

令和 6 年 10 月 2 日現在

機関番号：32666
研究種目：国際共同研究加速基金（国際共同研究強化）
研究期間：2018～2023
課題番号：17KK0177
研究課題名（和文）4遺伝子シグネチャーによる 早期肺腺癌の再発予測システムの構築 国際共同試験

研究課題名（英文）Development of a system for predicting recurrence of stage I lung adenocarcinoma using a 4 gene signature International Collaborative Trial

研究代表者
野呂 林太郎（Rintaro, Noro）

日本医科大学・医学部・非常勤講師

研究者番号：50366738
交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 9,200,000円
渡航期間： 1ヶ月

研究成果の概要（和文）：本研究は人種を超えた、早期肺がんバイオマーカーの開発と臨床応用が目的である。術後化学療法が必要な再発高危険群を予測するために、4遺伝子シグネチャー及びACTN4遺伝子増幅の予測システムを構築した。一方で、EGFR遺伝子変異の有無、間質性肺炎合併肺がんに関しては、早期がんにおいても予後が異なるため、別解析を行い、前者は、ACTN4遺伝子増幅及び蛋白発現が予測因子であり、後者はCADM1、SPC25遺伝子が重要因子である。後者患者の血清エクソソーム研究から重要なmiR204及びサイトカインを同定した。今後臨床応用していきたい。

研究成果の学術的意義や社会的意義
我々の早期肺がん再発予測システムを構築することにより、術後化学療法などの不必要な追加治療を避けることは、医療経済上や安全性を担保でき、早期肺がんの効果的な予後の向上に寄与できると思われる。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study is to develop biomarkers for early-stage lung cancer that transcend race and apply them to clinical applications. In order to predict the highrisk relapse group requiring postoperative chemotherapy, we developed a prediction system for 4-gene signatures and ACTN4 gene amplification. On the other hand, the presence or absence of EGFR gene mutations and interstitial pneumonia-complicated lung cancer have different prognosis even in early-stage cancers, so separate analyses are performed, and in the former case, ACTN4 gene amplification and protein expression are predictors, and in the latter, CADM1 and SPC25 genes are important factors. Serum exosome studies of the latter patients identified important miR204 and cytokines. We would like to apply it clinically in the future.

研究分野：呼吸器腫瘍学

キーワード：肺がん再発予防 4 遺伝子シグネチャー ACTN4遺伝子増幅 間質性肺炎合併肺がん EGFR遺伝子変異

1. 研究開始当初の背景

予後不良と言われている肺がんでさえ、近年の画像診断の進歩により、根治可能な 1 期肺癌の検出が可能になり、手術療法への期待は高まっている。しかしながら 1 期であっても根治手術後未だ 30%は再発する。よって術後化学療法の必要性が問われているが、国内外でもその有用性に関してはコンセンサスが得られていない。よって 1 期の術後化学療法が必要な予後不良患者(再発高危険群)と不必要な予後良好患者(再発低危険群)を選択する必要がある。本研究は、1 期肺癌における再発予測マーカーを構築し、さらに術後化学療法が必要な予後不良患者と不必要な予後良好患者を選択する治療選択マーカーを構築することを目的とした。学習セットおよびバリデーションセットの検体を用いて 4 遺伝子シグネチャー(Cancer Res. 2013 Jul 1;73(13):3821-32)(Lung Cancer. 2018 Aug;122:151-159.)(J Thorac Oncol. 2015 Jul;10(7):1037-48.)および病理学的バイオマーカーを用いて再発危険群および経過観察群を選択する。

2. 研究の目的

米国だけでなく本邦の検体を用いて人種を超えた普遍的な再発予測マーカーの確立診断予測キットの開発を行い、効果的な術後治療を行い、早期肺がん予後の向上及び不必要な治療を軽減し副作用の軽減及び医療費削減に寄与できることを目的とする。

