

令和元年6月21日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09394

研究課題名(和文) 膵発癌におけるクロマチンリモデリング因子Arid1Aの機能的役割

研究課題名(英文) The functional role of chromatin remodeling regulator Arid1a in pancreatic cancer

研究代表者

福田 晃久 (Fukuda, Akihisa)

京都大学・医学研究科・特定病院助教

研究者番号：70644897

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)：ヒト膵癌においてはSWI/SNF複合体の中でARID1Aに最も高頻度に不活化変異(約7%)がみとめられることから、Arid1aが癌抑制的に働く可能性が示唆されるが、膵発癌におけるArid1aの詳細な機能的役割はこれまで不明であった。本研究では、Arid1aがマウス膵において膵管細胞の分化を維持し、IPMNならびにIPMN由来膵癌の発生を抑制していることが明らかになり、膵管細胞の脱分化にはSox9の発現低下が、IPMNからの膵発癌にはmTOR pathwayが、それぞれ寄与していることが明らかになった。Gastroenterology 2018; 155:194-209.

研究成果の学術的意義や社会的意義

エピジェネティックな遺伝子発現制御に重要な働きをするSWI/SNFクロマチンリモデリング複合体のサブユニットArid1aの欠失によって、膵管細胞が脱分化して可塑性を獲得し、IPMNおよびIPMN由来膵癌が生じることをマウスの個体レベルで初めて明らかにした。これは近年ヒトIPMNで報告されたGNASやRNF43の遺伝子異常とは異なるIPMN経由の膵発癌ルートであり、これらのIPMNおよびIPMN由来膵癌の新規遺伝子改変マウスモデルは、今後のIPMNおよびIPMN由来膵癌の研究における有力なツールになり得ると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Arid1a inhibits duct cell-derived IPMN and subsequent formation of pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) in the context of oncogenic Kras, demonstrating a tumor-suppressive role of Arid1a in the pancreas in vivo. Arid1a prevents the dedifferentiation of pancreatic ductal cells and maintains pancreatic ductal structure in part through regulation of Sox9 expression, providing mechanistic insight into IPMN formation. Expression of ARID1A and SOX9/components of the mTOR pathway was positively correlated in human IPMN and PDCA. Our data point to Arid1a as a cell-type specific mediator of Kras-driven tumorigenesis in the pancreas and underscore that the SWI/SNF chromatin remodeling complex is a critical determinant for the distinct route of PDAC formation. Yoshito Kimura, Akihisa Fukuda, et al. Gastroenterology 2018;155:194-209.

研究分野：膵がん

キーワード：膵がん IPMN エピゲネティクス クロマチンリモデリング マウスモデル

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

膵癌は予後不良の難治性癌で、主に PanIN (pancreatic intraepithelial neoplasia)、嚢胞性病変の IPMN (intraductal papillary mucinous neoplasm) の 2 つの異なる前癌病変から発生する (図 1)。そのなかで、IPMN 由来膵癌は PanIN 由来膵癌に比して比較的予後が良いことが知られており、両者は生物学的に異なると考えられてきた (Gut 2011)。マウスにおいて PanIN は膵腺房細胞由来であることが示されているが、IPMN と IPMN 由来膵癌に関しては、その起源細胞と発生の分子機構は未だ十分に分かっていなかった。

一方、エピジェネティクスによる遺伝子発現制御が膵がん重要な役割をもつことが明らかになりつつある。特にクロマチンリモデリングに関与する複合体である SWI/SNF 複合体 (図 2) は、近年の網羅的遺伝子解析の研究から、多くの癌種でその構成成分の不活化遺伝子変異が多数報告され、癌との関連が強く示唆される。ヒト膵癌においては、約 15% の頻度で SWI/SNF 複合体の遺伝子変異が報告された (Bailey P et al, 2016 Nature)。

申請者は、SWI/SNF 複合体因子 Brg1 に着目し、Brg1 によるエピジェネティックな遺伝子発現制御が膵癌の発生に重要な働きをはたしているという仮説を立て、膵癌の発生における Brg1 の役割を明らかにするため、膵特異的に *Kras<sup>G12D</sup>* を発現させ、さらに *Brg1* を K.O. したマウス (*Ptf1a<sup>Cre/+</sup>; Kras<sup>LSL-G12D</sup>; Brg1<sup>fl/fl</sup>*) を作成・解析した。その結果、IPMN 様の膵嚢胞性病変および膵癌が生じることを見出し、Brg1 が IPMN および IPMN 由来膵癌の発生を抑制していることを報告した。 (Fukuda A et al, Nature Cell Biology 2014)。

