

令和 2 年 6 月 18 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16H05410

研究課題名(和文)膵管癌と胆管癌の比較から見た発癌機構の解明

研究課題名(英文)Comparing pancreatic ductal adenocarcinoma and cholangiocarcinoma to elucidate the mechanism of carcinogenesis

研究代表者

海野 倫明 (UNNO, MICHIAKI)

東北大学・医学系研究科・教授

研究者番号：70282043

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,600,000円

研究成果の概要(和文)：膵管癌と胆管癌、および膵管内乳頭状粘液腫瘍(IPMN)と胆管内乳頭状腫瘍(IPN-B)は、類似した腫瘍と考えられているが、その分子学的基盤の相違は明らかではない。膵管癌と胆管癌の網羅的プロテオーム解析から、いくつかの蛋白発現パターンが大きく異なっていることが判明し、両者の鑑別が免疫染色で可能であることを明らかにした。またIPN-Bを形態学的にtype1, 2に亜分類し解析した。両者間で遺伝子変異解析から、type1はよりIPMNに近く、type2は膵管癌に近いことが判明した。日韓共同研究で予後を比較したところ本仮説が裏付けられる結果が得られた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

膵癌と胆管癌、特に膵頭部癌と遠位胆管癌は膵頭部を占拠する腫瘍であり、鑑別が困難であった。従来、外科切除のみが有効な治療法であり両者の鑑別は重要ではなかったが、現在は抗癌剤の選択が異なること、膵癌の術前治療の有効性が証明されたことなどから、両者間の鑑別における分子基盤の理解は必須である。今回の研究結果を受け、両者の鑑別は微量組織でも検討することが可能な免疫染色により鑑別可能であることが明らかになった。また、IPN-Bも形態学的にtype1, type2の2つに亜分類したところ、type1はより膵臓のIPMNに近く、type2はより膵管癌に近いということが明らかになり今後臨床治療に応用される。

研究成果の概要(英文)：Pancreatic ductal adenocarcinoma(PDAC), cholangiocarcinoma(CC), intraductal papillary mucous neoplasm (IPMN), and intraductal papillary neoplasm of the bile duct (IPN-B) are considered to be similar tumors, but the differences in their molecular basis are not clear. A comprehensive proteomic analysis of PDAC and CC shows that some protein expression patterns differ significantly. The results indicate that the differential diagnosis of PDAC and CC can be made by immunohistochemistry.

IPN-B was subclassified morphologically into types 1 and 2. Gene mutation analysis revealed that type 1 was more similar to IPMN and type 2 was more similar to PDAC than IPMN. Moreover, the Japan-Korea joint study compared the prognosis of the patients of IPN-B type1 and type2, and found that this hypothesis was supported by the results of the study.

研究分野：肝胆膵外科

キーワード：膵管癌 胆管癌 膵管内乳頭状粘液腫瘍 胆管内乳頭状腫瘍

1. 研究開始当初の背景

膵癌は治療に抵抗する最難治癌として広く知られている。2014年の米国における膵癌新規患者数は46420人、また膵癌による死亡者数は39590人と見積もられている。日本においては2010年の罹患者数は32330人、2013年の死亡者数は30672人と毎年増加しており、部位別死亡者数として、肺癌、胃癌、大腸癌、について4番目に位置している(人口動態統計(厚生労働省大臣官房統計情報部編))。一方、胆管癌・胆嚢癌も膵癌と同様に極めて予後が不良な癌であり、日本での2010年の罹患者数は22636人、2013年の死亡者数は18225人、部位別死亡者数では、膵癌、肝臓癌に次ぐ6番目である。そして重要な事は、膵癌と胆管癌の両者を合わせると、年間約5万人がなくなっており、この数は胃癌や大腸癌を抜き肺癌に次いで2番目に位置しているのである。

膵癌・胆管癌の死亡者数を減少させるためには、その発生メカニズムを解明し予防をする、あるいはハイリスク群を設定し厳重なフォローアップを行う、などの予防医学の発展と、早期診断を可能とする新たな腫瘍マーカーや画像診断法の開発に加えて、すでに膵癌となった患者への最良の治療法の開発は急務である。

