

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 16 日現在

機関番号：10107

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K17480

研究課題名(和文)サルコペニアに着目した膵癌進展抑制

研究課題名(英文)Sarcopenia prevention for improving pancreatic cancer outcome

研究代表者

佐藤 裕基 (Sato, Hiroki)

旭川医科大学・医学部・客員助教

研究者番号：20747373

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)：本研究の背景は膵癌患者における骨格筋低下は予後不良因子であることに起因する。本研究では、まず、筋芽細胞とマウス膵癌細胞株との共培養実験を行った。共培養では膵癌細胞から放出される因子(X)が直接筋芽細胞に影響し、骨格筋分化を抑制することを明らかにした。次にマウス膵癌細胞の同系マウスへの移植実験を行った。ここでは移植後、膵癌により体重増加が不良となり、同時に骨格筋量も低下することを明らかにした。これらの結果から、膵癌と骨格筋という遠隔臓器の関連性を明らかにし、膵癌が骨格筋量の低下を引き起こすメカニズムを解明できた。「骨格筋量を改善させる」という宿主に着目した膵癌の新しい治療戦略への道筋を描けた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

膵癌は最も予後の悪い固形癌である。申請者は膵癌患者における骨格筋量の低下が強力な予後不良因子であることから、「膵癌」と「骨格筋」という遠隔臓器間の関連に着目した。本研究では、膵癌が骨格筋の低下を引き起こす基本的メカニズムを明らかにした。膵癌の「宿主(患者因子)」が多様化する中で、本研究は「宿主に着目した膵癌の新しい治療戦略」への基盤的エビデンスを提供する。特に、本研究で同定した因子(X)は、新規治療ターゲットとしての応用が期待できる。同時に、膵癌患者に対するリハビリテーションに対するエビデンスの確立など、多方面への研究展開が可能で、膵癌の飛躍的予後改善に向けた新たな道筋を開くことができた。

研究成果の概要(英文)：Our study aimed to understand how pancreatic cancer contributes to the loss of skeletal muscle mass. We conducted co-culture experiments with myoblast and mouse pancreatic cancer cells to do this. Our findings revealed that the cancer cells release factor (X) that impedes skeletal muscle differentiation. However, by suppressing the expression of the factor using shRNA, we observed the relieving of this effect on the skeletal muscles. We then conducted orthotopic transplantation of mouse tumor cells, showing that the mice experienced poor weight gain and decreased skeletal muscle mass following the implantation. Our research highlights the connection between pancreatic cancer and skeletal muscle, suggesting that pancreatic cancer may directly cause sarcopenia in patients.

研究分野：膵癌

キーワード：膵癌 サルコペニア 骨格筋 液性因子 同所移植モデル カヘキシー/カヘキシア

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

申請者は、切除不能膵癌において骨格筋量の低下を特徴とする「サルコペニア」が予後不良因子となることを発見した。また、膵特異的 *Kras* 変異の導入による遺伝子改変マウスでも類似の骨格筋量低下が再現されることも明らかにした。

膵臓は内分泌・外分泌の双方を担う生体内エネルギー代謝の要である。その膵に癌の前駆病変が発生し、進展する過程において、遠隔臓器である骨格筋にどのような影響を与えているのかについては明らかではない。したがって、この骨格筋量低下に対する適切な介入方法も定まっておらず、患者の生命予後の延長に資する研究が必要であると考えた。

この研究の仮説は、「膵癌が骨格筋という『宿主のコンディション』に影響を与える」という点で独創的なアプローチである。遠隔臓器の分子メカニズムを解き明かすため、In vitro、In vivo の双方からこの仮説を証明する必要がある。申請者が予備実験で自ら行ったマウス膵癌細胞と筋芽細胞との共培養実験や、同系膵癌の同所移植モデルを実験系として用いることとした。

これまで、申請者らのグループでは、膵癌やその前駆病変である膵管内乳頭粘液性腫瘍 (Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm; IPMN) に対する、血中バイオマーカーに関する研究を行ってきた。この経験を基盤に、膵癌と骨格筋間におけるメディエーターとなる因子を特定する研究を開始した。

2. 研究の目的

本研究の目的は膵と骨格筋間に存在する「膵癌が骨格筋量低下を引き起こすメディエーター」を特定することである。この目的のため、特に下記の観点に着目した。

- (1) 膵癌細胞 (腫瘍) と筋芽細胞 (宿主) の相互関係
- (2) サルコペニアを惹起する膵癌由来の液性因子
- (3) (1)、(2) で特定された相互関係と液性因子を基盤とした、膵癌の存在下で骨格筋量を改善させる手法の探索

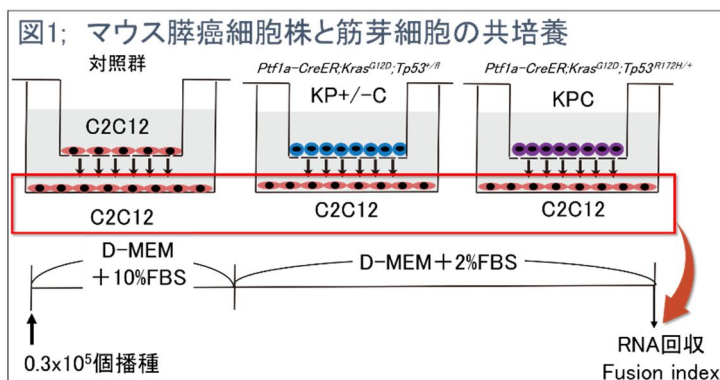
3. 研究の方法

(1) In vitro 実験系

(1)-マウス膵癌細胞株とマウス筋芽細胞との共培養実験 (図1)

