

令和 2 年 5 月 28 日現在

機関番号：32645

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09671

研究課題名(和文) 肺癌と間質性肺炎の共通発症・進展因子となるマイクロRNAの同定と治療基盤の構築

研究課題名(英文) Identification of microRNA underlying the common pathogenic mechanism of lung cancer and interstitial pneumonia and establishment of a basis for its therapeutic application

研究代表者

小山 信之 (Nobuyuki, Koyama)

東京医科大学・医学部・教授

研究者番号：30353460

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、高率に合併する肺癌と間質性肺炎の発症・進展を共通に抑制するマイクロRNA(miRNA)として、miR-Xを同定した。

網羅的miRNA発現解析から、健常肺発症肺癌の健常肺と肺癌病変に比して、間質性肺炎合併肺癌の肺癌病変と間質性肺炎病変で共通に発現が低下していたmiR-Xを抽出した。miR-Xは、肺癌細胞株での過剰発現により細胞増殖を抑制し、転移・浸潤に関わる上皮間葉転換を負に制御した。また、肺線維芽細胞株でのmiR-X過剰発現により、肺線維化の指標である線維芽細胞の筋線維芽細胞分化が阻害されることを示した。これら細胞レベルでの研究結果が、疾患モデルマウスで再現されることも確認した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

難治性疾患である肺癌と間質性肺炎は高率に合併し、間質性肺炎合併肺癌は治療選択肢が乏しく、予後不良である。本研究で同定したmiR-Xは、肺癌と間質性肺炎の発症・進展を共通に抑制した。miR-Xの同定と細胞および疾患モデルマウスを用いたmiR-X効果の検証により、肺癌と間質性肺炎の新たな発症・進展機序が明らかになるとともに、両疾患のみならず間質性肺炎合併肺癌に対するmiR-Xを用いた新たな治療の開発、臨床応用への基盤となることが期待できる。さらに、miR-Xは短鎖非コードRNAであるマイクロRNA(miRNA)であり、肺癌、間質性肺炎に対するこれまでにない治療モダリティの開発が期待される。

研究成果の概要(英文)：Both lung cancer and interstitial pneumonia are refractory and highly comorbid diseases. In the present study, we identified miR-X of microRNA(miRNA) that commonly suppressed the mechanism underlying the development and progression of both diseases.

Using comprehensive miRNA expression analysis, we found commonly decreased expression levels of miR-X in lung cancer and interstitial pneumonia tissues in patients with comorbid lung cancer and interstitial pneumonia, compared to those in healthy lung and lung cancer tissues in patients with lung cancer without interstitial pneumonia. Overexpression of miR-X suppressed cell growth and epithelial-mesenchymal transition involved in cancer metastasis and invasion in lung cancer cell lines and inhibited differentiation of fibroblasts to myofibroblasts as an indicator of pulmonary fibrogenesis. These findings shown in in vitro assays were confirmed in in vivo assays using disease model mice.

研究分野：呼吸器病学

キーワード：非小細胞肺癌 間質性肺炎 マイクロRNA 上皮間葉転換 筋線維芽細胞分化 転移 浸潤 肺線維化

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

(1) 肺癌は、本邦のみならず世界においても、死亡者数が最多で予後不良の悪性腫瘍である。特に非小細胞肺癌に対しては、集学的治療とともに、免疫チェックポイント阻害剤を含めた分子標的薬の登場や遺伝子変異検査に基づいた個別化医療の導入が治療成績の進歩をもたらしたが、その成績は未だ十分とはいえない。間質性肺炎に関しても、5年生存率30%程度と肺癌に匹敵する予後不良な疾患であり、その病態には不明な点が多い。

(2) 両疾患の合併頻度が高いことは従前より知られているが、基礎疾患として間質性肺炎を合併する肺癌に対しては、標準的な肺癌治療である、薬物療法、放射線治療、外科的切除のいずれにおいても、既存の間質性肺炎の急性増悪を誘発して重篤な呼吸不全を発症する危険性が高く、治療選択肢に乏しいのが現状である。加齢により発症率が高くなる両疾患において、昨今の高齢化から罹患数はさらに増加すると予想され、間質性肺炎と肺癌および間質性肺炎合併肺癌に対する有効かつ安全な治療薬の開発は急務であり、そのためには共通の発症進展因子の解明が不可欠である。

