

令和 5 年 6 月 18 日現在

機関番号：10107

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20H03655

研究課題名（和文）発癌素地の多様性と分子遺伝学アプローチに基づく膵癌の早期診断

研究課題名（英文）Early diagnosis of pancreatic cancer based on diversity of field defect and molecular genetic approach

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） 13,700,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、膵嚢胞に関連して発生した膵癌を中心とする外科切除された全割標本を用いて多発病変の詳細なマッピングを試み、背景膵にみられる前駆病変の遺伝子変異の多様性を検証した。また、切除材料より腫瘍細胞分画を分離し、RNA-seq解析に加えロングリードシーケンシングを行った。その結果をもとに低異型度から高異型度病変への進展過程で見られる遺伝子異常の蓄積パターンからクローン類縁性の評価と、病変内での進化の時間軸の再構築を試みた。また、同領域について、空間遺伝子発現解析を行い、変異分布との対比を進めている。現時点でデータ解析中であり、得られた結果をもって論文報告を予定している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

膵発癌素地の詳細な分子情報を基盤とするマルチバイオ検出系への展開は、早期診断のみならず、個体の発癌危険性を予測するうえで大きな意義がある。また膵癌の初期発生に関わる起源細胞を明らかにすることは、新規治療標的の特定はもとより、究極的には予防医学への布石となる。

研究成果の概要（英文）：Our goal was to create detailed maps of multiple lesions found in surgically removed pancreatic specimens, with a focus on pancreatic cancer related to IPMN. We discovered a variety of genetic mutations in precursor lesions located in the pancreas. We also extracted a portion of the tumor cells from the removed material and conducted RNA-Seq analysis and long-read sequencing using nanopores. With the results, we attempted to assess the clonal affinity by analyzing the genetic abnormalities accumulation pattern from low-grade to high-grade lesions, and we reconstructed the evolution timeline within the lesion. Moreover, we are analyzing the same region's spatial transcriptome and comparing it with the mutation distribution. We are currently working on the manuscript, and the data analysis is underway.

研究分野：消化器内科、腫瘍生物学

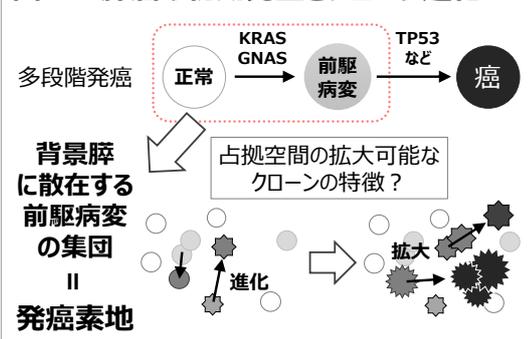
キーワード：膵癌 IPMN クローン進化 分子サブタイプ

1. 研究開始当初の背景

膵癌の5年生存率は10%程度と、過去10年間に改善は見られるものの、未だ固形癌では最も予後の不良な難治癌である。膵癌患者の生命予後を抜本的に改善するには、早期診断やリスク評価を可能にする次世代技術が必要である。ゲノム科学は、リキッドバイオプシー等による癌関連の核酸、タンパク、代謝物の検出法の開発を加速している。しかし、早期癌の診断には前駆病変（初期クローン）の発生と進化、占拠空間の拡大へと至る分子挙動を解明し、発癌リスクを定量的に評価する手段が不可欠である（図1）。

膵癌の外科切除材料の肉眼的に正常にみえる膵には、図2に示すように膵上皮内腫瘍性病変（以下、PanIN）や腺房・導管異形成（以下、ADM）など、多様な形態や分布様式を呈する前駆病変が見られる（背景膵病変）。また、膵管内乳頭粘液性腫瘍（以下、IPMN）は多中心性発生したクローン集合体からなり、膵発癌に至る時間軸を追跡しうる貴重なモデルである。これらはヒト膵癌の初期発生の謎を解く鍵となるが、これまでの研究では系統的なゲノム解析の対象となることが少なかった。

