

令和 2 年 7 月 7 日現在

機関番号：10107

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09472

研究課題名(和文) ヒト生細胞リソースによる膵癌悪性化機構の多様性解明

研究課題名(英文) Diversity of molecular paths during pancreatic carcinogenesis

研究代表者

水上 裕輔 (Mizukami, Yusuke)

旭川医科大学・医学部・教授

研究者番号：30400089

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では膵管内乳頭粘液性腫瘍に関連して発生した膵癌の外科切除材料を用い、KRAS、GNASという二つのドライバー遺伝子が膵発癌に及ぼす影響の解明を目的とした。分子病理学的な解析により、膵癌発生に至る複数の分子サブタイプを見出し、さらにIPMN術後の異時多発病変のクローン解析により、胆膵型IPMNが残膵再発を来しやすく、これらではGNAS変異を伴わないケースが多いことを明らかにした。また、変異型KRASおよびGNASを持つ遺伝子改変マウス、及びヒトIPMN関連膵癌由来の初代細胞を用い、変異型GNASが粘液形質と腫瘍の代謝経路を制御することを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の成果は、膵癌の悪性化機構に関わる新知見をもたらす。膵癌の多様性を制御する分子機構への理解が深め膵癌進展ルートの層別化することで、新規バイオマーカーの発見による高リスク群のサーベイランス、早期診断を支える技術開発へと繋がる。また、特定の遺伝子異常に関わる腫瘍細胞の脆弱性を見出したことで、標準治療の在り方に革新をもたらすことが期待される。

研究成果の概要(英文)：We aimed to clarify the role of two driver genes, KRAS and GNAS, on the pancreatic carcinogenesis using surgically resected pancreatic cancers associated with intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN). By molecular pathological analysis, new subtypes leading to the development of pancreatic cancer were found. We also clarified pancreatobiliary-type IPMN with wild-type GNAS is prone to residual pancreatic recurrence. We also sought to clarify the downstream pathway of mutant GNAS and the effect on tumor phenotype using genetically engineered mouse models and genome-editing experiments using primary cells derived from human IPMN-related pancreatic cancer with mutant GNAS. The driver gene plays a role in tumor progression and maintenance by regulating mucin traits and tumor metabolic paths. These findings are useful for stratifying the progression path of pancreatic carcinogenesis in IPMN patients and predicting the risk for developing malignant progression.

研究分野：消化器内科、がんゲノム、遺伝学

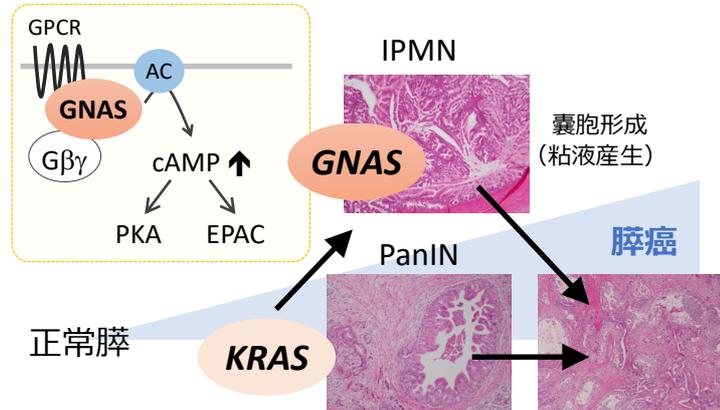
キーワード：膵癌 膵管内乳頭粘液性腫瘍 GNAS クローン進化

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

膵癌の多くは診断時には進行期にあり、その克服に向け診療体系を根本的に見直す必要がある。我々は膵癌の多様性を前駆病変における遺伝子異常、分子プログラムを通じて理解することが、その第一歩となることを提言してきた(1)。膵管内乳頭粘液性腫瘍(以下、IPMN)患者では膵上皮内腫瘍性病変(以下、PanIN)を含む多彩な前駆病変が膵に広く分布することが多く、膵発癌の多様性を包括するモデルとなる。これらの前駆病変の多くは、KRAS 癌遺伝子の点突然変異を伴って発生する。2011年に、IPMNの発生に関わるドライバー遺伝子としてGNAS変異が発見された(Wu J, Sci Transl Med 2011; Furukawa T, Sci Rep 2011)。GNASはGタンパク質共役受容体シグナルの構成分子であるGαタンパクをコードする遺伝子である。GNAS変異は、いかなる分子機構により膵発癌及びその表現型を制御するのか?さらに、膵癌の初期発生段階で活性化化するKRASシグナルは、GNASの下流経路とどのように交錯するのか?これらの疑問は膵癌の早期診断をもたらすバイオマーカーや治療標的を特定する上で重要な課題である(図1)。