### 2. 研究の目的

(1) 間質性肺炎患者における肺癌の合併は10-40%程度と高率であり、間質性肺炎は肺癌の発生源と推測されている。以前我々は、両疾患に共通の発症・進展経路が存在する可能性が考えられ、その候補にはエピジェネティックスの異常が含まれることを示した。エピジェネティックスに關する短鎖非コードRNAであるマイクロRNA(miRNA)は、肺癌の病態や化学療法抵抗性に關与することが報告されている。我々は、エピジェネティックスに關わるポリコーン群蛋白質である Enhancer of zeste homolog 2 (EZH2) が、肺癌の進展・浸潤を促進させ、複数の miRNA 発現制御を介して、その機能を発揮することを明らかにした。一方、間質性肺炎の病態においても、miRNA の關与を示唆する報告がある。しかしながら、両疾患の病態に共通して關与する機能が確立された miRNA は明らかになっていない。

本研究では miRNA に注目し、肺癌と間質性肺炎の背景因子が同一の間質性肺炎合併肺癌を研究の対象として、臨床検体を用いた同一症例における両疾患の miRNA 発現解析を行い、両疾患に共通の発症・進展機序に關与する miRNA の同定を目的の一つとした。さらに、同定した miRNA に対しては、機能解析を行い、肺癌および間質性肺炎の新たな発症・進展機構を解明するとともに、*in vitro* および *in vivo* において miRNA の機能を検証した。

(2) 以上から、同定した miRNA が肺癌と間質性肺炎の発症・進展に対して、新たな機構を介して共通に關与していることを示す。このことは間質性肺炎、肺癌のみならず、治療に難渋する間質性肺炎合併肺癌に対して、miRNA が治療標的となりうることを意味する。そのため本研究では、miRNA を用いた間質性肺炎合併肺癌に対する治療開発基盤の構築を、さらなる目的とした。

### 3. 研究の方法

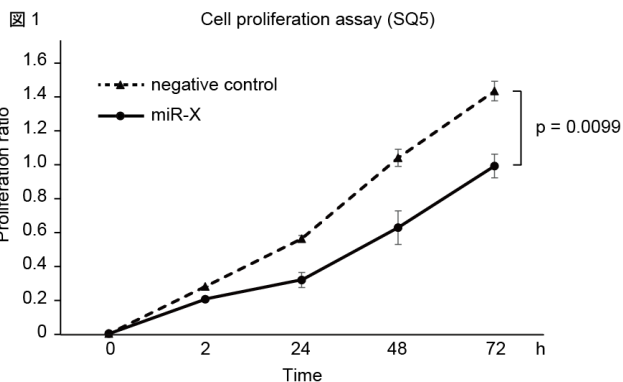
(1) 本研究では、臨床検体を用いて遺伝子解析を行うため、施設医学倫理審査委員会の審査を受けて承認を得、さらに患者同意取得後に解析を開始する。肺癌と間質性肺炎の背景因子が同一となる間質性肺炎合併肺癌患者を研究の対象とし、同一症例において両疾患を解析する。肺癌については80-90%を占める非小細胞肺癌、間質性肺炎については通常型間質性肺炎(UIP)パターンを有する特発性肺線維症(IPF)を対象とする。なお、対照となるコントロールとして、間質性肺炎非合併(健常肺)非小細胞肺癌を採用する。実臨床において外科切除した間質性肺炎合併非小細胞肺癌の非小細胞肺癌組織と間質性肺炎組織、間質性肺炎非合併非小細胞肺癌の健常肺と非小細胞肺癌組織から各々 total RNA を抽出して網羅的 miRNA 発現解析を行い、発現プロファイルの違いから、間質性肺炎と肺癌の共通発症・進展経路に關与する新たな miRNA を、候補 miRNA として抽出する。

(2) 候補として抽出した miRNA に対する機能解析を行う。候補となる miRNA は、間質性肺炎合併肺癌の間質性肺炎、肺癌両組織において発現が低下している可能性が高いと推測される。そのため、発現が低下している候補 miRNA に対し、miRNA mimic を作製して細胞内導入または疾患モデルマウス内注入を行い、miRNA の発現亢進による細胞機能およびマウス臓器の変化を、*in vitro* と *in vivo* によるアッセイを用いて検証する。

