

令和 2 年 9 月 14 日現在

機関番号：87105

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K14994

研究課題名(和文) ヒストンメチル化によるPD-L1発現調節の分子機序解明

研究課題名(英文) Elucidation of molecular mechanism of the regulation of PD-L1 expression by histone methylation

研究代表者

豊川 剛二 (Toyokawa, Gouji)

独立行政法人国立病院機構九州医療センター(臨床研究センター)・その他部局等・呼吸器外科医師

研究者番号：30627261

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)：九州大学消化器・総合外科にて手術を行った肺腺癌417例について、免疫チェックポイント分子であるPD-L1とヒストンメチル化酵素EZH2の発現を解析し、PD-L1とEZH2の発現が正の相関を示すことを同定した。すなわち、EZH2陽性症例では49%がPD-L1陽性であったが、EZH2陰性症例では7%のみPD-L1陽性であった ( $P<0.001$ )。同結果は2019年にAnnals of Thoracic Surgeryに原著として報告した。また、細胞株を用いたEZH2の発現調節ではPD-L1発現変化はなく、EZH2によるPD-L1のメチル化の可能性も考えられるため、今後検討を行う予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

PD-L1とEZH2の関連についての報告はなく、本研究が世界初の報告である。免疫チェックポイント阻害剤の標的であり、かつ効果予測因子でもあるPD-L1と、代表的なヒストンメチル化酵素であるEZH2との関連を示した点で、非常に意義があるものと考えられる。本知見はニボルマブやアテゾリズマブなどの免疫チェックポイント阻害剤へのEZH2阻害剤の上乗せ効果の可能性を示唆するものである。

研究成果の概要(英文)：A total of 428 patients with resected lung adenocarcinoma were analyzed for their EZH2 and PD-L1 expression by immunohistochemistry and evaluated to determine the association between the EZH2 and PD-L1 expression. Patients with the EZH2-positive lung adenocarcinoma exhibited a significantly higher expression of PD-L1 than those without it. A logistic regression analysis with backward elimination revealed that PD-L1 positivity was independently associated with the EZH2 expression. This result was published in 2019 (Annals of Thoracic Surgery). This study provides the first evidence of a possible association between the EZH2 and PD-L1 expression in patients with resected lung adenocarcinoma.

The PD-L1 expression at the mRNA level was not significantly decreased by the siRNA-mediated knockdown of EZH2 in comparison to siRNA normal control in the cellular level; therefore, the protein stability and subcellular localization of PD-L1 by EZH2 should be investigated in future studies.

研究分野：胸部腫瘍学

キーワード：PD-L1 EZH2 肺癌

## 1. 研究開始当初の背景

### (1) PD-1/PD-L1 axis による免疫逃避機構、および免疫チェックポイント阻害剤

PD-1 は免疫グロブリンスーパーファミリーB7 の一つであり、T 細胞表面に発現し、リガンドである PD-L1 と相互作用することで T 細胞の活性を制御している (Pardoll DM., *Nat Rev Cancer*, 2012)。ヒト癌においては、PD-1 と PD-L1 の相互作用によって T 細胞の活性が減弱し、癌細胞の免疫逃避が生じ、結果として、癌細胞の生存・増殖が促進される。ニボルマブなどの PD-1 を標的とした免疫チェックポイント阻害剤は、既存の殺細胞性抗癌剤に対する優越性が示され、非小細胞肺癌における標準治療として確立した (Brahmer J, et al., *N Engl J Med*, 2015; Borghaei H, et al., *N Engl J Med*, 2015)。PD-L1 発現は癌細胞の免疫逃避において重要であるだけでなく、免疫チェックポイント阻害剤の治療効果を予測する重要な因子であることが示唆されている (Fusi A, et al., *Lancet Oncol*, 2015)。また、肺癌切除後の予後予測因子であることが示唆されており、PD-L1 の発現調節機構を解明することは臨床的に極めて重要である。当施設では 2003 年 1 月から 2012 年 12 月までに手術を行った 417 例の肺腺癌切除例について、PD-L1 の免疫組織化学染色 (IHC) を行っており、PD-L1 陽性例では PD-1 陰性群と比して有意に予後不良であることを報告した実績がある (Takada M, et al., *J Thorac Oncol*, 2016)。さらに、扁平上皮癌 (n=205) や小細胞癌切除例 (n=40) における PD-L1 発現解析を行っており (Toyokawa G, et al., *Anticancer Res*, 2016)、当施設では PD-L1 に関する臨床研究を行うための、十分な症例数を有しているものとする。

