

令和 3 年 5 月 19 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17H01590

研究課題名(和文) 上咽頭癌発癌ならびに多様性獲得分子機構の解析と新規治療法の開発

研究課題名(英文) Analysis of oncogenesis and heterogeneity in nasopharyngeal carcinoma and development of novel therapy

研究代表者

吉崎 智一 (Yoshizaki, Tomokazu)

金沢大学・医学系・教授

研究者番号：70262582

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 30,300,000円

研究成果の概要(和文)：一細胞から多様な上咽頭癌組織構築過程について解析した。1) ヒト上咽頭癌細胞ではなく癌組織を有する上咽頭癌異種移植モデルマウスレパトリーを作製し、これまで困難であった腫瘍内癌細胞多様性の解析を行った。内因性免疫APOBECはEpstein-Barr ウイルスのみならず、宿主DNA並びにミトコンドリアDNAに変異を導入し、上咽頭上皮細胞が癌幹細胞化した後、さらに多様に分化した癌細胞集団を形成する。2) NF- $\kappa$ Bの制御により正常細胞の細胞競合能を増強し、オートファジー阻害を応用した新規治療法の有望性を確認し、次世代の上咽頭癌研究ならびにオートファジー制御による治療法開発の礎を構築した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本来、細胞内に侵入したウイルスや細菌のDNAに変異を導入して無効化する内因性免疫因子であるAPOBECは体細胞DNAやミトコンドリアDNAにも変異を導入する。EBV関連癌である上咽頭癌では細胞内EBVによる恒常的APOBEC活性化にさらされており、変異の蓄積は継続的に起こることで癌組織における癌細胞の多様性が獲得されることが明らかとなった点は癌生物学的な意義は大きい。また、新規生物学的現象である細胞競合やオートファジーの制御が今後癌治療に応用可能であることを明らかにした点で社会への還元的意義を有する成果が得られた。

研究成果の概要(英文)：We developed patients derived xenograft of nasopharyngeal carcinoma (NPC) mice model and applied to analysis of heterogeneity in NPC tumor. APOBEC family that induce DNA mutations not only in EBV-DNA but in both host and mitochondria DNA, eventually, produce cancer stem cell and progression of heterogeneity of malignant cells. These results indicate that mutation inducing property of intrinsic immunity factor act double edge of sword for initiation and progression of NPC. Both promotion of cell competition potential in tumor-neighboring normal epithelial cell by modulating NF- $\kappa$ B, and inhibition of autophagy by chloroquine, are novel and promising treatment strategy for NPC.

研究分野：耳鼻咽喉科頭頸部外科

キーワード：上咽頭癌 Epstein-Barr ウイルス APOBEC オートファジー 細胞競合

## 1. 研究開始当初の背景

「癌組織は癌幹細胞を起源とする分化度の異なる不均一な細胞集団からなる。」

これは近年確立された癌幹細胞理論である。上咽頭癌は Epstein-Barr ウイルス (EBV) が発癌に密接に関与する高転移性の癌である。我々は EBV が多くの細胞内シグナルカスケードを活性化して癌幹細胞形質獲得ならびに浸潤転移促進することを明らかにしてきた。そこで得られた結論は EBV 癌遺伝子 LMP1 が正常咽頭上皮細胞に発現すると癌幹細胞形質を持ち、上皮間葉移行 (Epithelial Mesenchymal Transition; EMT) も生じるが、この変化は可逆性であること、すなわち EBV 発癌にはプラスが必要であることである。このプラスを解明するために我々は以下の3項目に着目し、研究を進めてきた。