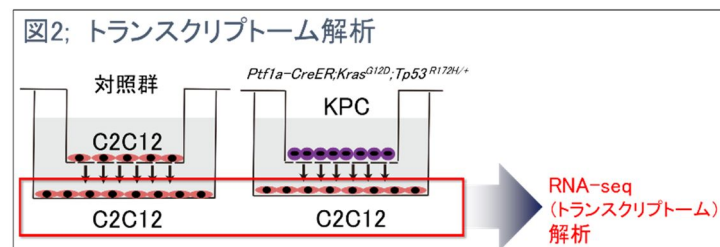
膵癌前駆病変 (PanIN) を自然発症する遺伝子改変マウス (*Ptf1a-CreER;Kras^{G12D};Tp53^{+/-}*) から樹立したマウス膵癌細胞株 (KP+/-C) [1]、進行膵癌を発症する遺伝子改変マウス (*Ptf1a-CreER;Kras^{G12D};Tp53^{R172H/+}*) から樹立したマウス膵癌細胞株 (KPC) [2] とマウス筋芽細胞 (C2C12) を非接触状態で共培養する。非接触状態は Transwell (Sarstedt, Insert, 24 Well, PET 1µm, TP) を用いて、Transwell 上に KP+/-C 細胞または KPC 細胞を播種し、下層に C2C12 細胞を、それぞれ 0.3×10^5 個ずつ播種した。培養液は培養開始後 2 日間は 10%FBS (ウシ胎児血清) 添加 D-MEM とし、その後 2%HS (ウマ血清) 添加 D-MEM へと培養液を交換してさらに 5 日間培養した (合計 7 日間培養; 4 ウェルずつ播種)。

培養終了後、2 ウェルより C2C12 細胞を固定し、ミオシン重鎖抗体 (クローン; MF20) と Dapi で染色し、Fusion index (全細胞核数に対する筋芽細胞中の核数の割合) をカウントした。同時に、2 ウェルから C2C12 細胞の RNA を回収し、骨格筋分化に關与する 3 つの遺伝子 (*Myod1*, *Myogenin*, *Acta1*) の発現量を qPCR で定量した。



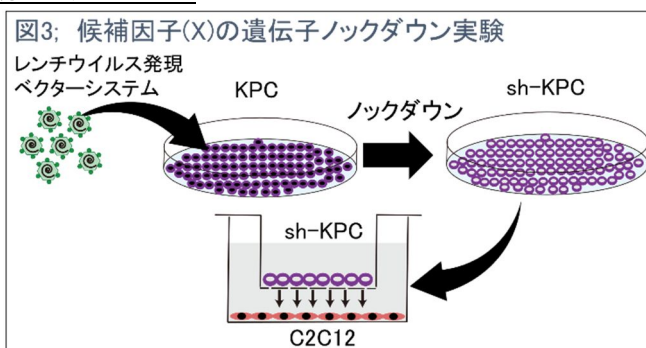
(1)-トランスクリプトーム解析 (図2)

(1)-1 と同様の共培養を KPC 細胞株 (Transwell) C2C12 細胞株を用いて行った。7 日の培養後に KPC の RNA を回収し、トランスクリプトーム解析を行った。その結果から、膵癌細胞との共培養による骨格筋分化の抑制に關与する候補因子を同定した。



(1) - 同定した候補因子の遺伝子発現量の定量

(1)- で同定した候補因子の遺伝子発現量を KP+/-C、KPC、C2C12 において、qPCR 法で定量した。KP+/-C と KPC については、培養開始 2 日目 (10%FBS 時点) と 7 日目 (2%HS 時点) でそれぞれ候補因子の発現量を定量した。

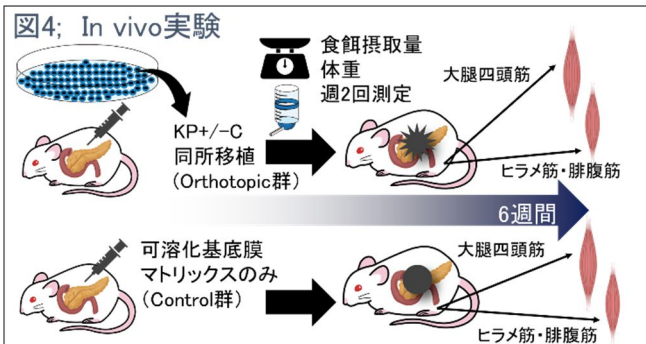


(1)- 候補因子の遺伝子ノックダウン実験 (図 3)

レンチウイルス発現ベクターシステムを用いて、KPC 細胞に候補因子の遺伝子をノックダウンし、(1)-1 と同様に KPC 細胞株 (Transwell)、C2C12 細胞株を用いて共培養実験を行った。7 日間の共培養後に RNA を回収し、骨格筋分化に関与する遺伝子の発現量を qPCR で定量した。また、2 ウェルより細胞を固定し、Fusion index をカウントした。

(2) In vivo 実験系 (図 4)

10 週齢の FVB マウス 18 匹を用意し、マウスの腓尾部に全身麻酔下で、9 匹に可溶性基底膜マトリックス (Matrigel, Corning Life Sciences) に懸濁した KP+/-C 細胞を 1.0×10^5 個同所移植した (Orthotopic 群)。他の 9 匹は、可溶性基底膜マトリックスのみを同所移植した (Control 群)。週 2 回 (3 または 4 日に 1 回) 体重と 1 日あたりの食餌摂取量を測定し、6 週間経時的に観察した。6 週後、マウスを全身麻酔で安楽死し、下肢大腿四頭筋とヒラメ筋・腓腹筋の筋肉量を測定した。



