

令和元年6月11日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H05286

研究課題名(和文) 腸管上皮による抗原処理調節機構の解析

研究課題名(英文) Antigen processing in intestinal epithelial cells

研究代表者

永石 宇司 (NAGAISHI, Takashi)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・寄附講座准教授

研究者番号：60447464

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は申請者がこれまで見出してきた「腸管粘膜の恒常性維持に必須な免疫調節は腸管上皮の適切な抗原処理によって制御され、その破綻が粘膜における炎症の惹起と遷延の本質となる」という独自の概念や知見を基盤として、腸管上皮細胞の抗原処理能に着目している。その結果、当該研究期間に得られた成果から、生理的な条件下における腸管上皮細胞の抗原処理機能およびそれによる免疫学的機能を *in vitro* および *in vivo* で詳細に解析できる可能性が示唆された。この機構を介した免疫調節メカニズムを追求することによって、炎症性腸疾患に対する新規治療法開発の基盤に繋げることができると期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

腸管の免疫調節機構が未だ不明確であることは、炎症性腸疾患(IBD)治療法開発を困難にしている。本研究の特徴は腸管免疫調節機構に関する研究を展開してきた申請者らが、正常腸上皮細胞の初代培養技術を応用したことで、IBDの病態理解に留まらず、これまで実現し得なかった「生理的粘膜免疫応答」の機能解析に向けた技術基盤樹立という免疫学的インパクト、さらにはIBDにおける腸管粘膜傷害に対するその特異的な免疫調節異常を標的とした新規細胞治療、分子治療開発へ向けた理論、技術基盤の創出に発展するものと期待できる。

研究成果の概要(英文)：IBD is characterized by unrestrained lymphocyte activation that results in the production of a variety of pro-inflammatory cytokines and other mediators. Understanding the mechanisms of lymphocyte regulation is therefore of significant importance to dysregulated mucosal inflammation such as IBD. Genome-wide association studies in the analysis of IBD have identified genetic risk foci. Several studies have especially revealed the important roles of antigen presentation-related genes in IBD, including the major histocompatibility complex class I and II. In this regards, we have observed that the expressions of these molecules in several cell types such as hematopoietic cells and epithelial cells were modulated by the up-regulated pro-inflammatory cytokines *in vivo*. Defining the mechanisms of antigen presentation will lead to a significant understanding of the manner in which manipulation of this function may provide insights into novel therapeutic methods for the treatment of IBD.

研究分野：医歯薬学(内科系臨床医学)

キーワード：炎症性腸疾患 粘膜免疫 抗原提示

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

細菌菌体や食餌抗原など腸管内腔の抗原物質に絶えず暴露される消化管粘膜において、「免疫寛容」の成立は局所ならびに全身の免疫学的恒常性維持に不可欠である。一方、この機構の破綻は種々の抗原への過剰で病的な免疫反応誘導を来し、クローン病や潰瘍性大腸炎といった炎症性腸疾患 (IBD) の病態に深く関わってくる。

## 2. 研究の目的

本申請研究は申請者らがこれまで見出してきた「腸管粘膜の恒常性維持に必須な免疫調節は腸管上皮の適切な抗原処理によって制御され、その破綻が粘膜における炎症の惹起と遷延の本質となる」という独自の概念や知見を基盤として、腸管上皮細胞抗原処理能による免疫応答調節機構を解析しつつ、IBDに対する新規治療法開発の基盤樹立を目指すことを目的とする。

## 3. 研究の方法

(1)上皮細胞によるエンドリソソーム依存的抗原処理機能の解析 大腸上皮細胞における抗原処理機能不全の生化学・細胞生物学的解析 腸管上皮特異的抗原処理能不全マウスの表現型解析(2)上皮細胞エンドリソソームによる免疫学的機能調節の解析 腸粘膜モデルの樹立と細胞間クロストーク関連遺伝子発現の解析 腸上皮抗原処理不全によるリンパ球以上活性化のイメージング解析(3)上皮細胞抗原処理による腸管免疫調節ネットワーク関連分子制御機構の解析