図1：膵癌前駆病変におけるドライバー変異



膵癌の薬剤応答や分子プログラムのダイナミクスを再現する研究ツールとして、ヒト細胞株が広く用いられてきた。しかし細胞株の多くは、免疫不全マウスへの移植により腫瘍本来の組織構造(表現型)を再現できず、診断・治療の両面において真に有用な分子情報が得られない可能性がある。遺伝子改変マウスは代表的な遺伝子変異の組み合わせにより、ヒトに近い病態の再現が可能である。複雑なゲノム異常を背景とするヒト腫瘍でみられる分子経路のシミュレーションに有用なツールであり、病変の形態と分子異常を結びつける上で重要な情報を提供する。このような、動物実験で得られた知見を最終的にヒトで確認することで、ヒト膵癌における分子経路の多様性が解決され、診断に有益な分子マーカーや新規の治療標的分子の特定につながる事が期待される。変異型GNASがヒト膵癌において発動する分子プログラムの解明が急がれるが、現状ではこの遺伝子異常を持つ膵癌細胞は既存の細胞バンクには存在しない。

2. 研究の目的

本研究では、IPMNのドライバー遺伝子として発見された変異型GNASの役割を明らかにすることを目的とした。IPMNを含む膵癌前駆病変の発生にはKRAS変異が重要であり、膵特異的に変異型Krasを発現する遺伝子改変マウスでは、ヒトのPanINに類似した病変の発生をみる。Gnas変異も同様に前駆病変の発生を誘導可能か、さらに発生した腫瘍由来の細胞を用いて、どのような分子経路を活性化するかを検証する。

次に、このようなマウスで得られた知見がヒト膵癌においても成立するかを検証した。そのために、GNAS変異を保有するヒト膵癌(あるいは前駆病変)細胞が必要となる。現状で国内外の細胞バンクにそのようなリソースは存在しないため、初代培養技術によって樹立を試み、ヒトにおけるGNAS変異の役割を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

1) IPMN 関連膵癌の分子病理学的解析

IPMN 関連膵癌で外科切除を受けた膵癌患者 30 例の手術材料、浸潤癌、IPMN 上皮成分に加え、肉眼的正常膵にみられる顕微鏡レベルの異型膵管病変(PanIN 及び incipient IPMN など)から合計 168 か所の検体を採取し、膵癌及び IPMN で高頻度に見られる 18 個の遺伝子変異(図2)をカバーする targeted amplicon sequencing による遺伝子変異解析、及び免疫組織化学法による p53, p16, SMAD4, RNF43, β-catenin タンパクの発現解析を行った。

また、IPMN の外科切除例のうち、術後 1 年以上の観察期間で残膵に異時再発腫瘍を認め、再手術を施行した 9 例について、原発腫瘍と再発腫瘍の材料を用い、同様の遺伝子変異

図2：解析対象とした膵癌関連遺伝子変異

膵癌で高頻度に変異 (Big 4)				IPMNで高頻度に変異	
KRAS	TP53	SMAD4	CDKN2A	GNAS	RNF43
PIK3CA	BRAF	STK11	IDH1	CTNNB1	MAP2K4
TGFBR1	TGFBR2	ARID1A	SF3B1	RBM10	KDM6A

2)GNAS 変異によって誘導される分子経路と膵腫瘍の形質に及ぼす影響

膵特異的に Gnas 変異を発現誘導する遺伝子改変マウス p48Cre;Rosa26-rtTA;TetOp-Gnas^{R201C} マウスでは、長期間(50~60 週)の観察により、膵に異型度の低い嚢胞性病変の発生を認めた。一方、Gnas 変異と同時に膵に Kras 変異が発現する p48Cre;Rosa26-rtTA;LSL-Kras^{G12D};TetOp-Gnas^{R201C} マウスでは、12-18 週齢でヒト IPMN に類似する豊富な粘液産生と乳頭状構造を有する膵腫瘍の発生を認めた。このマウス膵より、初代細胞(オルガノイド)を樹立し、変異型 Gnas の下流において PKA シグナルの活性化と、そのリン酸化標的として癌抑制遺伝子のひとつである塩誘導性キナーゼ(Sik)を同定した(4)。RNA-sequencing により、この分子制御下において脂肪酸酸化の促進を介したアセチル CoA プールの増加に関わる転写制御が活性化することを明らかにした。このような転写・代謝プログラミングは Kras により誘導される経路と相反するもので、Kras 及び Gnas 両ドライバー変異は相乗的に膵腫瘍の発生を促すが、Kras 変異単独の腫瘍とは異なった形質が誘導されると考えられた(4)。