### (2) 既知の PD-1 発現制御メカニズム

PD-L1 の発現に関しては、これまでに INF- $\gamma$ 、MYC や CDK6 などが PD-L1 発現誘導に関与していることが報告されている (Casey SC, et al., *Science*, 2016; Dorand RD, et al., *Science*, 2016)。また、最近の報告によると、PD-L1 のグリコシル化が PD-L1 タンパクの安定性を制御することで、T 細胞の活性を制御することが報告された (Li CW, et al., *Nat Commun*, 2016)。すなわち、GSK3 $\beta$  が PD-L1 と結合することによって、PD-L1 に対する  $\beta$ -TrCP によるリン酸化依存性のプロテアソーム分解が生じる。PD-L1 のグリコシル化は GSK3 $\beta$  の PD-L1 結合を阻害することから、グリコシル化が PD-L1 の安定性に寄与しており、結果として T 細胞の機能抑制につながっている。このように、PD-L1 に対する様々な修飾が PD-L1 発現を制御し、結果として癌細胞の免疫逃避を惹起している可能性がある。しかしながら、グリコシル化以外の修飾による PD-L1 発現調節機構についての報告はなく、メチル化などの他の修飾の可能性についても検討する必要がある。

### (3) ヒストンメチル化酵素 EZH2 について

Enhancer of zeste homolog 2 (EZH2) は染色体 7q によりコードされる 746 のアミノ酸からなるヒストンメチル化酵素である。Conserved domain として SET ドメインを有しており、ヒストン H3 の 27 番目のリジン残基 (H3K27) をメチル化することで転写に抑制的に作用し、mouse では胚発生に重要であることが知られている (Boyer LA, et al., *Nature*, 2006)。これまでに我々は正常臓器と比して肺癌などの多くの癌腫における EZH2 の過剰発現、および siRNA による EZH2 の発現抑制によって肺癌細胞株の増殖が抑制されることを証明した (Takawa M, et al., *Cancer Sci*, 2011)。また、肺癌切除検体において EZH2 の発現が独立した予後不良因子であることを報告した。このように、EZH2 は肺癌において非常に重要な意義を有するものと考えられ、また肺癌以外にも乳癌などにおいて同様に EZH2 の重要性が報告されている (Collett K, et al., *Clin Cancer Res*, 2006)。この結果から、EZH2 が肺癌治療において有望な治療標的となる可能性が示唆された。実際に、EZH2 に対する阻害剤が開発されており、細胞株レベルだけでなく臨床試験での検討も行われている (Hamamoto R, et al., *Nat Rev Cancer*, 2015)。

## 2. 研究の目的

Programmed death 1 (PD-1) は T 細胞上に発現し、programmed death-ligand 1 (PD-L1) と結合することで T 細胞の活性を抑制している。ヒト癌においては、癌細胞上の PD-L1 は PD-1 と結合することによって癌細胞の免疫逃避を惹起している。PD-1 や PD-L1 に対する免疫チェックポイント阻害剤は癌治療においてパラダイムシフトを起こしつつある。PD-L1 の発現は免疫チェックポイント阻害剤の効果予測に有用であるため、その発現制御機構を明

らかにすることは大いに意義がある。PD-L1 の発現制御については、INF- $\gamma$  や CDK6 などの関与が知られているが、ヒストンメチル化酵素による PD-L1 発現制御機構は明らかになっていない。本研究では、ヒストンメチル化酵素 EZH2 による PD-L1 発現の制御機構を解明することを目的とする。

### 3 . 研究の方法

#### (1) 肺癌切除検体を用いた PD-L1 と EZH2 発現の解析

2003 年 1 月から 2012 年 12 月までに

九州大学消化器・総合外科にて手術を行った肺腺癌 417 例について、PD-L1 と EZH2 の発現を IHC にて解析する。PD-L1 については抗 PD-L1 抗体 (クローン SP142、ラビットモノクローナル) を用いた。染色条件は 1:100 の希釈濃度であり、陽性基準として腫瘍細胞、および腫瘍浸潤免疫細胞が染色されるもの、そして全体の 5%以上が染色されるものを陽性と定義した (Herbst RS, et al., *Nature*, 2014)。