3. 研究の方法

本研究は人種を超えた、早期肺がんバイオマーカーの開発と臨床応用が目的である。過去に留学し 4 遺伝子シグネチャーの再発予測システムを構築した NIH/LHC Harriss CC 博士及びその同僚の Hien Dang 博士と共同研究を行う予定であった。Covid pandemic の影響で研究協力期間への渡航が許可されていなかったのであるが、web で研究協力機関である Hien 博士と交信していながら、バイオマーカー研究を進めていた。4 遺伝子シグネチャーは本邦の検体での研究予定ではあったが、渡米できなかったことにより、米国での 4 遺伝子シグネチャー研究のノウハウを習得することができなかった。一方で NCI で私自身が行った早期扁平上皮癌研究では ACTN4 遺伝子発現が再発に寄与することが同定され(J Thorac Oncol. 2017 Jan;12(1):65-76.)、肺がんの GEO data set でも 4 遺伝子シグネチャーに加え、ACTN4 遺伝子高発現も 4 遺伝子に加え相乗的に再発予測できることが証明された。この結果により、新型コロナウイルス感染終了後の渡米を考慮し、共同研究者の Hien 博士と web で米国検体の共有などの web 会議を重ねた。また本邦での肺がんガイドラインの変更に伴い EGFR 遺伝子変異を持つ早期肺がんの術後化学療法の意味合いや本邦特有の肺合併症(間質性肺炎合併肺がん)の治療ガイドライン踏まえ肺合併症を持たない早期肺がん、EGFR 陽性肺がん、間質性肺炎合併肺がんに分けてバイオマーカー研究を行うことを計画した。

1. 肺がん 1140 例の術後化学療法の有無のある検体を用いて ACTN4 遺伝子増幅解析(Cancers (Basel). 2022 Sep 7;14(18):4363.)(Ann Oncol. 2013 Oct;24(10):2594-2600.)(Biomark Med. 2017 Sep;11(9):721-731.)を施行。その結果を用いて米国/日本の検体で 4 遺伝子シグネチャー+ACTN4 遺伝子増幅の再発予測システムを構築し、化学療法の必要な高危険群患者の選別を行い予後の改善に貢献する。
2. EGFR 遺伝子肺がんにおける ACTN4 遺伝子増幅及びタンパク発現患者の EGFR チロシナーゼ阻害薬 (Osimertinib)の術後化学療法の上乗せが必要な再発危険群を同定できるか？同時に EGFR チロシナーゼ阻害薬の耐性メカニズムの研究を施行し、耐性因子及び ACTN4 蛋白が耐性化に関わるかを解析する。
3. 間質性肺炎合併肺がん患者の術後化学療法はリスクが高いため ACTN4 蛋白や 4 遺伝子シグネチャーに加え新しい再発予測場御マーカーを構築することが必要であり、肺がん手術サンプルを用いて遺伝子発現解析およびタンパク発現解析を施行する。

4. 研究成果

1. 肺がん 1140 例の術後化学療法の有無のある検体を用いて ACTN4 遺伝子増幅解析を施行し、ACTN4 遺伝子増幅が 65 歳以上の肺がん患者で有意に術後化学療法群で再発期間が短いことにより ACTN4 活性の再発予測及び術後化学療法のメリットのある再発リスクの患者の選別が可能であった(Cancer Sci. 2022 Mar;113(3):1002-1009)。これにより米国の検体を用いて 4 遺伝子シグネチャー+ACTN4 遺伝子増幅、タンパク発現の解析を考慮したい。
2. 本邦での EGFR 遺伝子変異陽性 63 例にのぼる進行肺がんの生検検体を用いて IPTW 法では ACTN4 タンパク発現を解析した。Osimertinib 投与した 63 例のうち、ACTN4 タンパク発現陽性は陰性に比べ優位に再発までの期間(PFS)及び生存期間が短く、現在同検体を用いて FISH による遺伝子増幅(ACTN4/CEP17 2)を解析中である。また EGFR 遺伝子変異を有する細胞株を用いて Osimertinib 耐性株を樹立し、リン酸化 proteome array 及び pathway 解析を行い、SRC/FAK signal の活性化が耐性に関わることを見出しその inhibitor により耐性後の二次治療の新しい治療法が模索できた。EGFR 遺伝子変異陽性で薬物治療されている米国/日本の手術検体を用いて ACTN4/FAK/SRC の発現解析と臨床 outcome の解析を計画中である。
3. 間質性肺炎合併肺がん患者及び背景肺が正常な肺がん患者の検体の背景肺/腫瘍部から DNA/RNA/タンパクを抽出した。エクソームシーケンスにて SPC25/CADM1 遺伝子変異が間質性肺

