

平成30年 5月24日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H04925

研究課題名(和文) EMT-MET plasticityによる膵胆道癌進展機序の解明と個別化治療応用

研究課題名(英文) Elucidation of molecular mechanism for pancreato-biliary cancer progression through EMT plasticity

研究代表者

高野 重紹 (Takano, Shigetsugu)

千葉大学・大学院医学研究院・助教

研究者番号：20436380

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：原発巣でPrrx1b高発現によりEMTを起こした浸潤性膵癌細胞が原発巣を離れ、血管内へ侵入、循環、血管内から逸脱の過程を経て転移先に到着した後、Prrx1b発現低下、Prrx1a発現上昇により膵癌細胞のmesenchymalからEpithelialへのphenotypic switchが起こり、Metastatic colonizationが始まるといった一連の現象を確認した。

Prrx1は癌細胞のEpithelial plasticityに関連している可能性があり、従来の細胞増殖にtargetをおいた治療に加え、今後の新しい治療法のtargetとなり得る可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Epithelial-mesenchymal transition (EMT) is believed to be important for primary tumor progression and dissemination, whereas mesenchymal-epithelial transition (MET) appears crucial for metastatic colonization. We described novel roles for two Prrx1 isoforms in the metastatic cascade using in vitro and in vivo models of PDAC. Prrx1b promotes invasion and EMT, whereas Prrx1a stimulates metastatic outgrowth in the liver and MET. We further demonstrate that the switch from Prrx1b to Prrx1a governs EMT plasticity both in mouse models of PDAC as well as in human PDAC. Lastly, we identify hepatocyte growth factor (HGF) as a novel transcriptional target of Prrx1b. Targeted therapy of HGF in combination with gemcitabine in a preclinical model of PDAC eliminates metastatic disease. We provide new insights into the isoform-specific roles of Prrx1a and Prrx1b in primary PDAC formation, dissemination and metastatic colonization, allowing for novel therapeutic strategies targeting EMT plasticity.

研究分野：膵臓外科

キーワード：膵癌 Prrx1 Metadherin 中和抗体 Epithelial plasticity EMT MET 転移

### 1. 研究開始当初の背景

膵・胆道癌による死亡数は近年増加の一途を辿り、悪性腫瘍中で最も予後不良の癌である。その主な理由は膵・胆道癌細胞は malignant potential が高く、例え腫瘍径が小さくても周囲へ容易に浸潤を来し、術後早期に転移・再発を起こすためである。従って、外科的根治切除を目指すと同時に、**術前術後治療による再発転移の制御**が治療成績の向上を図る上での最重要課題である。

近年、癌転移のメカニズムが詳細に示され、徐々に解明されつつある(Thompson WE and Haviv I, The social aspect of EMT-MET plasticity. *Nat Med* 2011)。Metastatic cascade の例として、上皮間葉系移行(EMT)により変化した細胞が原発巣からはなれ、circulating tumor cells(CTCs)として血中に移行、遠隔臓器に辿り着き、転移巣を形成するという一連の経緯をたどると考えられている。大変興味深いことに、遺伝子改変膵癌モデルを用いた実験では、極早期の膵臓前癌病変が発生した段階ですら血中にその細胞が駆け巡り、さらに既に肝臓へ到達していることが示された(Rhim AD *et al.*, EMT and dissemination precede pancreatic tumor formation. *Cell* 2012)。しかし、このような細胞が確固たる転移巣を形成するには、さらに必要な process; 浸潤細胞の再上皮化~間葉上皮系移行(MET)~もしくは re-differentiation が必要であると考えられている(Brabletz T To differentiate or not -routes towards metastasis. *Nat Rev Cancer* 2012)。

### 2. 研究の目的

そこで、本研究では新規に同定された癌関連因子 Prrx1 の 2 つの isoform, **Prrx1a, Prrx1b 発現の isoform switch により制御する浸潤・転移メカニズム**に注目し、膵・胆道癌の metastatic cascade の機序を解明することで、転移予測因子としてのみならず、浸潤・転移制御の足がかりを模索し、術前後における癌進行度に応じた浸潤・転移防御の個別化治療法を見出すことを目的とした。

### 3. 研究の方法

(1) 3D culture による Prrx1a, Prrx1b が及ぼす形態学的変化と癌細胞の Epithelial Mesenchymal switch に関する検討。

