織学的効果が顕著な症例は CTR1 陰性であったことから、CTR1 による効果予測の精度は不十分と考えられた。なお、OCT2、OCT3、OAT2 および ENT1 についても全体的に高発現例が少ない傾向があり、また病理組織学的効果との関連性は認められなかった。

ここまでの成果の概要は、第 109 回日本病理学会総会にて発表した。

一方、パラフィンブロック長期保管の影響を受けなかった OCT1 について全症例群を対象に解析すると、OCT1 高発現 (スコア 4 以上) は反応群の 6 例 (54.5%)、非反応群の 15 例 (37.5%) に認められた。治療レジメン別にみると、CF 群では反応群の 5 例 (62.5%)、非反応群の 13 例 (44.8%)、DCF 群では反応群の 1 例 (33.3%)、非反応群の 2 例 (18.2%) が OCT1 高発現を示した。反応群で OCT1 高発現率が高かったが、統計学的有意差は検出されなかった。

次に、DCF 群のみを対象に、ドセタキセル取込トランスポーター (OATP1A2 および OATP1B3) の発現と病理組織学的効果との関連性を解析した。全症例で OATP1A2 高発現、OATP1B3 低発現であった。ここまでを総合すると、SLC トランスポーターの発現のみでは食道癌術前薬物療法の効果を予測するのは難しいと考えられた。

加えて、全症例群を対象として、上記以外の SLC トランスポーター (CNT1、OAT1、OCT6 および OCTN2) の発現についても解析した。CNT1 高発現は反応群の 2 例 (18.2%)、非反応群の 9 例 (22.5%) に認められたが、統計学的に有意ではなかった。また、OAT1 および OCTN2 はすべての症例で低発現、OCT6 は 1 例のみ高発現であった。したがって、CF あるいは DCF 療法に抵抗性を示した症例に有効性が期待される薬剤を推定するのは不可能であった。しかし、CNT1 高発現を示す症例に対しては、CNT1 の取込基質であるゲムシタピン、5'-DFUR およびトリフルリジンといった代謝拮抗剤が有効である可能性が残されている。参考として、食道癌を対象とした臨床試験では、ゲムシタピンを含んだ併用療法が良好な奏効率と病勢コントロール率を示したと報告されている。

### (2) p53 の IHC 染色による食道癌術前薬物療法の効果予測

野生型発現は 51 例中 18 例 (35.3%)、変異型発現は 33 例 (64.7%) に認められた。全症例群を対象とした解析では、p53 の変異型発現は非反応群に有意に多かった。すなわち、反応群の 4 例 (12.1%)、非反応群の 29 例 (87.9%) が変異型発現を示した ( $P=0.037$ )。興味深いことに、p53 完全陰性を示した 8 例はすべて非反応群に含まれていた。しかし、年齢、性別、腫瘍局在部位、組織型 (分化度)、深達度、リンパ節転移、臨床病期および薬物療法レジメンは病理組織学的効果と関連していなかった。

治療レジメン別にみると、CF 群では非反応群における p53 変異型発現の頻度が反応群に比べて有意に高かった (90.9% 対 9.1%;  $P=0.042$ )。CF 群の非反応性予測における p53 発現パターンの正確度は 70.3% であった。しかし、DCF 群では反応群が 3 例のみであったため、統計学的評価は不可能であった。

p53 の発現解析が薬物療法の治療効果を予測する有用なバイオマーカーとなる可能性が期待されてきたが、過去の報告では一定の見解が得られていない。野生型 p53 は半減期が短い、TP53 遺伝子の変異により産生される変異型 p53 では半減期が延長するため、核内に蓄積し、IHC 染色で陽性となると長年にわたり認識されてきた。しかし、p53 の分解プロセスの不活性化などにより野生型 p53 が核内に蓄積する場合や、TP53 遺伝子のナンセンス変異や欠失変異の結果 p53 の産生が完全に欠如する場合もある。したがって、本研究では全腫瘍細胞に対する p53 陽性細胞

の割合が 70%を超える場合と完全陰性の場合を変異型発現パターン、陽性細胞が 1%~70%の場合を野生型発現パターンと定義した。ところが、過去の報告では p53 発現の判定基準が統一されておらず、陽性細胞が 10%以下、25%以下または 50%以下を p53 陰性（野生型を想定）としている。しかし、これらの判定基準では完全陰性が野生型に含まれてしまう。食道癌において p53 が薬物療法の無効予測因子となる可能性を論じるには、p53 発現の判定基準をどのように設定するかが重要であると考えられた。しかし、本研究結果の信憑性を高めるには、TP53 遺伝子変異解析を含めた大規模研究が必要である。

### (3) p53 と OCT1 の組合せによる食道癌術前薬物療法の効果予測

薬物療法に対する反応性には複数の生物学的プロセスが関わっている。したがって、p53 と OCT1 の組合せと病理組織学的効果との関連性についても検討した。全症例群を対象とした解析では、“p53 変異型または OCT1 低”発現パターンは反応群よりも非反応群に有意に多かった（15.6%対 84.4%、 $P=0.015$ ；p53 単独よりも統計学的有意性が高かった）。さらに多変量解析によって、“p53 変異型または OCT1 低”発現パターンが唯一の独立した非反応性予測因子であることが証明された（オッズ比 3.81、95%信頼区間 1.31-11.10、 $P=0.014$ ）。

CF 群に限定した解析を行っても、全症例群を対象とした場合と同様であった。すなわち、“p53 変異型または OCT1 低”発現パターンは p53 単独よりも高い統計学的有意性を示し、反応群よりも非反応群に多かった（12.9%対 87.1%、 $P=0.013$ ）。CF 群の非反応性予測における p53/OCT1 組合せ発現パターンの正確度は 83.8%であった。また多変量解析では、p53/OCT1 組合せ発現パターンが最も強い非反応性予測因子であることが証明された（オッズ比 9.61、95%信頼区間 1.48-62.30、 $P=0.018$ ）。

