

ヶ月)であった。多変量解析でEGFR 遺伝子変異、ECOG PS、脳転移、再発巣の数が再発時の有意な予後予測因子であった。再発に対して治療を行った症例は、無治療例に比し有意に生存期間の延長を認めたが、初回治療法の違いによる差は認めなかった。

EGFR 遺伝子変異およびEGFR-TKIs 使用別の生存期間中央値はそれぞれ、EGFR 変異陽性患者EGFR-TKIs 治療あり/EGFR 遺伝子変異野生型あるいは未施患者EGFR-TKIs 治療あり/EGFR-TKIs 治療なし:49ヶ月/20ヶ月/17ヶ月であった。ALK 阻害剤の治療成績については、追跡中である。

D 考察

非小細胞癌再発例に対しては初回治療として多様な治療が行われているが、特定の治療での予後改善効果は認めなかった。一方、EGFR 遺伝子陽性例に対するEGFR-TKIs 使用例は、有意に生存期間を認めたため、再発症例に対するEGFR 遺伝子変異の検索は必須と考えられた。またALK 阻害剤についても、EGFR-TKIs と同等の効果が報告されており、EGFR 遺伝子変異野生型の腺癌に関しては、検索を行うべきと考えられる。

E 結論

肺癌術後再発症例の予後解析から、今後のWT1 がんワクチンの術後補助療法の対象症例では、driver mutation の検索が必要と考えられる。

F 研究発表

1.論文発表

- 1) Ichinose Y, Takenoyama M; Invited commentary on Comparison of three measurements on computed tomography for the prediction of less invasiveness in patients with clinical stage I non-small cell lung cancer. (Ann Thorac Surg 95: 1884, 2013)
- 2) Yamaguchi M, Toyokawa G, Ohba T, Sasaki T, Kometani T, Hamatake M, Hirai F, Taguchi K, Yamanaka T, Seto T, Takenoyama M, Sugio K, Ichinose Y; Preoperative Concurrent Chemoradiotherapy of S-1/Cisplatin for Stage III Non-Small Cell Lung Cancer. (Ann Thorac Surg 96: 1783-1789, 2013)
- 3) Toyokawa G, Takenoyama M, Taguchi K, Arakaki K, Inamasu E, Toyozawa R, Kojo M, Shiraishi Y, Morodomi Y, Takenaka T, Hirai F, Yamaguchi M, Seto T, Leone A, Graziano P, Ichinose Y; The first case of lung carcinosarcoma harboring in-frame deletions at exon19 in the EGFR gene. (Lung Cancer 81: 491-494, 2013)
- 4) Toyokawa G, Takenoyama M, Taguchi K, Toyozawa R, Inamasu E, Kojo M, Shiraishi Y, Morodomi Y, Takenaka T, Hirai F, Yamaguchi M, Seto T, Shimokawa M, Ichinose Y; An extremely rare case of small-cell lung cancer harboring variant 2 of the EML4-ALK fusion gene. (Lung Cancer 81: 487-490, 2013)
- 5) Toyokawa G, Takenoyama M, Hirai F, Toyozawa R, Inamasu E, Kojo M, Morodomi Y, Shiraishi Y, Takenaka T, Yamaguchi M, Shimokawa M, Seto T, Ichinose Y; Gemcitabine and vinorelbine as second-line or beyond treatment in patients with malignant pleural mesothelioma pretreated with platinum plus pemetrexed

chemotherapy. (Int J Clin Oncol : 10.1007/s10147-10013-10619-10145, 2013)

- 6) Toyokawa G, Takenoyama M, Watanabe S, Toyozawa R, Inamasu E, Kojo M, Shiraishi Y, Morodomi Y, Takenaka T, Hirai F, Yamaguchi M, Taguchi K, Seto T, Ichinose Y; Dramatic response to crizotinib in an ALK-positive adenocarcinoma patient with disseminated intravascular coagulation. (J Thorac Oncol 8: e96-98, 2013)
- 7) Toyokawa G, Takenoyama M, Ichinose Y ; Do mutations of the enhancer of zeste homolog 2 gene exist in small-cell lung cancer? (J Thorac Oncol 8: e103, 2013)
- 8) 竹之山光広、一瀬幸人 ; Current Organ Topics Thorax/Lung and Mediastinum, Pleura Cancer 肺癌-肺癌治療における癌免疫療法の進歩-肺癌免疫療法の臨床試験(癌と化学療法 40: 1018-1020, 2013)

2.学会発表

- 1) 第 113 回日本外科学会定期学術集会(2013 年 04 月 11 日 - 13 日, 福岡)シンポジウム
III 期局所進行非小細胞肺癌に対するシスプラチン+S-1 を用いた術前化学放射線同時併用療法の治療成績.
竹之山光広、豊澤亮、稲益英子、古城都、豊川剛二、白石祥理、諸富洋介、竹中朋祐、山口正史、瀬戸貴司、一瀬幸人
- 2) 第 30 回日本呼吸器外科学会総会(2013 年 05 月 09 日 - 10 日, 名古屋)シンポジウム
Pure GGO を呈する肺野小結節の切除に対する検討.
山口正史、豊川剛二、諸富洋介、豊澤亮、稲益英子、古城都、白石祥理、平井文彦、竹中朋祐、瀬戸貴司、竹之山光広、一瀬幸人
- 3) The European Cancer Congress 2013 (2013 年 9 月 27 日 - 10 月 1 日, Amsterdam)示説
Impact of epidermal growth factor receptor mutation status for post recurrence survival of patients with non-small cell lung cancer .
Takenaka T, Takenoyama T, Inamasu E, Toyokawa G, Shiraishi Y, Morodomi Y, Hirai F, Yamaguchi M, Seto T, Ichinose Y
- 4) 第 66 回日本胸部外科学会定期学術集会(2013 年 10 月 16 日 - 19 日, 仙台)シンポジウム
非小細胞肺癌術後再発症例における EGFR 遺伝子変異、EML4-ALK 融合遺伝子検索の意義
竹中朋祐、豊澤亮、稲益英子、豊川剛二、白石祥理、諸富洋介、平井文彦、山口正史、瀬戸貴司、竹之山光広、一瀬幸人

厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）
分担研究報告書

肺癌術後補助療法としての WT1 ペプチド免疫療法に関する研究

研究分担者 吉田 純司

独立行政法人国立がん研究センター東病院 呼吸器外科 外来医長

研究要旨

術後補助療法を行うべき対象を選定するための予後因子を同定することを目的として後ろ向きの症例研究を行い、腺癌の薄切 CT 所見、腫瘍内脈管浸潤、胸膜浸潤、間質線維芽細胞・制御 T 細胞の形質などが予後不良因子であることを報告した。将来の T 因子の定義、術後補助療法の適応もこれらの因子を総合して検討されるべきである。

A. 研究目的

肺癌術後補助療法として化学療法が確立されているが、その absolute benefit は5年生存率で10%程度にとどまり、副作用も看過できない。副作用が少なく効果の高い WT1 ペプチド免疫療法の臨床治験が待たれるが、術後補助療法が有用であろう対象を選定することも重要であり、様々な予後因子を同定することを目的として後ろ向きの症例研究を行う。

B. 研究方法

当院での非小細胞癌完全切除症例を対象として、単変量解析、多変量解析を用いて臨床病理学的予後不良因子を同定する。

（倫理面への配慮）既存のカルテから採集するデータを匿名化して検討するのみで、人権に抵触することはない。「疫学研究に関する倫理指針」、第3の1の(2)の[2]

のイ、「既存資料等のみを用いる観察研究の場合」に相当し、対象者からインフォームド・コンセントを受けないが、本研究の目的を含む研究の実施についての情報を公開する。個人情報および診療情報などのプライバシーに関する情報は「疫学研究に関する倫理指針」に従って適切に管理し、その保護に努める。

C. 研究結果

別紙に示す論文で発表したように、通常の TNM 分類に加え、腺癌の薄切 CT 所見、腫瘍内脈管浸潤、胸膜浸潤、間質線維芽細胞・制御 T 細胞の形質などが予後不良因子であることを示した。

D. 考察

現在の TNM 分類では、T 因子に組み込まれている病理学的(顕微鏡的)所見は臓側胸膜浸潤のみであり、これを追認する結果を得た

が、上記した他の予後因子の影響も組み込んでいくことを検討すべきである。

E. 結論

将来の TNM 分類では、組織型、組織亜型、組織分化度、血管浸潤、間質などの影響も組み込んだ T 因子を定義すべきである。術後補助療法の適応もこれらの因子を総合して検討されるべきである。

F. 研究発表 別紙のとおり

1. 論文発表

2. 学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年)

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定含む） なし

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他

厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）
分担研究報告書

肺癌に対する WT1 ペプチド免疫療法の開発に関する研究

研究分担者 熊ノ郷 淳 大阪大学 教授

研究要旨：本事業は、脈管侵襲を伴う病理病期 IA 期及び IB/II 期の WT1 抗原発現陽性の非小細胞肺癌完全切除患者を対象に、WT1 ペプチドワクチン (WT4869) の推奨用量を検討することを目的として第 I 相多施設共同非盲検試験を実施することを目的としているが、本分担研究においては、肺癌術後補助療法としての WT1 ペプチド免疫療法における WT1 免疫応答の解析のための解析基盤の確立を行った。

A. 研究目的

脈管侵襲を伴う病理病期 IA 期及び IB/II 期の WT1 抗原発現陽性の非小細胞肺癌完全切除患者を対象に、WT1 ペプチドワクチン (WT4869) の推奨用量を検討することを目的として第 I 相多施設共同非盲検試験を実施する。第 I 相部で決定した WT4869 の推奨用量の下で 2 年無再発生存割合を主要評価項目としてプラセボワクチンとの比較で WT4869 の有用性について探索的に検討することを目的として第 II 相多施設共同二重盲検ランダム化比較試験を実施し、臨床第 III 相試験（治験）の実施可能性を検討する。

B. 研究方法と結果

肺癌術後補助療法としての WT1 ペプチド免疫療法における WT1 免疫応答の解析のための解析基盤の確立を行った。

G. 研究発表

1. 論文発表
1. **Kumanogoh A and Kikutani H. Nature Reviews Immunolog** 13:802. 2013.
2. Nojima S et al. **Nature communications.**;4:1406. 2013.
3. Jin Y et al., Statins Decrease Lung Inflammation in Mice by Upregulating Tetraspanin CD9 in Macrophages. **PloS one.** 8(9):e73706. 2013.
4. Minami T et al. **Scientific reports.** 3:2669. 2013.
5. Nishino K et al., **Lung cancer.** 82(2):299-304. 2013.
6. He P et al., **FEBS open bio.** 3:225-30. 2013.

厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）
分担研究報告書

肺癌の治療効果評価における三次元的CT体積測定法の有用性に関する研究

研究分担者 大阪大学大学院医学系研究科 放射線医学講座 富山憲幸 教授

研究要旨

肺腫瘍は周囲をCT濃度が大きく異なる肺組織に囲まれているため、腫瘍の抽出（セグメンテーション）が容易であり、コンピュータ支援画像診断プログラムを用いることにより三次元的に体積を測定することができる。三次元的体積測定は、コンピュータを用いるため、測定者間の誤差が少なく、客観的に腫瘍全体の体積を測定できるため、腫瘍縮小効果の判定に大きく寄与できることが予想される。本研究では、非小細胞肺癌の治療効果判定に三次元的体積測定を応用し、RECISTと対比しながら、その有用性を検証する。この手法を確立し、WT1がんワクチンによる肺癌の治療効果判定に応用する。

A. 研究目的

非小細胞肺癌の治療効果判定には、主に固形がんの治療効果判定のためのガイドライン（Response Evaluation Criteria in Solid Tumors: RECIST）が用いられているが、RECISTでは腫瘍縮小効果の評価のために、腫瘍病変を一次的に測定する。このため、腫瘍縮小効果を正確に反映していないことが指摘されていた。本研究では、ヘリカルCTから得られたボリュームデータとコンピュータ支援画像診断(computer assisted diagnosis: CAD)の最新技術を駆使して、肺腫瘍の三次元体積を測定し、腫瘍縮小効果を正確に評価してこれを検証することを目的とする。近年、CT機器メーカーから被曝低減を目的とした逐次近似法や高分解モードなどの新たな技術が開発され、この機能がCT機器に搭載されるようになってきた。今年度はこの機能を用いて撮像されたボリュームデータにおける三次元的体積測定の精度を検証する。

B. 研究方法

胸部ファントムに5mm、8mm、10mm、12mmの充実性結節を貼り付け、様々な電流を用いて撮像した。撮像モードは通常モードと高分解能モードの2種類を使用した。得られた画像データに逐次近似法の処理（0%、50%、100%）を行った。それぞれのデータに対して三次元的体積測定ソフトを行って結節の体積を求め、逐次近似法や撮像モードの影響を比較した。

（倫理面への配慮）

- ・本研究で扱う画像データ及び臨床データの取得にあたっては患者本人より文書による

informed consent を取得する。

C. 研究結果

通常モードにおいては、絶対的および相対的な計測誤差は逐次近似法を用いることにより改善したが、有意ではなかった。一方、高分解モードにおいては、肺結節の過大評価は逐次近似法を用いることにより有意に改善した。

D. 考察

RECIST 1.1 では腫瘍縮小効果の評価のために、腫瘍病変を一次的に測定するが、腫瘍縮小効果判定の指標とするには精度の上で難点があることは否めない。また、腫瘍サイズを人が測定するため測定者間で測定誤差があり、たとえ同じ測定者であっても測定毎に誤差が生じる。現在、CT から得られるボリュームデータを3次元的に画像解析することで、より精度高く、より客観的な指標が導出可能となった。ヘリカルCT やマルチスライスCT の普及と高機能化が急速に進み、ボリュームデータの取得が容易となった。また、コンピュータ支援画像診断の進歩により、ボリュームデータを用いた様々な解析が可能となっている。

一般に、CT撮影時の被曝低減のため低電流で撮影すると、ノイズが増加するため画質が低下する。このデータを用いて三次元的体積測定を行うと結節の体積を過大評価、あるいは過小評価し、正確な体積を反映しないことが知られている。近年、この低線量撮影によるノイズを減少可能な逐次近似法が開発され、CT機器に搭載されるようになってきた。また、病変をより詳細に観察できる高分解モードも開発されたが、分解能を向上させると画像ノイズは増加する。この問題に対しても逐次近似法の有効性が示されている。今回我々は、逐次近似法や高分解モードの三次元的体積測定に及ぼす影響を検討した。この結果、逐次近似法は画像ノイズの減少に有効であるとともに、三次元的体積測定の誤差を減少させることを明らかにした。逐次近似法を用いることにより患者の被曝低減が可能であるため、WT1 がんワクチンによる肺癌の治療効果判定のためのCT撮影にも使用されることが予想されるが、その際にも三次元的CT体積測定法は適応可能であることが示された。

E. 結論

肺癌の治療効果評価において、三次元的CT体積測定法は有用である。また、この方法は逐次近似法や高分解モードなどの新技術にも適応可能である。

F. 研究発表

1. 論文発表

Coenen A, Honda O, van der Jagt EJ, Tomiyama N. Computer-assisted solid lung nodule 3D volumetry on CT: influence of scan mode and iterative reconstruction: a CT

phantom study. Jpn J Radiol. 31: 677-84, 2013.