4. 研究成果

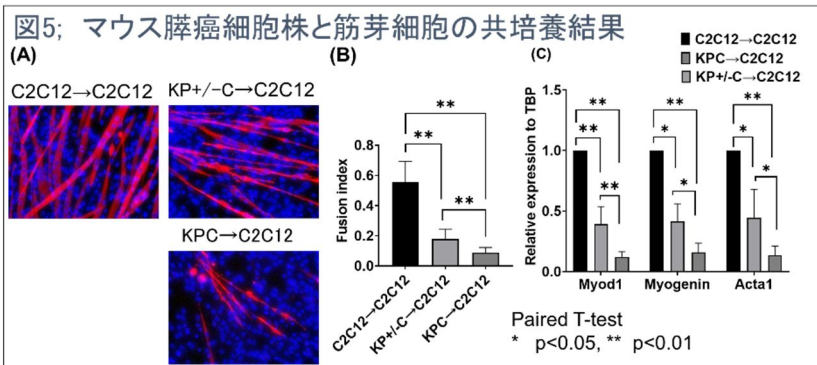
(1) In vitro 実験系

(1)- マウス筋芽細胞の分化は腓癌細胞株との共培養で抑制される

KP+/-C、KPC と C2C12 を共培養し、7 日後に Fusion index をカウントしたところ、KP+/-C、KPC

との共培養群では有意に Fusion index が低下していた。Fusion index は KPC でより強く低下していた (図 5(A)、(B))。

qPCR の結果でも同様に、KP+/-C、KPC との共培養では、骨格筋分化に関わる遺伝子 (Myod1、Myogenin、Acta-1) の有意な発現量の低下を認めた。KPC は *Tp53* 変異を有し、悪性度は KP+/-C より高い。この結果より、悪性度が高くなるに従い、骨格筋分化がより強く抑制される可能性が示唆された (図 5(C))。



(1)- マウス腓癌細胞株から分泌され、筋芽細胞の分化を抑制する候補因子(X)を同定した

KPC と C2C12 の共培養後に、C2C12 の RNA を回収し、RNA-seq 解析を行った。その結果、骨格筋量を低下させる複数の候補因子が同定された。その中で、候補因子の発現が共培養により高発現し、かつパスウェイ解析でも Enrichment が認められた因子に着目し、この候補因子(X)について更に探索を進めた (図 6)。

(1)- 候補因子(X)は KP+/-C、KPC の両方で高発現し、経時的に発現量が増加する (図 7(A))

KPC と KP+/-C を 1.0×10^6 個播種し、(1)播種直後、(2)10%FBS で 2 日間培養後、(3)10%FBS で 2 日間培養し、その後 5 日間 2%HS で培養後、の 3 点でそれぞれ RNA を回収し、候補因子(X)の遺伝子発現量を比較した。その結果、経時的に候補因子(X)の発現量が増加していた。また増加量は KPC の方が KP+/-C に比べて顕著であった。

(1)- 候補因子(X)のノックダウンにより、マウス腓癌細胞株による骨格筋分化の抑制は解除される

上記までに同定した候補因子(X)をコードしている遺伝子(A)に対する低分子ヘアピン型 RNA(shRNA)をデザインし、レンチウイルスベクター発現システムを用いて遺伝子(A)をノックダウンした。5種類の shRNAのうち2種類で約70%程度のノックダウン効率を得た(図7(B); sh3-KPC、sh5-KPC)。

この2種のKPC細胞株を用いて、同様に共培養を行ったところ、qPCR法による骨格筋分化の遺伝子発現量、Fusion indexともに約10%程度の回復が認められた(図8(A)~(C))。

図6: トランスクリプトーム解析の結果

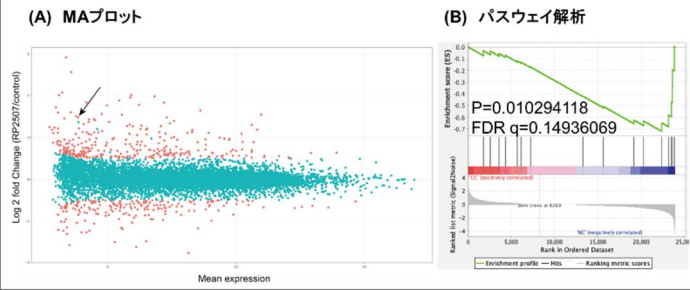


図7: 候補因子(X)の経時的発現変化とノックダウン効率

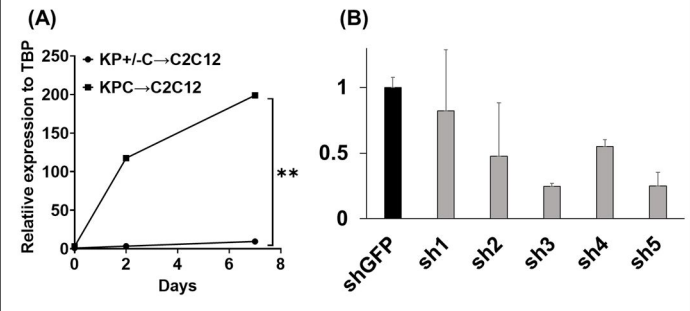
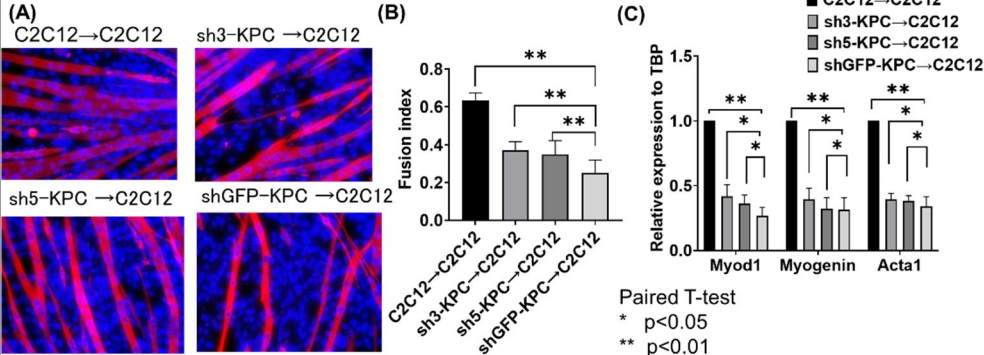