## 4. 研究成果

本研究は申請者が独自に研究を展開してきた腸管上皮細胞内の処理能に注目し、腸管粘膜における免疫学的恒常性の維持におけるその作用意義について着目している。その結果、本研究では当該研究期間に以下のような成果が得られた。(1)野生型 C57BL6マウスの大腸組織から上皮細胞を単離し、長期培養系を樹立させた。(2)この大腸上皮細胞をTNFの存在下で培養し、さらに継代培養を継続できる条件を見出した。(3)ここに阻害薬によって様々な条件で蛋白分解系を阻害しつつ、大腸上皮細胞の継代培養を継続できる条件を見出した。(4)これらの培養大腸上皮細胞にレトロウイルスベクターGFP-RVおよびDsRed-RVを用いてCST遺伝子の発現を誘導、あるいは抑制しつつ、継代培養を継続できる条件を確認した。(5)これらのうちある条件下での培養大腸上皮細胞から蛋白質を抽出し生化学的解析を行った結果、TNF受容体やMLCKの発現が上昇していることを確認した。(6)ある条件とTNFの存在下での培養大腸上皮細胞においてTNF受容体やMLCKの発現が上昇していることと相関し、タイトジャンクションが障害されていることを確認した。(7)野生型C57BL6マウスと同様、TNF受容体欠損マウスの大腸組織から上皮細胞を単離し長期培養系を樹立させた後に、さらにその大腸上皮細胞の継代を継続できる条件を見出した。(8)その上で、ここに阻害薬によって様々な条件によって蛋白分解系を阻害しつつ、大腸上皮細胞の継代培養を継続できる条件を見出した。(9)こうした培養大腸上皮細胞において、TNF受容体の欠損は野生型大腸上皮細胞でみられたMHCの発現上昇やCTSの発現低下が抑制されていることを、共焦点顕微鏡下で確認した。(10)一方、TNF受容体欠損マウス由来の培養大腸上皮オルガノイドを、野生型C57BL6マウスに移植させることに成功した。これらの研究結果は生理的な条件下における腸管上皮細胞の抗原処理機能およびそれによる免疫学的機能をin vitroで詳細に解析できる可能性ばかりでなく、in vivoの条件下における免疫学的解析も可能であることを示唆する。さらに現在、このメカニズムが関連すると考えられるその他の遺伝子発現に着目し、その解析を進めている。今後はこの機構を介した免疫調節メカニズムを追求することによって、炎症性腸疾患に対する新規治療法開発の基盤に繋げることができると期待される。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 13 件)

Takashi Nagaishi, Daiki Yamada, Kohei Suzuki, Ryosuke Fukuyo, Eiko Saito, Masayoshi Fukuda, Taro Watabe, Naoya Tsugawa, Kengo Takeuchi, Kouhei Yamamoto, Ayako Arai, Kazuo Ohtsuka, Mamoru Watanabe. Indolent T cell lymphoproliferative disorder with villous atrophy in small intestine diagnosed by single-balloon enteroscopy. *Clin J Gastroenterol*. Epub ahead of print, 2019 査読有

10.1007/s12328-019-00971-1

永石宇司. 腸管粘膜の新たな免疫調節機構 - 炎症性腸疾患から学ぶこと. *日大医学雑誌*. 77 ; 197-200 査読無

津川直也, 永石宇司, 渡辺守. 免疫グロブリンAによる腸内細菌叢調節と腸管粘膜防御の再検証. *消化器と免疫 News letter*. 18; 1, 2018 査読無

