

令和 4 年 6 月 20 日現在

機関番号：82713

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K09181

研究課題名(和文) 膵癌微小環境におけるTGF シグナリングの制御と腫瘍免疫との関連

研究課題名(英文) Discovering tumor microenvironment of pancreatic cancer

研究代表者

廣島 幸彦 (Hiroshima, Yukihiro)

地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈川県立がんセンター(臨床研究所)・臨床研究所・部長

研究者番号：60718021

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：切除検体を用いた膵癌間質のプロテオーム解析から同定した膵癌間質発現変動蛋白と公共データベースから同定した膵癌細胞の発現変動遺伝子を用いてインタラクトーム解析を実施し、8つの重要な相互作用を同定した。そのうちFN1/ITGA3は、臨床検体を用いた裏付け実験で、組織における発現が独立した予後不良因子として選択された。

膵癌PDXの遺伝子発現データから移植片由来(癌細胞)のリードを分離した。早期再発例と晩期再発例の2群間の発現変動遺伝子群のうちNFATに着目し、NFATc2,5の発現を免疫組織化学で検討した結果、NFATc2/NFAT5共発現がOSに関する独立した予後不良因子であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

膵癌では癌の微小環境(TME)の増生が顕著であり、TMEの構造は癌細胞によって積極的に構築され、様々な側面から癌の進展(増殖、生存、浸潤、転移)を促進させていることが知られており、癌細胞とTMEとの相互作用は癌治療の新たな標的として注目を集めている。

本研究では、膵癌間質組織のマイクロダイセクション検体のプロテオーム解析データやPDXの解析データを使用し、癌細胞とTMEの発現分子を別々に検討し、インタラクトーム解析(独自の相互作用データベースに照会すること)により、真に標的とすべきシグナル伝達経路、相互作用が同定され、膵癌の新規治療薬の開発に重要な知見が得られたと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Cancer-stromal interactions have been recognized as important targets for cancer therapy. Here we studied 14 resected pancreatic cancer specimens (PDAC: 8, IPMA:6). Shotgun proteomics of the stromal lesion was performed, and identified 102 differentially expressed proteins in pancreatic cancer stroma. Next, we identified 1435 genes which were differentially expressed in pancreatic cancer cells, using TCGA and GTEx database. We applied these datasets to our in-house ligand-receptor database. Finally, we identified 8 key cancer-stromal-interaction targets for PDAC patients.

We studied 4 PDXs established from PDAC patients (2 had early recurrences and 2 had late recurrences). Only reads unambiguously classified as human were labeled "human" and used for further analyses. Next, we detected 28 DEGs, and "NFAT signaling cascade" was significantly enriched among the DEGs. Finally, we found that NFATc2/NFAT5 co-expression were independent prognostic factors for OS.

研究分野：消化器外科、がんゲノム、がん薬物療法

キーワード：膵癌 微小環境 PDX オルガノイド 遺伝子発現 SMAD4

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 癌の微小環境 (Tumor microenvironment; TME) には CAF (cancer associated fibroblast) や TAM (Tumor associated macrophage) と称される活性化された線維芽細胞やマクロファージなどが存在し、癌の進展を多面的に促進させ、癌治療の新たな標的として注目を集めている (Bardeesy N et al.: Nature Rev.Cancer, 2, 897, 2002)。TME の増生に重要な働きをしているのが Transforming growth factor-beta (TGFβ) である。TGF-β は SMAD4 を介して上皮細胞の増殖を抑制している一方、癌組織において高発現し、TME を構築、癌の進展を促進させ、予後を増悪させている (Friess et al.: Gastroenterology, 105, 1846, 1993)。膵癌患者では約 50% で SMAD4 が完全欠失、約 90% で不活化しており (Hahn et al.: Science, 271, 350, 1996)、SMAD を介さない TGFβ signaling が活性化し、癌の増殖や上皮間葉移行 (EMT) の誘導による転移の促進、また CAF、腫瘍血管の増生や TAM などを経した腫瘍内免疫機構の抑制など、多方面でがんの進展が促進されている (Iacobuzio et al.: J Clin Oncol, 27, 1806, 2009, Yingling, et al.: Nat Rev Drug Discov, 3(12), 1011, 2004)。