膵癌はそのほとんどが膵管上皮から発生することから膵管癌と呼ばれるべきものであり、一方、胆管癌は胆管上皮から発生する。膵管と胆管は、どちらも発生学的には中腸、すなわち十二指腸原基から発生する。胎生4週はじめに肝管と総胆管は中腸から発生し肝原基の主管部を形成する。一方、膵臓であるが、背側膵芽は胎生4週終わりの時に十二指腸の背側壁に出現し、腹側膵原基は胎生4週の終わりから5週はじめにかけて胆管芽の尾側あるいは側壁に出現する。腹側膵原基は胎生6-7週には腸管の回転に伴い時計方向に回転し背側膵と癒合、腹側膵管と背側膵管が吻合して主膵管が完成するのである。このように膵管と胆管は十二指腸から発生する組織で発生母地はほぼ同等であることから、膵管上皮から発生する膵管癌と胆管上皮から発生する胆管癌は、ほぼ同様の性質をもつ癌腫であると認識されてきた。実際に、膵管癌と胆管癌はどちらも主としてadenocarcinomaであり、病理組織学的にも類似した形態を取るものも多く、膵頭部腫瘍などは、膵管癌・胆管癌どちらに由来する癌かどうか明確な区別を付けることは難しい症例もしばしば経験する。しかし、その一方で、膵管癌はより全身病としての性格が強く、早期に血行性転移やリンパ行性転移を来しやすく、たとえ手術を行ったとしても5年生存率は20-30%であり、極めて予後が不良な癌である。反対に胆管癌は比較的緩徐に増殖するものが多く、また局所に留まり、血行性転移などの遠隔転移は比較的少ない、という性格を有しており、適切な外科治療により切除されると、5年生存率は50%程度と、比較的良好な予後が期待できる。しかし、胆管癌であっても膵実質内や肝組織内に浸潤すると、急激に悪性度が上昇し、膵癌とほぼ同等の予後を示すという報告からわかるように、ある程度進行すると同一の経過を示すことから、胆管癌は黄疸を来しやすく膵管癌に比して早期に発見されたものが多いだけ、という意見もある。

現在まで、膵管癌および胆管癌の前癌病変の研究が精力的に進められており、それぞれ

Pancreatic Intraepithelial Neoplasia (PanIN), Biliary intraepithelial Neoplasia (BilIN)と呼ばれている。また両者はその異型性から、PanIN1, PanIN2, PanIN3, BilIN1, BilIN2, BilIN3 に分類され、PanIN3, BilIN3 は Carcinoma In Situ (CIS)に相当する。また膵管癌においては、粘液産生と乳頭状増生が特徴的な Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm (IPMN)が、前癌病変の一つとして考えられてきた。この IPMN のカウンターパートとなるべき胆管病変は、長年不明であったが、中沼らにより Intraductal Papillary Neoplasm of Bile duct (IPNB)が提唱され、2010 年 WHO 分類で病理学的に定義されるに至った (WHO classification of tumors of the digestive system, 4th edition, 2010)。この IPNB であるが、現在、若干の混乱があり 2014 年 8 月には日本胆道学会においてシングルトラックカンファレンスが開催され、その定義や分類、特徴について議論がなされ申請者らも発表を行なっている。また興味あることに、近年、印刷業に従事する労働者に胆管癌が多発していることが報告され、ジクロロプロパンまたはジクロロメタンが関与している可能性が報告された (Kumagai S, et al. Occup Environ Med 2013, 70:508–510)。申請者らの施設においても、印刷業に従事した若年者胆管癌切除症例を有している。また、申請者らは日本肝胆膵外科学会胆道プロジェクト研究として、50 歳未満の若年者症例の全国調査を施行し、印刷業界に勤務し濃厚にジクロロメタンまたはジクロロプロパン等の有機溶剤に暴露していることが、若年者胆道癌発癌のリスク因子であることを明らかにした (吉田寛、他、2014 年日本肝胆膵外科学会にて発表)。またその病理学的検討によると、通常の胆管癌とは異なり、肝内胆管上皮に BilIN または IPNB 様の部分を認め、adenoma-carcinoma sequence と考えられる前癌病変を背景とした多中心性発癌が見られることが明らかとなり、いわゆる通常型の de novo 発癌とは異なる機序が推定されている (Kubo S, et al. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2014)。

