

令和 2 年 7 月 8 日現在

機関番号：32202

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K08672

研究課題名(和文) 肺癌におけるHippo pathwayのエピゲノム制御への関わり

研究課題名(英文) Involvement of Hippo pathway in epigenetic control in lung cancer

研究代表者

松原 大祐 (Matsubara, Daisuke)

自治医科大学・医学部・准教授

研究者番号：80415554

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)：CADM1はMST1/2、LATS1/2などのHippo pathwayのCore kinaseと細胞膜において複合体を形成することを見出し、原発性肺腺癌症例において、CADM1とLATS2が細胞膜に共発現し、かつ、CADM1、LATS2共発現症例は有意に予後良好であることを示した(2019, Cancer Sci)。また、神経内分泌腫瘍において特徴的にYAP1が欠失していることを見出し、YAP1の欠失が化学療法への感受性に関与し、かつ、YAP1をノックダウンすることで、神経内分泌マーカーであるRAB3Aの発現を促すことを示した(2016, Cancer Sci)。

研究成果の学術的意義や社会的意義

CADM1は腫瘍抑制因子として良く知られるが、接着分子であるCADM1がなぜ腫瘍抑制的に働くのか、その機序の解明は不十分であった。我々は、CADM1がHippo pathwayを介して、腫瘍抑制に働くことを見出した。さらに、Hippo pathwayのターゲット分子であるYAP1のLossが小細胞癌などの神経内分泌腫瘍において特徴的に認められることを見出したのは、我々の報告が最初である。YAP1は細胞分化にも関与している可能性が示された。

研究成果の概要(英文)：We revealed that CADM1 forms complexes with Hippo pathway core molecules like MST1/2 and LATS1/2 at the cell membrane, and co-expressions of CADM1 and LATS2 in membrane correlated with better prognosis in primary lung adenocarcinomas (2019, Cancer Sci). We also revealed that loss of YAP1 was characteristics to neuroendocrine tumors of the lung, and YAP1 was correlated with resistance to chemotherapy, and Knock down of YAP1 induced the expression of RAB3A, a neuroendocrine marker (2016, Cancer Sci).

研究分野：肺癌病理

キーワード：Hippo pathway LATS2 YAP1 CADM1 神経内分泌分化

1. 研究開始当初の背景

近年、多くの悪性腫瘍で、臓器のサイズを決定するシグナル伝達系 Hippo pathway の構成分子に異常があることが明らかにされている。Hippo pathway のエフェクター分子 YAP は、癌細胞の増殖・生存・分化・薬剤耐性などに関与しており、YAP の増幅、発現上昇が癌化につながるとする報告もある。肺癌での YAP の発現について、あまり報告はないが、Yang らは、非小細胞肺癌 (腺癌 54 例、扁平上皮癌 38 例) で YAP の高発現が予後不良因子であると報告している (Cancer Sci 2010)。

CADM1 は上皮系細胞で発現している細胞接着因子であるが、非小細胞肺癌細胞株への DNA 断片の移入によって腫瘍原性を抑制することから、がん抑制遺伝子であることが見出された (Kuramochi, Murakami et al, 2001)。肺の非小細胞癌においては、その 30-60% 程度に遺伝子プロモーターのメチル化やアレルの欠失による不活化が認められている。特に癌の進展に伴って不活化することが示されており、病理組織学的にも、上皮内腺癌成分で高発現し、浸潤癌において発現が低下する (Goto, Matsubara et al, 2005)。CADM1 の細胞内領域では、4.1 結合モチーフを介してアクチン結合性蛋白質と、また、C 末の PDZ 結合モチーフを介して細胞極性形成に関わる裏打ちタンパク質と結合し、これらの結合蛋白質を介して、上皮様形態の構築、維持に関わっており、CADM1 は上皮間葉系転換 (Epithelial mesenchymal transition: EMT) の抑制に働く (Masuda, Murakami et al, 2005)。

このように、癌細胞の浸潤や EMT の抑制に関わることが示されている CADM1 は腫瘍抑制因子として良く知られるが、接着分子である CADM1 がなぜ腫瘍抑制的に働くのか、その機序の解明は不十分である。

2. 研究の目的

申請者は、CADM1 は、Hippo pathway を介して、腫瘍抑制的に働くのではないかと仮説を立て、さらに、その機序について検討することとした。

また、申請者は原発性肺腺癌 158 例で YAP の染色を施行したなかで、反応性 II 型肺胞上皮細胞で YAP は核局在を示しており、肺腺癌では、YAP の核局在は Low-grade な上皮内腺癌等の「気管支上皮型」で高頻度にみられ、気管支上皮マーカーの発現の低下した High-grade な「非気管支上皮型」では YAP は細胞質へ移行し、核内発現が低下していた。このことから、核内の YAP1 は肺胞上皮の分化に重要ではないかと仮説に至った。さらに、Hippo pathway のターゲット分子である YAP1 の Loss が神経内分泌分化に関与する可能性について検討することとした。

3. 研究の方法

まず、NIH3T3 cell line を用いた検討では、CADM1 を過剰発現させることで、YAP1 のリン酸化を促し、細胞増殖を抑制することを見出し、CADM1 が Hippo pathway に関与することを見出した。次に、肺癌細胞株において、Hippo pathway のどの分子と、CADM1 との間で、Interaction があるのか、IP assay を用いて、検討したところ興味深いことに、NF2, KIBRA, SAV1, MST1/2, LATS1/2, AMOTL1 and 14 3 3η との Interaction がみられた。一方、YAP1, AMOT などとは CADM1 は Interaction はみられなかった。CADM1 は細胞膜に局在する分子であり、これらの分子と細胞膜において複合体を形成しているのか確認するため、その Hippo pathway の代表的な Core kinase の一つである LATS2 と、CADM1、YAP1 の発現と局在について、原発性肺腺癌症例を用いて、免疫組織化学的に検討した。興味深いことに、CADM1 と LATS2 の細胞膜における共発現は、高頻度であり、かつ、予後良好であった。また、免疫組織化学的に、肺癌症例を染色していく過程で、YAP1 が特徴的に小細胞がんにおいて陰性となっていることに着目し、小細胞癌細胞株 14 株を用いて、次世代シーケンサーによる解析を行ったところ、SCLC14 株の中で、YAP1 の発現と神経内分泌マーカーの発現が極めて有意に逆相関し、また、非小細胞癌細胞株 (Non-squamous) 40 株において、VMRC-LCD という 1 株のみ YAP1 の Loss がみられ、かつ、この 1 株においてのみ、ASCL1 などの神経内分泌マーカーの高発現がみられたことから、VMRC-LCD は LCNEC であり、やはり、YAP1 の Loss は神経内分泌腫瘍において特徴的であることを見出した。さらに、原発性小細胞癌、LCNEC 症例を用いて、YAP1 の発現と予後を検討したところ、その解析結果から、YAP1 陰性例は化学療法に感受性であり、YAP1 陽性例は化学療法に抵抗性であることが示唆された。小細胞がん細胞株 14 株において、YAP1 陰性例は陽性例に比して、確かにシスプラチンに対して感受性であった。さらに、YAP1 陽性の小細胞がん細胞株で、YAP1 をノックダウンすることで、RAB3A という神経内分泌マーカーの上昇がみられ、YAP1 の Loss によって、神経内分泌分化が促進される可能性を示した。

4. 研究成果

CADM1 は MST1/2、LATS1/2 などの Hippo pathway の Core kinase と細胞膜において複合体を形成

することを見出し、原発性肺腺癌症例において、CADM1 と LATS2 が細胞膜に共発現し、かつ、CADM1, LATS2 共発現症例は有意に予後良好であることを示した。この研究結果は、2019 年に Cancer Science 誌で発表し、2019 年 7 月号の注目論文として表紙にハイライトされることとなった。

また、神経内分泌腫瘍において特徴的に YAP1 が欠失していることを見出し、YAP1 の欠失が化学療法への感受性に関与し、かつ、YAP1 をノックダウンすることで、神経内分泌マーカーである RAB3A の発現を促すことを示し、これも 2016 年の Cancer Science 誌で発表した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計27件（うち査読付論文 25件 / うち国際共著 25件 / うちオープンアクセス 12件）

1. 著者名 Mito Kumiko, Amano Yusuke, Oshiro Hisashi, Matsubara Daisuke, Fukushima Noriyoshi, Ono Shigeru	4. 巻 98
2. 論文標題 Liver heterotopia associated with congenital diaphragmatic hernia	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Medicine	6. 最初と最後の頁 e14211 ~ e14211
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MD.00000000000014211	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 Koso Hideto, Tshako Asano, Matsubara Daisuke, Fujita Yasuyuki, Watanabe Sumiko	4. 巻 180
2. 論文標題 Ras activation in retinal progenitor cells induces tumor formation in the eye	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Experimental Eye Research	6. 最初と最後の頁 39 ~ 42
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.exer.2018.11.025	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 Futo Yurie, Saito Shin, Miyato Hideyo, Sadatomo Ai, Kaneko Yuki, Kono Yoshihiko, Matsubara Daisuke, Horie Hisanaga, Lefor Alan Kawarai, Sata Naohiro	4. 巻 53
2. 論文標題 Duodenal gastrointestinal stromal tumors appear similar to pancreatic neuroendocrine tumors: A case report	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Surgery Case Reports	6. 最初と最後の頁 358 ~ 361
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijscr.2018.11.011	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 Hayase Tomomi, Matsubara Daisuke, Maeda Kosaku, Aihara Toshinori, Morimoto Akira	4. 巻 60
2. 論文標題 Pediatric ovarian dysgerminoma with highly elevated serum neuron-specific enolase	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Pediatrics International	6. 最初と最後の頁 982 ~ 983
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ped.13676	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 Amano Yusuke, Matsubara Daisuke, Yoshimoto Taichiro, Tamura Tomoko, Nishino Hiroshi, Mori Yoshiyuki, Niki Toshiro	4. 巻 68
2. 論文標題 Expression of protein arginine methyltransferase-5 in oral squamous cell carcinoma and its significance in epithelial-to-mesenchymal transition	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Pathology International	6. 最初と最後の頁 359 ~ 366
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pin.12666	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 Ikenoue Tsuneo, Terakado Yumi, Zhu Chi, Liu Xun, Ohsugi Tomoyuki, Matsubara Daisuke, Fujii Tomoki, Kakuta Shigeru, Kubo Sachiko, Shibata Takuma, Yamaguchi Kiyoshi, Iwakura Yoichiro, Furukawa Yoichi	4. 巻 8
2. 論文標題 Establishment and analysis of a novel mouse line carrying a conditional knockin allele of a cancer-specific FBXW7 mutation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1 ~ 9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-19769-1	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 Takeshi Ito Atsuko Nakamura Ichidai Tanaka Yumi Tsuboi Teppei Morikawa Jun Nakajima Daiya Takai Masashi Fukayama Yoshitaka Sekido Toshiro Niki Daisuke Matsubara (Corresponding author) Yoshinori Murakami	4. 巻 in press
2. 論文標題 CADM1 associates with Hippo pathway core kinases; membranous coexpression of CADM1 & LATS2 in lung tumors predicts good prognosis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14040	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 Amano Y, Matsubara D, Yoshimoto T, Tamura T, Nishino H, Mori Y, Niki T	4. 巻 Mar 30
2. 論文標題 Expression of protein arginine methyltransferase-5 in oral squamous cell carcinoma and its significance in epithelial-to-mesenchymal transition.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Pathol int	6. 最初と最後の頁 1-8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pin.12666.	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 Saito S, Yan C, Fukuda H, Hosoya Y, Matsumoto S, Matsubara D, Kitayama J, Lefor AK, Sata N.	4. 巻 44
2. 論文標題 Synchronous gastric leiomyoma and intramuscular abdominal wall granular cell tumor with similar imaging features: A case report.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Int J Surg Case Rep	6. 最初と最後の頁 207-211
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijscr.2018.03.001.	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 Ikenoue T, Terakado Y, Zhu C, Liu X, Ohsugi T, Matsubara D, Fujii T, Kakuta S, Kubo S, Shibata T, Yamaguchi K, Iwakura Y, Furukawa Y.	4. 巻 8
2. 論文標題 Establishment and analysis of a novel mouse line carrying a conditional knockin allele of a cancer-specific FBXW7 mutation.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 2021
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-19769-1.	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 Sakuma Y, Sata N, Endo K, Yasuda Y, Yokota S, Hosoya Y, Shimizu A, Fujii H, Matsubara D, Fukushima N, Asakawa S, Shimada YK, Lefor CK, Lefor AK.	4. 巻 41
2. 論文標題 An isolated metachronous metastasis to the adrenal gland from a pancreatic neuroendocrine tumor: A case report.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Int J Surg Case Rep	6. 最初と最後の頁 169-173
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijscr.2017.10.017.	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 Nakano T, Kanai Y, Amano Y, Yoshimoto T, Matsubara D, Shibano T, Tamura T, Oguni S, Katashiba S, Ito T, Murakami Y, Fukayama M, Murakami T, Endo S, Niki T.	4. 巻 12
2. 論文標題 Establishment of highly metastatic KRAS mutant lung cancer cell sublines in long-term three-dimensional low attachment cultures.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Plos One	6. 最初と最後の頁 e0181342
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0181342.	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 Matsubara D, Soda M, Yoshimoto T, Amano Y, Sakuma Y, Yamato A, Ueno T, Kojima S, Shibano T, Hosono Y, Kawazu M, Yamashita Y, Endo S, Hagiwara K, Fukayama M, Takahashi T, Mano H, Niki T.	4. 巻 108
2. 論文標題 Inactivating mutations and hypermethylation of the NKX2-1/TTF-1 gene in non-terminal respiratory unit-type lung adenocarcinomas.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cancer Sci	6. 最初と最後の頁 1888-1896
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13313.	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 Ito A, Yamazaki Y, Sasano H, Matsubara D, Fukushima N, Tamba M, Tabata K, Ashizawa K, Takei A, Koizumi M, Sakuma Y, Sata N, Oshiro H.	4. 巻 67
2. 論文標題 A case of primary aldosteronism caused by unilateral multiple adrenocortical micronodules presenting as muscle cramps at rest: The importance of functional histopathology for identifying a culprit lesion.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Pathol Int	6. 最初と最後の頁 214-221
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pin.12521.	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 Nguyen TB, Sakata-Yanagimoto M, Asabe Y, Matsubara D, Kano J, Yoshida K, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Izutsu K, Nakamura N, Takeuchi K, Miyoshi H, Ohshima K, Minowa T, Ogawa S, Noguchi M, Chiba S.	4. 巻 7
2. 論文標題 Identification of cell-type-specific mutations in nodal T-cell lymphomas.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Blood Cancer J	6. 最初と最後の頁 e516
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/bcj.2016.122.	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 Sakuma Y, Yasuda Y, Sata N, Hosoya Y, Shimizu A, Fujii H, Matsubara D, Fukushima N, Miki A, Maeno M, Lefor AK.	4. 巻 17
2. 論文標題 Pancreatic neuroendocrine tumor with metastasis to the spleen: a case report.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 BMC Cancer	6. 最初と最後の頁 37
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12885-016-3020-8.	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 該当する