図1：膵癌の初期発生とクローン進化



多様な形態や分布様式を呈する前駆病

図2：背景膵病変には複数の形態、分布パターンが見られる



2. 研究の目的

本研究は、膵腫瘍の組織学的な不均一性やその周辺に分布する発癌素地におけるゲノム異常と分子情報を明らかにすることにより、膵癌におけるクローンの多様性及びその特性を解明することを目的とした。さらに、クローン内に存在する起源細胞を同定し、癌の発生・進化過程においてどのような機能を有するのかを明らかにする。これらの分子情報を膵癌早期診断のためのマルチバイオマーカー検出の基盤とする。

3. 研究の方法

1) 膵腫瘍の不均一性と肉眼的正常膵における膵癌前駆病変クローン集団の評価

病理検体を用い腫瘍の組織学的構造の異なる領域のマッピングを行い、これらの領域毎に得られた核酸を用いた多領域シーケンシングを行った。また病理マッピングにおいて、腫瘍細胞の粘液形質や代表的な癌抑制遺伝子産物の発現レベルについての情報も取得した。同様なアプローチにより、肉眼的正常膵に存在するクローン集団（背景膵病変）の多様性も検証した。

①必要な症例、及び研究試料の収集

下記症例選択の基準を満たす症例を中心に IPMN 及び膵癌切除材料を集積し、発癌素地の解明に必要な研究試料を得る。

- IPMN あるいは膵嚢胞の多発を伴う
- 膵液等の遺伝子解析により、KRAS バリエーションの多様性を認める

②全割固定標本を用いた主腫瘍及び背景膵病変の分子病理学的情報の取得

膵腫瘍の全割固定標本を詳細に検鏡し、肉眼的な正常膵に PanIN をはじめとする前駆病変の多発が確認できる症例を10例程度集積した。HE 標本及び Claudin 18 (CLDN18) 免疫染色をもとに前駆病変を症例あたり 20~100 カ所マッピングし、病変数と異型度、分布情報を得た。さらに、各病変において腫瘍細胞の粘液形質や代表的な癌抑制遺伝子産物の発現レベルを免疫組織学的に評価した。また、膵腫瘍を有さない割検膵7例においても同様の解析を行った。

③膵癌関連遺伝子の変異情報の取得

1) ②で評価した領域についてマイクロダイセクションにより核酸を抽出し、ターゲットシーケンス法を用いて KRAS や GNAS を含む代表的な膵癌関連遺伝子の変異解析を行った。

2) クローン集団が有する特性の解明

マルチオミクス解析によって、各クローンの特性を解析するとともに、膵癌発生に重要である KRAS, GNAS 変異との関係を明らかにし、クローン進化における生理的意義を検証した。

①背景膵の発現プロファイルの取得

1) ②で準備した全割固定標本由来検体とペア解析が可能な生組織を用いて RNA-seq を行い、各クローンに特徴的な発現パターンを確認した。また、クラスタリングにより、KRAS, GNAS 等の変異との関連を確認し、各クローン特異的な RNA マーカーの探索を試みた。

②切除膵生組織からのオルガノイドの構築

切除組織（癌部、背景膵）から KRAS 及び GNAS 変異を有する初代細胞を得て、生細胞ライブラリーを構築する。さらに、KRAS, GNAS 変異に対して、変異型から野生型へのゲノム編集を行い、下流シグナル経路への影響を確認する。

③1細胞解析による進化経路の解明

外科切除された膵腫瘍組織を酵素処理し、各種細胞を得て RamDA-seq 法 (Hayashi, Nat Commun 2018) により 1細胞レベルでの発現データを取得する。次元圧縮やクラスタリングにより、クローン進化過程の再構築を行う。

4. 研究成果

1) 膵腫瘍の不均一性と肉眼的正常膵における膵癌前駆病変クローン集団の評価

IPMN 関連膵癌の外科切除材料を用いて、同一患者の膵内に分布する異なる上皮亜型間の移行についての解析を行った。107 例の病理標本を評価し、MUC タンパク発現を参考に胃型、腸型、胆膵型、オンコサイト型への分類を行った結果、71 例で単独、36 例で複数の上皮亜型が混在することが分かった (文献 1)。また、107 例中の 89 例 (83.2%) で胃型形質が確認され、上皮亜型が混在するタイプにも多く観察された。上皮亜型の混在が見られた 36 例において、遺伝子変異をトレースした結果に基づき「progressive」「divergent」「independent」の 3 タイプに分類したところ、前者 2 つでは低異型度の胃型病変をベースとした多様性進化が多く観察されること、また「progressive」では腸型へ、「divergent」では胆膵型へのシフトが生ずる傾向が見られた。また、「independent」タイプでは各上皮亜型の高異型度病変がランダムに発生していた。以上より、上皮亜型が混在に至るには複雑な clonal dynamics が存在することが示唆され、このことを踏まえ高異型度病変が発生しやすい低異型度の胃型病変をどのように拾い上げるかが今後の臨床的課題である。

