

令和 2 年 5 月 29 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10774

研究課題名（和文）プレジジョン医療実践のための呼吸器内視鏡診断・治療システムの開発

研究課題名（英文）Development of diagnosis and treatment system using respiratory endoscopy to promote precision medicine

研究代表者

中島 崇裕（NAKAJIMA, TAKAHIRO）

千葉大学・大学院医学研究院・准教授

研究者番号：20400913

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）：実臨床においてプレジジョン医療の実施するため解決が必要と考えられた課題について研究を行った。再生検の現状を把握し、気管支鏡生検診断の精度を高めるため、周波数特徴量を用いた画像解析による生検支援開発を行った。コラーゲンゲルを用いて免疫細胞による腫瘍増殖抑制効果をex vivoで観察可能なモデルを作成するとともに、マスサイトメトリーによる肺癌所属リンパ節での免疫細胞解析を行った。予後不良肺癌におけるバイオマーカー診断を目的に網羅的遺伝子発現およびメチル化解析を行い、間質性肺炎合併肺癌が低メチル化傾向を示すことを示した。また微小乳頭型成分を含む肺腺癌のマーカーとして、CXCL14を新たに同定した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究を通じて、実臨床においてプレジジョン医療を推進していくうえで解決な課題がより鮮明となり、解決しなければならぬ課題を可視化することができた。リキッドバイオプシーの進歩の一方で、依然として生検検体の採取が治療の最適化に不可欠な症例も少なからず存在し、生検診断のさらなる低侵襲化および高精度化が必要であることを示した。肺癌診療における最適な治療を提供するためには、新規治療法の開発だけでは不十分であり、プレジジョン医療時代に即した新たな診断学を築くためのmethodology開発の意義を示した。本研究成果は、肺がんのより困難かつ難治な部分にスポットを当てた意義があったと考える。

研究成果の概要（英文）：I performed the following researches to promote precision medicine in daily clinical practice. 1) The prospective registry for the re-biopsy of lung cancer was established and analyze the real-world data of re-biopsy. 2) To improve the efficacy of endobronchial ultrasound and transbronchial biopsy, spectrum analysis of endobronchial ultrasound radiofrequency was performed. 3) Established the ex vivo co-culture model of tumor cells and immune cells within the collagen gel. 4) Mass cytometry analysis of the endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration samples and analyzed the findings of immune cells within the metastatic lymph node. 5) Comprehensive aberrant methylation analysis of lung cancer with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) was performed and revealed the lung cancer with IPF tended to show a low incidence of methylation. 6) The novel diagnostic biomarker for micropapillary adenocarcinoma, CXCL14, was found using next-generation sequencing technology.

研究分野：呼吸器外科学

キーワード：プレジジョン医療 肺がん 呼吸器内視鏡

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

肺がんに対する薬物療法について、ドライバー遺伝子異常検出に基づく分子標的治療に加え、耐性遺伝子の検出による薬剤選択が行われ始めた。また免疫チェックポイント阻害薬が新たに登場し、肺がん薬物療法におけるセカンドライン以降での有効性が報告され始めた背景があった。肺がん薬物療法を最適化するためにバイオマーカーの検出は不可欠であり、より低侵襲なバイオマーカー検出法として採血検体を用いた Liquid biopsy が試みられたが、概ねその感度は 60~70%程度と満足できるものではなかった。また免疫チェックポイント阻害薬については腫瘍における PD-L1 の発現が効果予測バイオマーカーとして用いられており、腫瘍検体を採取し解析を行うことが必要であると考えられた。

肺がん腫瘍組織検体の採取において本邦では、呼吸器内視鏡生検が日常臨床において最も広く行われているが、経気管支鏡による微小生検検体を用いたバイオマーカー解析には検体量の限界があり、また治療経過に応じてプレシジョン医療を行っていくためには、治療開始後に繰り返し再生検を行う必要があるが、再生検では治療の影響による腫瘍組織の線維化など修飾が加わるため、腫瘍を採取すること自体が困難であることも少なくなかった。これらの障壁から、肺がんプレシジョン医療を実臨床で行っていくためには、呼吸器内視鏡生検の実施および検体の使用に関わる多くの解決しなければならない課題を臨床医は実感していた。

