

令和 3 年 6 月 27 日現在

機関番号：24701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07271

研究課題名(和文) 遺伝子変異陽性肺癌におけるheterogeneityが治療効果に与える影響の解明

研究課題名(英文) Impact of tumor heterogeneity of driver mutation-positive lung cancer

研究代表者

赤松 弘朗(Hiroaki, Akamatsu)

和歌山県立医科大学・医学部・講師

研究者番号：10646582

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)：多施設共同研究において末梢血検体中の腫瘍由来DNA(cfDNA)を用いてdigital PCR法による解析を行い、治療開始後4週のcfDNA減衰が長期予後と相関する事を示した(Akamatsu H, Lung Cancer 2019)。またexon19欠失のバリエーションも治療効果に影響する事を報告した(Tokudome N, BMC Cancer 2020)。続いて前向き観察研究には94例の登録を行い、最初の12例でdigital PCRと高感度次世代シーケンサーの感度が同程度であることを確認した。現在全体例の解析を進めているがCOVID19流行に伴う物品供給遅延に影響を受けやすれこんでいる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

多施設共同研究の結果から、治療早期のcfDNA変化が長期治療効果を予測することを示した。また、従来一括りにされていたEGFR遺伝子変異陽性肺癌がバリエーション部位によって異なる治療反応を示すことを報告した。現在EGFR遺伝子変異陽性と診断された場合の治療法は均一であるが、こうした治療反応のばらつきを加味した場合、治療前や早期の段階でより強度の強い治療が必要になる集団(=早期に治療不応・耐性化する集団)を同定できる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：In a multicenter study, we performed digital PCR analysis using tumor-derived DNA (cfDNA) in peripheral blood samples and showed that decline of cfDNA at 4 weeks was correlated with long-term efficacy (Akamatsu H, Lung Cancer 2019). We also reported that a variant of exon19 deletion affected the efficacy (Tokudome N, BMC Cancer 2020). We enrolled 94 cases in a prospective observational study and confirmed that the sensitivity of digital PCR and high-sensitivity next-generation sequencing was comparable using the first 12 samples. We are still working on the analysis, but it has been slightly slowed due to delays in the supplies caused by the COVID19 pandemic.

研究分野：肺癌化学療法

キーワード：Liquid biopsy EGFR遺伝子変異 肺癌

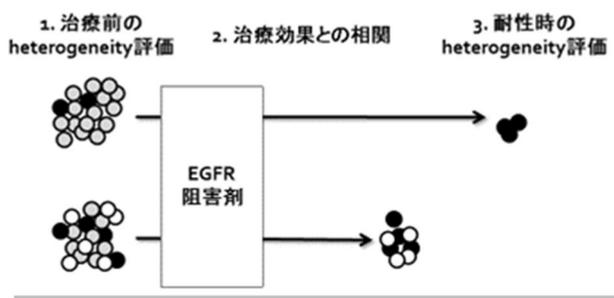
様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

進行非小細胞肺癌の約 40%を占める遺伝子変異陽性例では特異的阻害剤が第一選択であるが、一旦奏効してもその後の無増悪期間には幅があり、耐性の機序も様々である。この原因として近年腫瘍内部の heterogeneity に注目が集まっており、治療前後の遺伝子発現状況に従い治療選択を行うことの重要性が示唆されている(右図)。

進行肺癌では頻回の腫瘍組織生検が困難

なことも多く、繰り返し採取でき侵襲性の低い末梢血中の腫瘍由来 DNA を用いた解析が有望視されているが、収量が少ないため網羅的解析は困難なことも多い。そこで末梢血中の腫瘍由来 DNA (tumor derived, cell-free DNA ; 以下、cfDNA) を用いた検討に注目が集まっている。

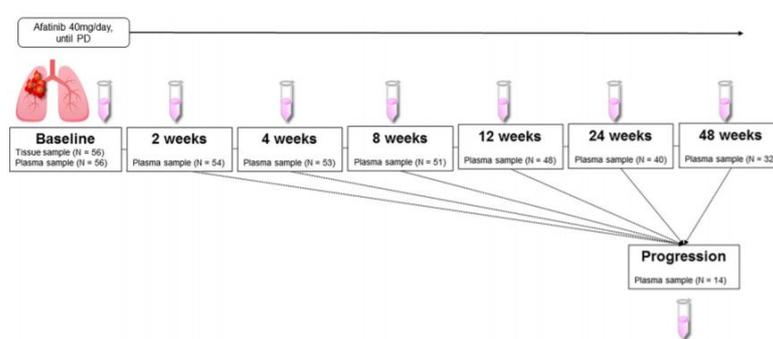


2. 研究の目的

侵襲性が低く複数採取可能な cfDNA を用いて、遺伝子変異陽性肺癌の治療反応の違いを明らかにし、腫瘍の heterogeneity を踏まえた更なる個別化治療の実現に結び付ける。これまで、阻害剤による増悪パターンのうち、早期不応例については網羅的解析に基づく病態の検討が殆ど行われていないため、早期不応例と長期奏効例との遺伝子変異の比較を行う。

