

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 18 日現在

機関番号：17501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K10265

研究課題名(和文) 粘液産生性細気管支肺胞上皮癌に対する治療戦略

研究課題名(英文) Treatment strategy for mucus-producing bronchioloalveolar epithelial cancer

研究代表者

小副川 敦 (Osoegawa, Atsushi)

大分大学・医学部・助教

研究者番号：90432939

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：パラフィン包埋切片が利用可能な粘液産生性細気管支肺胞上皮癌(新WHO分類では invasive mucinous adenocarcinoma, IMA)の症例13例について、genomic DNAを抽出、Ion AmpliSeq Cancer Hotspot Panel v2によるターゲットドリシーケンシングを行った。13例中、解析可能であったのが10例であった。遺伝子変異としては、K-ras変異4例、TP53変異3例、他、LKB1変異、PIK3CA変異、EGFR変異、ATM変異をそれぞれ1例に認めた

研究成果の概要(英文)：Genomic DNA was extracted for 13 cases of mucin-producing bronchioloalveolar epithelial cancer (invasive mucinous adenocarcinoma, IMA in the new WHO classification) in which paraffin-embedded sections are available, and targeted resequencing by Ion AmpliSeq Cancer Hotspot Panel v2 made thing. Among 13 cases, 10 cases were analyzable. As gene mutation, 4 cases of K-ras mutation, 3 cases of TP53 mutation, others, LKB1 mutation, PIK3CA mutation, EGFR mutation, ATM mutation were confirmed in each case.

研究分野：呼吸器外科

キーワード：粘液産生性細気管支肺胞上皮癌 targeted resequencing primary culture cell cycle energy metabolism

1. 研究開始当初の背景

2013年には肺癌により72,734人が死亡している。非手術例の進行肺癌で5年生存率は10%に満たず、手術例においても5年生存率は約70%で、約30%は再発死亡している。非手術例と術後再発症例の治療成績向上には、薬物療法の成績向上が必須である。近年、肺癌におけるDriver遺伝子が明らかとなってきており、EGFR、ALK、HER2、ROS、RETなどと、それぞれ分子標的治療が開発されている。一方で、肺癌の10-30%を占めるK-Ras遺伝子変異に対する分子標的治療は有効なものがない。これはK-Ras遺伝子変異そのものが直接のDriver遺伝子ではなく、他の遺伝子変化と協力することで発癌能や悪性度を獲得していると考えられている。実際、肺癌において、癌抑制遺伝子であるp53やLKB1、PTENなどの遺伝子変異が、しばしばK-Ras遺伝子変異と併存していることが報告されている。マウスモデルでもこれらの遺伝子変異を同時に導入することで、より悪性度の高い肺癌が発生することが報告され、中でもShackelfordらは、マウス肺にK-RasとLKB1の遺伝子変異を同時に導入したマウス肺癌モデルで、粘液産生性の肺癌が発生することを報告している(Cancer Cell 2013)。

2. 研究の目的

肺癌における遺伝子変化が明らかとなってきており、分子標的治療に結びつくようなDriver遺伝子変異(EGFR、ALK、RET、ROSなど)も次々と発見されている。一方、粘液産生性細気管支肺胞上皮癌(mBAC)は、高率に肺内転移を来す予後不良の肺癌であり、肺癌の約10%を占めると報告されている。K-Ras遺伝子変異を伴う頻度が高いと報告されているが、EGFR、ALK遺伝子変化を伴う頻度は低く、新たな分子標的治療の開発が期待される。mBAC切除症例を対象とし、K-Ras遺伝子変異以外の遺伝子変化や、それに伴う代謝経路の変化について、網羅的に解析することで、有効な治療方法のないmBACに対する治療戦略を確立し、更にその成果を応用し、K-Ras遺伝子変異を有する肺癌に対する治療戦略を確立することが目的である。

3. 研究の方法

- mBACの臨床検体における遺伝子変化について、NGSを用いた癌関連遺伝子変異解析や、融合遺伝子の検出、定量的PCRによるコピー数の解析や、免疫組織化学染色による蛋白発現解析を行い解析する。
- LKB1遺伝子変異について、LKB1野生型、変異型、欠損型のそれぞれの肺癌細胞株を用い、その遺伝子発現の相違、細胞溶解液や培養上清中のmucinの発現異常について解析、mBACにおいて治療標的となりえる経路を明らかにする。1で検出された他の遺伝子にも同様な解析を行う。
- mBACの切除標本から直接、あるいはCTOS