### 4. 研究成果

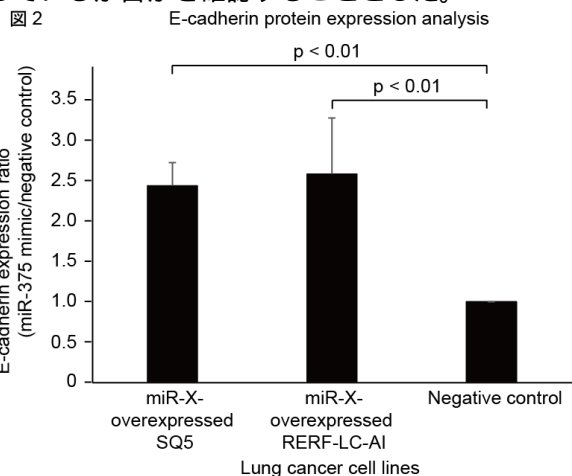
(1) miRNA 網羅的発現解析を用いて、間質性肺炎非合併非小細胞肺癌の健常肺および非小細胞肺癌組織と比較し、間質性肺炎合併非小細胞肺癌の間質性肺炎と非小細胞肺癌の両組織で、共通に有意な発現の低下が見られた miRNA である、miR-X を抽出した。発現が低下している miR-X を含めた複数の miRNA の、肺癌細胞株における発現レベルを評価するために、定量的リアルタイム RT-PCR 解析を行い、ヒト線維芽細胞株である IMR-90 と比較して、多くの肺癌細胞株で解析した miRNA の発現が低下していることを確認した。以上の結果をもとに、非小細胞肺癌と間質性肺炎に共通した発症・進展機序に關与する新規 miRNA として、miR-X を候補 miRNA とした。

(2) 間質性肺炎および非小細胞肺癌にて、共通に発現が減弱していた候補 miRNA である miR-X の、肺癌における機能解析を行った。miR-X は、複数の癌において腫瘍増殖抑制機能が報告されているが、肺癌における報告は少ない。本研究では、定量的リアルタイム RT-PCR 解析で miR-X 発現の低下が見られていた肺癌細胞株のうち、非小細胞肺癌細胞株である SQ5 と RERF-LC-AI を用いて、miR-X に対する mimic を作製し、各細胞株に細胞内導入して miR-X を過剰発現させた。対照として、negative control となる miRNA を細胞内導入した各細胞株を用いた。miR-X の細胞内導入を行い、cell proliferation assay により解析したところ、miR-X 過剰発現非小細胞肺癌細胞株では、対照群と比較して有意に細胞増殖が抑制された (図 1)。本結果より、miR-X が非小細胞肺癌において、増殖抑制機能を有することが示された。



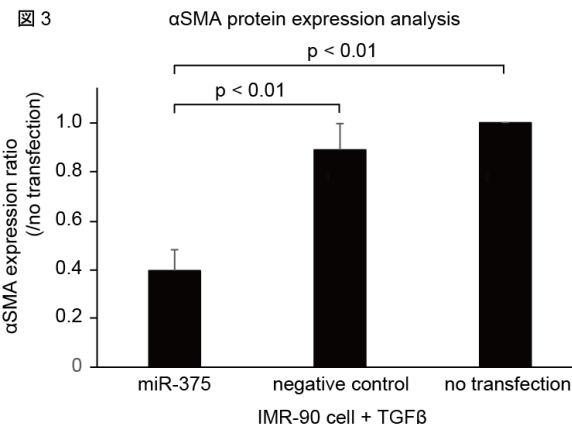
(3) miR-X は、癌浸潤・転移および肺線維化に関わっていると考えられている上皮間葉転換 (EMT) を抑制することが報告されている。しかしながらこれまで、肺癌に対する報告はない。我々は、miR-X が肺癌において、EMT に関与しているか否かを確認することとした。

miR-X mimic を導入して miR-X を過剰発現させた SQ5 と RERF-LC-AI および negative control となる miRNA を導入した SQ5 と RERF-LC-AI の各細胞株 (コントロール) から total RNA と蛋白を抽出し、EMT の上皮系マーカーである E-カドヘリン発現の変化を解析した。各細胞株から抽出した total RNA を用いて定量的リアルタイム RT-PCR 解析を行ったところ、miR-X を過剰発現させた SQ5 と RERF-LC-AI では、コントロールの各細胞株と比較して、E-カドヘリン mRNA が高発現していた。また、各細胞株から抽出した蛋白を用いて行ったウエスタンブロットでも、コントロールの細胞株に比し、miR-X を過剰発現させた細胞株では E-カドヘリン蛋白が高発現していた (図 2)。これらの結果から、miR-X は非小細胞肺癌の EMT を抑制することが示され、miR-X が EMT を負に制御することにより、非小細胞肺癌の進展・浸潤・転移を抑制していると考えられた。



