

令和 6 年 5 月 29 日現在

機関番号：10107
研究種目：基盤研究(C) (一般)
研究期間：2021～2023
課題番号：21K07954
研究課題名(和文) 膵癌進展を制御する長鎖ncRNAの機能解析と細胞外小胞を用いた診断・治療への応用

研究課題名(英文) The clinical applications of long non-coding RNA and extracellular vesicles to diagnosis and therapy for pancreatic cancer

研究代表者

高橋 賢治 (TAKAHASHI, Kenji)

旭川医科大学・大学病院・助教

研究者番号：00736332

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)：細胞外小胞EVは腫瘍細胞由来のRNAなどを内包し、リキッドバイオプシー標的の一つとして期待される。本研究では、膵癌患者血清中のEV内に高発現する新規のlong non-coding RNAであるLINC02280とHEVEPAを同定し、新規マーカーとしての有用性を実証した。さらに、基礎実験の結果、LINC02280は上皮間葉形質転換促進を介した膵癌細胞浸潤・遊走能を増強し、HEVEPAはアポトーシスを抑制する癌遺伝子として機能することが示唆された。これら2種類のlncRNAは膵癌診断能向上に寄与する新規遺伝子であるとともに、治療標的としての有用性も期待できる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、膵癌患者血清EV中に発現する新規のlncRNAを同定した。現状では早期診断に有用なマーカーのない膵癌において、これらのRNAは新たな診断標的として、さらには治療標的としての有用性が期待される。今後は、血液中のRNA発現とDNA変異解析を併用し、さらなる膵癌診断能の向上を図り、膵癌診断パネルとしての臨床実装化を目指す。

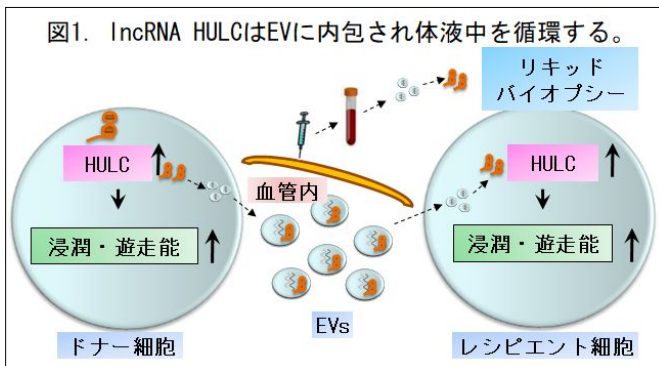
研究成果の概要(英文)：There is a strong need for reliable biomarkers for early diagnosis for pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC). Some RNAs are carried within extracellular vesicles (EVs), and EV-encapsulated RNAs in blood have been utilized as a biomarker. We identified highly expressed lncRNAs (LINC02280, HEVEPA) in EVs derived from patients with PDAC. In vitro and vivo studies, LINC02280 could promote tumor cell invasion and migration through induction of epithelial-mesenchymal transition (EMT) pathway whereas HEVEPA could inhibit apoptosis in PDAC cells. In serum EVs, the expression levels of LINC02280 and HEVEPA were highly expressed in PDAC patients compared to healthy individuals and intraductal papillary mucinous neoplasms (IPMNs) patients. A combination of EV lncRNAs showed good performance in predicting PDAC diagnosis. Detecting those candidate RNAs and establishing EV RNA panel would have a potential to improve the diagnostic accuracy for early stage of PDAC.