まず、我々が開発したマウス膵管細胞の単離方法、及び 3D culture system を用い(*Nat Protoc.* 2013)、形態的な特徴を解析すると、正常膵管細胞では大部分が Spheroid cyst を形成、その後前癌細胞~浸潤性膵癌細胞になるにつれ Spindle shape の細胞集塊の割合が増加し、肝転移細胞になると再び cyst の割合が増加することが判明した。また、3D 培養から RNA を抽出、膵管細胞間の遺伝子発現では Prrx1b は浸潤性膵癌細胞で最も高発現、その後転移細胞で低下、逆に Prrx1a は肝転移細胞で最も高発現であった。さらに、4313PanIN cell と 5143 膵癌細胞に isoform を過剰発現さ

せると、4313 で Prrx1b は EMT を、一方、5143 で Prrx1a は癌細胞の MET を促進することを見出した。そこで、isoform 特異的な siRNA を用い、肝転移細胞の Prrx1a を抑制することにより Spindle shaped cells に、また浸潤性膵癌細胞の Prrx1b を抑制することにより Spheroid cyst に形態が変化するかを確認する。さらにマウス膵癌細胞、ヒト膵癌(PanC1, CFPAC-1, Capna1 等)・胆管癌細胞株(HuH-28, HuCCT1, IHGGK)を用い invasion, colony formation, sphere formation assay 等の in vitro 実験で Prrx1a, Prrx1b の膵・胆道癌細胞における機能解析を行う。

現在、癌幹細胞の存在には多くの議論があり、EMT を起こした細胞に認められる(migratory cancer stem cells)との以前からの報告(Mani SA *et al.*, *Cell* 2008)に加え、最近、転移巣形成時に浸潤癌細胞の cellular phenotype の変化が認められ、幹細胞様自己複製能が必要となる概念(stationary cancer stem cells: Brabletz T. *Cancer Cell* 2012)が注目されている。そこで、Prrx1 isoform switch が及ぼす癌細胞の可塑性(EMT-MET plasticity)の点からこれらを検証し、浸潤から転移への癌進展メカニズムを解明する。

(2) 膵癌マウスモデル組織と細胞株を用いた Prrx1 isoform の癌進展過程における発現解析、及び膵腫瘍と肝転移モデルにおける in vivo での機能解析。

まず、Dr. Rhim, Dr. Stanger から供与された YFP が内因性に labeling されているマウス *Pdx1Cre;Kras<sup>G12D/+</sup>;p53<sup>fl/fl</sup>;YFP<sup>+/+</sup>* (この膵癌モデルは遺伝子変異を起こした細胞に YFP が内因性に存在しているため、膵癌細胞由来の細胞を追跡することが可能である)の膵癌組織を用い PRRX1A と PRRX1B の発現を既存の上皮性マーカー(E-cadherin)と間葉系マーカー(N-cadherin)との co-staining で局在や相関を蛍光免疫染色で確認する。我々が独自に作製した両 isoform 特異的抗体を用いて、**PRRX1A** は核と細胞質に発現を認め、その細胞が E-cadherin と共発現していること、一方、**PRRX1B** は核に局在し、YFP 発現を認める原発巣の colony から遊離した浸潤性癌細胞に N-cadherin と共に存在し、mesenchymal の特徴を有した膵癌細胞に発現していることを見出した。今後、ヒト、マウス両方の膵原発巣と遠隔転移巣(肝、肺)での PRRX1A、PRRX1B の発現を免疫染色で確認し、特にヒトにおいては、2 つの isoform 発現と臨床病理学的因子との相関や予後、さらには術前化学療法を行った患者膵癌組織での発現の相違を実際の化学療法効果判定と比較検討し、抗癌剤耐性化との関連を調べる。

次に、このマウスの膵臓より得られた膵癌細胞とそれに Prrx1a, Prrx1b をそれぞれ過剰発現させた細胞を、nude mouse の膵尾部に注射し膵臓腫瘍を形成する orthotopic transplantation、門脈内に癌細胞を直接注射