(4) 間質性肺炎における肺線維化には EMT が関与し、線維芽細胞の筋線維芽細胞分化がその病態形成を反映することがわかっている。前述したように、miR-X は EMT を抑制することが報告されているが、これまで中間質性肺炎における報告はない。そのため、ヒト肺線維芽細胞を用いて miR-X の肺線維化への関与の有無を確認した。

筋線維芽細胞分化を誘導する transforming growth factor (TGF)- $\beta$  をヒト肺線維芽細胞株 (IMR-90) に添加した後、miR-X mimic を細胞内導入して miR-X を過剰発現させた。対照として、negative control となる miRNA を細胞内導入した IMR-90 を用いた。肺線維化の指標である線維芽細胞の筋線維芽細胞への分化を評価するため、筋線維芽細胞分化のマーカーとなる平滑筋アクチン (SMA) の発現を、定量的リアルタイム RT-PCR (mRNA レベル) とウエスタンブロット (蛋白レベル) で確認した。その結果、対照群の IMR-90 と比較して、miR-X を過剰発現させた IMR-90 では、SMA mRNA および SMA 蛋白の有意な発現低下が見られた (図 3)。さらに、筋線維芽細胞分化の機序として考えられている EMT を評価するため、EMT の上皮系マーカーである E-カドヘリンの mRNA および蛋白発現を定量的リアルタイム RT-PCR とウエスタンブロットにて各々解析したところ、対照群と比較して miR-X を過剰発現させた IMR-90 では、有意に E-カドヘリンが高発現



していた。以上から、miR-X は肺の線維化を抑制する因子であることが判明した。

(5) 疾患モデルマウスを用いて、*in vitro* の解析において解明した miR-X の機能を、*in vivo* において検証することとした。肺癌モデルマウスは上記非小細胞肺癌細胞株の皮下移植により作製、間質性肺炎モデルマウスについてはプレオマイシンの気道内注入により作製することとした。疾患モデルマウスに対して、miR-X を尾静脈注入による全身投与を行ったところ、細胞増殖抑制、肺線維化の指標と考えられているヒドロキシプロリンの低下が認められた。以上から、細胞株を用いた *in vitro* アッセイの結果が、*in vivo* にても再現されることを確認した。

