

令和 2 年 7 月 2 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2016～2019

課題番号：16K08684

研究課題名（和文）RHOシグナル経路制御分子群を用いた新規の膵癌分子診断法および標的治療法の開発

研究課題名（英文）Development of a new molecular diagnostic method and molecular targeted therapies for pancreatic ductal adenocarcinomas using RHO pathway-regulating proteins

研究代表者

三橋 智子 (Mitsubishi, Tomoko)

北海道大学・大学病院・准教授

研究者番号：60348208

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、先行研究において同定した複数のRHO経路制御（RPR）分子群に着目し、新規の膵癌分子診断法および標的治療法の開発に向けた基礎的検討を行った。膵癌細胞株のマイクロアレイ解析公開データを用いたRPR遺伝子発現プロファイリングでは、21種の膵癌細胞株は3群に分かれ、このうち2群はCollisonらの分子サブタイプに対応した。さらに、EUS-FNAを用いた検証的解析においても同様の結果が得られた。以上の結果より、膵癌の分子病態や薬物治療効果と関連する分子サブタイプとRPR遺伝子発現プロファイルが関係することが示唆され、今後膵癌に対する分子診断法開発等に繋がる可能性を有すると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、Collisonらの提唱する膵癌の分子サブタイプと複数のRHO経路制御（RPR）分子（ARHGAP/ARHGEF）遺伝子発現プロファイルが関係することが示唆され、予後不良な膵癌の個別化治療に応用しうる膵癌分子診断法の開発に繋がる可能性を有する。RHO経路に関わる分子の遺伝子発現シグネチャーに着目した研究はこれまでにないことから、学術的意義が大きいといえる。またこの経路を阻害する薬剤はすでに開発されていることから、標的治療法の開発に繋がる可能性も有する。

研究成果の概要（英文）：In this study, basic experiments were performed for the development of a new molecular diagnostic method and molecular targeted therapies for pancreatic ductal adenocarcinomas (PDACs), by focusing on multiple RHO pathway-regulating (RPR) proteins identified in our preceding studies. Gene expression profiling (GEP) data of RPR proteins was analyzed using public microarray data of PDAC cell lines. Twenty-one PDAC cell lines were divided into 3 clusters (Cluster 1 to 3), of which, Clusters 3 and 2 corresponded to QM and CL subtype of PDAC, respectively, as previously reported by Collison et al. Furthermore, the results of GEP data of EUS-FNA biopsies were also similar to those from PDAC cell lines. Thus, the molecular subtypes, reflecting the molecular pathophysiology and effectiveness of chemotherapy, could be associated with PRP gene expression profiles. Furthermore, results of this study can aid the development of molecular diagnostic methods and molecular targeted therapies for PDAC.

研究分野：人体病理

キーワード：浸潤性膵管癌 RHO経路 治療効果予測

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 膵癌患者の予後の改善には、非切除腫瘍の治療成績の向上が不可欠であり、腫瘍ごとに認められる個別の特性に基づいた薬物療法の開発が求められている。近年、乳癌や肺癌ではその遺伝子発現プロファイリングやドライバー遺伝子変異に関する研究が進み、遺伝子異常に基づく分子病理診断により分子標的治療薬の選択が実施されている。一方、浸潤性膵管癌（通常型膵癌）では未だ臨床応用はなされていないが、網羅的遺伝子発現解析によるサブタイピングによる予後および効果予測法が報告され注目されている（Collisson, et al. Nat Med 2011）。この方法では 62 遺伝子からなる“遺伝子シグニチャー”により、膵癌を 3 つのサブタイプ（classical[CL]タイプ、quasimesenchymal[QM]タイプ、exocrine-like タイプ）に分類する。注目すべきは膵癌の標準治療薬に対する感受性予測が可能である点で、gemcitabine へは QM タイプが、elrotinib へは CL タイプがより高い感受性を示す。

