

令和 6 年 6 月 2 日現在

機関番号：13802

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K18249

研究課題名(和文) ナノスーツ法を用いた血中循環HPV感染細胞のリアルタイムモニタリング法の確立

研究課題名(英文) Establishment of a Real-Time Monitoring Method for Circulating HPV-Infected Cells in Blood Using the NanoSuit Method

研究代表者

喜多 淳哉 (Kita, Junya)

浜松医科大学・医学部・助教

研究者番号：70868893

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：HPV(Human papillomavirus)関連中咽頭癌の早期発見のためのバイオマーカー確立のため、ナノスーツ法を用いた組織解析法の確立及び血液中のCTC(circulating tumor cells)やcfDNA(cell free DNA)解析を行った。ナノスーツ法を用いた解析ではHPV粒子観察技術確立することができた。血液の解析ではCTCでは有望な結果は得られなかったものの、cfDNA解析でHPV遺伝子の検出の有無や3遺伝子(CALML5、DNAJC5G、LY6D)のメチル化解析が早期発見に有用であると示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

HPV(Human papillomavirus)関連中咽頭癌の前癌病変は未発見であり、早期発見が難しい癌である。子宮頸癌の知識から組織異型度が高まるとHPV粒子は減少し、癌ではHPV粒子が観察されないことが判明している。このことから、ナノスーツ法によるHPV粒子観察技術を応用することで、HPV関連中咽頭癌の前癌病変を同定できる可能性がある。また、cfDNA解析で3遺伝子(CALML5、DNAJC5G、LY6D)のメチル化解析が早期発見に有望な結果が得られている。HPV粒子解析とcfDNAメチル化解析を組み合わせ、より精度の高い、早期発見のための検査法が確立できる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：To establish biomarkers for the early detection of HPV (Human Papillomavirus)-related oropharyngeal cancer, we developed tissue analysis methods using the NanoSuit method and conducted analyses of CTCs (circulating tumor cells) and cfDNA (cell-free DNA) in blood. The analysis using the NanoSuit method enabled us to establish a technique for observing HPV particles. While the analysis of CTCs in blood did not yield promising results, the cfDNA analysis suggested that the detection of HPV genes and the methylation analysis of three genes (CALML5, DNAJC5G, and LY6D) could be useful for early detection.

研究分野：耳鼻咽喉科学

キーワード：ナノスーツ法 腫瘍循環細胞(CTC) リキッドバイオプシー 中咽頭癌 HPV

1. 研究開始当初の背景

HPV(Human papillomavirus)関連中咽頭癌は増加の一途を辿っている。扁桃陰窩より発症すると考えられており、早期発見が難しく、進行癌として発見されることが多い。頭頸部癌の血液腫瘍マーカーとして SCC が知られているが、感度及び特異度が低いため、より有用なマーカーの確立が課題となっている。

ナノスーツ法は浜松医大で開発された走査型電子顕微鏡(SEM)観察技術である。ショウジョウバエの幼虫が SEM 内で生きたまま観察可能であることから着想を得たバイオミメティクスであり、多様な試料を短時間で簡便に、立体構造を保持したまま観察可能である。子宮頸部の異形成病変で HPV 粒子様の構造をナノスーツ法で捕らえることができている。このことから、HPV 関連中咽頭癌のマーカー確立にナノスーツ法が応用できるのではないかと考えた。

2. 研究の目的

我々は HPV 関連中咽頭癌患者の血液中の cfDNA(cell free DNA)解析を行うことで HPV-DNA が検出可能であり、その検出の有無が再発等の病勢と相関していることを確認している。そこで、HPV に感染した CTC(circulating tumor cells)をナノスーツ法により微細構造が保たれた状態で観察及びリアルタイムでモニタリングを行うことが、より鋭敏な HPV 関連中咽頭癌のマーカー確立に繋がると考えた。

本研究では、①頭頸部組織での HPV 感染細胞や HPV 粒子観察法の確立、②血液中の CTC 解析および cfDNA 解析を行い HPV 関連中咽頭癌のマーカー確立を目指す。