次に、IPMN の上皮亜型を特徴付ける癌抑制遺伝子に着目した。IPMN から浸潤癌へ移行するいわゆる由来癌では、通常型膵癌と同様に TP53 や SMAD4 の変異が見られる。一方、IPMN の一部で Peutz-Jeghers 症候群の原因遺伝子である STK11/LKB1 の発現低下が見られることが報告され (Sato N, Am J Pathol 2001)、膵特異的 Kras 変異を発現する遺伝子改変マウスモデルでは Stk11/Lkb1 の不活化により IPMN 様病変の再現が可能である (Collet L, Gut 2020)。ヒト IPMN の発生や進展における役割を明らかにするため、IPMN184 例の外科切除組織を用いて STK11 の発現低下を有するサブセット (全体の約 14%) において変異解析を行った結果、58% に機能欠失型変異を認めた。これら STK11 の発現異常を有する IPMN のほとんどの例で KRAS または BRAF 変異を伴っていたが GNAS 変異例はなく、その多くが胆膵型またはオンコサイト型の形質を有し、予後不良な患者集団に集積する異常であることが明らかとなった (文献 2)。

このように IPMN においてみられる多様性の一旦が特定の遺伝子異常により誘導されることが証明されたが、通常型膵癌全般における多様性をどのように評価できるかは臨床的にも重要な課題である。RNA-seq 等によるトランスクリプトーム解析により複数の特徴的なサブセットに腫瘍を分類する研究がすすめられ、膵癌においても予後予測や薬物治療への応答性の観点から分子サブタイプの有用性が報告されている (Collisson EA, Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2019)。免疫染色はサブタイプ判定のため、術前の化学療法前の生検組織と切除材料を用いてタンパク発現による分子サブタイプの簡易評価のためのマーカーとされる GATA6 と CK5 に加え Vimentin を用いた評価を行った。その結果、GATA6 タンパクの発現の高い Classical タイプと CK5 タンパク発現の高い Basal-like に加え、その中間的な Hybrid タイプが存在すること、GATA6 と CK5 がいずれも陰性で Vimentin タンパクを高発現する Null タイプに膵癌を大別できることが分かつ

た(文献3)。また、Classical タイプは最も予後が良く、Null タイプは最も予後不良であり、前者は遠隔転移のリスクが低かった。また、薬物治療に伴い分子サブタイプの変化(例えば Classical から Basal-like タイプへのシフト)が全体の6割にみられた。このように、免疫染色による階層化は通常病理診断の範囲内においても可能であることが示唆されたが、細胞起源の観点からこれらサブタイプが膵癌初期発生の段階から規定されることを示唆する報告もあり(Flowers BM, Cancer Discov 2021)、今後、比較的早期の膵癌症例の切除材料を用いた検証も求められる。

