

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 7 日現在

機関番号：83901

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25293090

研究課題名(和文) 転写物による新規がん化シグナル促進モデルの解析

研究課題名(英文) A novel model of signal transduction according to transcripts

研究代表者

谷田部 恭 (Yatabe, Yasushi)

愛知県がんセンター(研究所)・分子腫瘍学部・研究員

研究者番号：90280809

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,900,000円

研究成果の概要(和文)：以下の肺腺癌についてのテーマにそって研究を進めた。

1) 転写産物による新規がん遺伝子シグナル活性化モデルの構築：浸潤性粘液癌で、マスター転写制御因子に相当するHNF4aの発現を示すことを見出した。また、このタイプに特徴的なNRG1融合遺伝子を見出した。2) 新しい非多段階発がんモデルの検証：腺癌前駆病変を用いて、非多段階発がんモデルに相当する発がん過程を経ている某証を得ることができた。3) 腫瘍内遺伝子変異多様性についての検討：ALK免疫染色とFISH法の乖離についての原因を考察した。4) 分子腫瘍学的知見の病理診断への応用：各種ガイドラインや原発不明がんの検討基礎データを構築した。

研究成果の概要(英文)：We focused on the following four themes in this study.

1) A novel model of signal transduction according to transcripts: We found HNF4a functioned as a master regulator for invasive mucinous adenocarcinoma. Also, a novel fusion involving NRG1 was identified in this subtype. 2) Non-stepwise model of lung adenocarcinoma development: We had some findings that supported no-stepwise progression using preinvasive lesions. 3) Genetic heterogeneity of cancer: We analyzed discordant results between protein expression and gene rearrangement of a driver gene for the lung, ALK. 4) Diagnostic application of molecular findings: We contributed to generate guidelines for molecular testing and formulation of basic data for primary-unknown cancers.

研究分野：分子腫瘍病理学

キーワード：肺癌 分子病理学 腺癌 EGFR KRAS 腫瘍進展

## 1. 研究開始当初の背景

ゲノムワイドの分子発現パターンの相同性によってそれぞれの腫瘍の特徴を類型化する階層的クラスタリング解析が発現解析では汎用される。この解析は、ゲノムワイドの分子発現パターンを指標にした分子生物学的な腫瘍の分類と捉えることが可能である<sup>1</sup>。肺がんにおける発現解析は、我々の報告<sup>2</sup>も含め、ほとんどの検討で

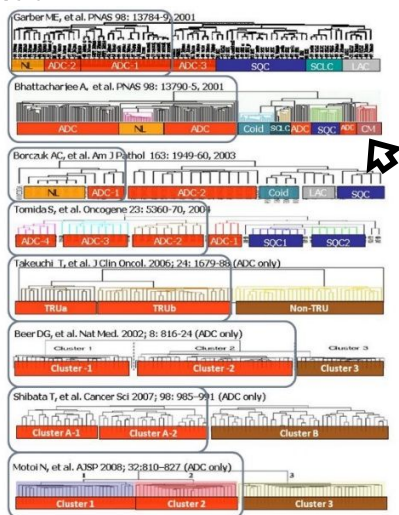


図1 網羅的発現パターンによる分子学的腫瘍分類のまとめ

めて類似したパターンを示している(図1)。すなわち、肺がんは大きく2群に大別され、一方では正常肺組織と主として肺腺癌からなるブランチ、もう一方は腺癌、扁平上皮癌、小細胞癌など組織亜型にもとづいた小クラスターからなるブランチを形成している。逆に腺癌に着目してこれらの結果をみると、腺癌は大きく2つのタイプに分けることができる; 1) 正常肺組織に類似した発現パターンを有するタイプ(グレーで囲んだ部分)、2) 他の組織亜型との共通性の多い発現パターンを示す腺癌、である。発現パターンの違いはクラスター間の距離によって表されることから、この2つの腺癌亜型における発現パターンの違いは、扁平上皮癌と小細胞癌との隔たりよりもはるかに大きいことになる。実際に大腸癌の転移(2段目CM、矢印のクラスター)は肺癌の中において、肺扁平上皮癌ともっとも近くにクラスタリングされている。これらのことから、肺腺癌の一部(左ブランチ群)はきわめて特異なグループと捉えることができる。このグループではTTF-1やサーファクタンが特異的に発現していることがわかっている。

