

令和 5 年 6 月 20 日現在

機関番号：84409

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K17694

研究課題名（和文）ドライバー遺伝子変異陽性肺がんのPD-L1発現に基づく腫瘍内不均一性の解析

研究課題名（英文）Genetic dissection of intratumor heterogeneity in lung cancer harboring driver mutations based on tumor PD-L1 expression

研究代表者

國政 啓（Kunimasa, Kei）

地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪国際がんセンター（研究所）・その他部局等・呼吸器内科 副部長

研究者番号：30838892

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、肺癌腫瘍組織におけるPD-L1発現の違いにドライバー変異が関与しているかどうかを調べるため、最も頻度の高いドライバー変異としてEGFR変異を選択し研究した。腫瘍のPD-L1発現量の高い部分（Tumor proportion score (TPS)：100%）と低い部分（TPS：0%）をレーザーマイクロダイセクションし、NGSにより遺伝子変異を解析した。解析の結果、PD-L1発現の不均一性と遺伝子変異の間に関連はなく、PD-L1発現には腫瘍細胞間に存在するリンパ球の多寡が関与していることがわかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

腫瘍細胞におけるPD-L1の発現の程度は抗PD-1/PD-L1抗体薬の効果の予測因子として確立されており、ひいては本因子が予後因子にもつながる。これまで同一腫瘍組織内でPD-L1の不均一性の背景の遺伝子変異の評価を行った研究はなく、本研究により腫瘍細胞におけるPD-L1発現の制御には腫瘍自体の遺伝子変異ではなく、その他の要因が重要である可能性が示唆された。腫瘍微小環境における組織構造などが関与している可能性もあり、今後の免疫療法の効果を引き出すためには、腫瘍自体の変異ではなく、微小環境を標的とした治療開発、戦略が求められる。

研究成果の概要（英文）：We investigated the association between PD-L1 expression in tumor cells and underlying genetic mutations. Surgical resection specimens were used to extract sufficient amounts of nucleic acids for analysis, and the high (Tumor proportion score (TPS):100%) and low (TPS:0%) PD-L1-expressing parts of the tumor were each laser microdissected to examine the association between PD-L1 expression heterogeneity and genetic mutations within the same tumor. The association between PD-L1 heterogeneity and gene mutations within the same tumour was investigated. Analysis showed no association between PD-L1 expression heterogeneity and genetic variants, which were found to be almost identical. However, PD-L1 expression was found to be associated with the number of tumor infiltrating lymphocytes (TILs) present in the tumor, which may be related to whether or not lymphocytes can infiltrate into the tumor depending on the tumor histological type and other factors.

研究分野：臨床腫瘍学

キーワード：PD-L1 EGFR 腫瘍内不均一性

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

がんには組織内に遺伝的背景の異なる複数のクローンを有する腫瘍内不均一性 (ITH) が認められる。2000 年半ばに登場した NGS は、大規模かつ網羅的なゲノム解析を可能にした。加えて、単一の組織の多数領域から検体を採取し、それぞれのゲノム解析を行う「multiregional sequencing」という手法により、ITH を遺伝子変異の側面から解析することが可能になった。がんは単一の細胞から由来するという意味でクローナルであるが、同時にそのクローナルな集団内の細胞で獲得され続けるゲノムの変異の蓄積によりクローン選択が繰り返される結果、多数のサブクローン集団からなる高度な多様性 (ITH) を有すると考えられる (がん進化モデル説)。すべてのがん細胞が有し、発生の根幹にかかわる遺伝子変異をドライバー変異とし、サブクローンにしか存在しない変異をサブクローナル変異として、これらの変異の在り方により ITH の様子を表すそれぞれのがんの進化系統樹が描かれる。

肺がんに対する抗がん剤治療は、2000 年以降ドライバー変異として EGFR 変異、ALK 融合遺伝子変異、ROS1 融合遺伝子変異、BRAF 変異が同定され、これらの変異に対する分子標的薬剤が承認されている。現在では、これらの変異を治療前に測定することが推奨されている (肺癌診療ガイドライン 2017 年版)。2015 年以降は PD-1 経路阻害剤による免疫療法が導入され、ドライバー遺伝子変異の検索に加えて腫瘍細胞表面の PD-L1 分子の発現を測定することが推奨されている (同ガイドライン)。これらの治療は大きな予後改善をもたらした。しかし、ドライバー変異を有する進行非小細胞肺癌患者に対してどのような場合に免疫療法は効果があるのか？ ドライバー変異と PD-L1 発現とのバイオマーカーをどのように組み合わせるべきか？ など、新たな臨床的課題が生まれている。