2. 学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定含む)

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他

無し

厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）
分担研究報告書

肺癌に対する WT1 ペプチド免疫療法の開発に関する研究

研究分担者 坂本 純一 東海中央病院・院長

研究要旨

WT-1 ペプチドワクチンは骨髄形成不全症などの血液腫瘍疾患のみならず、脳腫瘍や膵癌などの固形癌に対しても効果を示すことが示唆されている。今回、肺癌に対する WT-1 ペプチド免疫療法について臨床における第一相試験を行い、その安全性と有用性について検証する。

A. 研究目的

肺癌に対する WT-1 ペプチドワクチンを用いた第一相臨床試験を行い、安全性と有用性の検討を行う。

B. 研究方法

進行肺癌症例に対して、WT-1 ペプチドワクチンを投与し、有害事象の発現、忍容性、至適投与量の検索を行うとともに、有用性についての評価も試みる。臨床試験遂行にあたり、25年にわたって臨床研究を行った実績と経験をもとに、Phase I 臨床試験の実際の実施に関する助言、指導を行う。

（倫理面への配慮）

ICH-GCP に則り、施設 IRB による承認、患者からの Informed Consent など、必要な倫理的配慮を行ったうえで試験を実施する。

C. 研究結果

現在、施設 IRB への申請、適応症例のリクルートなどを進めている。他癌種における臨床研究においては既に治療安全性が確認されている。

D. 考察

他癌種に対する安全性情報から、肺癌に対する WT-1 ペプチドワクチンの安全性も担保できる可能性が高く、現在、検証を進めている。

E. 結論

ICH-GCP に基づいた第一相臨床試験を施行中である。

G. 研究発表

1. 論文発表

第一相試験の結果が得られ段階で論文発表を行う。

2. 学会発表

試験の方法論、結果などについて逐次学会発表を進める。

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他

厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）
分担研究報告書

肺癌に対する WT1 ペプチド免疫療法の開発
分担研究「肺癌術後補助療法としての WT1 ペプチド免疫療法の臨床統計解析」

分担研究者 森田 智視 京都大学大学院医学研究科 教授

研究要旨：肺癌に対する WT1 ペプチド免疫療法の開発にあたり、臨床試験の役割とくに臨床統計解析の果たす役割について検討する。最近その適用が増えているランダム化第Ⅱ相試験の試験デザインについて検討・評価を行った。

A. 研究目的

第Ⅱ相試験に注目し、新規に開発され実際の臨床試験において用いられているデザインについて検討する。

B. 研究方法

最近公表された試験デザインに関する論文をレビューし、有用だと思われるデザインについて詳細をまとめる。対象としたジャーナルは臨床試験デザインを多く取り上げている Clinical Trials とがん領域のものに限定する。

C. 研究結果

第Ⅱ相試験の段階で複数の新規治療法をランダム割付し（標準療法が含まれる場合もある）、より良い治療法を選択して第Ⅲ相試験への移行を評価するための“ランダム化第Ⅱ相試験” [1,2] が最近ではよく用いられるようになってきている。Lee & Feng (2005) [2]は、1986年から2002年までに Journal of Clinical Oncology や Cancer など癌領域のメジャージャーナルに発表された論

文のうち、ランダム化第Ⅱ相試験デザインを採用した 266 論文をレビューしている。発表数は経時的に直線的に増加し、主要な評価項目は抗腫瘍効果が多く（73%）、腫瘍増大までの時間を評価した試験も 5%ほどあった、と報告している。

最近の細胞ターゲット薬剤開発の流れを受けて、バイオマーカー情報を考慮した試験デザインを用いた臨床試験が実施されるようになってきた。Zhou ら(2008) [3]は、各患者のバイオマーカープロファイルを考慮しながらその時点までに観察されたデータを解析することによって、各治療群への割付確率を変動させる“アダプティブ（適応的）ランダム化第Ⅱ相試験”を提案している。効果がより期待できる治療群にそれぞれの患者が割り付けられる確率を高くする（重みを大きくする）ランダム割付を行うのである。さらに、有効性があまり期待できないと判断された治療法は試験途中で中止するという早期中止ルールもデザインに盛り込んで

いる。限られた症例数で複数のバイオマーカーを考慮した多群比較が実施可能となるようなバイオマーカーを考慮した試験デザインの適用事例がますます増えてくることが予想される。

D. 考察

第Ⅱ相試験は、前の第Ⅰ相試験を受けて実施され、次の第Ⅲ相試験につなげるという点で非常に重要な位置にある。第Ⅲ相試験での成功・非成功を決定するといっても過言ではないだろう。今後、第Ⅲ相試験の成功確率を高めるためのより優れた試験デザイン開発が望まれる。

E. 結論

効率的に臨床開発を推進できる新規第Ⅱ相試験デザインの検討は重要である。

F. 健康危険情報
なし

G. 研究発表

1. 論文発表
現時点でなし

2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

[参考文献リスト]

- 1) Simon R, Wittes RE, Ellenberg SS. Randomized phase II clinical trials. *Cancer Treat Rep.* 1985; 69:1375-1381.
- 2) Lee JJ, Feng L. Randomized phase II designs in cancer clinical trials: current status and future directions. *J Clin Oncol.* 2005; 23:4450-4457.
- 3) Zhou X, Liu S, Kim ES, Herbst RS, Lee JJ. Bayesian adaptive design for targeted therapy development in lung cancer--a step toward personalized medicine. *Clin Trials.* 5, 181-93, 2008.