2. 研究の目的

これらの課題を解決するためには、初回生検だけでなく再生検を含めた生検感度・効率の改善、微小生検検体(細胞検体)取り扱いの最適化、微小生検検体を用いた免疫チェックポイント阻害薬を含む新たな抗癌剤感受性試験の開発、生検検体を用いた遺伝子発現・クリニカルシーケンスによる治療法選択のシステム化が、プレシジョン医療を実践する上で必要であると考えた。このため、次世代画像解析システムによる生検検体採取補助技術の開発、高速かつ高感度な腫瘍細胞検出技術の開発、免疫療法にも対応できる抗癌剤感受性試験の開発、遺伝子発現解析・クリニカルシーケンスの応用、の4項目を目的として研究を行った。

3. 研究の方法

再生検を含めた生検感度・効率の改善

(1)再生検での診断法選択および生検感度、バイオマーカー診断の実臨床での現状を把握するため、千葉県内で肺癌診療を行っている主要7施設において再生検に関する前向きレジストリー登録を行った(「ちば再生検コンソーシアム」後に「ちば肺癌診断コンソーシアム」に改称)。

(2)現在、気管支鏡診断において気管支超音波が診断精度向上のために利用されており、気管支超音波画像による生検支援法の開発を目的に、気管支超音波での周波数特徴量に着目した画像診断法の開発を行った。

微小生検検体(細胞検体)取り扱いの最適化

(1)微小生検検体の取扱いを最適化するには、検査中に生検検体の振り分け(トリアージ)が不可欠であるが、トリアージを行うためには迅速細胞診断が重要であるものの、迅速細胞診断は細胞検査士や病理診断医の不足により、どの施設でも可能であるわけではない。このため病理診断を補完する molecular staging に関する技術開発について、走査分子係数法を用いた腫瘍細胞の迅速検出法の開発を行った。

微小生検検体を用いた免疫チェックポイント阻害薬を含む新たな抗癌剤感受性試験の開発

(1)抗癌剤感受性試験に関しては、先行研究より CD-DST 法を改良し、超音波気管支鏡による微小針生検検体(腫瘍細胞数平均 3.0×10^5)を使用しても、殺細胞性抗癌剤に対する感受性評価が可能であることを報告してきた。さらにコラーゲンゲル内でヒト末梢単核球細胞と腫瘍細胞の共培養系を確立し、この実験系にて免疫チェックポイント阻害薬に対する感受性試験の開発を行った。

(2)研究開始1年後に、CD-DST法に用いるコラーゲンゲル販売元の変更により、当初使用を予定していた CD-DST 法キットの国内での入手が困難となった。このため実験計画を変更し、超音波気管支鏡にて採取した所属リンパ節検体に対し、マスマイトメトリーを用いた免疫細胞の解析を行い、バイオマーカーの側面から免疫チェックポイント阻害薬の効果と相関する因子の同定を試みた。

生検検体を用いた遺伝子発現・クリニカルシーケンスによる治療法選択のシステム化

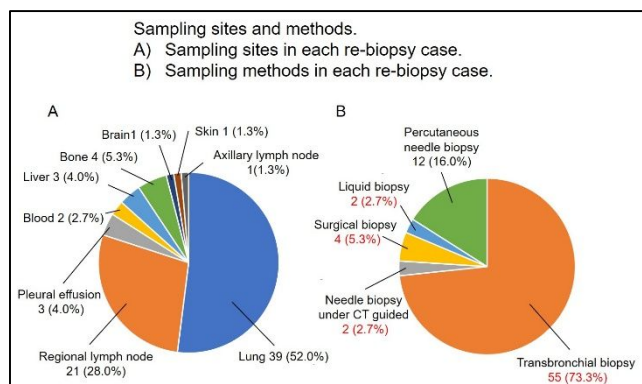
(1)予後不良組織型および耐性遺伝子変異の診断および耐性メカニズムの解明を目的に、これまでの臨床研究から生物学的に予後不良であると考えられている、a.微小乳頭型肺腺癌および b.間質性肺炎合併肺癌の2つを対象に、網羅的遺伝子発現解析ならびに網羅的メチル化解析を行い、さらに遺伝子発現に変化を認めた対象に関しては、遺伝子パネルを用いた遺伝子変異解析を実施した。

(2)微小乳頭型肺腺癌については、細胞診断および迅速組織診断での診断が困難であるにもかかわらず、術式選択にも影響し微小乳頭型成分の存在診断が重要であると考えられた。このため特異的に発現している遺伝子を同定し、免疫染色によって蛋白発現を検討することで新規診断マーカーも開発を行った。

