

平成 30 年 5 月 31 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H04808

研究課題名(和文) 持続炎症モデルを用いた腸管上皮細胞スパイラル形質転換による発がん機構解析

研究課題名(英文) Inflammation related carcinogenesis by spiral cell transformation using in vitro chronic colitis model

研究代表者

土屋 輝一郎 (TSUCHIYA, Kiichiro)

東京医科歯科大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：40376786

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)：本邦では潰瘍性大腸炎患者が急増しており、それに伴う発癌患者の増大が懸念されているがその分子機構は不明である。本研究では世界で初めてマウス大腸上皮幹細胞の初代培養系における持続炎症刺激モデルを構築し、長期間刺激にて自然免疫応答がスパイラル状態にあることを発見しており、疾患モデルであることが確認された。また炎症発癌における粘液産生癌形成機構を同定し、がん悪性度増悪機構を明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Patients with ulcerative colitis are increasing in Japan, since it has been concerned the increase of the patients with UC-related colon cancer. However, the molecular mechanism of UC-related carcinogenesis is still unclear. In this study, we therefore built a continuation inflammation stimulation model using the primary culture system of the mouse colonic epithelium stem cell for the first time in the world. We then found that innate immuno-responce was in a spiral state by stimulation for a long term, indicating that this model might be UC model. In addition, we identified molecular mechanism of mucinous cancer formation during UC-related carcinogenesis, which has more malignant potential.

研究分野：消化器内科学

キーワード：Atoh1 炎症発癌 自然免疫応答 持続炎症刺激モデル

1. 研究開始当初の背景

炎症性腸疾患、特に潰瘍性大腸炎は長期の持続炎症により癌化を引き起こし患者の予後に密接に関わる。臨床の問題点としては、内視鏡にて周辺炎症粘膜との差異が判別しにくいこと、早期発見が困難なこと、進行癌に対する化学療法が無効なことが多いこと、散発性大腸癌よりも予後が悪いことが挙げられる。さらに本邦では潰瘍性大腸炎患者の発症数が急増していること、内科的治療の発達により大腸を温存したまま長期罹患する患者が多いことから炎症関連大腸癌が今後急増することが危惧されており、早急な発癌と抗癌機構の解明が望まれている。この臨床問題の解決には炎症発癌細胞の形質理解が必要であるが、病理学的解析では粘液産生癌が有意に多く含まれることが指摘されている。粘液産生癌や印環細胞癌は粘液産生という「細胞分化形質」は維持するにも関わらず、腺管構造の破綻から病理学的には低分化・未分化に分類され悪性度は強いこと、「細胞分化度」と「病理分化度」は相反すると考えられる。そこで我々はこの相反関係を解明するため炎症発癌の粘液産生機構と癌形質との関連について解析を開始した。腸管上皮細胞の粘液産生について申請者は腸管上皮細胞分化遺伝子である bHLH 型転写因子 Atoh1 (マウスホモログ; Math1/ヒトホモログ; Hath1) の機能に着目し、転写因子 Atoh1 における腸管上皮細胞分化制御機構を明らかとてきた。その結果、シグナル伝達による Atoh1 制御機構の解析では、Wnt シグナル亢進によりユビキチン-プロテアソーム系蛋白分解制御を受け、Atoh1 蛋白の発現を制御することで上皮細胞の「増殖」と「分化」を緻密に制御するという新たな知見を創出した。この独自の知見をもとに、非粘液性大腸癌を解析したところ APC 変異による Wnt signal の破綻は カテニン蛋白をプロテアソーム系分解系から回避させることによる増殖シグナルだけでなく、同時に GSK3 が標的を カテニンから Atoh1 にスイッチし、プロテアソーム系蛋白分解により機能停止させることで積極的に粘液産生を抑制し上皮細胞機能不全を維持することを発見した (Gastroenterol. 2007)。一方で大腸における粘液産生癌、印環細胞癌では Atoh1 蛋白が発現していることが報告されたため (Clin Cancer Res. 2006)、我々は大腸癌における Atoh1 発現とその影響について解析を行った。Atoh1 安定発現変異体を作成し非粘液大腸癌細胞株に遺伝子導入したところ、Atoh1 蛋白発現に伴い粘液産生のみならず Lgr5 発現上昇、腫瘍形成能、抗癌剤耐性、遊走能亢進など癌幹細胞形質、悪性形質を獲得することを見いだした。さらにヌードマウスへ Atoh1 発現細胞株を接種し腫瘍形成させたところ、腫瘍の一部は印環細胞様に形質転換を認めたことから世界で初めて人工的な印環細胞癌作成に成功した (BBRC 2013)。興味深いことに野生型 Atoh1