膵管癌との相同性から、胆管癌は KRAS mutation が想定され、膵管内乳頭状粘液腫瘍 (IPMN) は GNAS (G-protein stimulating α subunit) codon 201 の変異、あるいは RNF43 (ubiquitin E3 ligase ring finger protein 43) 変異が観察される (Sasaki M, et al. PLoS ONE 2013, Sakamoto H, et al. Modern Pathology 2014)。また、我々は、膵癌細胞株に変異型 GNAS を導入することで一連の遺伝子発現が誘導され、その結果細胞内 cAMP の増加やムチンコア蛋白の発現増強などが観察されることを明らかにした。(Komatsu H, et al. PLoS ONE 2014)。また、近年胆管癌の遺伝子変異に関して興味ある論文が発表された (Chan-On W, et al.: Exome sequencing identifies distinct mutational patterns in liver fluke-related and non-infection-related bile duct cancers. Nat Genet 2013)。肝吸虫が関連する胆管癌 108 例とそれ以外 101 例では遺伝子変異が異なること、また肝外胆管癌と肝内胆管癌での相違も明らかになった。胆管癌が最も精力的に治療されている日本における遺伝子変異や発癌機構の解明が進められるべきと考え、本研究を提案するに至った。

2. 研究の目的

膵管癌・胆管癌は医学が進歩した現在においても最も予後が不良な癌の一つである。膵管癌と

胆管癌はその発生母地が膵管上皮・胆管上皮であることから、類似した癌として扱われているが、両者は大きく予後が異なること、転移進展様式が異なることなど、本当に類似した癌かどうかは明らかではない。また、膵では粘液産生が特徴な膵管内乳頭状粘液腫瘍 (IPMN) が存在し異なる病態を示すのと同様に、胆道では胆管内乳頭状粘液腫瘍 (IPNB) が提唱されている。しかし、IPMN と IPNB の発生機序が類似しているかどうかは明らかではない。

申請者らは本科学研究費補助金を申請する平成 28 年度から平成 31 年度の 4 年間に於いて、膵管癌と胆管癌および IPMN と IPNB を、遺伝子レベルから蛋白レベルでの相違点を明らかにし、膵管癌と胆管癌の発癌機序の解明とそれに基づく新規治療法の開発を行おうとするものである。

3. 研究の方法

膵管癌、胆管癌、IPMN、IPNB の 4 種類の腫瘍に関して、患者の同意を得て前向きまたは後ろ向きの症例登録を行い、腫瘍と近接する正常組織を用いて、東北大学メディカルメガバンク機構が保有する次世代シーケンサーで全遺伝子配列を決定し、2 × 2 により解析、あるいは LC/MS/MS によるプロテオーム解析を行うこととした。この手法により膵管癌と胆管癌の遺伝子変異あるいは蛋白発現の相違を明らかにするとともに、粘液産生腫瘍である IPNB、IPMN との相違も明らかにすることができれば、と考えている。100 例以上の症例を前向きに集積する必要があり平成 28 年度からの 4 年間の研究期間とした。全遺伝子配列解析により、既知の KRAS, GNAS, TP53, RNF43, SMAD4, CDKN2, 等、および最近明らかになった新規変異、BAP1, ARID1A の日本人における変異の頻度や変異部位、それぞれの癌腫に特異的な発現タンパク質、などを明らかにすることもできれば、と考えている。

本研究結果により、膵管癌・胆管癌、この前癌病変と考えられている IPMN, IPN-B の発生メカニズム、発癌・増殖・進展の機構の解明を目指そうとするものである。

