

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 18 日現在

機関番号：72602

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23501301

研究課題名(和文) 神経内分泌腫瘍の系統的統合的解析 - 疾患概念の整理と診断基準確立

研究課題名(英文) Systemic and integrated analysis of neuroendocrine tumor -Evaluation of disease entities and pathological diagnostic criteria

研究代表者

元井 紀子 (Motoi, Noriko)

公益財団法人がん研究会・その他部局等・研究員

研究者番号：70292878

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円、(間接経費) 1,230,000円

研究成果の概要(和文)：全身諸臓器に発生する神経内分泌腫瘍/癌(NET/NEC)について臓器による相同性の検索および予後因子の探索を行った。結果：NEC/NETの原発臓器は肺、消化管に多いが多岐にわたる。原発臓器により性差、発生年齢、危険因子、組織型の分布が異なった。臨床予後は、発生臓器によらず組織形態像、増殖能により分類する組織型と関連する傾向が確認された。発生臓器により免疫組織化学的形質、すなわち神経内分泌、細胞分化マーカーの発現や増殖能が異なり、その程度と予後との関連が示唆された。miRNA発現解析では、高悪性度と低悪性度NECは別個に群別され、肺と消化管では発生臓器を超え組織型が共通する傾向が示された。

研究成果の概要(英文)：The similarity and difference of tumor properties and prognosis among neuroendocrine tumor/carcinoma (NET/NEC) were examined systematically. The clinicopathological characteristics of NEC including background information, prognosis, immunohistochemical examination of neuroendocrine markers, lineage specific markers and proliferation activity, as well as non-coding RNA, miRNA expression profile were evaluated. Results: The distribution of high grade and low grade NEC was different among origin of organ. Clinical characteristics and outcome also differ. It was confirmed that clinical outcome correlated well with tumor histology, degree of immunohistochemical NE marker and proliferating activity (Ki67 LI), independent to origin of organ. The miRNA expression profile differed between high grade and low grade NEC which included both lung and intestinal originated NEC. In conclusions, the similar diagnostic criteria of NEC defined by morphology with IHC can apply irrespective to the origin.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：人体病理学

キーワード：神経内分泌腫瘍 神経内分泌癌 病理診断 神経内分泌分化 細胞増殖能 免疫染色 miRNA noncoding RNA

1. 研究開始当初の背景

神経内分泌腫瘍(Neuroendocrine tumor, NET)は、神経内分泌細胞への分化を示す腫瘍である。発生頻度は比較的low、このことから散発性の症例報告や、臓器毎の検討はあるが、臓器横断的な系統的視点に立つ研究が十分なされていないのが現状である。また、NETには生物学的に幅広い腫瘍が含まれており、良性に近い低悪性度腫瘍から極めて悪性度の高い腫瘍まで多彩な腫瘍があり、病理組織学的に悪性度の評価が難しい腫瘍である。

神経内分泌腫瘍の問題点として、病理診断の面から大きく3つの点があげられる。

第一に、臓器による診断名が統一されていないことである

発生臓器あるいは診断者により、下記のように様々な用語が使用され、診断基準が複数存在している。例えば、肺癌では大きく4つの診断名、すなわち小細胞癌 (Small cell carcinoma, SCLC)、大細胞神経内分泌癌 (large cell neuroendocrine carcinoma, LCNEC)、定型的カルチノイド腫瘍、異型カルチノイド腫瘍があり、前2者を高悪性度、後2者を低悪性度 NEC と分類することもある。消化管では、小細胞癌、カルチノイド腫瘍、あるいは高分化型神経内分泌癌、低分化型神経内分泌癌、あるいは高悪性度神経内分泌腫瘍、低悪性度神経内分泌腫瘍などの多くの用語が使用されている。米国では AJCC, SEER の分類、欧州を中心に ENETS, WHO 分類など複数の異なる分類が提唱され、混乱の原因となっている (Kloppel, G., et al. Virchows Arch, 2010. 456(6): p. 595-7. Klimstra, D.S., et al. Am J Surg Pathol, 2010. 34(3): p. 300-13)。日本は欧米からの診断基準を輸入しているが、日本の特性を考慮し臨床予後を反映する診断基準を独自に評価する必要があると思われる。