蛋白も TNF を始めとした炎症性サイトカイン添加により蛋白分解から解除され粘液産生形質と悪性形質を獲得することを既に発見し、NFkB シグナルが GSK3 活性に影響するのみならず持続炎症が粘液産生形質と密接に関連することを示唆した。また我々は炎症発癌モデルマウスを用いて炎症における TNF が直接腸上皮細胞の発癌を惹起させるという結果を得ており (Am J Physiol GI & Liver. 2009)、上皮細胞における持続的な免疫応答の影響が炎症発癌および、癌細胞形質獲得と密接に関わると予想した。しかしながら、これまでの解析は全て大腸由来細胞を用いた解析であったため発がん機構解析は不可能であった。そこで我々は大腸上皮の初代培養系の確立を試み、無血清培地とコラーゲンゲルによる 3 次元培養により幹細胞を含む上皮構成細胞全てを維持したオルガノイドの半永久的な持続継代初代培養に成功した (Nat Med 2012)。さらにオルガノイドの免疫応答を解析し、菌体構成成分である Flagellin 添加により短時間で TNF、IL-8 の上昇とともに酸化ストレス応答を認めた。これらは NFkB を介した遺伝子発現であり TLR5 を介した自然免疫応答がオルガノイドでも保持されていることを証明したが、4 週間 Flagellin の持続投与を行うと IL-8 の再上昇を認め酸化ストレス応答も組織よりも強い状態にあることが判明し、Flagellin に対する過剰応答が初めて示唆された。つまり上皮細胞において自然免疫に対する過剰応答スパイラルが存在し NFkB シグナル亢進状態が上皮細胞の発がんがんとがん形質獲得に参与すると予想した。

2. 研究の目的

本研究では (1) 大腸初代培養細胞の持続自然免疫刺激における発がん機構解析、(2) 潰瘍性大腸炎患者由来大腸初代培養細胞におけるがん形質獲得機構解析、(3) 自然免疫応答による Atoh1 蛋白安定機構解析と炎症発がん形質獲得機構解析を中心課題に据え、上皮細胞における免疫応答スパイラルの細胞内動態を解析することで炎症発がん及びがん形質獲得機構を解明することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 大腸初代培養細胞の持続自然免疫刺激における発がん機構解析

免疫応答における遺伝子発現解析

マウス大腸より上皮細胞を単離し、独自に開発した 3 次元初代培養法 (TMDU 法) にて大腸上皮細胞を培養する。定常状態の上皮細胞オルガノイドにおけるサイトカイン産生、酸化ストレス関連遺伝子の発現を PCR にて解析する。各菌体成分、サイトカインを培地に添加し、10 分後の遺伝子発現をマイクロアレイにて網羅的に解析する。さらに 8 週間持続添加後にオルガノイドを回収し、添加 10 分後の遺伝子発現をマイクロアレイにて比較検討し過剰応答が持続の確認及び長期刺激特異的な発現遺伝子を抽出する。また、幹細胞

を含めた上皮構成細胞の変化を発現形質の免疫染色にて解析し応答スパイラルとの関連を解析する。さらに可能な限り長期(年単位)刺激オルガノイドを培養し上皮細胞変化を追跡する。1年以上の持続炎症刺激における過剰応答遺伝子をマイクロアレイにて同定し、その転写制御機構をレポーター及びChIPアッセイにより解析する。過剰応答の原因となる転写因子を同定し、siRNA等で転写因子を阻害すると過剰応答が消滅するか解析を行う。さらにサイトカイン群を除去し、持続炎症刺激を中止した後炎症応答が完全にシャットダウンされるかを確認する。シャットダウンされない炎症応答遺伝子を同定しすることで非可逆性の細胞形質転換を明らかとする。