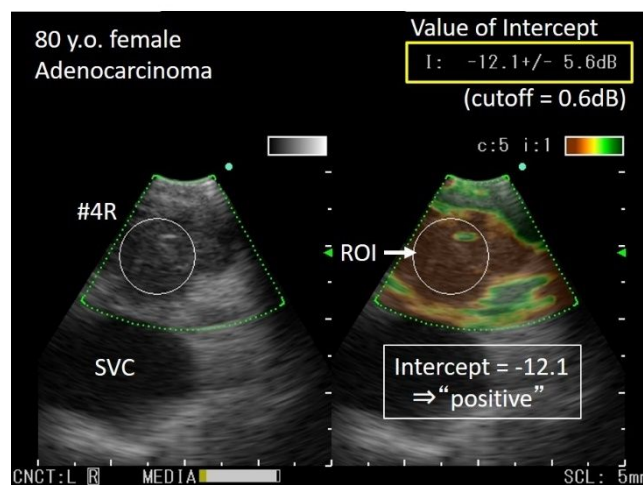
4. 研究成果

再生検を含めた生検感度・効率の改善

(1) ちば肺癌診断コンソーシアムでは、千葉県内7施設で前向き登録を行い、原発性肺癌に対して再生検を施行した75例の臨床病理学的特徴を分析した。生検法は気管支鏡55例、CTガイド下生検2例、外科生検4例、liquid biopsyのみ2例、経皮的針生検12例であり、気管支鏡による生検が大部分を占めていた。病理診断は87.6%の症例で可能であり、腺癌の遺伝子変異診断は96.3%で可能であった。EGFR-TKIs治療耐性化例ではT790Mが40%に検出されたほか、組織型の転換を5.7%で認め、治療最適化のためにはバイオマーカー検索だけでなく病理検体採取による組織型の確認が重要であると考えられた。PD-L1免疫染色におけるTumor Proportion Scoreは32生検で検討され、0%が37.5%、1-49%が34.4%、50%以上が28.1%であった。再生検に際して呼吸器診療科だけでなく他専門領域診療科の協力が重要な事も多く、再生検が治療方針決定において重要な役割を担っていることを考慮し、啓蒙活動が必要であると考えられた。研究成果は日本肺癌学会にて発表を行い、現在論文投稿を準備中である。



(2) 超音波気管支鏡における周波数特徴量解析では、検査中にリアルタイムに周波数特徴量の一つである intercept (dB) を表示できる超音波観測装置 (EU-Y0005) を用いて、前向き臨床試験を行った (UMIN000026934)。intercept のカットオフ値は先行研究より 0.6dB とし、転移リンパ節ではこれより低値を示すことから、リアルタイムでのリンパ節転移予測が可能か否かを評価した。97 症例を前向き登録し、197 リンパ節に対して周波数特徴量と病理検査結果の比較検討を行った。なお、転移陰性リンパ節に関してはその後の外科的切除による病理診断もしくは検査後 12 か月間にわたる臨床経過観察により最終診断を決定している。その結果、周波数特徴量を用いたリンパ節転移予測診断の診断精度は、感度 85.1%、特異度 76.7%、陽性適中率 67.9%、陰性適中率 89.9%、正診率 79.7% であった。超音波気管支鏡画像のリアルタイム周波数特徴量解析により、約 90% のリンパ節において転移陰性リンパ節の予測が可能であり、本技術は低侵襲かつ効率的な検査を行う上で貢献できるものと考えた。研究成果は日本呼吸器内視鏡学会にて発表し、今後世界気管支学会での発表を予定している。また論文投稿を準備中である。さらに、末梢肺病変の診断において使用される超音波プローブの画像についても周波数解析を行い、肺悪性病変の診断において周波数特徴量解析が有用であることを Respirology. 2019;24:1005-1010. に報告した。