- I. シチジン脱アミノ化酵素である APOBEC はウイルスに G-to-A/C-to-T 変異を導入して不活化する。この細胞自身の防御機構を内因性免疫と呼ぶ (Blenlasz et al, Nat. Immunol 2004)。次世代シーケンサー解析は癌組織には腫瘍形成までの環境暴露を反映する特徴的な変異シグネチャーが存在することを明らかにした。我々は HPV 陽性中咽頭癌において宿主 DNA に APOBEC 特異的な変異シグネチャーが高頻度に観察されること、APOBEC3 群の遺伝子発現と変異頻度が相関することを発見した (Kondo et al. Oncogene 2017)。上咽頭癌には強力なドライバー癌遺伝子 LMP1 が発現していることから核 DNA ではなく細胞の代謝活性の中心であるミトコンドリア DNA (mtDNA) 変異に着目した。
- II. 正常咽頭上皮細胞が癌幹細胞となると癌特異的な代謝へと変化が生じる。一つはミトコンドリア非依存性の癌細胞的代謝 (Warburg 効果) である好気性解糖系の利用、もう一つは、オートファジーを含むアミノ酸代謝の変化である。癌幹細胞誘導には mtDNA 変異による機能不全に加え、選択的オートファジーが抑制されることが必要と考えられる。一方で、いったん癌化するとオートファジーを活性化して栄養や酸素供給の乏しい環境下での生存に利用している (非選択的オートファジー)。オートファジーの癌治療への応用は、化学放射線療法など既存の治療法による生存率の向上がほぼ限界に達した今日、新規治療法として期待されている。次世代癌治療のキーコンセプトは化学放射線耐性細胞、とくに癌幹細胞の駆除である。我々の研究では上咽頭癌細胞ではオートファジーを活性化して化学療法に対して抵抗することが判明した。そこで既存の薬剤を作用機序に基づいて新たな疾患に応用するドラッグリポジショニングによりオートファジー阻害作用を有する薬剤を検索したところ抗マラリア薬であるクロロキンが候補となることが判明した。
- III. 癌組織は癌細胞同様、多様性を有する「癌間質」を有する。この間質との相互作用である微小環境が癌細胞の薬剤耐性を含めたさらなる癌細胞多様性を生み出す。これまでのヒト癌細胞移植とヒト癌組織モデルマウスの決定的な差はこの微小環境の差である。申請者はヒトの癌組織を有する (Patient-Derived Xerograft; PDX) 上

咽頭癌モデルマウス (PDX マウス) 作成に成功した。

## 2. 研究の目的

- I. APOBEC による EBV 感染細胞 mtDNA 変異導入と選択的オートファジー機能低下による品質管理逸脱、ならびに LMP1 による形質転換との相互作用により癌幹細胞が産生される。そこから間質との相互作用、細胞競合など微小環境が引き起こす遺伝子変異の蓄積により腫瘍内癌細胞の多様性が形成される過程を解明する。
- II. 上咽頭癌細胞株および上述の PDX マウスを用いて自然経過ならびに治療に伴う腫瘍内癌細胞不均一性の変化を経時的に解析する。そして非選択的オートファジーの調節薬剤としてクロロキンによる、癌幹細胞、薬剤耐性細胞を標的とした治療法の臨床試験に向けた基盤を構築する。

以上を主目的として研究を進めた。

## 3. 研究の方法

- 1) mtDNA 調整試薬 (NEXTflex™) を用いて上咽頭癌組織 (EBV 陽性 27 検体、陰性 4 検体) から、直鎖状の核 DNA (nDNA) を選択的に消化し環状の mtDNA をインタクトなまま 100~350 倍に濃縮する。そして次世代シーケンサーにより APOBEC 特異的変異シグネチャーの導入頻度を調べ、この変異導入と EBV 感染の関連性を確認する。
- 2) 上咽頭上皮由来細胞 NP69 へ GFP-LMP1 発現ウイルスを遺伝子導入する (NP69-LMP1)。Day 0, 1, 14, 28 培養後の APOBEC ファミリー発現を RT-qPCR で、mtDNA における変異シグネチャーを次世代シーケンサーで解析する。siRNA により各々の培養細胞における LMP1 発現阻害と幹細胞形質 (sphere 形成能・薬剤耐性能) を評価し、癌組織での LMP1 による APOBEC 発現誘導、mtDNA における変異導入程度を比較解析する。
- 3) 上咽頭正常細胞である NP69 に LMP1 を形質導入、上咽頭癌発癌段階におけるオートファジーの関係性を探る。具体的には、LMP1 を導入した正常細胞 NP69、上咽頭癌細胞の CNE2、C666-1 にシスプラチン処理 (0.5  $\mu$ M) を行い、オートファジーの指標となる LC-3 蛋白発現の変化をウエスタンブロットで調べる。MTT アッセイを行い、細胞増殖に関して比較検討を行い、オートファジーとシスプラチン耐性の評価を行う。
- 4) シスプラチン 5mg/kg はヌードマウスに投与可能で移植 C666-1 に対して 50%縮小効果をもたらす濃度である。PDX マウスにこの濃度のシスプラチンを経静脈的に投与して、そこにクロロキンを 0, 5, 50mg/kg 投与する。シスプラチンの抗腫瘍効果におけるオートファジー阻害剤の相乗性もしくは相加性の有無について、1) で変化が認められる時点で PDX マウスを安楽死させて腫瘍を摘出する。

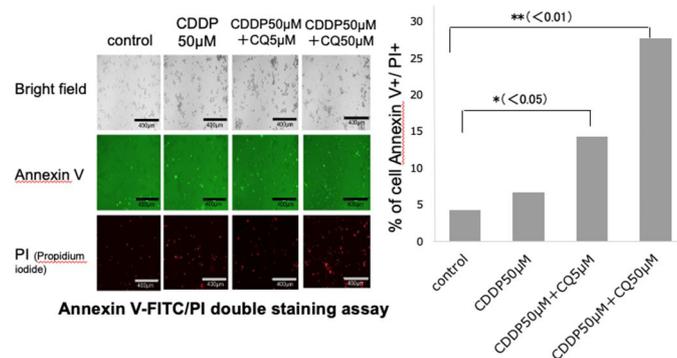
## 4. 研究成果

- 1) EBV 陰性の頭頸部癌に比して、EBV 陽性上咽頭癌組織中の mtDNA に APOBEC 特異的な G-to-A/C-to-T 変異が有意に多く検出された。そして、この変異蓄積と転移や薬剤耐性などの悪性度も有意に相関することが判明した。このことから、EBV を標的として活性化された APOBEC ファミリーの因子によりミトコンドリア DNA にも変異を導入することで、ミト

ミトコンドリアの機能障害を誘導し、不可逆的な悪性形質の獲得へと進展することが示唆された。

2) LMP1 は NF- $\kappa$ B などの細胞内シグナルを活性化し、単独で APOBEC 発現を誘導することが判明した。このことから、EBV ゲノムに対して感染細胞が防御目的で APOBEC を誘導することに加え、LMP1 が能動的に APOBEC を誘導することで遺伝子変異蓄積が促進されることで、癌化、さらには悪性形質の高度化が進みやすく、上咽頭癌の高転移性に寄与することが示唆された。

3) NP69、C666-1 細胞ともにクロロキンは濃度依存性にシスプラチンの抗腫瘍効果を相乗的に増強することが判明した。オートファジー活性化の指標である LC-3 発現低下を伴うこの抗腫瘍効果は単剤では細胞の生存に影響を与えない低濃度のクロロキン負荷によっても誘導された。従って、オートファジーの制御による新たな治療戦略の有効性



CDDP(シスプラチン)単独群よりもCDDP+CQ(クロロキン)群でアポトーシス細胞の割合 ↑ が示唆された。

4) 上記のクロロキンはシスプラチン併用による抗腫瘍効果を PDX モデルで検討したところ、相加的な抗腫瘍効果を認める傾向にあった。しかし in vitro の実験ほどクリアな濃度依存的な抗腫瘍効果は観察されなかった。また、この抗腫瘍効果は EBV の有無に関係なく観察されることから頭頸部癌をはじめ、多くの癌腫に対して有効な治療戦略となることが示唆された。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計25件（うち査読付論文 25件 / うち国際共著 7件 / うちオープンアクセス 15件）

1. 著者名 Noda Masao, Hatano Miyako, Hattori Tsuyoshi, Takarada-Iemata Mika, Shinozaki Tomohiro, Sugimoto Hisashi, Ito Makoto, Yoshizaki Tomokazu, Hori Osamu	4. 巻 46
2. 論文標題 Microglial activation in the cochlear nucleus after early hearing loss in rats	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Auris Nasus Larynx	6. 最初と最後の頁 716 ~ 723
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.anl.2019.02.006	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 Kano Makoto, Kondo Satoru, Wakisaka Naohiro, Wakae Kosho, Aga Mituharu, Moriyama Kita Makiko, Ishikawa Kazuya, Ueno Takayoshi, Nakanishi Yosuke, Hatano Miyako, Endo Kazuhira, Sugimoto Hisashi, Kitamura Kouichi, Muramatsu Masamichi, Yoshizaki Tomokazu	4. 巻 145
2. 論文標題 Expression of estrogen receptor alpha is associated with pathogenesis and prognosis of human papillomavirus positive oropharyngeal cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 1547 ~ 1557
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ijc.32500	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 Kasahara Yoshiya, Endo Kazuhira, Ueno Takayoshi, Ueno Haruna, Moriyama Kita Makiko, Odani Akira, Yoshizaki Tomokazu	4. 巻 110
2. 論文標題 Bone invasion targeted chemotherapy with a novel anionic platinum complex (3Pt) for oral squamous cell carcinoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 3288 ~ 3295
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14145	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 Kobayashi Eiji, Hwang Duhyeong, Bheda-Malge Anjali, Whitehurst Christopher B., Kabanov Alexander V., Kondo Satoru, Aga Mitsuharu, Yoshizaki Tomokazu, Pagano Joseph S., Sokolsky Marina, Shakelford Julia	4. 巻 20
2. 論文標題 Inhibition of UCH-L1 Deubiquitinating Activity with Two Forms of LDN-57444 Has Anti-Invasive Effects in Metastatic Carcinoma Cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 3733 ~ 3733
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20153733	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 該当する

1. 著者名 Kanno M, Narita N, Fujimoto Y, Wakisaka N, Yoshizaki T, Kodaira T, Makita C, Sato Y, Yamazaki K, Wakaoka T, Shimode Y, Tsuji H, Kito R, Ishinaga H, Hosokawa S, Takakura H, Nishimura K, Matoba T, Fujieda S.	4. 巻 11
2. 論文標題 Third Epidemiological Analysis of Nasopharyngeal Carcinoma in the Central Region of Japan from 2006 to 2015	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 1180 ~ 1180
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers11081180	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 Endo Kazuhira, Ueno Takayoshi, Ishikawa Kazuya, Nakanishi Yosuke, Kondo Satoru, Wakisaka Naohiro, Yoshizaki Tomokazu	4. 巻 46
2. 論文標題 Effects of l-carnitine administration on health-related quality of life during cisplatin-based chemoradiotherapy in patients with head and neck squamous cell carcinoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Auris Nasus Larynx	6. 最初と最後の頁 431 ~ 436
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.anl.2018.10.007	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 Burtneß B, Harrington KJ, Greil R, Soulieres D, Tahara M, de Castro G Jr, Psyrrri A, Bast&eacute; N, Neupane P, Bratland A, Fueeder T, Hughes BGM, Mesia R, Ngamphaiboon N, Rordorf T, Wan Ishak WZ, Hong RL, Gonzalez Mendoza R, Roy A, Zhang Y, Gumuscu B, Cheng JD, Jin F, Rischin D; KEYNOTE-048 Investigators.	4. 巻 394
2. 論文標題 Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Lancet	6. 最初と最後の頁 1915 ~ 1928
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/S0140-6736(19)32591-7	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 該当する

1. 著者名 Tsukatani Toshiaki, Niwa Hideki, Komori Takeshi, Yoneyama Tatsuya, Tsuji Hiroyuki, Michigishi Takatoshi, Yokoyama Kunihiro, Yoshizaki Tomokazu	4. 巻 -
2. 論文標題 Superior mediastinal lymphadenopathy by silicosis mimicking metastasis of papillary thyroid carcinoma ? Case report and literature review	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Auris Nasus Larynx	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.anl.2019.12.003	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 Kase Kina, Ito Makoto, Hatano Miyako, Sugimoto Hisashi, Shimada Mari, Yoshizaki Tomokazu	4. 巻 140
2. 論文標題 Modified meatotympanoplasty for external auditory canal stenosis and lateralized tympanic membrane: a preliminary study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Acta Oto-Laryngologica	6. 最初と最後の頁 327 ~ 332
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/00016489.2020.1714723	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 Wakisaka N, Endo K, Kitazawa T, Shimode Y, Kato K, Moriyama-Kita M, Koda W, Ikeda H, Ishikawa K, Ueno T, Nakanishi Y, Kondo S, Sugimoto H, Yoshimura K, Tsuji H, Kawashiri S, Omoto K, Yoshizaki T.	4. 巻 139
2. 論文標題 Detection of sentinel lymph node using contrast-enhanced agent, Sonazoid and evaluation of its metastasis with superb microvascular imaging in oral and oropharyngeal cancers. a preliminary clinical study.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Acta Otolaryngol.	6. 最初と最後の頁 95-99
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/00016489.2018.1535193.	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 該当する

1. 著者名 Aga T, Endo K, Tsuji A, Aga M, Moriyama-Kita M, Ueno T, Nakanishi Y, Hatano M, Kondo S, Sugimoto H, Wakisaka N, Yoshizaki T.	4. 巻 46
2. 論文標題 10. Inhibition of autophagy by chloroquine makes chemotherapy in nasopharyngeal carcinoma more efficient.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Auris Nasus Larynx.	6. 最初と最後の頁 443-450
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.anl.2018.10.013.	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 該当する

1. 著者名 Wakae Koucho, Nishiyama Tomoaki, Kondo Satoru, Izuka Takashi, Que Lusheng, Chen Cong, Kase Kina, Kitamura Kouichi, Mohiuddin Md, Wang Zhe, Ahasan Md Monjurul, Nakamura Mitsuhiro, Fujiwara Hiroshi, Yoshizaki Tomokazu, Hosomochi Kazuyoshi, Tajima Atsushi, Nakahara Tomomi, Kiyono Tohru, Muramatsu Masamichi	4. 巻 8
2. 論文標題 Keratinocyte differentiation induces APOBEC3A, 3B, and mitochondrial DNA hypermutation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 9745
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-27930-z	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 該当する

1. 著者名 Kobayashi E., Aga M., Kondo S., Whitehurst C., Yoshizaki T., Pagano J. S., Shackelford J.	4. 巻 3
2. 論文標題 C-Terminal Farnesylation of UCH-L1 Plays a Role in Transport of Epstein-Barr Virus Primary Oncoprotein LMP1 to Exosomes	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 mSphere	6. 最初と最後の頁 e00030-18
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/mSphere.00030-18	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 該当する

1. 著者名 Iguchi Taku, Takaori Koji, Mii Akiko, Sato Yuki, Suzuki Yasunori, Yoshifuji Hajime, Seno Hiroshi, Ogawa Osamu, Omori Koichi, Bessho Kazuhisa, Kondo Satoru, Yoshizaki Tomokazu, Nakashima Hitoshi, Saito Takao, Mimori Tsuneyo, Haga Hironori, Kawano Mitsuhiro, Yanagita Motoko	4. 巻 31
2. 論文標題 Glucocorticoid receptor expression in resident and hematopoietic cells in IgG4-related disease	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Modern Pathology	6. 最初と最後の頁 890 ~ 899
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41379-018-0036-4	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 該当する

1. 著者名 Sugimoto H, Hatano M, Noda M, Hasegawa H, Yoshizaki T	4. 巻 274
2. 論文標題 Endoscopic management of petrous apex cholesteatoma	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Eur Arch Otorhinolaryngol	6. 最初と最後の頁 4127-4130
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00405-017-4763-9.	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 Kondo S, Endo K, Wakisaka N, Aga M, Kano M, Seishima N, Imoto T, Kobayashi E, Moriyama-Kita M, Nakanishi Y, Muro S, Pagano JS, Yoshizaki T	4. 巻 67
2. 論文標題 Expression of interferon regulatory factor 7 correlates with the expression of Epstein-Barr Virus latent membrane protein 1 and cervical lymph node metastasis in nasopharyngeal cancer	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Pathology International	6. 最初と最後の頁 461-466
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pin.12561.	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 M, Maruyama Y, Kitamura K, Kobayashi T, Takahashi H, Yamanaka N, Harabuchi Y, Origasa H, Yoshizaki T	4. 巻 44
2. 論文標題 Randomized controlled trial of juzen-taiho-to in children with recurrent acute otitis media	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Auris Nasus Larynx	6. 最初と最後の頁 390-397
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.anl.2016.10.002.	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 Nakanishi Y, Wakisaka N, Kondo S, Endo K, Sugimoto H, Hatano M, Ueno T, Ishikawa K, Yoshizaki T	4. 巻 36
2. 論文標題 Progression of understanding for the role of Epstein-Barr virus and management of nasopharyngeal carcinoma	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cancer and Metastasis Review	6. 最初と最後の頁 435-447
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10555-017-9693-x.	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 Sugimoto H, Hatano M, Noda M, Hasegawa H, Yoshizaki T	4. 巻 275
2. 論文標題 Reply to the Letter to the Editor concerning "Combined microscopic/endoscopic management of petrous apex lesions"	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Eur Arch Otorhinolaryngol	6. 最初と最後の頁 323
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00405-017-4834-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 Kobayashi E., Aga M., Kondo S., Whitehurst C., Yoshizaki T., Pagano J. S., Shackelford J.	4. 巻 3
2. 論文標題 C-Terminal Farnesylation of UCH-L1 Plays a Role in Transport of Epstein-Barr Virus Primary Oncoprotein LMP1 to Exosomes	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 mSphere	6. 最初と最後の頁 e00030-18
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/mSphere.00030-18	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 Seishima N, Kondo S, Wakae K, Wakisaka N, Kobayashi E, Kano M, Moriyama-Kita M, Nakanishi Y, Endo K, Imoto T, Ishikawa K, Sugimoto H, Hatano M, Ueno T, Koura M, Kitamura K, Muramatsu M and Yoshizaki T	4. 巻 17
2. 論文標題 Expression and subcellular localisation of AID and APOBEC3 in adenoid and palatine tonsils	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 scientific reports	6. 最初と最後の頁 918
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-18732-w	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 Yoshizaki Tomokazu, Kondo Satoru, Endo Kazuhira, Nakanishi Yosuke, Aga Mitsuharu, Kobayashi Eiji, Hirai Nobuyuki, Sugimoto Hisashi, Hatano Miyako, Ueno Takayoshi, Ishikawa Kazuya, Wakisaka Naohiro	4. 巻 109
2. 論文標題 Modulation of the tumor microenvironment by Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 in nasopharyngeal carcinoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 272 ~ 278
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13473	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 Pham Hai Thanh, Kondo Satoru, Endo Kazuhira, Wakisaka Naohiro, Aoki Yoshitaka, Nakanishi Yosuke, Kase Kina, Mizokami Harue, Kano Makoto, Ueno Takayoshi, Hatano Miyako, Moriyama-Kita Makiko, Sugimoto Hisashi, Yoshizaki Tomokazu	4. 巻 8
2. 論文標題 Influences of Semaphorin 3A Expression on Clinicopathological Features, Human Papillomavirus Status, and Prognosis in Oropharyngeal Carcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Microorganisms	6. 最初と最後の頁 1286 ~ 1286
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/microorganisms8091286	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 Wakae Kouso, Kondo Satoru, Pham Hai Thanh, Wakisaka Naohiro, Que Lusheng, Li Yingfang, Zheng Xin, Fukano Kento, Kitamura Kouichi, Watashi Koichi, Aizaki Hideki, Ueno Takayoshi, Moriyama Kita Makiko, Ishikawa Kazuya, Nakanishi Yosuke, Endo Kazuhira, Muramatsu Masamichi, Yoshizaki Tomokazu	4. 巻 9
2. 論文標題 EBV LMP1 induces APOBEC3s and mitochondrial DNA hypermutation in nasopharyngeal cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Medicine	6. 最初と最後の頁 7663 ~ 7671
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cam4.3357	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 Imoto Tomoko, Kondo Satoru, Wakisaka Naohiro, Hai Pham, Seishima Noriko, Kano Makoto, Ueno Takayoshi, Mizokami Harue, Nakanishi Yosuke, Hatano Miyako, Endo Kazuhira, Sugimoto Hisashi, Moriyama-Kita Makiko, Yoshizaki Tomokazu	4. 巻 8
2. 論文標題 Overexpression of Semaphorin 3A Is a Marker Associated with Poor Prognosis in Patients with Nasopharyngeal Carcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Microorganisms	6. 最初と最後の頁 423 ~ 423
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/microorganisms8030423	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18件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 14件)

1. 発表者名 Yoshizaki Tomokazu, Ishikawa Eriko, Sugimoto Hisashi
2. 発表標題 CONCURRENT SUPERSELECTIVE INTRA-ARTERIAL CHEMORADIOTHERAPY FOR ADVANCED TEMPORAL BONE SQUAMOUS CELL CARCINOMA
3. 学会等名 32nd Politzer Society Meeting & 2nd World Congress of Otolaryngology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Endo Kazuhira, Ueno Takayoshi, Ishikawa Kazuya, Nakanishi Yosuke, Kondo Satoru, Wakisaka Naohiro, Yoshizaki Tomokazu
2. 発表標題 Effects of L-carnitine administration on health-related quality of life during cisplatin-based chemoradiotherapy in patients with head and neck squamous cell carcinoma
3. 学会等名 5th Congress of European ORL-HNS (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoshizaki Tomokazu
2. 発表標題 ROLE OF EPSTEIN-BARR VIRUS AND ALTERNATING CHEMORADIOTHERAPY IN NASOPHARYNGEAL CARCINOMA
3. 学会等名 AAO-HNSF Annual Meeting & OTO Experience (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoshizaki Tomokazu
2. 発表標題 THE INFLUENCE OF HUMAN PAPILLOMAVIRUS ON NASOPHARYNGEAL CARCINOMA IN JAPAN.
3. 学会等名 EUROGIN 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Wakisaka Naohiro, Yoshizaki Tomokazu
2. 発表標題 HPV-status determines the efficacy of an oral fluoropyrimidine, S-1, in oropharyngeal carcinoma.
3. 学会等名 15th Japan-Taiwan Conference on Otolaryngology-Head and Neck Surgery (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tomokazu Yoshizaki
2. 発表標題 Distinct mode of invasion in HPV associate and non-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma
3. 学会等名 17th Japan KoreaJoint Mmeeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tomokazu Yoshizaki, Satoru Kondo, Yoshitaka Aoki, Harue Mizokami
2. 発表標題 Role of Epstein-Barr virus and Alternating Chemoradiotherapy In Nasopharyngeal Carcinoma.
3. 学会等名 International conference on EBV & KSHV 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tomokazu Yoshizaki, Satoru Kondo
2. 発表標題 Human papillomavirus genome integration is associated with the expression of ABOBEC3 in oropharyngeal carcinomas.
3. 学会等名 6th IFNOS (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tomokazu Yoshizaki, Masao Noda
2. 発表標題 Protective effects of sodium thiosulfate for cisplatin-mediated ototoxicity in patients with head and neck cancer
3. 学会等名 World Audiology Congress 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吉崎智一
2. 発表標題 耳鼻咽喉科領域におけるIgG4関連疾患 嗅覚障害との関連も含めて
3. 学会等名 第31回日本口腔咽頭科学会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Sugimoto H, Hatano M, Noda M, Yoshizaki T
2. 発表標題 Endoscopy assisted surgery for petrous apex cholesteatoma
3. 学会等名 2nd World Congress on Endoscopic Ear Surgery (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yoshizaki T, Kondo S, Wakisaka N, Nakanishi Y, Nishiyama T, Wakae K, Muramatsu M
2. 発表標題 The expression of APOBEC3A associates with human papillomavirus genome integration in oropharyngeal cancers
3. 学会等名 The XV World Congress of the International Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (IFOS) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yoshizaki T
2. 発表標題 The Expression of APOBEC3A Associates with Human Papilloma Virus Genome Integration in Oropharyngeal Carcinomas
3. 学会等名 4th Congress of European ORL-HNS (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Nakanishi Y, Yoshizaki T
2. 発表標題 Lenvatinib therapy for advanced thyroid cancer
3. 学会等名 2nd Congress of Asia-Pacific Society of Thyroid Surgery (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Ishikawa K, Yoshizaki T
2. 発表標題 Expression of interleukin-33 is correlated with poor prognosis in patients with squamous cell carcinoma of the tongue
3. 学会等名 14th Taiwan Japan Conference on Otolaryngology Head and Neck Surgery (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 吉崎智一
2. 発表標題 EBウイルスが引き起こす多彩な疾患
3. 学会等名 第44回日本頭頸部癌学会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 吉崎智一
2. 発表標題 頭頸部癌センチネルリンパ節生検術臨床試験2020
3. 学会等名 第22回SNNS研究会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 吉崎智一
2. 発表標題 耳鼻咽喉科の知
3. 学会等名 第40回日本脳神経外科コンgres（招待講演）
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	杉本 寿史  (Sugimoto Hisashi)  (20547179)	金沢大学・附属病院・講師   (13301)	

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	遠藤 一平  (Endo Kazuhira)  (30547154)	金沢大学・附属病院・助教    (13301)	
研究分担者	波多野 都  (Hatano Miyako)  (30557484)	金沢大学・附属病院・助教    (13301)	
研究分担者	近藤 悟  (Kondo Satoru)  (70436822)	金沢大学・附属病院・講師    (13301)	
研究分担者	脇坂 尚宏  (Wakisaka Naohiro)  (70377414)	金沢大学・医学系・准教授    (13301)	

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