3. 研究の方法

化学療法未治療の EGFR 遺伝子変異陽性例を対象とし、EGFR 阻害剤であるアファチニブの効果について検討した多施設共同研究 (WJOG8114LTR) において収集した治療前後の腫瘍組織・血液検体を用いて、高感度 digital PCR 法により cfDNA の減衰と治療効果の相関を検討した(右、試験シエマ)。

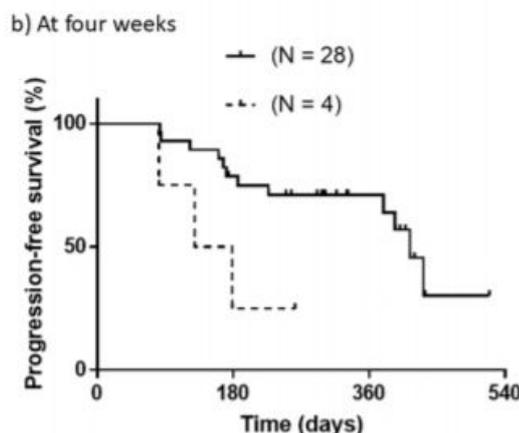


また、同様に EGFR/ALK 遺伝子異常陽性の肺癌を対象に行っている当院の前向き観察研究の検体 94 例から収集した cfDNA を用いて、高感度 digital PCR 法並びに次世代シーケンサーによる解析を行い、治療効果との相関を検討した。

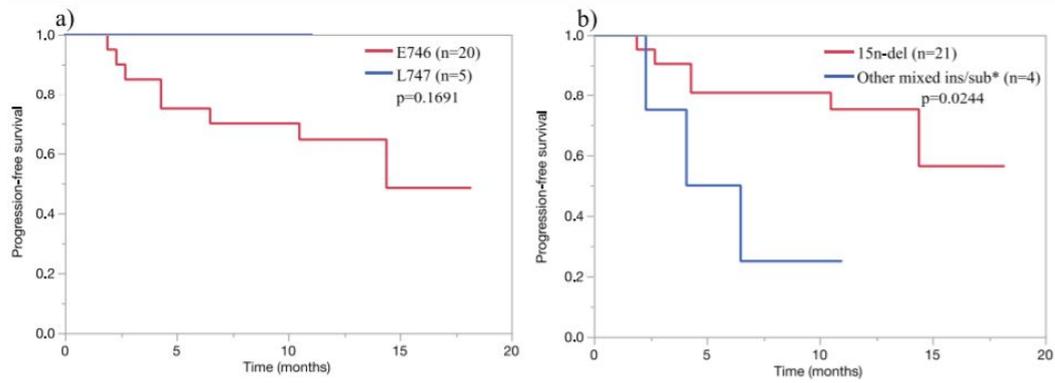
4. 研究成果

WJOG8114LTR 試験において腫瘍組織あるいは末梢血検体から抽出した cfDNA については、EGFR 感受性・耐性遺伝子に関する高感度法 digital PCR 法を用いた解析結果を報告した (Akamatsu H, Lung Cancer 2019)。

この中で、治療開始後 4 週時点での cfDNA 減衰が長期予後に影響する事を示している(右図)。一方で cfDNA による増悪予測が画像での増悪判断に比して優れるという事は示せなかった。解析時点での増悪症例がそれ程多くない事もあり、増悪予測ツールとしての cfDNA の意義については今後も検討していく余地がある。



また、副次解析として exon19 欠失の詳細なバリエーションについて次世代シーケンサーを用いて解析し、これらの差異が EGFR 阻害剤の有効性に影響を与える可能性を報告した (Tokudome N, Akamatsu H, BMC Cancer 2020、次ページ図)。



当院で行ってきた前向き観察研究に関しては 94 例の症例登録を行った。高感度次世代シーケンサーによる検出系確立のため、最初の 12 例について AVENIO ctDNA Surveillance Kit と digital PCR 法の比較を行い、それぞれ 12 例・11 例で EGFR 遺伝子変異が検出されたことから、両者の感度は同程度と判断した。94 例の治療開始時・4 週後の検体採取と DNA 抽出は終わったが、COVID 流行に伴う解析物品の供給遅延にも影響を受け、解析がやや遅延しており 2021 年秋には報告できる予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計44件（うち査読付論文 44件／うち国際共著 3件／うちオープンアクセス 33件）