複数のヒト膵癌及び IPMN 切除組織より初代細胞を樹立し、GNAS 野生型、変異型の細胞を用いて PKA-SIK 経路はヒトにおいても GNAS 変異によって誘導されること、さらに PKA 及びミトコンドリアへの脂肪酸トランスポートを司る CPT1a の阻害により顕著な増殖抑制がみられることを確認した。また、ゲノム編集による変異型 GNAS の野生型への修復によって、IPMN の特徴である粘液形質が抑制されることを明らかにし、そのシグナル経路を特定した(論文投稿準備中)。

以上の研究成果から、GNAS 変異によってもたらされる膵癌多様性の分子機構の一部が明らかとなった。得られた知見は、従来の評価系では困難であった IPMN を母地とする膵癌の発生と進展ルートを特定し、高リスク群のサーベイランス、早期診断を支える技術開発へとつながると期待される。

(文献)

1. Patra KC, Bardeesy N, Mizukami Y. Diversity of precursor lesions for pancreatic cancer: the genetics and biology of intraductal papillary mucinous neoplasm. *Clin Transl Gastroenterol* 8, e86, 2017
2. Omori Y, Ono Y, Tanino M, Karasaki H, Yamaguchi H, Furukawa T, Enomoto K, Ueda J, Sumi A, Katayama J, Muraki M, Taniue K, Takahashi K, Ambo Y, Shinohara T, Nishihara H, Sasajima J, Maguchi H, Mizukami Y, Okumura T, Tanaka S. Pathways of progression from intraductal papillary mucinous neoplasm to pancreatic ductal adenocarcinoma based on molecular features. *Gastroenterology* 156, 647-61 e2, 2019
3. Nagai K, Mizukami Y, Omori Y, Kin T, Yane K, Takahashi K, Ono Y, Sugitani A, Karasaki H, Shinohara T, Furukawa T, Hayashi T, Okumura T, Maguchi H, Katanuma A. Metachronous intraductal papillary mucinous neoplasms disseminate via the pancreatic duct following resection. *Mod Pathol* 33, 971-80, 2020
4. Patra KC, Kato Y, Mizukami Y, Widholz S, Boukhali M, Revenco I, Grossman EA, Ji F, Sadreyev RI, Liss AS, Screaton RA, Sakamoto K, Ryan DP, Mino-Kenudson M, Castillo CF, Nomura DK, Haas W, Bardeesy N. Mutant GNAS drives pancreatic tumorigenesis by inducing PKA-mediated SIK suppression and reprogramming lipid metabolism. *Nature Cell Biology* 20, 811-22, 2018