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nishida S, Koido S, Takeda Y, Honma S, Kimita H, Takahara A, Morita S, Ito T, Morimoto S, Hara K, Tsuboi A, Oka Y, Yanagisawa S, Toyama Y, Ikegami M, Kitagawa T, Eguchi H, Wada H, Nagano H, Nakata J, Nakae Y, Hosen N, Oji Y, Tanaka T, Kawase I, Kumanogoh A, Sakamoto J, Doki Y, Mori M, Ohkusa T, Tajiri H, Sugiyama H.	Wilms Tumor Gene 1 (WT1) Peptide-based Cancer Vaccine Combined With Gemcitabine for Patients With Advanced Pancreatic Cancer.	J Immunother	In press	In press	
Maeda T, Hosen N, Fukushima K, Tsuboi A, Morimoto S, Matsui T, Sata H, Fujita J, Hasegawa K, Nishida S, Nakata J, Nakae Y, Takashima S, Nakajima H, Fujiki F, Tatsumi N, Kondo T, Hino M, Oji Y, Oka Y, Kanakura Y, Kumanogoh A and Sugiyama H.	Maintenance of complete remission after allogeneic stem cell transplantation in leukemia patients treated with Wilms tumor 1 peptide vaccine.	Blood Cancer Journal	3	e130	2013
Tachino S, Fujiki F, Oka Y, Tsuboi A, Morimoto S, Lin Y, Tamanaka T, Kondo K, Nakajima H, Nishida S, Hosen N, Oji Y, Kumanogoh A, Sugiyama H.	Functional human Th17 clones with WT1-specific helper activity.	Cancer Immunol Immunother	62	801-10	2013
Lin Y, Fujiki F, Katsuhara A, Oka Y, Tsuboi A, Aoyama N, Tanii S, Nakajima H, Tatsumi N, Morimoto S, Hosen N, Nishida S, Oji Y, Kumanogoh A, Sugiyama H.	HLA-DPB1*05:01-restricted WT1332-specific TCR-transduced CD4(+) T lymphocytes display a helper activity for WT1-specific CTL induction and a cytotoxicity against leukemia cells.	J Immunother	36	159-170	2013
Miyatake T, Ueda Y, Morimoto A, Enomoto T, Oka Y, Nishida S, Tsuboi A, Shirak	WT1 Peptide Immunotherapy for Gynecologic Malignancies Resistant to Conventional Therapies: a	J Cancer Res Clin Oncol	139	457-63	2013

ata T, Oji Y, Hosen N, Aozasa K, Morita S, Sakamoto J, Sugiyama H, Kimura T.	Phase II trial.				
Shintani Y, Funaki S, Nakagiri T, Inoue M, Sawabata N, Minami M, Kadota Y, Okumura M.	Experience with thoracoscopic resection for mediastinal mature teratoma: a retrospective analysis of 15 patients.	Interact Cardiovasc Thorac Surg.	16	441-444	2013
Shintani Y, Abulaiti A, Kimura T, Funaki S, Nakagiri T, Inoue M, Sawabata N, Minami M, Morii E, Okumura M.	Pulmonary fibroblasts induce epithelial mesenchymal transition and some characteristics of stem cells	Ann Thorac Surg	96	425-433	2013
Funaki S, Sawabata N, Abulaiti A, Nakagiri T, Shintani Y, Inoue M, Minami M, Okumura M.	Significance of tumour vessel invasion in determining the morphology of isolated tumour cells in the pulmonary vein in non-small-cell lung cancer	Eur J Cardiothorac Surg	43	1126-1130	2013
Asamura H, Hishida T, Suzuki K, Koike T, Nakamura K, Kusumoto M, Nagai K, Tada H, Mitsudomi T, Tsuboi M, Shibata T, Fukuda H.	Radiographically determined noninvasive adenocarcinoma of the lung: survival outcomes of Japan Clinical Oncology Group 0201. ; Japan Clinical Oncology Group Lung Cancer Surgical Study Group.	The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.	146(1)	24-30	2013
Saji H, Tsuboi M, Shimada Y, Kato Y, Hamanaka W, Kudo Y, Yoshida K, Matsubayashi J, Usuda J, Ohira T, Ikeda N.	Gene expression profiling and molecular pathway analysis for the identification of early-stage lung adenocarcinoma patients at risk for early recurrence.	Oncology Reports.	29(5)	1902-6	2013
Watanabe M, Yokose T, Tetsukan W, Imai K, Tsuboi M, Ito H, Ishikawa Y, Yamada K, Nakayama H, Fujino S.	Micropapillary components in a lung adenocarcinoma predict stump recurrence 8 years after resection: a case report.	Lung Cancer.	80(2)	230-3	2013
Saji H, Tsuboi M, Shimada Y, Kato Y, Yoshida K, Nomura M, Matsubayashi J, Nagao T, Kakihana M, Usuda J, Kajiwara N, Ohira T, Ikeda N.	A proposal for combination of total number and anatomical location of involved lymph nodes for nodal classification in non-small cell lung cancer.	Chest.	143(6)	1618-25	2013
Arai H, Okudela K, Oshiro H, Komitsu N, Mitsui H, Nishii T, Tsuboi M, Nozawa A, Noishiki Y, Ohashi K, Inui K, Masuda M.	Elevated microsatellite alterations at selected tetranucleotide (EMAST) in non-small cell lung cancers --a potential determinant of susceptibility to multiple malignancies.	Int J Clin Exp Pathol.	6(3)	395-410	2013
Ikeda N, Yoshimura A, Hagiwara M, Akata S, Saji H	Three Dimensional Computed Tomography Lung Modeling is Useful in Simulation and Navigation of Lung Cancer	Ann Thorac Cardiovasc Surg	19(1)	1-5	2013