酸化ストレス応答解析

ROS 蛍光プローブを添加した後に各刺激物質を投与し、Time lapse live imaging および共焦点蛍光顕微鏡により酸化ストレス応答細胞を同定する。同様にサイトカイン除去後のストレス応答が非可逆であるか確認する。酸化ストレス関連遺伝子・蛋白の解析により過剰応答機構を明らかとする。さらに酸化ストレスを抑制させる薬剤を用いることで、酸化ストレスの低下と共に一連の炎症応答が可逆的となるかを確認し、非可逆性細胞形質からの可逆性機構を探索する。

NFkB シグナル応答細胞解析

NFkBシグナルを反映するp65の核内移行を免疫染色にて解析し、各炎症性サイトカインにて応答する細胞を同定する。また短期および長期刺激によるNFkB応答を可視化し、応答細胞を同定する。刺激10分後と8週間後、さらに1年後で発現もしくはリン酸化が異なるNFkBシグナル関連因子を同定する。さらにA20, ABIN-1を含むNFkBシグナル関連因子の蛋白発現・ユビキチン化解析を行う。A20, ABIN1欠損マウス由来の大腸上皮を単離し、自然免疫の長期刺激による過剰応答がさらに促進し、発がんに関与するかを確認する。サイトカイン除去後でもNFkBシグナルが作動しているか確認し、シグナル亢進細胞を同定する。

発がん機構解析

長期炎症刺激における細胞形質転換を確認した後、がん化しているか検証する。培養に必須である因子を培地から除去し、生存シグナルの亢進による不死化を確認する。さらにヌードマウスに接種し腫瘍形成を確認する。その腫瘍の粘液形質、Atoh1発現などががん悪性度を評価する。またマイクロアレイにより網羅的遺伝子発現解析により誘導された遺伝子群を同定するだけでなく、その遺伝子を標的としたsiRNAにより、腫瘍形成、がん形質が抑制されるか確認することにより、炎症発がんに必要な遺伝子を同定する。

(2)潰瘍性大腸炎患者由来大腸初代培養細胞におけるがん形質獲得機構解析

ヒト大腸上皮初代培養細胞自然免疫応答

解析

健常人内視鏡生検検体由来の大腸上皮を単離し、初代培養を行う。各応答レセプターの局在解析を行い、短期および長期応答を上記(1)の計画と同様に行う。さらに潰瘍性大腸炎患者の内視鏡生検検体由来の大腸上皮を同様に培養する。定常状態にて免疫応答を起こしているか健常人との遺伝子発現を比較し評価する。(1)と同様に刺激を行い、免疫応答が健常人より過剰になるか遺伝子発現及び酸化ストレス評価により確認する。健常人由来大腸初代培養細胞に長期刺激を行い、潰瘍性大腸炎患者由来大腸細胞と同様の過剰応答状態、高酸化ストレス状態になるか検証を行う。またマウス大腸にて明らかとなった過剰応答原因因子についてヒト大腸に導入しスパイラル応答への関与を明らかとする。

ヒト大腸初代培養細胞への遺伝子導入によるNFkBシグナル評価

(1)に従い、NFkBレポーター遺伝子をヒト大腸に導入し、潰瘍性大腸炎患者と健常人の大腸細胞におけるNFkBシグナル強度および陽性細胞の局在を共焦点蛍光顕微鏡にて解析する。さらにWntシグナルの評価系を構築し、各患者の両シグナル強度と疾患重症度との関連を明らかとする。