(2) これまで申請者は、膵癌微小環境を構築するマスター制御因子を同定するため、膵癌組織から間質のみを LMD (Laser captured microdissection) を用いて分離し、間質に発現する蛋白を網羅的に解析 (LC FT-LTQ MS) し、1961 種類の蛋白質を同定した。次に慢性膵炎症例と比較し、膵癌間質で有意に発現上昇のあった 172 分子を抽出し、Gene Ontology 解析を施行したところ、"Extracellular matrix (organization)", "Immune response" に関連する GO に enrich していた。また、SMAD4 欠失型と野生型の膵癌間質における発現蛋白を比較し、欠失型で有意に発現上昇していた 11 分子を抽出して同様に GO 解析をしたところ、ほぼ "Immune response" に関連する GO に enrich していた。これらの結果から、膵癌の中でも特に悪性度の高い、TGF signaling 活性状態の SMAD4 欠失型膵癌では、癌微小環境における "Immune response" に関連する蛋白群の発現変化が顕著であり、TGF signaling が腫瘍内免疫機構に深く関与していることが示唆された。さらに、上記 172 分子と 11 分子で Overlap した蛋白を抽出すると Proteasome subunit beta type-1 (PSMB1) と HLA class I histocompatibility antigen, B-2 microglobulin (HLA-B) の 2 分子が同定された (未発表データ)。この解析結果を受け、SMAD4 欠失型の膵癌切除検体における PSMB1 の発現を免疫染色にて検証したところ、PSMB1 は膵癌細胞だけでなく、間質の線維芽細胞やマクロファージなどの免疫細胞にも強く発現していることを発見した。

2. 研究の目的

申請者は、膵癌切除検体から LMD を用いて間質部分のみをサンプリングし、TME における発現蛋白を網羅的に解析し、「TGF signaling が活性化した SMAD4 欠失型膵癌の間質では "Immune response" に関連する GO に enrich した蛋白群が発現上昇している」ことを発見し、さらに膵炎間質の解析結果との Overlap から PSMB1 という非常に有望な標的蛋白を同定した。本研究の目的は、膵癌の TGF signaling による免疫逃避機構を解明し、TGF signaling を標的とした新規治療薬の開発や既存の TGF 阻害薬、Proteasome 阻害薬、免疫チェックポイント阻害薬などの膵癌治療への応用の可能性を追求することであったが、Covid19 パンデミックの社会情勢の影響により、動物施設の使用禁止、制限などがあり、動物実験の研究計画を見直し、膵癌臨床検体を用いた癌細胞と間質細胞の相互作用 (インタラクトーム) 解析により新規標的分子を探索することを新たな目的とした。

3. 研究の方法

(1) 膵癌間質のプロテオーム解析結果を用いた癌-間質相互作用 (インタラクトーム) 解析
膵腫瘍 (IPMA と腺癌) の外科的切除検体から間質領域のみを Laser captured Micro-Dissection (LMD) を行い、分離収集する。

分離収集した膵腫瘍間質組織から蛋白を抽出し、プロテオーム解析 (LC-MS/MS ; UltiMate 3000 LC system, LTQ Orbitrap Velos) を実施する。

プロテオーム解析の結果、膵腺癌で発現変動している蛋白質 (Differentially expressed proteins :DEP) を同定する。

公共データベース (TCGA, GTEx) のデータを用い、膵癌細胞の発現変動遺伝子 (Differentially expressed genes :DEG) を同定する。

KEGG を改変した相互作用データベースに、 から同定した DEP, DEG を照会し、治療標的となりうる相互作用候補を同定する。

上記解析で同定された腫瘍増悪に関連する相互作用候補分子の発現と臨床プロファイルとの関連を検証するために、既存の検体を用いて後方視的に検討する。

- (2) 膵癌 PDX サンプルを用いた癌-間質相互作用 (インタラクトーム) 解析
 外科的切除により得られた各種固形腫瘍の組織を免疫不全マウスの皮下に移植・継代し、Patient derived xenograft (PDX) を樹立する。