	Surgery				
Shimada Y, Saji H, Yoshida K, Kakihana M, Honda H, Nomura M, Usuda J, Kajiwara N, Ohira T, <u>Ikeda N</u>	Prognostic factors and the significance of treatment after recurrence in completely resected stage I non-small cell lung cancer	CHEST	143(6)	1626-1634	2013
Shimada Y, Saji H, Nomura M, Matsubayashi J, Yoshida K, Kakihana M, Kajiwara N, Ohira T, <u>Ikeda N</u>	Cancer stem cell-related marker expression in lung adenocarcinoma and relevance of histologic subtypes based on IASLC/ATS/ERS classification	Onco Targets and Therapy	6	1597-1604	2013
Saji H, Inoue T, Kato Y, Shimada Y, Hagiwara M, Kudo Y, Akata S, <u>Ikeda N</u>	Virtual segmentectomy based on high-quality three-dimensional lung modelling from computed tomography images	Interact Cardiovasc Thorac Surg	17(2)	227-232	2013
Kudo Y, Saji H, Shimada Y, Matsubayashi J, Nagao T, Kakihana M, Usuda J, Kajiwara N, Ohira T, <u>Ikeda N</u>	Proposal on incorporating blood vessel invasion into the T classification parts as a practical staging system for stage I non-small cell lung cancer	Lung Cancer	81(2)	187-193	2013
Saji H, Tsuboi M, Shimada Y, Kato Y, Yoshida K, Nomura M, Matsubayashi J, Nagao T, Kakihana M, Usuda J, Kajiwara N, Ohira T, <u>Ikeda N</u>	A proposal for Combination of Total Number and Anatomical Location of Involved Lymph Nodes for Nodal Classification in Non-small Cell Lung Cancer	CHEST	143(6)	1618-1625	2013
Shimada Y, Saji H, Yoshida K, Kakihana M, Honda H, Nomura M, Usuda J, Kajiwara N, Ohira T, <u>Ikeda N</u>	Prognostic factors and the significance of treatment after recurrence in completely resected stage I non-small cell lung cancer	CHEST	143(6)	1626-1634	2013
Saji H, Tsuboi M, Shimada Y, Kato Y, Hamanaka W, Kudo Y, Yoshida K, Matsubayashi J, Usuda J, Ohira T, <u>Ikeda N</u>	Gene expression profiling and molecular pathway analysis for the identification of early-stage lung adenocarcinoma patients at risk for early recurrence	Oncol Rep	29(5)	1902-1906	2013
Kurata A, Saji H, <u>Ikeda N</u> , Kuroda M	Intracaval and intracardiac extension of invasive thymoma complicated by superior and inferior vena cava syndrome	Pathology International	63(1)	56-62	2013
<u>Ikeda N</u> , Saji H, Hagiwara M, Ohira T,	Recent advances in video-assisted thoracoscopic	Asian J Endosc Surg	6(1)	9-13	2013

Usuda J, Kajiwara N	surgery for lung cancer				
Matsunaga T, Suzuki K, Hattori A, Fukui M, Kitamura Y, Miyasaka Y, Takamochi K, Oh S.	Lung cancer with scattered consolidation: detection of new independent radiological category of peripheral lung cancer on thin-section computed tomography.	Interact Cardiovasc Thorac Surg	Apr; 16(4):	445-9	2013
Maeyashiki T, Suzuki K, Hattori A, Matsunaga T, Takamochi K, Oh S.	The size of consolidation on thin-section computed tomography is a better predictor of survival than the maximum tumour dimension in resectable lung cancer.	Eur J Cardiothorac Surg	May; 43(5):	915-8	2013
Hattori A, Suzuki K, Maeyashiki T, Fukui M, Kitamura Y, Matsunaga T, Miyasaka Y, Takamochi K, Oh S.	The presence of air bronchogram is a novel predictor of negative nodal involvement in radiologically pure-solid lung cancer.	Eur J Cardiothorac Surg	Oct 17.	Epub ahead of print	2013
Matsunaga T, Suzuki K, Takamochi K, Oh S.	Time to refine N2 staging? cN2a and cN2b based on local regional involvement provide a more accurate prognosis in surgically treated IIIA non-small-cell lung cancer than N2 alone or the number of node stations involved.	Eur J Cardiothorac Surg	Dec 8	Epub ahead of print	2013
Uehara H, Tsutani Y, Okumura S, <u>Nakayama H</u> , Adachi S, Yoshimura M, Miyata Y, Okada M.	Prognostic Role of Positron Emission Tomography and High-Resolution Computed Tomography in Clinical Stage IA Lung Adenocarcinoma	Ann Thorac Surg	96	1958-1965	2013
Tsutani Y, Miyata Y, <u>Nakayama H</u> , Okumura S, Adachi S, Yoshimura M, Okada M.	Solid tumor size on high-resolution computed tomography and maximum standardized uptake on positron emission tomography for new clinical T descriptors with T1 lung adenocarcinoma	Ann Oncol	24	2376-2381	2013
Murakami S, Saito H, Karino F, Kondo T, Oshita F, Ito H, <u>Nakayama H</u> , Yokose T, Yamada K.	18F-fluorodeoxyglucose uptake on positron emission tomography in mucinous adenocarcinoma	European Journal of Radiology	82	e721-e725	2013
Tsutani Y, Miyata Y, <u>Nakayama H</u> , Okumura S, Adachi S, Yoshimura M, Okada M	Oncologic outcomes of segmentectomy compared with lobectomy for clinical stage IA lung adenocarcinoma: propensity score-matched analysis in a multicenter study	JTCO	146	358-364	2013