し肝転移を形成させる intra-portal vein injection を行い、原発巣腫瘍、転移巣の病理学的特徴(分化度)、サイズ、上皮-間葉系マーカーの発現を解析する。PRRX1A 過剰発現の腫瘍は E-cadherin 発現が豊富で、より分化度の高い傾向を認め、PRRX1B 過剰細胞の腫瘍では浸潤傾向が強く、特に浸潤先進部の細胞で PRRX1B 高発現、E-cadherin 発現の消失が認められた。非常に興味深いことに、CTCs 数が PRRX1B 過剰発現腫瘍では最多で、逆に PRRX1A 過剰発現腫瘍では有意に少なかった。これは、以前、我々が報告した「CTCs では脾内に留まっている細胞に比べ Prrx1b 発現が有意に増加している」という結果を強く支持するものである。今後、2つの実験モデルでの転移の数、大きさに注目し isoform の転移カスケード内の役割を追求する。上記実験に対する条件設定や preliminary な検討は既に行い、実施可能であることは確認済みであるが、機能解析実験において isoform 特異的な Short hairpin RNA での抑制効果が不十分な際には、shRNA による両 isoform knockdown また isoform 特異的 siRNA による knockdown を行う予定である。

(3) ヒト HGF 特異的中和抗体を用いた Prrx1b-Hgf axis 制御による癌細胞浸潤および転移の抑制。

我々は2つの isoform に対する ChIP sequence 解析を行い、2つの isoform に direct binding する可能性の target molecule を pick up し、その中から Prrx1b に対する分子として Hgf を同定した。実際、Prrx1b 過剰発現細胞において Hgf 発現は有意に上昇し、siRNA による Prrx1b 特異的抑制細胞では著明に発現低下を認めた。HGF は元来、発生、癌の分野で autocrine, paracrine 経路で細胞の増殖・浸潤に深く関わり、EMT を惹起し臓器形成に大きな影響を及ぼす分子として知られる。特に癌の進展様式において“invasive growth”と呼ばれる発育形式で癌の浸潤転移に寄与することが報告されている(Comoglio PM, Trusolino L, Invasive growth: from development to metastasis. *J Clin Invest.* 2002)。そこで、isoform siRNA により Prrx1b 発現を knockdown し、癌細胞における Prrx1b の機能を低下させた後、recombinant HGF(rHGF)にて Prrx1b の機能を rescue できるかの実験を invasion assay を用い検証すると、マウス膵癌細胞で低下した浸潤能を rescue することに成功した。

近年、高い安定性と親和性を備えたヒト HGF 特異的中和 IgG 抗体である ficlatuzumab (AVEO pharmaceutical Inc.)が開発され、他癌種(肺癌、膠芽腫等)においてランダム化臨床試験が海外で行われ始め、今後の有望な新規抗癌剤の1つとして注目されている(Patnaik A et al., *Br J Cancer.* 2014)。今までの基礎的実験結果をふまえ、この ficlatuzumab (基礎的検討に対する無償供与承認済み)を用い、preclinical study としてヒト膵癌細胞株である

PanC1 による orthotopic transplantation を nude mouse に行い、既存の golden-standard chemoreagent である gemcitabine 単剤との比較、さらには combination therapy により癌進展時における原発巣の浸潤、CTCs 数および転移の抑制効果を検証し、personalized therapy としての臨床応用への可能性を模索する。

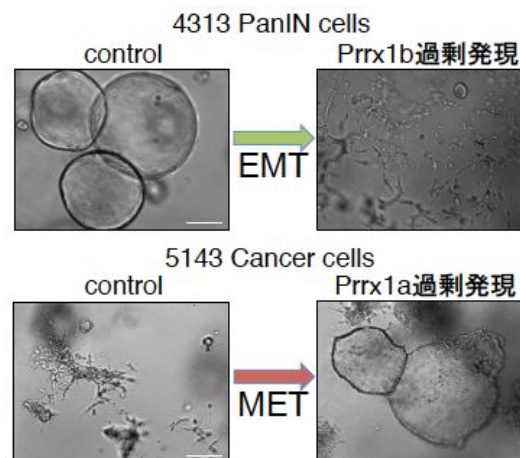
(4) Cancer stemness を有する Prrx1a-Mtdh 相互関係が及ぼす転移形成能と抗癌剤耐性機序の解明。