## 2. 研究の目的

これまでの検討で肺腺癌が分子生物学的に2つのグループに大別され、その一方はユニークな臨床病理学的特徴(女性、非喫煙者、TTF-1陽性、EGFRもしくはALK変異)を示すことを報告した。このグループの腺癌は、EGFR阻害剤、ALK阻害剤などの分子標的薬が存在し、高い治療効果が期待できる。一方で、これら遺伝子変異をツールとした解析も可能である。そこで、本研究ではこの生物学的特性を有する末梢細胞型肺腺癌に焦点を当て、転写産物によるがん遺伝子活性化の新たなモデルを構築することを目標とした。具体的には、1) 転写産物による新規がん遺伝子シグナル活性化モデルの構築、2) 新しい非多段階発がんモデルの検証、3) 腫瘍内遺伝子変異多様性についての検討、4) 分子腫瘍学的知見の病理診断への応用、の4つのテーマを遂行した。これらの研究は、相対的に増加傾向にある非喫煙者肺腺癌の発症

解明、治療法開発に継がるデータとなる点で有用であると考え研究を進めた。

## 3. 研究の方法

### 1) 研究サンプル

本施設においては、多くの腫瘍で国内有数を誇る手術件数と詳細な臨床情報、臨床医との密接なコンタクト(分担研究者外科:坂尾 幸則、内科:樋田豊明)が得られる。また、1996年より系統的凍結組織の保存やそれらのデータベース化を進めてきた。また、核酸、蛋白保持などの組織保存法についても詳細な検討を加え、エタノール固定パラフィン包埋などの実用的多機能保存方法を一部では導入している。実際に、臨床治験 WJOG3405 などの遺伝子解析コア施設としてもその解析を広く実施したことからわかるように、その技術的な水準は高い位置にある。肺癌検体においては、p53、EGFR、KRAS、BRAF、HER2 変異などの基本的遺伝子データがデータベース化され、有機的に活用した。実際に、これらのコホートを用いた報告は海外でも高く評価されている。また、これらの検討を通して得られた結果は、日本肺癌学会におけるEGFR 変異検査の解説、ALK 検査の解説として広く臨床に生かされているほか、国際的にも肺癌 WHO 分類の策定、ALK 免疫染色のための国際標準化会議などの基礎データとして用いられている。

### 2) 解析方法

ゲノムシーケンス: 核酸をキアゲン DNeasy もしくは RNeasy キットにより抽出し、PCR で増幅の後、ABI 3500 Genetic analyzer でかいせきした。また、2015年より Ion S5/Ion S5 XL 次世代シーケンスシステム を用いて targeted sequencing 法で検索した。

免疫組織化学的解析: Dako Autostainer, ベンタナ XT システム ベンチマーク, ライカ ボンド III を用いて解析を行った。

FISH 解析: Vysis TernoBrite を用いた他、ベンタナ XT システム ベンチマークによる CISH 法での解析も行った。

統計学的解析: IBM SPSS 統計ソフトウェアを用いた。

## 4. 研究成果

それぞれのテーマごとに研究年度をまたいで同時並行的に検討を進めていった。

### 1) 転写産物による新規がん遺伝子シグナル活性化モデルの構築

我々のグループでは、変異解析として mRNA を用いたエクソシーケンスを主として行い、基本的遺伝子変異( p53, EGFR, KRAS, HER2, BRAF) を 3000 例にわたり検討してきた。その中で、特異な組織学的形態を呈する浸潤性粘液癌は KRAS 変異の頻度が高いことが報告され、欧米の報告では 80%以上の検出が示されている。しかしながら、本邦における報告および我々の検討においても 50-60%の範囲にとどまり、新規遺伝子変異が存在する可能性があることに着目した。まずは、この群を組織学的特徴以外に明瞭に区別するバイオマーカーについての検討を行った。その結果、これまでまったく言及されてこなかった HNF4 が疾患をきわめて分別よく分類する腫瘍であることを見出し、肺癌を含む多くの腫瘍で