- Taro Watabe, Takashi Nagaishi, Naoya Tsugawa, Yudai Kojima, Nisha Jose, Akinori Hosoya, Michio Onizawa, Yasuhiro Nemoto, Shigeru Oshima, Tetsuya Nakamura, Hajime Karasuyama, Takahiro Adachi, Mamoru Watanabe. B cell activation in the cecal patches during the development of an experimental colitis model. **Biochem Biophys Res Commun**. 496; 367-373, 2018 査読有  
DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.11.075
- 鬼沢道夫、永石宇司、浅川剛人、南館 愛、渡辺守. クローン病感受性遺伝子 "TNFAIP3・XIAP 遺伝子". **臨床免疫・アレルギー科**. 68; 351-356, 2017 査読無
- 永石宇司. 消化管病変の免疫応答制御に向けた新たな戦略. **消化器と免疫 News letter**. 18; 2-3, 2017 査読無
- 永石宇司、渡辺守. IL-7 Biology- IL-7 による腸管粘膜の免疫調節と大腸炎. **医学のあゆみ**. 261; 1083-1087, 2017 査読無
- Yoichi Nibe, Shigeru Oshima, Masanori Kobayashi, Chiaki Maeyashiki, Yu Matsuzawa, Kana Otsubo, Hiroki Matsuda, Emi Aonuma, Yasuhiro Nemoto, Takashi Nagaishi, Ryuichi Okamoto, Kiichiro Tsuchiya, Tetsuya Nakamura, Shinichiro Nakada, Mamoru Watanabe. Novel polyubiquitin imaging system, PolyUb-FC, reveals that K33-linked polyubiquitin is recruited by p62/SQSTM1. **Autophagy**. 22; 1-43, 2017 査読有  
10.1080/15548627.2017.1407889.
- Jianbo An, Takashi Nagaishi, Taro Watabe, Taeko K. Naruse, Mamoru Watanabe, Akinori Kimura. MKL1 expressed in macrophages contributes to the development of murine colitis. **Sci Rep**. 7; 13650, 2017 査読有  
10.1038/s41598-017-13629-0
- Maeyashiki C, Nagaishi T, Watanabe M, et al. 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 査読有  
DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.01.159. Epub 2017 Jan 30.
- Nagaishi T, Watanabe M, et al. Epithelial NF- $\kappa$ B activation in inflammatory bowel diseases and colitis-associated carcinogenesis. **Digestion**. 93; 40-6, 2016 査読有  
DOI: 10.1159/000441670
- Ohtsuka K, Nagaishi T, Watanabe M, et al. Magnetic resonance enterography for the evaluation of the deep small intestine in Crohn's disease. **Intest Res**. 14; 120-126, 2016 査読有  
DOI: 10.5217/ir.2016.14.2.120. Epub 2016 Apr 27.
- Kobayashi M, Nagaishi T, Watanabe M, et al. The ubiquitin hybrid gene UBA52 regulates ubiquitination of ribosome and sustains embryonic development. **Sci Rep**. 6; 36780, 2016 査読有  
DOI: 10.1038/srep36780

〔学会発表〕(計 43 件)

- Takashi Nagaishi, Yudai Kojima, Daiki Yamada, Taro Watabe, Naoya Tsugawa, Nisha Jose, Michio Onizawa, Mamoru Watanabe. APL expression is downregulated in an animal model of chronic colitis. European Crohn's and Colitis Organization. 2019.03.08. Bella Center, Copenhagen (Denmark)
- 山田大貴、永石宇司、小島裕大、渡部太郎、津川直也、細谷明德、Jose, Nisha、鈴木雅博、鬼沢道夫、渡辺守. 慢性大腸炎モデルにおけるAPL発現の解析. 第15回日本消化管学会総会学術集会. 2019.02.01. ホテル グランデはがくれ (佐賀)
- Yudai Kojima, Takashi Nagaishi, Taro Watabe, Daiki Yamada, Naoya Tsugawa, Nisha Jose, Akinori Hosoya, Masahiro Suzuki, Michio Onizawa, Mamoru Watanabe. Downregulated APL expression in T cells in the setting of chronic colitis. 第47回日本免疫学会学術集会. 2018.12.10. 福岡国際会議場 (福岡)
- 津川直也、永石宇司、渡部太郎、Jose Nisha、小島裕大、山田大貴、安達貴弘、渡辺守. 5D intravital imagingによるIBDモデルにおける回盲部免疫応答の観察. 第9回日本炎症性腸疾患学会学術集会. 2018.11.22. メルパルク京都 (京都)
- 小島裕大、永石宇司、渡部太郎、津川直也、Jose Nisha、山田大貴、安達貴弘、渡辺守. 生体イメージングを用いた炎症性腸疾患モデルにおける回盲部免疫応答の観察. 第46回日本臨床免疫学会総会. 2018.11.09. 軽井沢プリンスホテルウエスト (長野)
- Jianbo An, Takashi Nagaishi, Taro Watabe, Taeko K. Naruse, Mamoru Watanabe, Akinori Kimura. Mice overexpressing MKL1 in macrophages experience fulminant colitis. United European Gastroenterology Week. 2018.10.22. Austria Center Vienna, Vienna (Austria)
- Yudai Kojima, Takashi Nagaishi, Taro Watabe, Naoya Tsugawa, Nisha Jose, Daiki Yamada, Akinori Hosoya, Takahiro Adachi, Mamoru Watanabe. B cell-mediated ileocecal immune response is activated in the early phase of colitis development. United European Gastroenterology Week. 2018.10.22. Austria Center Vienna, Vienna (Austria)
- Jianbo An, Takashi Nagaishi, Taro Watabe, Taeko K. Naruse, Mamoru Watanabe, Akinori Kimura.