膵癌発生の場が主膵管近傍なのか、あるいは分枝膵管や腺房中心細胞等の末梢や腺房-導管異形成(ADM)の関与があるのかについて、長く議論されてきた。我々は膵腫瘍の切除組織のうち肉眼的正常膵の評価にそのヒントが隠されていることを提唱してきた(Imai, J Pathol Clin Res 2015; Omori, Gastroenterology 2019)。しかし肉眼的正常部位に分布する PanIN 等の初期病変(以下、背景膵病変と定義)のサンプリング数に制限があり、また複数の病変をプール解析する点に課題があった。そこで、本研究では高度な浸潤を伴わない膵癌切除材料を用い、背景膵病変の徹底解析を試みた。膵切除材料の全割標本を用いて、主腫瘍を含まない切片を5つ以上解析可能であった3例を対象に50箇所以上の背景膵病変を病理切片上にマッピングし、マイクロダイセクションによる核酸抽出の後に、ターゲットシーケンス法を用いて複数の膵癌関連遺伝子変異の検出を試みた。微小病変のため核酸量の少なかった病変については微量な KRAS/GNAS 変異を検出するために開発したマルチプレックスデジタル PCR 法を用いた(文献4)。ドライバー変異をマーカーとして初期クローンの多様性を検証したところ、IPMN を伴わない通常型膵癌においても主病変と独立した初期クローンが高頻度に確認されることが分かった(論文投稿準備中)。KRAS 変異が初期遺伝子異常であることが多くの背景膵病変において確認されたが、異型度の低い PanIN あるいは「腫瘍」の基準を満たさない膵管病変における同変異の割合は既報に比べて低かった。さらに膵腫瘍及び膵発癌の危険因子のない7例の剖検膵を同様に解析し、1200箇所を超える微小嚢胞状構造の形態学的特徴を調べたところ、その多くが低異型 PanIN に相当することが明らかとなった。従来より、PanIN の発生は炎症等に伴う腺房の化生(Acinar-ductal metaplasia; ADM)を母地とする仮説が提唱されてきたが、上記病変の多くは周辺に ADM を伴わないか、PanIN 発生に伴う限局した腺房腔の膨らみという形態学的な特徴を有したことから、ヒトの膵癌初期発生においては必ずしも ADM-PanIN 経路を介さない可能性が示唆された(2022年病理学会総会にて発表:論文投稿準備中)。以上より、膵癌の発生機構を細胞起源にまで遡り、その進化の結果となる分枝サブタイプの多様性理解へと繋げていく必要がある。KRAS 変異は膵癌初期発生のマスタースイッチと言えるが、いわゆる field-cancerization の形成は、これらの遺伝子変異だけではなく epigenetic な制御機構(Ushijima T, Science 2021)、あるいは間質細胞(Dotto GP, J Clin Invest 2014)がその成因となる可能性も示唆されており、これらを多角的に評価することで、早期膵癌の全体像掌握が可能になると考える。

2) クローン集団が有する特性の解明

膵癌発生の初期ドライバー変異の役割を明らかにするため、患者由来膵癌細胞や不死化膵管上皮細胞等の培養系、さらに浸潤初期像における分子経路の探索が可能な外科切除材料を用いた二つのアプローチをとった。

細胞実験

はじめにヒト IPMN 関連膵癌患者より樹立した GNAS 変異を有する初代細胞を用いて、同変異をゲノム編集により野生型へと修復した。本細胞リソースを用い、変異型 GNAS が PKA 経路を介して MUC2/5B 発現上昇による粘液形質の誘導に寄与する一方、NOTCH シグナルを抑制し腫瘍細胞の浸潤能を低下させることを証明した。さらに変異型 GNAS が KRAS 経路と拮抗することを示し、当該ドライバー変異が腫瘍抑制効果という側面を有することを明らかにした(文献5)。

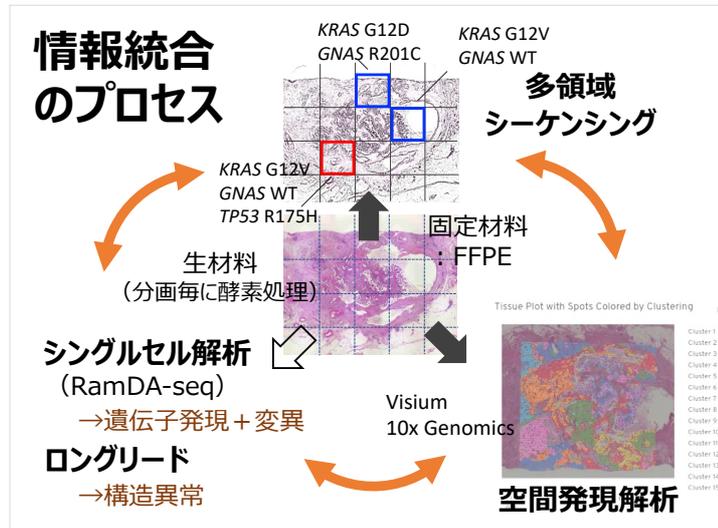
この他にも膵癌患者由来細胞や国内外の細胞バンクから購入した膵癌培養細胞株を用いて KRAS 変異を野生型へ編集する実験も行い、特に変異特異的アレル不均衡(Mutant allele specific imbalance)が制御する分子経路を特定した(投稿準備中)。さらに不死化膵管上皮細胞 HPDE 及び HPNE を用いて KRAS G12D と GNAS R201C 変異をそれぞれ単独、あるいはコンビネーションで導入した亜株を作製し、これら二つのドライバー変異が織りなす協調と拮抗の分岐点を決定する機構の解明に取り組んでいる。そのため複数の癌抑制遺伝子及び細胞起源に着目し、過去に KRAS と GNAS 変異の導入による遺伝子改変マウスの初代細胞のオミクスデータ(Patra KC, Nat Cell Biol 2018)を参考に、国際共同研究の枠組みでさらなる解析を進めている(国際共同研究強化(B)22KK0125)。