炎合併肺がんの腫瘍部/間質性肺炎である背景肺で特異的に認められともに遺伝子発現/RNA 発現/ELISA によるタンパク発現で高発現を認め間質性肺炎合併肺がんの発がんやがんの浸潤に関わることが推測された。間質性肺炎合併肺がんは背景肺が正常な肺がん術後再発までの期間(DFS)が短く、また CADM1 低発現、SPC25 高発現は予後不良であった(JTO Clin Res Rep. 2021 Sep 24;2(11):100232)。また間質性肺炎合併肺がんの化学療法を選択薬であるパクリタキセルの感受性因子であった。一方で間質性肺炎合併肺がんからの患者血清からエクソソームを抽出してマイクロ RNA 抽出後アレイ解析を施行した。間質性肺炎に特異的な miR RNA が同定されそれに左右される特異的なサイトカインが同定され現在論文投稿準備中である。今後米国検体でも発現解析を施行したい。

以上結果をもとに人種の異なる患者検体を用いてさらなる普遍的な万能なバイオマーカーを構築したい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計23件（うち査読付論文 23件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 17件）

1. 著者名 Tozuka T, Noro R, Seike M, Honda K.	4. 巻 14(18)
2. 論文標題 Benefits from Adjuvant Chemotherapy in Patients with Resected Non-Small Cell Lung Cancer: Possibility of Stratification by Gene Amplification of ACTN4 According to Evaluation of Metastatic Ability	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 4363
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 オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Takano N, Seike M, Sugano T, Matsuda K, Hisakane K, Yoshikawa A, Nakamichi S, Noro R, Gemma A.	4. 巻 42(2)
2. 論文標題 A Novel Molecular Target in EGFR-mutant Lung Cancer Treated With the Combination of Osimertinib and Pemetrexed	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Anticancer Res	6. 最初と最後の頁 709-722
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 Omori M, Noro R, Seike M, Matsuda K, Hirao M, Fukuizumi A, Takano N, Miyanaga A, Gemma A.	4. 巻 13(15)
2. 論文標題 Inhibitors of ABCB1 and ABCG2 overcame resistance to topoisomerase inhibitors in small cell lung cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Thorac Cancer	6. 最初と最後の頁 2142-2151
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 オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Noro R, Honda K, Nagashima K, Motoi N, Kunugi S, Matsubayashi J, Takeuchi S, Shiraishi H, Okano T, Kashiro A, Meng X, Yoshida Y, Watanabe S, Usuda J, Inoue T, Wilber H, Ikeda N, Seike M, Gemma A, Kubota K.	4. 巻 113(3)
2. 論文標題 Alpha-actinin-4 (ACTN4) gene amplification is a predictive biomarker for adjuvant chemotherapy with tegafur/uracil in stage I lung adenocarcinomas	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Sci	6. 最初と最後の頁 1002-1009
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 オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Noro Rintaro, Honda Kazufumi, Nagashima Kengo, Motoi Noriko, Kunugi Shinobu, Matsubayashi Jun, Takeuchi Susumu, Shiraishi Hideaki, Okano Tetsuya, Kashiro Ayumi, Meng Xue, Yoshida Yukihiro, Watanabe Shunichi, Usuda Jitsuo, Inoue Tatsuya, Wilber Huang, Ikeda Norihiko, Seike Masahiro, Gemma Akihiko, Kubota Kaoru	4. 巻 113
2. 論文標題 <i>Alpha actinin 4 (ACTN4)</i> gene amplification is a predictive biomarker for adjuvant chemotherapy with tegafur/uracil in stage I lung adenocarcinomas	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 1002 ~ 1009
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15228	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 HISAKANE KAKERU, SEIKE MASAHIRO, SUGANO TEPPEI, MATSUDA KUNIKO, KUNUGI SHINOBU, NAKAMICHI SHINJI, MATSUMOTO MASARU, MIYANAGA AKIHIKO, NORO RINTARO, MINEGISHI YUJI, KUBOTA KAORU, GEMMA AKIHIKO	4. 巻 41
2. 論文標題 PD-L1 Expression Status Predicting Survival in Pulmonary Pleomorphic Carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 2501 ~ 2509