ヒト大腸初代培養細胞の幹細胞可視化

ヒトLgr5プロモーターの活性部位を同定し、Lgr5 promoter GFPレポーターレンチウイルスベクターを作成し、遺伝子導入することでヒト大腸幹細胞を可視化する。幹細胞が刺激による酸化ストレス状態をROS蛍光プローブにより評価する。ヒト大腸幹細胞可視化に伴い、幹細胞が高酸化ストレス環境であるか解析する。さらにソーティングにより幹細胞のみの状態で自然免疫応答刺激を行い、幹細胞のみでの自然免疫応答スパイラルを検証する。

発がん機構解析

炎症刺激により、マウスモデルと同様にかん化しているかを確認し、マウスと同様の遺伝子動揺を確認し、がん化に必要な遺伝子を同定する。また疾患重症度とがん化必須遺伝子発現の関連を検討し、相関関係を認めた遺伝子を発現危険度予測モデルとして臨床応用が可能であるか解析を行う。

(3)自然免疫応答によるAtoh1蛋白安定機構解析と炎症発がん形質獲得機構解析

mCherry癒合Atoh1遺伝子を作成し、非粘液性大腸癌細胞株に導入する。Flagellin, LPS, IL-6, TNF, IL-1などを添加しAtoh1蛋白の安定発現を蛍光顕微鏡にて評価する。NFkBシグナル活性によるAtoh1蛋白分解認識部位であるセリン残基の脱リン酸化及びGSK3の不活化を確認する。

さらにGSK3の上流のシグナルカスケードの探索を行い、各炎症刺激に共通の機構を同定する。またヌードマウスにAtoh1導入大腸癌を接種し、マウスに各刺激物質の投与を行

う。形成した腫瘍が Atoh1 蛋白発現と共に粘液産生癌、印環細胞癌に形質転換する刺激を同定する。粘液産生形質獲得に伴うがん形質を検証する。項目としては遊走能、抗がん剤耐性、細胞周期、腫瘍形成能、幹細胞マーカー発現を予定し癌幹細胞形質獲得を評価する。さらに潰瘍性大腸炎関連大腸癌の生検検体から初代培養を行い、Atoh1 発現とがん悪性度、粘液形質との関連を同様に解析する。

4. 研究成果

(1)大腸初代培養細胞の持続自然免疫刺激における発がん機構解析

マウス大腸オルガノイドへの1年以上の炎症刺激により炎症シグナルである NFκB シグナルの経時的亢進を認め、長期炎症特異的な標的遺伝子を同定した。NFκB シグナル、酸化ストレスの定量化システムを構築した上で、炎症刺激物質を除去しても上皮細胞応答・酸化ストレスは完全にリセットできないことを発見した。以上より、長期罹患における IBD での上皮細胞可塑性の再現に成功し、長期の炎症がシグナル蓄積を惹起し上皮幹細胞形質転換を誘導することを初めて証明した (J Crohns Colitis 2017、表紙掲載)。これは世界で初めて樹立された IBD 体外再現モデルであることから、本学でプレスリリースを行い、時事通信等に掲載される (時事通信 潰瘍性大腸炎のモデル、マウス細胞で再現 = 東京医科歯科大、H28.11.28) など大きな反響となった。

(2)潰瘍性大腸炎患者由来大腸初代培養細胞におけるがん形質獲得機構解析

潰瘍性大腸炎患者から大腸オルガノイドの樹立に成功した。手術を受けた際に同一患者の病変部と非病変部から粘膜を採取しオルガノイドをそれぞれ樹立したところ、増殖能、幹細胞形質に有意な差を認めた。同一患者由来であることから、疾患特異的な事象であると考え、網羅的遺伝子発現解析を施行したところ、病変部特異的発現遺伝子の同定に成功した。

(3)自然免疫応答による Atoh1 蛋白安定機構解析と炎症発がん形質獲得機構解析

大腸癌細胞株において炎症シグナル刺激により、Atoh1 蛋白がユビキチン-プロテアソーム蛋白分解機構から解除され安定発現することを発見した。シグナル解析により Akt 活性から GSK3 の不活化を誘導することにより Atoh1 蛋白が安定化することを見出した。安定化した Atoh1 蛋白発現により、癌幹細胞の増加、浸潤能、抗がん剤耐性など悪性形質獲得と直結していることから、炎症性腸疾患付随大腸癌の悪性度獲得機構を明らかにした (Cancer Sci. 2015)。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 19 件)

