

令和 4 年 5 月 19 日現在

機関番号：12501  
研究種目：基盤研究(C) (一般)  
研究期間：2019～2021  
課題番号：19K07682  
研究課題名(和文)膵管癌を発症する遺伝子改変マウスを用いた癌関連線維芽細胞の分化メカニズム解明

研究課題名(英文)Elucidation of the differentiation mechanism of cancer-related fibroblasts using genetically engineered mouse models that develop pancreatic ductal adenocarcinoma

研究代表者  
池原 譲 (Ikehara, Yuzuru)  
千葉大学・大学院医学研究院・教授

研究者番号：10311440  
交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：代表者は、ドキシサイクリンの投与により膵管癌を発症し、投与開始から2週間ほどで死亡するマウス発癌モデルを完成させた。これを用いて骨髄キメラを作製して解析し、膵臓の間質を構成する癌関連線維芽細胞(CAF)が、骨髄より動員される細胞であることを明らかにした。インビトロの実験で、骨髄に由来する間葉系幹細胞がCAFになることを確認し、1細胞レベルでの遺伝子発現解析により、骨髄由来のCAFに特徴的なバイオマーカーと活性化しているシグナル経路を見出した。ヒト膵癌の間質は、骨髄由来のCAFに特徴的なバイオマーカーを発現していることも確認できたので、膵管癌間質の新たな発生経路を見出したと結論する。

#### 研究成果の学術的意義や社会的意義

膵臓癌と診断された患者の平均生存期間は8か月程度であり、これは、化学療法や放射線療法への抵抗性によると考えられている。膵臓癌の治療抵抗性については、膵臓癌組織で観察される豊富ながん間質の出現との関係が指摘されており、治療抵抗性の解消には、間質の発生と進展のメカニズムを理解して対処法を開発することが必要である。本研究は、膵管癌発生の瞬間を再現して、骨髄に由来する細胞が膵臓癌の間質を構成していることを明らかにした。加えて、CAFの同定で利用できるバイオマーカーの開発に成功したことで、膵臓癌の克服につながる研究成果をあげたと考えている。

研究成果の概要(英文)：We have generated a genetically engineered mouse model (GEM) in which doxycycline administration induces pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) and dies due to the progression of PDAC about two weeks after administration. Moreover, we revealed that the stromal cells in pancreatic cancer tissue are from bone marrow upon this GEM transplanted with bone marrow from RFP mice. Furthermore, in in vitro experiments, we recapitulated the CAF differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells (MSCs) upon interacting with cancer cells. The gene expression analysis at the single-cell level elucidated the activation of signaling pathways in MSCs towards myofibroblasts differentiation and identified biomarkers detecting CAFs from bone marrow-derived. It is noteworthy that the stroma of human PDAC expressed the identified CAF markers and concluded that we discovered a new path for developing stromal cells in pancreatic ductal adenocarcinoma.

研究分野：腫瘍病理学

キーワード：遺伝子改変膵臓発がんマウスモデル 間葉系幹細胞 癌関連線維芽細胞 細胞分化

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

膵管癌は固形癌の中で最も予後が悪く、5年生存率は10%程度に留まる。外科切除の術前化学(放射線)療法が行われるようになり、治療成績の向上がみられるようになってきたものの、十分な成果を上げているとは言い難いとする状況が続いている(Gillen et al., PLoS Med, 2010)。事実、他の癌との比較において著しく劣る治療成績は、膵管癌に出現する「Desmoplasia」による可能性が高く、間質の過剰な線維化の解決が膵管癌克服の第一歩であるとの考えも提唱されてきた(Whatcott et al., Clin Cancer Res 2015)。さらに、間質における線維芽細胞の増生を担うヘッジホッグシグナル(Olive et al., Science, 2010)や、間質の無定形基質であるヒアルロン酸(Provenzano et al., Cancer Cell 2013, Sato et al., Acta Pharm Sin B., 2016)を標的とする治療法の研究開発が精力的に実施されるようになった。しかしながらその後の研究で、線維芽細胞には腫瘍増生をサポートするものと抑制的に作用するものの両方が存在することが判明したことで、ヘッジホッグシグナルには、十分な抗腫瘍効果が得られていないとの結論に至っている。

