

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 9 月 2 日現在

機関番号：82402

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K07036

研究課題名(和文) がん免疫療法効果予測に資する病理学的指標の探索

研究課題名(英文) Study on pathological indicator to predict response of cancer immune therapy

研究代表者

元井 紀子 (Motoi, Noriko)

地方独立行政法人埼玉県立病院機構埼玉県立がんセンター(臨床腫瘍研究所)・病院 病理診断科・医長

研究者番号：70292878

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、がんの最適医療に必要な病理学的指標の確立である。肺癌病理組織検体を用いてICIに対する病理学的予測指標を探索、その意義を検討した。(1)肺癌では、病理形態学的な指標(MBM)がICI効果予測指標となることを見出した。デジタル画像の深層学習(DNN-MBM)は従来のPD-L1を超える治療効果予測性能を示した。(2)MBMは、遺伝子変異、TMB、PD-L1とは独立し、より予測能の高い指標であった。(3)非小細胞癌、小細胞癌では、がん微小環境での免疫細胞の状態が予後、ICIの治療効果と関連することを示した。肺癌MBMはICIの新規バイオマーカーとして有望であることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肺癌は、個別化医療が進み分子標的治療や免疫チェックポイント阻害剤(ICI)などの薬剤が開発され、患者に大きな恩恵をもたらしているものの、治療方針の最適化のためには、がんの個性を読み解き、適した治療を選択する指標(バイオマーカー)を確立する必要がある。ICIのバイオマーカーとしてはPD-L1が普及しているが、その性能は不十分で、より精度の高いバイオマーカーの探索と確立は喫緊の課題である。本研究では、従来のPD-L1よりも優れた予測性能があるバイオマーカーとして形態学的バイオマーカー(MBM)が提案できた。今後、がん医療への貢献が期待される成果である。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study is to establish the pathological indicators necessary for optimal medical care of cancer. We investigated for pathological predictive indicators for ICI using lung cancer pathological specimens and examined their significance. (1) In lung cancer, we found that the pathomorphological index (MBM) is an index for predicting the effect of ICI. Deep learning of digital images (DNN-MBM) showed better therapeutic effect prediction performance than conventional PD-L1. (2) MBM was an index with higher predictability, independent of gene mutation, TMB, and PD-L1. (3) In NSCLC and SCLC, it was shown that the state of immune cells in the cancer microenvironment is related to the prognosis and the therapeutic effect of ICI. MBM for lung cancer has been shown to be a promising new biomarker for ICI.

研究分野：人体病理学

キーワード：形態学的バイオマーカー デジタル病理学 免疫療法 バイオマーカー 治療効果予測 予後予測

## 1．研究開始当初の背景

肺癌をはじめとするがんでは分子標的治療、免疫チェックポイント阻害剤などの治療薬が開発されており、がんの性質により効果が異なる。すなわち、同じ薬剤でも効果が高い患者がいる一方で、治療効果に乏しい患者も存在する。がん診療の最適化には、効果のある薬物を選択するための指標(バイオマーカー)が求められている。分子標的治療のバイオマーカーは、標的遺伝子の変異・融合遺伝子であることが確立されているが、免疫チェックポイント阻害剤のバイオマーカーである PD-L1 はその予測性能が不十分である。より精度の高いバイオマーカーの確立が求められている。

## 2．研究の目的

がんの最適医療のために必要な病理学的指標の確立を目的として研究を行った。

がんの予後は、TNM 病期分類、病理組織分類のより既定されるところが大きいのが、治療法の進歩に伴い、より適切な治療選択のための層別化因子として遺伝子変異状態、免疫形質などのバイオマーカー評価が重要性を増している。

本研究では、バイオマーカーの確立が待たれている免疫チェックポイント阻害剤に注目し、肺癌を対象に、既存の PD-L1 免疫染色に加えるべき指標を探索し、より精度の高い予後予測に有用な検出手法の確立を目指す。臨床情報と紐づいた肺癌病理検体を用いて、治療有効群と無効群で、遺伝子変異状態、病理形態学的特徴、腫瘍浸潤免疫細胞、腫瘍細胞形質について比較検討を行い、最も予測精度の高い組み合わせを探索し、実臨床に応用可能な解析方法を確立する。