4. 研究成果

(1) 胆管癌と膵管癌の網羅的プロテオミクスによる蛋白発現の解析

まず最初に、網羅的プロテオミクスの手法を用いて膵管癌と胆管癌の比較を行った。膵管上皮由来の膵管癌と胆管上皮由来の胆管癌を鑑別することは、その発生部位から推察するしか無いが、膵頭部に発生した腫瘍は解剖学的にどちらもあり得るため、鑑別が難しい。またどちらも adenocarcinoma であることが最も多く、病理組織学的にも鑑別は困難である。そこで、我々は 1998 年から 2016 年の機関に当院で手術を受けた 99 例の膵管癌と 96 例の胆管癌を解析することにした。まず最初に、比較的鑑別が容易である 10 例の膵管癌と 8 例の胆管癌を選択し、これを Discovery phase として、Shotgun proteomics を行った。その結果、両者から 1820 種類の蛋白を同定することができた。その中から、統計学的に優位にどちらかに発現が高いタンパク質 18 種類が選択された。そのうち 3 種類のリボゾーム蛋白を除外した 15 種類のタンパク質を Candidate protein として選択し、残りの症例に対して免疫染色を施行した。

これらタンパク質の抗体を用いて免疫染色を行い、最終的には ANXA10, cytokeratin-17 (KRT17), transmembrane protein 109 (TMEM109), sodium/potassium-transporting ATPase subunit beta-1(ATP1B1)と parathyrosin (PTMS)の5種類のタンパク質が、膵管癌と胆管癌の鑑別に有用であることが明らかになった。以上の結果は、東北大学大学院医学系研究科消化器外科学分野の大学院生の竹浪先生が、BMC Cancer. 2019 Apr 5;19(1):318. doi: 10.1186/s12885-019-5548-x に論文発表した。

(2) 腸型 IPMN (Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm)の発生と増殖に関する分子機序の解明

次いで我々は腸型 IPMN の発生と増殖に関する分子機序を明らかにする目的で、分子生物学的および免疫組織学的な検討を加えた。CDX2/MUC2/alcian blue による三重染色により、CDX2 は MUC2 の発現及び alcian blue 染色陽性のムチン産生に先立ち発現していること、p21 と Ki-67 の発現は CDX2 により誘導されていることが明らかになった。

また腸型 IPMN の遺伝子解析を行ったところ、GNAS 変異は 100% (24/24=100%)、RNF43 変異は 57% (8/14) であった。

以上の結果から、胃型 IPMN から腸型 IPMN への進展には、CDX2 により誘導されており、GNAS 変異細胞のクローナル進化、RNF43 変異の獲得、cell cycle maturation の破綻などが、腸型 IPMN の Grade の変化や浸潤に関連すると考えられた。

本研究は、古川徹博士および大森優子博士が中心となって遂行され、Virchows Arch. 2020 Apr 15. doi: 10.1007/s00428-020-02806-8. に論文発表された。

(3) 胆管内乳頭状腫瘍 (IPN-B) の日本-韓国合同調査

我々は、日本肝胆膵外科学会が主導する日本-韓国共同プロジェクト研究により、胆管内乳頭状腫瘍 (IPN-B) は type1, typ2 に大別されること、また type 1 は肝内の腫瘍に多く、type 2 は肝外腫瘍が多かった。累積5年生存率でみると、type1 は 75.1%であったのに対し、type 2 は 50.9%と有意に不良であり、両者間には大きな隔たりがあると考えられた。

本研究結果は、日本肝胆膵外科学会の official journal である、J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2020 Jun 8. doi: 10.1002/jhbp.785.にオンライン掲載された。