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.15028	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 Fukuizumi Aya, Noro Rintaro, Seike Masahiro, Miyanaga Akihiko, Minegishi Yuji, Omori Miwako, Hirao Mamiko, Matsuda Kuniko, Kunugi Shinobu, Nishiwaki Kazutaka, Morimoto Masahiro, Motohashi Haruka, Ohwada Hayato, Usuda Jitsuo, Gemma Akihiko	4. 巻 2
2. 論文標題 CADM1 and SPC25 Gene Mutations in Lung Cancer Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 JTO Clinical and Research Reports	6. 最初と最後の頁 100232 ~ 100232
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jtocrr.2021.100232	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 Takahashi Satoshi, Noro Rintaro, Seike Masahiro, Zeng Chao, Matsumoto Masaru, Yoshikawa Akiko, Nakamichi Shinji, Sugano Tepei, Hirao Mariko, Matsuda Kuniko, Hamada Michiaki, Gemma Akihiko	4. 巻 22
2. 論文標題 Long Non-Coding RNA CRNDE Is Involved in Resistance to EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor in EGFR-Mutant Lung Cancer via eIF4A3/MUC1/EGFR Signaling	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 4005 ~ 4005
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22084005	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 Rintaro Noro, Kunihiko Kobayashi, Jiro Usuki, Makiko Yomota, Masaru Nishitsuji, Tsuneo Shimokawa, Masahiro Ando, Mitsunori Hino, Koichi Hagiwara, Akihiko Miyanaga, Masahiro Seike, Kaoru Kubota, Akihiko Gemma	4. 巻 11(7)
2. 論文標題 Bevacizumab plus chemotherapy in nonsquamous non-small cell lung cancer patients with malignant pleural effusion uncontrolled by tube drainage or pleurodesis: A phase II study North East Japan Study group trial NEJ013B.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Thoracic cancer	6. 最初と最後の頁 1876 - 1884
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1759-7714.13472.	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 Teppei Sugano, Masahiro Seike, Yoshinobu Saito, Takeru Kashiwada, Yasuhiro Terasaki, Natsuki Takano, Kakeru Hisakane, Satoshi Takahashi, Toru Tanaka, Susumu Takeuchi, Akihiko Miyanaga, Yuji Minegishi, Rintaro Noro, Kaoru Kubota, Akihiko Gemma	4. 巻 11(4)
2. 論文標題 Immune checkpoint inhibitor-associated interstitial lung diseases correlate with better prognosis in patients with advanced non-small-cell lung cancer.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Thoracic cancer 2020年4月	6. 最初と最後の頁 1052 - 1060
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1759-7714.13364.	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 Satoshi Takahashi, Rintaro Noro, Masahiro Seike, Chao Zeng, Masaru Matsumoto, Akiko Yoshikawa Shinji Nakamichi, Teppei Sugano, Mariko Hirao, Kuniko Matsuda, Michiaki Hamada Akihiko Gemma	4. 巻 22(8)
2. 論文標題 Long Non-Coding RNA CRNDE Is Involved in Resistance to EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor in EGFR-Mutant Lung Cancer via eIF4A3/MUC1/EGFR Signaling	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 4005
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hisakane, Kakeru, Seike, Masahiro, Sugano Teppei, Yoshikawa, Akiko, Matsuda, Kuniko, ,Takano, Natuski, Takahashi, Satoshi, Noro, Rintaro, Gemma, Akihiko	4. 巻 in press
2. 論文標題 Exosome-derived miR 210 involved in resistance to osimertinib and epithelial mesenchymal transition in EGFR-mutant non-small cell lung cancer cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Thoracic cancer	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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sugano T, Seike M, Saito Y, Kashiwada T, Terasaki Y, Takano N, Hisakane K, Takahashi S, Tanaka T, Takeuchi S, Miyanaga A, Minegishi Y, Noro R, Kubota K, Gemma A.	4. 巻 11
2. 論文標題 Immune checkpoint inhibitor-associated interstitial lung diseases correlate with better prognosis in patients with advanced non-small-cell lung cancer.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Thorac Cancer	6. 最初と最後の頁 1052-1060
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Fukuizumi A, Minegishi Y, Omori M, Atsumi K, Takano N, Hisakane K, Takahashi S, Kobayashi K, Sugano T, Takeuchi S, Noro R, Seike M, Kubota K, Azuma A, Gemma A.	4. 巻 12
2. 論文標題 Weekly paclitaxel in combination with carboplatin for advanced non-small-cell lung cancer complicated by idiopathic interstitial pneumonias: a single-arm phase II study.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int J Clin Oncol	6. 最初と最後の頁 1543-1548
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 NAKAYAMA KOJI, SEIKE MASAHIRO, NORO RINTARO, TAKEUCHI SUSUMU, MATSUDA KUNIKO, KUNUGI SHINOBU, KUBOTA KAORU, GEMMA AKIHIKO	4. 巻 39
2. 論文標題 Tenascin XB Is a Novel Diagnostic Marker for Malignant Mesothelioma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 627 ~ 633
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.13156	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 Kashiwada Takeru, Saito Yoshinobu, Terasaki Yasuhiro, Hisakane Kakeru, Takeuchi Susumu, Sugano Teppei, Miyanaga Akihiko, Noro Rintaro, Minegishi Yuji, Seike Masahiro, Kubota Kaoru, Gemma Akihiko	4. 巻 49
2. 論文標題 Interstitial lung disease associated with nanoparticle albumin-bound paclitaxel treatment in patients with lung cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 165 ~ 173
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jjco/hyy180	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 Tozuka Takehiro, Sugano Teppei, Noro Rintaro, Takano Natsuki, Hisakane Kakeru, Takahashi Satoshi, Tanaka Toru, Kashiwada Takeru, Takeuchi Susumu, Kunugi Shinobu, Minegishi Yuji, Saito Yoshinobu, Kubota Kaoru, Seike Masahiro, Gemma Akihiko	4. 巻 2018
2. 論文標題 Pembrolizumab-induced agranulocytosis in a pulmonary pleomorphic carcinoma patient who developed interstitial lung disease and ocular myasthenia gravis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oxford Medical Case Reports	6. 最初と最後の頁 94
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/omcr/omy094	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 Takahashi Akiko, Seike Masahiro, Chiba Mika, Takahashi Satoshi, Nakamichi Shinji, Matsumoto Masaru, Takeuchi Susumu, Minegishi Yuji, Noro Rintaro, Kunugi Shinobu, Kubota Kaoru, Gemma Akihiko	4. 巻 8
2. 論文標題 Ankyrin Repeat Domain 1 Overexpression is Associated with Common Resistance to Afatinib and Osimertinib in EGFR-mutant Lung Cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 14896
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-33190-8	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 -