第二に、神経内分泌分化の程度に関する診断基準、その臨床的意義が不明確である

(1) 神経内分泌分化の指標について

神経内分泌腫瘍の診断は、他の組織診断と異なり、形態学的な特徴に加えて、免疫染色あるいは電子顕微鏡的検索で神経内分泌分化を証明することが必須である。今日では電顕を行われることは少なく、主に免疫染色を用いることが日常的であるが、免疫染色での神経内分泌マーカーの発現がどの程度証明されれば NET とするのか、の基準があいまいである。現在推奨されている免疫染色マーカーとして、Chromogranin A, synaptophysin があるが、それ以外の N-CAM (neuronal cell adhesion molecule, CD56), Leu-7, NSE (neuron specific enolase) などの発現を含めるか否か、あるいは陽性とする判定基準(腫瘍での発現率、強度)は研究者により基準が異なっている。申請者はこれまで、ASCL1 の発現を肺 NET で検討し NET の有用なマーカーであることを報

告したが、ASCL1 を含め上記神経内分泌分化および細胞分化マーカーの発現を検索し、NET とする判定基準を定める必要がある。また、他臓器あるいは種々の組織型での発現については、さらに詳細な検討が必要である。(2) NET とすべき疾患の範囲のあいまいさ

従来の形態学的診断では、腺癌、扁平上皮癌など通常型癌と診断されている症例の一部に、免疫染色で神経内分泌マーカーが陽性である例や通常型癌と移行、共存するいわゆる Combined carcinoma が認識されている。また逆に形態学的には NET を疑わせるが神経内分泌マーカーが陰性である症例も経験される。このような腫瘍の生物学的位置づけが不明であり、神経内分泌分化が予後、治療反応性とどのように関連するか、また臓器による違いがあるのか、を解明する必要がある。第三に、臨床予後を予測する診断基準が十分確立されていないことである。

NET は組織学的悪性度と生物学的悪性度がかならずとも相関しないことで有名な腫瘍であり、形態学的分類のみでは、予後を予測するには不十分である。さらに、臨床的診療の観点からは、臓器ごとの治療を優先すべきか、NET として独立した疾患単位と取り扱うべきか、一定の見解がないことは問題である。遺伝子発現解析の結果を応用し、免疫染色、ISH による細胞形質解析、形態像の特徴、臨床的悪性度との関係を統合的に解析することで、臨床予後を反映あるいは治療法の選択に有用で、実用的に必要な検索項目を解明する必要がある。申請者のこれまでの肺の研究では、高悪性度神経内分泌腫瘍である SCLC は、肺癌の中でも特に予後不良で、特に神経内分泌分化マーカーの発現が予後不良因子であることを報告している。また、高悪性度神経内分泌腫瘍である SCLC と LCNEC は類似した遺伝子発現プロファイルを示していることから、LCNEC は SCLC と同様に化学療法感受性が高い可能性がある。このような背景から、肺 LCNEC における SCLC に準じた化学療法の有効性について、現在臨床試験が進行している。また、消化管ではカルチノイドについて腫瘍の大きさ、組織学的所見などを考慮した切除範囲の検討が行われているが、他臓器の NET では治療についての検討は十分なされていないのが現状である。

2. 研究の目的

神経内分泌腫瘍(Neuroendocrine tumor, NET) は、神経内分泌分化を示す腫瘍と定義され、頻度は比較的稀である。肺、消化管に好発するが全身諸臓器に発生する。しかし、現状では、臓器毎に異なる病理分類や診断基準が用いられ、臓器特異性について十分検討されていないことは問題である。本研究の目的は、諸臓器の NET につい

て、申請者らによる肺 NET の網羅的発現解析と組織分類基準に関する統合的検索の研究結果を進展させ、臓器毎の生物学的特徴を解明することと、予後予測、治療法選択に有用な診断基準を確立することである。大きく3項目の課題、すなわち(1)臓器による診断名の異同の検討と現状の把握と臨床病理学的意義の解析、(2)NETの各臓器での神経内分泌マーカーの遺伝子および蛋白発現の特徴解析、形態学的特徴との関連性の解明、パラフィン検体を用いた臨床診断への応用、(3)NETにおける予後因子として必要な病理学的基準の確立を目的とした。

