

令和 4 年 4 月 28 日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02630

研究課題名(和文)次世代技術を用いた希少胆膵疾患の網羅的DNA・プロテオーム解析

研究課題名(英文)Global DNA/proteome analyses of orphan pancreatobiliary diseases using next-generation technologies

研究代表者

全陽(Zen, Yoh)

神戸大学・医学研究科・医学研究員

研究者番号：90377416

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)：希少胆膵疾患の網羅的解析により、胆管や胆嚢の乳頭状腫瘍(IPNB, ICPN)では、APC, CTNNB1, STK11の変異が、胆管内管状乳頭状腫瘍(胆管ITPN)では、CTNNB1, SF3B1, BAP1, BRCA1の変異が特徴的と考えられた。プロテオームデータによるpathway解析では、IPNB・ICPNと胆管癌では活性化pathwayは共通していたが、活性化の程度に違いが見られた。IgG4関連疾患を含む非腫瘍性疾患のリンパ球レパトア解析では、有意なドミナントクローンは検出されず、ポリクローナルを示唆する結果であった。また、B細胞や免疫グロブリンに関連したpathwayが活性化していた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

希少疾患は頻度が低いいため研究対象とするのが困難である。そのため、その病態解析は進まず、診断、治療法の進歩が遅れることが問題とされてきた。本研究では、胆膵領域の希少疾患を対象に最新の技術を用いた研究を行い、腫瘍性疾患では特徴的な遺伝子異常や、活性化している分子経路が明らかとなった。非腫瘍性疾患でも活性化している分子経路が明らかとなり、今後の診断や治療に関連したより臨床的な研究につながる結果が得られた。

研究成果の概要(英文)：Global gene analysis of intraductal papillary neoplasm of the bile duct (IPNB) and intracholecystic papillary neoplasm (ICPN) identified recurrent mutations in APC, CTNNB1 and STK11. Intraductal tubulopapillary neoplasm of the bile duct (biliary ITPN) had mutations in CTNNB1, SF3B1, BAP1 and BRCA1. Those neoplasms shared activated pathways with cholangiocarcinomas, but the degrees of activation in pathways appeared to differ between those neoplasms and cholangiocarcinoma. The repertoire analysis in non-neoplastic disorders including IgG4-related disease indicated a polyclonal pattern of lymphocyte induction. According to phosphoproteomic data, signaling pathways related to B-cells or immunoglobulins were significantly activated in IgG4-related disease.

研究分野：人体病理学

キーワード：胆管癌 前癌病変 自己免疫性膵炎 IgG4 エクソーム プロテオーム

1. 研究開始当初の背景

胆膵領域に発生する疾患のうち頻度の高い腫瘍（胆管癌や膵癌など）、非腫瘍性疾患（原発性胆汁性胆管炎、慢性膵炎など）の病態に関しては多数の研究が行われてきた。特に近年、網羅的遺伝子解析をとおして個々の腫瘍の遺伝子学的な特徴が明らかにされた。非腫瘍性疾患に関しても、遺伝子解析やプロテオーム解析をとおして、個々の分子だけでなく、活性化している pathway の解析や感受性遺伝子の検出が行われてきた。

一方、希少疾患の病態研究は十分には進んでいない。我々は胆管内乳頭状腫瘍（intraductal papillary neoplasm of the bile duct; IPNB）や IgG4 関連硬化性胆管炎などの稀な病態を世界に先駆けて報告してきた。これらの疾患は世界的にも受け入れられ、日常的に診断・治療されているが、病態解析のさらなる進展が期待されている。

2. 研究の目的

2つの次世代技術を用いて希少胆膵疾患の病態研究を行うことを目的とした。具体的には次世代シーケンサーを用いた DNA 解析とリン酸化プロテオーム解析を行い、腫瘍性疾患の遺伝子学的特徴、非腫瘍性疾患での活性化 pathway の同定を試みた。

3. 研究の方法

以下の疾患を対象とした。

腫瘍性疾患

- 胆管内乳頭状腫瘍（IPNB）
- 胆嚢内乳頭状腫瘍（ICPN）
- 胆管内管状乳頭状腫瘍（ITPN）
- 胆管粘液性嚢胞腫瘍（MCN）

非腫瘍性疾患

- IgG4 関連硬化性胆管炎（IgG4-SC）
- 1型自己免疫性膵炎（type 1 AIP）
- 2型自己免疫性膵炎（type 2 AIP）
- 濾胞性胆管炎・膵炎