表 1 がん腫における HNF4a 発現の比較

Organs	Total (n)	Subtype	Positive (%)
Head and neck	20	SQCs	0 (0%)
Esophagus	9	8 SQCs and 1 ADC	0 (0%)
Stomach	19	ADCs	19 (100%)
Colorectal	16	ADCs	16 (100%)
Pancreas	3	ADCs	3 (100%)
Uterine cervix	15	10 SQCs and 5 ADCs	2 (13%)
Endometrium	11	ADCs	0 (0%)
Ovary	16	13 ADCs and 3 adenomas	4 (25%)
Thyroid	10	ADCs	0 (0%)
Breast	13	ADCs	0 (0%)
Lung	358	278 ADCs 53 SQCs 7 adenosquamous carcinomas 6 large cell carcinomas 6 LCNECs 5 SCLCs 2 carcinoids	37 (13%) 2 (4%) 0 (0%) 1 (17%) 1 (16%) 0 (0%) 2 (100%)

ADC indicates adenocarcinoma; LCNEC, large cell neuroendocrine carcinoma; SCLC, small cell lung cancer; SQC, squamous cell carcinoma.

の検討を行った。その結果は Am J Surg Pathol 37: 211-8, 2013 として報告した。HNF4a の発現は表 1 に示すごとく、腸上皮からの腫瘍では高頻度であるが、肺癌においては一部の特定の肺腺癌に認められ、ほぼ浸潤性粘液癌に特異的ともいえる。そのため、診断が難しいとこの腫瘍のよい鑑別マーカーとなることも報告した。

その後、他のグループから、末梢肺細胞の発生および維持を司る遺伝子である TTF-1/NKX2.1 を抑制することで、この HNF4a が誘導され、胃の腺細胞への分化が誘導されるとともに、浸潤性粘液癌が発生することがマウスモデルで見出された (Mol Cell. 50: 185-99, 2013)。この結果は、我々の結果と一致する結果であり、HNF4a は生物学的、臨床的にも浸潤性粘液癌において重要な分子であることが示された。

また、この特徴を持つ肺腺癌について、転写物を用いたホールエクソームシーケンズを用いたドイツ・ケルン大学との共同研究において、特異的な遺伝子変異を見出すことができた (Cancer Discov, 4, 415-422, 図 2)。この腫瘍においてはこれまで KRAS 変異が多いことが知られていたが、人種差が存在し、アジア人においては 30%前後においてのみ見出される変異であり、50-60%を占める白人種と異なる。この融合遺伝子はその差を埋める重要な発見で、EGFR 遺伝子変異について本邦でのよい分子標的となりうる変化と考えられる。また、この融合遺伝子によって下流の ERBB3 を介してシグナルが伝わるのが細胞株での検討で明らかとなり、pan-HER 阻害剤などの治療へ結び着く結果が得られた。

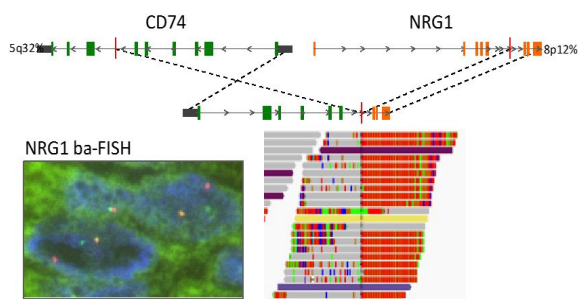


図 2 CD74 NRG1 融合遺伝子の模式図。

## 2) 新しい非多段階発がんモデルの検証

これまでの研究で、EGFR 変異を示す腺癌においては、EGFR 変異が前駆病変ですでに獲得されることを報告したほか<sup>1</sup>、EGFR 変異に関連した EGFR 遺伝子増幅が腫瘍内の浸潤部で獲得されることを示した<sup>2</sup>。これに対し、KRAS 遺伝