また、EZH2 については抗 EZH2 抗体 (クローン 6A10、マウスモノクローナル) を用いた。染色条件は 1:100 の希釈濃度であり、陽性基準として Allred score を用い (Allred DC, et al., *Mod Pathol*, 1998)、0-2 を陰性 3-8 を陽性とした。

#### (2) 細胞株を用いた PD-L1 と EZH2 の 発現解析

Lu139、PC9、RERF-LC-KJ、EBC-1、RERF-LC-AI、SBC-5、および A549 などの肺癌細胞株における EZH2 と PD-L1 の mRNA レベル、およびタンパクレベルでの発現を検討する。具体的には、上記細胞株における PD-L1 と EZH2 の mRNA レベルでの発現を、定量的リアルタイム PCR 法で解析する。また、Western blotting 法にて上記細胞株における PD-L1 と EZH2 のタンパクレベルでの発現についても検討する。

#### (3) EZH2 発現調節による PD-L1 発現変化の解析

Lu139、PC9、RERF-LC-KJ、EBC-1、RERF-LC-AI、SBC-5、および A549 に対して、EZH2 の転写産物を標的とする siRNA で EZH2 をノックダウンし、PD-L1 発現変化を解析する。また、MTT assay および migration assay を施行し、増殖能や遊走能の変化を検討する。

### 4 . 研究成果

PD-L1 と EZH2 の発現を IHC で解析した。PD-L1 と EZH2 の発現は 21%、および 51% に認められ、また、両者が正の相関を示すことを同定した。EZH2 陽性症例では 49%が PD-L1 陽性であったが、EZH2 陰性症例では 7%のみ PD-L1 陽性であった ( $P<0.001$ )。また、EZH2 陽性群では陰性群と比して、全生存期間が有意に短かった。同結果は *Annals of Thoracic Surgery*, 2019 Feb; 107(2):393-400. に原著として報告した。

mRNA レベルでの EZH2 の発現が高い、Lu139、SBC5、および RERF-LC-AI を用いて、siRNA による EZH2 ノックダウン (siEZH2) を行い、mRNA レベルでの PD-L1 の発現変化を解析した。しかし、EZH2 ノックダウンを行わなかった細胞株 (ネガティブコントロール) と比して、siEZH2 による PD-L1 の mRNA レベルでの発現は有意な変化が見られなかった。