(2) 治療方針の決定を行う病理確定診断において、こうしたサブタイピングを組み込んだ新規分子病理診断法の確立は重要かつ急務と考え、先行研究では、Collisson らのシグニチャー分子の中から、遺伝子シグニチャーをサロゲートする IHC 法に基づくサブタイピング法を確立した。またこの付随研究として、シグニチャー分子の 1 つである MUC13 を含めた膵癌関連 MUC タンパクについて検討した。これら一連の研究過程において、研究代表者は、上記サブタイプに対応した同一膵癌患者の原発巣および肝転移巣からそれぞれ樹立した細胞株モデル（CL および QM タイプにそれぞれ相当）を確立し、それらの遺伝子発現プロファイル解析より、膵癌悪性形質に対する予後予測因子ならびに分子標的治療候補分子として期待される RHO シグナル経路を制御する複数のタンパク分子群を同定した。

2. 研究の目的

本研究では、先行研究として実施した同一患者原発巣・転移巣由来細胞株モデルからの遺伝子発現プロファイル解析により同定した複数の RHO 経路制御（RHO pathway-regulating; RPR）分子群に着目し、(a)膵癌外科切除組織より作製した組織マイクロアレイ（TMA）を用いたタンパク発現解析を行うとともに、膵癌細胞株、膵癌外科切除組織および膵癌超音波内視鏡下穿刺吸引（EUS-FNA）採取組織を用いて DNA マイクロアレイ解析し、RPR 遺伝子群を対象とした遺伝子発現プロファイリングを行い、RHO 経路制御系を標的とした薬物療法に資すると考えられる分子サブタイピング法の確立を試みた。

3. 研究の方法

(1) TMA 標本を用いた IHC 解析：浸潤性膵管癌と病理診断された 195 症例のうち、術前治療未施行の 155 例のホルマリン固定パラフィン包埋（FFPE）組織検体を用いて、TMA 標本作製した。Collisson らにより報告された膵癌分子サブタイプの構成シグニチャー分子群について IHC 解析を行った。IHC 解析は、常法（Dako Envision FLEX system; Agilent 社）に従って行った。IHC 解析後の定量的解析は H スコア法によるスコア化（スコア範囲 0 ~ 300; Behrens C. et al. Clin Cancer Res, 2008）により行った。

(2) 膵癌細胞株の公共データベースを用いた RPR 遺伝子発現プロファイリング：RPR 群遺伝子発現プロファイルと膵癌分子サブタイピングの関係を検証するため公共データベース（Cancer Cell Line Encyclopedia; <https://portals.broadinstitute.org/ccle>）に登録された 21 種の膵癌細胞株の ARHGAP および ARHGEF ファミリーに関する遺伝子発現プロファイリングを行った。

(3) 膵癌外科切除組織 FFPE 検体を用いた RPR 遺伝子発現プロファイリング：FFPE 組織標本上からレーザーマイクロダイセクション（LMD 6500; Leica 社）を用いて腫瘍組織の採取を行ったのち、RNA 抽出（ReliaPrep™ FFPE Total RNA Miniprep; Promega 社）を行った。抽出 RNA の収量および純度を確認した後、cRNA 増幅・ss-cDNA 合成（GeneChip™ WT Pico Kit; Thermo Fisher Scientific 社）を行い、マイクロアレイ解析（GeneChip™ Human Transcriptome Array 2.0; Thermo Fisher Scientific 社）に供した。

(4) 膵癌 EUS-FNA 採取組織 PFPE 検体を用いた RPR 遺伝子発現プロファイリング：RNA 品質が高い PAX 固定パラフィン包埋（PFPE）組織検体を作製した後に、腫瘍組織標本から RNA 抽出（ReliaPrep™ FFPE Total RNA Miniprep; Promega 社）を行った。抽出 RNA の収量および純度を確認した後、cRNA 増幅・ss-cDNA 合成（GeneChip™ Pico Kit; Thermo Fisher Scientific 社）を行い、マイクロアレイ解析（Clariom S array; Thermo Fisher Scientific 社）に供した。

4. 研究成果

(1) 膵癌 TMA 標本を用いた ARHGAP29 の臨床病理学的検討：原発巣および肝転移巣からそれぞれ樹立した細胞株モデルを用いた先行研究において、顕著な発現差が認められた ARHGAP29 発現について膵癌 TMA 標本を用いて検討したところ、ARHGAP29 発現は腫瘍グレード（ $p < 0.009$ ）、pT（ $p < 0.006$ ）、pStage（ $p < 0.012$ ）と有意な関連性を示した。一方 ARHGAP29 高