樹立した PDX から Total RNA を抽出 (RNeasy mini kit plus, Qiagen) し、messenger RNA 用ライブラリーを作成し、シーケンスを実施する (HiSeq 4000, Illumina)。

シーケンスに得られた混在したリードを BBSplit (<https://sourceforge.net/projects/bbmap/>) を用いて、宿主由来 (TME) リードと移植片由来 (癌細胞) のリードに分離し、各々のカウントデータを作成する。

PDX を早期再発 (Adj 中再発) 群、晚期再発 (Adj 後再発) 群に分類し、2 群間で発現変動している (A) 癌細胞発現遺伝子、(B) TME 発現遺伝子を同定する。

上記で得られた (A) と (B) を KEGG を改変した相互作用データベースに照会し、治療標的となりうる相互作用を同定する。

上記解析で同定された腫瘍増悪に関連する分子群の発現と臨床プロファイルとの関連を検証するために、既存の検体を用いて後方視的に検討する。

4. 研究成果

- (1) 膵癌間質のプロテオーム解析結果を用いた癌-間質相互作用 (インタラクトーム) 解析

膵臓の切除検体 (腺癌: 8 例、IPMA: 6 例) から間質のみを LMD (Laser captured microdissection) を用いて分離し、間質に発現するタンパク質を網羅的に解析 (LC FT-LTQ MS) した (1961 種類の蛋白質を同定)。膵癌間質と IPMA 間質に発現しているタンパク質を比較し、膵癌間質において有意に発現変動しているタンパク質を 102 種類同定した (R package: edgeR)。次に、

Ligand	Receptor	Direction	Possible relevance for cancer-stroma interactions
TNC	ITGA5	S-C	TNC interacts with ITGA5 to promote epidermal growth factor receptor phosphorylation and growth. Interference of TNC with syndecan-4 binding to fibronectin blocks cell adhesion and stimulates tumor cell proliferation.
THBS1	ITGB3	S-C	THBS1 is secreted by malignant glioma cells and interacts with ITGA3 and ITGA3B1 to promote migration. Cooperation between THBS1 and ITGA3B1 to promote melanoma cell spreading.
FN1	ITGB1	S-C	Elevation of miR-9-3p suppresses the proliferation and metastases of nasopharyngeal carcinoma via downregulating FN1, ITGB1 and inhibiting the EMT process. FN1 plays a role in the development of cisplatin resistance in non-small cell lung cancer, possibly by modulation of β -catenin signaling through interaction with ITGB1.
FN1	ITGB3	S-C	FN1 and ITGB3 are coordinated with CTHRC1 and promote migration of melanoma cells.
FN1	ITGB6	S-C	Promotes breast cancer invasion.
FN1	ITGB7	S-C	Not reported
FN1	ITGA3	S-C	Not reported
FN1	ITGA5	S-C	Rigid collagen fibrils potentiate PI3K activation to promote malignancy and consistent up-regulation of $\alpha 5 \beta 1$ integrin and FN in many tumors and their correlation with cancer aggression.

図 1 Gene enrichment 解析

公共データベース (The Cancer Genome Atlas database: TCGA, The Genotype-Tissue Expression database: GTEx) から膵癌 (n=169) と正常膵 (n=197) の遺伝子発現データを取得し、膵癌において有意に発現変動している遺伝子を 4131 種類同定した。膵癌細胞に発現している遺伝子に絞るため、膵癌細胞株に発現している遺伝子リストに照会し、1435 遺伝子にまで絞り込んだ。上記の膵癌間質の発現変動分子: 102 種類と膵癌細胞の発現変動分子: 1435 種類を独自に構築した癌-間質相互作用データベース (KEGG のリガンド受容体データベースをキュレーションし改変したもの) に照会し、8 つの重要な相互作用を同定した (図 1)。