当研究では臨床検体レベルにおいて EZH2 と PD-L1 の有意な相関関係が証明されたが、細胞株を用いた検討では両者の関係は証明できなかった。この理由の一つとして、EZH2 によるノンヒストンタンパクとしての PD-L1 のメチル化の可能性が考えられる。これまでに、p53、RB1、および STAT3 などの癌細胞の発がん・増殖・生存に重要な役割を有するノンヒストンタンパクが、ヒストンメチル化酵素によってアミノ酸残基のメチル化を受け、機能調節を受けることが報告されている (Hamamoto R, et al., *Nat Rev Cancer*, 2015)。すなわち、メチル化によって、(1) 他の修飾への影響、(2) タンパク同士の結合への影響、(3) タンパクの安定性への影響、(4) タンパクの局在変化、および (5) 転写因子のプロモーター領域への結合変化が生じる (表 1)。EZH2 については、これまでに STAT3 などのノンヒストンタンパクをメチル化することが知られており、EZH2 による PD-L1 のメチル化の可能性も考えられるため、今後検討を行う予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計20件（うち査読付論文 20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 Toyokawa G, Takada K, Okamoto T, Kozuma Y, Matsubara T, Haratake N, Takamori S, Akamine T, Katsura M, Shoji F, Oda Y, Maehara Y.	4. 巻 18
2. 論文標題 High Frequency of Programmed Death-ligand 1 Expression in Emphysematous Bullae-associated Lung Adenocarcinomas	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Clinical Lung Cancer	6. 最初と最後の頁 504-511
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clcc.2016.11.011	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 Toyokawa G, Takada K, Okamoto T, Shimokawa M, Kozuma Y, Matsubara T, Haratake N, Takamori S, Akamine T, Katsura M, Shoji F, Oda Y, Maehara Y	4. 巻 18
2. 論文標題 Computed Tomography Features of Lung Adenocarcinomas With Programmed Death Ligand 1 Expression	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Clinical Lung Cancer	6. 最初と最後の頁 e375-383
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clcc.2017.03.008	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 Toyokawa G, Takada K, Okamoto T, Kozuma Y, Matsubara T, Haratake N, Akamine T, Takamori S, Katsura M, Shoji F, Hamamoto R, Oda Y, Maehara Y	4. 巻 37
2. 論文標題 Elevated Metabolic Activity on 18F-FDG PET/CT Is Associated with the Expression of EZH2 in Non-small Cell Lung Cancer	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 1393-1401
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancer.11461	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 Toyokawa G, Takada K, Okamoto T, Kawanami S, Kozuma Y, Matsubara T, Haratake N, Takamori S, Akamine T, Katsura M, Yamada Y, Shoji F, Baba S, Kamitani T, Oda Y, Honda H, Maehara Y	4. 巻 103
2. 論文標題 Relevance between PD-L1 and radiological invasiveness in pathological stage I lung adenocarcinoma	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Annals of Thoracic Surgery	6. 最初と最後の頁 1750-1757
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.athoracsur.2016.12.025	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 Takada K, Toyokawa G, Okamoto T, Shimokawa M, Kozuma Y, Matsubara T, Haratake N, Akamine T, Takamori S, Katsura M, Shoji F, Oda Y, Maehara Y	4. 巻 18
2. 論文標題 A Comprehensive Analysis of Programmed Cell Death Ligand-1 Expression With the Clone SP142 Antibody in Non-Small-Cell Lung Cancer Patients	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Clinical Lung Cancer	6. 最初と最後の頁 572-582
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clonc.2017.02.004	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 Takamori S, Toyokawa G, Okamoto I, Takada K, Kozuma Y, Matsubara T, Haratake N, Akamine T, Katsura M, Mukae N, Shoji F, Okamoto T, Oda Y, Iwaki T, Iihara K, Nakanishi Y, Maehara Y	4. 巻 37
2. 論文標題 Discrepancy in Programmed Cell Death-Ligand 1 Between Primary and Metastatic Non-small Cell Lung Cancer	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 4223-4228
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticanres.11813	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 Takada K, Toyokawa G, Okamoto T, Baba S, Kozuma Y, Matsubara T, Haratake N, Akamine T, Takamori S, Katsura M, Shoji F, Honda H, Oda Y, Maehara Y	4. 巻 6
2. 論文標題 Metabolistic characteristics of programmed cell death-ligand 1-expressing lung cancer on 18 F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cancer Medicine	6. 最初と最後の頁 2552-2561
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cam4.1215	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 Takada K, Toyokawa G, Tagawa T, Kohashi K, Akamine T, Takamori S, Hirai F, Shoji F, Okamoto T, Oda Y, Maehara Y	4. 巻 37
2. 論文標題 Association Between PD-L1 Expression and Metabolic Activity on 18F-FDG PET/CT in Patients with Small-sized Lung Cancer.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 7073-7082
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticanres.12180	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 Takada K, Okamoto T, Toyokawa G, Kozuma Y, Matsubara T, Haratake N, Akamine T, Takamori S, Katsura M, Shoji F, Oda Y, Maehara Y	4. 巻 104
2. 論文標題 The expression of PD-L1 protein as a prognostic factor in lung squamous cell carcinoma	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Lung Cancer	6. 最初と最後の頁 7-15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.lungcan.2016.12.006	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 Takada K, Okamoto T, Tominaga M, Teraishi K, Akamine T, Takamori S, Katsura M, Toyokawa G, Shoji F, Okamoto M, Oda Y, Hoshino T, Maehara Y	4. 巻 12
2. 論文標題 Clinical implications of the novel cytokine IL-38 expressed in lung adenocarcinoma: Possible association with PD-L1 expression	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0181598
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0181598	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 Toyokawa G, Takada K, Tagawa T, Kinoshita F, Kozuma Y, Matsubara T, Haratake N, Takamori S, Akamine T, Hirai F, Yamada Y, Hamamoto R, Oda Y, Maehara Y	4. 巻 38