発現群および低発現群間で、全生存期間 (OS), 無病生存期間 (DFS) に有意な差は認められなかった。

(2) 膵癌細胞株のマイクロアレイ解析公開データを用いた RPR 遺伝子発現プロファイル：ARHGAP29 を含む Rho GTPase activating protein (RhoGAP/ARHGAP) とこれと協動的に機能する Rho guanine nucleotide exchange factors (RhoGEF/ARHGEF) については、それぞれ数多くのファミリー分子が存在することから、発現状態の包括的な把握がより重要と考えた。そこで 21 種の膵癌細胞株の ARHGAP および ARHGEF ファミリー遺伝子 (それぞれ 50 遺伝子および 66 遺伝子) を対象とした遺伝子発現プロファイリングを行った。階層的クラスタ解析により、これら遺伝子発現により細胞株が 3 群 (Cluster 1~3) に分かれ、Cluster 3 には Collisson らにより報告された膵癌分子サブタイプの 1 つである QM タイプが、Cluster 2 には CL タイプが、Cluster 1 には Intermediate (IM) タイプの細胞株が多く分類された (図 1)。また Daemen らにより報告された膵癌代謝物サブタイプによる分類との関係においては、Cluster 3 には Glycolytic タイプが、Cluster 1 と 2 には Lipogenic タイプの細胞株がそれぞれ分類される傾向が認められた。

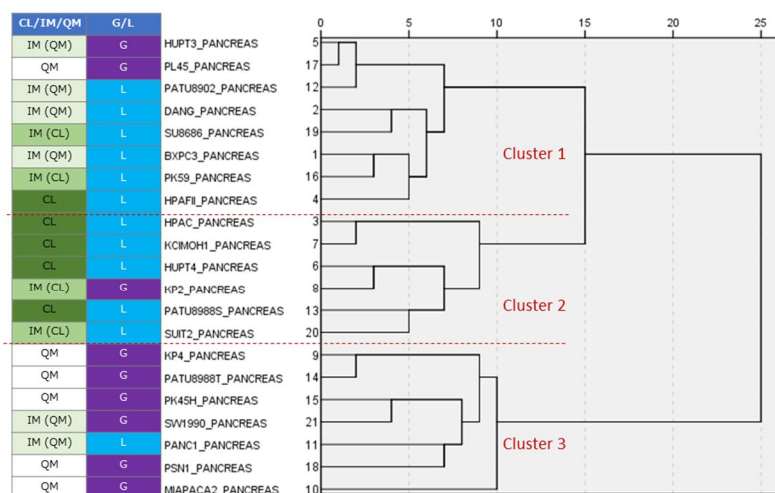


図 1 膵癌細胞株における ARHGAP/ARHGEF ファミリー遺伝子発現プロファイル

(3) 臨床検体を用いた RPR 遺伝子発現プロファイル：膵癌細胞株の結果を検証するため、膵癌 27 症例の外科切除組織 FFPE 検体を用いた RPR 遺伝子発現プロファイリングを行ったところ、使用した手術検体の RNA 品質が低く、包括的なプロファイル発現解析が必要となる十分な発現変動が得られなかった。一方、単一遺伝子ごとの発現解析については解析可能であった。先行研究において遺伝子発現変動が顕著だった RPR 遺伝子 (ARHGAP29 に加え、DNMBP と TRIO) および RPR と関係する EMT 遺伝子 (CDH1, VIM) に着目し、これら分子の遺伝子発現と ARHGAP 遺伝子群 (54 遺伝子) と ARHGEF 遺伝子群 (71 遺伝子) の発現変動の関係について検討したところ、5 遺伝子のうち、ARHGAP29 発現は RASGRF1, ARHGEF38, NGEF 発現と、CDH1 発現は TIAM1, RASGRF2, FARP1, ARHGAP32, ARHGAP12, ARHGEF12 発現と、VIM 発現は ARHGEF18, ARHGEF26, ARHGAP27 発現と、それぞれ有意な相関 (いずれも $p < 0.01$) が認められた。