図8: 候補因子(X)のノックダウンによる骨格筋分化抑制の解除

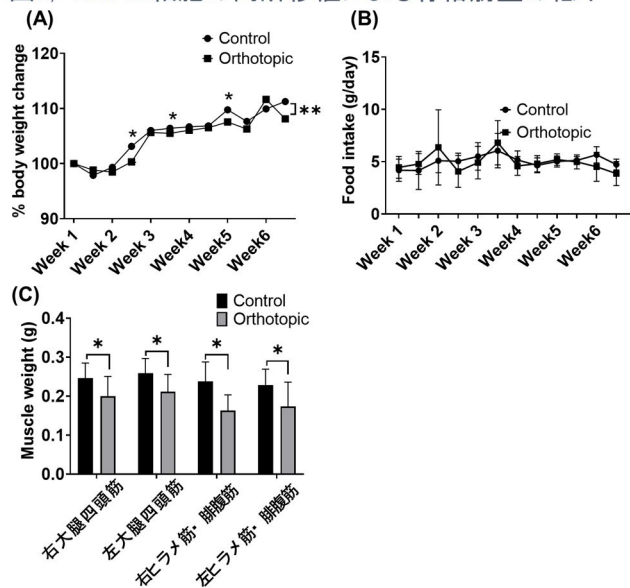


(2) In vivo 実験系

(2)- マウス腓癌細胞株を同所移植することにより腓癌にともなう骨格筋量の低下が再現される(図9)

マウス腓癌細胞株(KP+/-C)を同系マウスの腓尾部に移植した。6週後のエンドポイントでは同所に進行腓癌が形成されており、下肢大腿四頭筋、ヒラメ筋・腓腹筋量は対照群に比べて有意に低下していた。経時的な検討では、食餌摂取量はエンドポイントの約1週間前まで低下しないのに対し、体重はより早期から有意に増加量が減少していた。以上の結果から、臨床的に認められる腓癌にともなう骨格筋量の低下がマウス腓癌細胞株の同所移植モデルでも再現され、その骨格筋量の低下は食餌摂取の低下に依存しないことが明らかとなった。

図9: NB508細胞の同所移植による骨格筋量の低下



【考察】

今回の研究では、マウス腓癌細胞株を用いて、骨格筋分化を抑制する候補因子について探索的検討を行った。実験モデルとして、In vitro系ではマウス筋芽細胞と腓癌細胞株との共培養系によるモデルを用いて、腓癌細胞株から分泌される候補因子(X)が同定された。また、shRNAを

用いて候補因子(X)の遺伝子発現を抑制することにより、この骨格筋分化の抑制が解除できることも確認できた。以上より候補因子(X)は膵癌にともなう骨格筋量減少の主要な因子であると考えられる。我々が今回同定した候補因子(X)はすでに治療薬が上市されており、臨床応用されている。しかし、骨格筋に着目してこの治療薬を用いた研究はなく、ドラッグ・リポジショニングの観点からも有益な研究であったと考えている。

今回、我々はKP+/-C、KPC/KPCの2種の細胞株を使用した。KP+/-CとKPCの違いはTp53変異がナンセンス変異(KP+/-C)か機能獲得型変異(KPC)かによる。今回の実験ではKPCの方がより強く骨格筋量分化を抑制したことから、Tp53変異そのものか、または膵癌の悪性度そのものが、骨格筋量低下の「程度」を反映している可能性がある。これは我々が報告した切除不能膵癌における骨格筋量低下が予後不良因子となることと合致する。[3]

一方で、候補因子(X)のshRNAによるノックダウンで、骨格筋分化抑制を解除できたのはIn vitroで約10%程度であり、非癌状態(対照群)と比較して完全に分化抑制を解除できているとは言い難い。このため、別の因子についても引き続き探索する必要があり、今後は、RNA-seq結果の再解析と同時に、ヒト膵癌細胞株を用いた実験も行う予定である。ヒト膵癌細胞株を用いた実験では、本研究を基盤にマサチューセッツ総合病院 Pancreatic biology laboratoryとの共同研究を開始した(国際共同研究加速基金(国際共同研究強化(A) 21KK0283;『ヒト膵癌に伴う骨格筋量低下に寄与する因子への介入・治療基盤戦略の確立』)。研究者はすでにマサチューセッツ総合病院にて、Patient-derived xenograft (PDX)を用いた実験を開始しており、本研究で確立したIn vitro、In vivoの実験系をもとに、ヒト膵癌における骨格筋量の低下原因とその解除の方法に迫る研究をさらに継続する予定である。

In vivo実験ではKPCの同所移植は同系マウスであったにもかかわらず、宿主に生着せず、また生着したマウスも死亡率が極めて高かったことから、プロトコルを完遂できなかった。このため、KP+/-Cを同所移植した際のデータのみとなった。このIn vivo実験では、食餌摂取量や体重を経時的に観察していることで、食餌摂取量などの骨格筋量低下に対して交絡しうる因子を除外できた貴重なデータとなった。KPCの同所移植は、今後、免疫不全マウス(NCGマウス; T細胞、B細胞、NK細胞欠損マウスなど)で行うことを検討しているが、一般に免疫不全マウスは対照群でも骨格筋量が減少しやすい[4]可能性があり、慎重なモデルの検討が必要である。マウスモデルについても、同様にマサチューセッツ総合病院との共同研究でモデルの作成と解析を進めており、血清中の候補因子(X)の定量なども今後予定している。