3. 研究の方法

1) 臨床情報の収集

がん研究所はがん研有明病院と緊密な関連があり、病理部では多数の臨床検体の蓄積がある。これまで収集された癌臨床検体から、各臓器のNETを収集し、その病理診断の再検討と臨床病理学的特徴について検索した。選別された症例の病歴から、臨床病理学的事項、すなわち年齢、性別、喫煙歴、家族歴、他部位癌の有無、臨床病期、治療方法、治療反応性、予後などについて検索した。

2) 免疫染色、ISHによる分化マーカー発現解析

切除検体のホルマリン固定パラフィン包埋検体を利用し、以下の免疫染色を行った。神経内分泌マーカーとして、一般的に使用されている synaptophysin, Chromogranin A, CD56/NCAM に加え、N cadherin, ASCL1 を、細胞分化マーカーとして、p63, p40, HMW-CK, 臓器特異的分化マーカーとして TTF1 (肺)、CDX2(消化管)を用いた。増殖能の評価に、Ki67(MIB1)の Labeling index (LI)を算出した。これらの発現に程度と発生臓器、組織像による相違、予後との関連について検討した。

肺 NET における ASCL1 に関して、免疫染色(タンパク)と ISH(mRNA)での発現を比較検討した。

3) noncoding RNA 発現解析

miRNA は近年注目される small RNA であり、癌の発生、進展との関連が報告されている。miRNA はホルマリン固定パラフィン包埋 (FFPE) 検体では、mRNA に比較すると保存状態が良好であり、集積された症例を多数解析することが可能である。NET は診断が難しいこともあり凍結検体の数が少ないため、FFPE を用いて miRNA 発現を解析した。Small RNA を含む RNA 抽出、マイクロアレイによる網羅的発現解析を行った。

また、long noncoding RNA である HOTAIR の発現と予後に関する解析を肺小細胞癌で行った。

4. 研究成果

1) 臨床病理学的検討:

NEC 症例 381 例を収集した。原発巣は、肺 96、消化管(GI)82、胆膵 14、頭頸 27、婦人科 33、泌尿器 7 を含む。年齢の平均は 60 歳、男性にやや多く、胃、直腸、婦人科臓器では若年発生、肺、食道、胆嚢では高齢発生の傾向があった。喫煙指数は、臓器により差があり、肺、食道、下部 GI などでは高かった。NEC の診断名は多彩であった。臨床予後は、発生臓器によらず組織形態像、増殖能により分類する組織型との関連が確認された。

2) 免疫染色: 小細胞癌のなかには、発生臓器により神経内分泌、細胞分化マーカーの発現程度や増殖能が異なっていた。形態学的に類似していても、臓器特性があることが示唆された。肺の小細胞癌について、分化マーカーの発現と予後との関連を検討したところ、高悪性度 NEC の中でも NE マーカー陽性群のほうが予後不良であることが明らかとなり、一方で、形態学的に鑑別困難だが、NE マーカー発現の弱い予後良好な NEC と診断される一群を報告した。肺の分化マーカーである TTF1 の発現と予後に関して検索を行った。TTF1 陽性小細胞癌は、ASCL1, を含む NE マーカーの発現が高く、予後不良で、肺末梢に発生、予後不良である傾向があった。肺では、神経内分泌分化マーカーとして NCAM 単独陽性に比較して、synaptophysin, Chromogranin A 陽性であるほうが予後不良であることが示された。

3) ISH: 肺 NEC の ASCL1 遺伝子発現を ISH で検討したところ、タンパク発現と関連する傾向があり、日常診断には免疫染色がより簡便な指標として適切であると思われた。

4) long noncoding RNA の一種である HOTAIR の発現は肺小細胞癌では、腫瘍進展に関与し、予後不良因子であることを示された。

5) miRNA 発現をマイクロアレイで検索し、クラスター解析した結果、低悪性度 NEC は高悪性度 NEC や腺癌とは異なる発現パターンが見られ、肺と消化管では発生臓器を超え共通する傾向が示された。

考察:

NEC は、発生臓器によらず組織像と免疫染色を組み合わせた分類が臨床予後とも関連性があり、共通の疾患単位として分類可能である可能性が示された。免疫染色での診断基準として、予後と関連する神経内分泌マーカーとして、synaptophysin, Chromogranin A、さらに細胞増殖能の指標として KI67(MIB1)が、臓器を超えて重要である。悪性度を反映する基準は臓器により統一されていないため、今後さらに検討する必要がある。また、non-coding RNA の発現レベルは一部の NEC で予後と関連し、今後検討を進めるべき標的と考えられた。さらに miRNA は FFPE 検体での検索が可能であり、凍結検体の得られない稀

な腫瘍での比較検討に優れていることが示された。

本研究では、臓器による病理診断の相違、予後を反映する診断基準について一定の知見が得られた。現状では、診断名の再整理に関しても肺、消化管をはじめ各分野で改編が行われている。今後、NECの腫瘍発生母地や発生機序などについて、さらに詳細なgenetic, epigeneticな側面からの検討を踏まえ、診断、治療への架け橋となる研究が必要になると思われる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 13 件)

元井 紀子, 免疫染色 腫瘍の鑑別に用いられる抗体 内分泌 神経内分泌. 病理と臨床, 2014. 32(臨時増刊号): p. 226-230.

Ono, H., Motoi, N., Nagano, H., Miyachi, E., Ushijima, M., Matsuura, M., Okumura, S., Nishio, M., Hirose, T., Inase, N. and Ishikawa, Y., Long noncoding RNA HOTAIR is relevant to cellular proliferation, invasiveness, and clinical relapse in small-cell lung cancer. Cancer medicine, 2014, DOI: 10.1002/cam4.220.

Kadota, K., Villena-Vargas, J., Yoshizawa, A., Motoi, N., Sima, C. S., Riely, G. J., Rusch, V. W., Adusumilli, P. S. and Travis, W. D., Prognostic significance of adenocarcinoma in situ, minimally invasive adenocarcinoma, and nonmucinous lepidic predominant invasive adenocarcinoma of the lung in patients with stage I disease. The American Journal of Surgical Pathology, 2014. 38(4): p. 448-60, DOI: 10.1097/PAS.000000000000134.

Hamanaka, Wakako, Motoi, Noriko, Ishikawa, Shumpei, Ushijima, Masaru, Inamura, Kentaro, Hatano, Satoko, Uehara, Hirofumi, Okumura, Sakae, Nakagawa, Ken, Nishio, Makoto, Horai, Takeshi, Aburatani, Hiroyuki, Matsuura, Masaaki, Iwasaki, Akinori and Ishikawa, Yuichi, A subset of small cell lung cancer with low neuroendocrine expression and good prognosis: a comparison study of surgical and inoperable cases with biopsy. Human Pathology, 2014. 45(5): p. 1045-1056.

元井 紀子 and 石川, 雄一, 【最新肺癌学-基礎と臨床の最新研究動向-】肺癌の病理と病態 組織分類に関する最新知見. 日本臨

床, 2013. 71(増刊 6 最新肺癌学): p. 165-169.

元井 紀子, 甲状腺の病理. 都臨技会誌, 2013. 41(4): p. 312-319.

Ninomiya, H., Kato, M., Sanada, M., Takeuchi, K., Inamura, K., Motoi, N., Nagano, H., Nomura, K., Sakao, Y., Okumura, S., Mano, H., Ogawa, S. and Ishikawa, Y., Allelotypes of lung adenocarcinomas featuring ALK fusion demonstrate fewer onco- and suppressor gene changes. BMC Cancer, 2013. 13: p. 8, DOI: 10.1186/1471-2407-13-8.

元井 紀子 and 石川, 雄一, 【神経内分泌腫瘍(NET)診断と治療のコンセンサス】NETの診断と治療 肺の NET. コンセンサス癌治療, 2012. 11(3): p. 146-150.