1. 著者名 Akamatsu Hiroaki, Toi Yukihiro, Hayashi Hidetoshi, Fujimoto Daichi, Tachihara Motoko, Furuya Naoki, Otani Sakiko, Shimizu Junichi, Katakami Nobuyuki, Azuma Koichi, Miura Naoko, Nishino Kazumi, Hara Satoshi, Teraoka Shunsuke, Morita Satoshi, Nakagawa Kazuhiko, Yamamoto Nobuyuki	4. 巻 7
2. 論文標題 Efficacy of Osimertinib Plus Bevacizumab vs Osimertinib in Patients With EGFR T790M Mutated Non-Small Cell Lung Cancer Previously Treated With Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 JAMA Oncology	6. 最初と最後の頁 386 ~ 386
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1001/jamaoncol.2020.6758	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 AKAMATSU HIROAKI, OZAWA YUICHI, OYANAGI JUN, FUJIMOTO DAICHI, HATA AKITO, KATAKAMI NOBUYUKI, TOMII KEISUKE, MURAKAMI ERIKO, SUGIMOTO TAKEYA, SHIMOKAWA TOSHIO, KOH YASUHIRO, YAMAMOTO NOBUYUKI	4. 巻 41
2. 論文標題 Phase Ib Study of Osimertinib Plus Ramucirumab in Japanese Lung Cancer Patients With EGFR Mutation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 911 ~ 917
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.21873/anticancerres.14844	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 Servetto Alberto, Kollipara Rahul, Formisano Luigi, Lin Chang-Ching, Lee Kyung-Min, Sudhan Dhivya R., Gonzalez-Ericsson Paula I., Chatterjee Sumanta, Guerrero-Zotano Angel, Mendiratta Saurabh, Akamatsu Hiroaki, James Nicholas, Bianco Roberto, Hanker Ariella B., Kittler Ralf, Arteaga Carlos L.	4. 巻 in press
2. 論文標題 Nuclear FGFR1 Regulates Gene Transcription and Promotes Antiestrogen Resistance in ER+ Breast Cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Cancer Research	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） 10.1158/1078-0432.CCR-20-3905	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 Oyanagi Jun, Koh Yasuhiro, Sato Koichi, Teraoka Shunsuke, Tokudome Nahomi, Hayata Atsushi, Akamatsu Hiroaki, Ozawa Yuichi, Nakanishi Masanori, Ueda Hiroki, Yamamoto Nobuyuki	4. 巻 in press
2. 論文標題 Bloodborne Cytokines for Predicting Clinical Benefits and Immune-Related Adverse Events in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Treated With Anti-Programmed Cell Death 1 Inhibitors	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Lung 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) 10.1016/j.cllic.2021.04.007	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 Ikeda Mio, Koh Yasuhiro, Teraoka Shunsuke, Sato Koichi, Oyanagi Jun, Hayata Atsushi, Tokudome Nahomi, Akamatsu Hiroaki, Ozawa Yuichi, Endo Katsuya, Higuchi Masayuki, Nakanishi Masanori, Ueda Hiroki, Yamamoto Nobuyuki	4. 巻 13
2. 論文標題 Longitudinal Evaluation of PD-L1 Expression on Circulating Tumor Cells in Non-Small Cell Lung Cancer Patients Treated with Nivolumab	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 2290 ~ 2290
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers13102290	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 Akamatsu Hiroaki, Murakami Haruyasu, Harada Hideyuki, Shimizu Junichi, Hayashi Hidetoshi, Daga Haruko, Hasegawa Yoshikazu, Kim Young Hak, Kato Terufumi, Tokunaga Shoji, Nishimura Yasumasa, Yamamoto Nobuyuki, Nakagawa Kazuhiko	4. 巻 in press
2. 論文標題 Gefitinib With Concurrent Thoracic Radiotherapy in Unresectable Locally Advanced NSCLC With EGFR Mutation; West Japan Oncology Group 6911L	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Thoracic Oncology	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) 10.1016/j.jtho.2021.05.019	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 Akamatsu Hiroaki, Murakami Eriko, Oyanagi Jun, Shibaki Ryota, Kaki Takahiro, Takase Eri, Tanaka Masanori, Harutani Yuhei, Yamagata Nao, Okuda Yuka, Furuta Katsuyuki, Sugimoto Takeya, Teraoka Shunsuke, Hayata Atsushi, Tokudome Nahomi, Ozawa Yuichi, Mori Keita, Koh Yasuhiro, Yamamoto Nobuyuki	4. 巻 25
2. 論文標題 Immune Related Adverse Events by Immune Checkpoint Inhibitors Significantly Predict Durable Efficacy Even in Responders with Advanced Non Small Cell Lung Cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Oncologist	6. 最初と最後の頁 e679-e683
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1634/theoncologist.2019-0299	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 Iwama Eiji, Akamatsu Hiroaki, Morinaga Ryotaro, Akagi Takanori, Shimose Takayuki, Tokunaga Shoji, Yamamoto Nobuyuki, Nakanishi Yoichi, Sugio Kenji, Okamoto Isamu	4. 巻 25
2. 論文標題 Survival Analysis for Patients with ALK Rearrangement Positive Non Small Cell Lung Cancer and a Poor Performance Status Treated with Alectinib: Updated Results of Lung Oncology Group in Kyushu 1401	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Oncologist	6. 最初と最後の頁 306 ~ 306
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1634/theoncologist.2019-0728	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 Kurimoto Chiaki, Inaba Hidefumi, Ariyasu Hiroyuki, Iwakura Hiroshi, Ueda Yoko, Uraki Shinsuke, Takeshima Ken, Furukawa Yasushi, Morita Shuhei, Yamamoto Yuki, Yamashita Shimpei, Katsuda Masahiro, Hayata Atsushi, Akamatsu Hiroaki, Jinnin Masatoshi, Hara Isao, Yamaue Hiroki, Akamizu Takashi	4. 巻 -
2. 論文標題 Predictive and sensitive biomarkers for thyroid dysfunctions during treatment with immune checkpoint inhibitors	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.14363	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 Tokudome Nahomi, Koh Yasuhiro, Akamatsu Hiroaki, Fujimoto Daichi, Okamoto Isamu, Nakagawa Kazuhiko, Hida Toyooki, Imamura Fumio, Morita Satoshi, Yamamoto Nobuyuki	4. 巻 20
2. 論文標題 Differential significance of molecular subtypes which were classified into EGFR exon 19 deletion on the first line afatinib monotherapy	5. 発行年 2020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/s12885-020-6593-1	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 -