最後に、本研究では膵癌が骨格筋量低下をきたす因子を主体として研究を進めた(膵癌 骨格筋)。「癌治療」という観点からは、骨格筋(量の低下)が膵癌に与える影響についても検討する必要がある(骨格筋 膵癌)。骨格筋は、生体内で運動器官としてだけでなく、様々な役割を担っていることが明らかになりつつある。[5]今後は、このような骨格筋が膵癌の進展・進行に与える影響についても焦点を当てて研究を進める。

<引用文献>

1. Bardeesy N, Aguirre AJ, Chu GC et al. Both p16(Ink4a) and the p19(Arf)-p53 pathway constrain progression of pancreatic adenocarcinoma in the mouse. Proc Natl Acad Sci U S A 2006; 103: 5947-5952. doi:10.1073/pnas.0601273103
2. Danai LV, Babic A, Rosenthal MH et al. Altered exocrine function can drive adipose wasting in early pancreatic cancer. Nature 2018; 558: 600-604. doi:10.1038/s41586-018-0235-7
3. Sato H, Goto T, Hayashi A et al. Prognostic significance of skeletal muscle decrease in unresectable pancreatic cancer: Survival analysis using the Weibull exponential distribution model. Pancreatology 2021; 21: 892-902. doi:10.1016/j.pan.2021.03.002
4. Grabowska I, Mazur MA, Kowalski K et al. Progression of inflammation during immunodeficient mouse skeletal muscle regeneration. J Muscle Res Cell Motil 2015; 36: 395-404. doi:10.1007/s10974-015-9433-1
5. Janssen L, Allard NAE, Aengevaeren VL et al. Exercise-induced release of cardiac and skeletal muscle injury biomarkers in patients with chronic myeloid leukemia receiving TKI therapy. Blood Cancer J 2023; 13: 90. doi:10.1038/s41408-023-00861-3

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計21件（うち査読付論文 20件 / うち国際共著 3件 / うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Konishi Hiroaki, Sato Hiroki, Takahashi Kenji, Fujiya Mikihiro	4. 巻 22
2. 論文標題 Tumor-Progressive Mechanisms Mediating miRNA Protein Interaction	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 12303 ~ 12303
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms222212303	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 Sato Hiroki, Goto Takuma, Hayashi Akihiro, Kawabata Hidemasa, Okada Tetsuhiro, Takauji Shuhei, Sasajima Junpei, Enomoto Katsuro, Fujiya Mikihiro, Oyama Kyohei, Ono Yusuke, Sugitani Ayumu, Mizukami Yusuke, Okumura Toshikatsu	4. 巻 21
2. 論文標題 Prognostic significance of skeletal muscle decrease in unresectable pancreatic cancer: Survival analysis using the Weibull exponential distribution model	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pancreatology	6. 最初と最後の頁 892 ~ 902
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.pan.2021.03.002	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 Sato H, Saito T, Horii H, Kajiura M, Kikuchi N, Takada N, Taguchi K, Yoshida M, Hasegawa M, Taguchi H, Yoshida Y, Ando K, Fujiya M, Omori Y, Hank T, Liss A .S., Gala M. K., Makita Y, Ono Y, Mizukami Y, Okumura T	4. 巻 12
2. 論文標題 Case Report: A Rare Case of Esophagogastric Junctional Squamous Cell Carcinoma After the Successful Treatment of Neuroendocrine Carcinoma: Clonal Tumor Evolution Revealed by Genetic Analysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Genetics	6. 最初と最後の頁 608324
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fgene.2021.608324	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 該当する

1. 著者名 Kawabata H, Ono Y, Tamamura N, Oyama K, Ueda J, Sato H, Takahashi K, Taniue K, Okada T, Fujibayashi S, Hayashi A, Goto T, Enomoto K, Konishi H, Fujiya M, Miyakawa K, Tanino M, Nishikawa Y, Koga D, Watanabe T, Maeda C, Karasaki H, Liss A. S., Mizukami Y, Okumura T	4. 巻 57
2. 論文標題 Mutant GNAS limits tumor aggressiveness in established pancreatic cancer via antagonizing the KRAS-pathway	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 208 ~ 220
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-021-01846-4	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 該当する