次に、Prrx1a の downstream target 因子である Metadherin(MTDH)について、膵胆道癌細胞における機能解析、および Prrx1a 発現との相関を臨床病理学的因子と共に解析する。Mtdh は乳癌での転移関連分子として同定され(*Cancer Cell* 2004)、その後の詳細な解析により抗癌剤耐性化(Hu G et al., *Cancer Cell* 2009)、さらに今年になり MTDH は CSCs の維持に不可欠な因子の1つである事が Yibin Kang らから報告された(Wan L et al., *Cancer Cell* 2014)。我々は最近の preliminary 実験で、Prrx1a 過剰発現膵癌細胞は有意に高い self-renewal capacity を有し、gemcitabine に対する抗癌剤抵抗性を示すという結果を得た。今後、MTDH の *in vitro* での機能解析を shRNA, siRNA を用いて行い、加えて前述した動物実験にて *in vivo* での働きも調べて行く。以上の結果を踏まえ、MTDH を Prrx1a の機能を把握する key molecule として捉え、抗癌剤耐性や自己複製能の観点から転移形成のメカニズム解明の糸口を探求する。

#### 4. 研究成果

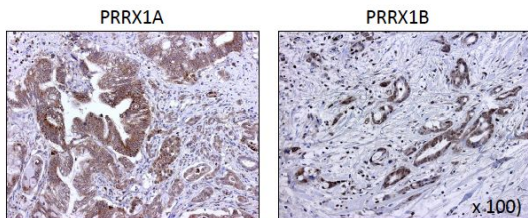
(1) Prrx1b は Mesenchymal に Prrx1a は Epithelial に細胞形態を変化させ、浸潤転移を促進する。

3D cell culture system にて細胞形態を観察すると、前癌病変細胞(PanIN 細胞)に Prrx1b を過剰発現させると、細胞の形態学的変化が起き上皮性細胞から紡錘状細胞に変化をきたし、浸潤能が亢進することを見出した。これらの結果より、Prrx1b は細胞の EMT を誘導することにより、膵癌の cancer initiation および progression に深く関与することが示唆された。一方、形態学的に紡錘状を呈する PDAC



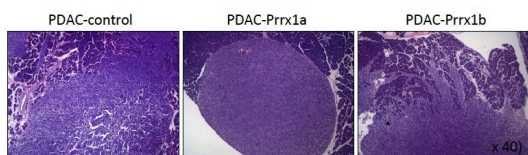
細胞で Prrx1a を過剰発現させると、円形状の上皮性細胞に変化することも確認した。これらの結果より、Prrx1a は mesenchymal な特徴を有する PDAC 細胞を epithelial な特徴を示す細胞へ変換させることから、MET を誘導する機序において何らかの役割を担う可能性が示唆された。

(2) Prrx1a, Prrx1b isoform 発現が膵癌の浸潤転移を促進する。



2つの isoform の発現 pattern を解析するために、2つの isoform specific な抗体を用いて膵癌切除標本での免疫染色を行ったところ、主に PRRX1A 蛋白発現は PDAC の上皮性管状腺管細胞の細胞質に、一方 PRRX1B 蛋白は癌浸潤の先進部や間葉系細胞の核に強発現していることが確認された。

次に、Prrx1a を過剰発現させた PDAC 細胞 (PDAC-Prrx1a) と Prrx1b を過剰発現させた PDAC 細胞 (PDAC-Prrx1b) をそれぞれ、ヌードマウスの膵皮膜下に注射し orthotopic transplantation model を作成し、それぞれの腫瘍増殖形態を H&E 染色にて確認すると、PDAC-Prrx1a 細胞の腫瘍では、膨張状発育形態を示し、一方、PDAC-Prrx1b 細胞の腫瘍では周囲の正常腺房細胞へ高度な浸潤性発育形態を呈していた。



これらの所見から、膵癌原発巣組織における Prrx1 isoform の発現は、PRRX1A は epithelial phenotype の癌細胞に、PRRX1B は mesenchymal phenotype の癌細胞に豊富に発現しており、それぞれの高発現細胞の発育形態の違いとして、膨張性および浸潤性であることが示唆された。さらに、膵癌細胞の orthotopic transplantation model および intra-portal vein injection にて PDAC-Prrx1b 細胞では CTC 数が有意に増加し、PDAC-Prrx1a 細胞では有意に大きな肝転移巣形成が促進した。これらの結果から、Prrx1b は癌細胞の EMT を介し、浸潤や intravasation に関わり、Prrx1a は転移巣での colonization に大きく関与していることが示唆された。