1. 著者名 Takahama Takayuki, Akamatsu Hiroaki, Teraoka Shunsuke, Takahashi Toshiaki, Ono Akira, Ohira Tatsuo, Yokoyama Toshihide, Sakai Kazuko, Yamamoto Nobuyuki, Nishio Kazuto, Nakagawa Kazuhiko	4. 巻 126
2. 論文標題 Plasma screening for the T790M mutation of EGFR and phase 2 study of osimertinib efficacy in plasma T790M?positive non?small cell lung cancer: West Japan Oncology Group 8815L/LPS study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer	6. 最初と最後の頁 1940 ~ 1948
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cncr.32749	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 Ikeda Mio, Koh Yasuhiro, Teraoka Shunsuke, Sato Koichi, Kanai Kuninobu, Hayata Atsushi, Tokudome Nahomi, Akamatsu Hiroaki, Ozawa Yuichi, Akamatsu Keiichiro, Endo Katsuya, Higuchi Masayuki, Nakanishi Masanori, Ueda Hiroki, Yamamoto Nobuyuki	4. 巻 9
2. 論文標題 Detection of AXL expression in circulating tumor cells of lung cancer patients using an automated microcavity array system	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Medicine	6. 最初と最後の頁 2122 ~ 2133
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cam4.2846	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 Murakami Eriko, Akamatsu Hiroaki, Shimokawa Toshio, Wada Kiyoko, Yamamoto Nobuyuki	4. 巻 9
2. 論文標題 Furosemide versus mannitol in Japanese patients with thoracic malignancy who received cisplatin-based chemotherapy using short hydration: study protocol for a randomised controlled trial	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMJ Open	6. 最初と最後の頁 e029057 ~ e029057
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bmjopen-2019-029057	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 Nishio Makoto, Sugawara Shunichi, Atagi Shinji, Akamatsu Hiroaki, Sakai Hiroshi, Okamoto Isamu, Takayama Koichi, Hayashi Hidetoshi, Nakagawa Yuki, Kawakami Tomohisa	4. 巻 20
2. 論文標題 Subgroup Analysis of Japanese Patients in a Phase III Study of Atezolizumab in Extensive-stage Small-cell Lung Cancer (IMpower133)	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinical Lung Cancer	6. 最初と最後の頁 469 ~ 476.e1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clcl.2019.07.005	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 Udagawa Hibiki, Akamatsu Hiroaki, Tanaka Kentaro, Takeda Masayuki, Kanda Shintaro, Kirita Keisuke, Teraoka Shunsuke, Nakagawa Kazuhiko, Fujiwara Yutaka, Yasuda Ikuko, Okubo Sumiko, Shintani Masayuki, Kosloski Matthew P., Scripture Charity, Tamura Tomohide, Okamoto Isamu	4. 巻 135
2. 論文標題 Phase I safety and pharmacokinetics study of rovalpituzumab tesirine in Japanese patients with advanced, recurrent small cell lung cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Lung Cancer	6. 最初と最後の頁 145 ~ 150
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.lungcan.2019.07.025	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 -

