

令和 5 年 6 月 23 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20H03659

研究課題名（和文）分化の揺らぎを克服する新規大腸がん治療戦略の構築

研究課題名（英文）Novel therapeutic strategy against colorectal cancer by intervening fluctuated differentiation status

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） 13,500,000円

研究成果の概要（和文）：がん組織の不均一性、可塑性は治療抵抗性の大きな原因となる。不均一性、可塑性をもたらす機序のひとつに、がん微小環境やがん細胞内で活性化するシグナルの変化によってがん幹細胞を含むがん細胞の分化がダイナミックに「揺らぐ」ことがあげられる。本研究では大腸がんを対象に、(1)分化の揺らぎと幹細胞性を司る因子の包括的解析、(2)分化の揺らぎと幹細胞性を制御するメカニズムへの多角的アプローチを検証した。その結果、大腸がんの幹細胞性と相関する大腸がんの亜群、分化の揺らぎと幹細胞性に関わる因子の同定、それに介入することによる大腸がんの退縮効果等を確認した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では大腸を舞台に、がん細胞に分化の揺らぎと幹細胞性をもたらすメカニズムの解析、分化の揺らぎとがん幹細胞を標的とするがん治療法開発へ向けた基盤的データ獲得を目的とした。マテリアルとなった種々の遺伝子改変マウス、マウスおよびヒト由来オルガノイド、腫瘍/がん幹細胞マーカー、経時的観察を可能にするライブ・イメージング系、および腫瘍/がん幹細胞の選択的排除システムは、研究代表者らが独自に検証、樹立してきたもので、本研究のオリジナリティは高い。がん幹細胞とその揺らぎは、大腸がんのほか、膵臓がん、胃がん、胆道がん等にも存在し、将来的に臓器横断的な消化器がんの治療法開発につながる可能性も考えられる。

研究成果の概要（英文）：Cancer heterogeneity and plasticity are major causes of resistance against anti-cancer therapy. One of the reasons for those phenomena is fluctuation of cancer/cancer stem cell differentiation status. In this study, we performed comprehensive analyses for factors that affect fluctuation of differentiation status and stemness of colorectal cancer, and examined underlying mechanisms during those processes. We extracted a subtype of colorectal cancers that is associated cancer stemness phenotype, identified several factors that affect fluctuation of cancer differentiation status and cancer stemness, and showed potential effectiveness of intervening those newly identified factors.

研究分野：消化器内科学

キーワード：大腸がん

1. 研究開始当初の背景

近年のがん研究の進歩により、がん組織の不均一性と可塑性が明らかになってきた。例えば、がん組織は、未分化がん細胞と分化がん細胞、あるいはがん幹細胞と子孫がん細胞などから構成されるヘテロながん細胞の集合体と捉えることができる。一般にがん幹細胞は未分化性と多分化能を保ち、子孫がん細胞は相対的な分化状態に入り増殖する。しかしその分化状態は固定したのではなく、がん微小環境やがん細胞内のジェネティック、エピジェネティックな変化によって、分化したがん細胞が再び未分化性を獲得するなど、いわば「分化の揺らぎ」が存在する。それによりがん組織は複雑性を増し、治療抵抗性の一因となる。このような分化の揺らぎをもたらすメカニズムの解明はがんのバイオロジーを理解するうえで重要であり、分化の揺らぎの克服はがんの治療抵抗性を乗り越えるための大きな鍵のひとつといえる。

過去、研究代表者らは、大腸がん備わる分化の揺らぎと複雑性についてがん幹細胞を中心に検討し、大腸がんモデルマウスで *Dclk1* 陽性腫瘍/がん幹細胞が未分化性を保ったまま様々な分化状態の子孫腫瘍/がん細胞を供給することを報告した (*Nat Genet*, 98, 2013; *Cancer Res*, 3442, 2017)。さらにヒト大腸がんオルガノイドを用いたリニエージ・トレーシングで、*IL17RB* 陽性がん幹細胞がタフト細胞の規定転写因子 *POU2F3* を発現し、未分化性とある種の分化フェノタイプを両立しながら子孫がん細胞を供給することを示した (*PNAS*, 12996, 2019)。重要なことに、これら *Dclk1/IL17RB* 陽性腫瘍/がん幹細胞を選択的に排除すると、正常組織に障害なく、マウス/ヒトの腸腫瘍/大腸がんオルガノイド、patient-derived xenograft (PDX) は短期的には劇的に退縮する。しかしその後時間の経過とともに、*Dclk1/IL17RB* 陽性の腫瘍/がん幹細胞が、*POU2F3* の発現をともなって子孫腫瘍/がん細胞から新たに出現し、再び腫瘍/がん組織を形成することが明らかになってきた。これはがん幹細胞と子孫がん細胞の間に存在する自在な分化の揺らぎの現れであり、がん幹細胞標的治療を実現するうえで解決すべき課題を示すものといえる。