(4) 若年者胆道癌の危険因子とその特徴

我々は日本肝胆膵外科学会のプロジェクト研究として若年者胆道癌症例を全国から 774 例を集めて解析した。背景因子として、膵胆管合流異常が 10.6%と最も多く、環境因子である有機溶媒暴露の患者は 2.5%しか存在していなかった。その他に、胆管嚢腫、胆石症、B型肝炎、などが若年者胆道癌の危険因子であった。本研究結果は、日本肝胆膵外科学会の official journal である、J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2020 Jun 8. <https://doi.org/10.1002/jhbp.776> にオンライン掲載された。

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 3件 / うちオープンアクセス 5件）

| | |
|--|-----------------|
| 1. 著者名 Kubota Keiichi, Jang Jin Young, Nakanuma Yasuni, Unno Michiaki, et al. | 4. 巻 - |
| 2. 論文標題 Clinicopathological characteristics of intraductal papillary neoplasm of the bile duct: a Japan Korea collaborative study | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences | 6. 最初と最後の頁 - |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1002/jhbp.785 | 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 Ariake Kyohei, Unno Michiaki, Yoshida Hiroshi, Kubo Shoji, Horiguchi Akihiko, Yamaue Hiroki, Yamamoto Masakazu | 4. 巻 - |
| 2. 論文標題 Risk factors and characteristics of young patients with the biliary tract carcinoma: results of a project study for biliary surgery by the Japanese Society of Hepato Biliary Pancreatic Surgery | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences | 6. 最初と最後の頁 - |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1002/jhbp.776 | 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 Mizuma Masamichi, Yamamoto Hiroyuki, Miyata Hiroaki, Gotoh Mitsukazu, Unno Michiaki, Shimosegawa Tooru, Toh Yasushi, Kakeji Yoshihiro, Seto Yasuyuki | 4. 巻 - |
| 2. 論文標題 Impact of a board certification system and implementation of clinical practice guidelines for pancreatic cancer on mortality of pancreaticoduodenectomy | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Surgery Today | 6. 最初と最後の頁 - |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1007/s00595-020-02017-3 | 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 Omori Yuko, Ono Yusuke, Kobayashi Toshikazu, Motoi Fuyuhiko, Karasaki Hidenori, Mizukami Yusuke, Makino Naohiko, Ueno Yoshiyuki, Unno Michiaki, Furukawa Toru | 4. 巻 - |
| 2. 論文標題 How does intestinal-type intraductal papillary mucinous neoplasm emerge? CDX2 plays a critical role in the process of intestinal differentiation and progression | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Virchows Archiv | 6. 最初と最後の頁 - |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1007/s00428-020-02806-8 | 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 海野 倫明 | 4. 巻 117 |
| 2. 論文標題 切除可能膵癌に対する術前補助化学療法 | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 日本消化器病学会雑誌 | 6. 最初と最後の頁 297 ~ 301 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.11405/nisshoshi.117.297 | 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 Hata Tatsuo, Mizuma Masamichi, Motoi Fuyuhiko, Ishida Masaharu, Morikawa Takanori, Nakagawa Kei, Hayashi Hiroki, Kanno Atsushi, Masamune Atsushi, Kamei Takashi, Naitoh Takeshi, Furukawa Toru, Unno Michiaki | 4. 巻 - |
| 2. 論文標題 An integrated analysis of host- and tumor-derived markers for predicting high-grade dysplasia and associated invasive carcinoma of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Surgery Today | 6. 最初と最後の頁 - |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1007/s00595-020-01982-z | 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 Aoki Yasutaka, Mizuma Masamichi, Hata Tatsuo, Aoki Takeshi, Omori Yuko, Ono Yusuke, Mizukami Yusuke, Unno Michiaki, Furukawa Toru | 4. 巻 251 |
| 2. 論文標題 Intraductal papillary neoplasms of the bile duct consist of two distinct types specifically associated with clinicopathological features and molecular phenotypes | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 The Journal of Pathology | 6. 最初と最後の頁 38 ~ 48 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/path.5398 | 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 Hayashi Hiroki, Jang Jin Young, Kim Kyung Sik, Choi Jin Sub, Takahara Takeshi, Choi Sung Hoon, Hirano Satoshi, Yu Hee Chul, Uemura Syuichiro, Unno Michiaki | 4. 巻 - |
| 2. 論文標題 Comparison of pancreaticoduodenectomy and bile duct resection for middle bile duct cancer: A multi center collaborating study of Japan and Korea | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences | 6. 最初と最後の頁 - |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jhbp.724 | 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 Ohtsuka Takao, Nakamura Masafumi, Hijioka Susumu, Shimizu Yasuhiro, Unno Michiaki, et al. | 4. 巻 49 |