## 3．研究の方法

ICI 治療反応性予測に最適なバイオマーカーの探索：実臨床で用いられている PD-L1 発現の免疫染色による陽性率評価と、以下の項目を探索する。

(1) 腫瘍変異量：保存されている FFPE 検体を用いた NCC オンコパネルあるいは凍結検体を用いた WES を行う。NCC オンコパネルは次世代シーケンス技術を用いた網羅的遺伝子変異解析技術であり、平成 30 年度から先進医療 (B) として実臨床へ導入されている技術である。100 種類以上のがん関連遺伝子変異に加え、単位領域あたりの変異頻度、いわゆる腫瘍変異量 (Tumor mutation burden) を求めることができる。また、当センターに過去に蓄積された NGS 解析症例を用いて、(2) から (4) の項目との関連性を探索する。

(2) 腫瘍細胞の組織学的特徴：目視による形態変化の半定量的判定とデジタルデータ解析による自動認識による探索を行う。

(3) 免疫細胞の種類と浸潤の程度：CD4, 8, 20, 169, 204 などの免疫染色を用いて、浸潤細胞の種類と程度を検索する。浸潤の程度は、目視に加え、デジタル画像解析による定量化により評価する。

治療反応性による群別比較により、治療反応性予測因子の探索を行う。

諸因子の関連性と、診断精度の最も高いバイオマーカーの組み合わせを統計学的に明らかにし、特に、病理検体を用いる解析に応用可能な指標として、病理形態学的変化および免疫染色の最も精度高い組み合わせと、各因子の評価判定基準の確立を目指す。

## 4．研究成果

本研究では、ICI に対する病理学的予測指標を探索し、その意義を検討した。

(1) ICI 治療を受けた肺がんの病理検体の特徴を検討し、病理形態学的な指標(核異型度、炎症の程度)が予後予測指標となることを見出した。病理医の目視評価を客観化するために、HE 染色標本のデジタル画像を作成し、がん細胞の形態学的特徴量(MBM)を画像解析により定量化した。MBM は決定木法モデルで妥当な性能があり、症例を増やして深層学習(DNN)を行ったところ、DNN-MBM は従来のバイオマーカーである PD-L1 を超える治療効果および予後予測性能を示した。

(2) 生物学的意義を検討するために、がんの MBM と腫瘍浸潤免疫細胞(TIL)、ゲノム情報、臨床情報との関連性を統計学的に解析した。MBM は、遺伝子変異、TMB と中等度に関連、PD-L1 IHC と弱く関連した。MBM は全例で解析可能であり、TMB、PDL1 と比して解析成功率が高く、より多くの症例で指標を提供できることが示唆された。

(3) 非小細胞癌、小細胞癌の免疫染色による TIL 検討の結果、CD8 陽性 T リンパ球の腫瘍内への浸潤は予後、ICI の治療効果との関連が明らかとなった。

以上より、非小細胞肺癌では、腫瘍組織の病理学的特徴は、客観的に抽出可能な因子であり、PD-L1 とは独立しており、実臨床に応用可能な新規バイオマーカーとして有望といえる。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計32件（うち査読付論文 32件／うち国際共著 3件／うちオープンアクセス 12件）