これらの結果は、p53 と OCT1 を組み合わせることによって、p53 単独よりも非反応性予測の有意性が高まることを示している。また、“p53 変異型または OCT1 低”発現パターンが非反応性に関連していた原因としては、シスプラチンの細胞内取込みまたはアポトーシス誘導の障害が術前薬物療法の効果減弱につながったと推測される。

上記(2)および(3)の成果は第 111 回日本病理学会総会で発表、また英文論文として World J Surg Oncol 誌 (20(1):105, 2022) に掲載された。

### (4) 薬物療法の前後における p53 および OCT1 発現の変化

薬物療法前生検材料と薬物療法後手術切除材料における p53 および OCT1 の発現を比較検討した。薬物療法の前後で p53 発現（野生型、変異型）にほとんど変化はなく、一致率は 84.8%であった。しかし、OCT1 発現（高、低）に関しては、薬物療法後の発現が全症例で低発現を示していた。薬物療法後に OCT1 発現が低下するメカニズムの詳細は明らかではないが、シスプラチンの暴露によって、食道癌細胞における OCT1 遺伝子のメチル化が促進することが報告されている。

### (5) p53 および OCT1 の発現と予後との関連

薬物療法前生検材料における p53 および OCT1 の発現と無再発生存期間、全生存期間との関連を解析した。全症例群を対象とした場合と CF 群に限定した場合のいずれにおいても、p53 および OCT1 の発現と無再発生存期間、全生存期間の間に有意な関連性は認められなかった。これらの原因としては、症例数の少なさや術前薬物療法の予後への影響が考えられる。

### (6) SLC トランスポーターと PD-L1 の発現の相関性

PD-L1 (クローン SP142) 高発現は腫瘍細胞：3 例 (5.9%)、炎症細胞：2 例 (3.9%) であり、PD-L1 (クローン E1L3N) 高発現は腫瘍細胞：8 例 (15.7%)、炎症細胞：2 例 (3.9%) であった。薬物療法前生検材料における SLC トランスポーター群と PD-L1 の発現に相関性があるか否かを検討した。また、PD-L1 発現と病理組織学的効果、患者予後との関連性についても解析した。残念ながら、PD-L1 と統計学的に明らかな相関関係を示す SLC トランスポーターはなかった。また、PD-L1 発現は病理組織学的効果、無再発生存期間および全生存期間のいずれとも関連していなかった。すなわち、免疫チェックポイント阻害薬との併用に適している殺細胞性抗癌剤の推定には至らなかった。

我々の知る限りでは、食道癌術前薬物療法の効果予測における SLC トランスポーター発現の役割を検討したのは本研究が初めてである。本研究の主たる成果は、p53 と OCT1 の IHC 染色によって、食道癌術前薬物療法の病理組織学的効果を予測できる可能性を示せた点にある。すなわち、薬物療法前生検材料における“p53 変異型または OCT1 低”発現パターンは、CF 療法による術前薬物療法の潜在的な非反応性予測因子であることが示唆された。“p53 変異型または OCT1 低”を示す患者に対しては、より強力な併用療法や新規抗癌剤が必要かもしれない。しかしながら、本研究には、薬物療法レジメンおよび患者臨床病期が統一されていない、一施設のみの症例群を対象としている、TP53 遺伝子解析を行っていない、対象症例数が少ない、といった限界がある。したがって、臨床病期と治療レジメンを統一した大規模前向き研究によって、本研究結果を確認する必要がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Izutsu Masahiro, Domoto Takanori, Kamoshida Shingo, Ohsaki Hiroyuki, Matsuoka Hiroshi, Umeki Yusuke, Shiogama Kazuya, Hirayama Masaya, Suda Koichi, Uyama Ichiro	4. 巻 20
2. 論文標題 Expression status of p53 and organic cation transporter 1 is correlated with poor response to preoperative chemotherapy in esophageal squamous cell carcinoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 World Journal of Surgical Oncology	6. 最初と最後の頁 105
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12957-022-02571-9	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 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 井筒 雅大、道本 貴則、大崎 博之、松岡 宏、梅木 祐介、宇山 一朗、塩竈 和也、平山 将也、鴨志田 伸吾
2. 発表標題 食道癌におけるp53およびOCT1の発現と術前薬物療法抵抗性との関連
3. 学会等名 第111回日本病理学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 井筒雅大、道本貴則、大崎博之、松岡宏、梅木祐介、宇山一朗、塩竈和也、平山将也、鴨志田伸吾
2. 発表標題 食道癌におけるCTR1およびOCT3の発現と術前薬物療法の効果
3. 学会等名 第110回日本病理学会総会
4. 発表年 2021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	松岡 宏  (Matsuoka Hiroshi)  (40367719)	藤田医科大学・医学部・教授    (33916)	

## 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	大崎 博之  (Ohsaki Hiroyuki)  (80438291)	神戸大学・保健学研究科・准教授    (14501)	

	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
研究協力者	井筒 雅大  (Izutsu Masahiro)		
研究協力者	道本 貴則  (Domoto Takanori)		
研究協力者	磯貝 柚夏  (Isogai Yuka)		
研究協力者	梅木 祐介  (Umeki Yusuke)		
研究協力者	宇山 一朗  (Uyama Ichiro)		
研究協力者	塩竈 和也  (Shiogama Kazuya)		

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
研究協力者	平山 将也  (Hirayama Masaya)		

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