一方、ヒト膵癌では SWI/SNF の遺伝子変異は *BRG1* 以外のサブユニットにも多く存在し、特に DNA 結合ドメインを持つ *ARID1A* は、ヒト膵癌で最も高頻度 (約 7%) に変異が認められる。そこで、申請者は「Arid1A は膵発癌を抑制する」と考え、膵発癌における Arid1A の機能的役割を解明するべく、これまで研究を進めてきた。申請者は、膵特異的に *Kras<sup>G12D</sup>* を発現させ、*Arid1A* を K.O. したマウス (*Ptf1a<sup>Cre/+</sup>; Kras<sup>LSL-G12D</sup>; Arid1A<sup>flox/flox</sup>*) を作成・解析した結果、*Ptf1a<sup>Cre/+</sup>; Kras<sup>LSL-G12D</sup>; Arid1A<sup>flox/flox</sup>* マウスに IPMN 様の膵嚢胞性病変、さらに膵癌が生じることを見出しており (図 3)、Arid1A が IPMN および IPMN 由来膵癌の発生を抑制している可能性が示唆された。さらに、Sox9 は膵管細胞に発現し、膵管細胞の分化に重要な転写因子であるが、申請者は、*Ptf1a<sup>Cre/+</sup>; Kras<sup>LSL-G12D</sup>; Arid1A<sup>fl/fl</sup>* マウスに生じる IPMN 病変において、免疫染色の結果で Sox9 の発現が著明に低下していることを見出した (未発表データ)。そこで、「Sox9 の発現低下が、Arid1a KO 膵管細胞からの IPMN 病変の形成に寄与する」と仮説し、Sox9 過剰発現マウスを用いた実験により、Arid1A 欠損により IPMN が発生する分子メカニズムについて検証した。

## 2. 研究の目的

本研究は、SWI/SNF 複合体の DNA 結合能を持つサブユニットである Arid1A に焦点を当てて、膵発癌における Arid1A の機能的役割を明らかにすることを目的とした。

## 3. 研究の方法

遺伝子改変マウスや、ヒト外科手術標本などを用いて検討を行った。

## 4. 研究成果

### 1. Arid1a は膵管細胞の分化を維持し、IPMN および IPMN 由来膵癌の発生を抑制する

初めに、膵特異的 Arid1aKO マウス (*Ptf1a-Cre; Arid1a<sup>fl/fl</sup>* マウス) を作成・解析した結果、生後 18 週以降で膵管に嚢胞様の拡張がみとめられたが、嚢胞様に拡張した膵管上皮には異型細胞はみとめられず、Arid1a の KO のみでは膵腫瘍の形成には至らないことが示された。次に、膵特異的に *Kras* を活性化すると同時に *Arid1a* を KO させた *Ptf1a-Cre; Kras<sup>G12D</sup>; Arid1a<sup>fl/fl</sup>* マウスを作成・解析した。その結果、生後 9 週までに膵臓に粘液産生性の多房性嚢胞性病変が多数形成された。これらの膵嚢胞性病変は組織学的に膵管との交通を有しており、免疫組織学的解析からヒトにおける分枝型 IPMN に類似した病変であることが示された。

次に、これらマウス IPMN 様病変から膵癌が発生するかどうか検討した。生後 24 週では *Ptf1a-Cre; Kras<sup>G12D</sup>; Arid1a<sup>f/f</sup>* マウスに IPMN からの膵癌の発生はみとめられなかったが、生後 48 週では 20% のマウスに IPMN 由来の膵癌の発生がみとめられた。一方、コントロールの *Ptf1a-Cre; Kras<sup>G12D</sup>* マウス、*Ptf1a-Cre; Kras<sup>G12D</sup>; Arid1a<sup>f/+</sup>* マウスには生後 44 ~ 48 週においても膵癌の発生はみとめられなかった。以上の結果から、活性化 Kras の存在下において、Arid1a が膵臓で Brg1 と同様に、IPMN および IPMN 由来膵癌の発生を抑制していることが明らかになった<sup>5</sup>。