	dy				
Okano Y, Nezu U, Enokida Y, Lee MT M, Kinoshita H, Lezhava A, Hayashizaki Y, Morita S, Taguri M, Ichikawa Y, Kaneko T, Natsumeda Y, Yokose T, Nakayama H, Miyagi Y, Ishikawa T	SNP (-617C.A) in ARE-Like Loci of the NRF2 Gene: A New Biomarker for Prognosis of Lung Adenocarcinoma in Japanese Non-Smoking Women	PLOS ONE	8	e73794	2013
Niho S, Kenmotsu H, Sekine I, Ishii G, Ishikawa Y, Noguchi M, Oshita F, Watanabe SI, Nakajima R, Tada H, Nagai K	Combination Chemotherapy with Irinotecan and Cisplatin for Large-Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Lung: A Multicenter Phase II Study	J Thorac Oncol.	8(7)	980-984	2013
Asamura H, Hishida T, Suzuki K, Koike T, Nakamura K, Kusumoto M, Nagai K, Tada H, Mitsudomi T, Tsuboi M, Shibata T, Fukuda H	Radiographically determined noninvasive adenocarcinoma of the lung: Survival outcomes of Japan Clinical Oncology Group 0201	J Thorac Cardiovasc Surg	146(1)	24-30	2013
Tsukioka T, Yamamoto R, Takahama M, Nakajima R, Tei K, Okada S, Tada H	Resection of a Second Primary Lung Cancer in a Lobe Where Small-Cell Lung Cancer was Previously Treated with Chemoradiotherapy: Report of a Case.	Ann Thorac Cardiovasc Surg			2013
Inoue M, Okumura M, Sawabata N, Miyaoka E, Asamura H, Yoshino I, Tada H, Fujii Y, Nakanishi Y, Eguchi K, Mori M, Kobayashi H, Yokoi K.	Clinicopathological characteristics and surgical results of lung cancer patients aged up to 50 years: The Japanese Lung Cancer Registry Study 2004	Lung Cancer	83(2)	246-51	2014
Fujiwara A, Higashiyama M. et al.	Bilateral ovarian metastasis of non-small cell lung cancer with ALK rearrangement.	Lung Cancer	83(2)	302-4	2014
Okami J, Higashiyama M. et al.	Radiotherapy for Postoperative Thoracic Lymph Node Recurrence of Non-Small-Cell Lung Cancer Provides Better Outcomes If the Disease Is Asymptomatic and a Single-Station Involvement.	J Thorac Oncol	8(11)	1417-24	2013
Kodama K, Higashiyama M. et al.	Cytoreductive surgery and post-operative heated pleural chemotherapy for the management of pleural surface malignancy.	Int J Hypertermia	29(7)	653-62	2013
Kodama K, Higashiyama M. et al.	A possible abscopal effect of post-irradiation immunotherapy in two patients with metastatic lung tumor	Int Canc Conf J		10.1007/s13691-013-0130-x	2013

	umors.				
Morimoto D,Higashiyama M. et al.	Differentiation of lung neoplasms with lepidic growth and good prognosis from those with poor prognosis using computer-aided 3D volumetric CT analysis and FDG-PET.	Acta Radiol		10.1177/0284185113502336	2013
Tokunaga T,Higashiyama M. et al.	Pleural recurrence after surgery for pleomorphic adenoma arising from peripheral lung: computed tomography-guided percutaneous needle biopsy as a possible mechanism of local failure.	Gen Thorac Cardiovasc Surg		10.1007/s11748-013-0310-9	2013
Jiang B,Higashiyama M. et al.	Thin-section CT findings in peripheral lung cancer of 3 cm or smaller: are there any characteristic features for predicting tumor histology or do they depend only on tumor size?	Acta Radiol		10.1177/0284185113495834	2013
Shingyoji M,Higashiyama M. et al.	The significance and robustness of a plasma free amino acid (PFAA) profile-based multiplex function for detecting lung cancer.	BMC Cancer		10.1186/1471-2407-13-77201	2013
Endo H,Higashiyama M. et al.	Spheroid Culture of Primary Lung Cancer Cells with Neuregulin 1/HER3 Pathway Activation.	J Thorac Oncol	8(2)	131-9	2013
Takahashi Y,Higashiyama M. et al.	Diagnosis of Regional Node Metastases in Lung Cancer with Computer-Aided 3D Measurement of the Volume and CT-Attenuation Values of Lymph Nodes.	Acad Radiol	20(6)	740-5	2013
Takahashi Y,Higashiyama M. et al.	F18-FDG PET-CT analyses of small peripheral adenocarcinoma of the lung.	Acta Radiol	54(2)	164-8	2013
Jiang B,Higashiyama M. et al.	Adenocarcinoma of the lung with scattered consolidation: radiological-pathological correlation and prognosis.	Eur J Radiol	82(10)	e623-7	2013
Yamada T,Higashiyama M. et al.	Akt kinase-interacting protein1, a novel therapeutic target for lung cancer with EGFR-activating and gatekeeper mutations.	Oncogene	32(37)	4427-35	2013
Kawaguchi T, Ando M, Ito N, Isa S, Tamaiya A, Shimizu S, Saka H, Kubo A, Koh Y, Matsumura A	Rationale and design of the Japan Molecular Epidemiology for Lung Cancer Study	Clinical Lung Cancer	14(5)	596-600	2013