Suzuki K, Murano T, Shimizu H, Ito G, Nakata T, Fujii S, Ishibashi F, Kawamoto

A, Anzai S, Kuno R, Kuwabara K, Takahashi J, Hama M, Nagata S, Hiraguri Y, Takenaka K, Yui S, Tsuchiya K, Nakamura T, Ohtsuka K, Watanabe M, Okamoto R. Single cell analysis of Crohn's disease patient-derived small intestinal organoids reveals disease activity-dependent modification of stem cell properties. J Gastroenterol. 2018 [Epub ahead of print]

DOI: 10.1007/s00535-018-1437-3. 査読有

Ishibashi F, Shimizu H, Nakata T, Fujii S, Suzuki K, Kawamoto A, Anzai S, Kuno R, Nagata S, Ito G, Murano T, Mizutani T, Oshima S, Tsuchiya K, Nakamura T, Watanabe M, Okamoto R. Contribution of ATOH1(+) Cells to the Homeostasis, Repair, and Tumorigenesis of the Colonic Epithelium. Stem Cell Reports. 10:27-42, 2018.

DOI: 10.1016/j.stemcr.2017.11.006. 査読有

Nibe Y, Oshima S, Kobayashi M, Maeyashiki C, Matsuzawa Y, Otsubo K, Matsuda H, Aonuma E, Nemoto Y, Nagaishi T, Okamoto R, Tsuchiya K, Nakamura T, Nakada S, Watanabe M. Novel polyubiquitin imaging system, PolyUb-FC, reveals that K33-linked polyubiquitin is recruited by SQSTM1/p62. Autophagy. 14:347-358, 2018. DOI: 10.1080/15548627.2017.1407889. 査読有

Tsuchiya K. The significance of infectious disease and microbiota in functional gastrointestinal disorders. J Gen Fam Med. 18:27-31, 2017.

DOI: 10.1002/jgf2.3. 査読有

Hibiya S, *Tsuchiya K, Hayashi R, Fukushima K, Horita N, Watanabe S, Shirasaki T, Nishimura R, Kimura N, Nishimura T, Gotoh N, Oshima S, Okamoto R, Nakamura T, Watanabe M. Long-term Inflammation Transforms Intestinal Epithelial Cells of Colonic Organoids. J Crohns Colitis. 11: cover, 621-630, 2017. (*correspondence)

DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw186. 査読有

Tsuchiya K, Hayashi R, Fukushima K, Hibiya S, Horita N, Negi M, Itoh E, Akashi T, Eishi Y, Motoya S, Takeuchi Y, Kunisaki R, Fukunaga K, Nakamura S, Yoshimura N, Takazoe M, Iizuka B, Suzuki Y, Nagahori M, Watanabe M. Caudal type homeobox 2 expression induced by leukocytopheresis might be associated with mucosal healing in ulcerative colitis. J Gastroenterol Hepatol. 32:1032-1039, 2017.

DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.01.159. 査読有

Fujimoto K, Kinoshita M, Tanaka H, Okuzaki D, Shimada Y, Kayama H, Okumura R, Furuta Y, Narazaki M, Tamura A, Hatakeyama

S, Ikawa M, Tsuchiya K, Watanabe M, Kumanogoh A, Tsukita S, Takeda K. Regulation of intestinal homeostasis by the ulcerative colitis-associated gene RNF186. *Mucosal Immunol.* 10:446-459, 2017. DOI: 10.1038/mi.2016.58. 査読有

Maeyashiki C, Oshima S, Otsubo K, Kobayashi M, Nibe Y, Matsuzawa Y, Onizawa M, Nemoto Y, Nagaishi T, Okamoto R, Tsuchiya K, Nakamura T, Watanabe M. HADHA, the alpha subunit of the mitochondrial trifunctional protein, is involved in long-chain fatty acid-induced autophagy in intestinal epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 484:636-641, 2017. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.01.159. 査読有

Nakata T, Shimizu H, Nagata S, Ito G, Fujii S, Suzuki K, Kawamoto A, Ishibashi F, Kuno R, Anzai S, Murano T, Mizutani T, Oshima S, Tsuchiya K, Nakamura T, Hozumi K, Watanabe M, Okamoto R. Indispensable role of Notch ligand-dependent signaling in the proliferation and stem cell niche maintenance of APC-deficient intestinal tumors. *Biochem Biophys Res Commun.* 482:1296-1303, 2017. DOI: 10.1016/j.dib.2016.12.045. 査読有

Kobayashi M, Oshima S, Maeyashiki C, Nibe Y, Otsubo K, Matsuzawa Y, Nemoto Y, Nagaishi T, Okamoto R, Tsuchiya K, Nakamura T, Watanabe M. The ubiquitin hybrid gene UBA52 regulates ubiquitination of ribosome and sustains embryonic development. *Sci Rep.* 6:36780, 2017. DOI: 10.1038/srep36780. 査読有

Fujii S, Suzuki K, Kawamoto A, Ishibashi F, Nakata T, Murano T, Ito G, Shimizu H, Mizutani T, Oshima S, Tsuchiya K, Nakamura T, Araki A, Ohtsuka K, Okamoto R, Watanabe M. PGE(2) is a direct and robust mediator of anion/fluid secretion by human intestinal epithelial cells. *Sci Rep.* 6:36795, 2016. DOI: 10.1038/srep36795. 査読有

Kojima T, Tsuchiya K, Ikemizu S, Yoshikawa S, Yamanishi Y, Watanabe M, Karasuyama H. Novel CD200 homologues iSEC1 and iSEC2 are gastrointestinal secretory cell-specific ligands of inhibitory receptor CD200R. *Sci Rep.* 6:36457, 2016. DOI: 10.1038/srep36457. 査読有

Hayashi R, *Tsuchiya K, Fukushima K, Horita N, Hibiya S, Kitagaki K, Negi M, Itoh E, Akashi T, Eishi Y, Okada E, Araki A, Ohtsuka K, Fukuda S, Ohno H, Okamoto R, Nakamura T, Tanaka S, Chayama K, Watanabe M. Reduced Human α -defensin 6 in Noninflamed Jejunal Tissue of Patients with Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 22:1119-1128, 2016. (*correspondence)

DOI: 10.1097/MIB.0000000000000707. 査読有

Fukushima K, *Tsuchiya K, Kano Y, Horita N, Hibiya S, Hayashi R, Kitagaki K, Negi M, Itoh E, Akashi T, Eishi Y, Oshima S, Nagaishi T, Ryuichi O, Nakamura T, Watanabe M. Atonal homolog 1 protein stabilized by tumor necrosis factor induces high malignant potential in colon cancer cell line. *Cancer Sci.* 106:1000-1007, 2015. (*correspondence)

DOI: 10.1111/cas.12703 査読有

Tsuchiya K. The Effect of TNF- α on the Regulation of Epithelial Function in Inflammatory Bowel Disease. *Front Gastrointest Res.* 34: 1-8, 2015

<https://doi.org/10.1159/000381380> 査読有

Oshima H, Nakayama M, Han T, Naoi K, Ju X, Maeda Y, Robine S, Tsuchiya K, Sato T, Sato H, Taketo M, Oshima M. Suppressing TGF- β signaling in regenerating epithelia in an inflammatory microenvironment is sufficient to cause invasive intestinal cancer. *Cancer Res.* 75: 855-859, 2015. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-2036. 査読有

Sasazuki T, Oryoji D, Hisamatsu T, Tsuchiya K, Umeno J, Ueda S, Yamamoto K, Matsumoto T, Watanabe M, Hibi T : Associations of HLA class I alleles in Japanese patients with Crohn's disease. *Genes Immun.* 16: 54-56, 2015

DOI: 10.1038/gene.2014.61. 査読有

Matsuzawa Y, Oshima S, Nibe Y, Kobayashi M, Maeyashiki C, Nemoto Y, Nagaishi T, Okamoto R, Tsuchiya K, Nakamura T, Watanabe M. RIPK3 regulates p62-LC3 complex formation via the caspase-8-dependent cleavage of p62. *Biochem Biophys Res Commun.* 456:298-304, 2015 DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.11.075. 査読有

Matsuzawa Y, Oshima S, Takahara M, Maeyashiki C, Nemoto Y, Kobayashi M, Nibe Y, Nozaki K, Nagaishi T, Okamoto R, Tsuchiya K, Nakamura T, Ma A, Watanabe M. TNFAIP3 promotes survival of CD4 T cells by restricting MTOR and promoting autophagy. *Autophagy.* 11:1052-1062, 2015. DOI: 10.1080/15548627.2015.1055439. 査読有

〔学会発表〕(計 74 件)

土屋輝一郎、渡辺 守.慢性炎症と消化器発癌-炎症性腸疾患に付随するがんの病態解明 . JDDW 2017 2017

Tsuchiya K. Atoh1 protein stability in sporadic colon cancer and colitis-associated cancer. BIT 's 10th Anniversary of Protein & Peptide

Conference-2017 2017

土屋輝一郎、渡辺 守. バルーン内視鏡生検検体を用いたクローン病病態解析. 第 35 回サイトプロテクション研究会 2017

Tsuchiya K, Hibiya S, Fukushima K, Shirasaki T, Oshima S, Okamoto R, Nakamura T, Watanabe M. Atoh1 protein stabilization in colon tumor acquires the morphological change to signet ring cell carcinoma with cancer stem cell enrichment. APDW2016 2016

Tsuchiya K, Hibiya S, Fukushima K, Shirasaki T, Oshima S, Okamoto R, Nakamura T, Watanabe M. Atoh1 protein stabilization in colon tumor acquires the phenotype of signet ring cell carcinoma with cancer stem cell enrichment. AOCC2016 2016

Tsuchiya K, Hibiya S, Fukushima K, Shirasaki T, Okamoto R, Nakamura T, Watanabe M. ATOH1 Protein stabilization in tumor acquires the morphological change to signet ring cell enrichment in colon cancer. DDW2016 2016

土屋輝一郎. 炎症性腸疾患関連大腸がんの形質獲得機構. お茶の水がん学アカデミア 1 2 4 回集会 2016

土屋輝一郎. 生検検体が切り拓く IBD 病態解明と臨床展開. 第 14 回 広島消化器免疫研究会 2016

土屋輝一郎. 炎症関連大腸がんにおけるがん幹細胞形質獲得機構. 日本がん分子標的治療学会 第 11 回トランスレーショナルリサーチワークショップ 2016

Tsuchiya K, Hayashi R, Hibiya S, Fukushima K, Horita N, Shirasaki T, Watanabe M. Mapping biopsy of entire small intestine revealed specific gene expression in crohn's disease. UEGW2015 2015

Tsuchiya K, Hibiya S, Watanabe M. Acquisition of enhanced malignant potential in inflammation associated colon cancer. The 74th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association 2015

Tsuchiya K. Mapping biopsy of entire small intestine is useful to assess the pathogenesis of Crohn's disease. AOCC2015 2015

福島啓太, 土屋輝一郎, 渡辺 守. 炎症性腸疾患付随大腸癌における Atoh1 蛋白発現と癌幹細胞形質獲得機構. 第 101 回日本消化器病学会総会 2015

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：

種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

土屋 輝一郎 (TSUCHIYA, Kiichiro)
東京医科歯科大学・医学部附属病院・准教授
研究者番号：40376786

(2) 研究分担者

大島 茂 (OSHIMA, Shigeru)
東京医科歯科大学・医学部附属病院・助教
研究者番号：50376787

渡辺 守 (WATANABE, Mamoru)
東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授
研究者番号：10175127