Overexpression of MKL1 in Macrophages leads to the development of murine colitis. Mucosal Immunology Course and Symposium. 2018.07.19. University of Oxford, Oxford (U.K.)

Jianbo An, Takashi Nagaishi, Taro Watabe, Taeko K. Naruse, Mamoru Watanabe, Akinori Kimura. Mice overexpressing MKL1 in macrophages are susceptible to DSS-induced colitis. Federation of Clinical Immunology Societies. 2018.06.22. Marriott Marquis San Francisco, San Francisco (U.S.A.)

Takashi Nagaishi, Taro Watabe, Tsugawa, Yudai Kojima, Nisha Jose, Daiki Yamada, Takahiro Adachi, Mamoru Watanabe. Analysis of cecal immune response in a murine model of colitis using intravital imaging. Federation of Clinical Immunology Societies. 2018.06.22. Marriott Marquis San Francisco, San Francisco (U.S.A.)

Jianbo An, Takashi Nagaishi, Taro Watabe, Taeko K. Naruse, Mamoru Watanabe, Akinori Kimura. Mice overexpressing MKL1 in macrophages are susceptible to the development of colitis. Digestive Disease Week. 2018.06.05. Walter E. Washington Convention Center, Washington DC (U.S.A.)

Taro Watabe, Takashi Nagaishi, Naoya Tsugawa, Yudai Kojima, Nisha Jose, Akinori Hosoya, Takahiro Adachi, Mamoru Watanabe. Analysis of ileocecal immune response in an animal model of colitis using intra-vital imaging. Digestive Disease Week. 2018.06.05. Walter E. Washington Convention Center, Washington DC (U.S.A.)

渡部太郎、永石宇司、細谷明德、Jose, Nisha、津川直也、小島裕大、安達貴弘、渡辺守. intra-vital imagingによる実験腸炎モデル回盲部免疫応答の解析. 第104回日本消化器病学会総会. 2018.04.19. 京王プラザホテル (東京)

Takashi Nagaishi, Naoya Tsugawa, Taro Watabe, Akinori Hosoya, Nisha Jose, Yudai Kojima, Takahiro Adachi, Mamoru Watanabe. Verification of intestinal microflora-mediated mucosal homeostasis by immunoglobulin A. The 11th International Gastrointestinal Consensus Symposium. 2017.02.10. 京王プラザホテル (東京)

津川直也、永石宇司、渡部太郎、細谷明德、Jose, Nisha、小島裕大、安達貴弘、渡辺守. IgAによる腸内細菌叢制御と腸管粘膜防御の検証. 第14回日本消化管学会総会学術集会. 2018.02.09. 京王プラザホテル (東京)

Asako Chiba, Masato Kamei, Takashi Nagaishi, Keiichi Haga, Sachiko Miyake. MAIT cells exacerbate the disease course of oxazolone colitis. 第46回日本免疫学会学術集会. 2017.12.14. 仙台国際センター (宮城)

Naoya Tsugawa, Takashi Nagaishi, Taro Watabe, Akinori Hosoya, Nisha Jose, Yudai Kojima, Soichiro Yoshikawa, Hajime Karasuyama, Takahiro Adachi, Mamoru Watanabe. Verification of immunoglobulin A regulation of mucosal microflora and homeostasis. 第46回日本免疫学会学術集会. 2017.12.14. 仙台国際センター (宮城)