Sonobe M, Date H, Wada H, Okubo K, Hamakawa H, Teramukai S, <u>Matsumura A</u> , Nakagawa T, Sumitomo S, Miyamoto Y, Okumura N, Takeo S, Kawakami K, Aoki M, Kosaka S; The Japan-Multinational Trial Organization	Prognostic factors after complete resection of pN2 non-small cell lung cancer	J Thorac Cardiovasc Surg	146(4)	788-795	2013
Hirano H, Maeda H, Takeuchi Y, Susaki Y, Kobayashi R, Hayashi A, Ose N, Nakazawa Y.	Association of cigarette smoking with the expression of nuclear survivin in pathological stage IA lung adenocarcinomas.	Med Mol Morphol	Doi 10.1007	S00795-013-0061-9	2013
Nojiri T, Inoue M, Maeda H, Takeuchi Y, Sawabata N, Shintani Y, Yamamoto K, Okumura M.	Low-dose human atrial natriuretic peptide for the prevention of post-operative cardiopulmonary complications in chronic obstructive pulmonary disease patients undergoing lung cancer surgery.	Eur J Cardiothorac Surg	44	98-103	2013
Funakoshi Y, Takeuchi Y, Maeda H.	Pneumonectomy after response to gefitinib treatment for lung adenocarcinoma.	Asian Cardiovasc Thorac Ann	21	482-4	2013
Tanaka Y, Ogawa H, Uchino K, Ohbayashi C, Maniwa Y, Nishio W, Nakao A, Yoshimura M.	Immunohistochemical studies of pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma: A possible association between staining patterns with neuroendocrine markers and tumor response to chemotherapy.	J Thorac Cardiovasc Surg	145(3)	839-46	2013
Hokka D, Maniwa Y, Nishio W, Tane S, Yoshimura M, Ohbayashi C, Sakai Y, Satoh N, Chen X, Hayashi Y	Psf3 is a novel prognostic biomarker in lung adenocarcinoma.	Lung Cancer	79(1)	77-82	2013
Tsutani Y, Miyata Y, Yamanaka T, Nakayama H, Okumura S, Adachi S, Yoshimura M, Okada M.	Solid tumor versus mixed tumors with a ground-glass opacity component in patients with clinical stage IA lung adenocarcinoma: prognostic comparison using high-resolution computed tomography findings	J Thorac Cardiovasc Surg	146(1)	17-23	2013
Tane S, Maniwa Y, Hokka D, Tauchi S, Nishio W, Okita Y, Yoshimura M.	The role of Necl-5 in the invasive activity of lung adenocarcinoma.	Exp Mol Pathol	94(3)	330-35	2013
Tsutani Y, Miyata Y, Nakayama H, Okumura S, Adachi S, Yoshimura M, Okada M.	Solid tumor size on high-resolution computed tomography and maximum standardized uptake on positron emission tomography for new clinical	Ann Oncol.	24(9)	2376-85	2013

	T descriptors with T1 lung adenocarcinoma.				
山下素弘、新海哲	肺血栓塞栓症・気胸 成人病と生活習慣病 特集・オンコロジック・エマージェンシー	日本成人病学会 準機関誌 (東京医学社)	43	460-465	2013年
Yuki Tanabe, Yoshifumi Sugawara, Rieko Nishimura, Kohei Hosokawa, Makoto Kajihara, Teruhiko Shimizu, Tadaaki Takahashi, Shinya Sakai, Shigeki Sawada, Motohiro Yamashita, Haruhiko Ohtani.	Oncocytic carcinoid tumor of the lung with intense F-18 fluorodeoxyglucose (FDG) uptake in positron emission tomography-computed tomography (PET/CT).	Annals of Nuclear Medicine.	27 (8)	781-785	2013年
Shigeki Sawada, Natsumi Yamashita, Hiroshi Suehisa, Motohiro Yamashita.	Risk factors for recurrence after lung cancer resection as estimated using the survival tree method.	Chest 2013	144 (4)	1238-1244	2013年
Shungo Yukumi, Motohiro Yamashita, Hiraku Ichiki, Hideaki Suzuki, Kei Ishimaru, Seiya Ueda, Akira Watanabe, Chika Sato, Masahiro Abe.	A case report of tuberculous abscess of the chest wall accompanied with pulmonary carcinoma.	Respiratory Medicine Case report 2013	10	31-33	2013年
宮部貴識 所明宏、山下素弘	がん補完代替療法における薬剤管理指導による医療コミュニケーションに関する検討	日本補完代替医療学会誌	6	29-33	2013
Yamaguchi M, Toyokawa G, Ohba T, Sasaki T, Kometani T, Hamatake M, Hirai F, Taguchi K, Yamanaka T, Seto T, Takenoyama M, Sugio K, Ichinose Y	Preoperative Concurrent Chemoradiotherapy of S-1/Cisplatin for Stage III Non-Small Cell Lung Cancer.	Ann Thorac Surg	96	1783-1789	2013
Toyokawa G, Takenoyama M, Taguchi K, Arakaki K, Inamasu E, Toyozawa R, Kojima M, Shiraishi Y, Morodomi Y, Takenaka T, Hirai F, Yamaguchi M, Seto T, Leone A, Graziano P, Ichinose Y	The first case of lung carcinosarcoma harboring in-frame deletions at exon 19 in the EGFR gene.	Lung Cancer	81	491-494	2013
Toyokawa G, Takenoyama M, Taguchi K, Toyozawa R, Inamasu E, Kojo M, Shiraishi Y, Morodomi Y, Takenaka T, Hirai F, Yamaguchi M, Seto T, Shimokawa M, Ichinose Y	An extremely rare case of small-cell lung cancer harboring variant 2 of the EML4-ALK fusion gene.	Lung Cancer	81	487-490	2013
Toyokawa G, Takenoyama M, Hirai F, To	Gemcitabine and vinorelbine as second-line or bey	Int J Clin Oncol	10	1007/s10147-1001	2013