Thunnissen, E., Beasley, M. B., Borczuk, A. C., Brambilla, E., Chirieac, L. R., Dacic, S., Flieder, D., Gazdar, A., Geisinger, K., Hasleton, P., Ishikawa, Y., Kerr, K. M., Lantéjoul, S., Matsuno, Y., Minami, Y., Moreira, A. L., Motoi, N., Nicholson, A. G., Noguchi, M., Nonaka, D., Pelosi, G., Petersen, I., Rehkman, N., Roggli, V., Travis, W. D., Tsao, M. S., Wistuba, I., Xu, H., Yatabe, Y., Zakowski, M., Witte, B. and Kuik, D. J., Reproducibility of histopathological subtypes and invasion in pulmonary adenocarcinoma. An international interobserver study. Mod Pathol, 2012. 25(12): p. 1574-1583.

〔学会発表〕(計 43 件)

元井 紀子, 長野, 裕子, 齋藤, 雄一, 宮内, 栄作, 二宮, 浩範, 遠藤, 祐子, 木脇, 圭一, 杉浦, 善弥, Mahmut, Yasen and 石川, 雄一. 肺癌の組織多様性とmiRNA発現様式. in 第103回日本病理学会総会. 2014. 広島.

元井 紀子, 長野, 裕子, 野村, 起美恵, 吉本, 豊毅 and 石川, 雄一. 神経内分泌腫瘍の発生母地による組織像と生物学的性格の異同について / Variation and similarities of Histology and biologic behavior of neuroendocrine tumors among primary organ. in 第72回日本癌学会学術集会. 2013.

元井 紀子, 佐藤, 征二郎, 齋藤, 雄一, 二宮, 浩範, 宮内, 栄作, 小野, 宏, 竹内, 賢吾, 長野, 裕子, 野村, 起美恵 and 石川, 雄一, Evaluation of histologic phenotype and genotype of lung adenocarcinoma. 日

本癌学会総会記事, 2012. 71 回: p. 252.

元井 紀子, 佐藤, 征二郎, 小野, 宏, 斎藤, 雄一, 竹内, 賢吾, 稲村, 健太郎, 野村, 起美恵, 長野, 裕子, 富樫, 由紀, 波多野, 郷子 and 石川, 雄一, 肺腺癌の遺伝子異常と IASLC/ATS/ERS 新分類に基づく病理組織亜型との関連. 日本病理学会会誌, 2012. 101(1): p. 257.

Motoi, N., Hamanaka, W., Ohba, T., Karita, Shin, Ono, Hiroshi, Saito, Y., Sato, S., Inamura, K., Okumura, S. and Ishikawa, Y. Assessment of Invasion Degree of Small Sized Lung Cancer Using Intra-Operative Frozen Section. in 101st Annual Meeting United States and Canadian Academy of Pathology. 2012, 2012. Vancouver, BC, Canada.

宮内, 栄作, 齋藤, 雄一, 二宮, 浩範, 元井 紀子, 西尾, 誠人, 奥村, 栄 and 石川, 雄一, 小細胞肺癌に対する治療戦略 小細胞肺癌の層別化の試み 発生起源の再検討と発がん機構に注目して. 肺癌, 2012. 52(5): p. 530.

飯塚, 正明, 長野, 裕子, 野村, 起美恵, 元井 紀子 and 石川, 雄一, 肺腺癌における長鎖 noncoding RNA MALAT-1 の発現と KRAS 変異の関連, in 第 103 回日本病理学会総会 2014: 広島.

元井 紀子, 甲状腺腫瘍の病理. Japanese Journal of Diagnostic Imaging, 2014. 32(1): p. 87.

Motoi, N., Nagano, H., Miyauchi, E., Saito, Y., Sugiura, Y., Ninomiya, H., Kanda, H., Okumura, S. and Ishikawa, Y. Significance of Morphological Heterogeneity of Lung Adenocarcinoma evaluated by FFPE-based miRNA profile, in Comparison with Genotype. in 103rd Annual Meeting United States and Canadian Academy of Pathology. 2014. San Diego, USA.

Sato, S., Motoi, N., Okumura, S., Tsuchida, M., Matsubara, O. and Ishikawa, Y. Pulmonary Adenocarcinoma in Situ Is Not Simply a Precursor of Invasive Tumor: Evidence by Status of Smoking, Driver Mutations and Receptor Tyrosine Kinase Pathway Activation. in 103rd Annual Meeting United States and Canadian Academy of Pathology. 2014. San Diego, USA.