| 2. 論文標題 Prediction of the Probability of Malignancy in Mucinous Cystic Neoplasm of the Pancreas With Ovarian-Type Stroma | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Pancreas | 6. 最初と最後の頁 181 ~ 186 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MPA.0000000000001475 | 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 Hatsuzawa Yuuri, Yamaguchi Kazunori, Takanashi Tomoka, Sato Ikuro, Tamai Keiichi, Mochizuki Mai, Iwai Wataru, Wakui Yuta, Abue Makoto, Yamamoto Kuniharu, Yasuda Jun, Mizuma Masamichi, Unno Michiaki, Sugamura Kazuo | 4. 巻 20 |
| 2. 論文標題 CD109 promotes the tumorigenic ability and metastatic motility of pancreatic ductal adenocarcinoma cells | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Pancreatology | 6. 最初と最後の頁 493 ~ 500 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.pan.2020.01.013 | 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 Hashimoto D., Mizuma M., Kumamaru H., Miyata H., Chikamoto A., Igarashi H., Itoi T., Egawa S., Kodama Y., Satoi S., Hamada S., Mizumoto K., Yamaue H., Yamamoto M., Kakeji Y., Seto Y., Baba H., Unno M., Shimosegawa T., Okazaki K. | 4. 巻 107 |
| 2. 論文標題 Risk model for severe postoperative complications after total pancreatectomy based on a nationwide clinical database | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 British Journal of Surgery | 6. 最初と最後の頁 734 ~ 742 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/bjs.11437 | 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 Masaki, Matsumoto Mitsuyo, Saiki Yuriko, Alam Mahabub, Nishizawa Hironari, Rokugo Masahiro, Brydun Andrey, Yamada Shinji, Kaneko Mika K., Funayama Ryo, Ito Mamoru, Kato Yukinari, Nakayama Keiko, Unno Michiaki, Igarashi Kazuhiko | 4. 巻 80 |
| 2. 論文標題 BACH1 Promotes Pancreatic Cancer Metastasis by Repressing Epithelial Genes and Enhancing Epithelial-Mesenchymal Transition | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Cancer Research | 6. 最初と最後の頁 1279 ~ 1292 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/0008-5472.CAN-18-4099 | 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 SUGISAWA NORIHIKO, MIYAKE KENTARO, HIGUCHI TAKASHI, OSHIRO HIROMICHI, ZHANG ZHIYING, PARK JUN HO, KAWAGUCHI KEI, CHAWLA SANT P., BOUVET MICHAEL, SINGH SHREE RAM, UNNO MICHIAKI, HOFFMAN ROBERT M. | 4. 巻 39 |
| 2. 論文標題 Induction of Metastasis by Low-dose Gemcitabine in a Pancreatic Cancer Orthotopic Mouse Model: An Opposite Effect of Chemotherapy | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Anticancer Research | 6. 最初と最後の頁 5339 ~ 5344 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.13726 | 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 Takenami Tsutomu, Maeda Shimpei, Karasawa Hideaki, Suzuki Takashi, Furukawa Toru, Morikawa Takanori, Takadate Tatsuyuki, Hayashi Hiroki, Nakagawa Kei, Motoi Fuyuhiko, Naitoh Takeshi, Unno Michiaki | 4. 巻 19 |
| 2. 論文標題 Novel biomarkers distinguishing pancreatic head Cancer from distal cholangiocarcinoma based on proteomic analysis | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 BMC Cancer | 6. 最初と最後の頁 318 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12885-019-5548-x | 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 Mori Akiko, Masuda Kunihiro, Ohtsuka Hideo, Shijo Masahiro, Ariake Kyohei, Fukase Koji, Sakata Naoaki, Mizuma Masamichi, Morikawa Takanori, Hayashi Hiroki, Nakagawa Kei, Motoi Fuyuhiko, Naitoh Takeshi, Fujishima Fumiyoshi, Unno Michiaki | 4. 巻 109 |
| 2. 論文標題 FBXW7 modulates malignant potential and cisplatin-induced apoptosis in cholangiocarcinoma through NOTCH1 and MCL1 | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Cancer Science | 6. 最初と最後の頁 3883 ~ 3895 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13829 | 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 Motoi Fuyuhiko, Murakami Yoshiaki, Okada Ken-ichi, Matsumoto Ippei, Uemura Kenichiro, Satoi Sohei, Sho Masayuki, Honda Goro, Fukumoto Takumi, Yanagimoto Hiroaki, Kinoshita Shoichi, Kurata Masanao, Aoki Shuichi, Mizuma Masamichi, Yamaue Hiroki, Unno Michiaki | 4. 巻 43 |
| 2. 論文標題 Sustained Elevation of Postoperative Serum Level of Carbohydrate Antigen 19-9 is High-Risk Stigmata for Primary Hepatic Recurrence in Patients with Curatively Resected Pancreatic Adenocarcinoma | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 World Journal of Surgery | 6. 最初と最後の頁 634 ~ 641 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00268-018-4814-4 | 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8件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