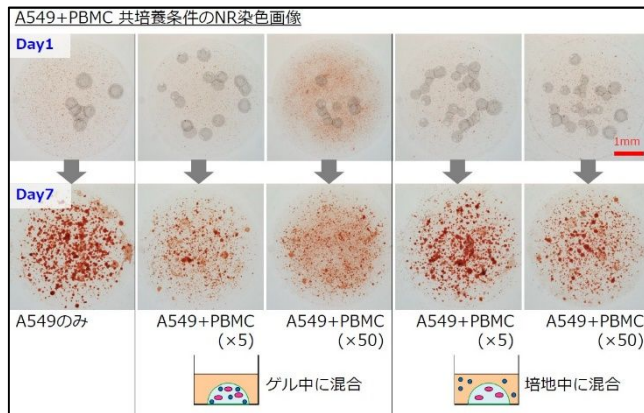
微小生検検体 (細胞検体) 取り扱いの最適化

(1) 走査分子係数法を用いた超音波気管支鏡ガイド下針生検施行時の molecular staging の開発を行った。針生検で使用した穿刺針を使用後に生理食塩水で洗浄した洗浄液を用いて、マイクロ RNA の検出を試みた。先行研究の結果から、転移陽性リンパ節では miR-200 が高発現していることを確認しており、本研究においても miR-200 family を検出対象とした。最も転移検出感度が高かった miR-200c については、RT-PCR と比較しても直線回帰曲線から得た決定係数 (R²) は 0.81 (p < 0.0001) であった。また当初内部コントロールとして U6 の使用を想定していたが、miR-200c の発現は転移リンパ節において特異的に高発現であるため、内部コントロールを用いなくとも転移リンパ節の検出が可能であった。miR-200c に関して ROC 解析では AUC 0.88 でカットオフ値を 224.1 fM とした場合、走査分子係数法による転移リンパ節検出の診断精度は感度 89.3%、特異度 80.2% であった。研究成果は今後日本肺癌学会にて発表予定である。本解析では結果を得るまでに 2 時間程度の時間を要しているが、今後 30 分程度まで時間を短縮可能な改良法を作成中であり、今後実証実験を行う予定である。

微小生検検体を用いた免疫チェックポイント阻害薬を含む新たな抗癌剤感受性試験の開発

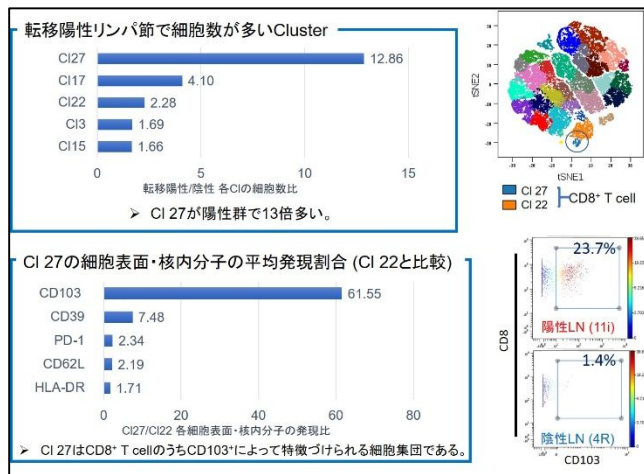
(1) CD-DST 法を応用した免疫チェックポイント阻害薬感受性試験の開発では、肺癌細胞株 A549 について single cell の状態で、末梢血単核球 (PBMC) をカラーゲル中に混合もしくは

は培地中に混合して、画像比色定量法を用いて腫瘍増殖抑制効果を比較した。その結果、PBMCの局所濃度に応じて腫瘍増殖が抑制されていた。免疫細胞による腫瘍増殖抑制効果を *ex vivo* で観察可能なモデルとして期待が持てる結果であった。また培地中にPBMCを混合した条件でも腫瘍細胞増殖抑制効果を認めため、培養上清による腫瘍細胞増殖抑制効果を検討したが、この抑制効果は限定的であり、液性因子以外の作用による腫瘍細胞増殖抑制効果が示唆された。なお培養液中のサイトカイン量を測定し、細胞増殖抑制に関与するサイトカインを検討したところ、IL-6濃度が画像比色定量との相関関係を持つことが示された。さらに、培養後の免疫細胞を回収し、Flow cytometry法を使用して免疫細胞の各表面分子の発現の変化を確認したところ、CD8⁺細胞のうちCD62Lの発現が低下した細胞が増加しており、effector細胞としてのsubsetの変化が起きていることが確認された。



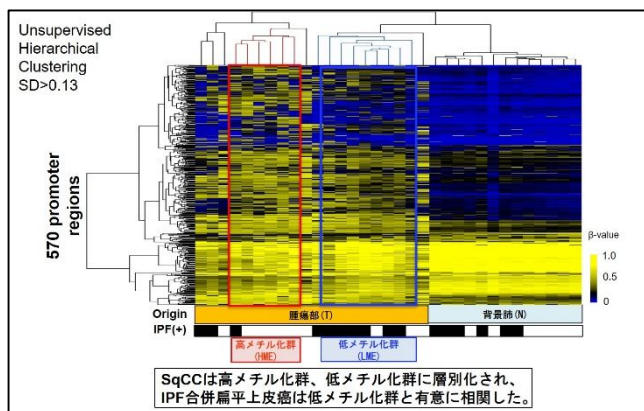
(2) マスサイトメトリーによる肺癌所属リンパ節での免疫細胞解析では、超音波気管支鏡ガイド下針生検生検検体をマスサイトメトリー (CyTOF) を用いて検体中の免疫細胞解析を行った。

約30種の表面マーカーや核内マーカーで標識し、visNEやFlowSOMといった解析アプリケーションを用いて多次元的な解析を行った。その結果、転移陽性リンパ節では転移陰性リンパ節と比較し、tissue resident memory T細胞に特徴づけられる細胞表面マーカーであるCD103がCD8⁺T細胞中に増加していることを確認した。現在、抗体のセットを肺がんの解析に最適と思われるオリジナルセットを作成しており、検体数を増やして解析を継続している。これらの症例には免疫チェックポイント阻害薬を使用している症例も含まれており、今後治療薬の効果との関連についても検討を行う予定である。



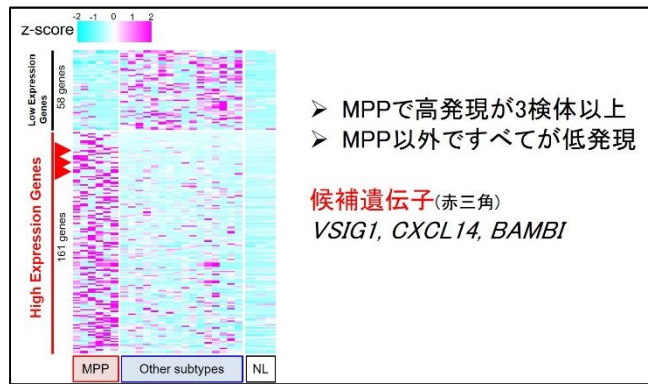
生検検体を用いた遺伝子発現・クリニカルシーケンスによる治療法選択のシステム化

(1) 予後不良肺がんに関する遺伝子発現・メチル化解析では、間質性肺炎合併肺扁平上皮癌における遺伝子発現および異常メチル化解析を行った。Infinium ビーズアレイによる網羅的 DNAメチル化解析では肺扁平上皮癌は高メチル化群、低メチル化群に層別化され、間質性肺炎合併肺扁平上皮癌は低メチル化群と有意に相関した。また、この傾向は pyrosequence により検証された。低メチル化傾向を示す肺扁平上皮癌は、予後解析においても有意に予後不良を示し、これは間質性肺炎合併肺癌においても同様であった。The cancer genomic atlas (TCGA) データベースを解析したところ、低メチル化傾向を示す肺扁平上皮癌は予後不良であり、大規模データの結果と今回の解析結果は一致していた。間質性肺炎合併肺癌では BRAF 遺伝子変異が関与しているという報告があり、次世代シーケンサーを用いたエクソン変異解析を追加実施している。これらの解析結果は、Int J Cancer. 2020;146:388-399. に発表しており、今後エクソン変異解析結果についても追加報告を行う予定である。



(2) 微小乳頭型成分を含む肺腺癌における研究では、新規診断マーカーの開発を念頭に研究を進めた。次世代シーケンサーを用いた RNA sequencing により微小乳頭型成分を含む腺癌以降発現している遺伝子群を抽出した。この結果診断マーカーとなる候補遺伝子を抽出し、RT-PCR で検証を行い、最終的に CXCL14 を見出した。肺腺癌の各組織亜型に対して CXCL14 の免疫染色を行ったところ、微小乳頭型成分を含む肺腺癌において有意に高い染色スコアを示した。CXCL14 は微小乳頭型成分を含む肺腺癌の検出に有効であり、術前の生検診断や術中迅速診断に用いるこ