1. 著者名 Ogura Takashi, Akamatsu Hiroaki, Kenmotsu Hirotugu, Yanagihara Toyoshi, Yamamoto Nobuyuki, Yamamoto Hiromasa, Gaga Mina, Fong Kwun M., Powell Charles A., Kiura Katsuyuki	4. 巻 57
2. 論文標題 Summary of the Japanese Respiratory Society statement for the treatment of lung cancer with comorbid interstitial pneumonia	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Respiratory Investigation	6. 最初と最後の頁 512 ~ 533
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.resinv.2019.06.001	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 -

1. 著者名 Oyanagi Jun, Koh Yasuhiro, Sato Koichi, Mori Keita, Teraoka Shunsuke, Akamatsu Hiroaki, Kanai Kuninobu, Hayata Atsushi, Tokudome Nahomi, Akamatsu Keiichiro, Nakanishi Masanori, Ueda Hiroki, Yamamoto Nobuyuki	4. 巻 132
2. 論文標題 Predictive value of serum protein levels in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with nivolumab	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Lung Cancer	6. 最初と最後の頁 107 ~ 113
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.lungcan.2019.03.020	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 Akamatsu Hiroaki, Teraoka Shunsuke, Morita Satoshi, Katakami Nobuyuki, Tachihara Motoko, Daga Haruko, Yamamoto Nobuyuki, Nakagawa Kazuhiko	4. 巻 20
2. 論文標題 Phase I/II Study of Osimertinib With Bevacizumab in EGFR-mutated, T790M-positive Patients With Progressed EGFR-TKIs: West Japan Oncology Group 8715L (WJOG8715L)	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinical Lung Cancer	6. 最初と最後の頁 e492 ~ e494
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clcl.2019.03.002	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 Akamatsu H, Maemondo M, Seto T, Yamamoto N.	4. 巻 24
2. 論文標題 The Japanese Lung Cancer Society Guideline for Non-Small Cell Lung Cancer, Stage IV	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 731-770
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10147-019-01431-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 -

1. 著者名 Akamatsu Hiroaki, Koh Yasuhiro, Okamoto Isamu, Fujimoto Daichi, Bessho Akihiro, Azuma Koichi, Morita Satoshi, Yamamoto Nobuyuki, Nakagawa Kazuhiko	4. 巻 131
2. 論文標題 Clinical significance of monitoring EGFR mutation in plasma using multiplexed digital PCR in EGFR mutated patients treated with afatinib (West Japan Oncology Group 8114LTR study)	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Lung Cancer	6. 最初と最後の頁 128 ~ 133
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.lungcan.2019.03.021	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 -

1. 著者名 Otsubo Kohei, Sakai Kazuko, Takeshita Masafumi, Harada Daijiro, Azuma Koichi, Ota Keiichi, Akamatsu Hiroaki, Goto Koichi, Horiike Atsushi, Kurata Takayasu, Nakagaki Noriaki, Nosaki Kaname, Iwama Eiji, Nakanishi Yoichi, Nishio Kazuto, Okamoto Isamu	4. 巻 24
2. 論文標題 Genetic Profiling of Non Small Cell Lung Cancer at Development of Resistance to First or Second Generation EGFR TKIs by CAPP Seq Analysis of Circulating Tumor DNA	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Oncologist	6. 最初と最後の頁 1022 ~ 1026
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1634/theoncologist.2019-0101	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 Koh Yasuhiro, Yagi Satomi, Akamatsu Hiroaki, Kanai Kuninobu, Hayata Atsushi, Tokudome Nahomi, Akamatsu Keiichiro, Higuchi Masayuki, Kanbara Hisashige, Nakanishi Masanori, Ueda Hiroki, Yamamoto Nobuyuki	4. 巻 20
2. 論文標題 Heterogeneous Expression of Programmed Death Receptor-ligand 1 on Circulating Tumor Cells in Patients With Lung Cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinical Lung Cancer	6. 最初と最後の頁 270 ~ 277.e1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clcl.2019.03.004	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 Nakashima Kazuhisa, Kimura Madoka, Akamatsu Hiroaki, Daga Haruko, Imai Hisao, Taira Tetsuhiko, Ko Ryo, Hisamatsu Yasushi, Nishino Kazumi, Sugimoto Takeya, Miyashita Yosuke, Takahashi Toshiaki, et al	4. 巻 49
2. 論文標題 Osimertinib for patients with EGFR T790M mutation-positive non-small-cell lung cancer and a poor performance status	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 671 ~ 675
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jjco/hyz041	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 NAKASHIMA KAZUHISA, AKAMATSU HIROAKI, MURAKAMI HARUYASU, NIWA TAKASHI, IWAMOTO YASUO, OZAWA YUICHI, YOKOYAMA TOSHIHIDE, SHODA HIROYASU, YAMAMOTO NOBUYUKI, YOSHIOKA HIROSHIGE, MASUDA KEN, NAITO TATEAKI, MORI KEITA, TAKAHASHI TOSHIAKI	4. 巻 39
2. 論文標題 Carboplatin Plus Nab-paclitaxel in Performance Status 2 Patients With Advanced Non-small-cell Lung Cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 1463 ~ 1468
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancer.13263	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 Kentaro, Miura Satoru, Sakaguchi Tadashi, Murotani Kenta, Horita Nobuyuki, Akamatsu Hiroaki, Uemura Kohei, Morita Satoshi, Yamamoto Nobuyuki	4. 巻 128
2. 論文標題 The impact of high PD-L1 expression on the surrogate endpoints and clinical outcomes of anti-PD-1/PD-L1 antibodies in non-small cell lung cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Lung Cancer	6. 最初と最後の頁 113 ~ 119
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.lungcan.2018.12.023	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 Akamatsu Hiroaki, Teraoka Shunsuke, Koh Yasuhiro, Yamanaka Takeharu, Yamamoto Nobuyuki, Nakagawa Kazuhiko	4. 巻 20
2. 論文標題 A Phase II Study of Nivolumab in Patients With Advanced Non-small-cell Lung Cancer who Responded to Prior PD-1/L1 Inhibitors: West Japan Oncology Group 9616L (WJOG9616L)	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinical Lung Cancer	6. 最初と最後の頁 139 ~ 141
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clcl.2018.12.001	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 -

1. 著者名 Akamatsu H, Yasuhiro Koh, Isamu Okamoto, Daichi Fujimoto, Akihiro Bessho, Koichi Azuma, Satoshi Morita, Nobuyuki Yamamoto, Kazuhiko Nakagawa	4. 巻 131
2. 論文標題 Clinical significance of monitoring EGFR mutation in plasma using multiplexed digital PCR in EGFR mutated patients treated with afatinib (West Japan Oncology Group 8114LTR study).	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Lung Cancer.	6. 最初と最後の頁 128-133
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.lungcan.2019.03.021	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 -

1. 著者名 Akamatsu H, Teraoka S, Koh Y, Yamanaka T, Yamamoto N, Nakagawa K.	4. 巻 20
2. 論文標題 A Phase II Study of Nivolumab in Patients With Advanced Non-small-cell Lung Cancer who Responded to Prior PD-1/L1 Inhibitors: West Japan Oncology Group 9616L (WJOG9616L).	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinical Lung Cancer	6. 最初と最後の頁 139-141
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clcc.2018.12.001	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 -

1. 著者名 Akamatsu H, Harada H, Tokunaga S, Yoshimura N, Ikeda H, Oizumi S, Sugimoto N, Takano T, Murakami H, Nishimura Y, Yamamoto N, Nakagawa K.	4. 巻 20
2. 論文標題 A Phase II Study of Gefitinib With Concurrent Thoracic Radiotherapy in Patients With Unresectable, Stage III Non-small-cell Lung Cancer Harboring EGFR Mutations (WJOG6911L).	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinical Lung Cancer	6. 最初と最後の頁 e25-27
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clcc.2018.08.017.	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 -

1. 著者名 Akamatsu H, Koh Y, Ozawa Y, Fujimoto D, Hata A, Katakami N, Tomii K, Shimokawa T, Yamamoto N.	4. 巻 19
2. 論文標題 Osimertinib With Ramucirumab in EGFR-mutated, T790M-positive Patients With Progression During EGFR-TKI Therapy: Phase Ib Study.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinical Lung Cancer	6. 最初と最後の頁 e871-874
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clcc.2018.08.001	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 -