1. 著者名 Ueda S, Yamashita S, Watanabe S-i, Wakabayashi M, Motoi N, Noguchi M, Sekine S, Sato Y, Ushijima T.	4. 巻 -
2. 論文標題 Influence of degree of DNA degradation in formalin-fixed and paraffin-embedded tissue samples on accuracy of genome-wide DNA methylation analysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Epigenomics	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） 10.2217/epi-2020-0431	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 Watanabe S, Goto Y, Yasuda H, Kohno T, Motoi N, Ohe Y, Nishikawa H, Kobayashi SS, Kuwano K, Togashi Y.	4. 巻 12
2. 論文標題 HSP90 inhibition overcomes EGFR amplification-induced resistance to third-generation EGFR-TKIs	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Thoracic Cancer	6. 最初と最後の頁 631-42
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/1759-7714.13839	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 T, Umeguchi H, Tateishi A, Yoshida T, Motoi N, Ohe Y.	4. 巻 151
2. 論文標題 Disease flare of leptomeningeal metastases without radiological and cytological findings after the discontinuation of osimertinib	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Lung Cancer	6. 最初と最後の頁 p1-4
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.lungcan.2020.11.010	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 Ota M, Nakatani Y, Nakajima T, Hiroshima K, Motoi N, Yoshino I, Ikeda J-i.	4. 巻 78
2. 論文標題 Pulmonary microinvasive small cell carcinoma with extensive in situ component identified after photodynamic therapy for 嚔squamous cell carcinoma in situ嚔: A case report	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Histopathology	6. 最初と最後の頁 912-6
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/his.14308	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 Arakawa A, Ichikawa H, Kubo T, Motoi N, Kumamoto T, Nakajima M, Yonemori K, Noguchi E, Sunami K, Shiraishi K, Kakishima H, Yoshida H, Hishiki T, Kawakubo N, Kuroda T, Kiyokawa T, Yamada K, Yanaihara N, et al, and Kohno T, Ogawa C.	4. 巻 384
2. 論文標題 Vaginal Transmission of Cancer from Mothers with Cervical Cancer to Infants	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 New England Journal of Medicine	6. 最初と最後の頁 42-50
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1056/NEJMoa2030391	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 Takeyasu Y, Yoshida T, Shibaki R, Matsumoto Y, Goto Y, Kanda S, Horinouchi H, Yamamoto N, Motoi N, Ohe Y.	4. 巻 -
2. 論文標題 Differential Efficacy of Pembrolizumab According to Metastatic Sites in Patients With PD-L1 Strongly Positive (TPS $\geq$ 50%) NSCLC	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clin Lung 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) 10.1016/j.clcc.2020.10.002	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 Shirasawa M, Yoshida T, Matsumoto Y, Shinno Y, Okuma Y, Goto Y, Horinouchi H, Yamamoto N, Watanabe S-i, Ohe Y, Motoi N.	4. 巻 140
2. 論文標題 Impact of chemoradiotherapy (CRT) on immune-related tumor microenvironment and efficacy of anti-PD-1 therapy for recurrences after CRT in patients with unresectable locally advanced NSCLC	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 European Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 28-36
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 Shirasawa M, Yoshida T, Horinouchi H, Kitano S, Arakawa S, Matsumoto Y, Shinno Y, Okuma Y, Goto Y, Kanda S, Watanabe R, Yamamoto N, Watanabe S-i, Ohe Y, Motoi N.	4. 巻 -
2. 論文標題 Prognostic impact of peripheral blood neutrophil to lymphocyte ratio in advanced-stage pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma and its association with the immune-related tumour microenvironment	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 British Journal of 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) 10.1038/s41416-020-01188-7	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 Sato J, Kitano S, Motoi N, Ino Y, Yamamoto N, Watanabe S, Ohe Y, Hiraoka N.	4. 巻 111
2. 論文標題 CD20(+) tumor-infiltrating immune cells and CD204(+) M2 macrophages are associated with prognosis in thymic carcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Sci	6. 最初と最後の頁 1921-32
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14409	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 Sakamoto Y, Xu L, Seki M, Yokoyama TT, Kasahara M, Kashima Y, Ohashi A, Shimada Y, Motoi N, Tsuchihara K, Kobayashi SS, Kohno T, Shiraishi Y, Suzuki A, Suzuki Y.	4. 巻 30
2. 論文標題 Long-read sequencing for non-small-cell lung cancer genomes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Genome Res	6. 最初と最後の頁 1243-57
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1101/gr.261941.120	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 Nishida T, Matsumoto Y, Sasada S, Tanaka M, Nakai T, Fukai R, Ohe Y, Watanabe SI, Motoi N.	4. 巻 網
2. 論文標題 Feasibility study of cryobiopsy for practical pathological diagnosis of primary lung cancer including immunohistochemical assessment	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Jpn J Clin Oncol	6. 最初と最後の頁 網
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jjco/hyaa174	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 Moreira AL, Ocampo PSS, Xia Y, Zhong H, Russell PA, Minami Y, Cooper WA, Yoshida A, Bubendorf L, Papotti M, Pelosi G, Lopez-Rios F, Kunitoki K, Ferrari-Light D, Sholl LM, et al., Motoi N, Noguchi M, et al., and Nicholson AG, Mino-Kenudson M.	4. 巻 15