組織実験

外科切除された IPMN 関連膵癌を中心とする膵腫瘍の生組織材料より複数の関心領域(浸潤部及び上皮内成分、多発病変)をサンプリングした。その部位は、術前の MRI などの画像診断や術

中エコー、最終的に切除組織の肉眼所見及び触診により特定した。また、サンプリング部位の組織構築及びドライバー遺伝子の変異情報は、1) ②の方法で永久標本 (FFPE) の隣接部位より取得した。生組織を酵素処理し、MACS システムを用いて生細胞の分離を行った。RamDA-seq による 1 細胞解析を行うためソーティングの条件検討を行ってきたが (神戸理研・二階堂研との共同研究)、酵素処理後の生細胞率が低いこと、腫瘍部位によっては解析に十分な細胞数の確保が困難であるという課題があった。このため、凍結切片を用いて核単離を行い Single-nucleus RNA-seq によるデータ取得を行う方針に変更した。また新規 RNA 構造異常の探索のため、ナノポアシーケンシングによる関心領域のバルク解析も並行して行い、データ解析を進めている。

また、本課題の成果を確実に得るため、解像度は下がるものの固定材料から発現データを取得するため、同一の腫瘍関心領域から特に浸潤先進部と考えられる 4 症例 8 エリアを選別し、先進ゲノム解析研究推進プラットフォーム (先進ゲノム支援) の協力を得て Visium 空間トランスクリプトーム解析を行い、遺伝子変異の分布との対比を進めている (右図)。これと並行して、TCGA データセットより 27 種の RNA exosome コンポーネントと各種癌の予後を解析し、膵癌において EXOSC4 が予後不良因子となることを明らかにした (文献 6)。



文献

- 1 Kobayashi, T. et al. Pathways for the development of multiple epithelial types of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *J Gastroenterol* 56, 581-592 (2021). <https://doi.org/10.1007/s00535-021-01783-2>
- 2 Omori, Y. et al. Serine/Threonine Kinase 11 Plays a Canonical Role in Malignant Progression of KRAS -Mutant and GNAS -Wild-Type Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas. *Ann Surg* 277, e384-e395 (2023). <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000004842>
- 3 Kokumai, T. et al. GATA6 and CK5 Stratify the Survival of Patients With Pancreatic Cancer Undergoing Neoadjuvant Chemotherapy. *Mod Pathol* 36, 100102 (2023). <https://doi.org/10.1016/j.modpat.2023.100102>
- 4 Maeda, C. et al. Multiplex Digital PCR Assay to Detect Multiple KRAS and GNAS Mutations Associated with Pancreatic Carcinogenesis from Minimal Specimen Amounts. *J Mol Diagn* 25, 367-377 (2023). <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2023.02.007>
- 5 Kawabata, H. et al. Mutant GNAS limits tumor aggressiveness in established pancreatic cancer via antagonizing the KRAS-pathway. *J Gastroenterol* 57, 208-220 (2022). <https://doi.org/10.1007/s00535-021-01846-4>
- 6 Taniue, K. et al. RNA Exosome Component EXOSC4 Amplified in Multiple Cancer Types Is Required for the Cancer Cell Survival. *Int J Mol Sci* 23 (2022). <https://doi.org/10.3390/ijms23010496>