線維芽細胞には、発生、恒常性、そして皮膚の創傷治癒に出現する特徴的な細胞集団が存在し、機能や役割に関連付けられた異なる系譜が明らかにされている。このため、膵管癌に出現する線維芽細胞の系譜を明らかにする研究においても同じ仮説が立てられて、desmoplasiaに出現する細胞系譜の解明が進められてきたのであるが、腫瘍間質は、がん細胞と非がん細胞の協働により形成されるため、理解が十分に進んでいない。特に、*in vivo*と*in vitro*の実験の双方で解析することが困難であるため、膵管癌に出現する癌関連線維芽細胞(CAF)研究の主流は、免疫染色法や次世代シーケンシングでヒトの癌組織を解析することに限られる結果となっている。ゆえに、得られた結果は、CAFの「スナップショット」に限定され、皮膚の創傷治癒過程で解明されているような「発生と進展の理解」には至っていない状況である。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、膵管癌に出現する desmoplasia を対象に、骨髄に由来する細胞系譜の存在を明らかにすることである。そのため、研究代表者らが確立してきた遺伝子改変発癌マウスモデルと三次元培養法を用いた実験系を構築し、組織病理学的な解析と1細胞レベルでの遺伝子発現解析を行うことで、骨髄に由来する細胞の中でCAFへと変化したことを確認できる細胞集団の同定ならびに、癌細胞との会合を起点に活性化しているシグナル経路の解明をすすめた。この研究の狙いは、「腫瘍間質の発生と進展の理解」にあり、そのために従来の研究の限界、すなわち従来のマウス発癌モデルでは発癌時期を制御できないために前がん病変と発がん後の比較が困難であったことを解決して、さらなる理解に挑む。

### 3. 研究の方法

#### (1)骨髄キメラを用いた検討

代表者は、ポリオーマ族ウイルスであるSV40ウイルスのLarge T(SV-LT)抗原を臓器特異的かつドキシサイクリン(DOX)投与依存性に発現する遺伝子改変マウスを作製している。同遺伝子改変マウスは、膵臓に *kRas<sup>G12D</sup>* を発現させた場合、DOXの投与によって速やかに膵管癌を発症し、間質の豊富な膵管癌の進展によりDOX投与開始から2週間ほどで死亡する。そこで、同膵癌発症マウスへTomato-RFPマウスの骨髄を移植して骨髄キメラを作製した後に、DOXを投与して発癌させる実験系を構築した。この骨髄キメラマウスを用いて、Tomato-RFP陽性細胞の膵臓組織内の広がりや、発生した膵管癌がん組織への浸潤を評価するとともに、蛍光三重染色によりTomato-RFP陽性細胞における  $\alpha$ -smooth muscle actin ( $\alpha$ -SMA)やCol1A2タンパク質の発現を評価することで、CAFへの変化を解析した。

#### (2)インビトロでの検討

同マウスモデルより膵管癌細胞株を樹立して解析し、コラーゲンゲルでの三次元培養におけるオルガノイド形成性ならびに、Tube Forming Growthをdriveするシグナル活性化経路の探索を行った。そのうえで、樹立した膵管癌細胞株が、GFPを発現するようにした骨髄由来の間葉系幹細胞(MSC)との混合培養で増殖する条件を最適化して、MSCが膵管癌細胞と会合してCAFへと変化するかどうかを解析した。

#### (3)1細胞レベルでの遺伝子発現解析と組織病理学的解析

*in vitro*で再現したMSCからCAFへの分化プロセスをSingle-cell RNA-seqにより解析して、癌細胞との会合を起点に活性化するシグナル伝達系の探索と、その細胞集団を同定できる複数

のマーカー遺伝子の探索を進めた。同定されたバイオマーカーは、マウス膵癌モデルとヒトの膵管癌組織の間質における発現探索を行った。

#### 4. 研究成果

##### (1) 骨髄キメラを用いた検討の結果

Tomato-RFP マウスの骨髄を膵癌発症マウスへ移植して骨髄キメラとした後に、DOX を投与して発がんさせて解析したところ、3~5 日目の早期膵管癌の発生に伴い、Tomato-RFP 陽性の細胞が癌組織へ浸潤していた。Tomato-RFP 陽性細胞は、発癌していない領域(膵小葉や膵管)へは浸潤しておらず、また DOX の投与により異型が強くなった膵上皮内腫瘍性病変(PanIN)には早期膵管癌よりもはるかに少ないTomato-RFP 陽性細胞の浸潤を認めた。同様に、*Kras*<sup>G12D</sup>のみを膵臓に発現させたマウスで作製した骨髄キメラは、DOX の投与に関わらず、少数の Tomato-RFP 陽性細胞の浸潤を PanIN の領域に認めるのみであった。Tomato-RFP 陽性でがん組織へ浸潤して desmoplasia を形成していた細胞は、SMA に陽性かつ Col1A2 や Col3A1 に陽性であったことから、骨髄由来の細胞が CAF へと変化してコラーゲン線維の豊富な腫瘍間質を形成したと判断している(図1)。