1. 著者名 Ando Katsuyoshi, Uehara Kyoko, Sugiyama Yuya, Kobayashi Yu, Murakami Yuki, Sato Hiroki, Kunogi Takehito, Sasaki Takahiro, Takahashi Keitaro, Ueno Nobuhiro, Kashima Shin, Moriichi Kentaro, Tanabe Hiroki, Okumura Toshikatsu, Fujiya Mikihiro	4. 巻 9
2. 論文標題 Correlation Among Body Composition Parameters and Long-Term Outcomes in Crohn's Disease After Anti-TNF Therapy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Nutrition	6. 最初と最後の頁 765209
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnut.2022.765209	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 Tanaka K, Tanabe H, Sato H, Ishikawa C, Goto M, Yanagida N, Akabane H, Yokohama S, Hasegawa K, Kitano Y, Sugiyama Y, Uehara K, Kobayashi Y, Murakami Y, Kunogi T, Sasaki T, Takahashi K, Ando K, Ueno N, Kashima S, Moriichi K, Sato K, Yuzawa S, Tanino M, Taruiishi M, Sumi Y, Mizukami Y, Fujiya M, Okumura T	4. 巻 11
2. 論文標題 Prognostic factors to predict the survival in patients with advanced gastric cancer who receive later line nivolumab monotherapy?The Asahikawa Gastric Cancer Cohort Study (AGCC)	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Medicine	6. 最初と最後の頁 406 ~ 416
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cam4.4461	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 Hiroki, TAKAHASHI Kenji, MIZUKAMI Yusuke	4. 巻 37
2. 論文標題 Genomic medicine for the early detection of pancreatic cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Suizo	6. 最初と最後の頁 29 ~ 39
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2958/suizo.37.29	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 Hiroki, Liss Andrew Scott, Mizukami Yusuke	4. 巻 27
2. 論文標題 Large-duct pattern invasive adenocarcinoma of the pancreas? a variant mimicking pancreatic cystic neoplasms: A minireview	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 World Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 3262 ~ 3278
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3748/wjg.v27.i23.3262	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 Bolm L, Zernskov S, Zeller M, Baba T, Roldan J, Harrison J. M., Petruch N, Sato H, Petrova E, Lapshyn H, Braun R, Honselmann K. C., Hummel R, Dronov O, Kirichenko A. V., Klinkhammer-Schalke M, Kleihues-van T. K, Zeissig S. R., Rades D, Keck T, Fernandez-del Castillo C, Wellner U. F., Wegner R. E.	4. 巻 14
2. 論文標題 Concepts and Outcomes of Perioperative Therapy in Stage IA-III Pancreatic Cancer? A Cross-Validation of the National Cancer Database (NCDB) and the German Cancer Registry Group of the Society of German Tumor Centers (GCRG/ADT)	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 868 ~ 868
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers14040868	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 Azemoto N, Ueno M, Yanagimoto H, Mizuno N, Kawamoto Y, Maruki Y, Watanabe K, Suzuki R, Kaneko J, Hisada Y, Sato H, Kobayashi S, Miyata H, Furukawa M, Mizukami T, Miwa H, Ohno Y, Tsuji K, Tsujimoto A, Nagano H, Okuyama H, Asagi A, Okano N, Ishii H, Morizane C, Ikeda M, Furuse J	4. 巻 52
2. 論文標題 Endoscopic duodenal stent placement versus gastrojejunostomy for unresectable pancreatic cancer patients with duodenal stenosis before introduction of initial chemotherapy (GASPACHO study): a multicenter retrospective study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 134 ~ 142
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jjco/hyab194	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 Ando Katsuyoshi, Fujiya Mikihiro, Yoshida Moe, Kobayashi Yu, Sugiyama Yuya, Murakami Yuki, Iwama Takuya, Sato Hiroki, Sasaki Takahiro, Kunogi Takehito, Takahashi Keitaro, Ueno Nobuhiro, Kashima Shin, Moriichi Kentaro, Tanabe Hiroki, Okumura Toshikatsu	4. 巻 60
2. 論文標題 Cardiac Metastasis Caused Fatal Ventricular Arrhythmia in a Patient with a Rectal Neuroendocrine Tumor	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 373 ~ 378
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.5208-20	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 Takauji Shuhei, Konishi Hiroaki, Fujiya Mikihiro, Ueno Nobuhiro, Tanaka Hiroki, Sato Hiroki, Isozaki Shotaro, Kashima Shin, Moriichi Kentaro, Mizukami Yusuke, Okumura Toshikatsu	4. 巻 -
2. 論文標題 Polyphosphate, Derived from Lactobacillus brevis, Modulates the Intestinal Microbiome and Attenuates Acute Pancreatitis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Digestive Diseases and Sciences	6. 最初と最後の頁 Online