(3) Prrx1b 下流因子である HGF を制御す

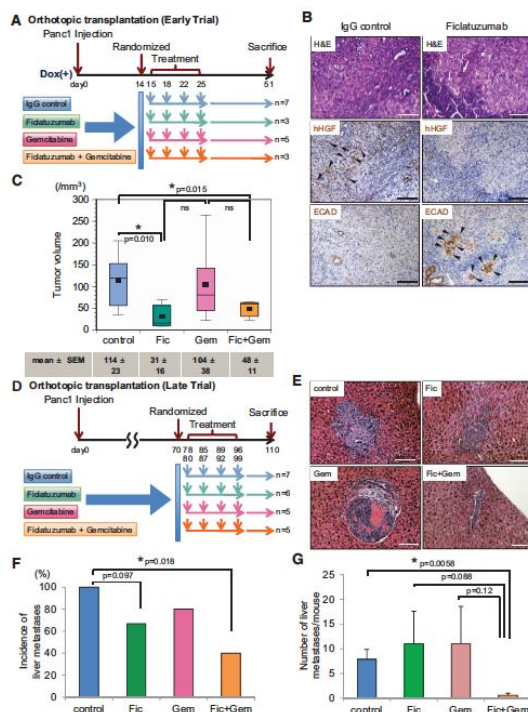
ると膵癌進展が抑制される。

続いて、これら 2つの isoform の downstream target を同定する目的で ChIP sequence 解析を行ったところ、Prrx1b に対する target 分子の 1つとして Hgf が同定された。Hgf は発生時の organogenesis における重要な分子として広く認識されているが、癌化 carcinogenesis においては、特徴的な "invasive growth" の進展形式を促進するとの報告がされている。Invasive growth における Hgf の分子機能的特徴としては、癌化早期においては癌細胞の増殖に関わり、後期においては主に浸潤に関わるといったことが知られている。

そこで、PDAC 細胞の浸潤能において Prrx1b に対する特異的 siRNA を用いて Prrx1b 発現を抑制し、低下した浸潤能が HGF 添加によりどのように変化するかを確認した。すると、Prrx1b 抑制により浸潤能が有意に低下した PDAC-siPrrx1b 細胞においても、recombinant マウス HGF (rmHGF) 添加により control 細胞と同様のレベルまで浸潤能は回復し、浸潤能の亢進が認められた。さらに、PanIN 細胞および PDAC 細胞の両方で、Prrx1b を過剰発現させた細胞では control 細胞と比較し、細胞培養上清中の分泌 HGF 蛋白の値が増加していることが分かった。これらの結果から、上皮-間葉系移行を起こした膵癌細胞では Prrx1b 発現が上昇し、さらに HGF が活性化、分泌されることにより浸潤能が亢進することが示唆された。

以上の結果を踏まえ、Prrx1 を標的とした膵癌の個別化分子治療への応用として preclinical study を次のように計画した。

まず、ヒト膵癌細胞 PANC-1 で orthotopic transplantation による腫瘍モデルを作製し、腫瘍の増大を確認。70日目にマウスを



blind に4群に分け、78日目から2週間、計4回の腹腔内注射を以下の4種類 (control群、Fic群; human HGFの特異的中和抗体である ficlatuzumab (Aveo Pharmaceuticals, Inc, Cambridge, MA)、Gem群; gemcitabine、Fic+Gem群) の治療群として行い、110日目にマウスを sacrifice し、対照群、ficlatuzumab と gemcitabine、さらにそれらの combination における薬剤の抗腫瘍効果を、特に肝転移巣に注目し比較検討した。すると、Fic+Gem の combination 群では control 群と比較し、マウス1個体での肝転移数が有意に減少する ( $p=0.0058$ ) ことが分かった。

(4) Prrx1a 下流因子である MTDH は cancer stemness を制御しながら膵癌の転移形成を促進する。

当科にて根治切除術が施行された134例の浸潤性膵管癌標本の免疫組織染色(IHC)にて、MTDH発現と臨床病理学的因子及び予後との関連の解析を行った。IHCでの MTDH 発現を scoring し、高発現群( $n=59$ )と低発現群( $n=75$ )の2群に分けると、血行性転移は高発現群で有意に多く( $p=0.02$ )、予後も高発現群で有意に不良であった( $p=0.006$ )。また、全生存期間に対する単変量、多変量解析において MTDH は独立した予後規定因子となった。