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計25件（うち査読付論文 25件／うち国際共著 3件／うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Omori Y, Ono Y, Tanino M, Karasaki H, Yamaguchi H, Furukawa T, Enomoto K, Ueda J, Sumi A, Katayama J, Muraki M, Taniue K, Takahashi K, Ambo Y, Shinohara T, Nishihara H, Sasajima J, Maguchi H, Mizukami Y*, Okumura T, Tanaka S.	4. 巻 156
2. 論文標題 Pathways of Progression From Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm to Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Based on Molecular Features	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 647 ~ 661.e2
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1053/j.gastro.2018.10.029	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 Moriichi K, Fujiya M, Kobayashi Y, Murakami Y, Iwama T, Kunogi T, Sasaki T, Ijiri M, Takahashi K, Tanaka K, Sakatani A, Ando K, Nomura Y, Ueno N, Kashima S, Ikuta K, Tanabe H, Mizukami Y, Saitoh Y, Okumura T.	4. 巻 24
2. 論文標題 Autofluorescence Imaging Reflects the Nuclear Enlargement of Tumor Cells as well as the Cell Proliferation Ability and Aberrant Status of the p53, Ki-67, and p16 Genes in Colon Neoplasms	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 1106
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules24061106.	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 Ryohei, Sasaki Takaaki, Umekage Yasuhiro, Tanno Sachie, Ono Yusuke, Ogata Munehiko, Chiba Shinichi, Mizukami Yusuke, Ohsaki Yoshinobu	4. 巻 18
2. 論文標題 Highly sensitive detection of ALK resistance mutations in plasma using droplet digital PCR	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 BMC Cancer	6. 最初と最後の頁 1136
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12885-018-5031-0	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 Tanaka Kazuyuki, Fujiya Mikihiro, Ijiri Masami, Takahashi Keitaro, Ando Katsuyoshi, Nomura Yoshiki, Ueno Nobuhiro, Kashima Shin, Goto Takuma, Sasajima Junpei, Ito Takahiro, Moriichi Kentaro, Mizukami Yusuke, Tanabe Hiroki, Okumura Toshikatsu	4. 巻 NA
2. 論文標題 A Case of Alpha-Fetoprotein-Producing Adenocarcinoma of the Esophagogastric Junction in which Long-Term Survival Was Achieved by Means of Individualized Multidisciplinary Therapy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Gastrointestinal Cancer	6. 最初と最後の頁 NA
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12029-018-0078-3	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 Patra Krushna C., Kato Yasutaka, Mizukami Yusuke, Widholz Sebastian, Boukhali Myriam, Revenco Iulia, Grossman Elizabeth A., Ji Fei, Sadreyev Ruslan I., Liss Andrew S., Scream Robert A., Sakamoto Kei, Ryan David P., Mino-Kenudson Mari, Castillo Carlos Fernandez-del, Nomura Daniel K., Haas Wilhelm, Bardeesy Nabeel	4. 巻 20
2. 論文標題 Mutant GNAS drives pancreatic tumorigenesis by inducing PKA-mediated SIK suppression and reprogramming lipid metabolism	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nature Cell Biology	6. 最初と最後の頁 811 ~ 822
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41556-018-0122-3	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 該当する

1. 著者名 Okada Tetsuhiro, Iwano Hiroto, Ono Yusuke, Karasaki Hidenori, Sato Takayuki, Yamada Masataka, Omori Yuko, Sato Hiroki, Hayashi Akihiro, Kawabata Hidemasa, Goto Takuma, Sasajima Junpei, Takauji Shuhei, Nagashima Kazuo, Mizukami Yusuke, Okumura Toshikatsu	4. 巻 6
2. 論文標題 Utility of "liquid biopsy" using pancreatic juice for early detection of pancreatic cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Endoscopy International Open	6. 最初と最後の頁 E1454 ~ E1461
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/a-0721-1747	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 Fujiya Mikihiro, Kashima Shin, Sugiyama Yuya, Iwama Takuya, Ijiri Masami, Tanaka Kazuyuki, Takahashi Keitaro, Ando Katsuyoshi, Nomura Yoshiki, Ueno Nobuhiro, Goto Takuma, Moriichi Kentaro, Mizukami Yusuke, Okumura Toshikatsu, Sasajima Junpei, Fujishiro Daisuke, Okamoto Kensaku, Makino Yuichi	4. 巻 10
2. 論文標題 Takayasu's arteritis associated with eosinophilic gastroenteritis, possibly via the overactivation of Th17	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Gut Pathogens	6. 最初と最後の頁 22
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13099-018-0251-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 Ando Katsuyoshi, Fujiya Mikihiro, Nomura Yoshiki, Inaba Yuhei, Sugiyama Yuya, Kobayashi Yu, Iwama Takuya, Ijiri Masami, Takahashi Keitaro, Ueno Nobuhiro, Kashima Shin, Moriichi Kentaro, Tanabe Hiroki, Mizukami Yusuke, Akasaka Kazumi, Fujii Satoshi, Yamada Satoshi, Nakase Hiroshi, Okumura Toshikatsu	4. 巻 NA
2. 論文標題 The Incidence and Risk Factors of Venous Thromboembolism in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Prospective Multicenter Cohort Study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Digestion	6. 最初と最後の頁 1~9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000495289	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 Ando Katsuyoshi, Fujiya Mikihiro, Nomura Yoshiki, Inaba Yuhei, Sugiyama Yuuya, Iwama Takuya, Ijiri Masami, Takahashi Keitaro, Tanaka Kazuyuki, Sakatani Aki, Ueno Nobuhiro, Kashima Shin, Moriichi Kentaro, Mizukami Yusuke, Okumura Toshikatsu	4. 巻 16
2. 論文標題 The incidence and risk factors of venous thromboembolism in Japanese inpatients with inflammatory bowel disease: a retrospective cohort study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Intestinal Research	6. 最初と最後の頁 416~416
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5217/ir.2018.16.3.416	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 Patra Krushna C, Bardeesy Nabeel, Mizukami Yusuke	4. 巻 8
2. 論文標題 Diversity of Precursor Lesions For Pancreatic Cancer: The Genetics and Biology of Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Clinical and Translational Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 e86~e86
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/ctg.2017.3	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 該当する