##### (2) インビトロでの検討の結果

同マウスモデルより樹立した膵管癌細胞株の解析を通じて、TGF シグナルが活性化することで Tube Forming Growth の形態になるのに対し、TGF シグナルの活性化を抑制すると Sphere Forming Growth の形態へと変化することを見出して報告した(Yamaguchi T & Ikehara Y et al Scientific reports 2019)。次に、GFP を発現する骨髄由来の MSC と同マウスモデルより樹立した膵管癌細胞株を混合し、三次元培養で増殖する条件を最適化し、オルガノイドにとりつく MSC が CAF へと変化することを見出した(図2)。

##### (3) 1 細胞レベルでの遺伝子発現解析と組織病理学的解析の結果

三次元培養法で骨髄由来の MSC が CAF へと変化する過程を再現できたので、Single-cell RNA-seq 解析を行って癌細胞と会合して分化してくる MSC の系譜を解析した。これらの細胞は SMA と Col1a2 を発現するようになるが、Col3a1 は主に幹細胞性細胞に誘導されることを見出している(図3)。

##### (4) 総括

従来の研究は、膵組織に存在する線維芽細胞から CAF への変化に限定された理解の深化であったのに対し、本研究は骨髄由来の細胞が CAF になって豊富なコラーゲン線維を産生することを *in vitro* および *in vivo* のモデルで証明している。その結果、腫瘍間質の CAF は膵組織に常在する線維芽細胞から形成されると考えられてきたこととは異なり、骨髄由来の細胞が膵癌組織へ動員されていることが確実になったのである。

本研究の開始以降、腫瘍間質を構成する複数種類の CAF が同定されてその多様性が明らかになり、特定の CAF の広がりや膵管癌患者の予後不良との関連性が明確にされてきた(Ogawa Y, Clin. Cancer Res. 2020, Enomoto A, Cancer Sci. 2019, Hutton C, Cancer Cell 2021)。しかし、いずれの研究においても、CAF は膵組織に常在する線維芽細胞から変化したとの考察であ

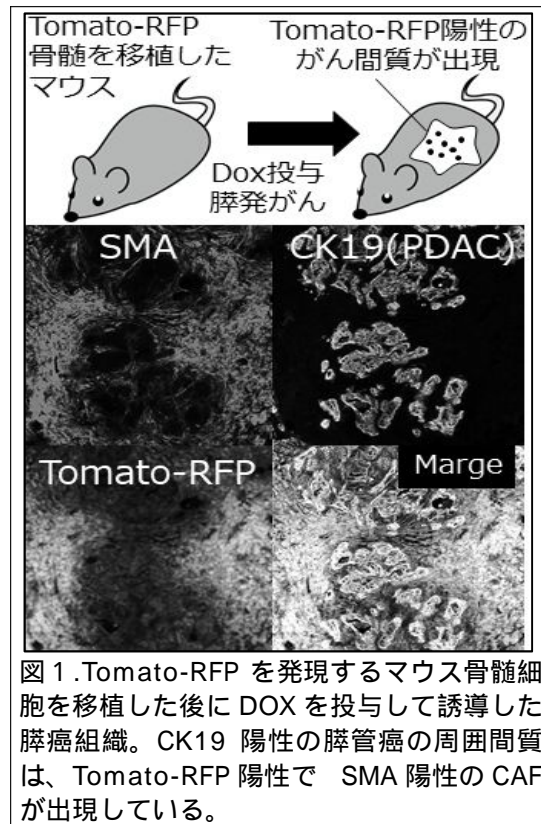


図1. Tomato-RFP を発現するマウス骨髄細胞を移植した後に DOX を投与して誘導した膵癌組織。CK19 陽性の膵管癌の周囲間質は、Tomato-RFP 陽性で SMA 陽性の CAF が出現している。