| |
|---|
| 1. 発表者名 佐藤 稔久 |
| 2. 発表標題 膵癌に対する術前化学放射線療法後に遺残する腫瘍細胞の分子病理学的解析 |
| 3. 学会等名 日本病理学会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 大森優子 |
| 2. 発表標題 腸型IPMNはどのように発生するか？ CDX2、MUC2、alcian blue三重染色による検討 |
| 3. 学会等名 日本膵臓学会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 水間正道 |
| 2. 発表標題 IPMNとIPNB-診断と治療のアップデート- 新分類(type1、type2)による胆管内乳頭状腫瘍(IPNB)切除例の検討 |
| 3. 学会等名 日本外科学会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---------------------------|
| 1. 発表者名 古川徹 |
| 2. 発表標題 膵臓腫瘍の発生進展機構の解明 |
| 3. 学会等名 日本病理学会（招待講演） |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 竹浪 努, 前田 晋平, 唐澤 秀明, 鈴木 貴, 高舘 達之, 水間 正道, 大塚 英郎, 森川 孝則, 林 洋毅, 中川 圭, 元井 冬彦, 内藤 剛, 亀井 尚, 石田 孝宣, 海野 倫明 |
| 2. 発表標題 膵頭部癌・遠位胆管癌の鑑別診断を可能とするタンパク質バイオマーカーの同定 |
| 3. 学会等名 第118回日本外科学会定期学術集会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 竹浪努 |
| 2. 発表標題 プロテオーム解析を用いた膵癌・胆管癌の鑑別を可能にする新規バイオマーカーの同定 |
| 3. 学会等名 第76回日本癌学会学術集会 |
| 4. 発表年 2017年～2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 竹浪努 |
| 2. 発表標題 膵頭部癌・遠位胆管癌の鑑別診断を可能とするタンパク質バイオマーカーの同定 |
| 3. 学会等名 第118回日本外科学会定期学術集会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---------------------------------|
| 1. 発表者名 石居健太郎 |
| 2. 発表標題 BAP1発現変化による肝内胆管癌への影響 |
| 3. 学会等名 第75回日本癌学会 |
| 4. 発表年 2016年 |

〔図書〕 計0件

〔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 | 古川 徹 (FURUKAWA TORU) (30282122) | 東北大学・医学系研究科・教授 (11301) | |
| 研究分担者 | 元井 冬彦 (MOTOI FUYUHIKO) (30343057) | 東北大学・医学系研究科・准教授 (11301) | |