3. 研究の方法

①頭頸部組織での HPV 感染細胞や HPV 粒子観察法の確立

HPV の持続感染を主病態とする再発性呼吸器乳頭腫症組織から HPV 粒子をはじめとした組織解析を試みる。

研究に同意頂いた 29 名の再発性呼吸器乳頭腫症患者を対象とする。組織から DNA を抽出し HPV のタイプ判定を行う。HPV-L1(HPV のカプシド蛋白)の免疫組織化学染色を行う。HPV-L1 陽性部位をナノスーツ法で処理を行い電界放出型走査型電子顕微鏡(FE-SEM)で観察を行う。さらに、FE-SEM 観察後に同部位の組織をスライドガラスから剥がし、超薄切を行い透過型電子顕微鏡(TEM)でも観察を行う。また、比較として HPV-L1 陰性部も同様の手法で確認を行う。

②血液中の CTC 解析および cfDNA 解析

我々は cfDNA メチル化解析で 3 遺伝子(*CALML5*、*DNAJC5G*、*LY6D*)が HPV 関連中咽頭癌の病勢と相関することを報告している。一方、頭頸部原発不明癌における真の原発巣は、70~90% が口蓋扁桃や舌根扁桃に存在すると報告されている。原発巣が小さく見つけにくいことが理由とされている。このため、頭頸部原発不明癌を対象に研究することで、早期の HPV 関連中咽頭癌を対象にできると考えた。

研究に同意頂いた 6 名の根治的な手術加療を行った頭頸部原発不明癌患者を対象とする。転移頸部リンパ節および両側口蓋扁桃より DNA を抽出し、PCR にて HPV 関与の有無を判定する。HPV 陽性と判断された検体は HPV のタイプ判定を行う。また、p16 および HPV-L1 の免疫組織化学染、HPV に対する RNA-*in situ* hybridization (RNAScope を使用)を行う。血液は手術前に採取する。血液はフィルターを用いたサイズによる分離が可能な ScreenCell CC kit で CTC を分離した後に、血漿より cfDNA を抽出する。CTC は CK8、CK18、EpCAM のいずれかが陽性かつ血球マーカーである CD45 陰性となる細胞と定義した。CTC はナノスーツ処理を行い FE-SEM で観察を行う。cfDNA は HPV が PCR で検出可能か、3 遺伝子(*CALML5*、*DNAJC5G*、*LY6D*)のメチル化が検出されるか検討を行う。

4. 研究成果

①頭頸部組織での HPV 感染細胞や HPV 粒子観察法の確立

再発性呼吸器乳頭腫症患者 29 名のうち、HPV タイプ 6 陽性が 12 名、HPV タイプ 11 陽性が 7 名、HPV 陰性が 10 名であった。

HPV-L1 免疫組織化学染色は、HPV 陽性症例のうち 8 症例で陽性を示した(図 1A)。

HPV-L1 陽性部をナノスーツ処理により、FE-SEM で観察を行った。FE-SEM で光学顕微鏡を用いて観察した部位と同一部位を同定し、10 万倍で観察を行うと、約 50~60nm の微小粒子が核内に充満しており、HPV 粒子と考えられた(図 2B)。また、別の検体を用い、HPV-L1 陽性部をナノスーツ処理後に FE-SEM で観察を行い、50~60nm の微小粒子を確認した後に、同部位の組織を剥がした。剥がした組織を TEM 観察用に超薄切を行い観察した。FE-SEM で観察した部位では TEM でも 50~60nm の微小粒子が確認できた(図 1C)。また、HPV-L1 陰性部には 50~60nm の微小粒子は認めなかった(図 1D)。HPV 粒子は 50~60nm の大きさであることから、HPV-L1 陽性部の微小粒子は HPV 粒子であると結論づけた。さらに、HPV-L1 免疫組織化学染色は、HPV 陽性症例のうち 8 症例は合計手術回数が多く重症例であると判明した(図 1E)。