とで、適切な術式選択につながるものと考えられた。本研究成果は Cancer Sci. 2020 May 13. doi: 10.1111/cas.14456. にて発表している。また並行して施行した網羅的異常メチル化解析の結果については、今後進めていく事としており、微小乳頭型成分を有する肺腺癌が予後不良を示す分子生物学的なメカニズムの解明を目指していく。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 15件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Sata Yuki, Nakajima Takahiro, Yamamoto Takayoshi, Morimoto Junichi, Sakairi Yuichi, Wada Hironobu, Suzuki Hidemi, Yoshino Ichiro	4. 巻 -
2. 論文標題 Keys to successful induction chemoradiotherapy followed by surgery for stage III/N2 non-small cell lung cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Surgery Today	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/s00595-019-1766-8	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 Shiina Yuki, Nakajima Takahiro, Suzuki Hidemi, Yoshino Ichiro	4. 巻 -
2. 論文標題 Localization of the Metastatic Site Within a Lymph Node Using Endobronchial Elastography	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery	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) 10.1053/j.semtcvs.2018.11.013	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 Kaiho Taisuke, Nakajima Takahiro, Nishida Yoshihiro, Yoshino Ichiro	4. 巻 157
2. 論文標題 Successful treatment of a recurrent chest wall desmoid tumor with cyclooxygenase-2 inhibitors	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery	6. 最初と最後の頁 e195 ~ e197
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jtcvs.2018.10.106	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 Inage Terunaga, Nakajima Takahiro, Sata Yuki, Fujiwara Taiki, Iwasawa Syunichiro, Takiguchi Yuichi, Nakatani Yukio, Yoshino Ichiro	4. 巻 107
2. 論文標題 Intracardiac Tumors With Extracardiac Extension Diagnosed by Endoscopic Ultrasound With Bronchoscope-Guided Fine-Needle Aspiration	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Annals of Thoracic Surgery	6. 最初と最後の頁 e5 ~ e7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.athoracsur.2018.05.046	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 Inage Terunaga, Nakajima Takahiro, Itoga Sakae, Ishige Takayuki, Fujiwara Taiki, Sakairi Yuichi, Wada Hironobu, Suzuki Hidemi, Iwata Takekazu, Chiyo Masako, Yoshida Shigetoshi, Matsushita Kazuyuki, Yasufuku Kazuhiro, Yoshino Ichiro	4. 巻 96
2. 論文標題 Molecular Nodal Staging Using miRNA Expression in Lung Cancer Patients by Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Respiration	6. 最初と最後の頁 267 ~ 274
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000489178	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 Inage Terunaga, Nakajima Takahiro, Fujiwara Taiki, Sakairi Yuichi, Wada Hironobu, Suzuki Hidemi, Iwata Takekazu, Chiyo Masako, Nakatani Yukio, Yoshino Ichiro	4. 巻 9
2. 論文標題 Pathological diagnosis of pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma by endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Thoracic Cancer	6. 最初と最後の頁 273 ~ 277
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1759-7714.12576	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 Tatsuya, Lee Daiyoon, Huang Huang, Cruz William, Ujiie Hideki, Fujino Kosuke, Wada Hironobu, Patel Priya, Hu Hsin-pei, Hirohashi Kentaro, Nakajima Takahiro, Sato Masaaki, Kaji Mitsuhiro, Kaga Kichizo, Matsui Yoshiro, Chen Juan, Zheng Gang, Yasufuku Kazuhiro	4. 巻 16
2. 論文標題 Personalized siRNA-Nanoparticle Systemic Therapy using Metastatic Lymph Node Specimens Obtained with EBUS-TBNA in Lung Cancer	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Molecular Cancer Research	6. 最初と最後の頁 47 ~ 57
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/1541-7786.MCR-16-0341	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 Inage Terunaga, Nakajima Takahiro, Yoshino Ichiro, Yasufuku Kazuhiro	4. 巻 39