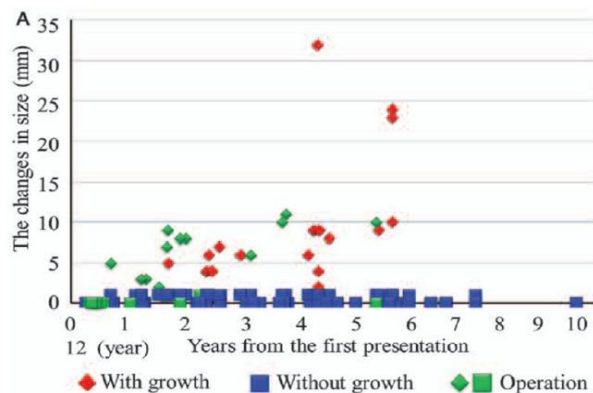


図 3 経過中に腫瘍サイズが変化した症例の分布。多くの腫瘍ではサイズ変化は 3 年を経ても変わらないが、およそ 30% の症例では発見から 3 年以内に腫瘍径が変化することが多い。

子変異は、本邦では組織学的に特徴のある腺癌(浸潤性粘液癌)で頻度が高いものの、前駆病変である異型腺腫様過形成においても変異が見出される。KRAS 変異を、提唱されている多段階モデルに当てはめると、その進行とともに頻度が下がるという矛盾した結果が得られた<sup>3</sup>。他のグループによってもこの現象は確認されている。これに対してわれわれは KRAS 変異による oncogene senescence が異型腺腫様過形成に重要な役割を果たしているのではないかと考えている<sup>4</sup>。これは、遺伝子改変マウスでの結果においても裏付けられている。この仮説を証明するため、臨床的に早期病変と考えられているスリガラス様陰影病変について、遺伝子変異をもとに検討を行った。まずは臨床的に画像診断においてスリガラス様陰影病変は 10 年余にわたって進行しない病変と 3 年のうちに進行する場合との 2 つに分けられることを報告した (J Thorac Oncol, 8(3), 309-314)。観察した中央値 4.2 年であるが、108 病変中、29 病変で中央値 7mm の腫瘍の増大(2-32mm)を認めたが、79 病変においてはその大きさに変化は認められなかった (図 3)。

次に、腫瘍サイズの変化とドライバー変異が関連するかについて検討を行った (Ann Oncol. 2015;26:156-61)。遺伝子変異が検索できた症例は 71 例であったが、その 75% に EGFR, KRAS, ALK, もしくは HER2 の遺伝子変異が観察され、それらと経過中の腫瘍サイズの増減について統計的に有意な差が存在した (図 4)。すなわち、EGFR 遺伝子変異群では有意に経過とともにサイズの増大を認めたが、KRAS 変異を含む他の遺伝子変異群ではサイズの増大を示す症例は少なかった。

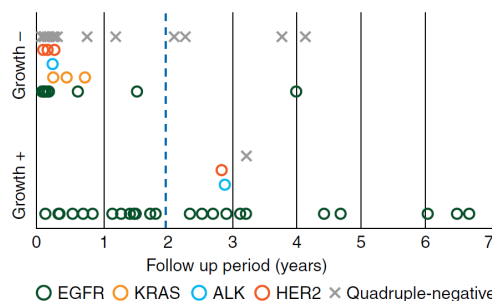


図 4 ドライバー遺伝子変異と腫瘍サイズ変化の関係。

これらの所見から、2011年に総説として発表した非多段階発がんモデル(図5)については、ある程度の検証が得られたのではないかと考えている。

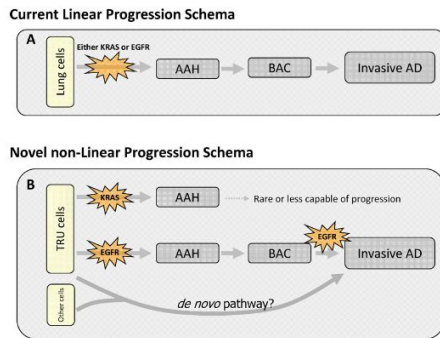


Fig. 2. Comparison between current linear progression schema and novel non-linear progression schema. Current model follows a single linear progression regardless of the genes involved, whereas the novel model has several pathways to invasive adenocarcinoma, some of which may be terminated prior to invasive adenocarcinoma.