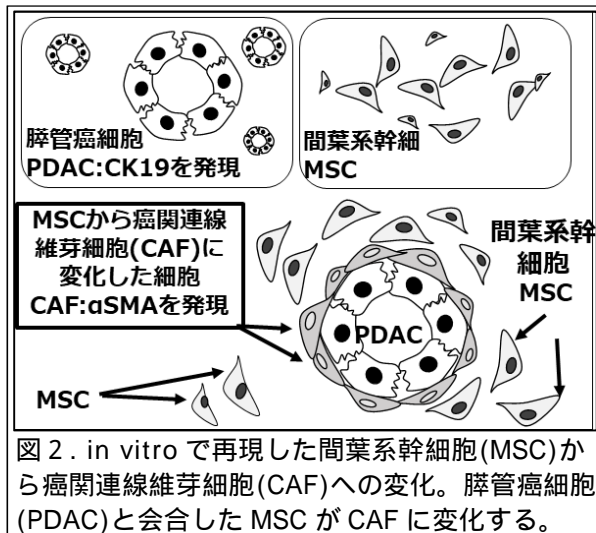


図2. *in vitro* で再現した間葉系幹細胞(MSC)から癌関連線維芽細胞(CAF)への変化。膵管癌細胞(PDAC)と会合したMSCがCAFに変化する。

った。対して本研究は、骨髄に由来する間葉系幹細胞のCAF分化をインビトロの実験で再現し、1細胞レベルでの遺伝子発現解析を行うことで、骨髄由来CAFに特徴的なバイオマーカーとシグナル経路の活性化を同定できている。さらに見出したCAFマーカーは、ヒト膵癌の間質に広く発現していることも確認できたので、骨髄由来のCAFを対象とする、新しい分子標的治療の実現へと向かう大きな一歩を踏み出したと結論する。

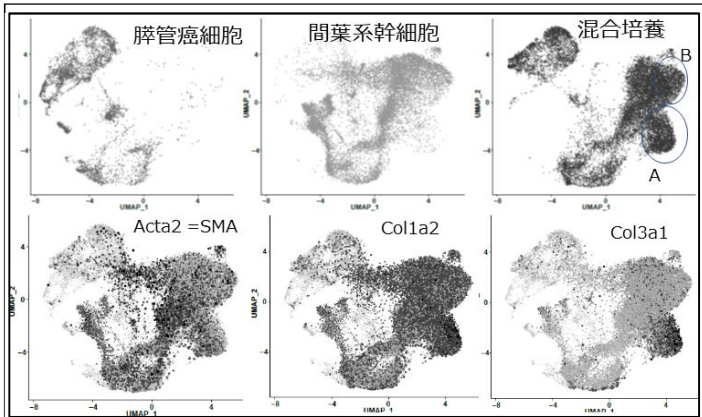


図 3.膵管癌細胞、間葉系幹細胞、混合培養を対象としたscRNAseq解析の結果で、混合培養のCAFには(A)後幹細胞性CAF、(B)には炎症性CAFの出現が確認される。下段は混合培養の *Acta2*, *Col1a2*, *Col3a1* 発現。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計23件（うち査読付論文 23件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 16件）