Motoi, N., Sato, S., Saito, Y., Ninomiya, H., Takeuchi, K. and Ishikawa, Y.,

Correlation between Morphologic Phenotype and Genotype of Lung Adenocarcinoma Based on a New IASLC/ATS/ERS Classification with Nuclear Grading (102nd Annual Meeting United States and Canadian Academy of Pathology) Modern Pathology 2013. 26(2s): p. 461A.

Motoi, N., Saito, Y., Miyauchi, E., Sato, S., Ninomiya, H. and Ishikawa, Y., Morphological and Mucin profile of lung adenocarcinoma harboring driver mutation. Journal of Thoracic Oncology, 2013. 8(Suppl. 2): p. S203.

飯塚, 利彦, 長野, 裕子, 元井 紀子, 奥村, 栄 and 石川, 雄一, 肺腺癌における長鎖 noncoding RNA HOTAIR およびポリコム遺伝子 EZH2 の発現と予後の関連. 日本病理学会会誌, 2013. 102(1): p. 418.

飯塚, 正明, 長野, 裕子, 元井 紀子, 奥村, 栄 and 石川, 雄一. 肺腺癌における長鎖 noncoding RNA HOTAIR およびポリコム遺伝子 EZH2 の発現と予後の関連, 第 72 回日本癌学会学術集会. 2013. 横浜.

馬合木特, 垂森, 二宮, 浩範, 元井 紀子 and 石川, 雄一. アスベスト関連肺線癌における miRNA の網羅的発現プロファイリング in 第 72 回日本癌学会学術集会. 2013. 横浜.

日野, るみ, 元井 紀子, 山田, 恵子, 戸田, 和寿, 杉谷, 巖 and 石川, 雄一. 副甲状腺癌の一例. in 第 46 回日本甲状腺外科学会学術集会. 2013 年 9 月 26 日(木) ~ 27 日(金), 2013. 名古屋.

日野, るみ, 元井 紀子, 戸田, 和寿, 杉谷, 巖, 山田, 恵子, 川端, 一嘉 and 石川, 雄一, Signet-ring follicular carcinoma の一例. 日本病理学会会誌, 2013. 102(2): p. 35.

星, 利良, 宝来, 威, 柳谷, 典子, 古田, 則行, 小松, 京子, 杉山, 裕子, 佐藤, 之俊, 元井 紀子 and 石川, 雄一, 肺の高悪性度神経内分泌腫瘍をめぐる諸問題 診断から治療まで 細胞学的判別モデルを用いた肺原発大細胞神経内分泌癌と小細胞癌の鑑別. 日本臨床細胞学会雑誌, 2013. 52(Suppl.2): p. 486.

森, 彰平, 上原, 浩文, 後藤, 英典, 岡崎, 敏昌, 鮫島, 譲司, 松浦, 陽介, 中尾, 将之, 文, 敏景, 奥村, 栄, 中川, 健, 元井 紀子 and 石川, 雄一, 大細胞神経内分泌癌の診断と治療方針 大細胞神経内分泌癌切除症例の臨床的検討と手術成績. 肺癌, 2013.

53(5): p. 394.

後藤, 英典, 上原, 浩文, 森, 彰平, 鮫島, 讓司, 岡崎, 敏昌, 松浦, 陽介, 中尾, 将之, 文, 敏景, 中川, 健, 奥村, 栄, 工藤, 慶太, 柳谷, 典子, 堀池, 篤, 大柳, 文義, 宝来, 威, 西尾, 誠人, 元井 紀子 and 石川, 雄一, 当院での肺カルチノイド切除例の検討. 肺癌, 2013. 53(5): p. 493.

宮内, 栄作, 齋藤, 雄一, 二宮, 浩範, 元井 紀子, 西尾, 誠人, 奥村, 栄 and 石川, 雄一, 末梢型小細胞肺がんは中枢型に比べ予後不良で、遺伝子発現プロファイルが異なる. 肺癌, 2013. 53(5): p. 445.