腫瘍性疾患の遺伝子解析：病理組織標本（FFPE もしくは凍結組織）から DNA を抽出し、外科的切除組織から少なくとも 90%以上が腫瘍で占められる領域のみを選択し、RNA-free の DNA を抽出した。得られた遺伝子変異が、体細胞変異であるか個人多型であるかの判別は煩雑になることが予想されるため、対照として正常組織も解析する。腫瘍の遺伝子変異から正常の遺伝子多型を引き算し、当該変異の coverage とともに、エクセルデータにまとめた。Coverage に関して cutoff 値を設け、信頼度の高い変異のみを抽出し、各腫瘍における変異遺伝子の種類と頻度を検討した。

非腫瘍性疾患の repertoire 解析:組織標本から抽出した DNA を用いて、B 細胞受容体 IGH と、T 細胞受容体の repertoire 解析を行った。各受容体の特異的プライマーを用いて増幅し、シーケンスで塩基配列を同定し、VDJ 領域を再構成した。VDJ 領域 repertoire の多様性や各クローンの頻度の解析を行った。

プロテオーム解析:外科的切除材料の病変部および非病変部の組織からタンパクを抽出し、トリプシン処理によりペプチド化した。Tandem Mass Tag (TMT) を用いた標識の後、phosphopeptide enrichment を行った。これらの処理後、液体クロマトグラフィータンデム型質量分析計 (LC-MS/MS) で解析し、得られた結果を Thermo Scientific Proteome Discoverer 1.3 software を用いて処理することでペプチド・タンパクを同定した。高発現タンパクと高リン酸化タンパクを特定し、さらに David Bioinformatic Resources (フリーソフトウェア) を用いて各疾患で有意に活性化しているシグナル経路を同定した。

4. 研究成果

IPNB と ICPN の遺伝子解析: IPNB の網羅的エクソン解析では、CTNNB1、APC に複数の変異が確認され、43%の症例でどちらか一方の遺伝子に変異を有していた。これらの遺伝子は Wnt pathway に属しており、高率に beta-catenin の核内移行が示されたことから、Wnt pathway が活性化していることが明らかとなった。ICPN のエクソーム解析では、CTNNB1、APC に加えて STK11 に変異があり、71%でこれら 3 つの遺伝子のいずれかに変異が見られた。他の頻度の高い胆道系腫瘍である大型胆管癌 (管状腺癌、乳頭状腺癌) 胆嚢癌 (管状腺癌、乳頭状腺癌) にはこれらの遺伝子変異はほとんど確認されず、IPNB と ICPN に特徴的な分子異常であると考えられた。特に、臨床像が類似している乳頭状胆道癌にもこれらの遺伝子異常は見られず、IPNB/ICPN と乳頭状胆道癌は遺伝子学的に異なる腫瘍群に属すると考えられた。また、興味深いことにこれらの遺伝子異常は腸管腫瘍で高率にみられるものであり、特に APC は家族性大腸腺腫症、STK11 はポイツ・ジェガース症候群の原因遺伝子である。つまり、IPNB や ICPN は大腸腫瘍やポリポーシスに関連した遺伝子異常が腫瘍発生に関与していることが示された。

胆管 ICPN の遺伝子解析: 変異遺伝子と MUC5AC 発現に関連があることが明らかとなった。MUC5AC 陰性例では、CTNNB1, SF3B1, BAP1, BRCA1 に変異が見られた。KRAS 変異は MUC5AC 陽性例の 75%で確認されたが、MUC5AC 陰性例には見られなかった。さらに MUC5AC 陽性例ではクロマチンリモデリングに関連した遺伝子 (ARID1A, KMT2C) にも変異が見られた。他の胆道系腫瘍と比較すると、MUC5AC 陰性例は胆管癌や IPNB で見られる遺伝子異常と共通したものが少なく、独立した腫瘍単位であると考えられた。一方、MUC5AC 陽性例の遺伝子異常は胆管癌と共通しており、胆管癌の一組織亜型である可能性が示唆された。

胆管 MCN の遺伝子解析: 癌関連遺伝子として KRAS 変異のみが認められたが、GNAS を含めた他の遺伝子には有意な異常は確認されなかった。

IPNB, ICPN, ITPN のプロテオーム解析: IPNB と ICPN では, タンパクの発現量, リン酸化定量にもとづくと, focal adhesion, ECM-receptor interaction, regulation of actin cytoskeleton, proteoglycans in cancer, adhesion junction の活性化が示唆された. コントロールに用いた胆管癌でもこれらの pathway は活性化しており, 両群で比較すると活性化の程度は胆管癌で有意に高かった. Intraductal tubulopapillary neoplasm (ITPN) では, これらの pathway の活性化の程度は両群の中間的な結果であった. これらの結果からは, IPNB/ICPN や ITPN では胆管癌と比較して特徴的な pathway が活性化しているのではなく, 活性化 pathway は共通し, その程度が異なることが示唆された.