図1

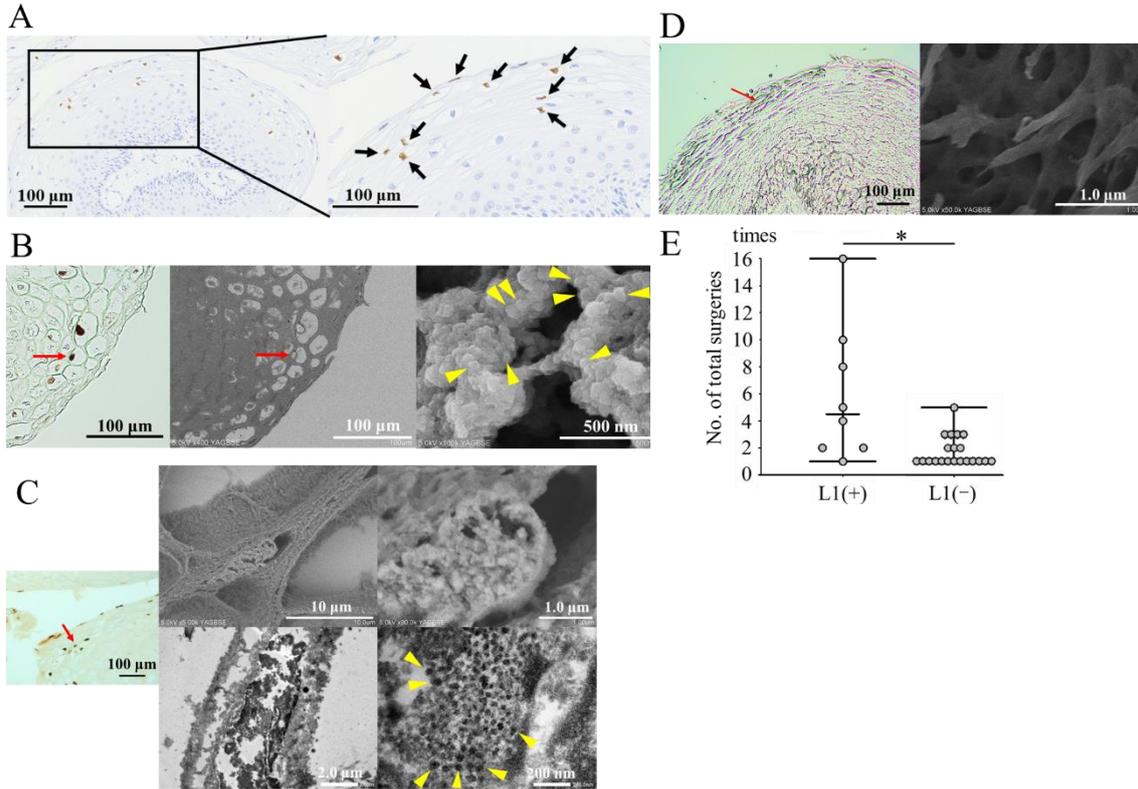


図1 再発性呼吸器乳頭腫症に対する HPV 粒子観察

A: HPV-L1 免疫組織化学染色。コイロサイトーシスを呈する細胞を中心に陽性を示した(矢印部)。
 B: HPV-L1 免疫組織化学染色陽性部をナノスーツ法で観察を行うと核内に 50~60nm の微小粒子(矢頭部)が充満していた。
 C: HPV-L1 陽性部をナノスーツ法で観察後に同部位を TEM でも観察した。50~60nm の微小粒子(矢頭部)を認めた。
 D: HPV-L1 陰性部では 50~60nm の微小粒子を認めなかった。
 E: HPV-L1 陽性症例は手術回数が優位に多く、重症例であった(*は $P < 0.05$ を示す)。

②血液中の CTC 解析および cfDNA 解析

対象症例は 67 歳から 85 歳であり、男性 5 例、女性 1 例であった。全例で口蓋扁桃摘出術および頸部郭清術が行われている。

免疫組織化学染色では転移頸部リンパ節が 3 例で p16 陽性を示した。口蓋扁桃に対しても p16 免疫組織化学染色を行った。扁桃の陰窩を中心に陽性を示したが、染色性は頸部リンパ節に比べ淡く散在性を示した。HPV 関連中咽頭癌として陽性と判断する基準には満たさなかった。また、HPV-L1 に対する免疫組織化学染色は全例で陰性であった(図 2)。