次に、Arid1a KO によって生じる IPMN の起源細胞について検討を行った。膵腺房細胞に特異的な Cre を発現する *Ptf1a-CreERT* マウスに活性化 Kras を導入し Arid1a を KO させたマウスでは IPMN の発生はみとめられず、一方、膵管細胞に特異的な Cre を発現する *Hnf1b-CreERT* マウスに活性化 Kras を導入し Arid1a を KO させた マウスでは IPMN が生じた。以上より、Arid1aKO により形成される IPMN モデルにおいて、膵管細胞がその起源であることが明らかになった。

さらに、Arid1aKO によるマウス IPMN の分子病理学的特徴について免疫染色を用いて検討した。その結果、正常膵管において高発現し、膵管上皮の分化に重要な転写因子である Sox9 の発現が著明に低下していることが明らかになった。そこで膵管からの IPMN 発生における Arid1a と Sox9 の機能的関係を明らかにするため、培養膵管細胞を用いた検討を行った。マウス膵から膵管細胞を単離・培養し、Arid1a を KO し、遺伝子発現の変化を解析した。その結果、Arid1a を KO した膵管細胞では、コントロール群と比較して Sox9 の発現が有意に低下するとともに、膵前駆細胞マーカーの発現が上昇し、膵管細胞が脱分化傾向にあることが示された。さらに、培養膵管細胞において Arid1a を KO すると同時に Sox9 を強制発現させた結果、Arid1aKO による遺伝子発現の変化はキャンセルされた。以上より、Arid1aKO は Sox9 の発現低下を介した膵管細胞の脱分化を引き起こし、腫瘍化に寄与することが示された。

## 2 . Arid1a は mTOR pathway の活性化に重要である

一方、興味深いことに、*Ptf1a-Cre; Kras<sup>G12D</sup>; Arid1a<sup>f/f</sup>* マウスにおける膵癌発症の頻度は、SWI/SNF クロマチンリモデリング複合体の別の必須因子である Brg1 を KO した *Ptf1a-Cre; Kras<sup>G12D</sup>; Brg1<sup>f/f</sup>* マウスよりも低かったため、IPMN からの膵発癌に関わる因子についてさらに検討を行った。両方のマウスの IPMN における遺伝子発現を網羅的に比較解析した結果、*Ptf1a-Cre; Kras<sup>G12D</sup>; Arid1a<sup>f/f</sup>* マウスにおいて mTOR pathway の活性が *Ptf1a-Cre; Kras<sup>G12D</sup>; Brg1<sup>f/f</sup>* マウスに比べて相対的に低いことが示された。

最後に、ヒト通常型膵管癌と IPMN における ARID1A と SOX9、mTOR pathway の下流因子である pS6 の発現について免疫染色を用いて相関関係の検討を行った。その結果、ARID1A の発現はそれぞれ 36% と 22% において消失しており、ARID1A の発現が見られなかった群では両者とも SOX9 と pS6 の発現が低下しており、ヒト通常型膵癌と IPMN において、ARID1A と SOX9、pS6 の発現に正の相関性がみとめられた。以上より、Arid1a がマウス膵において膵管細胞の分化を維持し、IPMN ならびに IPMN 由来膵癌の発生を抑制していることが明らかになり、膵管細胞の脱分化には Sox9 の発現低下が、IPMN からの膵発癌には mTOR pathway が、それぞれ関与していることが示された。

ヒト膵癌においては SWI/SNF 複合体の中で ARID1A に最も高頻度に不活化変異（約 7%）がみとめられることから、Arid1a が癌抑制的に働く可能性が示唆されるが、膵発癌における Arid1a の詳細な機能的役割はこれまで不明であった。本研究では、Arid1a の膵発癌における機能的役割を、マウスを用いた研究により、初めて解明した。即ち、Arid1a がマウス膵において膵管細胞の分化を維持し、IPMN ならびに IPMN 由来膵癌の発生を抑制していることが明らかにした。Arid1a の欠失によって、膵管細胞が脱分化して可塑性を獲得し、IPMN および IPMN 由来膵癌が生じることをマウスの個体レベルで初めて明らかにした。さらに、分子メカニズムとして、膵管細胞の脱分化には Sox9 の発現低下が、IPMN からの膵発癌には mTOR pathway が、それぞれ寄与していることを明らかにした。さらに、本研究により導き出された IPMN・IPMN 由来膵癌の新規マウスモデルを用いて、IPMN の起源細胞、および IPMN からの膵がん発生のメカニズムを明らかにした。

