2版

様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科研費
KAKENHI

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　３ 年　 ６ 月 １１ 日現在

機関番号：３２６２０
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2017～2020
課題番号：１７Ｋ０９６６９

研究課題名（和文）小細胞肺癌における新規治療標的遺伝子異常の解析

研究課題名（英文）analysis of novel transcript variant of tyrosine kinase gene in small cell lung cancer using the NanoString nCounter

研究代表者

高橋　史行（Takahashi, Fumiyuki）

順天堂大学・医学部・准教授

研究者番号：７０３２７８２３

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　3,500,000円

研究成果の概要（和文）：小細胞肺癌(Small cell lung cancer; SCLC)は、未だに有効な分子標的治療薬の実用化が進んでいない極めて予後不良疾患である。我々はNanoString社のnCounter解析を用いて、様々なSCLC細胞株における93個のチロシンキナーゼ(Tyrosine kinase; TK)遺伝子をスクリーニングし、RNA sequencing解析と併せて、新規の遺伝子転写変異体を同定した。そして本転写変異を有するSCLC細胞株は、その特異的TK阻害剤に対して感受性（増殖抑制効果）を示すことから、本遺伝子異常はSCLC患者の新規治療標的となる可能性があると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義
小細胞肺癌（SCLC）は腫瘍細胞の増殖スピードが速く、早期に全身へ転移しやすいことが知られている。そして初回の抗癌剤治療にはよく反応するものの、容易に多剤耐性を獲得し、再発する極めて予後不良な疾患である。近年、SCLCの進展型症例において抗癌剤と免疫チェックポイント阻害剤の併用療法が臨床導入されているが、未だに有効な分子標的治療薬の臨床応用には至っておらず、その開発は急務である。本研究で同定された遺伝子転写変異体については過去に報告がなく、その遺伝子異常をSCLCの実診療においてスクリーニングすることは、現在、極めて難治性疾患であるSCLC患者の予後改善に貢献できる可能性があると考えられる。

研究成果の概要（英文）：Small-cell lung cancer (SCLC) accounts for 15% of all lung cancer cases and is a highly lethal disease. Molecular targeting therapy for SCLC has not been established, and novel therapeutic strategies are urgently needed. In this study, we conducted comprehensive analyses by the NanoString nCounter for 93 tyrosine kinase genes using RNAs from various SCLC cell lines. We identified novel transcript variant of TK gene A by the NanoString nCounter analysis and RNA sequencing. Furthermore, SCLC cell line X harboring novel transcript of TK gene A was highly sensitive to the specific TK inhibitor. These findings suggest that this novel transcript variant of TK gene A may be target for SCLC treatment.

研究分野：肺癌

キーワード：小細胞肺癌　分子標的治療薬　遺伝子異常　チロシンキナーゼ　スクリーニング解析

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９（共通）

１．研究開始当初の背景

小細胞肺癌（Small cell lung cancer; SCLC）は肺癌全体の約 15%を占め、腫瘍細胞の増殖スピードが速く、早期に全身へ転移をしやすいことが知られている。臨床病期は限局型と進展型に分けられるが、診断時には多くの症例が進展型に分類される。そして初回のプラチナ製剤併用の抗癌剤治療にはよく反応するものの、容易に多剤耐性を獲得し、ほとんどの症例において再発、そして増悪する極めて予後不良な難治性疾患である。近年、SCLC の進展型症例において抗癌剤と免疫チェックポイント阻害剤の併用療法が臨床導入されている。しかし未だに有効な分子標的治療薬の臨床応用には至っておらず、SCLC における分子標的治療法の開発は急務であり、アンメットメディカルニーズが極めて高い疾患である。