非腫瘍性疾患の遺伝子解析, プロテオーム解析: IgG4-SC, type 1 AIP, type 2 AIP, 濾胞性胆管炎・膵炎の組織から抽出した核酸を用いて B 細胞受容体 IGH と、T 細胞受容体 鎖の repertoire 解析を行ったところ, やや dominant なクローンは確認できるものの, いずれの症例も polyclonal を示唆する結果であり, 特定の自己抗体が病態を誘導している確証は得られなかった. これまでの報告では, IgG4 関連疾患の患者の末梢血ではリンパ球は oligoclonal であると報告されており, 組織中に浸潤するリンパ球では異なる結果であった. また, プロテオーム解析では, IgG4-SC と type 1 AIP では B-cell receptor, Fc-gamma receptor に関連する pathway の活性化が認められ, この結果は我々が以前に凍結標本を用いて行った以前の研究結果と類似していた. T 細胞系よりも B 細胞系の pathway の活性化がこれらの疾患の特徴であると考えられた.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計33件（うち査読付論文 32件 / うち国際共著 14件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Tomioaka Yuichiro, Sung You Na, Sawada Ryuichiro, Hong Seung Mo, Akita Masayuki, Itoh Tomoo, Ajiki Tetsuo, Fukumoto Takumi, Zen Yoh	4. 巻 75
2. 論文標題 IL 33 overexpression in gallbladder cancers associated with pancreatobiliary maljunction	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Histopathology	6. 最初と最後の頁 365 ~ 375
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/his.13863	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 該当する
1. 著者名 Sawada Ryuichiro, Maehara Ritsuko, Oshikiri Taro, Nakamura Tetsu, Itoh Tomoo, Kodama Yuzo, Kakeji Yoshihiro, Zen Yoh	4. 巻 89
2. 論文標題 MDM2 copy number increase: a poor prognostic, molecular event in esophageal squamous cell carcinoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Human Pathology	6. 最初と最後の頁 1 ~ 9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.humpath.2019.04.002	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 Akita Masayuki, Ajiki Tetsuo, Fukumoto Takumi, Itoh Tomoo, Zen Yoh	4. 巻 75
2. 論文標題 Keratin 19 expressing hepatocellular carcinoma and small duct type intrahepatic cholangiocarcinoma show a similar postoperative clinical course but have distinct genetic features	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Histopathology	6. 最初と最後の頁 385 ~ 393
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/his.13884	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 Gupta Rajib, Neyaz Azfar, Chougule Abhijit, Akita Masayuki, Zen Yoh, Forcione David, Castillo Carlos Fernandez-DeI, Ferrone Cristina R., Deshpande Vikram	4. 巻 43
2. 論文標題 Autoimmune Pancreatitis Type 2: Diagnostic Utility of PD-L1 Immunohistochemistry	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 American Journal of Surgical Pathology	6. 最初と最後の頁 898 ~ 906
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/PAS.0000000000001282	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 該当する

1. 著者名 Shimizu Takashi, Akita Masayuki, Sofue Keitaro, Toyama Hirochika, Itoh Tomoo, Fukumoto Takumi, Zen Yoh	4. 巻 91
2. 論文標題 Pancreatobiliary-type intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas may have 2 subtypes with distinct clinicopathologic and genetic features	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Human Pathology	6. 最初と最後の頁 26 ~ 35
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.humpath.2019.05.010	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 該当する

1. 著者名 Ahn Soomin, Lee Jong chan, Hwang Jin Hyeok, Yoon Yoo Seok, Lee Kyoung Ho, Zen Yoh	4. 巻 69
2. 論文標題 Duct obstructive pancreatitis with granulocytic epithelial lesion in a patient with ulcerative colitis: An atypical manifestation of type 2 autoimmune pancreatitis?	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pathology International	6. 最初と最後の頁 420 ~ 426
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pin.12805	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 該当する