図5 非多段階モデルの提唱。これまででは上段に示された多段階発がんモデルが提唱されてきたが、少なくとも肺癌発生初期にかんしてはドライバー遺伝子変異の違いによる非多段階モデル(下段)に従うことが示唆された。

### 3) 腫瘍内遺伝子変異多様性についての検討

ALK 融合遺伝子はドライバー変異の一つと考えられており、腫瘍進展の早期に獲得され、腫瘍内に均一に分布していると考えられている。しかしながら、融合遺伝子形成の結果として検出される ALK 遺伝子キナーゼ領域の免疫染色では部分的にしか陽性を示さない症例も存在し、その腫瘍内遺伝子変異多様性について疑問を呈する報告もある。特に、非小細胞癌の5%を占めるに過ぎない ALK 陽性肺癌を検出するために推奨されている免疫染色によるスクリーニング、それに続く FISH 法での確認アルゴリズムが提唱されているが、その多様性によって検出率が大きく変わる可能性がある。これまでの結果からは、ALK 免疫染色と FISH 法での融合遺伝子の検出との相関性は90%以上と報告されているが、数百例を用いた大規模研究の結果をまとめると少なからずの症例で免疫染色と FISH 法の結果の乖離が存在することを示すことができた(J Thorac Oncol, 10, 548-550, 表2)。その原因としては、FISH 法における異常シグナルのカウント数が陽性限界値付近に存在することが関連することが報告があり、それらをまとめて解釈の際の pitfall になることを示した。

表2 500例以上を ALK IHC FISH で同時に検索した大規模解析の結果のまとめ

Patients	ETOP	Japan	Cabille et al.	All et al.
	Revised Stage I-II Tumors	EGFR-Negative, Crizotinib Ready	Advanced Disease	Consecutive NSCLC
No.	1281 (240)	2337	2714	522
FISH method	Vysis ALK break-apart FISH	Vysis ALK break-apart FISH	Vysis ALK break-apart FISH and Dako split probe	Vysis ALK break-apart FISH
IHC Clone	5A4	5A4	5A4	DSF3
IHC detection system	Novolink, Leica Biosystems	Evision Flex1, Dako and iAER, Nichirei	UltraView and OptiView systems, Ventana	OptiView and OptiView amplification system, Ventana
Discrepant IHC/FISH	52 (21%)	48 (2%)	55 (2%)	2 (0.3%)
FISH+/IHC+	52	12	19	0
FISH+/IHC-	0	36	36	2
Sensitivity*	35%	36%	68%	90%
Specificity*	100%	99%	99%	100%
Positive prediction value*	100%	95%	81%	100%
Negative prediction value*	25%	98%	99%	99%

\*Expectation of IHC power for FISH standard. EGFR, epidermal growth factor receptor; ETOP, European Thoracic Oncology Platform; NSCLC, non-small-cell lung cancer; IHC, immunohistochemistry; ALK, anaplastic lymphoma kinase; FISH, fluorescent in-situ hybridization.

### 4) 分子腫瘍学的知見の病理診断への応用

転移性腫瘍の鑑別: 肺は原発性腫瘍のみならず、転移性腫瘍の標的として最も頻度の高い臓器として知られている。特に、原発が臨床的に同定できない腫瘍の転移は治療上の問題となるため、その鑑別はきわめて重要である。そこで、原発不明がんについて、原発の同定をどのようにしたらよいかについて、原発不明がん治療ガイドラインの改訂を視野に入れて、検討を行った。また、原発不明がんの特集を組み、病理診断に役立つ内容となるべく、現在執筆を進めている。

ガイドラインへの貢献: 臨床の現場では、その診療の指針となるガイドラインの整備が進められている。研究期間内に、肺癌患者における EGFR 遺伝子変異検査の手引き 第2版、ALK 遺伝子検査の手引き 第2版、大腸がん患者における RAS 遺伝子(KRAS/NRAS 遺伝子)変異の測定に関するガイドダンスなどのガイドライン作成に携わり、実際の診療の手助けとなるべく、本研究のデータの一部を積極的に提供した。

## 5. 主な発表論文等

(雑誌論文) (計 27 件、すべて査読あり)