近年、非小細胞肺癌（Non-small cell lung cancer; NSCLC）をはじめとした複数の癌腫において、ゲノム網羅的な遺伝子解析により治療標的となる遺伝子異常が複数同定され、中でもチロシンキナーゼ(Tyrosine kinase; TK)遺伝子異常は、NSCLC 患者の予後を飛躍的に改善させている。そして SCLC においても精力的な遺伝子解析が行われており、110 症例の SCLC 腫瘍の全ゲノム解析の結果、ほぼ全ての腫瘍において *TP53* 遺伝子および *RB1* 遺伝子の不活性化が、また 25%の症例において *NOTCH* ファミリー遺伝子の不活性化が認められている(George J et al. *Nature* 2015)。また *BRAF, KIT, PIK3CA* などの活性化変異も確認されており、これら TK 遺伝子異常を有する SCLC 患者の頻度は臨床的に決して高くないものの、対応する特異的 TK 阻害剤による治療が有効である可能性が示唆されている。

NanoString 社の nCounter 解析では、遺伝子の 5’側と 3’側にそれぞれ対応する probe を設定し、その imbalance を検出することにより、融合遺伝子あるいは転写変異体の網羅的な mRNA ベース・スクリーニング解析が可能である。Suehara らは、既知の遺伝子変異が検出されなかった非小細胞肺癌 69 例に対して NanoString の nCounter 解析を用いた網羅的 TK 融合遺伝子のスクリーニング解析を行い、新規 TK 融合遺伝子として KIF5B-RET 及び GOPC-ROS の同定に成功している（Suehara et al. Clin Cancer Res 2012）。

近年、様々な癌腫において、遺伝子変異や融合遺伝子異常だけでなく、転写変異体も発癌促進および治療標的として注目されている。例えば悪性黒色腫においては、*ALK* の新規転写変異体が上記の NanoString の nCounter 解析によりスクリーニングされ、そして同定されている(Wiesner T et al. Nature 2015)。この *ALK* 転写変異体は、非小細胞肺癌において認められる *EML4* のような融合遺伝子パートナーを持たず、*ALK* の Kinase ドメイン直前より転写が開始される新規アイソフォームであり、*EML4-ALK* 融合遺伝子と同様に 3T3 細胞への遺伝子導入による Focus formation assay で癌化能が確認され、またこの転写変異体を有する悪性黒色腫患者に対して ALK 阻害剤である Crizotinib が投与され、その抗腫瘍効果も臨床的に示されている(Wiesner et al. Nature 2015)。これらの報告は、現在、有効な分子標的治療薬のない難治性疾患である SCLC においても TK 遺伝子の融合遺伝子だけでなく、遺伝子転写変異体も有効な治療標的になりうる事を示唆しており、それらを高精度かつハイスループットに探索できる解析システムは新規治療標的遺伝子の発見に必要不可欠であることを意味している。

SCLC においては、*TP73* 遺伝子の転写変異体(*TP73Δex2/3*)が発癌促進型であることが知られており、ゲノム解析の結果、13%の SCLC 症例に *TP73* 遺伝子異常が認められている (George J et al. *Nature* 2015)。しかし残念ながら、この転写変異体を標的とした SCLC 治療薬の開発には至っていない。

現在、我が国においても SCLC 患者の遺伝子解析が精力的に行われており、PI3K/AKT/mTOR 経路の遺伝子異常が存在することが示され、PI3K/ mTOR 阻害剤を用いた臨床試験も実施されている。しかし SCLC 患者の予後は未だに不良であり、その予後改善には更なる新規治療標的遺伝子異常の同定および治療薬の開発と臨床導入、そして適切な遺伝子スクリーニングと患者選択が必須である。

２．研究の目的

本研究の目的は、様々な SCLC 細胞株や SCLC 患者腫瘍組織検体を用いて、網羅的な mRNA ベース・スクリーニング解析を行い、SCLC の新規治療標的となりうる遺伝子異常の同定および治療薬を開発することである。本研究では、特に治療標的および創薬の開発につながる可能性の高い 93 個の TK 遺伝子に焦点を絞り、その転写変異体を高精度かつハイスループットに探索できる nCounter 解析を行ない、SCLC における候補 TK 遺伝子の新規転写変異体を同定し、その TK ドメインを標的とした有効な阻害剤を開発する。また、同時に SCLC 臨床検体の収集を継続し、新規転写変異体の臨床的頻度についても検証する。

３．研究の方法

本研究においては、小細胞肺癌(SCLC)の新規治療標的の同定および創薬の開発のために、下記の検討を行う。

(1) <u>SCLC 細胞株における新規 TK 遺伝子転写変異体の探索</u>

様々な SCLC 細胞株（H69, H82, H187, H446, SBC3, SBC5 など）から RNA を抽出する。そして NanoString 社の網羅的な mRNA ベース・スクリーニング法である nCounter Analysis System により、遺伝子転写変異体を高精度かつハイスループットに探索する。

現在までに、我々は順天堂大学に NanoString 社の nCounter 機器を搬入・設置している（図

1 写真)。そして治療標的となる可能性のある 93 個の TK 遺伝子において 5'側と 3'側にそれぞれ対応する 100bp の probe を設定し、その全ての probe において Validation を行ない、精度について確認している。

(2) 新規 TK 遺伝子転写変異体の NGS 解析

nCounter 解析により、SCLC 細胞株において同定された新規の TK 遺伝子転写変異体候補については、次世代シークエンサーを用いた RNA sequencing を行い、遺伝子配列を確認して、新規の転写変異体（バリアントアイソフォーム）であることを確認する。

(3) 新規 TK 転写変異体の蛋白レベルでの解析

同定された新規 TK 遺伝子転写変異体候補については、SCLC 細胞株から蛋白抽出を行い、ウエスタンブロットにより蛋白分子量の違いについても確認する。

(4) TK ドメインを標的とした特異的阻害剤の開発

同定された新規 TK 遺伝子候補については、その TK ドメインを標的とした阻害剤による腫瘍増殖抑制効果を In vitro で確認する。そして抑制効果の認められた場合には、より特異性の高い TK 阻害剤を開発する。

(5) The Cancer Genome Atlas (TCGA)による解析

SCLC 細胞株において同定された新規治療標的となる可能性のある遺伝子転写変異体については、SCLC 細胞株だけでなく、TCGA の RNA sequencing データを用いて、他の癌腫の細胞株でも同様の遺伝子転写変異体を認めるかどうかを検証する。そして新規転写変異体を認めた他癌腫の細胞株においても TK ドメインを標的とした阻害剤による感受性・腫瘍増殖抑制効果を In vitro で確認する。

(6) SCLC 患者腫瘍組織における臨床的頻度の解析

SCLC 患者の生検腫瘍組織（気管支鏡検査による EBUS-TBNA 検体および TBTB 検体）や手術により切除された腫瘍組織サンプルより RNA を抽出する。そして SCLC 細胞株と同様に NanoString 社の nCounter Analysis System により、遺伝子転写変異体を高精度かつハイスループットに探索する。本アッセイは、SCLC 細胞株からの RNA や手術により切除された凍結組織サンプルからの RNA のような十分量の RNA だけでなく、組織生検の FFPE（formalin-fixed paraffin-embedded）サンプルから抽出した微量 RNA 100 ng でも解析が可能であり、上記で得られた FFPE サンプルについても同様に nCounter 機器を用いて解析する。そして SCLC 細胞株において同定された新規治療標的となる可能性のある遺伝子転写変異体の臨床的頻度について検証する。

(7) 新規 TK 遺伝子転写変異体のクローニング、発現ベクターの作成

nCounter 解析により同定された新規 TK 遺伝子候補については、NGS（Next generation sequencing）を用いたトランスクリプトーム解析を行い、全配列の cDNA をクローニングして、新規 TK 遺伝子転写変異体の発現レンチウイルス・ベクターを作成する。

(8) 癌化能(Tranforming potential)の検証

同定された新規 TK 遺伝子転写変異体の癌化能(Tranforming potential)を検証するために、3T3 細胞に上記発現ベクターを用いて遺伝子導入を行い、*In vitro* でフォーカス形成能を観察する。さらに遺伝子導入した 3T3 細胞をヌードマウスにも皮下移植して、*In vivo* での腫瘍形成能も確認する。

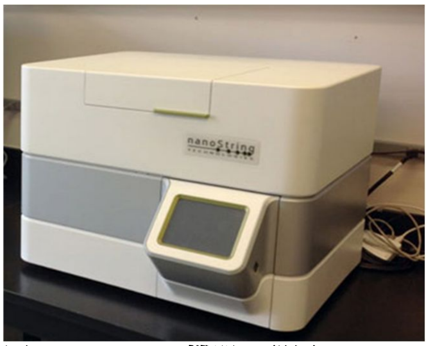

図１ nCounter 機器の設置

４．研究成果

まず我々は、複数種の SCLC 細胞株から RNA を抽出して、それらの RNA サンプルを用いて NanoString 社の nCounter 機器を用いて、93 個の TK 遺伝子の網羅的な mRNA ベース・スク

リーニング解析を行った。そして、ある SCLC 細胞株（以下 SCLC X と表記する）において TK ドメインを有する遺伝子 A（以下 Gene A と表記する）の遺伝子転写変異体候補を同定した。この新規 TK 遺伝子である Gene A の転写変異体は、nCounter 解析により 5'側と 3'側の転写の imbalance として検出・スクリーニングされている（図 2 参照)。また SCLC 細胞株の解析において、Gene A 以外にも、Gene B, Gene C, そして Gene D と 4 つの遺伝子転写変異体候補も確認された。

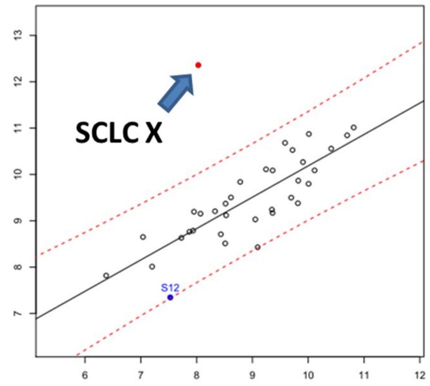

図 2　Gene A の nCounter 解析

そして、次に次世代シークエンサーNGS を用いた RNA sequencing による解析を行った。SCLC X 細胞株における Gene A は RNA sequencing による解析の結果、exon 3 から転写が開始される新規の遺伝子転写変異体（新規アイソフォーム）であることが確認された（図 3 参照)。また Gene B, Gene C, Gene D についても、同様に RNA sequencing による解析を行い、転写変異体であることを確認している。

図 3　SCLC X 細胞株における Gene A の RNA seq 解析

つぎに SCLC X 細胞株における Gene A の蛋白産物をウエスタンブロットによる解析で検討した。SCLC X 細胞株における Gene A は蛋白レベルでは他の細胞株とは分子量が異なり、RNA sequencing による解析結果と併せて、新規の遺伝子転写変異体（新規アイソフォーム）であることが蛋白レベルでも分子量の違いとして認識された。

この同定された本 Tyrosine kinase（TK）遺伝子の転写変異体が SCLC における新規治療標的になりうるかどうかを検討するために、Gene A がコードする TK ドメインに対する特異的阻害剤を用いて薬剤感受性試験を施行した。Gene A の新規転写変異体を認めた SCLC X 細胞では、その特異的 TK 阻害剤に対して感受性（細胞増殖抑制効果）を示した。その TK 阻害剤は他の SCLC 細胞株（Gene A の新規転写変異体を認めていない SCLC 細胞株）においては細胞増殖抑制効果は認められなかった。以上より、SCLC X 細胞株において認められた Gene A の新規転写変異体は SCLC における新規治療標的となり、Gene A に対する特異的 TK 阻害剤は SCLC 細胞増殖を抑制して抗腫瘍効果を発揮する可能性が示唆された。

The Cancer Genome Atlas (TCGA)の RNA sequencing のデータを用いた解析により、様々な細胞株における Gene A の新規転写変異体を調べた結果、上述の SCLC X 細胞株以外にも、ヒト食道癌細胞株 Y と悪性神経膠腫細胞株 Z において、同様に GeneA の exon 3 から転写が開始される遺伝子転写変異体を認めた。これらの食道癌細胞株 Y と悪性神経膠腫細胞株 Z を ATCC（American Type Culture Collection）より購入し、現在、Gene A がコードする特異的 TK 阻害剤の感受性試験

を施行して、その細胞増殖抑制効果を検証している。

SCLC 細胞株の解析において認められた Gene A 以外の Gene B, Gene C, そして Gene D の遺伝子転写変異体については、現在、これらに特異性の高い TK 阻害剤を用いた In vitro での感受性試験を行い、細胞増殖抑制効果について検証している。また TCGA の RNA sequencing データを用いた解析でも、Gene A と同様、他の癌腫における細胞株での Gene B, Gene C, Gene D の遺伝子転写変異体の頻度についても同時に検討している。

現在までに、我々は SCLC 患者の腫瘍組織として、気管支鏡検査による組織生検検体 20 症例と手術により切除された 12 症例からの腫瘍組織サンプルを収集しており、これらの RNA サンプルを用いた nCounter 解析により、SCLC の実診療における Gene A の新規転写変異体の臨床的頻度を検証中であるが、さらに解析症例数を増やしてゆく必要性がある。本解析は FFPE サンプルから抽出した微量な RNA 100 ng でも解析が可能であり、さらに Biopsy 検体も含めて解析するサンプル数を増やすことを目標としている。また Gene A 以外にも、Gene B, Gene C, そして Gene D の遺伝子転写変異体についても特異的 TK 阻害剤の感受性試験と併せて、その SCLS 患者における臨床的頻度についても検証している。我々の TCGA の RNA sequeincing データの細胞株における遺伝子転写変異体の解析からは、Gene A の新規転写変異体は SCLC 以外にも様々な癌腫において、たとえば食道癌や悪性神経膠腫においても認められる可能性があり、可能であれば当院におけるこれら他癌腫の手術検体や組織生検による臨床検体サンプルも収集して、nCounter 解析することを検討している。

現在、Gene A の新規転写変異体の全配列の cDNA クローニング、および発現レンチウイルス・ベクターの作成を試みている。そして cDNA クローニングと発現ベクターの構築が成功した際には、*In vitro* で 3T3 細胞に遺伝子導入を行いフォーカス形成能の確認、およびヌードマウスに皮下移植して *In vivo* での腫瘍形成能などにより、その癌化能を確認する予定である。そして癌化能を有し、かつ SCLC 患者における臨床的頻度も確認された新規 TK 遺伝子転写変異体については、その TK ドメインを標的とした阻害剤を開発する。また新規 TK 遺伝子変異体が同定された SCLC 患者の腫瘍組織あるいは胸郭内に貯留した悪性胸水より培養された sphere 細胞を用いて、ex vivo でも TK 阻害剤の抗腫瘍効果を解析・検証することも計画している。そして、これらのアッセイで有効性が確認された場合には、その TK 阻害剤を使用した臨床試験を計画し、安全性および治療効果について評価し、可及的早期の臨床応用と実地診療への導入を目標とする予定である。