1. 著者名 Wakai K, Azuma K, Iwamura C, Maimaiti M, Mikami K, Yoneda K, Sakamoto S, Ikehara S, Yamaguchi T, Hirahara K, Ichikawa T, Nakayama T, Ikehara Y.	4. 巻 -
2. 論文標題 The new preparation method for paraffin-embedded samples applying scanning electron microscopy revealed characteristic features in asthma-induced mice.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Ogata Hideyuki, Akita Shinsuke, Ikehara Sanae, Azuma Kazuhiko, Yamaguchi Takashi, Maimaiti Maihulan, Maezawa Yoshiro, Kubota Yoshitaka, Yokote Koutaro, Mitsukawa Nobuyuki, Ikehara Yuzuru	4. 巻 13
2. 論文標題 Calcification in Werner syndrome associated with lymphatic vessels aging	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Aging	6. 最初と最後の頁 25717 ~ 25728
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/aging.203789	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 Maimaiti Maihulan, Sakamoto Shinichi, Sugiura Masahiro, Kanesaka Manato, Fujimoto Ayumi, Matsusaka Keisuke, Xu Minhui, Ando Keisuke, Saito Shinpei, Wakai Ken, Imamura Yusuke, Nakayama Keiichi, Kanai Yoshikatsu, Kaneda Atsushi, Ikehara Yuzuru, Ikeda Jun-Ichiro, Anzai Naohiko, Ichikawa Tomohiko	4. 巻 11
2. 論文標題 The heavy chain of 4F2 antigen promote prostate cancer progression via SKP-2	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	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) 10.1038/s41598-021-90748-9	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 Rii Junryo, Sakamoto Shinichi, Sugiura Masahiro, Kanesaka Manato, Fujimoto Ayumu, Yamada Yasutaka, Maimaiti Maihulan, Ando Keisuke, Wakai Ken, Xu Minhui, Imamura Yusuke, Shindo Norihisa, Hirota Toru, Kaneda Atsushi, Kanai Yoshikatsu, Ikehara Yuzuru, Anzai Naohiko, Ichikawa Tomohiko	4. 巻 112
2. 論文標題 Functional analysis of LAT3 in prostate cancer: Its downstream target and relationship with androgen receptor	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 3871 ~ 3883
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14991	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 Kawashima S, Inozume T, Kawazu M, Ueno T, Nagasaki J, Tanji E, Honobe A, Ohnuma T, Kawamura T, Umeda Y, Nakamura Y, Kawasaki T, Kiniwa Y, Yamasaki O, Fukushima S, Ikehara Y, Mano Hi, Suzuki Y, Nishikawa H, Matsue H, Togashi Y	4. 巻 9
2. 論文標題 TIGIT/CD155 axis mediates resistance to immunotherapy in patients with melanoma with the inflamed tumor microenvironment	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal for ImmunoTherapy of Cancer	6. 最初と最後の頁 e003134 ~ e003134
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/jitc-2021-003134	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 Yamato Masanori, Tamura Yasuhisa, Tanaka Hiromasa, Ishikawa Kenji, Ikehara Yuzuru, Hori Masaru, Kataoka Yosky	4. 巻 14
2. 論文標題 Brain cell proliferation in adult rats after irradiation with nonequilibrium atmospheric pressure plasma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Applied Physics Express	6. 最初と最後の頁 067002 ~ 067002
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.35848/1882-0786/ac03c1	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 Kanesaka Manato, Sakamoto Shinichi, Yamada Yasutaka, Rii Junryo, Maimaiti Maihulan, Sazuka Tomokazu, Imamura Yusuke, Komiya Akira, Akakura Koichiro, Ikehara Yuzuru, Nakatsu Hiroomi, Ichikawa Tomohiko	4. 巻 9
2. 論文標題 Revision of CHARTED and LATITUDE criteria among Japanese de novo metastatic prostate cancer patients	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Prostate International	6. 最初と最後の頁 208 ~ 214
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.pnrl.2021.06.001	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 Sakakita H, Yamada H, Shimizu T, Fujiwara M, Kato S, Kim J, Ikehara S, Shimizu N, Ikehara Y.	4. 巻 54
2. 論文標題 Effects of electric charges on serum protein aggregation induced by a low temperature atmospheric pressure plasma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Phys. D: Appl. Phys	6. 最初と最後の頁 215201
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 Sakakita H, Shimizu T, and Ikehara Y	4. 巻 60
2. 論文標題 Reviews of low-temperature atmospheric pressure plasma for studying hemostasis and international standardization	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Applied Physics	6. 最初と最後の頁 20502
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yokoyama N, Sivakumar T, Ikehara S, Akimoto Y, Yamaguchi T, Wakai K, Ishikawa K, Hori M, Shimizu, T, Sakakita H, Ikehara Y.	4. 巻 60
2. 論文標題 Growth inhibition effect on Trypanosoma brucei gambiense by the oxidative stress supplied from low-temperature plasma at atmospheric pressure	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Applied Physics	6. 最初と最後の頁 20601
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yokota Tetsuo, Nojima Hiroyuki, Kuboki Satoshi, Yoshitomi Hideyuki, Furukawa Katsunori, Takayashiki Tsukasa, Takano Shigetsugu, Ohtsuka Masayuki	4. 巻 259
2. 論文標題 Sphingosine-1-phosphate Receptor-1 Promotes Vascular Invasion and EMT in Hepatocellular Carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Surgical Research	6. 最初と最後の頁 200 ~ 210
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jss.2020.11.044	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 Arata, Furukawa Katsunori, Suzuki Daisuke, Yoshitomi Hideyuki, Takayashiki Tsukasa, Kuboki Satoshi, Miyazaki Masaru, Ohtsuka Masayuki	4. 巻 40
2. 論文標題 Effect of immunonutrition on infectious complications in low skeletal muscle mass patients after pancreaticoduodenectomy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Nutrition	6. 最初と最後の頁 103 ~ 109
