

令和 7 年 6 月 3 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2022～2024

課題番号：22H02927・23K24188

研究課題名（和文）膵発がん時の血中マイクロRNA変動機構の包括的解明

研究課題名（英文）Comprehensive elucidation of the mechanism of circulating miRNA fluctuations during pancreatic carcinogenesis

研究代表者

松崎 潤太郎（Matsuzaki, Juntaro）

慶應義塾大学・薬学部（芝共立）・准教授

研究者番号：60464864

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,400,000円

研究成果の概要（和文）：膵がんのように早期診断技術開発が待望される腫瘍において、血中マイクロRNA (miRNA) 診断の実用化が期待されている。我々はマウス膵管初代培養より樹立した膵前駆細胞に対し、CRISPR/Cas9を用いて遺伝子編集を行い、Kras、Cdkn2a、Tp53、Smad4の変異を導入した膵多段階発がん細胞株系列を作成した。各細胞の培養上清より細胞外小胞を収集し、miRNA-seqによってmiRNAプロファイルを網羅的に解析した。当該細胞株をヌードマウスの膵臓内に移植し、マウス血清中のmiRNA発現変化を比較したところ、Kras変異獲得により血中で変動するmiRNAを同定した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

リキッドバイオプシー技術によるがん早期診断は、その市場規模の成長率ももっとも高い分野のひとつであり、国内外の複数の企業が細胞外miRNA診断研究開発を進めており、本邦から成功させ世界展開へと導く意義は保健福祉的にも経済的にも極めて有益と考えられる。この潮流を下支えする基盤技術として、本研究のような細胞外miRNAの基礎的理解を深める試みは重要である。血中miRNAの生理学的意義の解明は、診断用途としてmiRNAを活用する際に必ず生じるであろう偽陰性・偽陽性を正しく解釈するために臨床上必須であり、また将来的にはこの血中miRNAの機能を標的とした核酸医薬の創出への応用も期待できる。

研究成果の概要（英文）：For tumors such as pancreatic cancer, where early diagnostic technology is highly anticipated, it is hoped that circulating microRNA (miRNA) diagnosis will become practical. We used CRISPR/Cas9 to perform gene editing on pancreatic progenitor cells established from the primary culture of mouse pancreatic ducts. We created a pancreatic multistage carcinogenesis cell line in which mutations in Kras, Cdkn2a, Tp53, and Smad4 were introduced. Extracellular vesicles were collected from the culture supernatant of each cell line, and miRNA-seq was used to analyze miRNA profiles comprehensively. The cell lines were transplanted into the pancreas of nude mice, and changes in miRNA expression in mouse serum were compared, identifying miRNAs that changed in the blood due to the acquisition of Kras mutations.

研究分野：腫瘍診断学

キーワード：膵臓がん 細胞外小胞 マイクロRNA

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

膵がんは、本邦におけるがん死亡の第4位であり、極めて予後不良な悪性腫瘍である。膵がんの生命予後改善のためには、革新的な早期診断手法の開発が待望されている。特に近年の核酸解析技術の向上により、血液などの体液から低侵襲的で詳細な疾病情報を探知する体液診断(リキッドバイオプシー)技術への期待が高まっている。

研究代表者は、特に血中の miRNA に注目し、2014 年から 5 年間、NEDO/AMED の委託により実施された「体液中マイクロ RNA 測定技術基盤開発」事業において、国立がん研究センター研究所でその実務の主力を担い、多くのがん種の早期診断に血清 miRNA が有用であることを見出した^{1, 2)}。膵がん患者においても、その前駆病変である膵上皮内腫瘍性病変(PanIN)の段階から、血中 miRNA が健常者とは異なるプロファイルを示すことがわかった。これらの成果に基づいた東レ株式会社の「DNA チップによる膵臓・胆道癌検査キット MI-004 (仮称)」は、厚生労働省「AMED の支援を受けた革新的な医薬品等の先駆け審査指定制度」に指定され、薬事承認へのプロセスを進めている。

こうした背景から、膵がん患者における血中 miRNA 変化の詳細な機序を理解することは急務である。CEA や CA19-9 などの従来腫瘍マーカーが細胞死によって細胞外へ逸脱する分子を血中で測定していたのとは異なり、miRNA はエクソソームなどの細胞外小胞(extracellular vesicle: EV)に内包されて細胞外へ分泌された後、他の細胞へと送達され、受け取った細胞内でも機能しうることが知られており、いわばホルモンやサイトカインのような新たな細胞間コミュニケーションツールであることが明らかになっている。血中 miRNA の生理学的意義の解明は、診断用途として miRNA を活用する際に必ず生じるであろう偽陰性・偽陽性を正しく解釈するために臨床に必須であり、また将来的にはこの血中 miRNA の機能を標的とした核酸医薬の創出への応用も期待できる。

2. 研究の目的

研究代表者は、マウス正常膵管の初代培養細胞に特定の低分子化合物を添加することにより、膵前駆細胞を樹立することに成功した。そこでこの膵前駆細胞を起点として、CRISPR/Cas9 技術を用いたゲノム編集によって膵発がんに至る過程に対応する遺伝子変異(Kras^{G12D}, Tp53, Cdkn2a, Smad4)を保持した細胞株を樹立する。これは膵がんの90%以上にKRAS変異が認められるというヒト膵がんの特徴をモデル化したものである。樹立した細胞株が分泌する miRNA、およびこれらの細胞をマウスに移植した際の血中 miRNA を網羅的に解析し、遺伝子変異獲得と細胞外 miRNA 変化の関連性を明確化する。特に、細胞移植時に変化する血中 miRNA が、移植した細胞由来の miRNA 分泌量変化によって説明しうるかどうかを明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 膵多段階発がんモデル細胞株の樹立

マウス膵管より樹立された膵前駆細胞 mPP をもとに、CRISPR/Cas9 および相同組換えを用いて、Kras^{G12D} 変異、Cdkn2a, Tp53, Smad4 の欠損を単独もしくは複数導入した多段階発がんモデル細胞群として mPP-K (mPP+Kras^{G12D}), mPP-KC (mPP+Kras^{G12D}+ Cdkn2a), mPP-KCP (mPP+Kras^{G12D}+ Cdkn2a+ Tp53), mPP-KCS (mPP+Kras^{G12D}+ Cdkn2a+ Smad4), mPP-KCSP (mPP+Kras^{G12D}+ Cdkn2a+ Smad4+ Tp53) を樹立した。さらに mPP-K に Tp53^{R172H} 変異を導入した細胞の樹立にも成功した。

(2) マウスへの細胞移植

樹立した細胞株群、加えて膵臓がんモデルマウスより樹立した膵臓がん細胞株 KPCY (LSL-Kras^{G12D/+}; LSL-Trp53^{R172H/+}; Pdx-1-Cre; Rosa26^{YFP/YFP}) 2838c3, 6419c5³⁾ を用いて、野生型マウス膵臓への同所移植実験を行ったが、KPCY 以外は樹立しなかったため、ヌードマウス KSN/SIc の膵臓への同所移植実験を行い、Kras^{G12D} 変異獲得によって腫瘍形成能が獲得されたことを示した後に、血清を採取した。

また同一の細胞株群の培養上清中 EV を超遠心法により収集した。これらの細胞外 miRNA を次世代シーケンサーにより網羅的に解析し、血清 miRNA プロファイルの変動がどの膵細胞変異に対応してどのように起こるのか、またそれが当該の膵細胞から分泌される miRNA プロファイルの変化によって説明しうるのかを解析した。

4. 研究成果

(1) 同所性移植モデルマウスの作製

ヌードマウス KSN/SIc の膵臓に膵前駆細胞 mPP、多段階発がんモデル細胞群 (mPP-K, mPP-KC, mPP-KCP, mPP-KCS) 膵がん細胞株 KPCY2838c3, 6419c5 を植え付けた結果、Kras^{G12D} 変異を含むすべての多段階発がんモデル細胞群と膵がん細胞株が生着し、移植から 12 日後の解剖で回収した組織の HE 染色では膵房細胞の周辺に腫瘍の形成が確認できた。対照群と mPP を移植した群では細胞の生着は見られなかった。

(2) miRNA-seqによる血清中および細胞中・培養上清EV中におけるmiRNA発現解析

作製した各モデルマウス(対照群、mPP, mPP-K, mPP-KCS, mPP-KCP, 2838c3, 6419c5)の血清中miRNA-seqは、1960個のmiRNAについて実施された。そのうち、移植前の細胞中およびその培養上清EV中miRNAについて実施されたmiRNA-seqも含め、すべての細胞群で発現が確認されたmiRNAは82個であった。それらのmiRNAsについて血清中データを用いて特定の群間の分類に有用であるかを評価するために、ROC(Receiver Operating Characteristic curve)分析を実施しAUROC(Area Under the Receiver Operating Characteristic curve)を求めた。解析では血清中miRNAについてのmiRNA-seq結果を使用し、対照群およびmPP群を陰性群、mPP-K, mPP-KCS, mPP-KCP, 2838c3, 6419c5の5群を陽性群として分類し、それぞれのmiRNAが群間の識別においてどの程度の精度を持つかを評価した。その結果、AUROCが0.8となったmiRNAが3個、0.9となったmiRNAが2個、1となったmiRNAが3個あった。これらAUROC > 0.8となった14個のmiRNAのうち、ヒトにも存在するmiRNAは8個であった。

これら8つのmiRNAについて細胞中miRNA-seqと培養上清EV中miRNA-seqのデータと併せて評価した。血清中で低発現になっているmiRNAは、培養上清EV中でも同様に発現が低下する傾向が認められた。一方で、これら8個のmiRNAは血清中miRNA-seqにおいてKras^{G12D}変異を含む群で発現が上昇しているものが対象であるが、培養上清EV中ではKras^{G12D}変異およびCdkn2a欠損のタイミングでいずれも発現上昇は認められなかった。miR-361-3p, miR-146b-5p, miR-22-3p, miR-99b-5p, miR-125a-5pはSmad4欠損導入もしくはTp53欠損導入の段階で上昇する傾向にあるが、残りのmiR-30c-5p, miR-125b-5pはKPCY2株で発現が大きく上昇しており、多段階発がんモデル細胞群間での差はほとんどなかった。細胞中におけるmiRNAの発現は、miR-146b-5p, miR-342-3p, miR-125b-5pがmPPおよび多段階発がんモデル細胞群と比較してKPCY2株において上昇傾向にあるが、miR-30c-5pやmiR-22-3pのように変異導入前のmPPで高発現となっているものもあり、血清中および培養上清EV中の発現パターンとの間に明確な相関は観察されなかった。

(3) qRT-PCRによる組織中・細胞中・血清中miRNA発現解析

選定された8個のmiRNAについて、モデルマウスの組織中におけるmiRNA変動を調べるために、対照群、mPP-K群、KPCY6419c5群の3群について再度同所移植実験を行った。対照群の正常脾臓組織、mPP-K群、KPCY群の正常脾臓組織および腫瘍組織を回収し、それぞれのmiRNAの発現をqRT-PCRで評価した。その結果、いずれかの群間で有意に発現変化が見られたのはmiR-146b-5p, miR-99b-5p, miR-125a-5p, miR-125b-5pの4個であった。

これら4個のmiRNAの発現は、いずれも対照群の正常脾臓組織と比較してmPP-K群、KPCY群の腫瘍組織でそれぞれ上昇傾向にあった。mPP-K群の腫瘍組織において有意に上昇していたのはmiR-125a-5pだけであったが、反対に残りのmiR-146b-5p, miR-99b-5p, miR-125b-5pはKPCY群の腫瘍組織において有意に上昇していた。それぞれの群の正常脾臓組織におけるmiRNAの発現は3群間であまり変化が認められなかったが、miR-146b-5pの発現は対照群と比較してKPCY群においてもやや上昇傾向にあった。

いずれかの群間で有意に発現変化が見られた4個のmiRNA(miR-146b-5p, miR-99b-5p, miR-125a-5p, miR-125b-5p)について、移植する前の細胞中での発現の違いを調べるため、mPP, mPP-K, KPCY6419c5のmiRNA発現をqRT-PCRで評価した。その結果、miR-99b-5p, miR-125a-5p, miR-125b-5pはmPPと比較してmPP-Kにおいてほとんど変化していなかったが、miR-146b-5pの発現はmPP-Kで有意に減少していた。また、4つのmiRNAすべての発現がmPPと比較してKPCY6419c5において有意に上昇していた。

いずれかの群間で有意に発現変化が見られた4個のmiRNA(miR-146b-5p, miR-99b-5p, miR-125a-5p, miR-125b-5p)について、モデルマウス中での血清中発現をqRT-PCRで調査した。対照群、mPP-K群、KPCY群の3群の同所移植実験の際に採取した血清中miRNAの発現をqRT-PCRで評価したが、miR-146b-5pについては、qPCRにおいてCq値が検出されず、発現を評価することができなかった。残りの3個のmiRNAの中で、miR-125a-5pは対照群と比較してmPP-K群、KPCY群でともに上昇傾向にあったが、有意な変化は認められなかった。miR-99b-5pは対照群と比較してKPCY群でやや上昇傾向にあるが、検体間のばらつきが非常に大きい結果となった。miR-125b-5pは3群間で大きな変化は認められなかった。miR-125a-5pは対照群vs. mPP-K群、対照群vs. KPCY群でのAUROC値がそれぞれ0.75, 0.70となり、qRT-PCRにおける一定の分類性能が示された。

<引用文献>

- 1) Yokoi A, Matsuzaki J, Yamamoto Y et al. Integrated extracellular microRNA profiling for ovarian cancer screening. Nat Commun. 2018, 9:4319.
- 2) Asano N, Matsuzaki J, Ichikawa M et al. A serum microRNA classifier for the diagnosis of sarcomas of various histological subtypes. Nat Commun. 2019, 10:1299.
- 3) Li J, Byrne KT, Yan F et al. Tumor Cell-Intrinsic Factors Underlie Heterogeneity of Immune Cell Infiltration and Response to Immunotherapy. Immunity. 2018, 49:178-193.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件（うち査読付論文 18件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 18件）

1. 著者名 Tan Yuzhi、Matsuzaki Juntaro、Saito Yoshimasa、Suzuki Hidekazu	4. 巻 47
2. 論文標題 Environmental factors in gastric carcinogenesis and preventive intervention strategies	5. 発行年 2025年
3. 雑誌名 Genes and Environment	6. 最初と最後の頁 5
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s41021-025-00328-w	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 Uehara Takashi、Matsuzaki Juntaro、Yoshida Hiroshi、Ogawa Yuto、Miura Junichiro、Fujimiya Hitoshi、Yamamoto Yusuke、Kawauchi Junpei、Takizawa Satoko、Yonemori Kan、Sakamoto Hiromi、Kato Ken、Ishikawa Mitsuya、Ochiya Takahiro	4. 巻 54
2. 論文標題 Potential utility of pretreatment serum miRNAs for optimal treatment selection in advanced high-grade serous ovarian cancer	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 917 ~ 925
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/jjco/hyae051	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 Kondo Natsuko、Kinouchi Tadatashi、Natsumeda Manabu、Matsuzaki Juntaro、Hirata Eishu、Sakurai Yoshinori、Okada Masayasu、Suzuki Minoru	4. 巻 168
2. 論文標題 Profile of miRNAs in small extracellular vesicles released from glioblastoma cells treated by boron neutron capture therapy	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Journal of Neuro-Oncology	6. 最初と最後の頁 91 ~ 97
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s11060-024-04649-8	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 Suzuki Kazuhiro、Yokoi Akira、Matsuzaki Juntaro、Yoshida Kosuke、Yamamoto Yusuke、Kato Tomoyasu、Ishikawa Mitsuya、Ochiya Takahiro、Kajiyama Hiroaki	4. 巻 13
2. 論文標題 Circulating serum miRNAs predict response to platinum chemotherapy in high grade serous ovarian cancer	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Cancer Medicine	6. 最初と最後の頁 e70251
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/cam4.70251	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 Tsugawa Hitoshi, Tsubaki Shogo, Tanaka Rika, Nashimoto Sho, Imai Jin, Matsuzaki Juntaro, Hozumi Katsuto	4. 巻 26
2. 論文標題 Macrophage-depleted young mice are beneficial in vivo models to assess the translocation of <i>Klebsiella pneumoniae</i> from the gastrointestinal tract to the liver in the elderly	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Microbes and Infection	6. 最初と最後の頁 105371
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.micinf.2024.105371	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 Ando Hiroko, Mori Hideki, Takabayashi Kaoru, Matsuura Noriko, Masaoka Tatsuhiro, Matsuzaki Juntaro, Saito Yoshimasa, Kato Motohiko, Kosaki Kenjiro, Kanai Takanori	4. 巻 5
2. 論文標題 Upper gastrointestinal triple stenosis in a patient with trisomy 17p syndrome: Case report and literature review	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 DEN Open	6. 最初と最後の頁 e70043
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/deo2.70043	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 Kurokawa Shunya, Nomura Kensuke, Sanada Kenji, Miyaho Katsuma, Ishii Chiharu, Fukuda Shinji, Iwamoto Chiaki, Naraoka Minori, Yoneda Shintaro, Imafuku Masahiro, Matsuzaki Juntaro, Saito Yoshimasa, Mimura Masaru, Kishimoto Taishiro	4. 巻 65
2. 論文標題 A comparative study on dietary diversity and gut microbial diversity in children with autism spectrum disorder, attention deficit hyperactivity disorder, their neurotypical siblings, and non related neurotypical volunteers: a cross sectional study	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Journal of Child Psychology and Psychiatry	6. 最初と最後の頁 1184 ~ 1195
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jcpp.13962	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 Matsuzaki Juntaro, Kurokawa Shunya, Iwamoto Chiaki, Miyaho Katsuma, Takamiya Akihiro, Ishii Chiharu, Hirayama Akiyoshi, Sanada Kenji, Fukuda Shinji, Mimura Masaru, Kishimoto Taishiro, Saito Yoshimasa	4. 巻 16
2. 論文標題 Intestinal metabolites predict treatment resistance of patients with depression and anxiety	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Gut Pathogens	6. 最初と最後の頁 8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13099-024-00601-3	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 Yoshida Mayu, Matsuzaki Juntaro, Fujita Koji, Kimura Masamichi, Umezu Tomohiro, Tokuda Noi, Yamaguchi Tomoko, Kuroda Masahiko, Ochiya Takahiro, Saito Yoshimasa, Kimura Kiminori	4. 巻 14
2. 論文標題 Plasma extracellular vesicle microRNAs reflecting the therapeutic effect of the CBP/ β -catenin inhibitor PRI-724 in patients with liver cirrhosis	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 6266
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-024-56942-1	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 Tsugawa Hitoshi, Ohki Takuto, Tsubaki Shogo, Tanaka Rika, Matsuzaki Juntaro, Suzuki Hidekazu, Hozumi Katsuto	4. 巻 19
2. 論文標題 Gas6 ameliorates intestinal mucosal immunosenescence to prevent the translocation of a gut pathobiont, <i>Klebsiella pneumoniae</i> , to the liver	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 PLOS Pathogens	6. 最初と最後の頁 e1011139
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.ppat.1011139	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 Yokoi Akira, Ukai Mayu, Yasui Takao, Inokuma Yasuhide, Hyeon-Deuk Kim, Matsuzaki Juntaro et al.	4. 巻 9
2. 論文標題 Identifying high-grade serous ovarian carcinoma-specific extracellular vesicles by polyketone-coated nanowires	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Science Advances	6. 最初と最後の頁 eade6958
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/sciadv.ade6958	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 Katsuda Takeshi, Sussman Jonathan, Li Jinyang, Merrell Allyson J., Vostrejs William P., Secreto Anthony, Matsuzaki Juntaro, Ochiya Takahiro, Stanger Ben Z.	4. 巻 18
2. 論文標題 Evidence for in vitro extensive proliferation of adult hepatocytes and biliary epithelial cells	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Stem Cell Reports	6. 最初と最後の頁 1436 ~ 1450
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.stemcr.2023.05.016	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 Matsuzaki J, Kato K, Oono K, Tsuchiya N, Sudo K, Shimomura A, Tamura K, Shiino S, Kinoshita T, Daiko H, Wada T, Katai H, Ochiai H, Kanemitsu Y, Takamaru H, Abe S, Saito Y, Boku N, Kondo S, Ueno H et al	4. 巻 7
2. 論文標題 Prediction of tissue-of-origin of early stage cancers using serum miRNomes	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 JNCI Cancer Spectrum	6. 最初と最後の頁 pkac080
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jncics/pkac080	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 Araki Yoshihiro, Asano Naofumi, Yamamoto Norio, Hayashi Katsuhiko, Takeuchi Akihiko, Miwa Shinji, Igarashi Kentaro, Higuchi Takashi, Abe Kensaku, Taniguchi Yuta, Yonezawa Hiroataka, Morinaga Sei, Asano Yohei, Yoshida Takeshi, Hanayama Rikinari, Matsuzaki Juntaro, Ochiya Takahiro, Kawai Akira, Tsuchiya Hiroyuki	4. 巻 25
2. 論文標題 A validation study for the utility of serum microRNA as a diagnostic and prognostic marker in patients with osteosarcoma	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Oncology Letters	6. 最初と最後の頁 222
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2023.13808	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 Urabe Fumihiko, Matsuzaki Juntaro, Takeshita Fumitaka, Kishida Takeshi, Ochiya Takahiro, Hirai Kotaro	4. 巻 113