そこで研究代表者らは、大腸がん備わる分化の揺らぎが生じるメカニズムはなにか、分化の揺らぎを克服することによる大腸がん治療は可能か、この両者を本研究の「問い」として設定した。

2. 研究の目的

本研究では大腸を舞台に、がん細胞に分化の揺らぎをもたらすメカニズムの解析、分化の揺らぎの克服によるがん治療法開発へ向けた基盤データの獲得を目的とした。そのため、研究代表者らが独自に樹立した遺伝子改変モデルマウス、ヒト大腸がんオルガノイド・ライブラリーを中心に、大腸がん細胞の分化の揺らぎにともない変動する細胞内/外因子の網羅的な解析によるプロファイリングを行うこととした。それによりがんの分化と幹細胞性を制御する因子を同定し、分化の揺らぎの克服とがん幹細胞を標的とした多角的治療ストラテジーを検討しようと考えた。この試みは、用いたマウス/ヒトの大腸腫瘍/がん幹細胞マーカー *DCLK1/IL17RB* の意義、および腫瘍/がん幹細胞の選択的障害システムが、研究代表者らが独自に検証、樹立してきたものであり、それを分化の揺らぎメカニズム解明と関連づけた研究を新たに展開するという観点から、オリジナリティが高いものと思われた。また本研究に先立ち、40 検体以上のヒト大腸がんオルガノイド・ライブラリーを構築し、がん幹細胞/子孫がん細胞動態の経時的観察を可能にする生体内外のライブ・イメージング系を確立してきた点も、スタート時点での大きな技術的アドバンテージであった。さらに *DCLK1/IL17RB* 陽性がん幹細胞は大腸がんのみならず、膵臓がん、胃がん、胆道がん等にも存在しているため、本研究が順調に進捗した場合、将来的に臓器横断的な消化器がんのバイオロジー解明と治療法開発につながる可能性、発展性を有する点も本研究の意義を深めると考えられた。

3. 研究の方法

本研究では、マウス/ヒトの大腸腫瘍/がん幹細胞マーカー *DCLK1/IL17RB* に着目し、独自に樹立した腫瘍/がん幹細胞の選択的排除システムを用いて、分化の揺らぎおよびがん幹細胞性維持のメカニズム解明に結びつけようと考えた。また研究開始時までに構築した 40 検体以上のヒト大腸がんオルガノイド・ライブラリーに、一部がん幹細胞/子孫がん細胞動態の経時的観察を可能にする生体内外のライブ・イメージング系を併用して、(1) がんの分化の揺らぎと幹細胞性を司る因子の包括的解析、(2) 分化の揺らぎと幹細胞性を制御するメカニズムへの多角的アプローチ、を検証した。それにより、がんの分化の揺らぎを克服し、がん幹細胞を標的とする新規大腸がん治療法開発を目指した。

4. 研究成果

本研究では、(1) がんの分化の揺らぎと幹細胞性を司る因子の包括的解析、(2) 分化の揺らぎと幹細胞性を制御するメカニズムへの多角的アプローチを検証し、以下の様な研究成果を得た。