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　0件）

１．著者名 Kohsaka S, Hayashi T, Nagano M, Ueno T, Kojima S, Kawazu M, Shiraishi Y, Suehara Y, Takahashi F, Takahashi K, Suzuki K, Takamochi K, Mano H.	４．巻 15
２．論文標題 Identification of novel CD74-NRG2α fusion from comprehensive profiling of lung adenocarcinoma in Japanese never or light smokers	５．発行年 2020年
３．雑誌名 J Thorac Oncol	６．最初と最後の頁 948-961
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jtho.2020.01.021.	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 Hayakawa D, Takahashi F, Mitsuishi Y, Tajima K, Hidayat M, Winardi W, Ihara H, Kanamori K, Matsumoto N, Asao T, Ko R, Shukuya T, Takamochi K, Hayashi T, Suehara Y, Takeda Nakamura I, Ueno T, Kohsaka S, Mano H, Takahashi K.	４．巻 11
２．論文標題 Activation of insulin-like growth factor-1 receptor confers acquired resistance to osimertinib in non-small cell lung cancer with EGFR T790M mutation	５．発行年 2020年
３．雑誌名 Thoracic Cancer	６．最初と最後の頁 140-149
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/1759-7714.13255.	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 Kohsaka S, Tatsuno K, Ueno T, Nagano M, Shinozaki-Ushiku A, Ushiku T, Takai D, Ikegami M, Kobayashi H, Kage H, Ando M, Hata K, Ueda H, Yamamoto S, Kojima S, Oseto K, Akaike K, Suehara Y, Hayashi T, Saito T, Takahashi F, Takahashi K, Takamochi K, Suzuki K, et al.	４．巻 110
２．論文標題 Comprehensive assay for the molecular profiling of cancer by target enrichment from formalin-fixed paraffin-embedded specimens.	５．発行年 2019年
３．雑誌名 Cancer Science	６．最初と最後の頁 1464-1479
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/cas.13968.	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 Ishii M, Suehara Y, Kohsaka S, Hayashi T, Kazuno S, Tanabe Y, Akaike K, Mukaihara K, Kim Y, Okubo T, Takamochi K, Takahashi F, Kaneko K, Saito T.	４．巻 25
２．論文標題 Proteomic signatures corresponding to the SS18/SSX fusion gene in synovial sarcoma.	５．発行年 2018年
３．雑誌名 Oncotarget	６．最初と最後の頁 37509-37519
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.18632/oncotarget.26493.	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 Suina K, Tsuchihashi K, Yamasaki J, Kamenori S, Shintani S, Hirata Y, Okazaki S, Sampetrean O, Baba E, Akashi K, Takahashi F, Takahashi K, Saya H, Nagano O.	４．巻 109
２．論文標題 EGFR promotes glioma progression by regulating xCT and GluN2B-containing NMDA receptor signaling.	５．発行年 2018年
３．雑誌名 Cancer Science	６．最初と最後の頁 3874-3882
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/cas.13826.	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 Akazawa Y, Saito T, Hayashi T, Yanai Y, Tsuyama S, Akaike K, Suehara Y, Takahashi F, Takamochi K, Murakami T, Watanabe S. Yao T.	４．巻 S0046-8177
２．論文標題 Next-generation sequencing analysis for gastric adenocarcinoma with enteroblastic differentiation: emphasis on the relationship with hepatoid adenocarcinoma.	５．発行年 2018年
３．雑誌名 Human pathology	６．最初と最後の頁 30152-7
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.humpath.2018.04.022.	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 Kohsaka Shinji、Nagano Masaaki、Ueno Toshihide、Suehara Yoshiyuki、Hayashi Takuo、Shimada Naoko、Takahashi Kazuhisa、Suzuki Kenji、Takamochi Kazuya、Takahashi Fumiyuki、Mano Hiroyuki	４．巻 9
２．論文標題 A method of high-throughput functional evaluation of EGFR gene variants of unknown significance in cancer	５．発行年 2017年
３．雑誌名 Science Translational Medicine	６．最初と最後の頁 6566
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1126/scitranslmed.aan6566	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 Jotatsu Takanobu、Yagishita Shigehiro、Tajima Ken、Takahashi Fumiyuki、Mogushi Kaoru、Hidayat Moulid、Wirawan Aditya、Ko Ryo、Kanemaru Ryota、Shimada Naoko、Mitani Keiko、Saito Tsuyoshi、Takamochi Kazuya、Suzuki Kenji、Kohsaka Shinji、Kojima Shinya、Mukae Hiroshi、Yatera Kazuhiro、Takahashi Kazuhisa	４．巻 9
２．論文標題 LSD1/KDM1 isoform LSD1+8a contributes to neural differentiation in small cell lung cancer	５．発行年 2017年
３．雑誌名 Biochemistry and Biophysics Reports	６．最初と最後の頁 86～94
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbrep.2016.11.015	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	4．巻
Takamochi Kazuya、Takahashi Fumiyuki、Suehara Yoshiyuki、Sato Eiichi、Kohsaka Shinji、Hayashi Takuo、Kitano Shigehisa、Uneno Toshihide、Kojima Shinya、Takeuchi Kengo、Mano Hiroyuki、Suzuki Kenji	110
2．論文標題	5．発行年
DNA mismatch repair deficiency in surgically resected lung adenocarcinoma: Microsatellite instability analysis using the Promega panel	2017年
3．雑誌名	6．最初と最後の頁
Lung cancer	26～31

掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）	査読の有無
10.1016/j.lungcan.2017.05.016	有
オープンアクセス	国際共著
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	－

1．著者名	4．巻
Hayashi Takuo、Takamochi Kazuya、Yanai Yuka、Mitani Keiko、Tomita Hisashi、Mogushi Kaoru、Suehara Yoshiyuki、Takahashi Fumiyuki、Suzuki Kenji、Saito Tsuyoshi、Yao Takashi	S0046-8177
2．論文標題	5．発行年
Non-small cell lung carcinoma with diffuse co-expression of thyroid transcription factor-1 and ΔNp63/p40	2018年
3．雑誌名	6．最初と最後の頁
Human Pathology	30037-6

掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）	査読の有無
10.1016/j.humpath.2018.01.023	有
オープンアクセス	国際共著
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	－

〔学会発表〕　計5件（うち招待講演　0件／うち国際学会　5件）

1．発表者名
Kamenori S, Suina K, Yamasaki J, Shintani S, Otsuki Y, Hirata Y, Okazaki S, Tsuchihashi K, Sampetrean O, Mitsuishi Y, Takahashi F, Takahashi K, Saya H, Nagano O
2．発表標題
SLC7A11 expression confers cancer stem-like properties in small cell lung cancer cells
3．学会等名
American Association of Cancer Research(AACR) Annual Meeting（国際学会）
4．発表年
2019年～2020年

1．発表者名
Takamochi K, Hayashi T, Hara K, Mitsuishi Y, Takahashi F, Suehara Y, Suzuki K
2．発表標題
Nrf2 expression in surgically resected lung adenocarcinomas: Its association with clinicopathologic features and driver oncogene alterations
3．学会等名
European Society for Medical Oncology (ESMO), International Conference（国際学会）
4．発表年
2019年～2020年

１．発表者名 Hayashi T, Kohsaka S, Takamochi K, Takahashi F, Suehara Y, Saito T, Suzuki K, Mano H, Yao T
２．発表標題 Clinicopathological characteristics of lung adenocarcinoma with EGFR compound mutations.
３．学会等名 United States and Canadian Academy of Pathology (USCAP)（国際学会）
４．発表年 2019年～2020年

１．発表者名 Wirawan A, Tajima K, Takahashi F, Hidayat M, Kanemaru R, Koinuma Y, Hayakawa D, Tajima M, Matsumoto N, Kanamori K, Takeda1 I, Kato M, Kobayashi I, Shimada N, Takahashi K.
２．発表標題 The Epigenetic Roles of LSD1+8a in Small Cell Lung Cancer.
３．学会等名 World Conference on Lung Cancer of the International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC)（国際学会）
４．発表年 2017年

１．発表者名 Hidayat M, Takahashi F, Tajima K, Nurwidya F, Wirawan A, Kanemaru R, Koinuma Y, Ihara H, Tajima M, Matsumoto N, Kanamori K, Takeda I, Haraguchi M, Hayakawa D, Ko R, Kato M, Shibayama R, Koyama R, Takahashi M, Shimada N, Takahashi K.
２．発表標題 Role of the ubiquitin ligase FBXW7/CDC4 in the maintenance of quiescent cancer stem cells resistant to gefitinib in EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer (NSCLC).
３．学会等名 World Conference on Lung Cancer of the International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC)（国際学会）
４．発表年 2017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
研究分担者	田島　健 (Tajima Ken) (50384102)	順天堂大学・医学部・講師 (32620)	

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
研究分担者	茂櫛　薫 (Mogushi Kaoru) (60569292)	順天堂大学・医学（系）研究科（研究院）・非常勤講師 (32620)	
研究分担者	高橋　和久 (Takahashi Kazuhisa) (80245711)	順天堂大学・医学部・教授 (32620)	

	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
連携研究者	高阪　真路 (Kohsaka Shinji) (00627119)	国立研究開発法人国立がん研究センター・細胞情報学分野・ユニット長 (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