2. 論文標題 Independent verification of circulating miRNA as diagnostic biomarkers for urothelial carcinoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 3510 ~ 3517
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15496	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 Urabe Fumihiko, Matsuzaki Juntaro, Ito Kagenori, Takamori Hajime, Tsuzuki Shunsuke, Miki Jun, Kimura Takahiro, Egawa Shin, Nakamura Eijiro, Matsui Yoshiyuki, Fujimoto Hiroyuki, Yamamoto Yusuke, Ochiya Takahiro	4. 巻 29
2. 論文標題 Serum microRNA as liquid biopsy biomarker for the prediction of oncological outcomes in patients with bladder cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Urology	6. 最初と最後の頁 968 ~ 976
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/iju.14858	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 Takamori Hajime, Urabe Fumihiko, Matsuzaki Juntaro, Kimura Shoji, Sasaki Hiroshi, Kimura Takahiro, Inaba Koji, Nakamura Eijiro, Matsui Yoshiyuki, Fujimoto Hiroyuki, Ochiya Takahiro	4. 巻 82
2. 論文標題 Circulating microRNA profiling for prediction of oncological outcomes in prostate cancer patients following radical prostatectomy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Prostate	6. 最初と最後の頁 1537 ~ 1546
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/pros.24427	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 Miura Tomofumi, Mitsunaga Shuichi, Matsuzaki Juntaro, Takizawa Satoko, Kato Ken, Ochiai Atsushi, Ochiya Takahiro	4. 巻 13
2. 論文標題 Serum microRNAs as new criteria for referral to early palliative care services in treatment-naive advanced cancer patients	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 1341 ~ 1349
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.28327	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11件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 柴垣里奈, 松崎潤太郎, 及川千尋, 是枝泰介, 浅川薫子, 勝田毅, 落谷孝広, 齋藤義正
2. 発表標題 Tracking miRNA variation during pancreatic carcinogenesis
3. 学会等名 第83回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Matsuzaki J
2. 発表標題 Frontiers of Next-Generation Cancer Testing Technology Using microRNAs
3. 学会等名 第83回日本癌学会学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Matsuzaki J
2. 発表標題 Checklist for blood sample collection when developing clinical application of blood EV biomarkers
3. 学会等名 ISEV Workshop:Blood EVs (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 柴垣里奈, 松崎潤太郎, 落谷孝広, 齋藤義正
2. 発表標題 膵管上皮細胞におけるドライバー遺伝子変異とマウス生着能・生存率の関連性
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 Matsuzaki J, Oikawa C, Katsuda T, Yamaguchi T, Shibagaki R, Yoshimizu K, Ochiya T, Saito Y
2. 発表標題 Impact of acquiring cancer driver gene mutations for EV-miRNA profiles derived from pancreatic epithelial cells.
3. 学会等名 International Society for Extracellular Vesicles (ISEV) 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 松崎 潤太郎, 加藤 健, 落谷 孝広
2. 発表標題 早期がん診断に重要な血清miRNAの網羅的探索
3. 学会等名 第7回リキッドバイオプシー研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 及川 千尋, 松崎 潤太郎, 落谷 孝広, 齋藤 義正
2. 発表標題 膵臓がん過程における膵上皮由来EVの形質変化の追跡
3. 学会等名 第9回日本細胞外小胞学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松崎 潤太郎, 加藤 健, 落谷 孝広
2. 発表標題 がん部位診断への貢献度の高い血清miRNAの探索
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術総会 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 及川 千尋, 松崎 潤太郎, 落谷 孝広, 齋藤 義正
2. 発表標題 膵がんドライバー遺伝子変異誘導による形質変化の追跡
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術総会 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松崎 潤太郎
2. 発表標題 血中RNA はどこから来てどこへ行くのか
3. 学会等名 第2回反分野的生物医療学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松崎 潤太郎
2. 発表標題 MCED (多がん早期検出) 検査による新時代の幕開け
3. 学会等名 第4回ヒトと伴侶動物の比較医学研究会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 関戸愛香, 松崎潤太郎, 齋藤義正	4. 発行年 2024年
2. 出版社 医歯薬出版	5. 総ページ数 240
3. 書名 【細胞外小胞・エクソソームの医療応用の未来】 膵臓がんにおける細胞外小胞, 医学のあゆみ 291 (9):711-716, 2024	

1. 著者名 落谷孝広, 松崎潤太郎	4. 発行年 2022年
2. 出版社 シーエムシー出版	5. 総ページ数 276
3. 書名 疾患バイオマーカーとしてのマイクロRNAと診断応用	

〔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	齋藤 義正 (Saito Yoshimasa) (90360114)	慶應義塾大学・薬学部 (芝共立)・教授 (32612)	

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
---------	---------