代表的な症例を 1 例示す。【症例 1】72 歳男性の症例である。頸部リンパ節および口蓋扁桃より DNA の抽出を行った。HPV に対する PCR がそれぞれ陽性となったため、ダイレクトシーケンス解析を行うと右頸部転移リンパ節ならびに右口蓋扁桃からは HPV タイプ 31 が、右口蓋扁桃からは HPV タイプ 16 が陽性であることが分かった。RNA-*in situ* hybridization では右頸部の転移リンパ節では HPV タイプ 31 に対して陽性を示したが、扁桃は両側とも陽性部を認めなかった。手術前の血液から抽出した cfDNA から HPV が検出された。さらに、cfDNA メチル化解析では HPV 関連中咽頭癌に特徴的な 3 遺伝子(CALML5、DNAJC5G、LY6D)のメチル化が確認された(図 3)。CTC の検出を試みたが、症例 1 を含め、全ての症例で検出に至らなかった。

図2

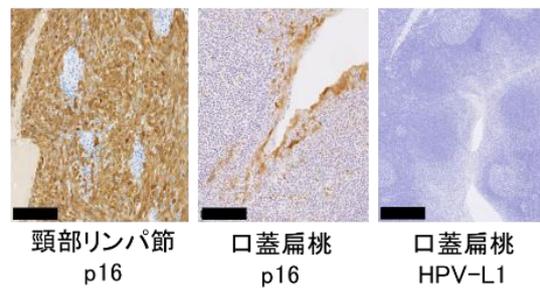


図2 免疫組織化学染色の結果
 頸部リンパ節では p16 は癌部で強陽性を示した。一方、口蓋扁桃では陰窩上皮を中心に散在性に陽性を示した。口蓋扁桃では HPV-L1 陽性細胞は同定されなかった。

6 症例すべての結果を表 1 に示す。症例 1～症例 3 は頸部転移リンパ節の p16 免疫組織化学染色が陽性であり、頭頸部癌診療ガイドラインに照らし合わせると HPV 関連中咽頭癌として扱う症例となる。結果は示していないが症例 4～症例 6 は EBER-ISH が陰性であり、真の頭頸部原発不明癌として扱われる。

口蓋扁桃や頸部転移リンパ節から DNA を抽出し解析を行うと症例 1 および症例 2 では頸部転移リンパ節から HPV-DNA が検出されタイプ判定も可能であった。症例 1 では口蓋扁桃から HPV が検出され、タイプが左右で異なった。頸部転移リンパ節からは HPV タイプ 31 が演出されているため、主には HPV タイプ 31 が関与した症例と推測した。

RNA-ISH では頸部転移リンパ節で DNA から判定した HPV タイプに一致した陽性細胞を癌部で認めた。扁桃組織でも RNA-ISH 陽性となる細胞が存在することを期待したが、同定には至らなかった。

p16 免疫組織化学染色による口蓋扁桃での原発巣同定も試みたが、従来の報告と同様に有意な所見を得る事ができなかった。

cfDNA 解析では、症例 1 と症例 2 では HPV-DNA が検出された。メチル化解析では症例 1～症例 3 において 3 遺伝子(CALML5、DNAJC5G、LY6D)のメチル化が認められ、HPV 関連中咽頭の特徴を示した。

結果をまとめると、症例 1 と症例 2 はすべての検討において HPV 関連中咽頭癌に矛盾しない結果が得られ、逆に症例 4～症例 6 は非 HPV 関連中咽頭癌と考えられる結果であった。このことは p16 免疫組織化学染色を用いて HPV 関連か否かを判定する現状の方法を支持する結果である。しかし、症例 3 に関しては頸部転移リンパ節で p16 免疫組織化学染色が陽性かつ cfDNA で 3 遺伝子のメチル化を認めるが、いずれの解析でも HPV を検出することができなかった。このため、真の HPV 関連中咽頭癌と見なして良いかは疑問が残る。

バイオマーカーとしての cfDNA 解析の有効性を示唆する結果が得られたため、今後は症例数を増やして検討すると共に、組織学的にも手がかりがないかなノスーツ法等を駆使し検討を行う予定である。