本研究により、miR-X は非小細胞肺癌において細胞増殖および EMT を介した浸潤・転移を抑制するとともに、間質性肺炎において肺の線維化を抑制することが新たに示された。以上から、miR-X が間質性肺炎と肺癌の発症・進展を共通して制御している可能性、さらに間質性肺炎合併肺癌に対する病態へ関与している可能性が示された。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 11件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Koyama N, Aoshiba K, Nakamura H.	4. 巻 38
2. 論文標題 Serum C-reactive protein level predicts clinical outcomes in patients with non-small cell lung cancer harboring EGFR mutations.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Invest.	6. 最初と最後の頁 122-129
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/07357907.2020.1721522.	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 Nagai Y, Koyama N, Iwai Y, Tsubochi H, Hiruta M, Mizushina Y, Koyama S, Ishikawa Y, Hagiwara K.	4. 巻 20
2. 論文標題 Pulmonary Mucoepidermoid Carcinoma Arising in a Patient with Kartagener Syndrome: A Case Report.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Pulm Med.	6. 最初と最後の頁 93
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12890-020-1133-y.	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 Kawagoe J, Iwai Y, Kawamata G, Koyama N, Nakamura H, Aoshiba K.	4. 巻 19
2. 論文標題 A case of miliary tuberculosis presenting as massive hepatosplenomegaly and fatal hepatic failure.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ID Cases.	6. 最初と最後の頁 e00707
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.idcr.2020.e00707.	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 Miyake K, Kondo T, Koyama N, Hirano H, Wakiya M, Takeda A, Iwasawa T, Kikawada N, Hanyu K, Ogawa Y, Tsukahara K.	4. 巻 47
2. 論文標題 Simultaneous metastasized primary unknown signet ring cell carcinoma of the cervical lymph node and mucoepidermoid carcinoma of the parotid gland as double cancers.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Auris Nasus Larynx.	6. 最初と最後の頁 163-167
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.anl.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 Koyama N, Iwai Y, Nagai Y, Aoshiba K, Nakamura H.	4. 巻 14
2. 論文標題 Idiopathic pulmonary fibrosis in small cell lung cancer as a predictive factor for poor clinical outcome and risk of its exacerbation.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLOS ONE.	6. 最初と最後の頁 e0221718
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0221718.	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 Okamoto I, Sato H, Kondo T, Koyama N, Fushimi C, Okada T, Miura K, Matsuki T, Yamashita T, Omura G, Tsukahara K.	4. 巻 139
2. 論文標題 Efficacy and safety of nivolumab in 100 patients with recurrent or metastatic head and neck cancer - a retrospective multicenter study.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Acta Otolaryngol.	6. 最初と最後の頁 918-925
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/00016489.2019.1648867.	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 小山信之	4. 巻 41
2. 論文標題 非小細胞肺癌薬物療法の最新情報と今後の課題	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 都薬雑誌	6. 最初と最後の頁 4-12
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 Kikuchi R, Iwai Y, Tsuji T, Watanabe Y, Koyama N, Yamaguchi K, Nakamura H, Aoshiba K.	4. 巻 134
2. 論文標題 Hypercapnic tumor microenvironment confers chemoresistance to lung cancer cells by reprogramming mitochondrial metabolism in vitro.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Free Radic Biol Med	6. 最初と最後の頁 200-214
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.freeradbiomed.2019.01.014.	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 Koyama N, Katayanagi S, Kawachi S.	4. 巻 13
2. 論文標題 Pre-existing interstitial lung disease as a risk factor for pneumonitis associated with ramucirumab and paclitaxel in patients with gastric cancer: the impact of usual interstitial pneumonia	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLOS ONE.	6. 最初と最後の頁 e0198886
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0198886.	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 Ko R, Shukuya T, Okuma Y, Tateishi K, Imai H, Iwasawa S, Miyauchi E, Fujiwara A, Sugiyama T, Azuma K, Muraki K, Yamasaki M, Tanaka H, Takashima Y, Soda S, Ishimoto O, Koyama N, Morita S, Kobayashi K, Nukiwa T, Takahashi K.	4. 巻 23
2. 論文標題 Prognostic Factors and Efficacy of First-line Chemotherapy in Patients with Advanced Thymic Carcinoma: A Retrospective Analysis of 286 Patients from NEJ023 Study.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The oncologist.	6. 最初と最後の頁 1210-1217
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1634/theoncologist.2017-0586.	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 Koyama N, Watanabe Y, Iwai Y, Nagai Y, Aoshiba K, Nakamura H.	4. 巻 65
2. 論文標題 Effectiveness of nanoparticle albumin-bound paclitaxel plus carboplatin in non-small cell lung cancer patients with malignant pleural effusion.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neoplasma.	6. 最初と最後の頁 132-139
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4149/neo_2018_170206N78.	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 Koyama N., Iwase O., Nakashima E., Kishida K., Kondo T., Watanabe Y., Takahashi H., Umebayashi Y., Ogawa Y., Miura H.	4. 巻 18
2. 論文標題 High incidence and early onset of nivolumab-induced pneumonitis: four case reports and literature review	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 BMC Pulmonary Medicine	6. 最初と最後の頁 1-7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12890-018-0592-x	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16件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 5件）