- George J, Lim JS, Jang SJ, Cun Y, Ozretic L, Kong G, ... Yatabe Y, ... et al. Comprehensive genomic profiles of small cell lung cancer. Nature. 2015;524:47-53.
- Hata A, Katakami N, Yoshioka H, Kaji R, Masago K, Fujita S, ... Yatabe Y. Spatiotemporal T790M Heterogeneity in Individual Patients with EGFR-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer after Acquired Resistance to EGFR-TKI. J Thorac Oncol. 2015;10:1553-9.
- Kerr KM, Tsao MS, Nicholson AG, Yatabe Y, Wistuba, II, Hirsch FR, et al. Programmed Death-Ligand 1 Immunohistochemistry in Lung Cancer: In what state is this art? J Thorac Oncol. 2015;10:985-9.
- Kobayashi Y, Mitsudomi T, Sakao Y, Yatabe Y. Genetic features of pulmonary adenocarcinoma presenting with ground-glass nodules: the differences between nodules with and without growth. Ann Oncol. 2015;26:156-61.
- Kobayashi Y, Togashi Y, Yatabe Y, Mizuuchi H, Jangchul P, Kondo C, et al. EGFR Exon 18 Mutations in Lung Cancer: Molecular Predictors of Augmented Sensitivity to Afatinib or Neratinib as Compared with First- or Third-Generation TKIs. Clin Cancer Res. 2015;21:5305-13.
- Oki M, Yatabe Y, Saka H, Kitagawa C, Kogure Y, Ichihara S, et al. Feasibility and accuracy of molecular testing in specimens obtained with small biopsy forceps: comparison with the results of surgical specimens. Respiration. 2015;89:235-42.
- Suda K, Murakami I, Sakai K, Mizuuchi H, Shimizu S, Sato K, Yatabe Y, ... et al. Small cell lung cancer transformation and T790M mutation: complimentary

- roles in acquired resistance to kinase inhibitors in lung cancer. *Sci Rep.* 2015;5:14447.
8. Tanaka K, Hida T, Oya Y, Oguri T, Yoshida T, Shimizu J, Yatabe Y, ... et al. EGFR Mutation Impact on Definitive Concurrent Chemoradiation Therapy for Inoperable Stage III Adenocarcinoma. *J Thorac Oncol.* 2015;10:1720-5.
  9. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JH, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol.* 2015;10:1243-60.
  10. Yatabe Y, Kerr KM, Utomo A, Rajadurai P, Tran VK, Du X, et al. EGFR mutation testing practices within the Asia Pacific region: results of a multicenter diagnostic survey. *J Thorac Oncol.* 2015;10:438-45.
  11. Yatabe Y. ALK FISH and IHC: you cannot have one without the other. *J Thorac Oncol.* 2015;10:548-50.
  12. Ebi H, Oze I, Nakagawa T, Ito H, Hosono S, Matsuda F, Yatabe Y, ..., et al. Lack of association between the BIM deletion polymorphism and the risk of lung cancer with and without EGFR mutations. *J Thorac Oncol.* 2014.
  13. Hata A, Masago K, Katakami N, Imai Y, Yatabe Y. Spatiotemporal T790M heterogeneity in a patient with EGFR-mutant non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2014;9:e64-5.
  14. Kobayashi Y, Sakao Y, Deshpande GA, Fukui T, Mizuno T, Kuroda H, Yatabe Y, ...et al. The association between baseline clinical-radiological characteristics and growth of pulmonary nodules with ground-glass opacity. *Lung Cancer.* 2014;83:61-6.