図3

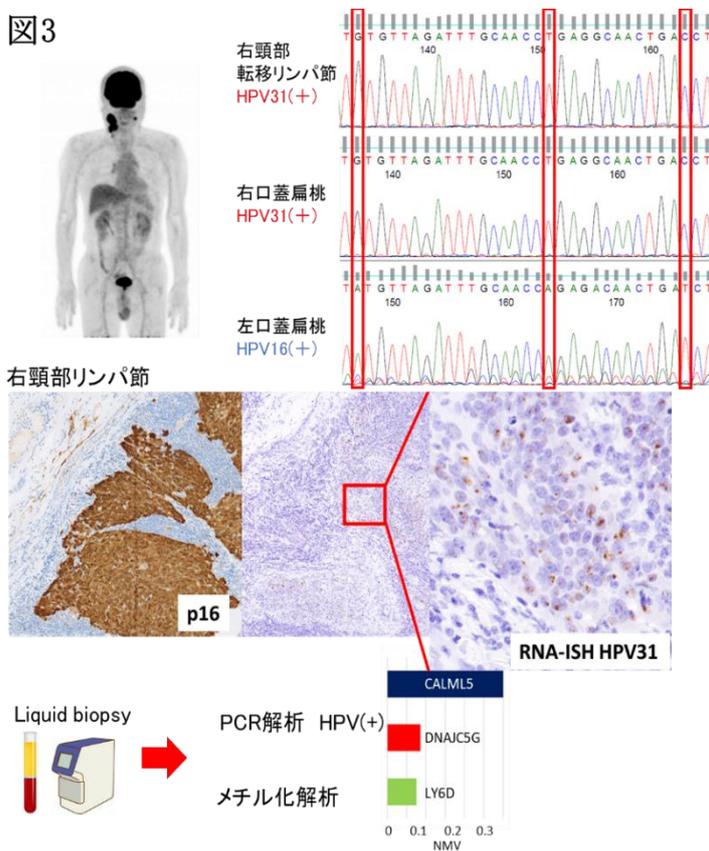


図 3 代表症例として【症例 1】を提示する。シーケンス解析の結果、右頸部転移リンパ節及び右口蓋扁桃より HPV タイプ 31 が検出され、左口蓋扁桃から HPV16 が検出された。右頸部転移リンパ節では RNA-ISH により HPV31 陽性細胞を認めた。cfDNA より HPV 遺伝子を認めた。また、3 遺伝子のメチル化も認めた。

表1

		症例1	症例2	症例3	症例4	症例5	症例6
	年齢	72	67	85	77	69	77
	性別	男	男	女	男	男	男
	cTNM	cTxN3bM0	cTxN2bM0	cTxN2bM0	cTxN3bM0	cTxN3bM0	cTxN3bM0
	既往歴	なし	なし	乳癌	胃癌	精巣腫瘍	胃癌
病理	頸部p16	○	○	○	×	×	×
	扁桃p16	×	×	×	×	×	×
	頸部ISH	HPV31	HPV16	×	×	×	×
	扁桃ISH	×	×	×	×	×	×
HPV	扁桃	右: HPV31 左: HPV16	×	×	×	×	×
	頸部	HPV31	HPV16	×	×	×	×
cfDNA	HPV	○	○	×	×	×	×
	メチル化	○	○	○	×	×	×
HPV関連中咽頭癌		○	○	△	×	×	×