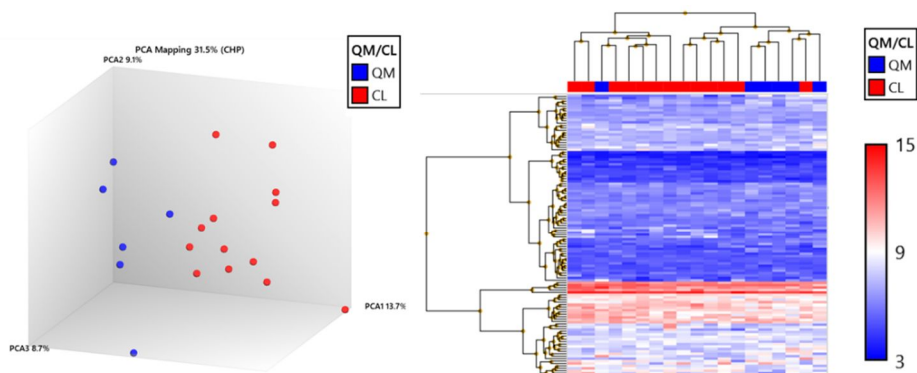


図 2 膵癌 EUS-FNA 採取組織における ARHGAP/ARHGEF ファミリー遺伝子発現プロファイル

また RNA 品質の高い EUS-FNA 採取組織の PFPE 検体を改めて収集・作製し再解析を試みた。29 症例中、組織が僅少だった 8 例については腫瘍量および腫瘍含有割合評価において解析不可と判定された症例を除く 21 症例を最終的に用いた。Collisson らにより報告された膵癌分子サブタイプの遺伝子セットを用いてサブタイピングを行ったところ、6 例が QM タイプに、15 例が CL タイプに分類された(図 2 左)。これら症例を用いて RPR 遺伝子発現プロファイリングを行ったところ、膵癌細胞株と同様に 3 つのクラスターに分類され、このうちの 1 つに QM タイプの症例が多く分類された(図 2 右)。

(4) 以上の結果より、膵癌の分子病態や薬物治療効果を反映するとされる Collisson らの分子サブタイプと ARHGAP/ARHGEF 遺伝子発現プロファイルが密接に関係している可能性が示唆された。これらサブタイプ間では RHO シグナル阻害に対する感受性が異なることが、予想されることから、今後、薬物療法への応用を念頭に置いたプレクリニカルな検討を進めていく予定である。

<引用文献>

Collisson EA, Sadanandam A, Olson P, et al.

Subtypes of pancreatic ductal adenocarcinoma and their differing responses to therapy. *Nat Med.* 2011; 17: 500-3.

Behrens C, Lin HY, Lee JJ, et al.

Immunohistochemical expression of basic fibroblast growth factor and fibroblast growth factor receptors 1 and 2 in the pathogenesis of lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2008; 14: 6014-22

Daemen A, Peterson D, Sahu N, et al.

Metabolite profiling stratifies pancreatic ductal adenocarcinomas into subtypes with distinct sensitivities to metabolic inhibitors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2015; 112: 4410-17