申請者は ITH による治療反応性の違いを示し、新たな治療戦略につながる可能性のある症例を経験した。この症例経験を踏まえ、ITH に基づく肺がんの再分類、データベースの作成が、これからの治療を組み立てるうえで有効であると考え。よって、申請者は本研究において下の 2 つの「問い」を解決することを目標とする。

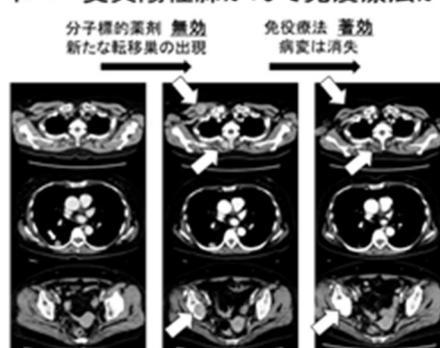
問 肺がんにおける ITH は？ ドライバー変異はほんとうにクローナルな変異か？ : ドライバー変異はクローナル変異であり、同一組織内のすべてのがん細胞が有する変異であると考えられている。それゆえ、ドライバー変異に作用する分子標的薬剤は有効な治療であるとされているが、その効果が症例間で大きな差があることが知られている。この原因としてドライバー変異とされている変異がサブクローナル変異である可能性を考える。実際に申請者の報告した症例では一部をのぞいて癌組織の大半で EGFR 変異を欠き、ドライバー変異とされる EGFR 変異がサブクローナル変異であると推定された。現在のガイドラインでは、ドライバー変異の有無で治療法を推奨しているが、ITH 解析によりドライバー変異のクローナリティ (clonality) を評価することで、分子標的治療のみではがんの制御が不十分で、複数の治療が必要な非小細胞肺癌の分類を試みる。

問 ITH と PD-L1 発現、腫瘍内免疫環境の関係は？ : 外科切除検体などの比較的大きな肺がん組織では免疫療法のバイオマーカーである腫瘍細胞の PD-L1 発現に不均一性があることが知られている。申請者は EGFR 遺伝子変異クローンと PD-L1 高発現クローンが排他的である可能性を発見している。これを基に ITH 解析に PD-L1 発現の不均一性を加えて評価し、PD-L1 発現の不均一性と ITH の関係について明らかにする。PD-L1 は免疫療法のバイオマーカーであり、この解析結果により免疫療法が奏効しうるドライバー変異陽性肺がんを明らかにする。

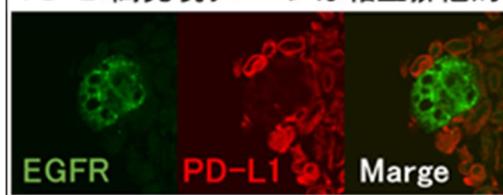
## 2. 研究の目的

ドライバー変異を有する肺がんに対して免疫療法の効果が乏しいという前向き試験の結果がある。しかし、今回申請者は免疫療法が著効した EGFR 遺伝子変異陽性の肺癌症例を経験した (右図)。その原因の解析により、本症例では EGFR 遺伝子変異クローンと PD-L1 高発現クローンは相互に排他的であり、EGFR 遺伝子変異クローンが少数クローンであったために、EGFR 遺伝子変異に対する分子標的薬剤は奏効せず、免疫療法が著効したと考えられた。本症例から導かれる仮説は以下の通りである； ドライバー変異と考えられている変異でもサブクローナル変異である場合が存在する、PD-L1 発現の不均一性の背景に遺伝子変異の違いが存在する、ITH が分子標的薬剤、免疫療法の効果に影響する。本研究ではこれらの仮説を検証し、ITH の観点から免疫療法が奏効する可能性のあるドライバー変異を有する肺がん症例を選定することで、肺がん治療の新たな指針の確立を行う。

ドライバー変異陽性肺がん免疫療法が著効



EGFR 遺伝子変異クローンと PD-L1 高発現クローンは相互排他的？



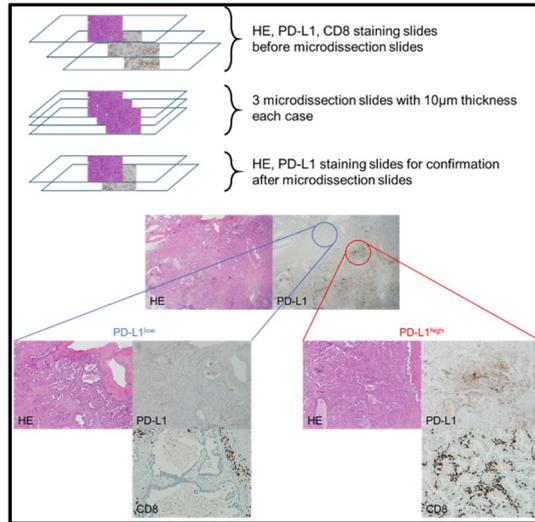
### 3. 研究の方法

以下のステップを経て肺がん症例における ITH を解析し、新たな診療指針の確立を目指す。

(1) ドライバー変異を有する肺癌切除検体の同定と同意取得：PD-L1 の染色性の保持の観点より検索期間は過去 5 年とする。肺がん手術検体を中心としドライバー遺伝子変異をスクリーニングする。対象患者から検体を使用することについて同意を取得する。

(2) PD-L1 染色性の評価：選定された検体についてパラフィン包埋ブロックを用いて HE (haematoxylin and eosin) 染色と PD-L1 (Dako 22C3 pharmDx) 染色を行い、病理専門医 2 名でそれぞれ腫瘍組織にどれだけがん細胞が含まれているか、また PD-L1 の染色性を positive control と比較して評価する。ホルマリン固定不良な検体や壊死成分が大部分を占めるような検体は解析に不適格と判断し、解析対象から除外する。

(3) PD-L1 発現の差異に基づくマイクロダイセクションと DNA 抽出：PD-L1 染色の高発現部位 (PD-L1 tumor proportion score (TPS) 80% 以上) 低発現部位 (TPS 1% 以下) をそれぞれ 2 カ所ずつマクロダイセクションし、1 検体あたり最低 4 カ所行う。PD-L1 染色性が均一な検体については、ランダムに採取する。マイクロダイセクションした検体から精製キットを用いて DNA を抽出する (右図)。



(4) 肺癌関連遺伝子に対するターゲットシーケンス；抽出した DNA を NGS を用いて肺癌遺伝子パネル (53 遺伝子を解析) によるターゲットシーケンスを行う。同時に対象患者の末梢血中のリンパ球を採取し、そのゲノムシーケンスにより生殖細胞変異の除外を行い、腫瘍関連遺伝子変異を明らかにする。

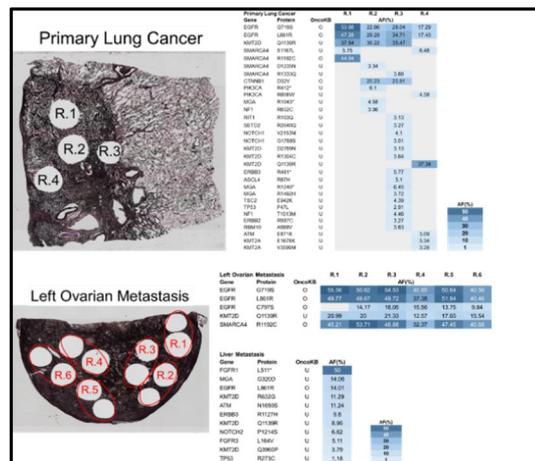
(5) 進化系統樹の作成と分類；NGS により得られたデータを解析のうえ、遺伝子変異を同定し、R 言語の phangorn を用いてがんの進化系統樹を作成する。進化系統樹の枝分かれのタイプにより肺がんの ITH に基づくグループ分けとドライバー変異がクローナリティを評価する。

(6) 抗がん剤の投与症例における効果と ITH の関連についての検討；解析症例の中で抗がん分子標的薬剤が免疫療法を投与された症例を選定し、ITH 分類とそれらの薬剤の効果の関連について検討し、ITH 分類に応じた治療戦略の確立を行う。

### 4. 研究成果

申請者は本研究課題の実験を行うために山梨県立中央病院ゲノム解析センターに 2019 年 5 月 ~ 2019 年 9 月まで在籍し、NGS 解析実験を行った。

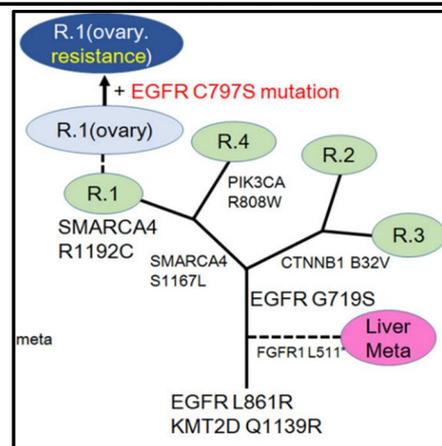
(1) Multiregion sequence と clonal evolution 本研究課題を進める中で、EGFR 遺伝子変異陽性肺癌における clonal evolution を multiregion sequence を行うことで評価できるか臨床検体を用いて行った。EGFR チロシンキナーゼ阻害剤投与前後の肺癌切除検体と卵巣転移切除検体を用いて Multiregion sequence を行い、NGS 解析の結果、EGFR C797S 変異を獲得した EGFR チロシンキナーゼ阻害剤の耐性クローンが卵巣転移巣内で増殖していくことを NGS の結果から導き出し、論文として報告した。



こうした実験結果から山梨県立中央病院ゲノム解析センターでの NGS により PD-L1 ITH の遺伝的背景を探索する研究の基盤を構築した。

(2) PD-L1 ITH の遺伝的背景の探索

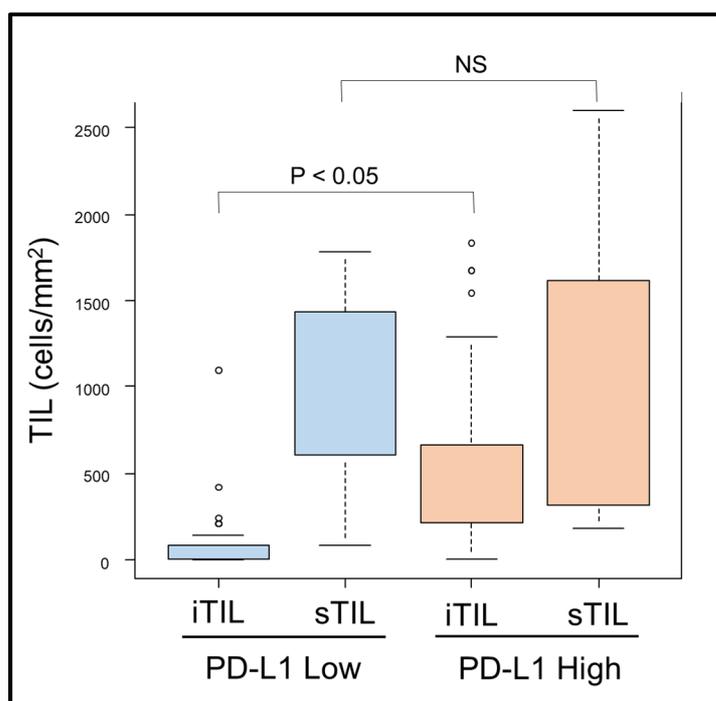
2017 年から 2018 年の 2 年間で大阪国際がんセンターにて外科的切除を受けた肺腺癌の症例から EGFR 遺伝子変異を有する症例のスクリーニングを行った。EGFR 遺伝子変異の有無は PNA-LNA clamp 法にてスクリーニングを行い、536 症例のスクリーニングの結果、110 症例が腫瘍径 30mm 以上の腫瘍であり、そのうち EGFR 遺伝子変異を有していたものは 43 例であった。43 検体のうち、PD-L1 染色にて PD-L1<sup>high</sup> と PD-L1<sup>low</sup> の ITH を認め、レーザーマイクロダイセクションが可能であった症例は 10 例であった。10 例は全て女性で、非喫煙者であった。



この 10 例について PD-L1 high と low の部位にわけて肺癌関連の 53 遺伝子の全エクソン解析を行った結果を以下に示す(下図)。以下の解析結果から、Case.8 のみで PD-L1 high と low とで遺伝子変異の違いを認め、high においてのみ *SMAD4* の oncogenic 変異を認めた。9 症例については遺伝子変異の差は認めず、PD-L1 high と low の背景に遺伝子変異の関与は少ないと考えられた。

Case.1				PD-L1 High		PD-L1 Low		Case.8			
Gene	Protein	OncoKB		papillary	lepodic	Gene	Protein	OncoKB	papillary	lepodic	
EGFR	p.Leu858Arg	O		24.1	26.1	EGFR	p.Glu746_Arg748del	O	19.89	29.2	
TP53	p.Arg273Leu	O		46.53	41.63	EGFR	p.Ala750Pro	O	19.93	29.86	
Case.2				PD-L1 High		PD-L1 Low		Case.9			
Gene	Protein	OncoKB		papillary	papillary	Gene	Protein	OncoKB	aciner	lepodic	
EGFR	p.Glu746_Ser752delinst	O		21.59	33.14	EGFR	p.A750-I759del insGG	O	46.8	50.1	
ERBB3	p.Lys51Glu	U		32.67	37.72	AKT3	p.Leu359Val	U	16.56	18.15	
NOTCH2	p.Ser716Arg	U		5.42		KMT2A	p.Cys1479Ter	U	15.98		
Case.3				PD-L1 High		PD-L1 Low		Case.10			
Gene	Protein	OncoKB		lepodic	papillary	Gene	Protein	OncoKB	papillary	lepodic	
EGFR	p.Glu746_Ala750del	U		26.31	26.42	EGFR EGFR-AS1	p.Pro772_His773insGlnAla	O	81.81	83.1	
Case.4				PD-L1 High		PD-L1 Low		Case.5			
Gene	Protein	OncoKB		aciner	lepodic	Gene	Protein	OncoKB	lepodic	lepodic	
EGFR	p.Leu858Arg	O		22.06	32.81	EGFR	p.Leu858Arg	O	39.5	32.22	
TP53	p.Cys141Trp	O		17.83	47.08	TP53	p.Arg273Leu	O	29.9	30.61	
TP53	p.Lys139Asn	U		4.96	12.32	CDKN2A	p.Met53Ile	O	8.71		
FOXP2	p.Glu723Gln	NA			20.07	Case.6					
SFTPB	Unknown	NA			44.34	Case.6					
Case.5				PD-L1 High		PD-L1 Low		Case.6			
Gene	Protein	OncoKB		lepodic	lepodic	Gene	Protein	OncoKB	papillary	lepodic	
EGFR	p.Leu858Arg	O		40.68	40.69	EGFR	p.Leu858Arg	O	41.28	40.55	
TP53	p.Arg273Leu	O		41.28	40.55	Case.7					
CDKN2A	p.Met53Ile	O		8.71		Case.7					
Case.6				PD-L1 High		PD-L1 Low		Case.7			
Gene	Protein	OncoKB		papillary	lepodic	Gene	Protein	OncoKB	solid	lepodic	
EGFR	p.Leu858Arg	O		40.68	40.69	EGFR	p.Glu746_Ala750del	O	33.53	33.25	
EGFR	p.Thr790Met	O		41.28	40.55	TP53	p.Arg249Ser	O	44.73	34.77	
Case.7				PD-L1 High		PD-L1 Low		Case.7			
Gene	Protein	OncoKB		solid	lepodic	TP53	p.Arg249_Pro250delinsSerSer	U	44.55	35.43	
EGFR	p.Glu746_Ala750del	O		33.53	33.25	MGA	p.His1445Arg	U	61.88	62.8	
TP53	p.Arg249Ser	O		44.73	34.77	ARID1B	p.Phe113_Gln114insGln	U	27.5	29.4	
TP53	p.Arg249_Pro250delinsSerSer	U		44.55	35.43	ARID2	p.Pro10Thr	U	43.86	43.22	
MGA	p.His1445Arg	U		61.88	62.8	TSC2	p.Gly1117Arg	U	10.42		
ARID1B	p.Phe113_Gln114insGln	U		27.5	29.4	NOTCH2	p.Thr235Ser	O	12.5	11.63	
ARID2	p.Pro10Thr	U		43.86	43.22	NOTCH2	p.Pro227His	U	7.95	6.79	
TSC2	p.Gly1117Arg	U		10.42		Case.8					
NOTCH2	p.Thr235Ser	O		12.5	11.63	Case.8					
NOTCH2	p.Pro227His	U		7.95	6.79	Case.8					

遺伝子変異以外の因子として腫瘍組織に浸潤するリンパ球の有無について検討したところ、腫瘍間質に存在するリンパ球が多い方が PD-L1 の発現が高い傾向を認め、遺伝子変異ではなく腫瘍間質のリンパ球が PD-L1 発現を調整していることが示唆された(下図)。以上の結果をまとめ、現在、腫瘍関連の国際誌に投稿中である。



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Kawachi Hayato, Kunimasa Kei, Kukita Yoji, Nakamura Harumi, Honma Keiichiro, Kawamura Takahisa, Inoue Takako, Tamiya Motohiro, Kuhara Hanako, Nishino Kazumi, Mizote Yu, Akazawa Takashi, Tahara Hideaki, Kumagai Toru	4. 巻 13
2. 論文標題 Atezolizumab with bevacizumab, paclitaxel and carboplatin was effective for patients with SMARCA4-deficient thoracic sarcoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Immunotherapy	6. 最初と最後の頁 799 ~ 806
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2217/imt-2020-0311	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 Kunimasa Kei, Hirotsu Yosuke, Kukita Yoji, Ueda Yumi, Sato Yoshiharu, Kimura Madoka, Otsuka Tomoyuki, Hamamoto Yuichiro, Tamiya Motohiro, Inoue Takako, Kawamura Takahisa, Nishino Kazumi, Amemiya Kenji, Goto Taichiro, Mochizuki Hitoshi, Honma Keiichiro, Omata Masao, Kumagai Toru	4. 巻 256-257
2. 論文標題 EML4-ALK fusion variant.3 and co-occurrent PIK3CA E542K mutation exhibiting primary resistance to three generations of ALK inhibitors	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Genetics	6. 最初と最後の頁 131 ~ 135
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cancer.gen.2021.05.010	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 Kunimasa Kei, Okami Jiro, Takenaka Satoshi, Honma Keiichiro, Kukita Yoji, Nagata Shigenori, Kawamura Takahisa, Inoue Takako, Tamiya Motohiro, Kuhara Hanako, Nishino Kazumi, Tahara Hideaki, Kumagai Toru	4. 巻 2
2. 論文標題 Conversion Surgery for Advanced Thoracic SMARCA4-Deficient Undifferentiated Tumor With Atezolizumab in Combination With Bevacizumab, Paclitaxel, and Carboplatin Treatment: A Case Report	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 JTO Clinical and Research Reports	6. 最初と最後の頁 100235 ~ 100235
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jtocrr.2021.100235	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 Kunimasa Kei, Hirotsu Yosuke, Amemiya Kenji, Nakamura Harumi, Nishino Kazumi, Honma Keiichiro, Okami Jiro, Omata Masao, Kumagai Toru	4. 巻 3
2. 論文標題 TP53 Loss of Heterozygosity Induces De Novo SCLC Formation in EGFR-Mutated Lung Adenocarcinoma: A Case Report	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 JTO Clinical and Research Reports	6. 最初と最後の頁 100305 ~ 100305
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jtocrr.2022.100305	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 Kunimasa Kei, Matsumoto Shingo, Nishino Kazumi, Nakamura Harumi, Kuhara Hanako, Tamiya Motohiro, Inoue Takako, Kawamura Takahisa, Kawachi Hayato, Kuno Kika, Kimura Toru, Maniwa Tomohiro, Okami Jiro, Nakatsuka Shin-ichi, Goto Koichi, Kumagai Toru	4. 巻 16(22)
2. 論文標題 Improvement strategies for successful next-generation sequencing analysis of lung cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Future Oncology	6. 最初と最後の頁 1597-1606
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2217/fo-2020-0332	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 Kunimasa Kei, Hirotsu Yosuke, Miyashita Yoshihiro, Goto Taichiro, Amemiya Kenji, Mochizuki Hitoshi, Samamoto Ikuko, Ohki Takamasa, Oyama Toshio, Honma Keiichiro, Imamura Fumio, Nishino Kazumi, Kumagai Toru, Omata Masao	4. 巻 148
2. 論文標題 Multiregional sequence revealed SMARCA4 R1192C mutant clones acquired EGFR C797S mutation in the metastatic site of an EGFR-mutated NSCLC patient	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Lung Cancer	6. 最初と最後の頁 28 ~ 32
