

令和 6 年 6 月 23 日現在

機関番号：14301

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K19480

研究課題名（和文）超初期段階から引き返す膵発がん予防戦略の探求

研究課題名（英文）Strategies to prevent progression from premalignant lesion to cancer in the pancreas

研究代表者

妹尾 浩（Seno, Hiroshi）

京都大学・医学研究科・教授

研究者番号：90335266

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：膵がんの予防と治療成績向上のために、膵がん超初期段階の解析は重要である。膵がんの超初期段階には腺房導管異形成（ADM）とKras活性化の関与が考えられている。ADMは腺房細胞が脱分化した化生性変化であり、腺房細胞に再分化できる可塑性を持つ。本研究ではADMを中心に細胞系譜イメージングとバルク・単一細胞RNA解析を用い、(1) ADMの生体内3次元細胞系譜解析、(2) ADMの脱分化・再分化に関わるシグナルの解析、(3) ADMの腫瘍化に関わるシグナルの検証を行った。これらを通じて、膵発がん超初期段階の本質に迫り、ADMの可塑性を活かして超初期段階から引き返す膵発がん予防戦略に繋がる知見を得た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究はADMという膵臓のユニークな病変を手がかりに実験を展開するもので、他臓器のがん研究には見られない独自性を有するとともに、生体が持つ可塑性にチャレンジする試みであった。また、CreERにより任意のタイミングでADMにKras変異を挿入して膵腫瘍を形成させる実験系、過去困難であったADMの動態を生体内で経時的に可視化する実験系など、申請者らが構築してきたシステムが有用であった。そこに先端的な遺伝子解析技術を併用して、膵発がんの超初期病変の本質に挑む解析は、他では実施困難な挑戦的内容と思われた。さらにそこから得た知見を、中長期的に新規膵がん予防、治療法へ発展させる萌芽とすることができた。

研究成果の概要（英文）：To improve preventive and therapeutic efficacy against pancreatic cancer, it would be important to analyze the early steps of pancreatic cancer development. In this project, we analyzed the early steps of pancreatic carcinogenesis; ADM (acinar-to-ductal metaplasia) formation and Kras activation. By using lineage tracing technique and RNA expression analyses, we performed following experiments. 1) In vivo lineage tracing in ADM, 2) Extraction of key signaling cascades during de-differentiation and re-differentiation of ADM, 3) Determinants to promote the transition from ADM to pancreatic tumor. Through these experiments, we could approach the core mechanisms of the early steps of pancreatic carcinogenesis, and at the same time obtain several hints to prevent the progression from ADM to pancreatic cancer progenitors.

研究分野：消化器内科学

キーワード：膵がん

1. 研究開始当初の背景

膵がんは全がんのなかで最も5年生存率が不良で、罹患数と死亡数が近似する極めて予後の悪いがんである。早期発見が困難なうえ、外科切除が可能であった場合も再発が多い。従来型の抗がん剤治療に加えて、分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬などの次世代の抗がん治療も、その多くが無効である。

生理的状態では膵を構成する上皮細胞の分化は秩序を保って維持されているが、炎症、がんなどの病的状態では、細胞内外のシグナル変化により、膵の構成細胞はしばしば脱分化し、細胞のダイバーシティと組織構築が大きく変化する。本研究を開始するにあたり研究代表者らは、膵がんの超初期段階とされる腺房導管異形成 (acinar-to-ductal metaplasia) がもつダイナミックな可塑性に着目した。acinar-to-ductal metaplasia は膵臓の炎症など微小環境の変化で、終末分化外分泌細胞である腺房細胞が脱分化し、導管細胞類似の形質と未分化性を獲得した化生性変化とされてきた。興味深いことに、微小環境からの刺激が失われると acinar-to-ductal metaplasia は腺房細胞に再分化するが、acinar-to-ductal metaplasia 細胞に *Kras* 変異が併存すると膵腫瘍に至ることが多い。

そのため研究代表者らは、膵がんが発生する前の超初期段階 (acinar-to-ductal metaplasia への脱分化および *Kras* 変異) を解析し、膵がんが発生する前に acinar-to-ductal metaplasia を再分化させる = 引き返す予防法を開発することが出来れば、膵がん阻止へ向けた大きな一歩となると考えた。

この点について研究代表者らは、消化器がん幹細胞マーカー *Dclk1* が acinar-to-ductal metaplasia 細胞に高発現し、*Dclk1* 陽性 acinar-to-ductal metaplasia 細胞が acinar-to-ductal metaplasia を維持するだけでなく、*Kras* 変異挿入により膵腫瘍が生じることを細胞系譜解析により、本研究前に確認していた。acinar-to-ductal metaplasia は polyclonal であると想定されているが、本研究開始時点で単一細胞レベルの遺伝子発現解析は行われていなかった。また、腺房細胞から acinar-to-ductal metaplasia が生じて再び腺房細胞に再分化する動態を経時的、3 次元的に観測した報告もなかった。すなわち、acinar-to-ductal metaplasia を中心とした膵臓ならではのユニークな脱分化と再分化メカニズムの詳細は明らかになっていなかった。

そこで研究代表者らは、マウス生体で膵臓の同一病変を経時的に定点観察するイメージング技術 (右図) を acinar-to-ductal metaplasia に適用し、単一細胞 RNA 解析 (single-cell RNA-sequencing) 等によるシグナル変化の解析、オルガノイド培養系による介入実験を併用して、膵臓の脱分化、再分化、腫瘍化の統合的理解、超初期段階 = acinar-to-ductal metaplasia から正常に引き返す新規膵がん予防、治療法開発へ向けたヒントを得たいと考えた。



2. 研究の目的

膵がんは本邦のがん死の第4位を占める極めて治療成績の不良ながんである。そのため、膵がんが発生する超初期段階の解析と、がんへの進行を食い止める方策は重要で、高い社会的要請が存在する。

多くの先行研究および独自の検討により、膵発がんの超初期段階では acinar-to-ductal metaplasia と *Kras* 変異の併存が必要ながんが示されている。また前述のように、acinar-to-ductal metaplasia は炎症など微小環境の変化によって腺房細胞が脱分化した化生性変化であり、腺房細胞に再分化できるユニークな可塑性を持つ。

そこで本研究では、acinar-to-ductal metaplasia を中心に、細胞系譜イメージング技術とバブル mRNA 発現解析、single-cell RNA-sequencing 等を用い、以下の検討を立案した。

- (1) acinar-to-ductal metaplasia の生体内 3 次元細胞系譜解析
- (2) acinar-to-ductal metaplasia の脱分化・再分化に関わるシグナルの解析
- (3) acinar-to-ductal metaplasia の腫瘍化に関わるシグナルの検証

これらの検討を通じて、膵発がん超初期段階の本質に迫り、acinar-to-ductal metaplasia の可塑性を活かして正常へ再分化させる = 超初期段階から引き返す膵がん予防戦略の手がかりを得ることを目的とした。

3. 研究の方法

膵発がんの超初期段階を解析し、そこから引き返す方策を探るため、以下の *in vivo* 中心の研究内容を設定した。

- (1) acinar-to-ductal metaplasia の生体内 3 次元細胞系譜解析
acinar-to-ductal metaplasia 細胞は消化器がん幹細胞マーカー *Dclk1* を高発現し、遺伝子改

変マウスを用いた *Dclk1* 陽性 acinar-to-ductal metaplasia 細胞への *Kras* 変異挿入によって膵腫瘍が生じる。そこで、*Dclk1* 陽性 acinar-to-ductal metaplasia 細胞からの細胞系譜解析が可能な *Dclk1^{CreER/+}; Rosa26^{mTmG/+}* マウス、*Dclk1^{CreER/+}; Rosa26^{mTmG/+}; Pdx1-Flp; Kras^{FSF-G12D/+}* マウスに腹壁イメージング・ウインドウを設置し（前頁図参照）、マウスにセルレインを投与することによって膵炎を惹起させ、acinar-to-ductal metaplasia の脱分化・再分化が生じる過程、および *Dclk1* 陽性 acinar-to-ductal metaplasia 細胞から膵腫瘍が生じる過程を二光子顕微鏡で経時的に観察する。

(2) acinar-to-ductal metaplasia の脱分化・再分化に関わるシグナルの解析

Dclk1^{CreER/+}; Rosa26^{mTmG/+} マウスをマテリアルとして、acinar-to-ductal metaplasia の脱分化・再分化過程で腺房・acinar-to-ductal metaplasia 細胞を *Dclk1* をマーカーとして経時的に収集する。そのうえで、acinar-to-ductal metaplasia 細胞に生じる動的なシグナル変化をバルク mRNA 発現解析、single-cell RNA-sequencing 等によりプロファイルし、acinar-to-ductal metaplasia の脱分化・再分化に特異的なシグナルを抽出する。その後、acinar-to-ductal metaplasia への脱分化が可能な膵腺房細胞培養系、および膵正常オルガノイドをマテリアルとして、それらシグナルの活性化・阻害実験を行う。それにより、脱分化・再分化に及ぼす影響を検証する。

(3) acinar-to-ductal metaplasia の腫瘍化に関わるシグナルの検証

Dclk1^{CreER/+}; Rosa26^{mTmG/+}; Pdx1-Flp; Kras^{FSF-G12D/+} マウスを用いた膵腫瘍の形成過程で経時的に acinar-to-ductal metaplasia 細胞および膵腫瘍細胞を採取し、acinar-to-ductal metaplasia および *Kras* 変異が膵腫瘍を発生させる運命規定因子をバルク mRNA 発現解析、single-cell RNA-sequencing 等により抽出する。その後、マウス膵正常および膵腫瘍オルガノイドを用いて抽出した因子の活性化・阻害実験を行う。有意な結果が得られた因子については、ヒト膵正常および前がん病変オルガノイドで介入実験を行い、ヒトでの意義を検証する。

これらの研究を通じて、膵が持つダイナミックな可塑性のメカニズムを明らかにするとともに、膵発がんの超初期段階から引き返す予防、治療戦略構築の手がかりを得たいと考えた。

4. 研究成果

本研究では、研究計画に沿って複数の実験を並行して行い、以下の様な研究成果を得ることができた。

(1) acinar-to-ductal metaplasia の生体内 3 次元細胞系譜解析

本研究開始前に、acinar-to-ductal metaplasia 細胞は消化器がん幹細胞マーカー *Dclk1* を高発現し、*Dclk1* 陽性 ADM 細胞への *Kras* 変異挿入によって膵腫瘍が生じることが、研究代表者らの予備的検討により明らかになっていた。そこで研究計画に則り、*Dclk1* 陽性 acinar-to-ductal metaplasia 細胞からの細胞系譜解析が可能な *Dclk1^{CreER/+}; Rosa26^{mTmG/+}* マウス、*Dclk1^{CreER/+}; Rosa26^{mTmG/+}; Pdx1-Flp; Kras^{FSF-G12D/+}* マウスに腹壁イメージング・ウインドウを設置した（前頁図参照）。それらマウスにセルレインを投与することによって膵炎を惹起し、腹壁イメージング・ウインドウから acinar-to-ductal metaplasia の脱分化・再分化が生じる過程、および *Dclk1* 陽性 acinar-to-ductal metaplasia 細胞から膵腫瘍が生じる過程を二光子顕微鏡で経時的に観察することを試みた。その結果、技術的困難はあったものの、いくつかの病変について、同一個体、同一病変の経時的变化を観察することができた。その観察に基づく、マウス膵の小前がん病変は数日の経過で子孫細胞が供給されること、膵がんまで進展した後は非常に急速にがん細胞が供給されることなど、acinar-to-ductal metaplasia から膵がんに至るまでの時間軸、個々の細胞供給動態を確認することができた。

(2) acinar-to-ductal metaplasia の脱分化・再分化に関わるシグナルの解析

Dclk1^{CreER/+}; Rosa26^{mTmG/+} マウスから acinar-to-ductal metaplasia の脱分化・再分化過程で腺房・acinar-to-ductal metaplasia 細胞を *Dclk1* をマーカーとして経時的に収集し、acinar-to-ductal metaplasia 細胞に生じる動的なシグナル変化をバルクの mRNA 発現解析、single-cell RNA-sequencing 等によりプロファイルした。その結果、acinar-to-ductal metaplasia の脱分化・再分化に際して変動するいくつかの因子、シグナル経路を抽出することができた。そのうちのいくつかは acinar cell への分化、または ductal cell の分化に関わる因子と考えられたことから、マウス膵腺房細胞培養系、マウス膵正常オルガノイド等でそれらシグナルの活性化・阻害実験を行い、脱分化・再分化に及ぼす影響を検証した。さらに、効果の大きかった因子の一部については、遺伝子改変マウスを用いたレスキュー実験を継続することとした。

(3) acinar-to-ductal metaplasia の腫瘍化に関わるシグナルの検証

Dclk1^{CreER/+}; Rosa26^{mTmG/+}; Pdx1-Flp; Kras^{FSF-G12D/+} マウスを用いた膵腫瘍の形成過程で経時的に acinar-to-ductal metaplasia 細胞および膵腫瘍細胞を採取し、acinar-to-ductal metaplasia および *Kras* 変異が膵腫瘍を発生させる運命規定因子をバルクの mRNA 発現解析、single-cell RNA-sequencing 等により抽出した。上記(2)と同様に、膵正常および膵腫瘍オルガノイドを用いて抽出した因子の活性化・阻害実験を行い、脱分化・再分化・腫瘍化に及ぼす影響を検証した。効果の大きかった因子の一部については、遺伝子改変マウスを用いたレスキュー実験や阻害薬投与実験を行い、腫瘍の退縮、消失を認めることができた。

以上(1)~(3)の実験を通じて、膵が持つダイナミックな可塑性のメカニズムの一端を明らかにするとともに、膵発がんの超初期段階から引き返す予防、治療戦略構築の貴重な手がかりを得

ることができた。

本研究は、acinar-to-ductal metaplasia という膵臓においてのみ見られるユニークな病変を手がかりにしており、他臓器のがん研究には見られない独自性を有するとともに、生体が持つ可塑性にチャレンジする試みであると思われた。また CreER により任意のタイミングで acinar-to-ductal metaplasia に *Kras* 変異を挿入して膵腫瘍を形成させる実験系、過去困難であった acinar-to-ductal metaplasia の動態を生体内で経時的に可視化する実験系など、研究代表者らが独自に構築してきたシステムを用いた点も特徴と考えられる。今後、本研究を通じて得ることができた知見を、豊富な膵がん症例を有する臨床の教室でのみ可能な、構築済ヒト正常膵、膵がんオルガノイドライブラリーを用いて検証し、中長期的に新規膵がん予防、治療法へ発展させる予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 16件 / うち国際共著 5件 / うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Omatsu M, Nakanishi Y, Iwane K, Diaz-Meco MT, Moscat J, Seno H, et al.	4. 巻 14
2. 論文標題 THBS1-producing tumor-infiltrating monocyte-like cells contribute to immunosuppression and metastasis in colorectal cancer.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nat Commun	6. 最初と最後の頁 5534
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-023-41095-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 該当する
1. 著者名 Masuda T, Fukuda A, Yamakawa G, Omatsu M, Namikawa M, Sono M, Fukunaga Y, Nagao M, Araki O, Yoshikawa T, Ogawa S, Masuo K, Goto N, Hiramatsu Y, Muta Y, Tsuda M, Maruno T, Nakanishi Y, Masui T, Hatano E, Matsuzaki T, Noda M, Seno H.	4. 巻 133
2. 論文標題 Pancreatic RECK inactivation promotes cancer formation, epithelial-mesenchymal transition, and metastasis.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J Clin Invest	6. 最初と最後の頁 e161847
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/JCI161847	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 Nakamura T, Nishikawa Y, Shiokawa M, Takeda H, Yokode M, Matsumoto S, Muramoto Y, Ota S, Yoshida H, Okada H, Kuwada T, Marui S, Matsumori T, Maruno T, Uza N, Kodama Y, Hatano E, Seno H	4. 巻 261
2. 論文標題 ELF3 suppresses gallbladder cancer development through downregulation of the EREG/EGFR/mTOR complex 1 signalling pathway.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J Pathol	6. 最初と最後の頁 28-42
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/path.6144	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 Namikawa M, Fukuda A, Mizukoshi K, Iwane K, Kawai M, Yamakawa G, Omatsu M, Sono M, Masuda T, Araki O, Nagao M, Yoshikawa T, Ogawa S, Hiramatsu Y, Muta Y, Tsuda M, Maruno T, Nakanishi Y, Tsuruyama T, Taura K, Hatano E, Seno H	4. 巻 260
2. 論文標題 Simultaneous activation of Kras-Akt and Notch pathways induces extrahepatic biliary cancer via the mTORC1 pathway.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J Pathol	6. 最初と最後の頁 478-492
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/path.6139	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 Matsumori T, Uza N, Shiokawa M, Maruno T, Seno H.	4. 巻 50
2. 論文標題 Concomitant occurrence of pancreatic cancer during long-term follow-up for serous neoplasms.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J Med Ultrason	6. 最初と最後の頁 451-452
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10396-023-01327-6	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 Araki O, Tsuda M, Omatsu M, Namikawa M, Sono M, Fukunaga Y, Masuda T, Yoshikawa T, Nagao M, Ogawa S, Masuo K, Goto N, Muta Y, Hiramatsu Y, Maruno T, Nakanishi Y, Koyasu S, Masui T, Hatano E, Saur D, Fukuda A, Seno H.	4. 巻 42
2. 論文標題 Brg1 controls stemness and metastasis of pancreatic cancer through regulating hypoxia pathway.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Oncogene	6. 最初と最後の頁 2139-2152
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41388-023-02716-4	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 -

1. 著者名 Ueda T, Shiina S, Iriguchi S, Terakura S, Kawai Y, Kabai R, Sakamoto S, Watanabe A, Ohara K, Wang B, Xu H, Minagawa A, Hotta A, Woltjen K, Uemura Y, Kodama Y, Seno H, Nakatsura T, Tamada K, Kaneko S.	4. 巻 7
2. 論文標題 Optimization of the proliferation and persistency of CAR T cells derived from human induced pluripotent stem cells.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nat Biomed Eng.	6. 最初と最後の頁 24-37
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41551-022-00969-0	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 Marui S, Nishikawa Y, Shiokawa M, Yokode M, Matsumoto S, Muramoto Y, Ota S, Nakamura T, Yoshida H, Okada H, Kuwada T, Matsumori T, Kuriyama K, Fukuda A, Saur D, Aoi T, Uza N, Kodama Y, Chiba T, Seno H.	4. 巻 163
2. 論文標題 Context-Dependent Roles of Hes1 in the Adult Pancreas and Pancreatic Tumor Formation.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Gastroenterology.	6. 最初と最後の頁 1613-1629
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1053/j.gastro.2022.08.048	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 Fukunaga Y, Fukuda A, Omatsu M, Namikawa M, Sono M, Masuda T, Araki O, Nagao M, Yoshikawa T, Ogawa S, Hiramatsu Y, Muta Y, Tsuda M, Maruno T, Nakanishi Y, Ferrer J, Tsuruyama T, Masui T, Hatano E, Seno H.	4. 巻 163
2. 論文標題 Loss of Arid1a and Pten in Pancreatic Ductal Cells Induces Intraductal Tubulopapillary Neoplasia via the YAP/TAZ Pathway.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Gastroenterology.	6. 最初と最後の頁 466-480
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1053/j.gastro.2022.04.020	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 Kumagai K, Shimizu T, Takai A, Kakiuchi N, Takeuchi Y, Hirano T, Takeda H, Mizuguchi A, Teramura M, Ito T, Iguchi E, Nikaido M, Eso Y, Takahashi K, Ueda Y, Miyamoto S, Obama K, Ogawa S, Marusawa H, Seno H.	4. 巻 82
2. 論文標題 Expansion of Gastric Intestinal Metaplasia with Copy Number Aberrations Contributes to Field Cancerization.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Res.	6. 最初と最後の頁 1712-1723
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/0008-5472.CAN-21-1523	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 Nagao M, Fukuda A, Omatsu M, Namikawa M, Sono M, Fukunaga Y, Masuda T, Araki O, Yoshikawa T, Ogawa S, Masuo K, Goto N, Hiramatsu Y, Muta Y, Tsuda M, Maruno T, Nakanishi Y, Taketo MM, Ferrer J, Tsuruyama T, Nakanuma Y, Taura K, Uemoto S, Seno H.	4. 巻 82
2. 論文標題 Concurrent Activation of Kras and Canonical Wnt Signaling Induces Premalignant Lesions That Progress to Extrahepatic Biliary Cancer in Mice.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Res.	6. 最初と最後の頁 1803-1817
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/0008-5472.CAN-21-2176	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 Okada H, Uza N, Matsumori T, Matsumoto S, Muramoto Y, Ota S, Nakamura T, Yoshida H, Hirano T, Kuwada T, Marui S, Sogabe Y, Morita T, Kakiuchi N, Mima A, Ueda T, Nishikawa Y, Tsuda M, Maruno T, Shiokawa M, Takahashi K, Taura K, Minamiguchi S, Kodama Y, Seno H.	4. 巻 53
2. 論文標題 A novel technique for mapping biopsy of bile duct cancer.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Endoscopy.	6. 最初と最後の頁 647-651
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/a-1248-2138	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 Kuwada T, Shiokawa M, Kodama Y, Ota S, Kakiuchi N, Nannya Y, Yamazaki H, Yoshida H, Nakamura T, Matsumoto S, Muramoto Y, Yamamoto S, Honzawa Y, Kuriyama K, Okamoto K, Hirano T, Okada H, Marui S, Sogabe Y, Morita T, Matsumori T, Mima A, Nishikawa Y, Ueda T, Matsumura K, Uza N, Chiba T, Seno H.	4. 巻 160
2. 論文標題 Identification of an Anti-Integrin α 6 Autoantibody in Patients With Ulcerative Colitis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Gastroenterology.	6. 最初と最後の頁 2383-2394
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1053/j.gastro.2021.02.019	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 Kuriyama K, Kodama Y, Shiokawa M, Nishikawa Y, Marui S, Kuwada T, Sogabe Y, Kakiuchi N, Tomono T, Matsumori T, Mima A, Morita T, Ueda T, Tsuda M, Yamauchi Y, Sakuma Y, Ota Y, Maruno T, Uza N, Kageyama R, Chiba T, Seno H.	4. 巻 56
2. 論文標題 Essential role of Notch/Hes1 signaling in postnatal pancreatic exocrine development	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Gastroenterol.	6. 最初と最後の頁 673-687
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-021-01779-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 -

1. 著者名 Masuo K, Chen R, Yogo A, Sugiyama A, Fukuda A, Masui T, Uemoto S, Seno H, Takaishi S.	4. 巻 112
2. 論文標題 SNAIL2 contributes to tumorigenicity and chemotherapy resistance in pancreatic cancer by regulating IGFBP2	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Sci.	6. 最初と最後の頁 4987-4999
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15162	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 Yamauchi Y, Kodama Y, Kakiuchi N, Seno H	4. 巻 22
2. 論文標題 Multiple pancreatic neuroendocrine tumors in OFCD syndrome caused by somatic BCOR mosaicism	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pancreatology.	6. 最初と最後の頁 335-337
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.pan.2021.12.014	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18件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Mayuki Omatsu, Yuki Nakanishi, Kenta Mizukoshi, Kosuke Iwane, Munenori Kawai, Go Yamakawa, Mio Namikawa, Makoto Sono, Tomonori Masuda, Munemasa Nagao, Takahisa Maruno, Hiroaki Kasashima, Masakazu Yashiro, Akihisa Fukuda, Hiroshi Seno.
2. 発表標題 THBS1 contributes to the creatoin of immunosuppressive microenvironment and promotes metastasis in colorectal 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 Go Yamakawa, Akihisa Fukuda, Kosuke Iwane, Munenori Kawai, Mayuki Omatsu, Mio Namikawa, Makoto Sono, Tomonori Masuda, Osamu Araki, Munemasa Nagao, Takaaki Yoshikawa, Takahisa Maruno, Yuki Nakanishi, Yukiko Hiramatsu, Hiroshi Seno.
2. 発表標題 ARID1A has opposite functions in the conventional and serrated pathways in colon tumorigenesis.
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 Munenori Kawai, Akihisa Fukuda, Yuki Nakanishi, Yukiko Hiramatsu, Makoto Sono, Tomonori Masuda, Mayuki Omatsu, Mio Namikawa, Go Yamakawa, Kosuke Iwane, Kenta Mizukoshi, Kei, Iimori, Shinnosuke Nakayama, Naoki Aoyama, Takahisa Maruno, Hiroshi Seno.
2. 発表標題 PBRM1/VIMENTIN axis is a critical determinant for tumor grade and metastasis in Pancreatic 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 Munemasa Nagao, Akihisa Fukuada, Mio Namikawa, Kenta Mizukoshi, Shinnosuke Nakayama, Yukiko Hiramatsu, Takahisa Maruno, Yuki Nakanishi, Hiroshi Seno.
2. 発表標題 The functional role of Kras, p53, canonical Wnt and Notch pathways in the tumorigenesis of extrahepatic biliary system.
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 Tomonori Masuda, Akihisa Fukuda, Munenori Kawai, Go Yamakawa, Makoto Sono, Munemasa Nagao, Yukiko Hiramatsu, Takahisa Maruno, Yuki Nakanishi, Tomoko Matsuzaki, Makoto Noda, Seno Hiroshi
2. 発表標題 RECK suppresses pancreatic cancer formation, epithelial-mesenchymal transition, and metastasis in mice
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 並川実桜、福田晃久、藺誠、益田朋典、長尾宗政、平松由紀子、丸野貴久、中西祐貴、妹尾浩
2. 発表標題 Simultaneous activation of Notch and Kras pathways leads to biliary cancer via premalignant lesions through mTOR pathway
3. 学会等名 第81回 日本癌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 長尾 宗政、福田 晃久、水越 健太、岩根 康祐、河相 宗矩、山川 剛、尾松 万悠紀、並川 実桜、藺 誠、益田 朋典、平松 由紀子、丸野 貴久、中西 祐貴、妹尾 浩
2. 発表標題 Kras および WNT signaling の活性化により肝外胆管・胆嚢に前癌 病変が形成され、胆道癌に進展する
3. 学会等名 第81回 日本癌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Tomonori Masuda, Fukuda Akihisa, Sono Makoto, Fukunaga Yuichi, Yoshikawa Takaaki, Araki Osamu, Munemasa Nagao, Hiramatsu Yukiko, Ogawa Satoshi, Tsuda Motoyuki, Maruno Takahisa, Nakanishi Yuki, Matsuzaki Tomoko, Noda Makoto, Seno Hiroshi
2. 発表標題 Reck suppresses pancreatic cancer formation, epithelial-mesenchymal transition and metastasis.
3. 学会等名 第81回 日本癌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Fukunaga Yuichi, Fukuda Akihisa, Tomonori Masuda, Sono Makoto, Yoshikawa Takaaki, Araki Osamu, Munemasa Nagao, Hiramatsu Yukiko, Ogawa Satoshi, Tsuda Motoyuki, Maruno Takahisa, Nakanishi Yuki, Seno Hiroshi.
2. 発表標題 Dual Loss of Arid1a and Pten in pancreatic ductal cells induces PDAC through activation of YAP/TAZ pathway.
3. 学会等名 The 7th JCA-AACR Special Joint Conference (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Akihisa Fukuda, Takahisa Maruno, Kyoichi Takaori, Hiroshi Seno
2. 発表標題 Insights into initiation and progression of PDAC.
3. 学会等名 American Pancreatic Association Annual meeting 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 竹田治彦、高井淳、恵荘裕嗣、高橋健、田浦康二郎、波多野悦朗、喜多竜一、丸澤宏之、藤本明洋、妹尾浩
2. 発表標題 多段階発癌におけるミスマッチ修復異常関連体細胞変異シグネチャーの抽出
3. 学会等名 第24回日本肝がん分子標的 治療研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Akihisa Fukuda
2. 発表標題 The mechanism of pancreatic cancer development.
3. 学会等名 The 5th Annual conference of Al-Azhar Hepatogastroenterology club (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小川智、福田晃久、妹尾浩
2. 発表標題 SETDB1 IS REQUIRED FOR FORMATION OF PANCREATIC DUCTAL ADENOCARCINOMA BY INHIBITING APOPTOSIS THROUGH REGULATION OF P53 EXPRESSION
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Makoto Sono, Akihisa Fukuda, Tomonori Masuda, Yuichi Fukunaga, Takaaki Yoshikawa, Osamu Araki, Munemasa Nagao, Satoshi Ogawa, Yukiko Hiramatsu, Takahisa Maruno, Yuki Nakanishi, Hiroshi Seno
2. 発表標題 Bmi1 is required for pancreatic ductal adenocarcinoma formation through regulating PI3K/AKT pathway and acinar genes
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 福永裕一、福田晃久、園誠、益田朋典、吉川貴章、荒木理、長尾宗政、平松由紀子、小川智、丸野貴久、中西佑貴、鶴山竜昭、妹尾浩
2. 発表標題 Simultaneous loss of Arid1a and Pten in pancreatic ductal cells induces ITPN and PDAC through activation of YAP/TAZ
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tomonori Masuda, Fukuda Akihisa, Sono Makoto, Fukunaga Yuichi, Yoshikawa Takaaki, Araki Osamu, Munemasa Nagao, Hiramatsu Yukiko, Ogawa Satoshi, Tsuda Motoyuki, Maruno Takahisa, Nakanishi Yuki, Matsuzaki Tomoko, Noda Makoto, Seno Hiroshi.
2. 発表標題 Reck suppresses pancreatic cancer formation, epithelial-mesenchymal transition and metastasis in mice.
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hiroshi Seno, Munemasa Nagao, Yuichi Fukunaga, Satoshi Ogawa, Takahisa Maruno, Akihisa Fukuda
2. 発表標題 Analysis of pancreato-biliary cancer development using mice and organoids
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 荒木理、福田晃久、妹尾浩
2. 発表標題 クロマチン制御因子Brg1は膵癌の増大・転移に重要である
3. 学会等名 第107回日本消化器病学会総会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>京都大学消化器内科ウェブサイト https://gastro.kuhp.kyoto-u.ac.jp/</p>

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			
ドイツ	ミュンヘン工科大			