研究分野：消化器内科学分野

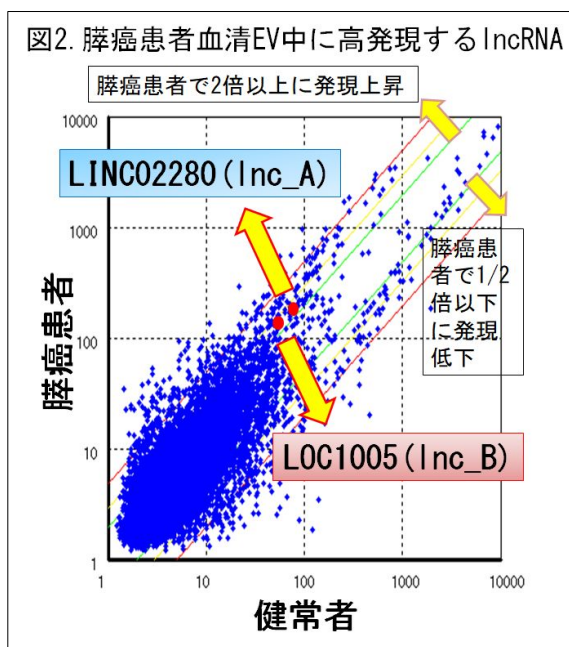
キーワード：膵癌 ncRNA lncRNA 細胞外小胞 リキッドバイオプシー

1. 研究開始当初の背景

タンパクをコードしない機能性 RNA のうち、200 塩基以上の RNA を long non-coding RNA (lncRNA) と総称する。その機能が明らかになりつつあるが、膵発癌・進展における役割は未だ不明な点が多い。lncRNA の一部は、細胞外小胞 (extracellular vesicle: EV) に内包され細胞間伝達される。また、体液中を循環するため、体細胞変異の多様性を反映するメディエーターとして機能し、さらにリキッドバイオプシーの有望なマーカー分子 (膵癌における HULC、肺癌における MALAT-1 など) となる (図 1)。現在膵癌診断に用いられている CA19-9 は 2cm 以下の腫瘍での陽性率が 52% と低く、また血漿遊離核酸 (cfDNA) における KRAS 変異検出能にも限界がある。膵癌の早期診断を可能にする新規マーカーの発見が必須である一方で、早期から浸潤・転移を来す膵癌において、その機序を解明し治療のヒントを得ることが、患者の生命予後の改善に欠かせない。



我々はこれまでに、肝胆膵癌における機能性 RNA [lncRNA 及び microRNA (miRNA)] による制御機構を同定し、EV による細胞間伝達を介した、浸潤・転移能への影響を解明してきた。また、膵癌患者血清 EV 中に高発現する lncRNA として HULC を同定し、体液診断ツールとしての有用性を実証し、膵癌細胞浸潤・遊走能を増強することを報告している (図 1)。さらに、健常者、膵癌患者各 3 名における血清 EV 中 RNA の網羅的発現解析から、膵癌で高発現する新規 lncRNA として LINC02280 (以下 lnc_A) と LOC100507412 (以下 lnc_B) を特定し (図 2)、lnc_A は膵癌細胞浸潤能の増強に、lnc_B はアポトーシスの抑制に寄与する証左を得ている (図 3)。以上より、これまで報告のない 2 種類の新規 lncRNA が、膵癌進展を制御する癌遺伝子として働き、リキッドバイオプシーの有用なツールとなる可能性が高い。



2. 研究の目的

本研究では、新規癌遺伝子 lnc_A 及び lnc_B による EV を介した膵発癌・進展制御機構を明らかとし、lncRNA を標的とした核酸創薬の基盤を確立する。さらに、組織・血液 EV 中の発現解析と遺伝子変異のプロファイリングを行い、膵癌の早期拾い上げに有用なリキッドバイオプシーの開発へつなげる。膵発癌・進展を制御する新規「EV lncRNA」に関わる分子ネットワークを掌握し、膵癌発生に関わるドライバー遺伝子の解析と統合することで、次世代の膵癌診断ストラテジーの構築と、治療・創薬における新たなツール開発へと展開する。

3. 研究の方法

1) lncRNA (lnc_A、B) による膵癌進展制御機構の解析

lnc_A と lnc_B それぞれに特異的な結合タンパクを、RNA pulldown 法及びマスマスペクトロメトリーを組み合わせて同定する。また、膵癌細胞株及び不死化正常膵管上皮細胞に対し、RNAi による発現抑制及び CRISPR-Cas9 を用いたノックアウト細胞を樹立して、RNAseq により発現プロファイルの変化を調べる。これらの結果をもとに、lnc_A がどのような機序で Snail の発現上昇を介し EMT を促進するのか、lnc_B が細胞周期・アポトーシスを制御するのかを明らかにし、創薬の基盤情報とする。

2) EV を用いた lncRNA の投与が膵癌進展に与える影響の解析

lncRNA を shRNA など恒常的に発現抑制した膵癌細胞を免疫不全マウスへ皮下移植し、lncRNA が腫瘍の増殖、浸潤、転移に与える影響を検討する。また、牛乳由来 EV に lnc_A、lnc_B それぞれに対する siRNA やアンチセンスオリゴを内包し、皮下腫瘍へ直接もしくはマウス尾静脈より反復投与することによって、EV をデリバリーキャリアとした核酸投与による治療効果を検証する。以上より、EV を介した新規 lncRNA の情報伝達が膵癌進展に与える影響を明らかにし、EV を用いた新規治療法開発への基盤を確立する。

3) 組織及び血液 EV 中の発現解析と新規診断法としての有用性の検証

膵癌患者、膵管内乳頭粘液性腫瘍 (IPMN) 患者、健常者各 100 例より採血し、EV 中の新規 lncRNA 群の発現解析を行い、1) で得られた結果、さらに膵癌切除検体 (FFPE 検体) における lncRNA の発現解析と対比する。病変の多発が想定される (癌部の他に、小嚢胞が存在する例など) 20 症例程度の外科切除材料を集積のうえ、浸潤癌及び肉眼的正常膵に分布する前駆病変の双方からマイクロダイセクションによって核酸を抽出し、遺伝子変異のプロファイリングと lncRNA 発現解析を行う。これらのデータに加え、膵酵素や腫瘍マーカー、耐糖能などの血液検査所見及び cfDNA におけるドライバー変異検出との関連性も調べ、膵癌早期診断のためのリキッドバイオプシーにおける遺伝子変異・lncRNA マーカーを統合した評価系を提唱する。

lncRNA による膵発癌素地の形成を担う分子ネットワークを特定することにより、診断・治療の両面における重要な知見が得られる。lncRNA の機能異常は、膵癌以外の多様な癌腫において確認されており、他臓器の研究分野への波及効果も期待できる。

4. 研究成果

1) lncRNA (lnc_A、B) による膵癌進展制御機構の解析

これまでの基礎実験において、lnc_A に対する発現ベクターを用いた強制発現、siRNA を用いたノックダウン、さらには CRISPR-Cas9 を用いたノックアウト細胞を樹立し、膵癌進展に及ぼす機能解析を行った。その結果、lnc_A は上皮間葉形質転換 (EMT) の促進を介して、膵癌細胞の浸潤・遊走能を増強する作用を有することが明らかとなった (図 3、図 4)。この結果は、in vitro、in vivo 双方の実験で確認が取れていることから、lnc_A は膵癌において癌遺伝子として機能する lncRNA であることが示唆された。一方、lnc_B は膵癌細胞のアポトーシスを抑制し、癌進展に寄与する証左を得ている。以上より、これら 2 種類の lncRNA は、膵癌における新たな癌促進遺伝子であることが想定された。

2) EV を用いた lncRNA の投与が膵癌進展に与える影響の解析

次に、EV による lncRNA の細胞間輸送が、伝達先細胞におけるシグナル伝達や浸潤・遊走能の変化に与える影響について検証した。lnc_A をノックダウンした細胞 (Panc-1) から回収した EV では、コントロール細胞 (Panc-1) から抽出した EV に比べて、lnc_A の発現が減弱しており、それらの EV を添加した受け手側の細胞 (Recipient 細胞) における lnc_A の

図3. lnc_Aのノックダウンは膵癌細胞の増殖・浸潤能を減弱する。

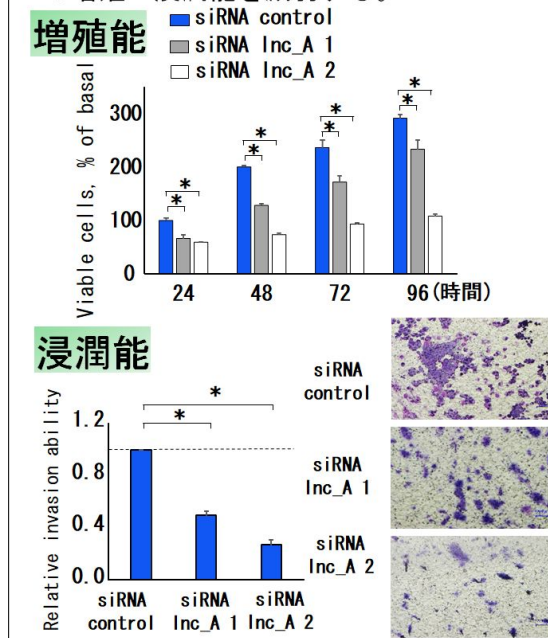


図4. lnc_AのノックダウンはEMTを抑制する。

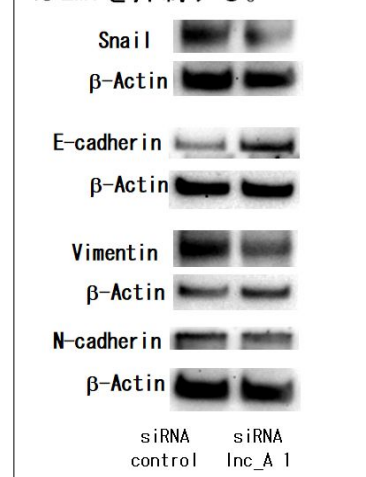
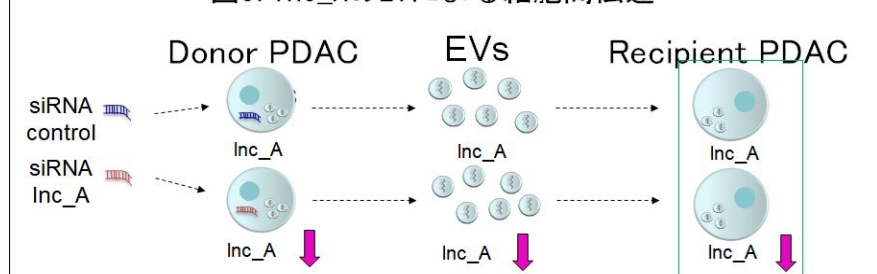


図5. lnc_AのEVIによる細胞間伝達

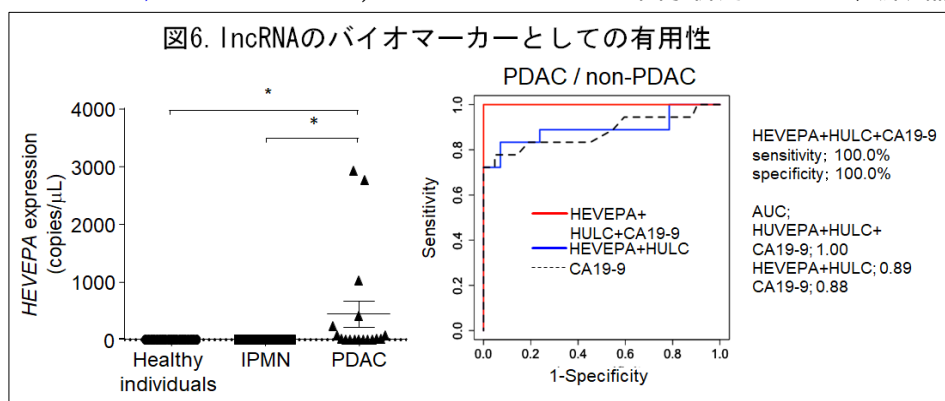


発現も、ノックダウン細胞由来の EV 添加では低下していることが確認された(図 5)。さらに、ノックダウン後の EV を添加した Recipient 細胞では、コントロール EV と比べて EMT や浸潤・遊走能も有意に減弱した。この結果から、Inc_A は EV に内包され細胞間伝達される IncRNA であり、伝達先細胞においても癌進展を制御することが示唆された。

3) 組織及び血液 EV 中の発現解析と新規診断法としての有用性の検証

我々はこれまでに、膵癌患者 20 例、膵管内乳頭粘液性腫瘍 (IPMN) 患者 22 例、健常者 21 症例から血清を採取後に EV を回収し、EV 中の Inc_B の発現変化を digital PCR を用いて解析した。その結果、健常者、IPMN 患者と比べて膵癌患者血清中に有意な発現上昇が認められ、非膵癌 (健常者・IPMN 患者) に対する膵癌診断における Area Under the Curve (AUC) は 0.86 であった (図 6)。また、我々が過去に膵癌患者血清 EV 中に高発現する IncRNA として報告した HULC (Takahashi et al, *Cancer Sci.* 2020) および CA19-9 との 3 因子併用によって、膵癌診

断の AUC は 1.00 へと向上した (図 6)。Inc_B は新規 IncRNA として HEVEPA と命名し、知財申請するとともに、本研究成果は英文雑誌に掲載された (Takahashi et al, *Pancreas* 2024)。



一方、Inc_A については、膵癌患者 41 例、IPMN 患者 66 例、健常者 50 症例から血清を採取し、EV 中の発現変化を digital PCR にて解析した。その結果、健常者、IPMN 患者と比較して膵癌患者で有意な高発現が認められ、膵癌診断における AUC は Inc_B を上回った (論文投稿中)。

本研究成果から、Inc_A および Inc_B は血清 EV 中に内包され血液中を循環する IncRNA であり、健常者、IPMN 患者と比べ膵癌患者血清 EV 中に有意に高発現しており、膵癌診断に寄与する新たなバイオマーカーとしての有用性が示唆された。特に IPMN 患者と膵癌患者で発現に有意差が出ている事から、IPMN 由来膵癌や、併存癌の拾い上げに寄与する事も期待される。一方でこれら 2 種類の IncRNA は、基礎実験の結果から膵癌進展を促進する癌遺伝子として機能することが想定されており、治療標的として、さらには創薬へとつながる可能性も考えられる。膵癌進展に関わる EV 内包型 IncRNA として 2 種類の遺伝子を同定したことは、今後の膵癌リキッドバイオプシー研究の発展に貢献できる可能性が高い。体液中の標的としては EV 以外にも、cell free DNA や循環腫瘍細胞(CTC)などが注目されている。その中でも EV は、癌の比較的早期から体液中に分泌されることが報告されており、早期診断の観点からは最も有用性が高い標的の一つとして期待される。これまでの国内外での報告では、EV 中の IncRNA 発現に着目したリキッドバイオプシー報告は希少であり、今後も更に検体数を増やし、これら”EV IncRNA”の膵癌バイオマーカーとしての有用性の検証を進める。さらに、血液中の cfDNA を用いた膵癌由来のドライバー遺伝子変異解析と併用することで診断能の向上を図り、DNA と RNA を統合したマルチレイヤーなりキッドバイオプシー体系の確立へと繋げ、将来的な臨床実装化を目指す。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Maeda Chiho, Ono Yusuke, Hayashi Akihiro, Takahashi Kenji, Taniue Kenzui, Kakisaka Rika, Mori Miyuki, Ishii Takahiro, Sato Hiroki, Okada Tetsuhiro, Kawabata Hidemasa, Goto Takuma, Tamamura Nobue, Omori Yuko, Takahashi Kuniyuki, Katanuma Akio, Karasaki Hidenori, Liss Andrew Scott, Mizukami Yusuke	4. 巻 23
2. 論文標題 Multiplex Digital PCR Assay to Detect Multiple KRAS and GNAS Mutations Associated with Pancreatic Carcinogenesis from Minimal Specimen Amounts	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The Journal of Molecular Diagnostics	6. 最初と最後の頁 1525-1578
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jmoldx.2023.02.007	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 Taniue Kenzui, Tanu Tanzina, Shimoura Yuki, Mitsutomi Shuhei, Han Han, Kakisaka Rika, Ono Yusuke, Tamamura Nobue, Takahashi Kenji, Wada Youichiro, Mizukami Yusuke, Akimitsu Nobuyoshi	4. 巻 23
2. 論文標題 RNA Exosome Component EXOSC4 Amplified in Multiple Cancer Types Is Required for the Cancer Cell Survival	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 496 ~ 496
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms23010496	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 Kawabata Hidemasa, Ono Yusuke, Tamamura Nobue, Oyama Kyohei, Ueda Jun, Sato Hiroki, Takahashi Kenji, Taniue Kenzui, Okada Tetsuhiro, Fujibayashi Syugo, Hayashi Akihiro, Goto Takuma, Enomoto Katsuro, Konishi Hiroaki, Fujiya Mikihiro, Miyakawa Keita, Liss Andrew S., Mizukami Yusuke, et al.	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 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 Takahashi K, Taniue K, Ono Y, Fujiya M, Mizukami Y, Okumura T.	4. 巻 8
2. 論文標題 Long Non-Coding RNAs in Epithelial-Mesenchymal Transition of Pancreatic Cancer.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Front Mol Biosci.	6. 最初と最後の頁 717890
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmolb.2021.717890	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, Kawabata Hidemasa, Iwamoto Hidetaka, Okada Tetsuhiro, Fujibayashi Shugo, Takahashi Kenji, Kitano Yohei, Goto Takuma, Mizukami Yusuke, Okumura Toshikatsu, Fujiya Mikihiro	4. 巻 38
2. 論文標題 New gel immersion endoscopic ultrasonography technique for accurate periampullary evaluation	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Surgical Endoscopy	6. 最初と最後の頁 2297 ~ 2304
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00464-024-10762-6	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 Tanabe Hiroki, Ijiri Masami, Takahashi Kenji, Sasagawa Honoka, Kamanaka Tomomi, Kuroda Shohei, Sato Hiroki, Sarashina Takeo, Mizukami Yusuke, Makita Yoshio, Okumura Toshikatsu	4. 巻 11
2. 論文標題 Genomic insights into familial adenomatous polyposis: unraveling a rare case with whole APC gene deletion and intellectual disability	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Human Genome Variation	6. 最初と最後の頁 13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41439-024-00270-3	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 Takahashi Kenji, Inuzuka Tatsutoshi, Shimizu Yuta, Sawamoto Kazuki, Taniue Kenzui, Ono Yusuke, Asai Fumi, Koyama Kazuya, Sato Hiroki, Kawabata Hidemasa, Iwamoto Hidetaka, Yamakita Keisuke, Kitano Yohei, Teramoto Takashi, Fujiya Mikihiro, Fujii Satoshi, Mizukami Yusuke, Okumura Toshikatsu	4. 巻 53
2. 論文標題 Liquid Biopsy for Pancreatic Cancer by Serum Extracellular Vesicle?Encapsulated Long Noncoding RNA HEVEPA	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Pancreas	6. 最初と最後の頁 e395 ~ e404
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MPA.0000000000002315	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 Takahashi Kenji, Takeda Yohei, Ono Yusuke, Isomoto Hajime, Mizukami Yusuke	4. 巻 58
2. 論文標題 Current status of molecular diagnostic approaches using liquid biopsy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 834 ~ 847
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-023-02024-4	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22件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 7件)

1. 発表者名 小山一也、高橋賢治、藤林周吾、林 明宏、河端秀賢、岩本英孝、後藤拓磨、北野陽平、藤谷幹浩、水上裕輔、横山和典、奥村利勝
2. 発表標題 細胞外小胞によるmiR-425の細胞間伝達は上皮間葉形質転換を促進し膵癌進展を制御する
3. 学会等名 第30回日本消化器関連学会週間
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小山一也、高橋賢治、佐藤裕基、藤林周吾、河端秀賢、岩本英孝、北野陽平、藤谷幹浩、水上裕輔、奥村利勝
2. 発表標題 膵癌微小環境における細胞外小胞EVs の役割について
3. 学会等名 第30回 若手膵臓研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yuta Shimizu, Kenji Takahashi, Fumi Asai, Tatsutoshi Inuzuka
2. 発表標題 Development of the diagnostic method for pancreatic cancer using novel isolation technology of extracellular vesicles
3. 学会等名 AACR Special Conference on Precision Prevention, Early Detection, and Interception of Cancer (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yusuke Ono , Chiho Maeda, Kenji Takahashi, Hidenori Karasaki, Yusuke Mizukami
2. 発表標題 High-sensitive mutation detection in liquid biopsy with duodenal fluid captures genetic mutations associated with pancreatic carcinogenesis.
3. 学会等名 AACR Special Conference on Pancreatic Cancer (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kenji Takahashi, Hiroki Sato, Shugo Fujibayashi, Akihiro Hayashi, Hidemasa Kawabata, Hidetaka Iwamoto, Takuma Goto, Yohei Kitano, Yusuke Mizukami, Toshikatsu Okumura
2. 発表標題 The application of EV RNA panel as liquid biopsy for pancreatic ductal adenocarcinoma
3. 学会等名 The 26th International Association of Pancreatology (IAP) & The 53rd Annual Meeting of Japan Pancreats Society (JPS) 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yusuke Ono, Kenji Takahashi, Hidenori Karasaki, Yusuke Mizukami, Akihiro Hayashi, Toru Kawamoto, Tetsuhiro Okada, Keisuke Kimura, Nobuyuki Yanagawa, Hirotoishi Iwano, Kuniyuki Takahashi, Yusuke Mizukami
2. 発表標題 Molecular barcode sequencing using duodenal fluid for profiling genomic alterations in pancreatic neoplasms
3. 学会等名 The 26th International Association of Pancreatology (IAP) & The 53rd Annual Meeting of Japan Pancreats Society (JPS) 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高橋賢治、林 明宏、水上裕輔
2. 発表標題 十二指腸液由来遊離核酸を用いた膵癌リキッドバイオプシーの有用性
3. 学会等名 第108回日本消化器病学会総会
4. 発表年 2022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 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 高橋賢治、北野陽平、麻生和信
2. 発表標題 細胞外小胞EVを用いた新規膵癌体液診断法の開発
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 Kenji Takahashi, Yusuke Mizukami
2. 発表標題 Crucial knowledge for early detection and prevention of pancreatic cancer : Genomic alterations and subtypes in precancerous lesions
3. 学会等名 The 13th International Forum of The Japanese Society of Gastroenterology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 高橋賢治
2. 発表標題 専門医セミナー「膵胆道癌診療 最新Topics」講演1: 膵胆道癌の個別化治療とがん遺伝子診療
3. 学会等名 第134回日本消化器病学会北海道支部例会(招待講演)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 高橋賢治、小山一也、梶浦麻未、佐藤裕基、岡田哲弘、河端秀賢、岩本英孝、北野陽平、藤谷幹浩、水上裕輔、奥村利勝
2. 発表標題 細胞外小胞EVsとノンコーディングRNAを用いた新規膵癌リキッドバイオプシー体系の構築
3. 学会等名 第8回 Gastro-PLUS
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 小山一也、高橋賢治、梶浦麻未、岡田哲弘、河端秀賢、岩本英孝、北野陽平、藤谷幹浩、水上裕輔、奥村利勝
2. 発表標題 循環EVs中miR-425による膵癌進展制御機構およびリキッドバイオプシー標的としての有用性の検討
3. 学会等名 第31回日本消化器関連学会週間
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 小山一也、高橋賢治、梶浦麻未、岡田哲弘、河端秀賢、岩本英孝、北野陽平、藤谷幹浩、水上裕輔、奥村利勝
2. 発表標題 細胞外小胞内包型ノンコーディングRNAの膵癌リキッドバイオプシー標的としての有用性
3. 学会等名 第31回 若手膵臓研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Kenji Takahashi, Tatsutoshi Inuzuka, Fumi Asai, Kazuya Koyama, Yusuke Ono, Kenzui Taniue, Mami Kajiura, Hiroki Sato, Tetsuhiro Okada, Hidemasa Kawabata, Hidetaka Iwamoto, Yohei Kitano, Takashi Teramoto, Mikihiro Fujiya, Yusuke Mizukami, Toshikatsu Okumura
2. 発表標題 Circulating extracellular vesicle-encapsulated long non-coding RNAs obtained via liquid biopsy are potential biomarkers for pancreatic ductal adenocarcinoma
3. 学会等名 United European Gastroenterology Week 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Tomomi Hamaguchi, Shuichi Mitsunaga, Makoto Ueno, Masafumi Ikeda, Seiya Miki, Takamichi Kuwahara, Yukiko Takayama, Keiji Hanada, Hitoshi Yoshida, Kenji Takahashi, Kohei Nakata, Hideaki Iwama, Satoko Takizawa
2. 発表標題 Serum miRNA signature for detecting pancreatobiliary cancer
3. 学会等名 第82回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 高橋賢治、梶浦麻未、小杉英史、岡田哲弘、河端秀賢、岩本英孝、北野陽平、藤谷幹浩、奥村利勝、水上裕輔
2. 発表標題 細胞外小胞EV内RNAに着目した膵癌バイオマーカー探索
3. 学会等名 第54回日本膵臓学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 岩本英孝、高橋賢治、梶浦麻未、小杉英史、佐藤裕基、岡田哲弘、河端秀賢、北野陽平、藤谷幹浩、水上裕輔、奥村利勝
2. 発表標題 DIC合併重症急性膵炎の臨床的アウトカムに関する検討
3. 学会等名 第54回日本膵臓学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 河端秀賢、高橋賢治、梶浦麻未、小杉英史、佐藤裕基、岡田哲弘、岩本英孝、北野陽平、藤谷幹浩、奥村利勝、水上裕輔
2. 発表標題 IPMN関連膵癌におけるGNAS遺伝子の病態解明からみた治療戦略
3. 学会等名 第54回日本膵臓学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 高橋賢治、水上裕輔、奥村利勝
2. 発表標題 膵液由来遊離核酸を用いた膵癌liquid biopsyの取り組みについて
3. 学会等名 第109回日本消化器病学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 河端秀賢、高橋賢治、水上裕輔
2. 発表標題 IPMN関連膵癌における変異型GNASによる腫瘍悪性度の制御
3. 学会等名 第109回日本消化器病学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Shuichi Mitsunaga, Makoto Ueno, Masahiro Tsuda, Takamichi Kuwahara, Yukiko Takayama, Keiji Hanada, Hitoshi Yoshida, Kenji Takahashi, Kohei Nakata, Masafumi Ikeda, Satoshi Kobayshi, Ikuya Miki, Kasuo Hara, Ryota Higuchi, Akinori Shimizu, Tomohiro Nomoto, Hidetaka Iwamoto, Masafumi Nakamura, Atsushi Ochiai
2. 発表標題 Tumor suppressor miRNA-665 based serum biomarker for detecting pancreatobiliary cancer
3. 学会等名 AACR Annual Meeting 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 河端秀賢、高橋賢治、水上裕輔	4. 発行年 2023年
2. 出版社 日本臨牀社	5. 総ページ数 13
3. 書名 日本臨牀 増刊号 膵癌・胆道癌2023 上 膵癌編	

1. 著者名 高橋賢治, 大森優子, 小野裕介, 古川 徹, 水上裕輔	4. 発行年 2022年
2. 出版社 医学図書出版	5. 総ページ数 10
3. 書名 胆と膵	

1. 著者名 小野裕介, 高橋賢治, 水上裕輔	4. 発行年 2023年
2. 出版社 医学図書出版	5. 総ページ数 7
3. 書名 胆と膵	

〔産業財産権〕

〔その他〕

Researchmap https://researchmap.jp/t-kenji
--

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	水上 裕輔 (MIZUKAMI Yusuke) (30400089)	旭川医科大学・医学部・教授 (10107)	

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	小野 裕介 (ONO Yusuke) (40742648)	医療法人徳洲会札幌東徳洲会病院医学研究所・ゲノム診断研究部・部門長 (90101)	
研究分担者	小暮 高之 (KOGURE Takayuki) (70400330)	東北医科薬科大学・医学部・准教授 (31305)	
研究分担者	藤井 聡 (FUJII Satoshi) (90291228)	北海道大学・大学病院・臨床検査管理医師 (10101)	
研究分担者	谷上 賢瑞 (TANIUE Kenzui) (90648627)	東京大学・アイソトープ総合センター・特任准教授 (12601)	

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