1. 著者名 Ono Yusuke, Sugitani Ayumu, Karasaki Hidenori, Ogata Munehiko, Nozaki Reo, Sasajima Junpei, Yokochi Tomoki, Asahara Shingo, Koizumi Kazuya, Ando Kiyohiro, Hironaka Katsunori, Daito Tsutomu, Mizukami Yusuke	4. 巻 11
2. 論文標題 An improved digital polymerase chain reaction protocol to capture low-copy KRAS mutations in plasma cell-free DNA by resolving 'subsampling' issues	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Molecular Oncology	6. 最初と最後の頁 1448~1458
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/1878-0261.12110	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 Goto Takuma, Fujiya Mikihiro, Konishi Hiroaki, Sasajima Junpei, Fujibayashi Shugo, Hayashi Akihiro, Utsumi Tatsuya, Sato Hiroki, Iwama Takuya, Ijiri Masami, Sakatani Aki, Tanaka Kazuyuki, Nomura Yoshiki, Ueno Nobuhiro, Kashima Shin, Moriichi Kentaro, Mizukami Yusuke, Kohgo Yutaka, Okumura Toshikatsu	4. 巻 18
2. 論文標題 An elevated expression of serum exosomal microRNA-191, -21, -451a of pancreatic neoplasm is considered to be efficient diagnostic marker	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 BMC Cancer	6. 最初と最後の頁 1-11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12885-018-4006-5	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, Moriichi Kentaro, Takahashi Keitaro, Ono Yusuke, Kobayashi Yu, Murakami Yuki, Iwama Takuya, Kunogi Takehito, Sasaki Takahiro, Ando Katsuyoshi, Ueno Nobuhiro, Kashima Shin, Takei Hidehiro, Mizukami Yusuke, Fujiya Mikihiro, Okumura Toshikatsu	4. 巻 0
2. 論文標題 Genetic alteration of colorectal adenoma carcinoma sequence among gastric adenocarcinoma and dysplastic lesions in a patient with attenuated familial adenomatous polyposis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Genetics & Genomic Medicine	6. 最初と最後の頁 e1348
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mgg3.1348	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 Tachibana Shion, Mizukami Yusuke, Ono Yusuke, Sugiyama Yuya, Okada Tetsuhiro, Kitazaki Arisa, Sasajima Junpei, Tominaga Motoya, Sakamoto Jun, Kimura Keisuke, Omori Yuko, Furukawa Toru, Kimura Taichi, Tanaka Shinya, Nagashima Kazuo, Karasaki Hidenori, Ohta Tomoyuki, Okumura Toshikatsu	4. 巻 10
2. 論文標題 Genetic Tracing of Clonal Expansion and Progression of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: A Case Report and Multi-Region Sequencing Analysis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Oncology	6. 最初と最後の頁 728
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fonc.2020.00728	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 Hiroki, Sasajima Junpei, Okada Tetsuhiro, Hayashi Akihiro, Kawabata Hidemasa, Goto Takuma, Koizumi Kazuya, Tamamura Nobue, Tanabe Hiroki, Fujiya Mikihiro, Chiba Shin-ichi, Tanino Mishie, Ono Yusuke, Mizukami Yusuke, Okumura Toshikatsu	4. 巻 99
2. 論文標題 Resection for pancreatic cancer metastases contributes to survival	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Medicine	6. 最初と最後の頁 e20564 ~ e20564
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MD.00000000000020564	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 Qiao Shuxi, Koh Siang-Boon, Vivekanandan Varunika, Salunke Devika, Patra Krushna Chandra, Zaganjor Elma, Ross Kenneth, Mizukami Yusuke, Jeanfavre Sarah, Chen Athena, Mino-Kenudson Mari, Ramaswamy Sridhar, Clish Clary, Haigis Marcia, Bardeesy Nabeel, Ellisen Leif W.	4. 巻 34
2. 論文標題 REDD1 loss reprograms lipid metabolism to drive progression of RAS mutant tumors	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Genes & Development	6. 最初と最後の頁 751 ~ 766
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1101/gad.335166.119	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 Omori Yuko, Ono Yusuke, Kobayashi Toshikazu, Motoi Fuyuhiko, Karasaki Hidenori, Mizukami Yusuke, Makino Naohiko, Ueno Yoshiyuki, Unno Michiaki, Furukawa Toru	4. 巻 477
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 21 ~ 31
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 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 Nagai Kazumasa, Mizukami Yusuke, Omori Yuko, Kin Toshifumi, Yane Kei, Takahashi Kuniyuki, Ono Yusuke, Sugitani Ayumu, Karasaki Hidenori, Shinohara Toshiya, Furukawa Toru, Hayashi Tsuyoshi, Okumura Toshikatsu, Maguchi Hiroyuki, Katanuma Akio	4. 巻 33
2. 論文標題 Metachronous intraductal papillary mucinous neoplasms disseminate via the pancreatic duct following resection	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Modern Pathology	6. 最初と最後の頁 971 ~ 980
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41379-019-0405-7	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 Moriichi Kentaro, Tanabe Hiroki, Ono Yusuke, Kobayashi Yu, Murakami Yuki, Iwama Takuya, Kunogi Takehito, Sasaki Takahiro, Takahashi Keitaro, Ando Katsuyoshi, Ueno Nobuhiro, Kashima Shin, Takei Hidehiro, Mizukami Yusuke, Fujiya Mikihiro, Okumura Toshikatsu	4. 巻 0
2. 論文標題 Serrated adenomas with a BRAF mutation in a young patient with familial adenomatous polyposis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Colorectal Disease	6. 最初と最後の頁 0
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00384-020-03657-0	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 -