  15. Park J, Yamaura H, Yatabe Y, Hosoda W, Kondo C, Shimizu J, et al. Anaplastic lymphoma kinase gene rearrangements in patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer: CT characteristics and response to chemotherapy. *Cancer medicine.* 2014;3:118-23.
  16. Suda K, Mizuuchi H, Murakami I, Uramoto H, Tanaka F, Sato K, Yatabe Y, ..., et al. CRKL amplification is rare as a mechanism for acquired resistance to kinase inhibitors in lung cancers with epidermal growth factor receptor mutation. *Lung Cancer.* 2014;85:147-51.
  17. Thunnissen E, Noguchi M, Aisner S, Beasley MB, Brambilla E, Chirieac LR, Yatabe Y, ...et al. Reproducibility of histopathological diagnosis in poorly differentiated NSCLC: an international multiobserver study. *J Thorac Oncol.* 2014;9:1354-62.
  18. Wynes MW, Sholl LM, Dietel M, Schuurung E, Tsao MS, Yatabe Y, et al. An international interpretation study using the ALK IHC antibody D5F3 and a sensitive detection kit demonstrates high concordance between ALK IHC and ALK FISH and between evaluators. *J Thorac Oncol.* 2014;9:631-8.
  19. Kobayashi Y, Fukui T, Ito S, Usami N, Hatooka S, Yatabe Y, et al. How long should small lung lesions of ground-glass opacity be followed? *J Thorac Oncol.* 2013;8:309-14.
  20. Kobayashi Y, Sakao Y, Ito S, Park J, Kuroda H, Sakakura N, et al. Transformation to sarcomatoid carcinoma in ALK-rearranged adenocarcinoma, which developed acquired resistance to crizotinib and received subsequent chemotherapies. *J Thorac Oncol.* 2013;8:e75-8.
  21. Mitsudomi T, Suda K, Yatabe Y. Surgery for NSCLC in the era of personalized medicine. *Nat Rev Clin Oncol.* 2013;10:235-44.
  22. Nakazato Y, Maeshima AM, Ishikawa Y, Yatabe Y, Fukuoka J, Yokose T, et al. Interobserver agreement in the nuclear grading of primary pulmonary adenocarcinoma. *J Thorac Oncol.* 2013;8:736-43.
  23. Sugano M, Nagasaka T, Sasaki E, Murakami Y, Hosoda W, Hida T, ... Yatabe Y. HNF4alpha as a marker for invasive mucinous adenocarcinoma of the lung. *Am J Surg Pathol.* 2013;37:211-8.
  24. Thunnissen E, Belien JA, Kerr KM, Chung JH, Flieder DB, Noguchi M, Yatabe Y, et al. In compressed lung tissue microscopic sections of adenocarcinoma in situ may mimic papillary adenocarcinoma. *Arch Pathol Lab Med.* 2013;137:1792-7.
  25. Tomizawa K, Ito S, Suda K, Fukui T, Usami N, Hatooka S, Yatabe Y, et al. Solitary pulmonary metastasis from lung cancer harboring EML4-ALK after a 15-year disease-free interval. *Lung Cancer.* 2013;80:99-101.
  26. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger K, Yatabe Y, et al. Diagnosis of lung adenocarcinoma in resected specimens: implications of the 2011 International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society classification. *Arch Pathol Lab Med.* 2013;137:685-705.
  27. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger K, Yatabe Y, et al. Diagnosis of lung cancer in small biopsies and cytology: implications of the 2011 International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society classification. *Arch Pathol Lab Med.* 2013;137:668-84.