2. 論文標題 A Grading System for Invasive Pulmonary Adenocarcinoma: A Proposal From the International Association for the Study of Lung Cancer Pathology Committee	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Thorac Oncol	6. 最初と最後の頁 1599-610
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jtho.2020.06.001	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 Lantuejoul S, Sound-Tsao M, Cooper WA, Girard N, Hirsch FR, Roden AC, Lopez-Rios F, Jain D, Chou TY, Motoi N, et al. and Wistuba, II, Mino-Kenudson M.	4. 巻 15
2. 論文標題 PD-L1 Testing for Lung Cancer in 2019: Perspective From the IASLC Pathology Committee	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Thorac Oncol	6. 最初と最後の頁 499-519
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jtho.2019.12.107	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 Inaba-Higashiyama R, Yoshida T, Jo H, Shirasawa M, Motoi N, Ohe Y.	4. 巻 11
2. 論文標題 Clinical outcomes of pembrolizumab therapy in advanced-NSCLC patients with poor performance status (stage 3) and high PD-L1 expression (TPS ≥50%): A case series	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Thoracic Cancer	6. 最初と最後の頁 3618-21
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1759-7714.13713	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 Ichikawa A, Fujita Y, Hosaka Y, Kadota T, Ito A, Yagishita S, Watanabe N, Fujimoto S, Kawamoto H, Saito N, Yoshida M, Hashimoto M, Minagawa S, Hara H, Motoi N, Yamamoto Y, Ochiya T, Araya J, Kuwano K.	4. 巻 111
2. 論文標題 Chaperone-mediated autophagy receptor modulates tumor growth and chemoresistance in non-small cell lung cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Sci	6. 最初と最後の頁 4154-65
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14629	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 Arakawa S, Yoshida T, Shirasawa M, Takayanagi D, Yagishita S, Motoi N, Ohe Y.	4. 巻 網
2. 論文標題 RB1 loss induced small cell lung cancer transformation as acquired resistance to pembrolizumab in an advanced NSCLC patient	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Lung Cancer	6. 最初と最後の頁 網
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.lungcan.2020.11.016	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 Arakawa S, Yoshida T, Nakayama Y, Motoi N, Ohe Y.	4. 巻 15
2. 論文標題 Small Cell Cancer Transformation of Lung Adenocarcinoma During Durvalumab Treatment After Chemoradiotherapy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Thorac Oncol	6. 最初と最後の頁 e145-e6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jtho.2019.12.117	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 Takeyasu Y, Yoshida T, Motoi N, Teishikata T, Tanaka M, Matsumoto Y, Shinno Y, Okuma Y, Goto Y, Horinouchi H, Kakishima H, Tsuchida T, Yamamoto N, Ohe Y, Yatabe Y.	4. 巻 網
2. 論文標題 Feasibility of next-generation sequencing (OncoPrint <sup>®</sup> DX Target Test) for the screening of oncogenic mutations in advanced non-small-cell lung cancer patients	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Jpn J Clin Oncol	6. 最初と最後の頁 網
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jjco/hyab059	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 Motoi N, Yatabe Y.	4. 巻 -
2. 論文標題 Lung cancer biomarker tests: the history and perspective in Japan	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Translational lung cancer research	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) 10.21037/tlcr.2020.03.09	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 Tamura Nobumasa, Fujiwara Yutaka, Hashimoto Taiki, Shiraiishi Hideaki, Kitano Shigehisa, Shimizu Toshio, Kuwano Kazuyoshi, Yamamoto Noboru, Motoi Noriko	4. 巻 145
2. 論文標題 Correlation between the expression of folate receptor alpha (FR $\alpha$ ) and clinicopathological features in patients with lung adenocarcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Lung Cancer	6. 最初と最後の頁 152 ~ 157
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.lungcan.2020.05.002	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 Sato Jun, Kitano Shigehisa, Motoi Noriko, Ino Yoshinori, Yamamoto Noboru, Watanabe Shunichi, Ohe Yuichiro, Hiraoka Nobuyoshi	4. 巻 -
2. 論文標題 CD20(+) tumor infiltrating immune cells and CD204(+) M2 macrophages are associated with prognosis in thymic carcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Science	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) 10.1111/cas.14409	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 Namikawa Kenjiro, Takahashi Akira, Mori Taisuke, Tsutsumida Arata, Suzuki Shigenobu, Motoi Noriko, Jinnai Shunichi, Kage Yuta, Mizuta Haruki, Muto Yusuke, Nakano Eiji, Yamazaki Naoya	4. 巻 30
2. 論文標題 Nivolumab for patients with metastatic uveal melanoma previously untreated with ipilimumab	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Melanoma Research	6. 最初と最後の頁 76 ~ 84
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/CMR.0000000000000617	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 Arakawa S, Yoshida T, Nakayama Y, Motoi N, Ohe Y.	4. 巻 -