1. 著者名 Tsukui H, Koinuma K, Morimoto M, Horie H, Lefor AK, Kagaya Y, Takahashi H, Yano T, Matsubara D, Yamamoto H, Sata N.	4. 巻 10
2. 論文標題 Crohn's disease presenting as a ceco-urachal fistula.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Clin J Gastroenterol	6. 最初と最後の頁 32-36
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12328-016-0691-2.	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 Tominaga K, Shimamura T, Kimura N, Murayama T, Matsubara D, Kanauchi H, Niida A, Shimizu S, Nishioka K, Tsuji EI, Yano M, Sugano S, Shimono Y, Ishii H, Saya H, Mori M, Akashi K, Tada KI, Ogawa T, Tojo A, Miyano S, Gotoh N.	4. 巻 36
2. 論文標題 Addiction to the IGF2-ID1-IGF2 circuit for maintenance of the breast cancer stem-like cells.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Oncogene	6. 最初と最後の頁 1276-1286
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/onc.2016.293.	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 松原大祐	4. 巻 35
2. 論文標題 胸部の原発不明がんの鑑別	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 病理と臨床	6. 最初と最後の頁 152-159
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 無
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 Nguyen TB, Sakata-Yanagimoto M, Asabe Y, Matsubara D, Kano J, Yoshida K, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Izutsu K, Nakamura N, Takeuchi K, Miyoshi H, Ohshima K, Minowa T, Ogawa S, Noguchi M, Chiba S.	4. 巻 17
2. 論文標題 Identification of cell-type-specific mutations in nodal T-cell lymphomas.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Blood Cancer J	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) 10.1038/bcj.2016.122	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 Ito T, Matsubara D, Tanaka I, Makiya K, Tanei ZI, Kumagai Y, Shiu SJ, Nakaoka HJ, Ishikawa S, Isagawa T, Morikawa T, Shinozaki-Ushiku A, Goto Y, Nakano T, Tsuchiya T, Tsubochi H, Komura D, Aburatani H, Dobashi Y, Nakajima J, Endo S, Fukayama M, Sekido Y, Niki T, Murakami Y.	4. 巻 107
2. 論文標題 Loss of YAP1 defines neuroendocrine differentiation of lung tumors.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Cancer Sci	6. 最初と最後の頁 1527-1538
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13013	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 Tominaga K, Shimamura T, Kimura N, Murayama T, Matsubara D, Kanauchi H, Niida A, Shimizu S, Nishioka K, Tsuji EI, Yano M, Sugano S, Shimono Y, Ishii H, Saya H, Mori M, Akashi K, Tada KI, Ogawa T, Tojo A, Miyano S, Gotoh N.	4. 巻 36
2. 論文標題 Addiction to the IGF2-ID1-IGF2 circuit for maintenance of the breast cancer stem-like cells.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Oncogene	6. 最初と最後の頁 1276-1286
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/onc.2016.293	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 Maruzuru Y, Koyanagi N, Takemura N, Uematsu S, Matsubara D, Suzuki Y, Arie J, Kato A, Kawaguchi Y.	4. 巻 90
2. 論文標題 p53 Is a Host Cell Regulator during Herpes Simplex Encephalitis.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 J Virol	6. 最初と最後の頁 6738-45
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/JVI.00846-16	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 Ikenoue T, Terakado Y, Nakagawa H, Hikiba Y, Fujii T, Matsubara D, Noguchi R, Zhu C, Yamamoto K, Kudo Y, Asaoka Y, Yamaguchi K, Ijichi H, Tateishi K, Fukushima N, Maeda S, Koike K, Furukawa Y.	4. 巻 6:23899
2. 論文標題 A novel mouse model of intrahepatic cholangiocarcinoma induced by liver-specific Kras activation and Pten deletion.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Sci Rep	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) 10.1038/srep23899	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 Tsukui H, Koinuma K, Morimoto M, Horie H, Lefor AK, Kagaya Y, Takahashi H, Yano T, Matsubara D, Yamamoto H, Sata N.	4. 巻 10
2. 論文標題 Crohn's disease presenting as a ceco-urachal fistula.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Clin J Gastroenterol	6. 最初と最後の頁 32-36
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12328-016-0691-2	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 Sakuma Y, Yasuda Y, Sata N, Hosoya Y, Shimizu A, Fujii H, Matsubara D, Fukushima N, Miki A, Maeno M, Lefor AK.	4. 巻 17
2. 論文標題 Pancreatic neuroendocrine tumor with metastasis to the spleen: a case report.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 BMC Cancer	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) 10.1186/s12885-016-3020-8	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 松原 大祐	4. 巻 35
2. 論文標題 胸部の原発不明癌の鑑別	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 病理と臨床	6. 最初と最後の頁 152-159
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) -	査読の有無 無
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8件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 松原 大祐
2. 発表標題 TFF-1 as a potential molecular target for non-TRU type lung adenocarcinoma
3. 学会等名 第107回日本病理学会総会 札幌
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Daisuke Matsubara
2. 発表標題 Reciprocal expressions of TTF-1 and TTF-1 in lung adenocarcinomas.
3. 学会等名 AACR Annual Meeting 2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松原 大祐
2. 発表標題 ドライバー変異に依存しない肺腺癌における細胞分化と分子異常の研究 (A演説)
3. 学会等名 第64回日本病理学会学術総会、呉
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Matsubara D
2. 発表標題 Reciprocal expressions of TTF-1 and TTF-1 in lung adenocarcinomas
3. 学会等名 .AACR Annual Meeting 2018 in Chicago
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Matsubara D
2. 発表標題 Knockdown of BRM Causes Epithelial-Mesenchymal Transition in Lung Adenocarcinoma Cell Line H1975
3. 学会等名 IASLC 18th World Conference on Lung Cancer in Yokohama
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 松原 大祐
2. 発表標題 高悪性度神経内分泌腫瘍におけるYAP1 の欠失は、神経内分泌分化と薬剤感受性を決定づける
3. 学会等名 第57回 日本肺癌学会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 松原 大祐
2. 発表標題 形態学的アプローチに基づくNon-TRU type 肺腺癌の解析：TTF-1 とTTF-1 の相互排他的な関係性について
3. 学会等名 第57回 日本肺癌学会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 松原 大祐
2. 発表標題 Inactivating mutations of the NKX2-1 gene in non-TRU-type lung cancer: identification through histology-driven approach
3. 学会等名 第75回 日本癌学会学術総会
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

自治医科大学 病理学講座 統合病理学部門 ホームページ http://www.jichi.ac.jp/pathol/ 自治医大統合病理学部門 http://www.jichi.ac.jp/pathol/ 自治医科大学病理学講座統合病理学部門ホームページ http://www.jichi.ac.jp/pathol/

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