(1) 分化の揺らぎと幹細胞性を司る因子の包括的解析

大腸がんモデル *Apc^{Min}; Dclk1-CreERT; R26-LacZ* マウス腸腫瘍における細胞系譜解析では、

腫瘍基部に存在する少数の Dclk1 陽性腫瘍幹細胞から子孫腫瘍細胞が供給される。そこで Dclk1 陽性腫瘍幹細胞が子孫腫瘍細胞を供給する細胞動態について数理的検討を行った。さらに、ヒト大腸がんオルガノイドにおいて、DCLK1/IL17RB 陽性がん幹細胞からの子孫がん細胞供給動態も同様に検討した。その結果、少数の腸腫瘍幹細胞から大部分の子孫腫瘍細胞が供給される際の細胞動態を明らかにした。また、子孫がん細胞からがん幹細胞が再出現する過程も検討した。マウスとヒトオルガノイドで、これらの動態は共通していたため、DCLK1/IL17RB の発現と相関する因子を抽出することとした。その結果、大腸がん consensus molecular subtype 分類における CMS4 に相当する大腸がん組織およびオルガノイドに DCLK1/IL17RB 陽性細胞の比率が高いこと、その際に間質の THBS1 が DCLK1/IL17RB の発現と相関することを確認した。さらに DCLK1/IL17RB 陽性細胞に高発現する因子として、THBS1 の受容体 CD47 および SWI/SNF 複合体の構成因子 BRG1 なども抽出した。

(2) 分化の変動を制御するメカニズムへの多角的アプローチの検証

上記(1)の結果から、まず *Apc^{Min}* マウス腸腫瘍およびヒト大腸がん臨床検体を用いて、免疫染色で THBS1、CD47、BRG1 等と DCLK1/IL17 陽性細胞との空間的關係を検討した。その結果、DCLK1/IL17 陽性腫瘍幹細胞は CD47、BRG1 を発現し、CD47 のリガンド THBS1 は腫瘍間質にリクルートされるミエロイド系の細胞集団に高発現していることを見いだした。そこで引き続き、CD47、THBS1 のノックアウトマウスを用いて、腫瘍幹細胞の動態解析を継続することとした。一方、遺伝子改変マウスを用いて Dclk1/IL17 陽性腸腫瘍幹細胞で特異的に Brg1 をアブレーションすると、腸腫瘍幹細胞は自己再生を失うのみならず、アポトーシスを起こして排除され、マウス腸腫瘍は有意に退縮した。また、ヒト大腸がん細胞株を用いて BRG1 をノックダウンすると、がん細胞の増殖は抑制され、その際の網羅的解析により、アポトーシス関連遺伝子群が有意に上昇し、幹細胞維持に関わる因子群が低下することも明らかとなった。さらに、Brg1 のアブレーションを継続した間は、腸腫瘍退縮効果が持続することも確認した。この持続的な腫瘍退縮効果は、*Apc^{Min}; Dclk1-CreERT; iDTR* マウス、*IL17RB-CreERT; CMV-floxed dsRed-iCaspase9-EGFP* ヒト大腸がんオルガノイドを用いて、継続して DCLK1/IL17RB 陽性腸腫瘍/がん幹細胞を排除し続けることによって、腸腫瘍/がんが退縮する表現型とも一致していた。そのため、BRG1 および SWI/SNF 複合体によるクロマチン制御が、大腸がんの分化の揺らぎに影響し、がん幹細胞の維持に必要であることが示唆された。

以上(1)、(2)の研究により、がん分化の揺らぎと幹細胞性をもたらすメカニズムの一端を明らかにし、新規大腸がん治療法開発へ向けた基盤的データを獲得することができた。一般に、がんの不均一性解明のため、オミックス解析によるデータドリブン研究はがん研究において中心的な役割を果たしている。一方、がんの可塑性や分化の揺らぎのメカニズムを解明するうえで、がん幹細胞を中心としたがんの階層性研究は有力な手法とされる。また、近年の消化器病学、免疫学研究で POU2F3 により運命決定されるタフト細胞は非常に大きな注目を集めている。研究代表者は、本研究に先立ち、DCLK1/IL17RB 陽性細胞が大腸がん幹細胞であること、それを標的とする正常組織を障害しない消化器がん治療の可能性を世界に先駆けて発表した。さらに Dclk1/IL17RB 陽性大腸がん幹細胞が POU2F3 を発現し、未分化性とユニークな分化フェノタイプを両立していることを明らかにした。本研究で用いた遺伝子改変マウス、大腸がん幹細胞の選択的障害系は申請者が独自に樹立したもので、国内外で高いオリジナリティと先行性を有していた点も本研究推進のメリットであった。そこにデータドリブンな最新の研究手法を加えて広くがんの分化の揺らぎ克服の可能性に迫ることができた本研究の意義は高いと思われた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計29件（うち査読付論文 29件／うち国際共著 6件／うちオープンアクセス 10件）

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 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 -
1. 著者名 Yamada Y, Bohnenberger H, Kriegsmann M, Kriegsmann K, Sinn P, Goto N, Nakanishi Y, Seno H, Chigusa Y, Fujimoto M, Minamiguchi S, Haga H, Simon R, Sauter G, Stroebel P, Marx A.	4. 巻 127
2. 論文標題 Tuft cell-like carcinomas: novel cancer subsets present in multiple organs sharing a unique gene expression signature	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Br J Cancer	6. 最初と最後の頁 1876-1885
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41416-022-01957-6	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 該当する
1. 著者名 Yoshikawa T, Fukuda A, Omatsu M, Namikawa M, Sono M, Fukunaga Y, Masuda T, Araki O, Nagao M, Ogawa S, Masuo K, Goto N, Hiramatsu Y, Muta Y, Tsuda M, Maruno T, Nakanishi Y, Kawada K, Takaishi S, Seno H.	4. 巻 113
2. 論文標題 JNK pathway plays a critical role for expansion of human colorectal cancer in the context of BRG1 suppression	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Sci	6. 最初と最後の頁 3417-3427
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15520	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 Watanabe S, Yogo A, Otsubo T, Umehara H, Oishi J, Kodo T, Masui T, Takaishi S, Seno H, Uemoto S, Hatano E.	4. 巻 22
2. 論文標題 Establishment of patient-derived organoids and a characterization-based drug discovery platform for treatment of pancreatic cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMC Cancer	6. 最初と最後の頁 489
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12885-022-09619-9	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 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 Neoplasms 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, Takahashi K, Yaku H, Kobiyama K, Iwaisako K, Zhao X, Shiokawa M, Uza N, Kodama Y, Ishii KJ, Seno H.	4. 巻 12
2. 論文標題 In situ vaccination using unique TLR9 ligand K3-SPG induces long-lasting systemic immune response and synergizes with systemic and local immunotherapy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 2132
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-05702-0	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 -

1. 著者名 Takeda H, Takai A, Eso Y, Takahashi K, Marusawa H, Seno H.	4. 巻 14
2. 論文標題 Genetic Landscape of Multistep Hepatocarcinogenesis.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancers (Basel)	6. 最初と最後の頁 568
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers14030568	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 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-	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 Utsumi T, Horimatsu T, Nishikawa Y, Teramoto A, Hirata D, Iwatate M, Tanaka S, Ikezawa N, Esaki M, Osera S, Ebisutani C, Agatsuma N, Saito H, Sano Y, Seno H.	4. 巻 36
2. 論文標題 Factors associated with inaccurate size estimation of colorectal polyps: A multicenter cross-sectional study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Gastroenterol Hepatol	6. 最初と最後の頁 2224-2229
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jgh.15464	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 Utsumi T, Horimatsu T, Nishikawa Y, Hoshino N, Takahashi Y, Goto R, Kashihara S, Fukuyoshi J, Nakayama T, Seno H.	4. 巻 56
2. 論文標題 Medical costs according to the stages of colorectal cancer: an analysis of health insurance claims in Hachioji, Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Gastroenterol	6. 最初と最後の頁 903-913
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-021-01798-9	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 Yoshikawa T, Fukuda A, Omatsu M, Namikawa M, Sono M, Fukunaga Y, Masuda T, Araki O, Nagao M, Ogawa S, Masuo K, Goto N, Hiramatsu Y, Muta Y, Tsuda M, Maruno T, Nakanishi Y, Kawada K, Takaishi S, Seno H.	4. 巻 255
2. 論文標題 Brg1 is required to maintain colorectal cancer stem cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Pathol	6. 最初と最後の頁 257-269
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/path.5759	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 Nikaido M, Kakiuchi N, Miyamoto S, Hirano T, Takeuchi Y, Funakoshi T, Yokoyama A, Ogasawara T, Yamamoto Y, Yamada A, Setoyama T, Shimizu T, Kato Y, Uose S, Sakurai T, Minamiguchi S, Obama K, Sakai Y, Muto M, Chiba T, Ogawa S, Seno H.	4. 巻 24
2. 論文標題 Indolent feature of Helicobacter pylori-uninfected intramucosal signet ring cell carcinomas with CDH1 mutations	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Gastric Cancer	6. 最初と最後の頁 1102-1114
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10120-021-01191-8	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 Ohashi S, Maruno T, Fukuyama K, Kikuchi O, Sunami T, Kondo Y, Imai S, Matsushima A, Suzuki K, Usui F, Yakami M, Yamada A, Isoda H, Matsumoto S, Seno H, Muto M, Inoue M.	4. 巻 18
2. 論文標題 Visceral fat obesity is the key risk factor for the development of reflux erosive esophagitis in 40-69-years subjects	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Esophagus	6. 最初と最後の頁 889-899
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10388-021-00859-5	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 Utsumi T, Horimatsu T, Nishikawa Y, Seno H.	4. 巻 33
2. 論文標題 Interinstitutional differences in diagnosis of the morphology of colorectal polyps in Japan: a nationwide database analysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Eur J Gastroenterol Hepatol	6. 最初と最後の頁 e1072-e1073
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MEG.0000000000002022	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 Takeda H, Takai A, Eso Y, Takahashi K, Marusawa H, Seno H.	4. 巻 14
2. 論文標題 Genetic Landscape of Multistep Hepatocarcinogenesis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancers (Basel)	6. 最初と最後の頁 568-568
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers14030568	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 Okada H, Takahashi K, Yaku H, Kobiyama K, Iwaisako K, Zhao X, Shiokawa M, Uza N, Kodama Y, Ishii KJ, Seno H.	4. 巻 12
2. 論文標題 In situ vaccination using unique TLR9 ligand K3-SPG induces long-lasting systemic immune response and synergizes with systemic and local immunotherapy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 2132-2132
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-05702-0	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 -