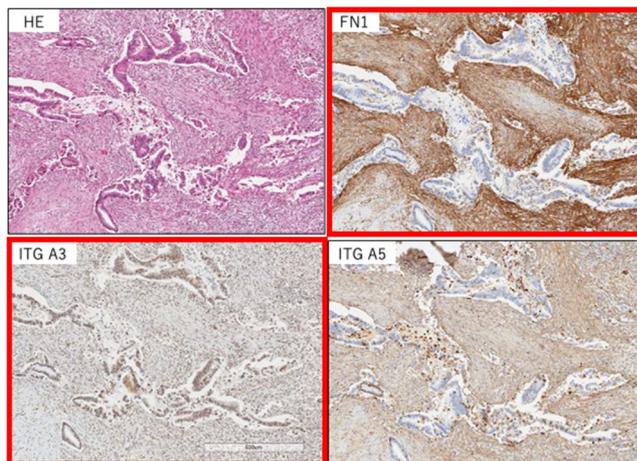


図 2 膵癌組織の免疫組織化学 (FN1, ITGA3, ITGA5)

TCGA のデータを用い、上記 8 つの相互作用に関連する遺伝子の発現と予後との関係を検討すると、FN1/ITGA3 と FN1/ITGA5 において有意に予後との関係を認めた。さらに、膵癌の切除検体から作成した tissue microarrays (TMAs; n=271) を用いて、膵癌間質における FN1 の発現と膵癌細胞における ITGA3, ITGA5 の発現を検討したところ、ITGA3 のみ膵癌細胞における発現が確認され (図 2)、膵癌間質における FN1 の発現と膵癌細胞における ITGA3 の発現が独立した予後不良因子として選択された (図 3)。

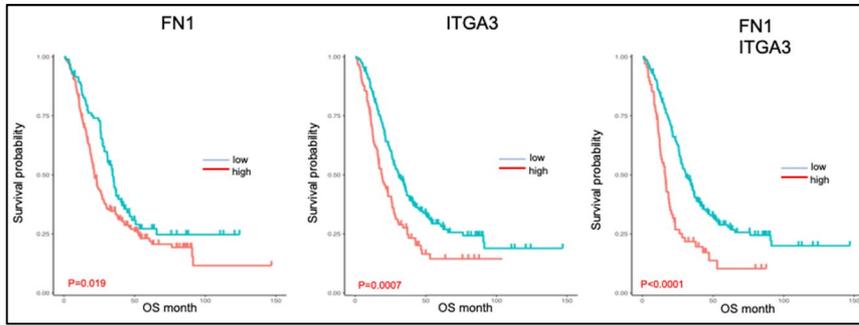


図3 相互作用分子 (FN1, ITGA3) の発現と予後

(2) 膵癌 PDX サンプルを用いた癌-間質相互作用 (インタラクトーム) 解析

樹立済の膵癌 PDX 7 系統から早期再発群 (術後補助化学療法実施中に再発): 2 系統、晚期再発群 (術後補助化学療法完遂したが 1 年以内再発): 2 系統を選出し、RNAseq を実施した。シーケンシングデータを BBSplit を用いて (A) がん細胞リードと (B) TME リードに分離し、各々の遺伝子発現カウントデータを作成した。

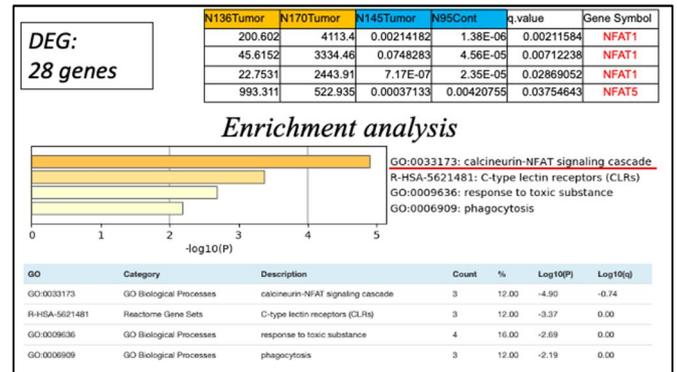


図4 早期再発群の発現変動遺伝子

(A) について癌細胞発現遺伝子の中で早期発現群について発現変動遺伝子を 28 遺伝子抽出し、このうち NFAT family (NFATC2, NFAT5) に着目した (図 4)。TCGA の膵癌データベースを用いて、NFAT family 全 5 種類の発現量の中央値をカットオフとして高発現群と低発現群で層別化して生存曲線を描き、予後との相関について検討したところ、NFAT5 高発現群で有意に予後不良であることを見出した (図 5)。