吉本, 豊毅, 元井 紀子, 山本, 智理子, 牛嶋, 大, 松浦, 正明, 奥村, 栄, 山口, 俊晴, 深山, 正久 and 石川, 雄一, 肺および消化管に発生するカルチノイド腫瘍の microRNA 発現による起源・性質の解明. 日本病理学会会誌, 2013. 102(1): p. 342.

57. 岡崎, 敏昌, 上原, 浩文, 後藤, 英典, 森, 彰平, 鮫島, 讓司, 松浦, 陽介, 中尾, 将之, 文, 敏景, 中川, 健, 奥村, 栄, 工藤, 慶太, 柳谷, 典子, 堀池, 篤, 大柳, 文義, 宝来, 威, 西尾, 誠人, 元井 紀子 and 石川, 雄一, 小細胞肺癌切除例の検討. 肺癌, 2013. 53(5): p. 510.

Miyauchi, E., Saito, Y., Ninomiya, H., Motoi, N., Nishio, M., Okumura, S. and Ishikawa, Y., DISTINCT CHARACTERISTICS OF SMALL CELL LUNG CANCER (SCLC) CORRELATE WITH CENTRAL OR PERIPHERAL ORIGIN - MICROARRAY ANALYSIS OF SNAP FROZEN TISSUE SAMPLES. Journal of Thoracic Oncology, 2013. 8(Suppl.2): p. S740.

齋藤, 雄一, 宮内, 栄作, 佐藤, 征二郎, 小野, 宏, 二宮, 浩範, 稲村, 健太郎, 元井 紀子, 佐藤, 之俊 and 石川, 雄一, 切除材料の病理学的検索にもとづく小細胞肺がんに対する外科治療の成績. 日本病理学会会誌, 2012. 101(1): p. 390.

飯塚, 利彦, 長野, 裕子, 齋藤, 雄一, 二宮, 浩範, 稲村, 健太郎, 元井 紀子 and 石川, 雄一, 肺腺癌における長鎖 noncoding RNA の発現と遺伝子変異、予後との相関. 日本病理学会会誌, 2012. 101(1): p. 258.

飯塚, 利彦, 長野, 裕子, 元井 紀子, 奥村, 栄 and 石川, 雄一, Expression of long non-coding RNAs in lung adenocarcinoma: Association with KRAS mutation and prognosis. 日本癌学会総会記事, 2012. 71回: p. 252.

二宮, 浩範, 宮内, 栄作, 齋藤, 雄一, 元井 紀子, 竹内, 賢吾 and 石川, 雄一, KIF5B-ALK 陽性肺腺癌 3 例の臨床病理学的検討. 肺癌, 2012. 52(5): p. 670.

小野, 宏, 長野, 裕子, 宮内, 栄作, 元井 紀子, 奥村, 栄, 松浦, 正明, 廣瀬, 哲郎, 稲瀬, 直彦 and 石川, 雄一, Long non-coding RNA HOTAIR affects cell adhesion-related gene expression in small cell lung cancer related to relapse. 日本癌学会総会記事, 2012. 71回: p. 422.

小野, 宏, 宮内, 栄作, 佐藤, 征二郎, 齋藤, 雄一, 元井 紀子, 廣瀬, 哲郎 and 石川, 雄一, 肺小細胞がんにおける HOTAIR の発現は術後再発と関連している. 日本病理学会会誌, 2012. 101(1): p. 258.

坂尾, 幸則, 奥村, 栄, 文, 敏景, 上原, 浩文, 中川, 健, 元井 紀子, 神田, 浩明, 石川, 雄一, 五来, 厚生, 中尾, 将之, 松浦, 陽介 and 岡崎, 敏昌, 光機能性有機蛍光プローブによる微小肺がん検出の試み. 肺癌, 2012. 52(5): p. 606.

佐藤, 征二郎, 二宮, 浩範, 野村, 起美恵, 稲村, 健太郎, 元井 紀子, 奥村, 栄, 土田, 正則 and 石川, 雄一, 肺腺癌における Stat3 発現 臨床病理学的特徴および変異遺伝子間の比較. 日本癌治療学会誌, 2012. 47(3): p. 1967.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕
出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕
なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

元井 紀子 (MOTOI, Noriko)

公財)がん研究会・がん研究所病理部・研究員

研究者番号: 70292878

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし