

研究助成 2023 – がん領域 –
研究成果報告書（最終） <概要>

現 所 属	杏林大学 病理学教室
氏 名	林 玲匡
研 究 テーマ	空間的遺伝子発現解析を用いた膵癌退形成変化における分子遺伝学的機序の解明

- 研究助成報告として財団ホームページ等に公表するので、その点を留意すること。
- 構成は自由とするが、研究目的、研究手法、研究成果等 1 ページにまとめること。
 （図表、写真等の貼付を含む）

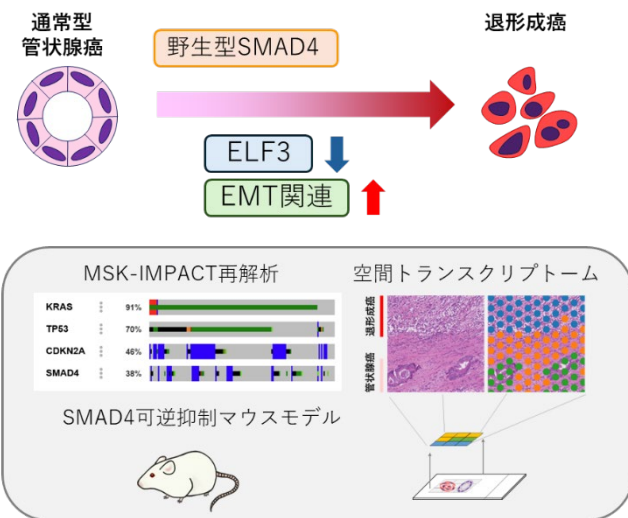
本研究は、膵癌の中でも特に予後不良かつ治療抵抗性の高い亜型として知られる退形成癌に着目し、その発生機構や分子進化の全体像を空間的・時間的視点から明らかにすることを目的とした。まず、米国メモリアル・スローンケタリングがんセンターの大規模コホート（MSK-IMPACT）を再解析し、退形成癌は通常型 PDAC に比べ、KRAS、TP53、CDKN2A などのドライバー遺伝子変異頻度が高一方で、SMAD4 変異頻度が有意に低いことを明らかにした。これにより、退形成癌は異なる分子プロファイルを有する独自のサブタイプである可能性が示唆された。

次に、杏林大学で切除された退形成変化を伴う膵癌 4 症例を用いて、10x Genomics 社の Visium プラットフォームを用いた空間トランスクリプトーム解析を実施した。これにより、腫瘍内の管状腺癌、退形成癌、移行領域といった組織学的な構造が、非教師クラスタリングにより明瞭に分離され、それぞれの空間的位置に対応する発現パターンが可視化された。Slingshot を用いた擬時間解析では、管状腺癌から退形成癌への遷移軌道が同定され、退形成癌が膵癌の進化形態のひとつである可能性が支持された。発現解析では、退形成癌領域において EMT 関連経路の有意な活性化が確認され、腫瘍の浸潤性や抗がん剤耐性獲得の一因であることが示唆された。さらに、退形成領域に共通した発現低下遺伝子から、その中心的な役割を担う転写因子として ELF3 が同定され、免疫組織化学的にも ELF3 の発現低下が確認された。ChIP-seq データを活用した GSEA でも、ELF3 標的遺伝子の発現低下が退形成領域で有意であった。

SMAD4 可逆抑制マウスモデル（KC-shSmad4）を用いた検証により、SMAD4 の発現状態が ELF3 および EMT 関連遺伝子群の発現制御に影響を及ぼすことが明らかとなった。具体的には、SMAD4 が抑制されると ELF3 が上昇し、EMT 遺伝子群は上皮型に変動する一方、SMAD4 が高発現している状態では

ELF3 は抑制され退形成的な形質が促進されることが示された。

本研究は、空間情報と遺伝子発現、ゲノム変異データを統合することで、膵癌の形態学的変化の背景にある分子機構を初めて体系的に可視化したものである。とくに ELF3 と SMAD4 の関係性に着目した解析は、未分化癌の発生機構の理解を深めるとともに、新たな診断・治療標的としての可能性を提示するものであり、今後の個別化医療の発展にも貢献する重要な成果である（左図参照）。



まとめの図：空間的遺伝子発現解析を用いた膵癌退形成変化における分子遺伝学的機序の解明

研究助成 2023 – がん領域 –
研究成果報告書（最終） <発表実績/予定一覧>

現 所 属	杏林大学 病理学教室
氏 名	林 玲匡
<ul style="list-style-type: none"> ● 研究助成報告として財団ホームページ等に公表するので、その点を留意すること。 ● 欄が足りない場合は増やして記入すること。 	
1. 論文発表実績	
<ul style="list-style-type: none"> ● 掲載年次順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成交付後のものに限る。 ● 著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年（西暦）、査読の有無について記入すること。なお、著者名は省略せず全てを記入し、自分の名前に<u>下線</u>を引くこと。 ● 国内外雑誌を問わない。 ● 印刷中は in press と記入し、投稿中の論文および学会のアブストラクトは含めないこと。 	
1	Jiménez-Sánchez A#, Persad S#, <u>Hayashi A# (# 共筆頭著者)</u> , Umeda S, Sharma R, Xie Y, Mehta A, Park W, Masilionis I, Chu T, Zhu F, Hong J, Chaligne R, O'Reilly EM, Linas M, Nawy T, Pe'er I, Iacobuzio-Donahue CA, Pe'er D. Transcriptomic plasticity is a hallmark 1 of metastatic pancreatic cancer. Cancer Res , 2025 (Online ahead of print).
2	<u>Hayashi A(責任著者)</u> , Ho YJ, Makohon-Moore AP, Zucker A, Hong J, Umeda S, Karnoub ER, Huang J, Baez P, Kappagantula R, Melchor JP, Park W, O'Reilly EM, Socci ND, Oki S, Iacobuzio-Donahue CA. The Noncoding Mutational Landscape of Pancreatic Cancer Reveals Recurrent Somatic Mutations in Enhancer Regions. Cancer Res Commun 5 ; 1839-1851, 2025.
3	Kitahama K, Ho YJ, Satomi K, Shibayama T, Nagahama K, Ohtsuka K, Ohnishi H, Sakamoto Y, Shibahara J, <u>Hayashi A(責任著者)</u> . Epigenetic evolution and clinicopathological implications of distinct DNA methylation profiles in pancreatic ductal adenocarcinoma. Sci Rep 15 ; 28747, 2025.
4	Mullen KM, Hong J, Attiyeh MA, <u>Hayashi A</u> , Sakamoto H, Kohutek ZA, McIntyre CA, Zhang H, Makohon-Moore AP, Zucker A, Wood LD, Myers MA, Arnold BJ, Zaccaria S, Chou JF, Capanu M, Socci ND, Raphael BJ, Iacobuzio-Donahue CA. The Evolutionary Forest of Pancreatic Cancer. Cancer Discov 15 ; 329-345, 2025.
5	Yamaguchi N, Wu YG, Ravetch E, Takahashi M, Khan AG, <u>Hayashi A</u> , Mei W, Hsu D, Umeda S, de Stanchina E, Lorenz IC, Iacobuzio-Donahue CA, Tavazoie SF. A Targetable Secreted Neural Protein Drives Pancreatic Cancer Metastatic Colonization and HIF1α Nuclear Retention. Cancer Discov 14 ; 2489-2508, 2024.
6	Shibayama T, <u>Hayashi A(責任著者)</u> , Toki M, Kitahama K, Ho YJ, Kato K, Yamada T, Kawamoto S, Kambayashi K, Ochiai K, Gondo K, Okano N, Melchor JP, Iacobuzio-Donahue CA, Sakamoto Y, Hisamatsu T, Shibahara J. Combination immunohistochemistry for CK5/6, p63, GATA6, and HNF4a predicts clinical outcome in treatment-naïve pancreatic ductal adenocarcinoma. Sci Rep 14 ; 15598, 2024.

様式 4-3②

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> ● 発表年順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成交付後のものに限る。 ● 発表学会名、発表者名、演題を記入すること。 ● 国内外を問わない。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2025 年 4 月 18 日.	第 114 回日本病理学会総会, <u>林 玲匡</u> , 病理組織切片および剖検組織検体を用いた腫瘍内不均一性の探索.
2	2025 年 4 月 17 日.	第 114 回日本病理学会総会, Akimasa Hayashi, International Research Collaboration with U.S. Institutions on Pancreatic Cancer.
3	2024 年 3 月 28 日.	第 113 回日本病理学会総会, <u>林 玲匡</u> , 笹川 翔太 ら, 空間的遺伝子発現解析を用いた膵癌退形成変化の分子生物学的探索.
4		
5		
6		
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		