(学会発表) (計 29件)

1. Yatabe Y. Pro vs Con Whole exome sequencing vs. selected testing (e.g., ALK and EGFR). World Lung Cancer Conference. 2015.09.08-12. Denver, USA [シンポジウム]
  2. Yatabe Y. Chairing the IASLC Pathology Committee Meeting. 2015.09.07. Denver, USA[講演]
  3. Yatabe Y. IHC project proposal to IASLC path panel WCLC2015. IASLC Pathology Committee Meeting. 2015.09.07. Denver, USA[講演]
  4. Yatabe Y. Update on revisions to CAP/IASLC/AMP lung cancer biomarker guidelines Pulmonary Pathology Society Biennial Meeting. 2015.6.2-5. San Francisco, USA[講演]
  5. Yatabe Y. Molecular classification and biomarkers of lung cancer. Annual Meeting of Taiwan Society of Pathology. 2015.05.16-17. Taipei, Taiwan. [シンポジウム]
  6. Yatabe Y. Impact of tumour heterogeneity on biomarker testing. European Lung Cancer Conference. 2015.04.15-19. Geneva, Switzerland [シンポジウム]
  7. Yatabe Y. Cancer Pathology and Early phase trials. Japan Taiwan Oncology Phase I Conference. 2015.03.13. Taipei, Taiwan [シンポジウム]
  8. 谷田部 恭: 肺癌の分子生物学. 第57回日本肺癌学会学術集会, 2015.11.27, パシフィコ横浜(神奈川県横浜市) [講演]
  9. 谷田部 恭: 肺癌診療に必要な分子診断の基礎知識. 第56回日本肺癌学会学術集会, 2015.11.26, パシフィコ横浜(神奈川県横浜市) [シンポジウム]
  10. 谷田部 恭: 肺の新WHO分類(第4版)の要点. 第54回日本臨床細胞学会秋期大会, 2015.11.22, 名古屋国際会議場(愛知県名古屋市) [シンポジウム]
  11. 谷田部 恭: 病理におけるコンパニオン診断—Overview. 第61回日本病理学会秋季特別総会, 2015.11.06, 東京大学安田講堂(東京都文京区) [シンポジウム]
  12. 谷田部 恭: 2015肺癌WHO分類における変更点. 第74回日本癌学会学術総会. 2015.10, 名古屋国際会議場(愛知県名古屋市) [講演]
  13. 谷田部 恭: コンパニオン診断の問題点と展望[日本病理学会共催企画]. 第74回日本癌学会学術総会, 2015.10.08, 名古屋国際会議場(愛知県名古屋市) [シンポジウム]
  14. Yatabe Y.: How do we use IHC in diagnostic pathology. IASLC PathologyPanel, 2015.3, USA, Boston, [講演]
  15. Yatabe Y.: Debate: Screening for ALK:FISH. 6th International Workshop on Molecular Targeted Therapy in Lung Cancer, 2014.10, Bangkok, Thailand, [講演]
  16. 谷田部 恭: 臨床医のための分子病理診断の基礎. 第55回日本肺癌学会学術集会, 2014.11, 国立京都国際会館, (京都府京都市) [シンポジウム]
  17. 谷田部 恭: 肺腺癌を規定するベクトル-細胞像, 組織像と遺伝子変化, 第55回日本臨床細胞学会(春期大会), 2014.6, パシフィコ横浜, (神奈川県横浜市) [講演]
  18. Yatabe Y.: AIS and the well differentiated spectrum, 15th World Conference on Lung Cancer, 2013, Sydney Australia, [講演]
  19. Yatabe Y.: Molecular approach in lung cancer diagnosis and treatment, 69th Korea Congress of Radiology, 2013, Seoul Korea, [講演]
  20. Yatabe Y.: Lung Cancer Pathology, 69th Korea Congress of Radiology, 2013, Seoul Korea, [講演]
  21. Yatabe Y.: EGFR mutation testing in Asia: established best practice, 8th Asia Pacific IAP Congress, 2013, Busan Korea, [講演]
  22. Yatabe Y.: Molecular diagnostics in Lung Cancer, Pulmonary Pathology Society 2013 Biennial Meeting, 2013, Grenoble France [講演]
  23. Yatabe Y.: Molecular Diagnosis and Multidisciplinary Approach of ALK Testing in Japan, Taiwan-Japan Scientific Exchange Meeting in NSCLC, 2013, Taiwan, [講演]
  24. Yatabe Y.: Radlological Characteristics of ALK-Positive Lung Cancer, Fleischner Society 総会, 2013, Jeju Korea, [講演]
  25. Yatabe Y.: Debate: Screening for ALK:FISH, 6th International Workshop on Molecular Targeted Therapy in Lung Cancer, 2013, Sorrento, Italy, [講演]
  26. Yatabe Y.: How do Experts manage difficult cases, ATS, 2013, Philadelphia, [ワ-クショップ]
  27. 谷田部 恭: 病理診断と生体標本バンキング 病理診断-5年後の治療への影響およびその応用, 第54回日本肺癌学会, 2013.11, ホテルニューオータニ, (東京都) [シンポジウム]
  28. 谷田部 恭: 肺腺癌診断における問題点, 第54回日本肺癌学会総会, 2013.11, ホテルニューオータニ, (東京都) [講演]
  29. 谷田部 恭: 肺癌病理診断の臨床へのアウトカム. 肺癌臨床病理コンセンサス会議. 2013.7, ウェスティン名古屋キャッスル, (愛知県名古屋市) [講演]
6. 研究組織
- (1)研究代表者  
谷田部 恭 (YASUSHI YATABE)  
愛知県がんセンター(研究所)・分子腫瘍学部・研究員  
研究者番号: 90280809
- (2)研究分担者  
坂尾 幸則 (YUKINORI SAKAO)  
愛知県がんセンター(研究所)・分子腫瘍学部・研究員  
研究者番号: 00274605
- (3)連携研究者  
樋田 豊明 (TOYOAKI HIDA)  
愛知県がんセンター(研究所)・分子腫瘍学部・研究員  
研究者番号: 80250249