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.lungcan.2020.07.035	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 Fujisawa Fumie, Kunimasa Kei, Kano-Fujiwara Rieko, Sato Yoshiharu, Kusama Hiroki, Nishio Minako, Matsui Saki, Yoshinami Tetsuhiro, Kittaka Nobuyoshi, Nakamura Harumi, Nagata Shigenori, Honma Keiichiro, Yagi Toshinari, Nakayama Takahiro, Tamaki Yasuhiro, Imamura Fumio	4. 巻 28
2. 論文標題 STK11 loss drives rapid progression in a breast cancer patient resulting in pulmonary tumor thrombotic microangiopathy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Breast Cancer	6. 最初と最後の頁 765 ~ 771
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12282-020-01200-1	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 Kunimasa Kei, Nishino Kazumi, Kukita Yoji, Matsumoto Shingo, Kawachi Hayato, Kawamura Takahisa, Inoue Takako, Tamiya Motohiro, Honma Keiichiro, Sugimoto Naotoshi, Yamasaki Tomoyuki, Imamura Fumio, Goto Koichi, Kumagai Toru	4. 巻 256-257
2. 論文標題 Late recurrence of lung adenocarcinoma harboring EGFR exon 20 insertion (A763_Y764insFQEA) mutation successfully treated with osimertinib	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Genetics	6. 最初と最後の頁 57～61
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cancergen.2021.04.001	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 Kunimasa Kei, Hirotsu Yosuke, Nakamura Harumi, Tamiya Motohiro, Iijima Yuki, Ishida Hiroto, Hamamoto Yuichiro, Maniwa Tomohiro, Kimura Toru, Nishino Kazumi, Goto Taichiro, Amemiya Kenji, Mochizuki Hitoshi, Oyama Toshio, Nakatsuka Shin-ichi, Kumagai Toru, Okami Jiro, Higashiyama Masahiko, Imamura Fumio, Omata Masao	4. 巻 241
2. 論文標題 Rapid progressive lung cancers harbouring multiple clonal driver mutations with big bang evolution model	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Genetics	6. 最初と最後の頁 51～56
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cancergen.2019.12.006	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 Kunimasa Kei, Hirotsu Yosuke, Amemiya Kenji, Nagakubo Yuki, Goto Taichiro, Miyashita Yoshihiro, et al.	4. 巻 0
2. 論文標題 Genome analysis of peeling archival cytology samples detects driver mutations in lung cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Medicine	6. 最初と最後の頁 1-11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cam4.3089	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10件(うち招待講演 1件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 國政啓
2. 発表標題 ABCP複合療法を6コース施行後に完全切除に成功した進行期SMARCA4-Deficient Undifferentiated Tumorの一例
3. 学会等名 第62回日本肺癌学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 國政啓
2. 発表標題 Oncogenic mutation count as a prognostic predictor of 1st Pembrolizumab for PD-L1-positive NSCLC
3. 学会等名 第62回日本肺癌学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 國政啓
2. 発表標題 Multiregion sequenceによりSMARCA4変異クローンが転移先でEGFR797S耐性変異を獲得したEGFR遺伝子変異症例
3. 学会等名 第109回日本病理学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 國政啓
2. 発表標題 LC-SCRUM Japanでの次世代シーケンサーによる遺伝子解析成功率向上を目指した取り組み
3. 学会等名 第43回日本呼吸器内視鏡学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 國政啓
2. 発表標題 肺癌診療におけるゲノム解析と免疫療法
3. 学会等名 第82回日本臨床外科学会総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 國政啓
2. 発表標題 EGFR C797S, SMARCA4 R1192Cクローンがafatinib耐性転移巣を形成した一症例
3. 学会等名 第61回日本肺癌学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 國政啓
2. 発表標題 抗PD-1抗体治療が著効したSubclonal EGFR mutationを有する肺腺癌症例
3. 学会等名 第61回日本肺癌学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 國政啓
2. 発表標題 EGFR-A763_Y764insFGEA変異を有する晩期再発症例にOsimertinibが著効した一例
3. 学会等名 第113回日本肺癌学会関西支部学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 國政啓
2. 発表標題 Rapid progressive multiple clonal driver lung adenocarcinomaの一例
3. 学会等名 第60回日本肺癌学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 國政啓
2. 発表標題 肺癌における保存細胞診検体と腫瘍組織検体の次世代シーケンサー解析結果一致率の検討
3. 学会等名 第109回日本病理学会総会
4. 発表年 2020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
---------------------------	-----------------------	----

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