1. 著者名 Sugano Teppei, Seike Masahiro, Noro Rintaro, Kaburaki Syota, Tozuka Takehiro, Takahashi Akihiko, Takano Natsuki, Tanaka Toru, Kashiwada Takeru, Takeuchi Susumu, Minegishi Yuji, Saito Yoshinobu, Kubota Kaoru, Terasaki Yasuhiro, Gemma Akihiko	4. 巻 Volume 11
2. 論文標題 A case of interstitial lung disease with alveolar hemorrhage induced by pembrolizumab	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 OncoTargets and Therapy	6. 最初と最後の頁 5879 ~ 5883
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2147/OTT.S169321	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 Tozuka Takehiro, Seike Masahiro, Minegishi Yuji, Kitagawa Shingo, Kato Tomomi, Takano Natsuki, Hisakane Kakeru, Takahashi Satoshi, Kobayashi Kenichi, Kashiwada Takeru, Sugano Teppei, Takeuchi Susumu, Kunugi Shinobu, Noro Rintaro, Saito Yoshinobu, Kubota Kaoru, Gemma Akihiko	4. 巻 Volume 11
2. 論文標題 Pembrolizumab and salvage chemotherapy in EGFR T790M-positive non-small-cell lung cancer with high PD-L1 expression	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 OncoTargets and Therapy	6. 最初と最後の頁 5601 ~ 5605
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2147/OTT.S168598	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 Lissa Delphine, Ishigame Teruhide, Noro Rintaro, Tucker Marguerite J., Bliskovsky Valery, Shema Steven, Beck Jessica A., Bowman Elise D., Harris Curtis C., Robles Ana I.	4. 巻 122
2. 論文標題 HOXA9 methylation and blood vessel invasion in FFPE tissues for prognostic stratification of stage I lung adenocarcinoma patients	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Lung Cancer	6. 最初と最後の頁 151 ~ 159
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.lungcan.2018.05.021	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 Tanaka Mayuri, Hoashi Toshihiko, Ichiyama Susumu, Noro Rintaro, Seike Masahiro, Kubota Kaoru, Gemma Akihiko, Funasaka Yoko, Saeki Hidehisa	4. 巻 60
2. 論文標題 Eczematous reactions mimicking psoriasiform dermatitis induced by nivolumab for advanced lung cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Australasian Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 e67 ~ e68
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ajd.12868	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 K, Seike M, Zou F, Noro R, Chiba M, Ishikawa A, Kunugi S, Kubota K, Gemma A.	4. 巻 38
2. 論文標題 Prognostic Significance of NSCLC and Response to EGFR-TKIs of EGFR-Mutated NSCLC Based on PD-L1 Expression.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Anticancer Res.	6. 最初と最後の頁 753-762
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計11件 (うち招待講演 1件/うち国際学会 2件)