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10620-020-06747-9	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 Goto Takuma, Saito Hiroya, Sasajima Junpei, Kawamoto Toru, Fujinaga Akihiro, Utsumi Tatsuya, Yanagawa Nubuyuki, Hiramatsu Kazuhide, Takamura Akio, Sato Hiroki, Fujibayashi Shugo, Fujiya Mikihiro	4. 巻 10
2. 論文標題 High Response Rate and Prolonged Survival of Unresectable Biliary Tract Cancer Treated With a New Combination Therapy Consisting of Intraarterial Chemotherapy Plus Radiotherapy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Oncology	6. 最初と最後の頁 597813
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fonc.2020.597813	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 Okada T, Mizukami Y, Ono Y, Sato H, Hayashi A, Kawabata H, Koizumi K, Masuda S, Teshima S, Takahashi K, Katanuma A, Omori Y, Iwano H, Yamada M, Yokochi T, Asahara S, Kawakubo K, Kuwatani M, Sakamoto N, Enomoto K, Goto T, Sasajima J, Fujiya M, Ueda J, Matsumoto S, Taniue K, Sugitani A, Karasaki H, Okumura T	4. 巻 55
2. 論文標題 Digital PCR-based plasma cell-free DNA mutation analysis for early-stage pancreatic tumor diagnosis and surveillance	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 1183 ~ 1193
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-020-01724-5	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 Ono Yusuke, Hayashi Akihiro, Maeda Chiho, Suzuki Mayumi, Wada Reona, Sato Hiroki, Kawabata Hidemasa, Okada Tetsuhiro, Goto Takuma, Karasaki Hidenori, Mizukami Yusuke, Okumura Toshikatsu	4. 巻 10
2. 論文標題 Time-saving method for directly amplifying and capturing a minimal amount of pancreatic tumor-derived mutations from fine-needle aspirates using digital PCR	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 12332
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-69221-6	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 H, Sasajima J, Okada T, Hayashi A, Kawabata H, Goto T, Koizumi K, Tamamura N, Tanabe H, Fujiya M, Chiba SI, Tanino M, Ono Y, Mizukami Y, Okumura T	4. 巻 19
2. 論文標題 Resection for pancreatic cancer metastases contributes to survival: A case report with sequential tumor genotype profiling during the long-term postoperative course.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Medicine (Baltimore)	6. 最初と最後の頁 e20564
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MD.0000000000020564.	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 OKADA Tetsuhiro, MIZUKAMI Yusuke, HAYASHI Akihiro, KAWABATA Hidemasa, SATO Hiroki, KAWAMOTO Toru, GOTO Takuma, TANIUE Kenzui, ONO Yusuke, KARASAKI Hidenori, OKUMURA Toshikatsu	4. 巻 35
2. 論文標題 Liquid biopsy of pancreatic tumors: Challenges for early detection and surveillance based on the molecular landscape during early carcinogenesis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Suizo	6. 最初と最後の頁 302 ~ 312
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2958/suizo.35.302	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 Kawabata H, Miyazawa Y, Sato H, Okada T, Hayashi A, Iwama T, Fujibayashi S, Goto T, Sasajima J, Takauji S, Fujiya M, Torimoto Y, Tanino M, Omori Y, Ono Y, Karasaki H, Mizukami Y, Okumura T.	4. 巻 7(12)
2. 論文標題 Genetic analysis of postoperative recurrence of pancreatic cancer potentially owing to needle tract seeding during EUS-FNB.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Endosc Int Open.	6. 最初と最後の頁 E1768-E1772
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/a-1034-7700	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 林 明宏、水上裕輔、佐藤裕基、河端秀賢、岡田哲弘、後藤拓磨、河本 徹、小野裕 介、唐崎秀則、奥村利勝。	4. 巻 79(6)
2. 論文標題 IPMNのゲノム解析: Recent advance in the clinical genetics of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 肝胆膵	6. 最初と最後の頁 1125-1133
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 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 岡田 哲弘, 水上 裕輔, 河本 徹, 林 明宏, 佐藤 裕基, 河端 秀賢, 後藤 拓磨, 笹島 順平, 小泉 一也, 高橋 邦幸, 岩野 博俊, 浅原 新吾, 桑谷 将城, 唐崎 秀則, 奥村 利勝	4. 巻 34(3)
2. 論文標題 血漿遊離核酸を用いた膵腫瘍診断	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 膵臓	6. 最初と最後の頁 A106 - A107
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 SATO Hiroki, TAKAHASHI Kenji, MIZUKAMI Yusuke	4. 巻 37
2. 論文標題 Genomic medicine for the early detection of pancreatic cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Suizo	6. 最初と最後の頁 29 ~ 39
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2958/suizo.37.29	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17件(うち招待講演 0件/うち国際学会 1件)