1. 著者名 Akamatsu H, Katakami N, Okamoto I, Kato T, Kim YH, Imamura F, Shinkai M, Hodge RA, Uchida H, Hida T.	4. 巻 109
2. 論文標題 Osimertinib in Japanese patients with EGFR T790M mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: AURA3 trial.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Lung Cancer	6. 最初と最後の頁 1930-1938
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13623	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 Koh H, Yagi S, Akamatsu H, Kanai K, Hayata A, Tokudome N, Akamatsu K, Higuchi M, Kanbara H, Nakanishi M, Ueda H, Yamamoto N.	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Heterogeneous Expression of Programmed Death Receptor-ligand 1 on Circulating Tumor Cells in Patients With Lung Cancer.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinical Lung Cancer	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) 10.1016/j.clcc.2019.03.004	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 Otsubo K, Sakai K, Takeshita M, Harada D, Azuma K, Ota K, Akamatsu H, Goto K, Horiike A, Kurata T, Nakagaki N, Nosaki K, Iwama E, Nakanishi Y, Nishio N, Okamoto I.	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Genetic Profiling of Non-Small Cell Lung Cancer at Development of Resistance to First- or Second-Generation EGFR-TKIs by CAPP-Seq Analysis of Circulating Tumor DNA.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Oncologist	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) 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 Nakashima K, Kimura M, Akamatsu H, Daga H, Imai H, Taira T, Ko R, Hisamatsu Y, Nishino K, Sugimoto T, Miyashita Y, Takahashi T.	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Osimertinib for patients with EGFR T790M mutation-positive non-small-cell lung cancer and a poor performance status.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Jpn J Clin Oncol	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) 10.1093/jjco/hyz041	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 Nakashima K, Akamatsu H, Murakami H, Niwa T, Iwamoto Y, Ozawa Y, Yokoyama T, Shoda H, Yamamoto N, Yoshioka H, Masuda K, Naito T, Mori K, Takahashi T.	4. 巻 39
2. 論文標題 Carboplatin Plus Nab-paclitaxel in Performance Status 2 Patients With Advanced Non-small-cell Lung Cancer.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Anticancer Res.	6. 最初と最後の頁 1463-1468
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.13263.	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 K, Miura S, Sakaguchi T, Murotani K, Horita N, Akamatsu H, Uemura K, Morita S, Yamamoto N.	4. 巻 128
2. 論文標題 The impact of high PD-L1 expression on the surrogate endpoints and clinical outcomes of anti-PD-1/PD-L1 antibodies in non-small cell lung cancer.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Lung Cancer	6. 最初と最後の頁 113-119
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.lungcan.2018.12.023.	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 John T, Akamatsu H, Delmonte A, Su WC, Lee JS, Chang GC, Huang X, Jenkins S, Wu YL.	4. 巻 126
2. 論文標題 EGFR mutation analysis for prospective patient selection in AURA3 phase III trial of osimertinib versus platinum-pemetrexed in patients with EGFR T790M-positive 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 133-138
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.lungcan.2018.	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 Iwama E, Sakai K, Azuma K, Harada D, Nosaki K, Hotta K, Nishio M, Kurata T, Fukuhara T, Akamatsu H, Goto K, Shimose T, Kishimoto J, Nakanishi Y, Nishio K, Okamoto I.	4. 巻 109
2. 論文標題 Exploration of resistance mechanisms for epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors based on plasma analysis by digital polymerase chain reaction and next-generation sequencing.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Sci	6. 最初と最後の頁 3921-3933
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13820.	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 Yamamoto N, Kenmotsu H, Yamanaka T, Nakamura S, Tsuboi M	4. 巻 19
2. 論文標題 Randomized Phase III Study of Cisplatin With Pemetrexed and Cisplatin With Vinorelbine for Completely Resected Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: The JIPANG Study Protocol.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clin Lung Cancer	6. 最初と最後の頁 e1-3
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clcl.2018.08.001.	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 -