1. 著者名 Nikaido M, Miyamoto S, Utsumi T, Shimizu T, Nakanishi Y, Kumagai K, Teramura M, Setoyama T, Seno H.	4. 巻 56
2. 論文標題 Gastric Hyperplastic Polyps Can Shrink After Discontinuation of Proton Pump Inhibitors: A Case Series Compared With Continuation of Proton Pump Inhibitors	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Clin Gastroenterol.	6. 最初と最後の頁 e216-e221
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MCG.0000000000001577	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 Ogawa S, Fukuda A, Matsumoto Y, Hanyu Y, Sono M, Fukunaga Y, Masuda T, Araki O, Nagao M, Yoshikawa T, Goto N, Hiramatsu Y, Tsuda M, Maruno T, Nakanishi Y, Hussein MS, Tsuruyama T, Takaori K, Uemoto S, Seno H	4. 巻 159
2. 論文標題 SETDB1 Inhibits p53-Mediated Apoptosis and is Required for Formation of Pancreatic Ductal Adenocarcinomas in Mice.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 682-696
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1053/j.gastro.2020.04.047	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 Yamauchi Y, Kodama Y, Shiokawa M, Kakiuchi N, Marui S, Kuwada T, Sogabe Y, Tomono T, Mima A, Morita T, Matsumori T, Ueda T, Tsuda M, Nishikawa Y, Kuriyama K, Sakuma Y, Ota Y, Maruno T, Uza N, Masuda A, Tatsuoka H, Yabe D, Minamiguchi S, Masui T, Inagaki N, Uemoto S, Chiba T, Seno H	4. 巻 80
2. 論文標題 Rb and p53 execute distinct roles in the development of pancreatic neuroendocrine tumors.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Res	6. 最初と最後の頁 3620-3630
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/0008-5472.CAN-19-2232	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 Morita T, Kodama Y, Shiokawa M, Kuriyama K, Marui S, Kuwada T, Sogabe Y, Matsumori T, Kakiuchi N, Tomono T, Mima A, Ueda T, Tsuda M, Yamauchi Y, Nishikawa Y, Sakuma Y, Ota Y, Maruno T, Uza N, Nagasawa T, Chiba T, Seno H.	4. 巻 80
2. 論文標題 CXCR4 in tumor epithelial cells mediates desmoplastic reaction in pancreatic ductal adenocarcinoma.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Res	6. 最初と最後の頁 4058-4070
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/0008-5472.CAN-19-2745	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 Utsumi T, Horimatsu T, Nishikawa Y, Teramoto A, Hirata D, Iwatate M, Sano Y, Seno H.	4. 巻 32
2. 論文標題 Short educational video to improve the accuracy of colorectal polyp size estimation: Multicenter prospective study.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Dig Endosc	6. 最初と最後の頁 1074-1081
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/den.13638	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, Kodama Y, Takai A, Shiokawa M, Nishikawa Y, Matsumoto T, Takeda H, Marui S, Okada H, Hirano T, Kuwada T, Sogabe Y, Kakiuchi N, Tomono T, Mima A, Morita T, Ueda T, Tsuda M, Yamauchi Y, Kuriyama K, Sakuma Y, Ota Y, Maruno T, Uza N, Marusawa H, Kageyama R, Chiba T, Seno H.	4. 巻 80
2. 論文標題 Hes1 is essential in proliferating ductal cell-mediated development of intrahepatic cholangiocarcinoma.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Res	6. 最初と最後の頁 5305-5316
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/0008-5472.CAN-20-1161	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 Maruno T, Fukuda A, Goto N, Tsuda M, Ikuta K, Hiramatsu Y, Ogawa S, Nakanishi Y, Yamaga Y, Yoshioka T, Takaori K, Uemoto S, Saur D, Chiba T, Seno H	4. 巻 10
2. 論文標題 Visualization of stem cell activity in pancreatic cancer expansion by direct lineage tracing with live imaging.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Elife	6. 最初と最後の頁 e55117
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7554/eLife.55117	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 Tsuda M, Fukuda A, Kawai M, Araki O, Seno H.	4. 巻 112
2. 論文標題 The role of the SWI/SNF chromatin remodeling complex in pancreatic ductal adenocarcinoma.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Sci	6. 最初と最後の頁 490-497
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14768	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19件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件)