2. 論文標題 Small cell cancer transformation of lung adenocarcinoma during durvalumab treatment following chemoradiotherapy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Thoracic Oncology	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) 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 Shibaki Ryota, Murakami Shuji, Shinno Yuki, Matsumoto Yuji, Goto Yasushi, Kanda Shintaro, Horinouchi Hidehito, Fujiwara Yutaka, Motoi Noriko, Yamamoto Noboru, Ohe Yuichiro	4. 巻 10
2. 論文標題 Malignant pleural effusion as a predictor of the efficacy of anti PD 1 antibody in patients with non small cell lung cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Thoracic Cancer	6. 最初と最後の頁 815 ~ 822
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1759-7714.13004	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 Shibaki Ryota, Murakami Shuji, Matsumoto Yuji, Goto Yasushi, Kanda Shintaro, Horinouchi Hidehito, Fujiwara Yutaka, Yamamoto Nobuyuki, Motoi Noriko, Kusumoto Masahiko, Yamamoto Noboru, Ohe Yuichiro	4. 巻 36
2. 論文標題 Tumor expression and usefulness as a biomarker of programmed death ligand 1 in advanced non-small cell lung cancer patients with preexisting interstitial lung disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Medical Oncology	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) 10.1007/s12032-019-1274-0	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 Nakai Toshiyuki, Matsumoto Yuji, Sasada Shinji, Tanaka Midori, Tsuchida Takaaki, Ohe Yuichiro, Motoi Noriko	4. 巻 49
2. 論文標題 Cryobiopsy during flex-rigid pleuroscopy: an emerging alternative biopsy method in malignant pleural mesothelioma. A comparative study of pathology	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 559 ~ 566
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jjco/hyz032	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 Naito Tomoyuki, Umemura Shigeki, Nakamura Hiroshi, Zenke Yoshitaka, Udagawa Hibiki, Kirita Keisuke, Matsumoto Shingo, Yoh Kiyotaka, Niho Seiji, Motoi Noriko, Aokage Keijyu, Tsuboi Masahiro, Ishii Genichiro, Goto Koichi	4. 巻 10
2. 論文標題 Successful treatment with nivolumab for SMARCA4 deficient non small cell lung carcinoma with a high tumor mutation burden: A case report	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Thoracic Cancer	6. 最初と最後の頁 1285 ~ 1288
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1759-7714.13070	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 Naito Tomoyuki, Udagawa Hibiki, Sato Jun, Horinouchi Hidehito, Murakami Shuji, Goto Yasushi, Kanda Shintaro, Fujiwara Yutaka, Yamamoto Noboru, Zenke Yoshitaka, Kirita Keisuke, Matsumoto Shingo, Yoh Kiyotaka, Niho Seiji, Motoi Noriko, Ohe Yuichiro, Ishii Genichiro, Goto Koichi	4. 巻 14
2. 論文標題 A Minimum Of 100 Tumor Cells in a Single Biopsy Sample Is Required to Assess Programmed Cell Death Ligand 1 Expression in Predicting Patient Response to Nivolumab Treatment in Nonsquamous Non-Small Cell Lung Carcinoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Thoracic Oncology	6. 最初と最後の頁 1818 ~ 1827
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jtho.2019.06.019	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 Jain Deepali, Nambirajan Aruna, Borczuk Alain, Chen Gang, Minami Yuko, Moreira Andre L., Motoi Noriko, Papotti Mauro, Rekhman Natasha, Russell Prudence A., Savic Prince Spasenija, Yatabe Yasushi, Bubendorf Lukas, the IASLC Pathology Committee	4. 巻 127
2. 論文標題 Immunocytochemistry for predictive biomarker testing in lung cancer cytology	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Cytopathology	6. 最初と最後の頁 325 ~ 339
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cncy.22137	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 Sekine Katsutoshi, Kanda Shintaro, Goto Yasushi, Horinouchi Hidehito, Fujiwara Yutaka, Yamamoto Noboru, Motoi Noriko, Ohe Yuichiro	4. 巻 124
2. 論文標題 Change in the lymphocyte-to-monocyte ratio is an early surrogate marker of the efficacy of nivolumab monotherapy in advanced non-small-cell lung cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Lung Cancer	6. 最初と最後の頁 179 ~ 188
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.lungcan.2018.08.012	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 Shibaki Ryota, Murakami Shuji, Shinno Yuki, Matsumoto Yuji, Goto Yasushi, Kanda Shintaro, Horinouchi Hidehito, Fujiwara Yutaka, Motoi Noriko, Yamamoto Noboru, Ohe Yuichiro	4. 巻 10
2. 論文標題 Malignant pleural effusion as a predictor of the efficacy of anti PD 1 antibody in patients with non small cell lung cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Thoracic Cancer	6. 最初と最後の頁 815 ~ 822
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1759-7714.13004	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 Sunami Kuniko, Ichikawa Hitoshi, Kubo Takashi, Kato Mamoru, Fujiwara Yutaka, Shimomura Akihiko, Koyama Takafumi, Kakishima Hiroki, Kitami Mayuko, Matsushita Hiromichi, Furukawa Eisaku, Narushima Daichi, Nagai Momoko, Taniguchi Hirokazu, Motoi Noriko, Kohno Takashi et al.	4. 巻 110
2. 論文標題 Feasibility and utility of a panel testing for 114 cancer associated genes in a clinical setting: A hospital based study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 1480 ~ 1490
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13969	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9件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 7件）