1. 著者名 Ezaki Takeshi, Masuda Atsuhiko, Shiomi Hideyuki, Nakagawa Takashi, Sofue Keitaro, Toyama Hirochika, Zen Yoh, Kodama Yuzo	4. 巻 13
2. 論文標題 Type 1 Autoimmune Pancreatitis with Imaging Appearance Similar to That of Malignant Cystic Tumor	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Case Reports in Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 265 ~ 270
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000500477	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 Zen Yoh, Yeh Matthew M.	4. 巻 36
2. 論文標題 Checkpoint inhibitor-induced liver injury: A novel form of liver disease emerging in the era of cancer immunotherapy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Seminars in Diagnostic Pathology	6. 最初と最後の頁 434 ~ 440
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1053/j.semmp.2019.07.009	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 該当する

1. 著者名 Zen Yoh, Chen Yen Ying, Jeng Yung Ming, Tsai Hung Wen, Yeh Matthew M	4. 巻 76
2. 論文標題 Immune related adverse reactions in the hepatobiliary system: second generation check point inhibitors highlight diverse histological changes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Histopathology	6. 最初と最後の頁 470 ~ 480
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/his.14000	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 該当する

1. 著者名 Yokode Masataka, Hanada Keiji, Shimizu Akinori, Minami Tomoyuki, Hirohata Ryosuke, Abe Tomoyuki, Amano Hironobu, Yonehara Shuji, Zen Yoh	4. 巻 11
2. 論文標題 Intracholecystic papillary neoplasm of the gallbladder protruding into the common bile duct: A case report	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Molecular and Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 488 ~ 492
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/mco.2019.1919	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 Wallace Z, Zen Y, et al.	4. 巻 79
2. 論文標題 The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for IgG4-related disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Annals of the Rheumatic Diseases	6. 最初と最後の頁 77 ~ 87
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/annrheumdis-2019-216561	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 該当する

1. 著者名 Zen Yoh, Yeh Matthew M.	4. 巻 31
2. 論文標題 Hepatotoxicity of immune checkpoint inhibitors: a histology study of seven cases in comparison with autoimmune hepatitis and idiosyncratic drug-induced liver injury	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Modern Pathology	6. 最初と最後の頁 965 ~ 973
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41379-018-0013-y	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 該当する

1. 著者名 Otani Kyoko, Inoue Dai, Fujikura Kohei, Komori Takahiro, Abe-Suzuki Shiho, Tajiri Takuma, Itoh Tomoo, Zen Yoh	4. 巻 9
2. 論文標題 Idiopathic multicentric Castleman's disease: a clinicopathologic study in comparison with IgG4-related disease	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncotarget	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) 10.18632/oncotarget.24068	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 Sakai Arata, Masuda Atsuhiko, Shiomi Hideyuki, Zen Yoh, Ajiki Tetsuo	4. 巻 88
2. 論文標題 Intracholecystic papillary neoplasm of the gallbladder protruding into the common bile duct	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Gastrointestinal Endoscopy	6. 最初と最後の頁 405 ~ 406
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.gie.2018.02.026	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 Otani Kyoko, Inoue Dai, Itoh Tomoo, Zen Yoh	4. 巻 73
2. 論文標題 Transbronchial lung biopsy for the diagnosis of IgG4-related lung disease	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Histopathology	6. 最初と最後の頁 49 ~ 58
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/his.13513	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 Yokode Masataka, Akita Masayuki, Fujikura Kohei, Kim Mi-Ju, Morinaga Yukiko, Yoshikawa Seiichi, Terada Takuro, Matsukiyo Hiroshi, Tajiri Takuma, Abe-Suzuki Shiho, Itoh Tomoo, Hong Seung-Mo, Zen Yoh	4. 巻 73
2. 論文標題 High-grade PanIN presenting with localised stricture of the main pancreatic duct: A clinicopathological and molecular study of 10 cases suggests a clue for the early detection of pancreatic cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Histopathology	6. 最初と最後の頁 247 ~ 258
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/his.13629	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 該当する

