

令和 4 年 6 月 17 日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K07441

研究課題名(和文) non-TRU type肺腺癌の発生・進展の分子機構

研究課題名(英文) Molecular mechanisms of development and progression of non-TRU type lung adenocarcinoma.

研究代表者

松原 大祐 (Matsubara, Daisuke)

筑波大学・医学医療系・教授

研究者番号：80415554

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：Non-TRU typeの肺腺癌の分子標的は未だ未解決の分野である。我々は、non-TRU typeの細胞株で特徴的に高発現していたTFF-1に着目した。TFF-1はNon-TRU type、中でも、HNF4 を高発現する胃腸上皮型の腺癌で高発現しており、アポトーシス抑制や、Anoikis抵抗性に関与しており、治療ターゲットとなりうることを報告した(Matsubara, 2020, Cancer Sci)。また、肺腺癌において、CADM1が、Hippo pathwayを介して、腫瘍抑制的に働く、その機序を解明した(Ito, Matsubara. 2019, Cancer Sci)。

研究成果の学術的意義や社会的意義

TRU-typeの肺腺癌では、EGFR変異、ALK転座、ROS1転座など、様々な分子標的が明らかとなり、予後の改善に貢献しているが、一方で、Non-TRU typeの肺腺癌においては、分子標的は定まっていない。Non-TRU typeの肺腺癌の中でも、胃型の性質を有するMucinous adenocarcinomaは、経気腔的に肺内転移を形成し、Stage 1症例においても、極めて予後不良である。我々は、Mucinous adenocarcinomaなどのnon-TRU typeの悪性形質に関わる分子として、Anoikis抵抗性を促すTFF-1を見出し、新たな分子標的となりうることを示した。

研究成果の概要(英文)：Molecular targeting of Non-TRU type lung adenocarcinomas is still an open field. We focused on TFF-1, which was characteristically highly expressed in non-TRU type cell lines.

We reported that TFF-1 is highly expressed in non-TRU type adenocarcinomas, especially in gastrointestinal epithelial type adenocarcinomas that express high levels of HNF4, and is involved in apoptosis inhibition and Anoikis resistance, making it a potential therapeutic target (Matsubara, 2020, Cancer Sci).

We also elucidated the mechanism by which CADM1 acts in a tumour suppressive manner via the Hippo pathway in lung adenocarcinoma (Ito, Matsubara. 2019, Cancer Sci).

研究分野：肺癌病理

キーワード：non-TRU type lung adenocarcinoma TFF-1 TFF-1 HNF4alpha

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

現在、肺腺癌では *EGFR*, *ALK* など相互排他的なドライバー変異に対する分子標的薬剤が一定の効果をあげているが、その多くは TTF-1 陽性の terminal respiratory unit (TRU) 由来の腺癌 (TRU-type) である。

一方の TTF-1 陰性の Non-TRU type においては、粘液産生腺癌、腸型腺癌、脱分化した TRU-type など、さまざまな亜型が混在しており、その解析は容易ではない。その後のゲノム解析の進展にも関わらず、ドライバー変異の不明な肺癌が未だ 30% 程あり、Non-TRU type の治療標的は、*EGFR*, *MET*, *HER2* などチロシンキナーゼとは異なる性質の可能性が伺える。

研究代表者は、病理学的な視点から、自治医科大学で外科的に切除された肺腺癌症例の中から、Non-TRU-type の形態的特徴を示す肺腺癌症例を抽出し、次世代シーケンサによる全エキソーム解析を行った (東京大学、間野教授との共同研究)。その結果、Non-TRU-type の肺腺癌の中に、*TTF-1* 遺伝子変異/メチル化による TTF-1 の失活とともに消化管上皮への異常な分化を示す症例が多く認められることがわかった (Matsubara et al, *Cancer Sci*, 2017)。