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17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 Nakanishi Hiroshi, Yamada Satoshi, Kita Junya, Shinmura Daichi, Hosokawa Kumiko, Sahara Sosuke, Misawa Kiyoshi	4. 巻 13
2. 論文標題 Auditory and Vestibular Characteristics of NLRP3 Inflammasome Related Autoinflammatory Disorders: Monogenic Hearing Loss Can Be Improved by Anti-interleukin-1 Therapy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Neurology	6. 最初と最後の頁 865763
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fneur.2022.865763	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 Satoshi, Kita Junya, Shinmura Daichi, Nakamura Yuki, Sahara Sosuke, Misawa Kiyoshi, Nakanishi Hiroshi	4. 巻 11
2. 論文標題 Update on Findings about Sudden Sensorineural Hearing Loss and Insight into Its Pathogenesis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 6387 ~ 6387
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/jcm11216387	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 Satoshi, Itoh Toshiya, Ikegami Taro, Imai Atsushi, Mochizuki Daiki, Nakanishi Hiroshi, Ishikawa Ryuji, Kita Junya, Nakamura Yuki, Takizawa Yoshinori, Okamura Jun, Noda Yoshihiro, Iwashita Toshihide, Hariyama Takahiko, Suzuki Mikio, Misawa Kiyoshi, Kawasaki Hideya	4. 巻 13
2. 論文標題 Association between human papillomavirus particle production and the severity of recurrent respiratory papillomatosis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 5514
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-023-32486-8	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 Nakanishi Hiroshi, Kita Junya, Nishio Shinya, Usami Shin-ichi, Misawa Kiyoshi	4. 巻 65
2. 論文標題 A familial case of inherited autosomal-dominant non-syndromic hearing loss caused by a <i>TECTA</i> mutation in the zona pellucida domain of alpha-tectorin: indication of elevation of hearing thresholds in high frequencies with age	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 AUDIOLOGY JAPAN	6. 最初と最後の頁 145 ~ 151
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.4295/audiology.65.145	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 Ishikawa Ryuji, Imai Atsushi, Mima Masato, Yamada Satoshi, Takeuchi Kazutaka, Mochizuki Daiki, Shinmura Daichi, Kita Jun-ya, Nakagawa Takuya, Kurokawa Tomoya, Misawa Yuki, Nakanishi Hiroshi, Takizawa Yoshinori, Misawa Kiyoshi	4. 巻 46
2. 論文標題 Novel prognostic value and potential utility of opioid receptor gene methylation in liquid biopsy for oral cavity cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Current Problems in Cancer	6. 最初と最後の頁 100834 ~ 100834
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.currprobcancer.2021.100834	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 Endo Shiori, Mizuta Kunihiro, Oishi Hiroto, Ikeba Hiroshi, Kita Junya, Ban Akihiro, Nakanishi Hiroshi, Takizawa Yoshinori, Arai Maki, Morita Sho, Hosokawa Kumiko, Misawa Kiyoshi, Hosokawa Seiji, Takebayashi Satoru, Mineta Hiroyuki	4. 巻 156
2. 論文標題 Two Cases of Sniff-Type Patulous Eustachian Tube	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Practica oto-rhino-laryngologica. Suppl.	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) 10.5631/jibirinsuppl.156.217	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 Hiroshi, Kita Junya, Shinmura Kazuya, Baba Satoshi, Mineta Hiroyuki	4. 巻 114
2. 論文標題 A Case of Encephalocele in the Temporal Bone Repeating Intracranial Infection	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Practica Oto-Rhino-Laryngologica	6. 最初と最後の頁 347 ~ 352
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5631/jibirin.114.347	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 Yamaguchi Yuki, Hosokawa Seiji, Kita Junya, Mochizuki Daiki, Imai Atushi, Takizawa Yoshinori, Misawa Kiyoshi, Mineta Hiroyuki	4. 巻 156
2. 論文標題 Eight Cases of Spindle Cell Carcinoma Arising in the Head and Neck Region	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Practica oto-rhino-laryngologica. Suppl.	6. 最初と最後の頁 61 ~ 65
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5631/jibirinsuppl.156.61	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 遠藤 志織、水田 邦博、喜多 淳哉、中西 啓、瀧澤 義徳、荒井 真木、細川 久美子、細川 誠二、峯田 周幸	4. 巻 31
2. 論文標題 ティンパノグラムと真珠腫性中耳炎の術後鼓膜再陥凹	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 O t o l o g y J a p a n	6. 最初と最後の頁 322 ~ 326
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11289/otoljpn.31.322	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 Kotaro, Hayashi Akitoshi, Masuda Mamoru, Matsuda Shigeru, Matsushita Arika, Kita Junya, Morita Kotaro, Okamura Jun	4. 巻 156
2. 論文標題 A Case of Recurrent Inverted Papilloma of the Maxillary Sinus Resected Using "the Direct Approach to the Anterior and Lateral Part of the Maxillary Sinus with an Endoscope"	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Practica oto-rhino-laryngologica. Suppl.	6. 最初と最後の頁 186 ~ 191
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5631/jibirinsuppl.156.186	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 大石 宏虎、喜多 淳哉、三澤 清	4. 巻 94
2. 論文標題 特集 CT典型所見アトラス-まずはここを診る! 《咽喉頭・頭頸部領域》 嚢胞性腫瘍-正中頸?胞/側頸?胞/血管腫/脈管奇形	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 耳鼻咽喉科・頭頸部外科	6. 最初と最後の頁 364 ~ 368
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11477/mf.1411202967	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 Yamada Satoshi, Misawa Kiyoshi, Mima Masato, Imai Atsushi, Mochizuki Daiki, Yamada Taiki, Shinmura Daichi, Kita Junya, Ishikawa Ryuji, Yamaguchi Yuki, Misawa Yuki, Kawasaki Hideya, Mineta Hiroyuki	4. 巻 12
2. 論文標題 Telomere shortening in head and neck cancer: association between DNA demethylation and survival	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 2165 ~ 2172
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7150/jca.54760	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 Misawa Kiyoshi, Imai Atsushi, Kanazawa Takeharu, Mima Masato, Yamada Satoshi, Mochizuki Daiki, Yamada Taiki, Shinmura Daichi, Ishikawa Ryuji, Kita Junya, Yamaguchi Yuki, Misawa Yuki, Mineta Hiroyuki	4. 巻 8
2. 論文標題 G Protein-Coupled Receptor Genes, PTGDR1, PTGDR2, and PTGIR, Are Candidate Epigenetic Biomarkers and Predictors for Treated Patients with HPV-Associated Oropharyngeal Cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Microorganisms	6. 最初と最後の頁 1504 ~ 1504
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/microorganisms8101504	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 Misawa Kiyoshi, Yamada Satoshi, Mima Masato, Nakagawa Takuya, Kurokawa Tomoya, Imai Atsushi, Mochizuki Daiki, Shinmura Daichi, Yamada Taiki, Kita Junya, Ishikawa Ryuji, Yamaguchi Yuki, Misawa Yuki, Kanazawa Takeharu, Kawasaki Hideya, Mineta Hiroyuki	4. 巻 8
2. 論文標題 Long interspersed nuclear element 1 hypomethylation has novel prognostic value and potential utility in liquid biopsy for oral cavity cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biomarker Research	6. 最初と最後の頁 eCollection
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40364-020-00235-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 Kita Junya, Nakanishi Hiroshi, Mineta Hiroyuki	4. 巻 156
2. 論文標題 Experience of Cartilage Conduction Hearing Aids	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Practica oto-rhino-laryngologica. Suppl.	6. 最初と最後の頁 56 ~ 60
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5631/jibirinsuppl.156.56	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 喜多淳哉, 中西啓, 峯田周幸	4. 巻 36
2. 論文標題 頸部の腫瘍	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 JOHNS	6. 最初と最後の頁 1425 ~ 1429
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 喜多淳哉, 中西啓, 細川誠二	4. 巻 257
2. 論文標題 外耳炎・鼓膜炎の診断と処置	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ENTONI	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 -