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 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 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、園 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 並川実桜、福田晃久、菌誠、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 吉川貴章、福田晃久、妹尾浩
2. 発表標題 クロマチンリモデリング因子Brg1はマウス腸腫瘍およびヒト大腸癌の幹細胞性に重要な役割を果たす
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 松本善秀、中西祐貴、福田晃久
2. 発表標題 大腸の恒常性維持における EP4の役割と再生医療への応用について
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 熊谷健、清水孝洋、高井淳
2. 発表標題 慢性萎縮性胃炎粘膜を構成する腸上皮化生腺管のゲノム異常の網羅的解析
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 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 Sono Makoto, Fukuda Akihisa, Tsuda Motoyuki, Seno Hiroshi
2. 発表標題 Bmi1 is required for pancreatic cancer formation through regulating PI3K/AKT pathway in mice.
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 長尾宗政、福田晃久、尾松万悠紀、並川実桜、園誠、福永裕一、益田朋典、荒木理、吉川貴章、小川智、平松由紀子、津田喬之、丸野貴久、中西祐貴、妹尾浩
2. 発表標題 KrasおよびWntシグナルは幽門腺型胆嚢腺腫Bi IINの形成に重要である
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 Osamu Araki, Akihisa Fukuda, Motoyuki Tsuda, Hiroshi Seno
2. 発表標題 Brg1, a subunit of the SWI/SNF complex, is critical for growth and metastasis of pancreatic cancer cells in mice.
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 Satoshi Ogawa, Akihisa Fukuda, Araki Osamu, Munemasa Nagao, Takaaki Yoshikawa, Yukiko Hiramatsu, Motoyuki Tsuda, Takahisa Maruno, Yuki Nakanishi, Hiroshi Seno
2. 発表標題 Setdb1 deletion protects against formation of pancreatic ductal adenocarcinoma by inducing p53-mediated apoptosis.
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 Takaaki Yoshikawa, Akihisa Fukuda, Hiroshi Seno.
2. 発表標題 Intestinal tumor stem cell specific ablation of Brg1 resulted in reduction of intestinal tumors with increased apoptosis.
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 長尾宗政、福田晃久、妹尾浩
2. 発表標題 KrasおよびWntシグナルは幽門腺型胆嚢腺腫，幽門腺形質をもつBillinの形成に重要である
3. 学会等名 第28回日本消化器関連学会週間
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Satoshi Ogawa, Akihisa Fukuda, Araki Osamu, Munemasa Nagao, Takaaki Yoshikawa, Yukiko Hiramatsu, Motoyuki Tsuda, Takahisa Maruno, Yuki Nakanishi, Hiroshi Seno
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 51st Annual Meeting of the American Pancreatic Association (国際学会)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

京都大学消化器内科ウェブサイト
<https://gastro.kuhp.kyoto-u.ac.jp/>
京都大学消化器内科ホームページ
<https://www.kuhp.kyoto-u.ac.jp/~gastro/>

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	中西 祐貴 (Nakanishi Yuki) (40838679)	京都大学・医学研究科・特定助教 (14301)	

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	DKFZ and DKTK			