当センターの病理組織検体 165 例を用いて NFAT1 および NFAT5 に対して膵癌組織の免疫染色でバリデーションを行ったところ、膵癌細胞の細胞質に局在を認め、症例によって発現量に差を認めた。発現量の差を Grade0-3 の 4 段階で評価し、Grade0-1 を negative、Grade2-3 を positive としたところ、NFAT1 は 53 例 (32.1%)、NFAT5 は 104 例 (63.0%) で positive であった。また、NFAT1、NFAT5 のいずれも positive であるものは 43 例 (26.1%) であった (図 6)。これらに関して、臨床病理学的因子 (Age, Gender, Tumor size, Histological type, Depth of invasion, Lymph node metastasis, Lymphatic invasion, Venous invasion, Intrapancreatic neural invasion, Stage, Curability, Adjuvant therapy, Recurrence) との関連に関して検討を行った。NFAT1 に関しては各因子との関連は認めず、NFAT5 に関しては Venous invasion のみ有意差を認めた (p=0.0473)。NFATC2/NFAT5 co-expression に関しても有意差を認めなかった。続いて、生存に関する検討を行った。Recurrence free survival (RFS) についての Kaplan-Meier を描くと、NFAT1 expression、NFAT5 expression それぞれにおいては予後に有意差がみられなかったが、NFAT1/NFAT5 co-expression では有意に予後が不良であった (生存期間中央値 5.57months vs 12.61months, P-value 0.023)。Overall survival (OS) についての Kaplan-Meier を描くと、NFAT1 expression、NFAT5 expression それぞれにおいては予後に有意差がみられなかったが、NFAT1/NFAT5 co-expression でも有意に予後が不良であった (生存期間中央値 15.54months vs 26.61months, P-value 0.00638)。Post recurrence survival (PRS) についても Kaplan-Meier を描くと、NFAT1 expression、NFAT5 expression それぞれにおいて予後に有意差がみられなかったが、NFAT1/NFAT5 co-expression では有意に予後が不良であった (生存期間中央値 6.11months vs 10.67months, P-value 0.00115) (図 7)。更に、生存に関する単変量、多変量解析を行った。RFS に関しては、多変量解析にて Lymphatic invasion、Curability と NFAT1/NFAT5 co-expression が独立した予後不良因子であった (P-value 0.00268, 0.0097, 0.0328)、OS に関

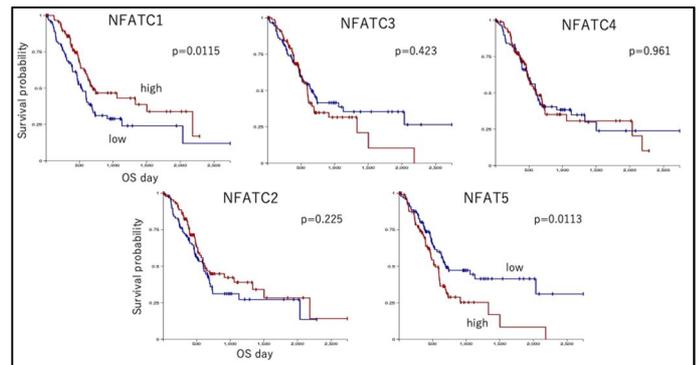


図5 NFAT family の発現と予後 (TCGA)