1. 発表者名 小山信之、石川雄一、岩井悠希、青柴和徹、中村博幸、萩原弘一
2. 発表標題 miR-4448は小細胞肺癌のEZH2による上皮間葉転換を介した腫瘍増殖機能を阻害する
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 Koyama N, Ishikawa Y, Aoshiba K, Nakamura H, Hagiwara K.
2. 発表標題 Reciprocal effect of EZH2 and miR-4448 on tumor growth via epithelial mesenchymal transition in small cell lung cancer
3. 学会等名 The 78th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ohyanagi F, Nagai Y, Kasai T, Koyama N, Kobayashi K, Hoshi E, Nakayama M, Mori K.
2. 発表標題 Updated progression free survival (PFS) and survival (OS) of a Phase I/II Study of Nedaplatin and nab-Paclitaxel for Patients with Previously Untreated Advanced Squamous Cell Lung Cancer - KRSG 1302 -
3. 学会等名 2019 World Conference on Lung Cancer (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Koyama N
2. 発表標題 High Level of serum C-reactive protein predicts poor outcome in EGFR-TKI-treated patients with EGFR-mutated NSCLC.
3. 学会等名 第17回日本臨床腫瘍学会学術集会
4. 発表年 2019年



1. 発表者名 Sugiyama T, Kasai T, Koyama N, Kobayashi K, Hoshi E, Nakayama M, Mori K.
2. 発表標題 A Phase I/II Study of Nedaplatin and nab-Paclitaxel for Patients with Previously Untreated Advanced Squamous cell Lung Cancer.
3. 学会等名 第17回日本臨床腫瘍学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小山信之、片柳創、青柴和徹、中村博幸
2. 発表標題 胃癌に対するラムシルマブ/パクリタキセル併用療法に伴う薬剤性肺障害の特徴
3. 学会等名 第59回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岩井悠希、菊池亮太、辻隆夫、小山信之、中村博幸、青柴和徹
2. 発表標題 肺癌細胞のエネルギー代謝を浪費させる新規治療薬の開発
3. 学会等名 第59回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Koyama N, Ishikawa Y, Iwai Y, Aoshiba K, Nakamura H, Hagiwara K.
2. 発表標題 Mutual negative regulation of EZH2 and miR-4448 for tumor progression via epithelial mesenchymal transition in small cell lung cancer.
3. 学会等名 American Association for Cancer Research Annual Meeting 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Iwai Y, Kikuchi R, Nakamura H, Koyama N, Hagiwara K, Aoshiba K.
2. 発表標題 800/15-ESI-09 and HJC0197, known EPAC inhibitors, sensitize lung cancer cells to glucose starvation by uncoupling mitochondrial electron transport, leading to bioenergetics crisis.
3. 学会等名 American Association for Cancer Research Annual Meeting 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小山信之、内田修、高橋秀暢
2. 発表標題 EGFR遺伝子変異陽性非小細胞肺癌におけるEGFR-TKI効果予測因子としての血清CRP
3. 学会等名 第59回日本肺癌学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Koyama N.
2. 発表標題 Serum levels of C-reactive protein as a predictive factor for responses to EGFR-TKIs in patients with EGFR-mutated NSCLC.
3. 学会等名 The 77th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小山信之、片柳創、河地茂行
2. 発表標題 胃癌に対するラムシルマブ/パクリタキセル併用療法に伴う薬剤性肺臓炎の特徴
3. 学会等名 第16回日本臨床腫瘍学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Iwai Y, Kikuchi R, Watanabe Y, Koyama N, Hagiwara K, Nakamura H, Aoshiba K.
2. 発表標題 Extracellular acidosis inhibits glucose starvation-induced lung cancer cell death by suppressing overall metabolic rate.
3. 学会等名 American Association for Cancer Research Annual Meeting 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Koyama N.
2. 発表標題 Clinicopathological characteristics of NSCLC patients with nivolumab-induced pneumonitis.
3. 学会等名 International Association for the Study of Lung Cancer 18th World Conference on Lung Cancer (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小山信之、中嶋英治、渡辺恭孝、高橋秀暢、三浦弘之
2. 発表標題 当院にてニボルマブ治療による肺障害を発症した非小細胞肺癌症例の臨床病理学的特徴
3. 学会等名 第58回日本肺癌学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小山信之、岩瀬理、中嶋英治、岸田功典、渡辺恭孝、高橋秀暢、三浦弘之
2. 発表標題 当院のニボルマブ治療による肺障害発症例における臨床病理学的特徴
3. 学会等名 第15回日本臨床腫瘍学会学術集会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 小山信之(共著)	4. 発行年 2018年
2. 出版社 メディカルレビュー社	5. 総ページ数 115
3. 書名 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き[第2版]	

1. 著者名 Koyama N(共著)	4. 発行年 2018年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 215
3. 書名 Drug-Induced Lung Injury	

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----