1. 著者名 Sawada Ryuichiro, Ku Yuna, Akita Masayuki, Otani Kyoko, Fujikura Kohei, Itoh Tomoo, Ajiki Tetsuo, Fukumoto Takumi, Kakeji Yoshihiro, Zen Yoh	4. 巻 73
2. 論文標題 Interleukin-33 overexpression reflects less aggressive tumour features in large-duct type cholangiocarcinomas	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Histopathology	6. 最初と最後の頁 259 ~ 272
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/his.13633	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 Miyabe Katsuyuki, Zen Yoh, Cornell Lynn D., Rajagopalan Govindarajan, Chowdhary Vaidehi R., Roberts Lewis R., Chari Suresh T.	4. 巻 155
2. 論文標題 Gastrointestinal and Extra-Intestinal Manifestations of IgG4-Related Disease	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 990 ~ 1003.e1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1053/j.gastro.2018.06.082	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 該当する

1. 著者名 Kamisawa Terumi, Zen Yoh, Nakazawa Takahiro, Okazaki Kazuichi	4. 巻 3
2. 論文標題 Advances in IgG4-related pancreatobiliary diseases	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Lancet Gastroenterology & Hepatology	6. 最初と最後の頁 575 ~ 585
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/S2468-1253(18)30121-3	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 Akita Masayuki, Sofue Keitaro, Fujikura Kohei, Otani Kyoko, Itoh Tomoo, Ajiki Tetsuo, Fukumoto Takumi, Zen Yoh	4. 巻 21
2. 論文標題 Histological and molecular characterization of intrahepatic bile duct cancers suggests an expanded definition of perihilar cholangiocarcinoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 HPB	6. 最初と最後の頁 226 ~ 234
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.hpb.2018.07.021	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 Fujikura Kohei, Akita Masayuki, Ajiki Tetsuo, Fukumoto Takumi, Itoh Tomoo, Zen Yoh	4. 巻 42
2. 論文標題 Recurrent Mutations in APC and CTNNB1 and Activated Wnt/ -catenin Signaling in Intraductal Papillary Neoplasms of the Bile Duct	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The American Journal of Surgical Pathology	6. 最初と最後の頁 1674 ~ 1685
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/PAS.0000000000001155	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 Komori T, Inoue D, Zen Y, Yoneda N, Kitao A, Kozaka K, Yokka A, Toshima F, Matsubara T, Kobayashi S, Gabata T	4. 巻 29
2. 論文標題 CT imaging comparison between intraductal papillary neoplasms of the bile duct and papillary cholangiocarcinomas	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Eur Radiol	6. 最初と最後の頁 783-791
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 -

1. 著者名 Zen Yoh, Deshpande Vikram	4. 巻 189
2. 論文標題 Tumefactive Inflammatory Diseases of the Pancreas	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The American Journal of Pathology	6. 最初と最後の頁 82 ~ 93
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajpath.2018.05.022	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 該当する

1. 著者名 Kamisawa Terumi, Nakazawa Takahiro, Tazuma Susumu, Zen Yoh, Tanaka Atsushi, Ohara Hiroataka, Muraki Takashi, Inui Kazuo, Inoue Dai, Nishino Takayoshi, et al	4. 巻 26
2. 論文標題 Clinical practice guidelines for IgG4-related sclerosing cholangitis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences	6. 最初と最後の頁 9 ~ 42
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jhbp.596	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 Akita Masayuki, Fujikura Kohei, Ajiki Tetsuo, Fukumoto Takumi, Otani Kyoko, Hirose Takanori, Tominaga Masahiro, Itoh Tomoo, Zen Yoh	4. 巻 43
2. 論文標題 Intracholecystic Papillary Neoplasms Are Distinct From Papillary Gallbladder Cancers	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The American Journal of Surgical Pathology	6. 最初と最後の頁 783 ~ 791
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/PAS.0000000000001237	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 Akita Masayuki, Hong Seung Mo, Sung You Na, Kim Mi?Ju, Ajiki Tetsuo, Fukumoto Takumi, Itoh Tomoo, Zen Yoh	4. 巻 76
2. 論文標題 Biliary intraductal tubule forming neoplasm: a whole exome sequencing study of MUC5AC positive and negative cases	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Histopathology	6. 最初と最後の頁 1005 ~ 1012
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/his.14103	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 Zen Yoh	4. 巻 49
2. 論文標題 Pathological characteristics and diagnosis of IgG4-related disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 La Presse M?dicale	6. 最初と最後の頁 104014 ~ 104014
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.lpm.2020.104014	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 Satou Akira, Notohara Kenji, Zen Yoh, Nakamura Shigeo, Yoshino Tadashi, Okazaki Kazuichi, Sato Yasuharu	4. 巻 70
2. 論文標題 Clinicopathological differential diagnosis of IgG4 related disease: A historical overview and a proposal of the criteria for excluding mimickers of IgG4 related disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pathology International	6. 最初と最後の頁 391 ~ 402
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pin.12932	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 Kubota Keiichi, Zen Yoh, et al	4. 巻 27
2. 論文標題 Clinicopathological characteristics of intraductal papillary neoplasm of the bile duct: a Japan Korea collaborative study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences	6. 最初と最後の頁 581 ~ 597
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jhbp.785	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 Akita Masayuki, Sawada Ryuichiro, Komatsu Masato, Suleman Nadia, Itoh Tomoo, Ajiki Tetsuo, Heaton Nigel, Fukumoto Takumi, Zen Yoh	4. 巻 109
2. 論文標題 An immunostaining panel of C-reactive protein, N-cadherin, and S100 calcium binding protein P is useful for intrahepatic cholangiocarcinoma subtyping	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Human Pathology	6. 最初と最後の頁 45 ~ 52
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.humpath.2020.12.005	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 該当する