2. 論文標題 Early Lung Cancer Detection	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clin Chest Med.	6. 最初と最後の頁 45 ~ 55
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ccm.2017.10.003	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 Nakajima Takahiro, Morimoto Junichi, Yoshino Ichiro	4. 巻 10
2. 論文標題 Tumor spread through air space, the clinical implications for T factor and effects on the disease recurrence and prognosis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Thorac Dis.	6. 最初と最後の頁 539 ~ 543
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21037/jtd.2018.01.66	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 Jun, Toyoda Takahide, Nakajima Takahiro, Fujiwara Taiki, Iwasawa Shunichiro, Suzuki Hidemi, Takiguchi Yuichi, Yoshino Ichiro.	4. 巻 26
2. 論文標題 A Repeated Biopsy by EBUS-TBNA Contributed to the Selection of an Appropriate Therapeutic Regimen for a Lung Cancer Patient	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Bronchology Interv Pulmonol.	6. 最初と最後の頁 129-131
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/LBR.0000000000000571.	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 Hata Atsushi, Nakajima Takahiro, Matsusaka Keisuke, Fukuyo Masaki, Morimoto Junichi, Yamamoto Takayoshi, Sakairi Yuichi, Rahmutulla Bahitayar, Ota Satoshi, Wada Hironobu, Suzuki Hidemi, Matsubara Hisahiro, Yoshino Ichiro, Kaneda Atsushi.	4. 巻 146
2. 論文標題 A Low DNA Methylation Epigenotype in Lung Squamous Cell Carcinoma and Its Association With Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Poorer Prognosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int J Cancer.	6. 最初と最後の頁 388-399
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ijc.32532.	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 Sakairi Yuichi, Nakajima Takahiro, Yoshino Ichiro.	4. 巻 13
2. 論文標題 Role of Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration in Lung Cancer Management	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Expert Rev Respir Med.	6. 最初と最後の頁 863-870
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/17476348.2019.1646642.	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 Fujiwara Taiki, Nakajima Takahiro, Inage Terunaga, Sata Yuki, Sakairi Yuichi, Tamura Hajime, Wada Hironobu, Suzuki Hidemi, Chiyo Masako, Yoshino Ichiro.	4. 巻 10
2. 論文標題 The Combination of Endobronchial Elastography and Sonographic Findings During Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration for Predicting Nodal Metastasis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Thorac Cancer.	6. 最初と最後の頁 2000-2005
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1759-7714.13186.	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 Kaiho Taisuke, Nakajima Takahiro, Iwasawa Shunichiro, Yonemori Yoko, Yoshino Ichiro.	4. 巻 13
2. 論文標題 ALK Rearrangement Adenocarcinoma With Histological Transformation to Squamous Cell Carcinoma Resistant to Alectinib and Ceritinib	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Onco Targets Ther.	6. 最初と最後の頁 1557-1560
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2147/OTT.S236706.	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 Sata Yuki, Nakajima Takahiro, Fukuyo Masaki, Matsusaka Keisuke, Hata Atsushi, Morimoto Junichi, Rahmutulla Bahitayar, Ito Yuki, Suzuki Hidemi, Yoshino Ichiro, Kaneda Atsushi.	4. 巻 in press
2. 論文標題 High Expression of CXCL14 Is a Biomarker of Lung Adenocarcinoma With Micropapillary Pattern	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Sci.	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) 10.1111/cas.14456.	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 -