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 Takayama Yoshiyasu, Ono Yusuke, Mizukami Yusuke, Itoh Hideaki, Nakajima Nozomi, Arai Hideo, Tanaka Shinya, Nobusawa Sumihito, Yokoo Hideaki, Onozato Yasuhiro	4. 巻 475
2. 論文標題 Comparative genome-wide analysis of gastric adenocarcinomas with hyperplastic polyp components	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Virchows Archiv	6. 最初と最後の頁 383 ~ 389
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00428-019-02592-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 Sosogi Sho, Sato Ryu, Wada Reona, Saito Hiroya, Takauji Shuhei, Sakamoto Jun, Kimura Keisuke, Karasaki Hidenori, Mizukami Yusuke, Ohta Tomoyuki	4. 巻 6
2. 論文標題 Clinical course of conservative management for isolated superior mesenteric arterial dissection	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 European Journal of Radiology Open	6. 最初と最後の頁 192 ~ 197
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejro.2019.05.004	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, Miyazawa Yuki, Sato Hiroki, Okada Tetsuhiro, Hayashi Akihiro, Iwama Takuya, Fujibayashi Shugo, Goto Takuma, Sasajima Junpei, Takauji Shuhei, Fujiya Mikihiro, Torimoto Yoshihiro, Tanino Mishie, Omori Yuko, Ono Yusuke, Karasaki Hidenori, Mizukami Yusuke, Okumura Toshikatsu	4. 巻 7
2. 論文標題 Genetic analysis of postoperative recurrence of pancreatic cancer potentially owing to needle tract seeding during EUS-FNB	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Endoscopy International Open	6. 最初と最後の頁 E1768 ~ E1772
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/a-1034-7700	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 Kashima Shin, Tanabe Hiroki, Tanino Mishie, Kobayashi Yu, Murakami Yuki, Iwama Takuya, Sasaki Takahiro, Kunogi Takehito, Takahashi Keitaro, Ando Katsuyoshi, Ueno Nobuhiro, Moriichi Kentaro, Fukudo Masahide, Tasaki Yoshikazu, Hosokawa Masao, Mizukami Yusuke, Fujiya Mikihiro, Okumura Toshikatsu	4. 巻 9
2. 論文標題 Lymph Node Metastasis From Gastroesophageal Cancer Successfully Treated by Nivolumab: A Case Report of a Young Patient	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Oncology	6. 最初と最後の頁 1375
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fonc.2019.01375	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 Hashimoto Shigeru, Furukawa Shotaro, Hashimoto Ari, Tsutahou Akio, Fukao Akira, Sakamura Yurika, Parajuli Gyanu, Onodera Yasuhito, Otsuka Yutaro, Handa Haruka, Oikawa Tsukasa, Hata Soichiro, Nishikawa Yoshihiro, Mizukami Yusuke, Kodama Yuzo, Murakami Masaaki, Fujiwara Toshinobu, Hirano Satoshi, Sabe Hisataka	4. 巻 116
2. 論文標題 ARF6 and AMAP1 are major targets of KRAS and TP53 mutations to promote invasion, PD-L1 dynamics, and immune evasion of pancreatic cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 17450 ~ 17459