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clnu.2020.04.032	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 Shimazaki Reiri, Takano Shigetsugu, Satoh Mamoru, Takada Mamoru, Miyahara Yoji, Sasaki Kosuke, Yoshitomi Hideyuki, Kagawa Shingo, Furukawa Katsunori, Takayashiki Tsukasa, Kuboki Satoshi, Sogawa Kazuyuki, Motohashi Shinichiro, Nomura Fumio, Miyazaki Masaru, Ohtsuka Masayuki	4. 巻 44
2. 論文標題 Complement factor B regulates cellular senescence and is associated with poor prognosis in pancreatic cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cellular Oncology	6. 最初と最後の頁 937 ~ 950
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13402-021-00614-z	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 Sogawa Kazuyuki, Takano Shigetsugu, Ishige Takayuki, Yoshitomi Hideyuki, Kagawa Shingo, Furukawa Katsunori, Takayashiki Tsukasa, Kuboki Satoshi, Nomura Fumio, Ohtsuka Masayuki	4. 巻 16
2. 論文標題 Usefulness of the MALDI-TOF MS technology with membrane filter protocol for the rapid identification of microorganisms in perioperative drainage fluids of hepatobiliary pancreatic surgery	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0246002
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0246002	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 Akita Shinsuke, Yamaji Yoshihisa, Takeuchi Nobuyoshi, Wakai Ken, Azuma Kazuhiko, Nakagawa Ayako, Fujimoto Hiroshi, Sangai Takafumi, Nagashima Takeshi, Mitsukawa Nobuyuki, Ikehara Yuzuru	4. 巻 18
2. 論文標題 Detection of Nonpalpable Tiny Axillary Lymph Nodes Surrounded by Adipose Tissue Using a Near-Infrared Camera	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Lymphatic Research and Biology	6. 最初と最後の頁 455 ~ 463
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/lrb.2019.0022	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 Yamada Hiromasa, Kato Susumu, Shimizu Tetsuji, Fujiwara Masanori, Fujiwara Yutaka, Kim Jaeho, Ikehara Sanae, Shimizu Nobuyuki, Ikehara Yuzuru, Sakakita Hajime	4. 巻 27
2. 論文標題 Striation phenomena in a low temperature atmospheric pressure neon plasma jet by optical emission spectroscopy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Physics of Plasmas	6. 最初と最後の頁 022107 ~ 022107
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1063/1.5124122	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 Maimaiti Maihulan, Sakamoto Shinichi, Yamada Yasutaka, Sugiura Masahiro, Rii Junryo, Takeuchi Nobuyoshi, Imamura Yusuke, Furihata Tomomi, Ando Keisuke, Higuchi Kosuke, Xu Minhui, Sazuka Tomokazu, Nakamura Kazuyoshi, Kaneda Atsushi, Kanai Yoshikatsu, Kyprianou Natasha, Ikehara Yuzuru, Anzai Naohiko, Ichikawa Tomohiko	4. 巻 10
2. 論文標題 Expression of L-type amino acid transporter 1 as a molecular target for prognostic and therapeutic indicators in bladder carcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	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) 10.1038/s41598-020-58136-x	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 Pecori Federico, Akimoto Yoshihiro, Hanamatsu Hisatoshi, Furukawa Jun-ichi, Shinohara Yasuro, Ikehara Yuzuru, Nishihara Shoko	4. 巻 133
2. 論文標題 Mucin-type O-glycosylation controls pluripotency in mouse embryonic stem cells via Wnt receptor endocytosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Cell Science	6. 最初と最後の頁 245845 ~ 245845
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/jcs.245845	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 Shimizu Tetsuji, Yamada Hiromasa, Fujiwara Masanori, Kato Susumu, Ikehara Yuzuru, Sakakita Hajime	4. 巻 10
2. 論文標題 Dynamics of flow in albumin solution treated by low-temperature atmospheric pressure helium plasma jet	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 AIP Advances	6. 最初と最後の頁 125216 ~ 125216
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1063/5.0033307	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 ITO YUKAKO, INOUE ERIKO, MATSUI YUKI, KOBUCHI SHINJI, MOYAMA CHIAMI, AMAGASE KIKUKO, YOSHIMURA MAYUMI, IKEHARA YUZURU, NAKATA SUSUMU, NAKANISHI HAYAO	4. 巻 40
2. 論文標題 Cytology-based Detection of Circulating Tumour Cells in Human Pancreatic Cancer Xenograft Models With KRAS Mutation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 6781 ~ 6789
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancer.14701	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 Nagino M, Hirano S, Yoshitomi H, Aoki T, Uesaka K, Unno M, Ebata T, Konishi M, Sano K, Shimada K, Shimizu H, Higuchi R, Wakai T, Isayama H, Okusaka T, Tsuyuguchi T, Hirooka Y, Furuse J, Maguchi H, Suzuki K, Yamazaki H, Kijima Hi, Yanagisawa A, Yoshida M, Yokoyama Y, Mizuno T, Endo I	4. 巻 28
2. 論文標題 Clinical practice guidelines for the management of biliary tract cancers 2019: The 3rd English edition	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences	6. 最初と最後の頁 26 ~ 54
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jhbp.870	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 Yamaguchi T, Ikehara S, Akimoto Y, Nakanishi H, Kume M, Yamamoto K, Ohara O, Ikehara Y	4. 巻 9
2. 論文標題 TGF- signaling promotes tube-structure-forming growth in pancreatic duct adenocarcinoma.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 11247
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-47101-y	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 Miyamoto K, Ikehara Y.	4. 巻 16
2. 論文標題 A measurement method for determining the correlation between the amount of haemolysis and the electric current in low-temperature plasma treatment.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Plasma Processes and Polymers	6. 最初と最後の頁 1-6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ppap.201800142	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 -