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 10件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Ogino M, Nakanishi Y, Mitsuhashi T, Hatanaka Y, Amano T, Marukawa K, Nitta T, Ueno T, Ono M, Kuwabara S, Yamada T, Hirano S.	4. 巻 74(6)
2. 論文標題 Impact of Tumour Budding Grade in 310 Patients Who Underwent Surgical Resection for Extrahepatic Cholangiocarcinoma.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Histopathology.	6. 最初と最後の頁 861-872
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/his.13827. [Epub ahead of print]	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 -
1. 著者名 Mizukami T, Kamachi H, Mitsuhashi T, Einama T, Hatanaka Y, Kamiyama T, Taketomi A.	4. 巻 16(5)
2. 論文標題 Cytoplasmic CD133 expression correlates with histologic differentiation and is a significant prognostic factor in extrahepatic bile duct cancer and gallbladder cancer.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncol Lett.	6. 最初と最後の頁 6423-6430
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2018.9499	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 -
1. 著者名 Furukawa T, Fukushima N, Itoi T, Ohike N, Mitsuhashi T, Nakagohri T, Notohara K, Shimizu M, Tajiri T, Tanaka M, Yamaguchi H, Yanagisawa A, Sugiyama M, Okazaki K.	4. 巻 3(48)
2. 論文標題 A Consensus Study of the Grading and Typing of Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pancreas.	6. 最初と最後の頁 480-487
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MPA.0000000000001270. [Epub ahead of print]	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 -
1. 著者名 Sato O, Tsuchikawa T, Yamada T, Sato D, Nakanishi Y, Asano T, Noji T, Yo K, Ebihara Y, Murakami S, Nakamura T, Okamura K, Shichinohe T, Mitsuhashi T, Hirano S.	4. 巻 7(3)
2. 論文標題 Metastatic mixed adenoneuroendocrine carcinoma of the liver successfully resected by hepatic trisectionectomy following chemotherapy: A case report.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clin Case Rep.	6. 最初と最後の頁 491-496
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ccr3.1968. eCollection 2019 Mar.	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 -

1. 著者名 Sugiura R, Kuwatani M, Yane K, Taya Y, Ihara H, Onodera M, Eto K, Sano I, Kudo T, Mitsuhashi T, Katanuma A, Sakamoto N; Hokkaido Interventional EUS/ERCP study (HONEST) group.	4. 巻 8(5)
2. 論文標題 Prospective, multicenter, observational study of tissue acquisition through EUS-guided fine-needle biopsy using a 25G Franseen needle.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Endosc Ultrasound.	6. 最初と最後の頁 321-328
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4103/eus.eus_66_18. [Epub ahead of print]	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 -

1. 著者名 Yang Zhao, Yoshitsugu Nakanishi, Mariko Ogino, Mitsunobu Oba, Keisuke Okamura, Takahiro Tsuchikawa, Toru Nakamura, Takehiro Noji, Toshimichi Asano, Kimitaka Tanaka, Tomoko Mitsuhashi, Chaoliu Dai, and Satoshi Hirano	4. 巻 43(5)
2. 論文標題 Validation Study of Tumor Invasive Thickness for Postoperative Prognosis in 110 Patients Who Underwent Pancreatoduodenectomy for Distal Cholangiocarcinoma at a Single Institution	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 American Journal of Surgical Pathology	6. 最初と最後の頁 717-723
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/PAS.0000000000001244 [Epub ahead of print]	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 -

1. 著者名 Hontani K, Tsuchikawa T, Hiwasa T, Nakamura T, Ueno T, Kushibiki T, Takahashi M, Inoko K, Takano H, Takeuchi S, Dosaka-Akita H, Kuwatani M, Sakamoto N, Hatanaka Y, Mitsuhashi T, Shimada H, Shichinohe T, Hirano S.	4. 巻 8
2. 論文標題 Identification of novel serum autoantibodies against EID3 in non-functional pancreatic neuroendocrine tumors.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 Epub
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.22175	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 -

1. 著者名 Nakanishi Y, Tsuchikawa T, Okamura K, Nakamura T, Noji T, Asano T, Tanaka K, Shichinohe T, Mitsuhashi T, Hirano S.	4. 巻 20
2. 論文標題 Clinicopathological features and prognosis of advanced biliary carcinoma centered in the cystic duct.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 HPB (Oxford)	6. 最初と最後の頁 28-33
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.hpb.2017.08.014	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 Wardell CP, Fujita M, Yamada T, Simbolo M, Fassan M, Karlic R, Polak P, Kim J, Hatanaka Y, Maejima K, Lawlor RT, Nakanishi Y, Mitsuhashi T et al	4. 巻 -
2. 論文標題 Genomic Characterization of Biliary Tract Cancers Identifies Driver Genes and Predisposing Mutations	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Hepatol	6. 最初と最後の頁 Epub
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jhep.2018.01.009	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 Yamada T, Nakanishi Y, Okamura K, Tsuchikawa T, Nakamura T, Noji T, Asano T, Tanaka K, Kurashima Y, Ebihara Y, Murakami S, Shichinohe T, Mitsuhashi T, Hirano S.	4. 巻 -
2. 論文標題 Impact of serum CA19-9 level on prognosis and prediction of lymph node metastasis in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Gastroenterol Hepatol.	6. 最初と最後の頁 Epub
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jgh.14124	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 Terashita K, Chuma M, Hatanaka Y, Hatanaka K, Mitsuhashi T, Yokoo H, Ohmura T, Ishizu H, Muraoka S, Nagasaka A, Tsuji T, Yamamoto Y, Kurauchi N, Shimoyama N, Toyoda H, Kumada T, Kaneoka Y, Maeda A, Ogawa K, Natsuzaka M, Kamachi H, Kakisaka T, Kamiyama T, Taketomi A, Matsuno Y, Sakamoto N.	4. 巻 69
2. 論文標題 ZEB1 expression is associated with prognosis of intrahepatic cholangiocarcinoma.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 J Clin Pathol.	6. 最初と最後の頁 593-599
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/jclinpath-2015-203115	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 -