2. 論文標題 Prevalence of Enhancer of Zeste Homolog 2 in Patients with Resected Small Cell Lung Cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 3707-3711
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.12649	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 Haratake N, Toyokawa G, Takada K, Kozuma Y, Matsubara T, Takamori S, Akamine T, Katsura M, Shoji F, Okamoto T, Oda Y, Maehara Y	4. 巻 105
2. 論文標題 Programmed Death-Ligand 1 Expression and EGFR Mutations in Multifocal Lung Cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Annals of Thoracic Surgery	6. 最初と最後の頁 448-454
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.athoracsur.2017.09.025	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 Takamori S, Toyokawa G, Okamoto I, Takada K, Kinoshita F, Kozuma Y, Matsubara T, Haratake N, Akamine T, Mukae N, Hirai F, Tagawa T, Oda Y, Iwaki T, Iihara K, Nakanishi Y, Maehara Y	4. 巻 38
2. 論文標題 Clinical Significance of PD-L1 Expression in Brain Metastases from Non-small Cell Lung Cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 553-557
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticanres.12258	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 Takamori S, Toyokawa G, Takada K, Shoji F, Okamoto T, Maehara Y	4. 巻 19
2. 論文標題 Combination Therapy of Radiotherapy and Anti-PD-1/PD-L1 Treatment in Non-Small-cell Lung Cancer: A Mini-review	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinical Lung Cancer	6. 最初と最後の頁 12-16
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clcl.2017.06.015	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 Takada K, Toyokawa G, Tagawa T, Kohashi K, Shimokawa M, Akamine T, Takamori S, Katsura M, Hirai F, Shoji F, Okamoto T, Oda Y, Maehara Y	4. 巻 116
2. 論文標題 PD-L1 expression according to the EGFR status in primary lung adenocarcinoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Lung Cancer	6. 最初と最後の頁 1-6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.lungcan.2017.12.003	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 Akamine T, Takada K, Toyokawa G, Kinoshita F, Matsubara T, Kozuma Y, Haratake N, Takamori S, Hirai F, Tagawa T, Okamoto T, Yoneshima Y, Okamoto I, Shimokawa M, Oda Y, Nakanishi Y, Maehara Y	4. 巻 27
2. 論文標題 Association of preoperative serum CRP with PD-L1 expression in 508 patients with non-small cell lung cancer: A comprehensive analysis of systemic inflammatory markers	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Surgical Oncology	6. 最初と最後の頁 88-94
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.suronc.2018.01.002	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 Kozuma Y, Takada K, Toyokawa G, Kohashi K, Shimokawa M, Hirai F, Tagawa T, Okamoto T, Oda Y, Maehara Y	4. 巻 101
2. 論文標題 Indoleamine 2,3-dioxygenase 1 and programmed cell death-ligand 1 co-expression correlates with aggressive features in lung adenocarcinoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 European Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 20-29
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejca.2018.06.020	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 Takada K, Toyokawa G, Tagawa T, Shimokawa M, Kohashi K, Haro A, Osoegawa A, Oda Y, Maehara Y	4. 巻 38
2. 論文標題 Radiological Features of IDO1+/PDL1+ Lung Adenocarcinoma; A Retrospective Single-institution Study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 5295-5303
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancer.12856	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 Takamori S, Takada K, Tagawa T, Toyokawa G, Hirai F, Yamashita N, Okamoto T, Oki E, Yoshizumi T, Oda Y, Maehara Y	4. 巻 27
2. 論文標題 Differences in PD-L1 expression on tumor and immune cells between lung metastases and corresponding primary tumors	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Surgical Oncology	6. 最初と最後の頁 637-641
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.suronc.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 Toyokawa G, Takada K, Tagawa T, Hamamoto R, Yamada Y, Shimokawa M, Oda Y, Maehara Y	4. 巻 107
2. 論文標題 A Positive Correlation Between the EZH2 and PD-L1 Expression in Resected Lung Adenocarcinomas	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Annals of Thoracic Surgery	6. 最初と最後の頁 393-400
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.athoracsur.2018.08.056	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3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 1.Relevance between PD-L1 and radiological invasiveness in pathological stage I lung adenocarcinoma
2. 発表標題 Toyokawa G, Takada K, Okamoto T, T Tagawa, Kozuma Y, Matsubara T, Takamori S, Akamine T, Katsura M, Shoji F, Maehara Y
3. 学会等名 European Society of Medical Oncology, 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 豊川剛二、田川哲三、高田和樹、木下郁彦、上妻由佳、松原太一、原武直紀、高森信吉、赤嶺貴紀、平井文彦、前原喜彦
2. 発表標題 肺腺癌切除例におけるヒストンメチル化酵素EZH2とPD-L1との関連の検討
3. 学会等名 第118回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Toyokawa G, Takada K, Yamada Y, Tagawa T, Shoji F, Yamazaki K, Takeo S, Oda Y
2. 発表標題 A positive correlation between EZH2 and PD-L1 expression in resected lung adenocarcinomas
3. 学会等名 European Society of Medical Oncology, 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018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
---------	---------------------------	-----------------------	----