2. 研究の目的

近年、*KRAS* 変異マウスと TTF-1^{+/+}-マウスの交配によって粘液産生肺腺癌が発生することが報告されていることから (Snyder et al, *Mol Cell*, 2013)、TTF-1 は、肺における消化管上皮への異常な分化を抑制し、TTF-1 遺伝子の変異・失活によって、内在的な消化管上皮への分化プログラムが誘導される可能性が考えられる。研究代表者は、TTF-1 (Trefoil Factor-1) などの消化管上皮への分化を誘導する分子そのものに、Non-TRU type の癌細胞は、その生存、増殖を依存している可能性があり、その分化機構を解明することで、Non-TRU type の肺癌の新たな治療ターゲットの同定につながるのではないかと仮説に至った。消化管上皮への分化に関与する分子のひとつである HNF4 を高発現している細胞株において、HNF4 をノックダウンしたところ、癌細胞が増殖を止めることがわかり、研究代表者の仮説を裏付けるものであった。さらに、自治医科大学病理において、大細胞癌と診断された 18 例について、HNF4 の発現を免疫組織化学的に検討したところ、2 例において、HNF4 陽性像が確認され、未分化癌 (大細胞癌) と診断されたものの中にも、消化管上皮への分化形質を有し、HNF4 等に依存する癌が含まれている可能性が示唆された。消化管上皮への分化に関与する分子として、HNF4、MUC5AC、TTF1-3 に加え、FoxA1-3、GATA4-6、SATB2、SPDEF なども、報告されており (Ye et al, *Gastroenterology*, 2009; Bosse et al, *Mol Cell Biol*, 2006; Battle et al, *Gastroenterology*, 2008; Beuling et al, *Gastroenterology*, 2011; Munera et al, *Cell Stem Cell*, 2017; Noah et al, *Exp Cell Res*, 2010)、本研究の目的は、こうした消化管上皮の分化を制御する分子が、Non-TRU type の肺腺癌の分化、生存、増殖において、どのような役割を有しているかを、解明することである。

3. 研究の方法

1. 肺腺癌細胞株 40 株、原発性肺癌切除検体(肺腺癌 238 例、大細胞癌 18 例、肉腫様癌 10 例)を用いて、HNF4A, MUC5AC, TFF1-3, FoxA1-3, GATA, SATB2, SPDEF など消化管上皮の分化に關与する分子のタンパク発現をウェスタンブロット法、免疫染色法で調べる。既にデータベース化した肺腺癌細胞株の遺伝子異常、遺伝子レベルの発現と比較検討する
2. 肺癌細胞株を用いて、消化管上皮の分化に關与する分子に対する shRNA の発現ベクター導入による抑制により Non-TRU type の腺癌細胞株の分化形質、細胞形態、増殖、浸潤への影響をみる。

4. 研究成果

我々は、non-TRU type の細胞株で特徴的に高発現していた TFF-1 に着目した。自治医科大学付属病院の 238 例の原発性肺腺癌の切除症例を用いた解析においては、TFF-1 は Non-TRU type、中でも、HNF4 を高発現する胃腸上皮型の腺癌で高発現しており、かつ、予後不良因子であった。また、TFF-1 高発現する腺癌は、KRAS 変異を高頻度に有し、EGFR, ALK などの遺伝子異常は認められなかった。TFF-1 は、アポトーシス抑制や、Anoikis 抵抗性に關与しており、TFF-1 をノックダウンすることで、Soft agar gel 上のコロニー形成を抑制し、また、腫瘍の増殖を抑制することに成功し、TFF-1 が治療ターゲットとなりうることを報告した (Matsubara, 2020, Cancer Sci)。また、肺腺癌において、CADM1 が腫瘍抑制的に働く、その機序については、これまで十分には解明されていなかったが、研究代表者は、CADM1 が細胞膜上において、Hippo pathway の様々な分子と複合体を形成し、Hippo pathway を活性化することで、YAP1 の働きを抑制し、腫瘍抑制的に働くことを発見した (Ito, Matsubara. 2019, Cancer Sci)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計24件（うち査読付論文 24件 / うち国際共著 24件 / うちオープンアクセス 22件）

1. 著者名 Kodama Yuta, Tanaka Ichidai, Sato Tatsuhiro, Hori Kazumi, Gen Soei, Morise Masahiro, Matsubara Daisuke, Sato Mitsuo, Sekido Yoshitaka, Hashimoto Naozumi	4. 巻 112
2. 論文標題 Oxytocin receptor is a promising therapeutic target of malignant mesothelioma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 3520 ~ 3532
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15025	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 該当する
1. 著者名 Kihara Atsushi, Amano Yusuke, Matsubara Daisuke, Fukushima Noriyoshi, Fujiwara Hiroyuki, Niki Toshiro	4. 巻 116
2. 論文標題 Infrequent loss of SMARCA4, SMARCA2, and SMARCB1 expression in uterine mesenchymal tumors	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Human Pathology	6. 最初と最後の頁 12 ~ 21
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.humpath.2021.07.001	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 該当する
1. 著者名 Nguyen Yen T. M., Fujisawa Manabu, Nguyen Tran B., Suehara Yasuhito, Sakamoto Tatsuhiro, Matsuoka Ryota, Abe Yoshiaki, Fukumoto Kota, Hattori Keiichiro, Noguchi Masayuki, Matsubara Daisuke, Chiba Shigeru, Sakata Yanagimoto Mamiko	4. 巻 112
2. 論文標題 <i>Tet2</i> deficiency in immune cells exacerbates tumor progression by increasing angiogenesis in a lung cancer model	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 4931 ~ 4943
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15165	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 該当する
1. 著者名 Kawazu Masahito, Matsubara Daisuke, et al.	4. 巻 162
2. 論文標題 HLA Class I Analysis Provides Insight Into the Genetic and Epigenetic Background of Immune Evasion in Colorectal Cancer With High Microsatellite Instability	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 799 ~ 812
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1053/j.gastro.2021.10.010	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 該当する

1. 著者名 Kasai Yutaka, Gan Siew Pey, Funaki Toko, Ohashi Kumagai Yuki, Tominaga Mizuki, Shiu Shu Jen, Suzuki Daisuke, Matsubara Daisuke, Sakamoto Takeharu, Sakurai Yageta Mika, Ito Takeshi, Murakami Yoshinori	4. 巻 113
2. 論文標題 <i>Trans</i> homophilic interaction of CADM1 promotes organ infiltration of T cell lymphoma by adhesion to vascular endothelium	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 1669 ~ 1678
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15307	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 該当する
1. 著者名 Amano Yusuke, Kihara Atsushi, Hasegawa Masayo, Miura Tamaki, Matsubara Daisuke, Fukushima Noriyoshi, Nishino Hiroshi, Mori Yoshiyuki, Niki Toshiro	4. 巻 9
2. 論文標題 Clinicopathological and Prognostic Significance of Stromal Patterns in Oral Squamous Cell Carcinoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Medicine	6. 最初と最後の頁 1 ~ 10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmed.2022.859144	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 該当する
1. 著者名 Amano Yusuke, Matsubara Daisuke, Kihara Atsushi, Nishino Hiroshi, Mori Yoshiyuki, Niki Toshiro	4. 巻 54
2. 論文標題 Expression and localisation of methylthioadenosine phosphorylase (MTAP) in oral squamous cell carcinoma and their significance in epithelial-to-mesenchymal transition	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pathology	6. 最初と最後の頁 294 ~ 301
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.pathol.2021.05.101	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 該当する
1. 著者名 Thunnissen Erik, Motoi Noriko, Minami Yuko, Matsubara Daisuke, Timens Wim, Nakatani Yukio, Ishikawa Yuichi, Baez Navarro Ximena, Radonic Teodora, Blaauwgeers Hans, Borczuk Alain C, Noguchi Masayuki	4. 巻 80
2. 論文標題 Elastin in pulmonary pathology: relevance in tumours with a lepidic or papillary appearance. A comprehensive understanding from a morphological viewpoint	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Histopathology	6. 最初と最後の頁 457 ~ 467
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/his.14537	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 該当する

1. 著者名 Jain Deepali, Matsubara Daisuke, et al.	4. 巻 17
2. 論文標題 NSCLC Subtyping in Conventional Cytology: Results of the International Association for the Study of Lung Cancer Cytology Working Group Survey to Determine Specific Cytomorphologic Criteria for Adenocarcinoma and Squamous Cell Carcinoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Thoracic Oncology	6. 最初と最後の頁 793 ~ 805
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jtho.2022.02.013	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 該当する

1. 著者名 Kawai Hitomi, Matsuoka Ryouta, Ito Takeshi, Matsubara Daisuke	4. 巻 27
2. 論文標題 Molecular Subtypes of High-Grade Neuroendocrine Carcinoma (HGNEC): What is YAP1-Positive HGNEC?	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Bioscience-Landmark	6. 最初と最後の頁 108 ~ 108
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.31083/j.fbl2703108	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 該当する

1. 著者名 Matsubara Daisuke, Yoshimoto Taichiro, Soda Manabu, Amano Yusuke, Kihara Atsushi, Funaki Toko, Ito Takeshi, Sakuma Yuji, Shibano Tomoki, Endo Shunsuke, Hagiwara Koichi, Ishikawa Shumpei, Fukayama Masashi, Murakami Yoshinori, Mano Hiroyuki, Niki Toshiro	4. 巻 111
2. 論文標題 Reciprocal expression of trefoil factor 1 and thyroid transcription factor 1 in lung adenocarcinomas	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 2183 ~ 2195
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14403	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 該当する

1. 著者名 Kohsaka Shinji, Hirata Makoto, Ikegami Masachika, Ueno Toshihide, Kojima Shinya, Sakai Tomohisa, Ito Kan, Naka Norifumi, Ogura Koichi, Kawai Akira, Iwata Shintaro, Okuma Tomotake, Yonemoto Tsukasa, Kobayashi Hiroshi, Suehara Yoshiyuki, Hiraga Hiroaki, Kawamoto Teruya, Motoi Toru, Oda Yoshinao, Matsubara Daisuke, etc	4. 巻 145
2. 論文標題 Comprehensive molecular and clinicopathological profiling of desmoid tumours	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 109 ~ 120
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejca.2020.12.001	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 該当する

1. 著者名 Funaki Toko, Ito Takeshi, Tanei Zen-ichi, Goto Akiteru, Niki Toshiro, Matsubara Daisuke, Murakami Yoshinori	4. 巻 534
2. 論文標題 CADM1 promotes malignant features of small-cell lung cancer by recruiting 4.1R to the plasma membrane	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 172 ~ 178
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.11.121	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 該当する

1. 著者名 Murakami Fumi, Tsuboi Yumi, Takahashi Yuka, Horimoto Yoshiya, Mogushi Kaoru, Ito Takeshi, Emi Mitsuru, Matsubara Daisuke, Shibata Tatsuhiro, Saito Mitsue, Murakami Yoshinori	4. 巻 112
2. 論文標題 Short somatic alterations at the site of copy number variation in breast cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 444 ~ 453
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14630	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 該当する

1. 著者名 Kanamori Akane, Matsubara Daisuke, Saitoh Yurika, Fukui Yuya, Gotoh Noriko, Kaneko Shuichi, Seiki Motoharu, Murakami Yoshinori, Inoue Jun-ichiro, Sakamoto Takeharu	4. 巻 39
2. 論文標題 Mint3 depletion restricts tumor malignancy of pancreatic cancer cells by decreasing SKP2 expression via HIF-1	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oncogene	6. 最初と最後の頁 6218 ~ 6230
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41388-020-01423-8	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 該当する

1. 著者名 Tsuboi Yumi, Oyama Masaaki, Kozuka-Hata Hiroko, Ito Akihiko, Matsubara Daisuke, Murakami Yoshinori	4. 巻 529
2. 論文標題 CADM1 suppresses c-Src activation by binding with Cbp on membrane lipid rafts and intervenes colon carcinogenesis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 854 ~ 860
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.05.103	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 該当する

1. 著者名 Ito Takeshi, Nakamura Atsuko, Tanaka Ichidai, Tsuboi Yumi, Morikawa Teppei, Nakajima Jun, Takai Daiya, Fukayama Masashi, Sekido Yoshitaka, Niki Toshiro, Matsubara Daisuke(corresponding author, co-last author), Murakami Yoshinori	4. 巻 110
2. 論文標題 CADM 1 associates with Hippo pathway core kinases; membranous co-expression of CADM 1 and LATS 2 in lung tumors predicts good prognosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 2284 ~ 2295
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14040	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 該当する

1. 著者名 Yoshimoto Taichiro, Matsubara Daisuke, Soda Manabu, Ueno Toshihide, Amano Yusuke, Kihara Atsushi, Sakatani Takashi, Nakano Tomoyuki, Shibano Tomoki, Endo Shunsuke, Hagiwara Koichi, Fukayama Masashi, Denda Nagai Kaori, Irimura Tatsuro, Mano Hiroyuki, Niki Toshiro	4. 巻 110
2. 論文標題 Mucin 21 is a key molecule involved in the incohesive growth pattern in lung adenocarcinoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 3006 ~ 3011
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14129	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 該当する

1. 著者名 Tsuda Yusuke, Matsubara Daisuke (5th) etc	4. 巻 145
2. 論文標題 Massively parallel sequencing of tenosynovial giant cell tumors reveals novel CSF1 fusion transcripts and novel somatic CBL mutations	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 3276 ~ 3284
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ijc.32421	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 該当する

1. 著者名 Shima Natsuki, Akiyama Yoichiro, Yamamoto Shotaro, Kokuzawa Ayako, Nagatani Katsuya, Iwamoto Masahiro, Matsubara Daisuke, Kawai Shigeo, Sato Kojiro, Minota Seiji	4. 巻 59
2. 論文標題 A Non-smoking Woman with Anti-phospholipid Antibodies Proved to Have Thromboangiitis Obliterans	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 439 ~ 443
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.3372-19	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 該当する

1. 著者名 Kihara Atsushi, Amano Yusuke, Yoshimoto Taichiro, Matsubara Daisuke, Fukushima Noriyoshi, Fujiwara Hiroyuki, Niki Toshiro	4. 巻 43
2. 論文標題 Stromal p16 Expression Helps Distinguish Atypical Polypoid Adenomyoma From Myoinvasive Endometrioid Carcinoma of the Uterus	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The American Journal of Surgical Pathology	6. 最初と最後の頁 1526 ~ 1535
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/PAS.0000000000001320	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 該当する

1. 著者名 Hirata Makoto, Matsubara Daisuke (21th) etc	4. 巻 10
2. 論文標題 Integrated exome and RNA sequencing of dedifferentiated liposarcoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 1 ~ 12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-13286-z	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 該当する

1. 著者名 Kihara Atsushi, Takahashi Kazuya, Ishikawa Ayataka, Amano Yusuke, Matsubara Daisuke, Kanda Hiroaki, Sata Naohiro, Fukushima Noriyoshi, Niki Toshiro	4. 巻 1
2. 論文標題 Desmoplastic small round cell tumor showing solid proliferation with limited desmoplasia and confusing immunohistochemical findings: an autopsy report	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Medical Molecular Morphology	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) 10.1007/s00795-019-00242-5	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 該当する

1. 著者名 Mito Kumiko, Amano Yusuke, Oshiro Hisashi, Matsubara Daisuke, Fukushima Noriyoshi, Ono Shigeru	4. 巻 98
2. 論文標題 Liver heterotopia associated with congenital diaphragmatic hernia	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Medicine	6. 最初と最後の頁 e14211 ~ e14211
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MD.00000000000014211	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 該当する

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 4件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 松原 大祐
2. 発表標題 神経内分泌腫瘍の診断と治療 肺小細胞癌の新しい分子分類
3. 学会等名 第62回日本肺癌学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松原 大祐
2. 発表標題 三次元培養による肺腺癌細胞株における遺伝形態学的相関の解明(Three dimensional culture reveals genetic morphologic correlations in lung adenocarcinoma cell lines)
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松原 大祐
2. 発表標題 新しい肺がんWHO分類の生物学的背景 小細胞癌の分子サブタイプ分類 YAP1陽性小細胞癌とは？
3. 学会等名 第110回病理学会総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松原 大祐
2. 発表標題 シンポジウム 肺腺癌における細胞分化とゲノム異常
3. 学会等名 第109回病理学会総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松原 大祐
2. 発表標題 CADM1 associates with Hippo pathway core kinases; membranous co-expression of CADM1 & LATS2 in lung tumors predicts good prognosis.
3. 学会等名 第65回日本病理学会秋期特別総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Daisuke Matsubara
2. 発表標題 TFF-1 (trefoil factor-1) as a Marker for Non-TRU (terminal respiratory unit) Type Lung Adenocarcinoma with Gastrointestinal Features
3. 学会等名 USCAP 2020 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松原 大祐
2. 発表標題 肺腺癌における細胞分化とゲノム異常
3. 学会等名 第109回日本病理学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

自治医科大学 病理学講座 統合病理学部門 ホームページ
<https://www.jichi.ac.jp/pathol/>
 自治医科大学 病理学講座 統合病理学部門 ホームページ
<http://www.jichi.ac.jp/pathol/>
 筑波大学 医学医療系診断病理学 ホームページ
<https://www.md.tsukuba.ac.jp/diagpatho/home/index.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
研究協力者	仁木 利郎 (Niki Toshiro)		
研究協力者	伊東 剛 (Ito Takeshi)		
研究協力者	村上 善則 (Murakami Yoshinori)		

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