〔学会発表〕 計21件 (うち招待講演 12件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 Takahiro Nakajima
2. 発表標題 Recent topics in EBUS-TBNA
3. 学会等名 9th Shanghai Oriental Respiratory Disease International Forum (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中島崇裕
2. 発表標題 気管支鏡やEUSなどの微量検体から何ができるか
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 中島崇裕、吉野一郎
2. 発表標題 気管支超音波によるイメージング
3. 学会等名 第11回呼吸機能イメージング研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中島崇裕、佐田諭己、稲毛輝長、葉梨拓哉、田邊哲也、近藤聖二、山本高義、森本淳一、坂入祐一、和田啓伸、鈴木秀海、吉野一郎
2. 発表標題 気管支鏡診断における産学連携 - 走査分子計数法を用いた肺がんリンパ節転移高感度検出に関する基礎的検討
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 中島崇裕
2. 発表標題 Precision Diagnosis for Precision Medicine
3. 学会等名 第35回日本呼吸器外科学会総会・学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中島崇裕
2. 発表標題 Precision Medicine時代のEBUS-TBNA
3. 学会等名 第12回 日本呼吸器内視鏡学会北海道支部 気管支鏡実技セミナー（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hata A, Nakajima T. N. , Sakairi Y, Tamura H, Wada H, Fujiwara T, Suzuki H, Chiyo M, Fukuyo M, Matsusaka K, Kaneda A, Yoshino I.
2. 発表標題 DNA Methylation Profiling of Squamous Cell Lung Cancer With Idiopathic Pulmonary Fibrosis
3. 学会等名 STS 54th Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 畑 敦, 中島 崇裕, 太枝 帆高, 西井 開, 海竇 大輔, 大橋 康太, 佐田 諭己, 椎名 裕樹, 豊田 行英, 坂入 祐一, 田村 創, 藤原 大樹, 和田 啓伸, 鈴木 秀海, 山田 義人, 千代 雅子, 福世 真樹, 松坂 恵介, 金田 篤志, 吉野 一郎.
2. 発表標題 DNA 低メチル化扁平上皮肺癌の特発性肺線維症合併および予後不良
3. 学会等名 第35回日本呼吸器外科学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐田 諭己, 中島 崇裕, 石綿 司, 岩澤 俊一郎, 寺田 二郎, 坂入 祐一, 田村 創, 藤原 大樹, 和田 啓伸, 鈴木 秀海, 山田 義人, 千代 雅子, 巽浩一郎, 吉野一郎.
2. 発表標題 肺腺癌再発に対する再生検の現状当院における治療成績向上のための取り組み
3. 学会等名 第41回日本呼吸器内視鏡学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 稲毛 輝長, 中島 崇裕, 藤原 大樹, 糸賀 栄, 石毛 崇之, 伊藤 祐輝, 小野里 優希, 松本 寛樹, 椎名 裕樹, 佐田 諭己, 畑 敦, 豊田 行英, 田中 教久, 坂入 祐一, 和田 啓伸, 鈴木 秀海, 岩田 剛和, 松下一之, 千代 雅子, 吉野 一郎.
2. 発表標題 microRNA発現定量解析による高感度肺癌リンパ節転移検出法の開発
3. 学会等名 第34回日本呼吸器外科学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 畑 敦, 中島 崇裕, 田中 教久, 坂入 祐一, 藤原 大樹, 和田 啓伸, 鈴木 秀海, 千代 雅子, 岩田 剛和, 松坂 恵介, 金田 篤志, 吉野 一郎.
2. 発表標題 特発性肺線維症における肺発がん機序の解明: 網羅的メチル化遺伝子解析による検討
3. 学会等名 第34回日本呼吸器外科学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 内藤 潤, 中島 崇裕, 豊田 行英, 西井 開, 太枝 帆高, 海竇 大輔, 大橋 康太, 佐田 諭己, 椎名 裕樹, 畑 敦, 坂入 祐一, 田村 創, 和田 啓伸, 藤原 大樹, 鈴木 秀海, 千代 雅子, 吉野 一郎.
2. 発表標題 繰り返し再生検を行い、組織型およびEGFR遺伝子変異に基づく治療法選択を行った1症例
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 中島 崇裕, 藤原 大樹, 稲毛 輝長, 佐田 諭己, 椎名 裕樹, 畑 敦, 豊田 行英, 田中 教久, 坂入 祐一, 和田 啓伸, 鈴木 秀海, 岩田 剛和, 千代 雅子, 吉野 一郎.
2. 発表標題 超音波気管支鏡画像の周波数解析によるリンパ節転移予測システムの開発
3. 学会等名 第40回日本呼吸器内視鏡学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Takahiro Nakajima
2. 発表標題 Technical Aspects of EBUS-TBNA for Clinicians
3. 学会等名 IASLC 18th World Conference on Lung Cancer (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Takahiro Nakajima
2. 発表標題 Specimen Acquisition and Processing
3. 学会等名 IASLC 18th World Conference on Lung Cancer (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中島 崇裕
2. 発表標題 超音波気管支鏡による縦隔リンパ節転移診断 - 画像診断支援と最適な検体採取のために
3. 学会等名 第38回日本画像医学会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中島 崇裕, 吉野 一郎
2. 発表標題 EBUS-TBNA検体によるPD-L1発現の評価
3. 学会等名 第59回日本呼吸器学会学術講演会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中島 崇裕.
2. 発表標題 EBUS-TBNA
3. 学会等名 第20回気管支鏡実技セミナー（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中島 崇裕.
2. 発表標題 気管支鏡ナビゲーションの実際
3. 学会等名 第31回気管支鏡セミナー（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中島 崇裕.
2. 発表標題 最適な検体採取・評価方法
3. 学会等名 第25回呼吸器内視鏡推進連絡会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takahiro Nakajima
2. 発表標題 Extended Surgery in Lung Cancer - evidence and practice -
3. 学会等名 The 10th Biennial Conference of Asian Thoracic Surgical Club（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Takahiro Nakajima, Ichiro Yoshino	4. 発行年 2017年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 327
3. 書名 Molecular Targeted Therapy of Lung Cancer	

〔産業財産権〕

〔その他〕

ちば再生検コンソーシアム http://www.m.chiba-u.jp/class/chiba-rebiopsy/chibauniversity.html

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	岩澤 俊一郎 (IWASAWA SYUNICHIRO) (00527913)	千葉大学・大学院医学研究院・特任准教授 (12501)	
研究分担者	金田 篤志 (KANEDA ATSUSHI) (10313024)	千葉大学・大学院医学研究院・教授 (12501)	
研究分担者	吉野 一郎 (YOSHINO ICHIRO) (40281547)	千葉大学・大学院医学研究院・教授 (12501)	

6. 研究組織（つづき）

	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	本橋 新一郎 (MTOHASHI SHINICHIRO) (60345022)	千葉大学・大学院医学研究院・教授 (12501)	