〔学会発表〕 計12件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 喜多 淳哉, 南條 菜央, 新村 大地, 中西 啓, 三澤 清
2. 発表標題 隠蔽性耳管開放症を伴う耳小骨形態異常例
3. 学会等名 第32回日本耳科学会総会・学術講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 喜多淳哉, 中西 啓, 三澤 清
2. 発表標題 伝音難聴を伴う前庭裂隙症例の神経耳科的検討
3. 学会等名 第81回日本めまい平衡医学会総会・学術講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 喜多淳哉, 新村大地, 中西 啓, 細川久美子, 三澤 清
2. 発表標題 中耳サルコイドーシスと診断された難治性中耳炎例
3. 学会等名 第122回日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会静岡県地方部会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 喜多淳哉、新村大地、中西 啓、細川久美子、三澤 清
2. 発表標題 中耳サルコイドーシスと診断された小児難治性中耳炎例
3. 学会等名 第31回日本耳科学会総会・学術講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 喜多淳哉、中西啓、峯田周幸
2. 発表標題 当院における軟骨伝導補聴器外来の現状
3. 学会等名 第65 回日本聴覚医学会総会・学術講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 喜多淳哉、中西啓、細川久美子、細川誠二、峯田周幸
2. 発表標題 耳管内に進展する上咽頭アミロイドーシスの1例
3. 学会等名 第30回日本耳科学会総会・学術講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 喜多淳哉、中西啓、峯田周幸
2. 発表標題 第一鰓裂性瘻孔の2例
3. 学会等名 第14回小児耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会
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
--	---------------------------	-----------------------	----

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