1. 発表者名 寺澤 賢, 河端 秀賢, 中田 裕隆, 佐藤 裕基, 藤林 周吾, 林 明宏, 岩本 英孝, 後藤 拓磨, 山北 圭佑, 高橋 賢治, 北野 陽平, 今井 浩二, 横尾 英樹, 上小倉 佑機, 青木 直子, 湯澤 明夏, 谷野 美智枝, 水上 裕輔, 藤谷 幹浩, 奥村 利勝
2. 発表標題 Solid pseudopapillary neoplasmとの鑑別に苦慮した限局型自己免疫性膵炎の1例
3. 学会等名 第129回日本消化器病学会北海道支部例会・第123回日本消化器内視鏡学会北海道支部例会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中田 裕隆, 河端 秀賢, 寺澤 賢, 佐藤 裕基, 藤林 周吾, 林 明宏, 岩本 英孝, 後藤 拓磨, 山北 圭介, 高橋 賢治, 北野 陽平, 荻原 正弘, 横尾 英樹, 湯澤 明夏, 谷野 美智枝, 水上 裕輔, 藤谷 幹浩, 奥村 利勝
2. 発表標題 22年間の経過観察の後に膵全摘を行った膵管内乳頭粘液性腫瘍の1例
3. 学会等名 第129回日本消化器病学会北海道支部例会・第123回日本消化器内視鏡学会北海道支部例会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 膵多発SPN(solid-pseudopapillary neoplasm)の1例
2. 発表標題 林 明宏, 佐藤 裕基, 藤林 周吾, 河端 秀賢, 岩本 英孝, 高橋 賢治, 後藤 拓磨, 山北 圭介, 北野 陽平, 水上 裕輔, 奥村 利勝
3. 学会等名 第52回日本膵臓学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高橋 賢治, 小山 一也, 川尻 はるな, 佐藤 裕基, 藤林 周吾, 林 明宏, 河端 秀賢, 岩本 英孝, 後藤 拓磨, 山北 圭介, 北野 陽平, 水上 裕輔, 奥村 利勝
2. 発表標題 リキッドバイオプシー、内視鏡下採取検体による分子プロファイリング EUS-FNA検体と血清を用いた膵癌診断における長鎖ノンコーディングRNAの有用性
3. 学会等名 第52回日本膵臓学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐藤 裕基, 水上 裕輔, 藤谷 幹浩, 岡田 哲弘, 藤林 周吾, 河端 秀賢, 林 明宏, 後藤 拓磨, 小野 裕介, 杉谷 歩, 奥村 利勝
2. 発表標題 切除不能膵癌化学療法例において骨格筋量低下は予後不良因子である
3. 学会等名 第107回日本消化器病学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 臺 一樹、佐藤裕基、梶浦麻未、柳原弘明、林 明宏 河端秀賢、後藤拓磨、水上裕輔、藤谷幹浩、奥村利勝
2. 発表標題 超音波内視鏡下穿刺吸引細胞診にて癌性腹膜炎と診断された乳癌の一例
3. 学会等名 第290回日本内科学会北海道地方会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 真口遼香、佐藤裕基、水上裕輔、船山拓也、梶浦麻未、柳原弘明、上原聡人、林明宏、河端秀賢、後藤拓磨、高橋裕之、萩原正弘、今井浩二、横尾英樹、松野直徒、湯澤明夏、谷野美智枝、古川博之、藤谷幹浩、奥村利勝
2. 発表標題 胆管上皮異型を合併し膵管内乳頭粘液性腫瘍関連膵癌との鑑別を要した浸潤性膵管癌の一例
3. 学会等名 第127回日本消化器病学会北海道支部例会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 柳原 弘明、河端 秀賢、梶浦 麻未、上原 聡人、佐藤 裕基、林 明宏、後藤 拓磨、水上 裕輔、藤谷 幹浩、奥村 利勝
2. 発表標題 サイズの大きな十二指腸乳頭部腫瘍に対する粘膜下局注の有用性
3. 学会等名 第121回日本消化器内視鏡学会北海道支部例会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 林 明宏、岡田 哲弘、佐藤 裕基、河端 秀賢、後藤 拓磨、小野 裕介、唐崎 秀則、水上 裕輔、藤谷 幹浩、奥村 利勝
2. 発表標題 リキッドバイオプシーによる膵癌の術前診断
3. 学会等名 第127回日本消化器病学会北海道支部例会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小野 裕介, 中村 公則, 清水 由宇, 横井 友樹, 杉本 理菜, 早川 祐子, 佐藤 裕基, 水上 裕輔, 綾部 時芳, 奥村 利勝
2. 発表標題 膵癌初期発生における膵腸相関
3. 学会等名 第24回腸内細菌学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 林 明宏, 水上 裕輔, 佐藤 裕基, 岡田 哲弘, 河端 秀賢, 後藤 拓磨, 唐崎 秀則, 奥村 利勝
2. 発表標題 FNB検体を用いたデジタルPCR法による膵癌の新規診断法の開発 Cell-burst遺伝子解析法
3. 学会等名 第51回日本膵臓学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Mami Kajiura, Takeshi Saito, Hiroki Sato, Hiroshi Horii, Akiyoshi Nomura, Hitoshi Shinzaki, Nobuhisa Takada, Masakazu Hasegawa, Noriaki Kikuchi, Hiroyuki Iwaki, Koichi Taguchi, Mika Yoshida, Yukinori Yoshida, Yusuke Mizukami, Mikihiro Fujiya, Toshikatsu Okumura.
2. 発表標題 A rare case of esophago-gastric junctional squamous cell carcinoma following complete response of neuroendocrine carcinoma successfully treated with multidisciplinary therapy.
3. 学会等名 第57回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡田哲弘、水上裕輔、河本 徹、林 明宏、佐藤裕基、河端秀賢、後藤拓磨、笹島順平、小泉一也、高橋邦幸、岩野博俊、浅原新吾、桑谷将城、唐崎秀則、奥村利勝。
2. 発表標題 血漿遊離核酸を用いた膵腫瘍診断
3. 学会等名 第50回日本膵臓学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Mizukami Y, Karasaki H, Ono Y, Omori Y, Hayashi A, Tachibana S, Sugiyama Y, Sato H, Kawabata H, Goto T, Fujiya M, Takahashi K, Katanuma A, Maguchi H, Furukawa T, Okumura T.
2. 発表標題 The Temporal Order of KRAS and GNAS Mutations in Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas and Evolution to Invasive Carcinoma.
3. 学会等名 The 50th Anniversary Joint Meeting of APA & JPS (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ono Y, Hayashi A, Wada R, Suzuki M, Maeda C, Okada T, Sato H, Kawabata H, Goto T, Karasaki H, Mizukami Y, Okumura T.
2. 発表標題 Capturing Pancreatic Tumor-derived Mutations from Fine Needle Aspiration Using Digital PCR.
3. 学会等名 The 50th Anniversary Joint Meeting of APA & JPS
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 河端秀賢, 後藤拓磨, 藤林周吾, 笹島順平, 今井浩二, 谷野美智枝, 佐藤裕基, 岡田哲弘, 林明宏, 宮澤佑貴, 河本徹, 藤永明裕, 小野裕介, 唐崎秀則, 高氏修平, 水上裕輔, 奥村利勝
2. 発表標題 EUS-FNAにより播種再発を来したと考えられた膵体部癌の1切除例
3. 学会等名 第124回 日本消化器病学会 北海道支部例会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 林 明宏, 後藤 拓磨, 笹島 順平, 萩原 正弘, 今井 浩二, 佐藤 裕基, 岡田 哲弘, 水上 裕輔, 奥村 利勝
2. 発表標題 胆管外に脱落のない胆管プラスチックステントによる腸管穿孔の1例
3. 学会等名 第124回 日本消化器病学会 北海道支部例会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 糸井隆夫・入澤篤志・潟沼朗生・安田一朗・良沢昭銘 編	4. 発行年 2021年
2. 出版社 CBR	5. 総ページ数 236
3. 書名 これだけは読んでおきたい! 消化器内視鏡医のための重要論文200篇 胆・膵編	

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 内視鏡用診断プログラム、内視鏡用診断装置、内視鏡用診断装置の制御方法および内視鏡診断用学習済みモデル生成プログラム	発明者 森正人、藤谷幹浩、 盛一健太郎、安藤勝 祥、佐藤裕基、榎本	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、23P008	出願年 2023年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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		
米国	マサチューセッツ総合病院		