〔学会発表〕 計8件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 池原 謙
2. 発表標題 病理工学研究 新しい低侵襲手術を実現するための羅針盤
3. 学会等名 第27回日本形成外科手術手技学会
4. 発表年 2021年 ~ 2022年

1. 発表者名 吉富秀幸, 野呂拓史, 立岡哲平, 高田武蔵, 浦橋泰然, 石堂博敬, 奥山隆, 竹下恵美子, 三ツ井崇司, 大矢雅敏
2. 発表標題 Robot assisted distal pancreatectomy for IPMN
3. 学会等名 第76回日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 Ikehara Y, Yamaguchi T, Ikehara S, Hashimoto M, Kusano T, Azuma K
2. 発表標題 Development of a new mouse model and imaging sensor technology to elucidate the emergence of pancreatic duct carcinoma
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 池原 謙
2. 発表標題 プラズマによる帯電調整による血清タンパク質の分散安定性制御
3. 学会等名 第36回 プラズマ・核融合学会 年会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 S. Ikehara, Y. Akimoto, T. Yamaguchi, H. Sakakita, M. Hori, and Y. Ikehara
2. 発表標題 Modulation of dispersion stability for serum albumin by through the plasma treatment
3. 学会等名 第29回日本MRS年次大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuzuru Ikehara, Takashi Yamaguchi, Sanae Ikehara, Kazuhiko Azuma
2. 発表標題 Detection of glycosylations by lectins histochemistry, immunohistochemistry and the electron microscope Symposium : Histochemistry in glycopathology and glycobiology
3. 学会等名 第60回日本組織細胞化学会総会・学術集会/The 13th Japan-China Joint Seminar on Histochemistry and Cytochemistry (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Y. Ikehara, S. Ikehara, K. Miyamoto, H. Sakita, K. Wakai, N. Takeuchi, T. Yamaguchi
2. 発表標題 Low-temperature plasma treatment is a new tissue processing technology - Plasma-induced blood coagulation limits the excessive host responses-
3. 学会等名 24th International Symposium on Plasma Chemistry (ISPC24) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 池原 謙
2. 発表標題 糖鎖情報解析が拓く、Pathogenesis と Disease Progression の理解
3. 学会等名 第108回日本病理学会総会
4. 発表年 2019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	吉富 秀幸  (Yoshitomi Hideyuki)  (60375631)	獨協医科大学・医学部・教授    (32203)	

6. 研究組織（つづき）

	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	山口 高志  (Yamaguchi Takashi)  (60626563)	千葉大学・大学院医学研究院・講師     (12501)	

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