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 0件）

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 2020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 Okada Tetsuhiro, Mizukami Yusuke, Ono Yusuke, et al	4. 巻 55
2. 論文標題 Digital PCR-based plasma cell-free DNA mutation analysis for early-stage pancreatic tumor diagnosis and surveillance	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 1183～1193
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00535-020-01724-5	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 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 Ono Yusuke, Hayashi Akihiro, Maeda Chiho, Suzuki Mayumi, Wada Reona, Sato Hiroki, Kawabata Hidemasa, Okada Tetsuhiro, Goto Takuma, Karasaki Hidenori, Mizukami Yusuke, Okumura Toshikatsu	4. 巻 10
2. 論文標題 Time-saving method for directly amplifying and capturing a minimal amount of pancreatic tumor-derived mutations from fine-needle aspirates using digital PCR	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	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） 10.1038/s41598-020-69221-6	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 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 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.0000000000020564	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 -
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 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 8
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 -
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 -

〔学会発表〕 計9件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 田邊裕貴、水上裕輔、小林 裕、久野木健仁、高橋慶太郎、安藤勝祥、上野伸展、嘉島 伸、藤谷幹浩、奥村利勝.
2. 発表標題 早期胃癌におけるマイクロサテライト不安定性の検討.
3. 学会等名 第117回日本内科学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小林敏一、大森優子、小野裕介、水上裕輔、牧野直彦、元井冬彦、海野倫明、上野義之、古川 徹.
2. 発表標題 IPMN組織亜型における遺伝子異常についての相互関係の分子病理学的解析.
3. 学会等名 第109回日本病理学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大森優子、小野裕介、森川孝則、元井冬彦、樋口亮太、山本雅一、唐崎秀則、水上裕輔、海野倫明、古川 徹.
2. 発表標題 STK11 plays a canonical role in malignant progression of a subset of KRAS-mutant IPMNs.
3. 学会等名 第109回日本病理学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小野裕介、中村公則、清水由宇、横井友樹、杉本理菜、早川祐子、佐藤裕基、水上裕輔、綾部時芳、奥村利勝.
2. 発表標題 膵癌初期発生における膵腸相関.
3. 学会等名 第24回腸内細菌学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 青木泰孝、水間正道、畠 達夫、青木 豪、大森優子、小野裕介、水上裕輔、海野倫明、古川 徹。
2. 発表標題 胆管内乳頭状腫瘍(IPNB)は臨床病理学的因子および分子異常と関連した2つのTypeに分けられる。
3. 学会等名 第56回日本胆道学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 前田知歩、小野裕介、水上裕輔。
2. 発表標題 Multiplex digital PCR for detection KRAS and GNAS mutations.
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 田邊裕貴、小野裕介、水上裕輔、藤谷幹浩、奥村利勝。
2. 発表標題 大腸腺腫と家族性大腸腺腫症の比較検討。
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 Okada T, Mizukami Y, Koizumi K, Takahashi K, Iwano H, Asahara S, Kuwatani M, Kawamoto T, Sato H, Hayashi A, Kawabata H, Goto T, Sasajima J, Fujiya M, Ono Y, Karasaki H, Okumura T.
2. 発表標題 FEASIBILITY OF DIGITAL PCR-BASED QUANTIFICATION AND MUTATION ANALYSIS OF PLASMA CELL-FREE DNA FOR DIAGNOSIS AND SURVEILLANCE OF EARLY-STAGE PANCREATIC TUMORS.
3. 学会等名 DDW2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Omori Y, Ono Y, Morikawa T, Motoi F, Higuchi R, Yamamoto M, Karasaki K, Mizukami Y, Unno M, Furukawa T.
2. 発表標題 STK11 Plays a Canonical Role in Malignant Progression of a Subset of KRAS-mutant Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms.
3. 学会等名 109th USCAP Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 遺伝子解析用サンプルの製造方法	発明者 水上裕輔、小野裕介、林 明宏	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、20-192P	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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・ゲノム診断研究部・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・がん生物研究部・客員研究員 (90101)	
研究分担者	谷上 賢瑞 (Taniue Kenzui) (90648627)	東京大学・アイソトープ総合センター・特任准教授 (12601)	

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