次に、human および mouse の膵癌細胞株を用いて in vitro での MTDH の膵癌転移における機能解析を行った。MTDH 発現を検討すると、正常膵管細胞、原発膵癌細胞株に比べて、転移膵癌細胞株の方が MTDH 発現が高く、MTDH が膵癌において転移に関わる可能性が示唆された。続いて、膵癌における MTDH と癌幹細胞性質との関係について検討を行った。MTDH 特異的な2種類の siRNA を用い、human および mouse の原発膵癌細胞株(PANC-1、KPC1)および膵癌肝転移細胞株(CFPAC-1、KPC1Liv)の MTDH 発現を knockdown すると、肝転移細胞株において有意な sphere 形成能の低下、CD133 陽性細胞数減少を認め、MTDH と stemness と関連が示唆された。次に、MTDH 特異的な2種類の shRNA にて MTDH を permanent に knockdown した mouse の膵癌細胞株(KPCY)を作成し、さらなる検討を行った。まず、anoikis assay にて、細胞が細胞外基質から遊離された際に誘導される apoptosis(anoikis)と MTDH との関連を in vitro において評価したところ、MTDH の knockdown に伴い、膵癌細胞の anoikis 抵抗性が低下することが判明した。癌の転移成立の過程において必要な anoikis 抵抗性の維持にも MTDH が関与していることが確認された。

さらに、膵癌モデルを作成し、in vivo での MTDH と肝転移形成能との関連を検討すると、膵尾部被膜下に注入する膵癌モデル

マウスにおいて、MTDH の knockdown により膵原発腫瘍容積および肝転移発生数が有意に抑制された。しかし、原発巣腫瘍容積縮小に伴い肝転移発生数が減少している可能性もあるため、同細胞を nude mouse の門脈に直接注入する膵癌肝転移モデルマウスを作製したところ、このモデルでも、MTDH knockdown に伴い有意に肝転移発生数が減少した。すなわち、MTDH は膵癌転移における浸潤の過程ではなく、転移臓器先での転移巣形成に関与している可能性が示唆された。さらにこのマウスモデル肝転移巣の蛍光免疫染色を行うと、上皮系マーカーである E-cadherin と MTDH が共発現していたため、膵癌細胞の遠隔臓器での上皮系への形質転換に MTDH が関与している可能性が示唆された。

#### 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8件)

Yoneura N, Takano S, Yoshitomi H, Nakata Y, Shimazaki R, Kagawa S, Furukawa K, Takayashiki T, Kuboki S, Miyazaki M, Ohtsuka M. Expression of annexin II and stromal tenascin C promotes epithelial to mesenchymal transition and correlates with distant metastasis in pancreatic cancer. *Int J Mol Med.* 査読有、2018 May 2. doi: 10.3892/ijmm.2018.3652. [Epub ahead of print]

Suzuki K, Takano S, Yoshitomi H, Nishino H, Kagawa S, Shimizu H, Furukawa K, Miyazaki M, Ohtsuka M. Metadherin promotes metastasis by supporting putative cancer stem cell properties and epithelial plasticity in pancreatic cancer. *Oncotarget.* 査読有、8巻、2017、66098-66111. doi: 10.18632/oncotarget.19802.

Nishino H, Takano S, Yoshitomi H, Suzuki K, Kagawa S, Shimazaki R, Shimizu H, Furukawa K, Miyazaki M, Ohtsuka M. Grainyhead-like 2 (GRHL2) regulates epithelial plasticity in pancreatic cancer progression. *Cancer Med.* 査読有、6巻、2017、2686-2696. doi: 10.1002/cam4.1212.

Satoh M, Takano S, Sogawa K, Noda K, Yoshitomi H, Ishibashi M, Mogushi K, Takizawa H, Ohtsuka M, Shimizu H, Miyazaki M, Nomura F. Immune-complex level of cofilin-1 in sera is associated with cancer progression and poor prognosis in pancreatic cancer. *Cancer Sci.* 査読有、108巻、2017、795-803. DOI: 10.1111/cas.13181.

Sogawa K, Takano S, Iida F, Satoh M, Tsuchida S, Kawashima Y, Yoshitomi H, Sanda A, Kodera Y, Takizawa H, Mikata R, Ohtsuka M,

Shimizu H, Miyazaki M, Yokosuka O, Nomura F, Identification of a novel serum biomarker for pancreatic cancer, C4b-binding protein  $\alpha$ -chain (C4BPA) by quantitative proteomic analysis using tandem mass tags., Br J Cancer., 査読有、115 巻、2016、949-956、DOI: 10.1038/bjc.2016.295.

Heeg S, Das KK, Reichert M, Bakir B, Takano S, Caspers J, Aiello NM, Wu K, Neesse A, Maitra A, Iacobuzio-Donahue CA, Hicks P, Rustgi AK., ETS-Transcription Factor ETV1 Regulates Stromal Expansion and Metastasis in Pancreatic Cancer., Gastroenterology., 査読有、151 巻、2016、540-553、e14. doi: 10.1053/j.gastro.2016.06.005.

Takano S, Reichert M, Bakir B, Das KK, Nishida T, Miyazaki M, Heeg S, Collins MA, Marchand B, Hicks PD, Maitra A, Rustgi AK., Prrx1 isoform switching regulates pancreatic cancer invasion and metastatic colonization., Genes Dev., 査読有、30 巻、2016、233-47、DOI: 10.1101/gad.263327.115.

Nishida T, Yoshitomi H, Takano S, Kagawa S, Shimizu H, Ohtsuka M, Kato A, Furukawa K, Miyazaki M., Low Stromal Area and High Stromal Microvessel Density Predict Poor Prognosis in Pancreatic Cancer., Pancreas., 査読有、45 巻、2016、593-600、DOI: 10.1097/MPA.0000000000000499.

〔学会発表〕(計5件)

Shigetsugu Takano, Kazuyuki Sogawa, Hideyuki Yoshitomi, Hiroaki Shimizu, Katsunori Furukawa, Tsukasa Takayashiki, Satoshi Kuboki, Daisuke Suzuki, Nozomu Sakai, Shingo Kagawa, Hiroyuki Nojima, Fumio Nomura, Masaru Miyazaki, Masayuki Ohtsuka., Identification of a novel serum biomarker for early stage of pancreatic cancer, C4BPA by quantitative proteomic analysis using tandem mass tag., 第48回日本膵臓学会大会、2017年7月14日~7月15日、京都市勤業館みやこめっせ(京都府京都市)

Shigetsugu Takano, Maximilian Reichert, Hideyuki Yoshitomi, Basil Bakir, Shingo Kagawa, Kensuke Suzuki, Masayuki Ohtsuka, Masaru Miyazaki, Anil K Rustgi., Two Prrx1 isoforms facilitate metastasis with cancer stem cell functions in pancreatic cancer., 第75回日本癌学会学術総会、2016年10月6日~10月8日、パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)

Shigetsugu Takano, Mamoru Satoh, Kazuyuki Sogawa, Hideyuki Yoshitomi, Hiroaki Shimizu, Masayuki Ohtsuka, Atsushi Kato, Satoshi Kuboki, Shingo Kagawa, Kazuyuki

Matsushita, Fumio Nomura and Masaru Miyazaki., Identification of Cofilin as a useful biomarker in pancreatic cancer progression., 第74回日本癌学会学術総会、2015年10月8日~10月10日、名古屋国際会議場(愛知県名古屋市)

高野重紹、吉富秀幸、清水宏明、大塚将之、加藤厚、古川勝規、高屋敷吏、久保木知、岡村大樹、鈴木大亮、酒井望、賀川真吾、Anil K Rustgi, 宮崎勝、Prrx1を標的とした膵癌の個別化分子治療への応用、第46回日本膵臓学会大会、2015年6月19日~6月20日、名古屋国際会議場(愛知県名古屋市)

鈴木謙介、高野重紹、吉富秀幸、清水宏明、大塚将之、加藤厚、古川勝規、高屋敷吏、久保木知、鈴木大亮、酒井望、賀川真吾、宮崎勝、膵癌におけるPrrx1a-Metadherinを介した転移メカニズムの解明、第115回日本外科学会定期学術集会、2015年4月16日~4月18日、名古屋国際会議場(愛知県名古屋市)

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

高野重紹(TAKANO Shigetsugu)  
千葉大学・大学院医学研究院・助教  
研究者番号: 20436380

### (2)研究分担者

吉富秀幸(YOSHITOMI Hideyuki)  
千葉大学・大学院医学研究院・准教授  
研究者番号: 60375631

賀川真吾(KAGAWA Shingo)  
千葉大学・医学部附属病院・助教  
研究者番号: 90507302

宮崎勝(MIYAZAKI Masaru)  
国際医療福祉大学・大学病院・教授  
研究者番号: 70166156

酒井望(SAKAI Nozomu)  
千葉大学・医学部附属病院・助教  
研究者番号: 70436385

高屋敷吏(TAKAYASHIKI Tsukasa)  
千葉大学・大学院医学研究院・講師  
研究者番号: 30456024