法を用いて樹立した細胞株からPDXモデルを作成し、2で明らかとなった標的経路を阻害する治療実験を行う。

4. 研究成果

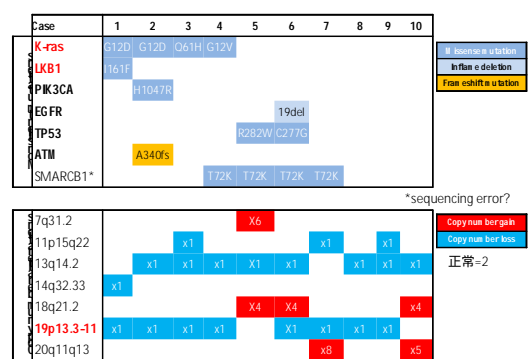
大分大学呼吸器外科で、2013年3月~2015年3月に手術を施行され、FFPE組織切片が使用可能なIMAの10症例に対し、肺癌標本のFFPE切片よりDNAを抽出、dsDNAの濃度を測定した後に、ion AmpliSeq Cancer Hotspot Panel v2 (CHPv2)を用いて、50癌関連遺伝子(下記)のdeep sequencingを行った。

ABL1, EZH2, JAK3, PTEN, AKT1, FBXW7, IDH2, PTPN11, ALK, FGFR1, KDR, RB1, APC, FGFR2, KIT, RET, ATM, FGFR3, KRAS, SMAD4, BRAF, FLT3, MET, SMARCB1, CDH1, GNA11, MLH1, SMO, CDKN2A, GNAS, MPL, SRC, CSF1R, GNAQ, NOTCH1, LKB1, CTNNB1, HNF1A, NPM1, TP53, EGFR, HRAS, NRAS, VHL, ERBB2, IDH1, PDGFRA, ERBB4, JAK2, PIK3CA

| 因子 | | n |
|-------------|------------------|-----------------|
| 性別 | 男性 | 7 |
| | 女性 | 3 |
| 年齢 | 平均 (range) | 68.5 (49-78) |
| 喫煙歴 | あり (mean PYI) | 6 (27.6) |
| | なし | 4 |
| 腫瘍径 (mm) | 平均 (range) | 28.3 (6-52) |
| EGFR変異 | 陽性 | 1 |
| ALK染色 | 陽性 | 0 |

結果をTorrent Suite及びIon Reporter softwareで解析した(referenceとしてhg19とCEPHサンプルセットを用いた)。

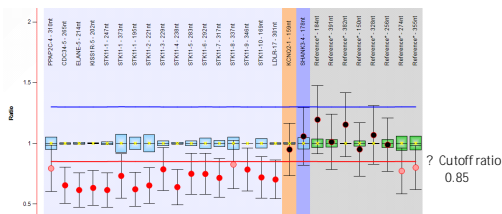
CHPv2によるIMA 10症例の遺伝子変化



LKB1 locusに関しては、癌部と非癌部の凍結切片を利用可能な症例に対し、multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA)法を用いた遺伝子コピー数の解析を行った。SALSA MLPA probemix P101-B2 STK11 (MRC-Holland社)

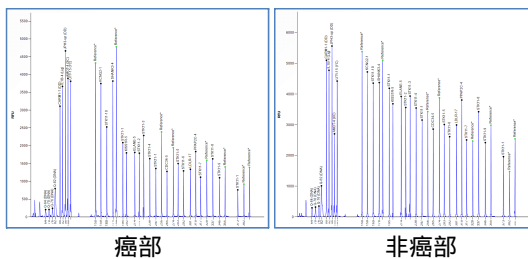
MLPAによるLKB1 locusのコピー数解析

| Case | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|----------------|---|------|------|---|------|------|---|---|---|----|
| LKB1 (19p13.3) | | loss | loss | | loss | loss | | | | |



Case 6 における LKB1 (STK11) のコピー数低下

MLPAによる実際のフラグメント解析結果 (Case 6)



13 例中、解析可能であったのが 10 例であった。遺伝子変異としては、K-ras 変異 4 例、TP53 変異 3 例、他、LKB1 変異、PIK3CA 変異、EGFR 変異、ATM 変異をそれぞれ 1 例に認めた。一方で、コピー数の変化としては、RB1 の locus である 13q14.2 と LKB1 の locus である 19p13.3-11 のコピー数低下が認められた。このうち、特に LKB1 の locus について、Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA)法を用いてコピー数解析を行った。上記 10 例のうち、8 例で正常部と癌部の凍結切片が保存されており、解析可能であった。8 例中 4 例で LKB1 locus のコピー数低下を認め、NGS と MLPA 両方でコピー数低下を確認できた症例が 3 例、いずれかで確認できた症例が 9 例と、報告されている LKB1 異常(アジア人非小細胞肺癌症例の数%)と比較し、高頻度であった。

一方、IMA の切除検体からの組織培養、細胞株の樹立については、対象症例がなく樹立に成功できなかった。しかしながら、これまでに、EGFR 遺伝子変異陽性肺腺癌 2 症例、悪性胸膜中皮腫 1 症例で樹立に成功しており、これらの細胞株を用いた機能解析では、CellTiter-glo を用いた細胞増殖抑制試験や、TKI によるシグナル伝達を含めた機能解析を速やかに行うことができたため、IMA での検討は今後の課題である。

IMA における遺伝子変化として、K-ras 変異と CDKN2A/2B 遺伝子変異の合併が報告されている(Skoulidis et al, Cancer Discov 2015)。また、遺伝子変異陰性の症例において、NRG1 など融合遺伝子の存在が報告されている(Cancer Discov 2014, Clin Cancer Res 2014)。IMA の 10 例に対し、Cancer Hotspot

Panel v2 によるディープシーケンシングと MLPA による LKB1 のコピー数解析を行った結果、Kras あるいは p53 と LKB1 遺伝子異常が合併する頻度が高いことが判明した。

以上の結果をまとめると、K-ras 遺伝子変異を 4 例、EGFR 遺伝子変異を 1 例、LKB1 の遺伝子変異を 1 例に、欠失を 4 例に認めた。また、SMARCB1 遺伝子変異を 4 例に認めた。肺腺癌の TCGA データでは、LKB1 の遺伝子変異は 15-30%と、EGFR 遺伝子変異の頻度と同程度と報告されている。アジア人における LKB1 遺伝子変異の頻度が 5-10%であることを考慮すると、今回の、IMA における検討では、K-ras と共に LKB1 遺伝子変化の頻度が高いことが分かる (5/10 例)。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

(雑誌論文)(計 7 件)

1. Osoegawa A, Hashimoto T, Takumi Y, Abe M, Yamada T, Kobayashi R, Miyawaki M, Takeuchi H, Okamoto T, Sugio K. Acquired resistance to an epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) in an uncommon G719S EGFR mutation. *Invest New Drugs*. 査読有 2018 Mar 28, in press
2. Kometani T, Sugio K, Osoegawa A, Seto T, Ichinose Y. Clinicopathological features of younger (aged ≤ 50 years) lung adenocarcinoma patients harboring the EML4-ALK fusion gene. *Thorac Cancer*. 査読有 2018 Mar 8, in press
3. Osoegawa A, Hiraishi H, Hashimoto T, Takumi Y, Abe M, Takeuchi H, Miyawaki M, Okamoto T, Sugio K. The Positive Relationship Between H2AX and PD-L1 Expression in Lung Squamous Cell Carcinoma. *In Vivo*. 査読有 2018 Jan-Feb;32(1):171-177.
4. Osoegawa A, Gills JJ, Kawabata S, Dennis PA. Rapamycin sensitizes cancer cells to growth inhibition by the PARP inhibitor olaparib. *Oncotarget*. 査読有 2017 Jul 28;8(50): 87044-87053
5. Ohba T, Toyokawa G, Osoegawa A, Hirai F, Yamaguchi M, Taguchi K, Seto T, Takenoyama M, Ichinose Y, Sugio K. Mutations of the EGFR, K-ras, EML4-ALK, and BRAF genes in resected pathological stage I lung adenocarcinoma. *Surg Today*. 査読有 2016 Sep; 46(9):1091-8
6. Osoegawa A, Kometani T, Fukuyama S, Hirai F, Seto T, Sugio K, Ichinose

- Y. Prognostic Factors for Survival after Resection of Pulmonary Metastases from Colorectal Carcinoma. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 査読有 2016;22(1):6-11
7. Ishikawa K, Sakai T, Saito-Shono T, Miyawaki M, Osoegawa A, Sugio K, Ono A, Mori H, Nishida H, Yokoyama S, Okamoto O, Fujiwara S, Hatano Y. Pemetrexed-induced scleroderma-like conditions in the lower legs of a patient with non-small cell lung carcinoma. *J Dermatol.* 査読有 2016 Sep;43(9):1071-4
- [学会発表](計 50 件)
1. 安部 美幸、小副川 敦、内匠 陽平、小林 良司、橋本 崇史、宮脇 美千代、武内 秀也、岡本 龍郎、杉尾 賢二、EGFR 遺伝子変異陽性肺癌の癌性髄膜炎で Afatinib 耐性後、Erlotinib + Bevacizumab 併用療法が奏効した 1 例、第 58 回 日本肺癌学会九州支部学術集会・第 41 回 日本呼吸器内視鏡学会九州支部総会、2018/02/24
 2. 橋本 崇史、小副川 敦、安部 美幸、内匠 陽平、小林 良司、宮脇 美千代、武内 秀也、岡本 龍郎、杉尾 賢二、EGFR 陽性肺腺癌における腫瘍内不均一性の検討、第 58 回 日本肺癌学会九州支部学術集会・第 41 回 日本呼吸器内視鏡学会九州支部総会、2018/02/24
 3. 内匠 陽平、安部 美幸、小林 良司、橋本 崇史、小副川 敦、宮脇 美千代、武内 秀也、岡本 龍郎、杉尾 賢二、肺原発ホジキンリンパ腫の 1 例、第 58 回 日本肺癌学会九州支部学術集会・第 41 回 日本呼吸器内視鏡学会九州支部総会、2018/02/23
 4. 宮脇 美千代、安部 美幸、内匠 陽平、小林 良司、橋本 崇史、小副川 敦、岡本 龍郎、杉尾 賢二、当院での降下性壊死性縦隔炎の検討、第 69 回日本気管食道科学会総会ならびに学術講演会、2017/11/08
 5. Osoegawa A, Hashimoto T, Takumi Y, Kobayashi R, Miyawaki M, Takeuchi H, Okamoto T, Sugio K, Acquired resistance to EGFR-TKI in the uncommon EGFR mutation, G719S, IASLC 18th World Conference on Lung Cancer, 2017/10/18
 6. Okamoto T, Miyawaki M, Toyokawa G, Abe M, Takumi Y, Hashimoto T, Kobayashi R, Osoegawa A, Tagawa T, Takeuchi H, Maehara Y, Sugio K, Prognostic impact of the clinical T descriptor in the eighth edition of the TNM staging system of non-small cell lung cancer., IASLC 18th World Conference on Lung Cancer, 2017/10/17
 7. 小林 良司、安部 美幸、内匠 陽平、橋本 崇史、小副川 敦、宮脇 美千代、武内 秀也、岡本 龍郎、杉尾 賢二、肺大細胞神経内分泌癌(LCNEC)手術例の検討、第 58 回 日本肺癌学会学術集会、2017/10/15
 8. 宮脇 美千代、安部 美幸、内匠 陽平、小林 良司、橋本 崇史、小副川 敦、武内 秀也、岡本 龍郎、杉尾 賢二、TNM 分類第 8 版の T 因子の妥当性について、第 58 回 日本肺癌学会学術集会、2017/10/14
 9. 内匠 陽平、安部 美幸、小林 良司、橋本 崇史、小副川 敦、宮脇 美千代、武内 秀也、岡本 龍郎、杉尾 賢二、開胸時胸腔内洗浄細胞診陽性・偽陽性、悪性胸水・胸膜播種の臨床病理学的検討、第 58 回 日本肺癌学会学術集会、2017/10/14
 10. 小副川 敦、橋本 崇史、内匠 陽平、安部 美幸、小林 良司、宮脇 美千代、武内 秀也、岡本 龍郎、杉尾 賢二、EGFR G719S 変異に対する EGFR-TKI 獲得耐性のメカニズム、第 76 回 日本癌学会学術集会、2017/09/30
 11. 宮脇 美千代、安部 美幸、内匠 陽平、小林 良司、橋本 崇史、末廣 修治、小副川 敦、杉尾 賢二、中枢気道処置時の PCPS 使用例の検討、第 40 回 日本呼吸器内視鏡学会学術集会、2017/06/10
 12. 小林 良司、安部 美幸、内匠 陽平、橋本 崇史、末廣 修治、小副川 敦、宮脇 美千代、武内 秀也、岡本 龍郎、杉尾 賢二、ステント留置が著効した肺癌による SVC 症候群の 1 例、第 54 回九州外科学会・第 54 回九州小児外科学会・第 53 回九州内分泌外科学会、2017/05/26
 13. 内匠 陽平、安部 美幸、橋本 崇史、小林 良司、末廣 修治、小副川 敦、宮脇 美千代、杉尾 賢二、肺炎球菌性肺炎から膿胸を来した 3 歳児の 1 手術例、第 54 回九州外科学会・第 54 回九州小児外科学会・第 53 回九州内分泌外科学会、2017/05/26
 14. 小林 良司、安部 美幸、内匠 陽平、橋本 崇史、末廣 修治、小副川 敦、宮脇 美千代、杉尾 賢二、肺動脈肉眼的腫瘍塞栓の 2 症例、第 34 回 日本呼吸器外科学会総会、2017/05/18
 15. 小副川 敦、内匠 陽平、橋本 崇史、小林 良司、宮脇 美千代、杉尾 賢二、外傷性肋骨骨折による胸郭動揺と肺損傷に対する手術、第 34 回 日本呼吸器外科学会総会、2017/05/18
 16. 小林 良司、安部 美幸、内匠 陽平、橋本 崇史、末廣 修治、小副川 敦、宮脇 美千代、杉尾 賢二、超高齢者(80 歳以上)の肺癌手術例の検討、第 117 回 日本外科学会定期学術集会、2017/04/29
 17. 小副川 敦、橋本 崇史、内匠 陽平、小林 良司、末廣 修治、宮脇 美千代、杉

- 尾 賢二、稀な EGFR 遺伝子変異, G719S 変異の TKI 耐性メカニズムに関する検討、第 117 回日本外科学会定期学術集会、2017/04/29
18. 宮脇 美千代、安部 美幸、内匠 陽平、小林 良司、橋本 崇史、亀井 美玲、末廣 修治、小副川 敦、杉尾 賢二、脳血管疾患合併肺癌の検討、第 117 回日本外科学会定期学術集会、2017/04/29
 19. 安部 美幸、内匠 陽平、小林 良司、橋本 崇史、亀井 美玲、末廣 修治、小副川 敦、宮脇 美千代、杉尾 賢二、乳癌術後の肺癌ならびに乳癌肺転移に対して手術を施行した 32 例の検討、第 117 回日本外科学会定期学術集会、2017/04/28
 20. 橋本 崇史、小副川 敦、安部 美幸、内匠 陽平、小林 良司、末廣 修治、宮脇 美千代、杉尾 賢二、EGFR 特異的抗体を用いた EGFR 変異蛋白の腫瘍内不均一発現の検討、第 117 回日本外科学会定期学術集会、2017/04/28
 21. 内匠 陽平、田中 康一、小副川 敦、宮脇 美千代、近藤 能行、杉尾 賢二、肺良性腫瘍として摘出術後、再発を来した mucinous(collid) adenocarcinoma の 1 切除例、第 57 回日本肺癌学会学術集会、2016/12/21
 22. 小副川 敦、橋本 崇史、内匠 陽平、安部 美幸、小林 良司、末廣 修治、宮脇 美千代、杉尾 賢二、ROCK 阻害剤を使ったヒト肺癌細胞の初代培養、第 57 回日本肺癌学会学術集会、2016/12/21
 23. 橋本 崇史、安部 美幸、内匠 陽平、小林 良司、末廣 修治、小副川 敦、宮脇 美千代、杉尾 賢二、当科における EGFR-TKI 耐性肺癌に対する Re-biopsy の現状、第 57 回日本肺癌学会学術集会、2016/12/20
 24. 小副川 敦、橋本 崇史、内匠 陽平、安部 美幸、小林 良司、末廣 修治、宮脇 美千代、杉尾 賢二、Invasive mucinous adenocarcinoma における遺伝子異常の解析、第 57 回日本肺癌学会学術集会、2016/12/20
 25. 杉尾 賢二、小副川 敦、岡本 勇、田中 謙太郎、大泉 聡史、朝比奈 肇、福田 実、山口 博之、鋸持 広知、和久田 一茂、内野 順治、中尾 明、中西 洋一、第 3 世代 EGFR-TKI Osimertinib を対象とした臨床試験、第 57 回日本肺癌学会学術集会、2016/12/19
 26. 小副川 敦、安部 美幸、橋本 崇史、内匠 陽平、末廣 修治、宮脇 美千代、杉尾 賢二、EGFR 遺伝子変異陽性肺癌における Bevacizumab を併用した EFR-TKI 再投与の一例、第 14 回日本臨床腫瘍学会学術集会、2016/07/28
 27. Osoegawa A、Hashimoto T、Takumi Y、Abe M、Hiraishi H、Suehiro S、Miyawaki M、Sugio K、Positive correlation between the gamma-H2AX and PD-L1 expression in lung squamous cell carcinoma.、AACR Annual Meeting 2016、2016/04/18
 28. 安部 美幸、内匠 陽平、橋本 崇史、末廣 修治、小副川 敦、宮脇 美千代、杉尾 賢二、若年者肺癌の 1 例、第 56 回日本肺癌学会九州支部学術集会・第 39 回日本呼吸器内視鏡学会九州支部総会、2016/02/27
 29. 小副川 敦、内匠 陽平、安部 美幸、橋本 崇史、宮脇 美千代、杉尾 賢二、肺扁平上皮癌における PD-L1 の発現に関する検討、第 56 回日本肺癌学会学術集会、2015/11/28
 30. 宮脇 美千代、安部 美幸、内匠 陽平、橋本 崇史、末廣 修治、小副川 敦、杉尾 賢二、EGFR minor mutation 陽性肺扁平上皮癌に対する Gefitinib の治療経験、第 56 回日本肺癌学会学術集会、2015/11/27
 31. 宮脇 美千代、安部 美幸、内匠 陽平、橋本 崇史、小副川 敦、杉尾 賢二、間質性肺炎合併肺癌手術例の検討、第 56 回日本肺癌学会学術集会、2015/11/27
 32. 安部 美幸、内匠 陽平、橋本 崇史、末廣 修治、小副川 敦、宮脇 美千代、杉尾 賢二、中右葉原発肺癌のリンパ節転移様式の検討、第 56 回日本肺癌学会学術集会、2015/11/27
 33. 橋本 崇史、安部 美幸、末廣 修治、小副川 敦、宮脇 美千代、杉尾 賢二、EGFR-TKI 耐性肺腺癌に対する Re-biopsy による耐性機序の検討、第 56 回日本肺癌学会学術集会、2015/11/27
 34. 宮脇 美千代、安部 美幸、内匠 陽平、橋本 崇史、末廣 修治、小副川 敦、杉尾 賢二、中枢気管損傷に対し心膜パッチと筋皮弁で修復した 2 例、第 67 回日本気管食道科学会総会ならびに学術講演会、2015/11/20
 35. 安部 美幸、橋本 崇史、末廣 修治、小副川 敦、宮脇 美千代、杉尾 賢二、食道癌気管浸潤により気道狭窄をきたした 1 例、第 67 回日本気管食道科学会総会ならびに学術講演会、2015/11/20
 36. Takumi Y、Osoegawa A、Hashimoto T、Abe M、Suehiro S、Miyawaki M、Sugio K、The clinicopathological significance of PD-L1 expression in thymoma.、16th World Conference on Lung Cancer、2015/09/07
 37. 安部 美幸、内匠 陽平、橋本 崇史、末廣 修治、小副川 敦、宮脇 美千代、杉尾 賢二、外傷性肋骨骨折による胸郭動揺と肺損傷に対する手術例、第 48 回日本胸部外科学会九州地方会総会、2015/08/07
 38. 小副川 敦、橋本 崇史、内匠 陽平、安部 美幸、末廣 修治、宮脇 美千代、杉

- 尾 賢二、小細胞癌転化を来したEGFR-TKI 治療後の獲得耐性肺腺癌の一例、第13回日本臨床腫瘍学会学術集会、2015/07/18
39. 宮脇 美千代、安部 美幸、内匠 陽平、橋本 崇史、末廣 修治、小副川 敦、杉尾 賢二、肺癌の脊椎転移への治療奏功例の一例、第13回日本臨床腫瘍学会学術集会、2015/07/17
40. 宮脇 美千代、安部 美幸、内匠 陽平、橋本 崇史、末廣 修治、小副川 敦、杉尾 賢二、気道異物摘出症例の検討 -気管支鏡から開胸まで-、第38回日本呼吸器内視鏡学会学術集会、2015/06/12
41. 宮脇 美千代、安部 美幸、内匠 陽平、橋本 崇史、末廣 修治、小副川 敦、杉尾 賢二、肺切除を伴う再手術例の分類と手術手技の問題点、第69回手術手技研究会、2015/05/15
42. 小副川 敦、安部 美幸、内匠 陽平、橋本 崇史、宮脇 美千代、杉尾 賢二、間質性肺炎患合併肺癌におけるFDG-PETの意義について、第32回日本呼吸器外科学会総会、2015/05/14
43. 内匠 陽平、安部 美幸、内匠 陽平、橋本 崇史、末廣 修治、小副川 敦、宮脇 美千代、杉尾 賢二、降下性壊死性縦隔炎の2手術例、第32回日本呼吸器外科学会総会、2015/05/14
44. 安部 美幸、内匠 陽平、橋本 崇史、小副川 敦、末廣 修治、宮脇 美千代、杉尾 賢二、胸膜浸潤とリンパ節転移の検討、第32回日本呼吸器外科学会総会、2015/05/14
45. 宮脇 美千代、安部 美幸、内匠 陽平、橋本 崇史、末廣 修治、小副川 敦、杉尾 賢二、肺切除前後における6分間歩行テストの現状、第32回日本呼吸器外科学会総会、2015/05/14
46. 安部 美幸、内匠 陽平、橋本 崇史、小副川 敦、末廣 修治、宮脇 美千代、杉尾 賢二、続発性縦隔気腫に関する臨床的検討、第52回九州外科学会・第52回九州小児外科学会・第51回九州内分秘外科学会、2015/05/08
47. 橋本 崇史、安部 美幸、内匠 陽平、末廣 修治、小副川 敦、宮脇 美千代、杉尾 賢二、肺膿瘍の長期加療中に急速に増大した扁平上皮癌の1切除例、第52回九州外科学会・第52回九州小児外科学会・第51回九州内分秘外科学会、2015/05/08
48. 内匠 陽平、安部 美幸、橋本 崇史、末廣 修治、小副川 敦、宮脇 美千代、杉尾 賢二、超高齢者(85歳以上)肺癌手術例における周術期安全性の検討、第115回日本外科学会定期学術集会、2015/04/18
49. 宮脇 美千代、安部 美幸、内匠 陽平、橋本 崇史、末廣 修治、小副川 敦、杉

尾 賢二、脳血管障害の既往は肺癌治療に影響するか、第115回日本外科学会定期学術集会、2015/04/18

50. 小副川 敦、内匠 陽平、橋本 崇史、安部 美幸、末廣 修治、宮脇 美千代、杉尾 賢二、胸腺腫におけるPD-L1の発現とその意義、第115回日本外科学会定期学術集会、2015/04/17

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称：
 発明者：
 権利者：
 種類：
 番号：
 出願年月日：
 国内外の別：

取得状況(計0件)

名称：
 発明者：
 権利者：
 種類：
 番号：
 取得年月日：
 国内外の別：

〔その他〕
 ホームページ等

6. 研究組織

- (1)研究代表者
 小副川 敦 (OSOEGAWA, Atsushi)
 大分大学・医学部・助教
 研究者番号：90432939
- (2)研究分担者
 宮脇 美千代 (MIYAWAKI, Michiyo)
 大分大学・医学部・講師
 研究者番号：30404388
- 杉尾 賢二 (SUGIO, Kenji)
 大分大学・医学部・教授
 研究者番号：70235927

(3)連携研究者 ()

研究者番号：

(4)研究協力者 ()