したところ、NFAT1 は 53 例 (32.1%)、NFAT5 は 104 例 (63.0%) で positive であった。また、NFAT1、NFAT5 のいずれも positive であるものは 43 例 (26.1%) であった (図 6)。これらに関して、臨床病理学的因子 (Age, Gender, Tumor size, Histological type, Depth of invasion, Lymph node metastasis, Lymphatic invasion, Venous invasion, Intrapancreatic neural invasion, Stage, Curability, Adjuvant therapy, Recurrence) との関連に関して検討を行った。NFAT1 に関しては各因子との関連は認めず、NFAT5 に関しては Venous invasion のみ有意差を認めた (p=0.0473)。NFATC2/NFAT5 co-expression に関しても有意差を認めなかった。続いて、生存に関する検討を行った。Recurrence free survival (RFS) についての Kaplan-Meier を描くと、NFAT1 expression、NFAT5 expression それぞれにおいては予後に有意差がみられなかったが、NFAT1/NFAT5 co-expression では有意に予後が不良であった (生存期間中央値 5.57months vs 12.61months, P-value 0.023)。Overall survival (OS) についての Kaplan-Meier を描くと、NFAT1 expression、NFAT5 expression それぞれにおいては予後に有意差がみられなかったが、NFAT1/NFAT5 co-expression でも有意に予後が不良であった (生存期間中央値 15.54months vs 26.61months, P-value 0.00638)。Post recurrence survival (PRS) についても Kaplan-Meier を描くと、NFAT1 expression、NFAT5 expression それぞれにおいて予後に有意差がみられなかったが、NFAT1/NFAT5 co-expression では有意に予後が不良であった (生存期間中央値 6.11months vs 10.67months, P-value 0.00115) (図 7)。更に、生存に関する単変量、多変量解析を行った。RFS に関しては、多変量解析にて Lymphatic invasion、Curability と NFAT1/NFAT5 co-expression が独立した予後不良因子であった (P-value 0.00268, 0.0097, 0.0328)、OS に関

したところ、NFAT1 は 53 例 (32.1%)、NFAT5 は 104 例 (63.0%) で positive であった。また、NFAT1、NFAT5 のいずれも positive であるものは 43 例 (26.1%) であった (図 6)。これらに関して、臨床病理学的因子 (Age, Gender, Tumor size, Histological type, Depth of invasion, Lymph node metastasis, Lymphatic invasion, Venous invasion, Intrapancreatic neural invasion, Stage, Curability, Adjuvant therapy, Recurrence) との関連に関して検討を行った。NFAT1 に関しては各因子との関連は認めず、NFAT5 に関しては Venous invasion のみ有意差を認めた (p=0.0473)。NFATC2/NFAT5 co-expression に関しても有意差を認めなかった。続いて、生存に関する検討を行った。Recurrence free survival (RFS) についての Kaplan-Meier を描くと、NFAT1 expression、NFAT5 expression それぞれにおいては予後に有意差がみられなかったが、NFAT1/NFAT5 co-expression では有意に予後が不良であった (生存期間中央値 5.57months vs 12.61months, P-value 0.023)。Overall survival (OS) についての Kaplan-Meier を描くと、NFAT1 expression、NFAT5 expression それぞれにおいては予後に有意差がみられなかったが、NFAT1/NFAT5 co-expression でも有意に予後が不良であった (生存期間中央値 15.54months vs 26.61months, P-value 0.00638)。Post recurrence survival (PRS) についても Kaplan-Meier を描くと、NFAT1 expression、NFAT5 expression それぞれにおいて予後に有意差がみられなかったが、NFAT1/NFAT5 co-expression では有意に予後が不良であった (生存期間中央値 6.11months vs 10.67months, P-value 0.00115) (図 7)。更に、生存に関する単変量、多変量解析を行った。RFS に関しては、多変量解析にて Lymphatic invasion、Curability と NFAT1/NFAT5 co-expression が独立した予後不良因子であった (P-value 0.00268, 0.0097, 0.0328)、OS に関