1. 著者名 Sato D, Tsuchikawa T, Mitsuhashi T, Hatanaka Y, Marukawa K, Morooka A, Nakamura T, Shichinohe T, Matsuno Y, Hirano S.	4. 巻 11
2. 論文標題 Stromal palladin expression is an independent prognostic factor in pancreatic ductal adenocarcinoma.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0152523
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0152523	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 -

1. 著者名 Nitta T, Nakamura T, Mitsuhashi T, Asano T, Okamura K, Tsuchikawa T, Tamoto E, Murakami S, Noji T, Kurashima Y, Ebihara Y, Nakanishi Y, Shichinohe T, Hirano S.	4. 巻 Epub ahead of print
2. 論文標題 The impact of margin status determined by the one-millimeter rule on tumor recurrence and survival following pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Surg Today	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 -

〔学会発表〕 計7件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 三橋 智子, 丸川 活司, 畑中 豊, 松野 吉宏
2. 発表標題 膵癌の治療選択に有用なIHC分子サブタイピング法の確立に関する検討 (ワークショップ 膵胆道系腫瘍における分子病理学的知見の進歩基礎から臨床応用まで)
3. 学会等名 第107回日本病理学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 丸川 活司, 三橋 智子, 畑中 豊, 諸岡 亜早美, 佐藤 大介, 奥村 麻美, 南家 綾江, 畑中 佳奈子, 平野 聡, 松野 吉宏
2. 発表標題 膵管癌分子サブタイピングのIHCサロゲート法の確立に関する検討
3. 学会等名 第107回日本病理学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 出口 貴祥, 丸川 活司, 清水 知浩, 恩田 千景, 後藤 久美, 安孫子 光春, 岡田 宏美, 高桑 恵美, 三橋 智子, 松野 吉宏
2. 発表標題 von Hippel-Lindau病患者に発生した多形性に富む膵神経内分泌腫瘍 (pleomorphic panNET) の一例
3. 学会等名 第59回日本臨床細胞学会総会 (春期大会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 三橋 智子
2. 発表標題 神経内分泌腫瘍および充実性偽乳頭状腫瘍などの細胞診の実践
3. 学会等名 第56回日本臨床細胞学会秋期大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 三橋 智子
2. 発表標題 膵管内乳頭粘液性腫瘍の膵液細胞診について
3. 学会等名 第105回日本病理学会総会（招待講演）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 諸岡 亜早美, 畑中 豊, 丸川 活司, 上野 峰, 佐藤 大介, 平野 裕子, 奥村 麻美, 清水 知浩, 畑中 佳奈子, 三橋 智子, 松野 吉宏
2. 発表標題 膵管癌におけるNT5E発現における臨床病理学的検討
3. 学会等名 第105回日本病理学会総会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 上野 峰, 三橋 智子, 畑中 豊, 岡村 圭祐, 平野 聡, 松野 吉宏
2. 発表標題 低分化肝外胆管癌における臨床病理学的因子の検討
3. 学会等名 第105回日本病理学会総会
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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 分担 者	畑中 豊 (Hatanaka Yutaka) (30589924)	北海道大学・大学病院・特任准教授 (10101)	