1. 発表者名 高橋 聡, 野呂 林太郎, 吉川 明子, 中道 真仁, 菅野 哲平, 松本 優, 武内 進, 平尾 真季子, 松田 久仁子, Zeng Chao, 浜田 道昭, 久保田 馨, 清家 正博, 弦間 昭彦
2. 発表標題 ドライバー遺伝子異常肺癌の薬剤耐性機序における長鎖ノンコーディングRNAの意義
3. 学会等名 日本呼吸器学会
4. 発表年 2020年 ~ 2021年

1. 発表者名 野呂林太郎
2. 発表標題 本院における免疫チェックポイント阻害剤によるirAE発現状況とICMTチームの役割
3. 学会等名 第58回日本癌治療学会学術集会 会長企画口演（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 福泉 彩， 野呂 林太郎， 宮永 晃彦， 功刀 しのぶ， 平尾 真季子， 松田 久仁子， 峯岸 裕司， 西脇 一尊， 森本 誠弘， 本橋 春香， 臼田 実男， 大和田 勇人， 久保田 馨， 清家 正博， 弦間 昭彦
2. 発表標題 肺癌・転移性腫瘍に対する新しい診断・治療法 間質性肺炎合併肺癌の分子メカニズムの解明と新規治療戦略の探索
3. 学会等名 第58回日本癌治療学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 清水理光， 宮永晃彦， 野呂林太郎， 久保田馨， 清家正博， 弦間昭彦
2. 発表標題 デジタルPCRによる肺癌に関するマイクロバイオームの探索
3. 学会等名 日本肺癌学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高野夏希， 清家正博， 菅野哲平， 中道真仁， 宮永晃彦， 野呂林太郎， 久保田馨， 弦間昭彦
2. 発表標題 EGFR遺伝子変異陽性肺癌細胞株におけるosimertinibとpemetrexedの併用効果と分子メカニズムの検討
3. 学会等名 日本肺癌学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大森美和子, 野呂林太郎, 松田久仁子, 平尾真季子, 清水理光, 高野夏希, 福泉彩, 久金翔, 恩田直美, 高橋聡, 中道真仁, 菅野哲平, 峯岸裕司, 久保田馨, 清家正博, 弦間昭彦
2. 発表標題 トボイソメラゼ阻害薬耐性小細胞肺癌に対するABCトランスポーター阻害薬の効果
3. 学会等名 日本肺癌学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大泉聡史, 大泉聡史, 高村圭, 高村圭, 原田敏之, 原田敏之, 立原素子, 立原素子, 森川直人, 森川直人, 本田亮一, 本田亮一, 渡部聡, 渡部聡, 朝尾哲彦, 朝尾哲彦, 國崎守, 國崎守, 福原達朗, 福原達朗, 野呂林太郎, 野呂林太郎, 菊地英毅, 菊地英毅, 津谷康大, 津谷康大, 天満紀之, 天満紀之, 小林国彦, 秋田弘俊
2. 発表標題 肺原発肉腫様癌における化学療法の有効性および安全性の検討(HOT1201/NEJ024)
3. 学会等名 日本肺癌学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 久金翔, 清家正博, 菅野哲平, 功刀しのぶ, 清水理光, 高野夏希, 大森美和子, 福泉彩, 恩田直美, 高橋聡, 中道真仁, 峯岸裕司, 野呂林太郎, 臼田実男, 久保田馨, 弦間昭彦
2. 発表標題 肺多形癌におけるPD-L1, MET, EMT関連分子の発現および予後に関する病理学的検討
3. 学会等名 日本肺癌学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 R. Noro, S. Igawa, A. Bessho, T. Hirose, S. Tsuneko, M. Nakashima, K. Minato, N. Seki, T. Tokito, T. Harada, S. Sasada, S. Miyamoto, Y. Tanaka, N. Furuya, T. Kaburagi, H. Hayashi, H. Iihara, K. Naoki, H. Okamoto, K. Kubota
2. 発表標題 A prospective, phase II trial of low-dose afatinib monotherapy for patients with EGFR, mutation-positive, non-small cell lung cancer (TORG1632)
3. 学会等名 EUROPEAN SOCIETY FOR MEDICAL ONCOLOGY 2020 Virtual (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 野呂林太郎、福泉彩、宮永晃彦、清家正博、弦間昭彦
2. 発表標題 間質性肺炎合併肺癌関連遺伝子プロファイルの解析
3. 学会等名 第五十七回 日本癌治療学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Noro R, Miyanaga A, Fukuizumi A, Seike M, Kubota K, Gemma A
2. 発表標題 Genomic profiling of lung cancer associated with idiopathic pulmonary fibrosis
3. 学会等名 AACR (国際学会)
4. 発表年 2018年～2019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
主たる渡航先の主たる海外共同研究者	ヒエン ダング (Hien Dang)	トーマスジェファーソン大学・J. Wallace Davis and Gail G. Davis Chair in Surgery・PI	

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
主たる渡航先の主たる海外共同研究者	ハリス カーティス (Harriss Curtis)	米国衛生研究所・LHC・PI	

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1件

国際研究集会 アメリカ癌学会	開催年 2018年～2019年
-------------------	--------------------

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			
米国	NIH			
米国	Thomas Jefferson University			