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1901765116	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10件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 Mizukami Y, Ono Y, Karasaki H, Omori Y, Ueda J, Okumura T
2. 発表標題 Diversity of precursor lesions for pancreatic cancer: Genetics and biology of intraductal papillary mucinous neoplasm.
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会 腫瘍別シンポジウム 2: 胆肝膵悪性腫瘍における現況と展望 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Mizukami Y, Omori Y, Ono Y, Karasaki H, Tanino M, Yamaguchi H, Furukawa T, Takahashi K Ambo Y, Shinohara T, Sasajima J, Tanaka S, Maguchi H
2. 発表標題 A revised model of clonal evolution of intraductal papillary mucinous neoplasm-related pancreatic carcinogenesis
3. 学会等名 Digestive Disease Week 2018. Research Forum: Pancreatic Cystic Neoplasms, IPMN and Neuroendocrine Tumors (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Mizukami Y, Ono Y, Karasaki H, Koizumi K, Okada T, Sasajima J, Yamada M, Asahara S, Kawakubo K, Maguchi H
2. 発表標題 Plasma DNA genotyping using digital PCR for surveillance of pancreatic cancer in high-risk individuals
3. 学会等名 25th UEG Week (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Ono Y, Sugitani A, Karasaki H, Ogata M, Nozaki R, Sasajima J, Mizukami Y
2. 発表標題 An improved digital polymerase chain reaction protocol to capture low-copy KRAS mutations in plasma cell-free DNA by resolving "subsampling" issues
3. 学会等名 25th UEG Week (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Omori Y, Ono Y, Tanino M, Karasaki H, Shinohara T, Tanaka S, Maguchi H, Mizukami Y
2. 発表標題 Concomitant pancreatic cancers arising adjacent to index IPMN share identical KRAS mutations and are associated with a favorable prognosis
3. 学会等名 25th UEG Week (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 岡田哲弘、水上裕輔、笹島順平、小野裕介、唐崎秀則、他
2. 発表標題 血漿遊離核酸を用いた膵腫瘍悪性度診断
3. 学会等名 第25回日本消化器病関連学会週間
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Mizukami Y, Ono Y, Karasaki H, Okada T, Sasajima J
2. 発表標題 Digital PCR-based liquid biopsy for early detection of pancreatic cancer
3. 学会等名 第76回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Ono Y, Karasaki H, Sasajima J, Mizukami Y
2. 発表標題 Improved digital PCR protocol to capture low-copy KRAS mutations in plasma cell-free DNA by pre-amplification 血漿由来遊離核酸より微量変異を検出する感度の向上を目的としたデジタルPCR法の応用
3. 学会等名 第76回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 水上裕輔
2. 発表標題 Liquid biopsyによる早期発見、再発転移の評価システムの開発 (Liquid biopsy for Cancer Screening & Detection)
3. 学会等名 第15回日本臨床腫瘍学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 水上裕輔
2. 発表標題 膵臓がん CTOS 培養法と臨床応用
3. 学会等名 第30回日本動物実験代替法学会
4. 発表年 2017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	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・臨床生体情報解析部・部門長 (90101)	
研究分担者	唐崎 秀則 (Karasaki Hidenori) (50374806)	医療法人徳洲会札幌東徳洲会病院医学研究所・外科の消化器病疾患研究部・副部門長 (90101)	
研究分担者	笹島 順平 (Sasajima Junpei) (80451467)	旭川医科大学・医学部・客員講師 (10107)	