1. 著者名 Arora Kshitij S., Anderson Mark A., Neyaz Azfar, Yilmaz Osman, Pankaj Amaya, Ferrone Cristina R., Zen Yoh, England Jonathan, Deshpande Vikram	4. 巻 45
2. 論文標題 Fibrohistiocytic Variant of Hepatic Pseudotumor	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 American Journal of Surgical Pathology	6. 最初と最後の頁 1314 ~ 1323
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/PAS.0000000000001767	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 該当する

1. 著者名 Zen Yoh	4. 巻 -
2. 論文標題 Type 2 Autoimmune Pancreatitis: Consensus and Controversies	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Gut and Liver	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) 10.5009/gnl210241	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 Yamashita Hironori, Tourna Aikaterini, Akita Masayuki, Itoh Tomoo, Chokshi Shilpa, Ajiki Tetsuo, Fukumoto Takumi, Youngson Neil A., Zen Yoh	4. 巻 480
2. 論文標題 Epigenetic upregulation of TET2 is an independent poor prognostic factor for intrahepatic cholangiocarcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Virchows Archiv	6. 最初と最後の頁 1077 ~ 1085
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00428-021-03251-x	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 該当する

〔学会発表〕 計11件 (うち招待講演 7件 / うち国際学会 11件)

1. 発表者名 Yoh Zen
2. 発表標題 IgG4-related cholangiopathy
3. 学会等名 31st European Congress of Pathology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoh Zen
2. 発表標題 IgG4 pathology: Background and its relevance to IBD
3. 学会等名 Congress of European Crohn's and colitis organisation (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yoh Zen
2. 発表標題 A case of acute hepatitis with inclusion body
3. 学会等名 Congress of United States Canadian Academy of Pathology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Zen Y
2. 発表標題 Pathological Classification and Staging of Cholangiocarcinoma
3. 学会等名 The 9th Asia-Pacific Primary Liver Cancer Expert Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Zen Y
2. 発表標題 Immunological features of type 2 autoimmune pancreatitis
3. 学会等名 Asian-Oceanic Pancreatic Association Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Zen Y
2. 発表標題 Cholangiocarcinoma
3. 学会等名 The XXXII International Academy of Pathology 2018 Congress (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Zen Y
2. 発表標題 The pathology of IgG4-related sclerosing cholangitis
3. 学会等名 International Conference of the KPBA (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Zen Y
2. 発表標題 A case of cholangiopathy
3. 学会等名 33rd Congress of the European Society of Pathology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Zen Y
2. 発表標題 IgG4-related disease
3. 学会等名 12th Asia Pacific International Academy of Pathology Congress (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Zen Y
2. 発表標題 Malignant and premalignant lesions of the biliary tract
3. 学会等名 XXXIII International Congress of the International Academy of Pathology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Zen Y
2. 発表標題 The pathology of IgG4-related disease
3. 学会等名 The 4th international symposium on IgG4-related diseases (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Torbenson M, Zen Y, Yeh MM	4. 発行年 2018年
2. 出版社 ARP press	5. 総ページ数 449
3. 書名 AFIP Atlas of Tumor Pathology Tumor of the Liver	

〔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	小松 正人 (Komatsu Masato) (50531753)	神戸大学・医学部附属病院・助教 (14501)	
研究分担者	藤倉 航平 (Fujikura Kohei) (50773751)	神戸大学・医学研究科・医学研究員 (14501)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
韓国	Asan Medical Center			
英国	King's College Hospital	King's College London		