本研究の IPMN および IPMN 由来膵癌の新規遺伝子改変マウスモデルは、今後の IPMN および IPMN 由来膵癌の研究における有力なツールになり得ると考えられる。

今後、SWI/SNF クロマチンリモデリング複合体や Arid1a を標的とした膵癌・IPMN の新規治療につながる可能性、また Arid1a が膵臓の嚢胞性病変の新規マーカーとして開発につながる可能性があり、今後のさらなる研究が期待される。

#### 5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計 17 件)

1. Kimura Y, Fukuda A\*, Ogawa S, Maruno T, Takada Y, Tsuda M, Hiramatsu Y, Araki O, Nagao M, Yoshikawa T, Ikuta K, Yoshioka T, Wang Z, Akiyama H, Wright CV, Takaori K, Uemoto S, Chiba T, Seno H. ARID1A Maintains Differentiation of Pancreatic Ductal Cells and Inhibits Development of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma in Mice. **Gastroenterology** 2018;155:194-209. \*Corresponding author
2. Tsuda M, Fukuda A\*, Roy N, Hiramatsu Y, Leonhardt L, Kakiuchi N, Hoyer K, Ogawa S, Goto N, Ikuta K, Kimura Y, Matsumoto Y, Takada Y, Yoshioka T, Maruno T, Yamaga Y, Kim G, Akiyama H, Ogawa S, Wright CV, Saur S, Takaori K, Uemoto S, Hebrok M, Chiba T, Seno H. The BRG1/SOX9 axis is critical for acinar cell-derived pancreatic tumorigenesis. **J Clin Invest**. 2018;1;128:3475-3489. \*Corresponding author
3. Ikuta K, Fukuda A\*, Ogawa S, Masuo K, Goto N, Hiramatsu Y, Tsuda M, Kimura Y, Matsumoto Y, Kimura Y, Maruno T, Kanda K, Kiyoto, Nishi K, Takaori K, Uemoto S, Takaishi S, Chiba T, Eiichiro Nishi E, Seno H. Nardilysin inhibits pancreatitis and suppresses pancreatic ductal adenocarcinoma initiation in mice. **Gut**. 2018:gutjnl-2017-315425.\*Corresponding author
4. Sono M, Fukuda A, Seno H, Yazumi S. Gastric Cancer from a Hyperplastic Polyp on an Endoscopic Submucosal Dissection Scar. **Intern Med**. 2018;10. 1636-18.
5. Kanda K, Sakamoto J, Matsumoto Y, Ikuta K, Goto N, Morita Y, Ohno M, Nishi K, Eto K, Kimura Y, Nakanishi Y, Ikegami K, Yoshikawa T, Fukuda A, Kawada K, Sakai Y, Ito A, Yoshida M, Kimura T, Chiba T, Nishi E, Seno H. Nardilysin controls intestinal tumorigenesis through HDAC1/p53-dependent transcriptional regulation. **JCI Insight** 2018;3.pii:91316.
6. Yamaga Y, Fukuda A, Nakanishi Y, Goto N, Matsumoto Y, Yoshioka T, Maruno T, Chiba T, Seno H. Gene expression profile of Dclk1<sup>+</sup> cells in intestinal tumors. **Dig Liver Dis**. 2018;50:1353-1361.
7. Nishikawa Y, Uza N, Yamauchi Y, Fukuda A, Ueda Y, Kodama Y, Seno H. Successful endoscopic removal of fractured guidewire fragments from a peripheral bile duct using a biliary stent delivery system and biopsy forceps. **Endoscopy**. 2018;50:E279-E280.
8. Nagao M, Fukuda A, Seno H. An Unusual Cause of Thickening of the Rectal Wall. **J Gastroenterology and Hepatology** 2018;18:39.
9. Nagao M, Fukuda A, Matsumura T, Kimura T, Seno H. Pulmonary Actinomycosis Mimicking a Lung Metastasis from Esophageal Cancer. **BMC Pulmonary Medicine** 2018;18:39
10. Yoshikawa T, Ohana M, Fukuda A. High fever after radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma. **Gastroenterology** 2018;155(2):e3-e4.
11. Araki Osammu, Fukuda A, Kusaka T, Seno H. A case of ceco-colonic intussusception after the endoscopic submucosal dissection of a cecal adenoma. **Gastrointest Endosc** 2018;87(6):1589-1590.
12. Yoshikawa T, Ohana M, Fukuda A. An infected aortic aneurysm after successful treatment of non-typhoidal Salmonella gastroenteritis. **Clinical Gastroenterology & Hepatology** 2018 S1542-3565.
13. Eso Y, Mishima M, Fukuda A. An unusual cause of hepatic dysfunction. **Gastroenterology** 2017 Spt.4.
14. Yoshikawa T, Ohana M, Fukuda A. An unusual cause of halitosis. **Gastroenterology** 2017 Aug.30.
15. Nakayama Y, Fukuda A, Kodama Y. A tumor localized in the portal vein. **Gastroenterology** 2017;152(5):e7-9.
16. Goto N, Ueo T, Fukuda A, Kawada K, Sakai Y, Miyoshi H, Taketo MM, Chiba T, Seno H. Distinct Roles of HES1 in Normal Stem Cells and Tumor Stem-like Cells of the Intestine. **Cancer Res** 2017;77:3442-3454.
17. Takada Y, Fukuda A\*, Chiba T, Seno H. Brg1 plays an essential role in development and homeostasis of the duodenum through regulation of Notch signaling. **Development** 2016;143:3532-39. \*Corresponding author