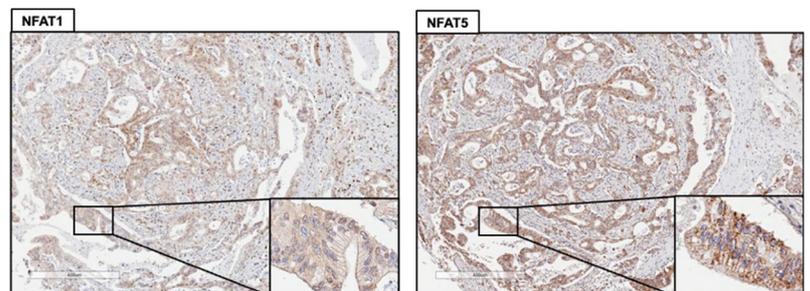


図6 膵癌組織における NFAT family の発現

したところ、NFAT1 は 53 例 (32.1%)、NFAT5 は 104 例 (63.0%) で positive であった。また、NFAT1、NFAT5 のいずれも positive であるものは 43 例 (26.1%) であった (図 6)。これらに関して、臨床病理学的因子 (Age, Gender, Tumor size, Histological type, Depth of invasion, Lymph node metastasis, Lymphatic invasion, Venous invasion, Intrapancreatic neural invasion, Stage, Curability, Adjuvant therapy, Recurrence) との関連に関して検討を行った。NFAT1 に関しては各因子との関連は認めず、NFAT5 に関しては Venous invasion のみ有意差を認めた (p=0.0473)。NFATC2/NFAT5 co-expression に関しても有意差を認めなかった。続いて、生存に関する検討を行った。Recurrence free survival (RFS) についての Kaplan-Meier を描くと、NFAT1 expression、NFAT5 expression それぞれにおいては予後に有意差がみられなかったが、NFAT1/NFAT5 co-expression では有意に予後が不良であった (生存期間中央値 5.57months vs 12.61months, P-value 0.023)。Overall survival (OS) についての Kaplan-Meier を描くと、NFAT1 expression、NFAT5 expression それぞれにおいては予後に有意差がみられなかったが、NFAT1/NFAT5 co-expression でも有意に予後が不良であった (生存期間中央値 15.54months vs 26.61months, P-value 0.00638)。Post recurrence survival (PRS) についても Kaplan-Meier を描くと、NFAT1 expression、NFAT5 expression それぞれにおいて予後に有意差がみられなかったが、NFAT1/NFAT5 co-expression では有意に予後が不良であった (生存期間中央値 6.11months vs 10.67months, P-value 0.00115) (図 7)。更に、生存に関する単変量、多変量解析を行った。RFS に関しては、多変量解析にて Lymphatic invasion、Curability と NFAT1/NFAT5 co-expression が独立した予後不良因子であった (P-value 0.00268, 0.0097, 0.0328)、OS に関

しては、多変量解析にて Lymphatic invasion、Curability、Adjuvant therapy と NFAT1/NFAT5 co-expression が独立した予後不良因子であった (P-value 0.00173, 0.00699, 0.0412, 0.00435)。PRS に関しては、多変量解析にて Adjuvant therapy と NFAT1/NFAT5 co-expression が独立した予後不良因子であった (P-value 0.0324, 0.00137)。

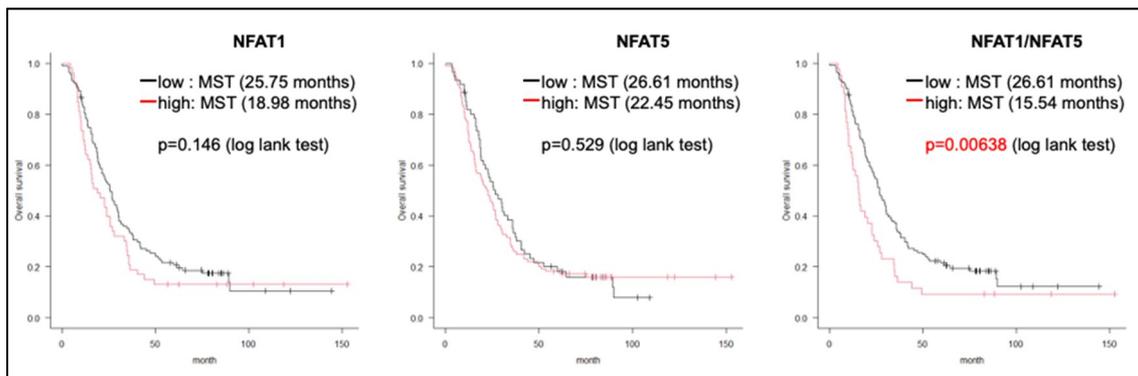


図7 NFAT family の発現と予後 (自施設免疫組織化学)