1. 発表者名 Motoi N, Yoshida H, Kiyuna T, Saiga H, Horinouchi H, Yoshida T, Kohno T, Watanabe S-i, Ohe Y, Ochiai A
2. 発表標題 Predictive Efficacy of Morphological Biomarkers Based on Digital Pathology for ICI Therapy of Non-Small Cell Lung Cancer
3. 学会等名 2020 World Conference on Lung Cancer (WCLC) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yoh K, Matsumoto S, Furuya N, Nishino K, Miyamoto S, Oizumi S, Okamoto N, Itani H, Kuyama S, Nakamura A, Hayashi Y, Motoi N, Ishii G, Goto K
2. 発表標題 Impact of SWI/SNF complex mutations in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with immune checkpoint inhibitors: Immuno-oncology biomarker study in LC-SCRUM-Japan (LC-SCRUM-IBIS)
3. 学会等名 2020 ASCO (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Motoi N, Yutaka Hatanaka, Shinji Hamakawa, Akihiko Kawahara, Nagatomo T, Kuwata T, Oda Y, Okamoto A, Maeda I, Sato Y, Morii E
2. 発表標題 Clinical Genomic Test on Cytology: Current Status and Future Perspective in Japan (JSCC Working Group on Cytological Roles in Genome Medicine Era)
3. 学会等名 20th International Congress of Cytology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Motoi N, Yoshida H, Kiyuna T, Saiga H, Yamashita Y, Kohno T, Watanabe S-i, Ohe Y, Ochiai A
2. 発表標題 Exploring morphological biomarkers for a better patients' selection to the immune therapy of non-small cell lung cancer
3. 学会等名 2019 World Conference on Lung Cancer (WCLC) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kiyuna T, Motoi N, Yoshida H, Watanabe S-i, Ohe Y, Ochiai A
2. 発表標題 Influences of Sampling Method to Morphological Feature Measurement of Lung Cancer Cell
3. 学会等名 2019 World Conference on Lung Cancer (WCLC) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 元井紀子
2. 発表標題 肺癌病理バイオマーカー診断の今：個別検査とパネル検査
3. 学会等名 第108回 日本病理学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 元井紀子
2. 発表標題 細胞診検体を用いたがんゲノム検査：日本での現状と推進への課題
3. 学会等名 第58回日本臨床細胞学会秋期大会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Motoi, Noriko Yoshida, Hiroshi Kiyuna, Tomoharu Saiga, Hiroyasu Yamashita, Yoshiko Sekine, Katsutoshi Honda, Takayuki Kanda, Shintaro Horinouchi, Hidehito Kohno, Takashi Ohe, Yuichiro Ochiai, Atsushi
2. 発表標題 Digital Image-based Morphological Feature as a Useful Predictive Biomarker for Immune Checkpoint Inhibitor Therapy of Non-Small Cell Lung Cancer
3. 学会等名 The 6th JCA-AACR Special Joint Conference (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Noriko Motoi Hiroshi Yoshida Tomoharu Kiyuna Hiroyasu Saiga Yoshiko Yamashita Takashi Kohno Yuichiro Ohe Atsushi Ochiai
2. 発表標題 Exploring Morphological Biomarker for Predicting Responsiveness to the Immune Checkpoint Inhibitor Therapy using Whole-Slide Digital Images of Non-Small Cell Lung Cancer
3. 学会等名 The 108th USCAP Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 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
研究協力者	河野 隆志  (Kohno Takashi)  (80280783)	国立研究開発法人国立がん研究センター・研究所・分野長   (82606)	
研究協力者	大江 裕一郎  (Ohe Yuichiro)  (20233041)	国立研究開発法人国立がん研究センター・中央病院・呼吸器内科長 副院長   (82606)	
研究協力者	渡辺 俊一  (Watanabe Shun-Ichi)  (80303303)	国立研究開発法人国立がん研究センター・中央病院・呼吸器外科長   (82606)	

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