[学会発表](計 33 件)

1. Motoyuki Tsuda, Akihisa Fukuda, Satoshi Ogawa, Kozo Ikuta, Hiroshi Seno. BRG1 is

- indispensable for acinar cell-derived pancreatic tumorigenesis through controlling SOX9 expression. 第 77 回日本癌学会総会, 大阪, 9.2018.(英語、口演)
2. Yukiko Hiramatsu, Akihisa Fukuda, Hiroshi Seno. Essential role of Arid1a in intestinal stem cell maintenance and homeostasis through Sox9 regulation. 第 77 回日本癌学会総会, 大阪, 9.2018.(英語、口演)
  3. Satoshi Ooawa, Akihisa Fukuda, Motovuki Tsuda, Hiroshi Seno The functional role of Eset in exocrine pancreatic regeneration and pancreatic cancer initiation. 第 77 回日本癌学会総会, 大阪, 9.2018.(英語、口演)
  4. Yukiko Hiramatsu, Akihisa Fukuda, Hiroshi Seno. Essential role of Arid1a in intestinal stem cell maintenance and homeostasis through Sox9 regulation. GI Research Academy 2018. 東京 (英語、口演)
  5. 津田 喬之、福田 晃久、生田 耕三、木村 佳人、丸野 貴久、千葉 勉、妹尾 浩. BRG1 は Sox9 の発現制御を介し膵癌 の形成に必須な役割をはたす. 第 49 回日本膵臓学会大会 和歌山 2018/7. 口演.
  6. Motovuki Tsuda, Akihisa Fukuda, Tsutomu Chiba, Hiroshi Seno. Brq1 Plays an Important Role in Acinar Cell-Derived PanIN Formation Through Regulation of SOX9 Expression. *Digestive Disease Week*, San Diego, May 2016. (英語、口演) Young Investigator Award 受賞.
  7. 津田 喬之、福田 晃久、生田 耕三、木村 佳人、高田 裕、丸野 貴久、千葉 勉、妹尾 浩. BRG1 は Sox9 の発現制御を介し PanIN の形成に重要な役割をはたす. 第 48 回日本膵臓学会大会 京都 2017/7/14. 口演. 第 11 回日本膵臓学会国際優秀演題賞 受賞.
  8. Motovuki Tsuda, Akihisa Fukuda, Satoshi Ooawa, Kenji Masuo, Norihiro Goto, Yu Muta, Yukiko Hiramatsu, Kozo Ikuta, Yoshito Kimura, Yoshihide Matsumoto, Yutaka Takada, Takuto Yoshioka, Takahisa Maruno, Haruhiko Akiyama, Kvoichi Takaori, Shinii Uemoto, Tsutomu Chiba, Hiroshi Seno. Brq1 plays a critical role in PanIN formation through regulating Sox9 expression. *American Association for Cancer Research annual meeting*, Washington D.C., Apr 2017.
  9. Motovuki Tsuda, Akihisa Fukuda, Satoshi Ooawa, Kozo Ikuta, Hiroshi Seno. BRG1 is indispensable for acinar cell-derived pancreatic tumorigenesis through controlling SOX9 expression. 第 76 回日本癌学会総会, 横浜, 9.2017.(英語、口演)