1. 著者名 Kato T, Seto T, Nishio M, Goto K, Yamamoto N, Okamoto I, Tao L, Yu W, Khaznadar T, Tajima K, Shibata M, Seki A, Yamamoto N	4. 巻 41
2. 論文標題 Erlotinib Plus Bevacizumab Phase II Study in Patients with Advanced Non-small-Cell Lung Cancer (JQ25567): Updated Safety Results.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Drug Saf	6. 最初と最後の頁 229-237
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s40264-017-0596-0.	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 Wu YL, Hirsh V, Sequist LV, Hu CP, Feng J, Lu S, Huang Y, Schuler M, Mok T, Yamamoto N, O' Byrne K, Geater SL, Zhou C, Massey D, Marten A, Lungershausen J, Yang JC	4. 巻 11
2. 論文標題 Does EGFR Mutation Type Influence Patient-Reported Outcomes in Patients with Advanced EGFR Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer? Analysis of Two Large, Phase III Studies Comparing Afatinib with Chemotherapy (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6).	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Patient	6. 最初と最後の頁 131-141
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s40271-017-0287-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 6.Okamoto I, Morita S, Tashiro N, Imamura F, Inoue A, Seto T, Yamamoto N, Ohe Y, Nakagawa K, Fukuoka M	4. 巻 117
2. 論文標題 Real world treatment and outcomes in EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer: Long-term follow-up of a large patients cohort.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Lung Cancer	6. 最初と最後の頁 14-19
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.lungcan.2018.01.005.	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 9.Nishio M, Nakagawa K, Mitsudomi T, Yamamoto N, Tanaka T, Kuriki H, Zeaiter A, Tamura T:	4. 巻 121
2. 論文標題 Analysis of central nervous system efficacy in the J-ALEX study of alectinib versus crizotinib in ALK-positive 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 37-40
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.lungcan.2018.04.015.	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 Wu YL, Sequist LV, Tan EH, Geater SL, Orlov S, Zhang L, Lee KH, Tsai CM, Kato T, Barrios CH, Schuler M, Hirsh V, Yamamoto N, O'Byrne K, Boyer M, Mok T, Peil B, Marten A, Chih-Hsin Yang J, Paz-Ares L, Park K	4. 巻 19
2. 論文標題 Afatinib as First-line Treatment of Older Patients With EGFR Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: Subgroup Analyses of the LUX-Lung 3, LuX-Lung 6, and LUX-Lung 7 Trials.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinical Lung Cancer	6. 最初と最後の頁 e465-e479
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clcl.2018.03.009.	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

〔学会発表〕 計6件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 小澤雄一、赤松弘朗、洪泰浩、山本信之
2. 発表標題 EGFR遺伝子変異陽性肺腺癌に対するオシメルチニブ+ラムシルマブの第I相試験 (医師主導治験)
3. 学会等名 肺癌学会2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Koh Y, Akamatsu H, Mori K, Kanai K, Hayata A, Tokudome N, Higuchi M, Akamatsu K, Nakanishi M, Ueda H, Yamamoto N
2. 発表標題 Predictive impact of sequential evaluation of PD-L1-expressing circulating tumor cells in NSCLC patients treated with nivolumab.
3. 学会等名 American Association for Cancer Research Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Oyanagi J, Koh Y, Akamatsu H, Kanai K, Hayata A, Tokudome N, Akamatsu K, Nakanishi M, Ueda H, Yamamoto N:
2. 発表標題 Predictive values of serum protein levels in advanced non-small-cell lung cancer patients treated with nivolumab.
3. 学会等名 American Association for Cancer Research Annual Meeting
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 赤松弘朗
2. 発表標題 肺癌診療ガイドライン改訂の要点
3. 学会等名 第58回日本呼吸器学会学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 赤松弘朗
2. 発表標題 肺癌薬物療法アップデート 肺がんの薬物療法
3. 学会等名 第16回日本臨床腫瘍学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 赤松弘朗
2. 発表標題 がん免疫療法ガイドライン改訂版
3. 学会等名 第16回日本臨床腫瘍学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計6件

1. 著者名 日本臨床腫瘍学会	4. 発行年 2019年
2. 出版社 日本肺癌学会	5. 総ページ数 148
3. 書名 がん免疫療法ガイドライン 第2版	

1. 著者名 杉本武哉, 赤松弘朗, 山本信之	4. 発行年 2019年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 534
3. 書名 呼吸器疾患最新の治療2019-2020	

1. 著者名 赤松弘朗	4. 発行年 2019年
2. 出版社 南山堂	5. 総ページ数 375
3. 書名 オンコロジークリニカルガイド 肺癌化学療法	

1. 著者名 赤松弘朗	4. 発行年 2019年
2. 出版社 文光堂	5. 総ページ数 160
3. 書名 Medical Practice, 分子標的薬と血管新生阻害剤	

1. 著者名 赤松弘朗, 山本信之, 他	4. 発行年 2018年
2. 出版社 金原出版	5. 総ページ数 420
3. 書名 肺癌診療ガイドライン 2018年版 第5版	

1. 著者名 赤松弘朗、山本信之、他	4. 発行年 2018年
2. 出版社 金原出版	5. 総ページ数 162
3. 書名 がん免疫療法ガイドライン 第2版	

〔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	山本 信之 (Yamamoto Nobuyuki) (60298966)	和歌山県立医科大学・医学部・教授 (24701)	
研究分担者	洪 泰浩 (Koh Yasuhiro) (80426519)	和歌山県立医科大学・医学部・准教授 (24701)	

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