(B) TME 発現遺伝子に関して、早期/晩期再発群で有意に発現変動している 131 遺伝子 (FDR>0.1) を同定し、その中から早期再発群で 2 倍以上発現上昇している 57 遺伝子を抽出した。この 57 遺伝子について、Gene enrichment 解析を行った結果、regulation of cell adhesion (細胞接着の制御) の GO term に 5 番目にエンリッチしていた (図 8)。細胞接着は癌の浸潤、転移に深く関与することが知られているため、本研究では regulation of cell adhesion の GO term に属する 10 種類の発現変動遺伝子について当センターの病理組織検体を用いて、免疫組織化学で蛋白レベルでの発現上昇と予後を含めた臨床病理学的因子との関連を検討する。さらに KEGG などの相互作用データベースに照会することで治療標的となりうる相互作用を同定し、こちらについても臨床検体を用いて臨床病理学的因子との関連を検討する。

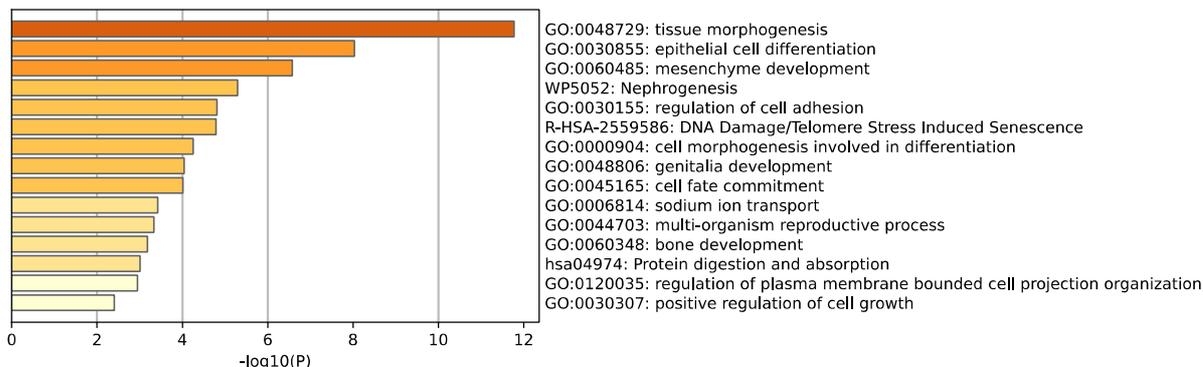


図8 Enrichment 解析 (早期再発群の TMA 発現変動遺伝子群)

5. 主な発表論文等

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

1. 著者名 Hiroshima Yukihiko, Kasajima Rika, Kimura Yayoi, Komura Daisuke, Ishikawa Shumpei, Ichikawa Yasushi, Bouvet Michael, Yamamoto Naoto, Oshima Takashi, Morinaga Soichiro, Singh Shree Ram, Hoffman Robert M., Endo Itaru, Miyagi Yohei	4. 巻 469
2. 論文標題 Novel targets identified by integrated cancer-stromal interactome analysis of pancreatic adenocarcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Letters	6. 最初と最後の頁 217 ~ 227
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.canlet.2019.10.031	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4件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 上岡祐人, 廣島幸彦, 河原慎之輔, 村川正明, 山本直人, 玉川洋, 大島貴, 宮城洋平, 利野靖, 森永聡一郎
2. 発表標題 膵癌における予後不良因子としてのNFAT familyの検討
3. 学会等名 第122回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yuto Kamioka, Yukihiko Hiroshima, Shinnosuke Kawahara, Masaaki Murakawa, Naoto Yamamoto, Hiroshi Tamagawa, Takashi Oshima, Yohei Miyagi, Yasushi Rino, Soichiro Morinaga
2. 発表標題 Impact of Nuclear Factor of Activated T-cells (NFAT) families as a poor prognostic factor in pancreatic cancer patients.
3. 学会等名 ASCO-GI (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 廣島幸彦, 笠島理加, 大津敬, 宮城洋平.
2. 発表標題 NFAT family contributes to early recurrence in pancreatic ductal adenocarcinoma
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yukihiko Hiroshima, Rika Kasajima, Yayoi Kimura, Daisuke Komura, Shumpei Ishikawa, Yasushi Ichikawa, Itaru Endo, and Yohei Miyagi
2. 発表標題 Impact of comprehensive cancer-stromal interactome analysis in pancreatic cancer
3. 学会等名 第78回日本癌学会
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	黒滝 大翼 (Kurotaki Daisuke) (10568455)	横浜市立大学・医学部・講師 (22701)	

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