  10. Motoyuki Tsuda, Akihisa Fukuda, Yukiko Hiramatsu, Yoshito Kimura, Yutaka Takada, Takahisa Maruno, Hiroshi Seno. Brq1 plays a Critical Role in Pancreatic Intraepithelial Neoplasia Formation Through Regulation of Sox9 Expression. 第 75 回日本癌学会総会, 横浜, 10.2016.(英語、口演)
  11. 津田 喬之、福田 晃久、妹尾 浩. BRG1 は Sox9 の発現制御を介し PanIN の形成・維持に重要な役割をはたす. JDDW 2017 福岡 2017/10/11.
  12. Norihiro Goto, Taro Ueo, Akihisa Fukuda, Tsutomu Chiba, Hiroshi Seno. The role of Hes1 in the maintenance of normal stem cells and tumor stem cells of the intestine. 第 41 回内藤コンファレンス 札幌, 2016/7/6.
  13. 後藤 規弘, 吉岡 拓人, 福田 晃久, 妹尾 浩. 腸管の正常幹細胞と腫瘍幹細胞における Hes1 の役割. 第 75 回日本癌学会学術総会, 横浜, 2016/10/6 一般口演(英語).
  14. Norihiro Goto, Akihisa Fukuda, Tsutomu Chiba, Hiroshi Seno. The role of Hes1 in the normal and tumor stem cells of the intestine. *American Association for Cancer Research annual meeting 2017*. 2017/4/4.
  15. Norihiro Goto, Taro Ueo, Akihisa Fukuda, Tsutomu Chiba, Hiroshi Seno. The role of Hes1 in the normal and tumor stem cells of the intestine. *GI Research Academy 2017*. 東京 (英語、口演)
  16. 後藤 規弘, 福田 晃久, 妹尾 浩. Hes1 は腸管幹細胞の自己複製を制御する. 第 76 回日本癌学会学術総会, 横浜, 2017/9/29 一般口演(英語)
  17. Yutaka Takada, Akihisa Fukuda, Tsutomu Chiba, and Hiroshi Seno. Brg1 plays an essential role in development and homeostasis of the duodenum through regulation of Notch signaling. *Digestive Disease Week*, San Diego, May 2016. (英語、口演).
  18. 吉岡拓人、福田晃久、千葉勉、妹尾浩. Bmi1 marks actively cycling gastric stem cells located in the isthmus in mice. *DDW 2017 Chicago*, May 2017.
  19. 吉岡拓人、福田晃久、千葉勉、妹尾浩. Bmi1 marks actively cycling gastric stem cells located in the isthmus in mice. *GI Research Academy 2016*. 東京. (英語、口演)
  20. 木村佳人、福田晃久、丸野貴久、津田 喬之、生田 耕三、高田 裕、丸野 貴久、千葉 勉、妹尾 浩. Arid1a は膵管内乳頭粘液性腫瘍と膵癌の形成を抑制する. 第 75 回日本癌学会総会, 横浜, 10.2016.(英語、口演).
  21. 木村佳人、福田晃久、丸野貴久、津田 喬之、生田 耕三、高田 裕、丸野 貴久、千葉 勉、妹尾 浩. Arid1A は膵管細胞からの IPMN と IPMN 由来膵癌の発生を抑制する. 第 48 回日本膵臓学会大会 京都 2017/7/14. (英語、口演). 第 11 回日本膵臓学会 PanCAN Award 受賞.

22. 木村佳人、福田晃久、妹尾 浩. Arid1A は膵管細胞からの IPMN と IPMN 由来膵癌の発生を抑制する. JDDW2017 福岡 2017/10/11.
23. 福田晃久、千葉勉、妹尾浩. クロマチンリモデリング因子 Brg1 は IPMN および IPMN 由来膵癌の発生を抑制する. 第 20 回日本がん分子標的治療学会学術集会 別府 2016/6/30. (英語、口演)
24. 福田晃久. 膵癌の発生におけるクロマチンリモデリング因子の役割. 第 2 回 Gplus 東京 口演 2017/12/11.
25. 生田耕三、福田晃久、津田喬之、木村佳人、丸野貴久、神田啓太郎、西英一郎、妹尾浩. ナルディライジンは Kras 変異により引き起こされる膵腫瘍を抑制する. 第 75 回日本癌学会総会, 横浜, 10.2016.(英語、口演).
26. 生田耕三、福田晃久、妹尾浩. 代謝、炎症、発癌を制御する因子 Nardilysin の可能性. 第 103 回日本消化器病学会総会 第 1 回消化器臓器間ネットワーク附置研究会 東京 2017/4/21.
27. Kozo Ikuta, Akihisa Fukuda, Satoshi Ogawa, Kenji Masuo, Norihiro Goto, Yukiko Hiramatsu, Motoyuki Tsuda, Yoshito Kimura, Yoshihide Matsumoto, Yutaka Takada, Takuto Yoshioka, Takahisa Maruno, Kyoichi Takaori, Shinji Uemoto, Eiichiro Nishi, Hiroshi Seno. Nardilysin functions as a tumor suppressor in pancreatic ductal adenocarcinoma through maintaining acinar cell differentiation and suppressing pancreatitis. DDW 2017 Chicago, May 2017. (英語、口演).
28. 生田耕三, 福田晃久, 小川智, 増尾謙志, 後藤規弘, 平松由紀子, 津田喬之, 木村佳人, 松本善秀, 吉岡拓人, 丸野貴久, 西英一郎, 妹尾浩. ナルディライジンは膵外分泌細胞の維持, 膵炎の抑制を介して, 膵発癌を抑制する. 第 48 回日本膵臓学会大会 京都 2017/7/14. 口演.
29. 生田 耕三、福田 晃久、津田 喬之、丸野 貴久、神田 啓太郎、西 英一郎、妹尾 浩. ナルディライジンは膵炎の自然発生抑制を介して、膵発癌を抑制する. 第 76 回日本癌学会総会, 横浜, 9.2017.(英語、口演)
30. Kozo Ikuta, Akihisa Fukuda, Hiroshi Seno. Nardilysin functions as a tumor suppressor in pancreatic ductal adenocarcinoma through maintaining acinar cell differentiation and suppressing pancreatitis. JDDW2017 福岡 2017/10/11 (口演).
31. Yoshihide Matsumoto, Akihisa Fukuda, Hiroshi Seno. Histone lysine methyltransferase Eset promotes tumorigenesis in the murine small intestine. APDW 2016 神戸 2016/11/3.
32. Yoshihide Matsumoto, Akihisa Fukuda, Hiroshi Seno. Intestinal EP4 receptor is required for homeostasis of the colon in mice. 12th Congress of ECCO. Barcelona, Spain. 2017/2/17.
33. Yoshihide Matsumoto, Akihisa Fukuda, Hiroshi Seno. Intestinal EP4 receptor is required for homeostasis of the colon in mice. DDW 2017 Chicago, May 2017. (英語、口演).

〔図書〕(計 2 件)

1. 福田晃久、妹尾浩. 膵癌研究 Cutting Edge ~ IPMN における Kras を介しての癌化過程 ~ . 肝胆膵 75: 753-759: 2017.
2. 福田晃久、妹尾浩. GNAS 以外の IPMN の遺伝子異常について ~ IPMN および IPMN 由来膵癌と SWI/SNF クロマチンリモデリング因子について ~ . 肝胆膵 74:551-558: 2017.

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等 なし

6 . 研究組織

(1)研究分担者 なし

(2)研究協力者 なし

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。