Taro Watabe, Takashi Nagaishi, Akinori Hosoya, Nisha Jose, Naoya Tsugawa, Yudai Kojima, Soichiro Yoshikawa, Hajime Karasuyama, Takahiro Adachi, Mamoru Watanabe. Analysis of ileocecal immune response in an experimental colitis model using intra-vital imaging. 第46回日本免疫学会学術集会. 2017.12.14. 仙台国際センター (宮城)

Asako Chiba, Takashi Nagaishi, Sachiko Miyake. MAIT cells exacerbate the disease course of oxazolone-induced colitis. CD1-MR1. 2017.11.05. Silverado Resort, Napa Valley (U.S.A.)

Naoya Tsugawa, Takashi Nagaishi, Taro Watabe, Nisha Jose, Akinori Hosoya, Yudai Kojima, Takahiro Adachi, Richard S. Blumberg, Mamoru Watanabe. Verification of immunoglobulin A regulation of microflora and protection of intestinal mucosa. United European Gastroenterology Week. 2017.10.31. Fira Gran Via, Barcelona (Spain)

① 安健博、永石宇司、渡部太郎、成瀬妙子、渡辺守、木村彰方. 炎症性腸疾患の病態形成におけるMKL1の役割. 第26回日本組織適合性学会大会. 2017.10.28. JMSアステールプラザ (広島)

② 渡部太郎、永石宇司、津川直也、Jose, Nisha、細谷明德、小島裕大、安達貴弘、渡辺守. IgA欠損による腸内細菌叢制御の破綻と回腸粘膜傷害の誘発. 第55回日本小腸学会学術集会. 2017.10.21. メルパルク京都 (京都)

③ 津川直也、永石宇司、渡部太郎、Jose, Nisha、細谷明德、小島裕大、安達貴弘、渡辺守. 免疫グロブリンAによる腸内細菌叢調節と腸管粘膜防御の再検証. 第54回日本消化器免疫学会総会. 2017.09.29. 京王プラザホテル (東京)

④ 渡部太郎、永石宇司、津川直也、Jose, Nisha、細谷明德、小島裕大、安達貴弘、渡辺守. 回腸粘膜における防御機構としてのIgAの重要性. 第45回日本臨床免疫学会総会. 2017.09.28. 京王プラザホテル (東京)

⑤ 永石宇司、渡部太郎、細谷明德、Jose, Nisha、津川直也、小島裕大、安達貴弘、渡辺守. 生体イメージングを応用したIBDモデルにおける腸管粘膜免疫応答の解析. 第45回日本臨床免疫学会総会. 2017.09.29. 京王プラザホテル (東京)

⑥ Takashi Nagaishi, Taro Watabe, Nisha Jose, Akinori Hosoya, Yudai Kojima, Naoya Tsugawa, Takahiro Adachi, Mamoru Watanabe. Deficiency of IgA induces microflora alteration and ileal inflammation. International Congress of Mucosal Immunology. 2017.07.21. Renaissance Washington DC Downtown Hotel, Washington DC (U.S.A.)

- ⑳ Akinori Hosoya, Takashi Nagaishi, Taro Watabe, Naoya Tsugawa, Nisha Jose, Yudai Kojima, Takahiro Adachi, Mamoru Watanabe. Verification of immunoglobulin A protection of intestinal mucosa from microflora. The 5th Annual Meeting of Asian Organization of Crohn's & Colitis. 2017.06.16-06.17. Grand Hilton Seoul (Korea)
- ㉑ Takashi Nagaishi, Taro Watabe, Nisha Jose, Akinori Hosoya, Yudai Kojima, Naoya Tsugawa, Takahiro Adachi, Mamoru Watanabe. IgA deficiency induces spontaneous inflammation in the ileum. Federation of Clinical Immunology Societies. 2017.06.14. Hilton Chicago, Chicago (U.S.A.)
- ㉒ Taro Watabe, Takashi Nagaishi, Akinori Hosoya, Nisha Jose, Arisa Tokai, Yudai Kojima, Takahiro Adachi, Mamoru Watanabe. The lack of secreted IgA spontaneously induces the mucosal inflammation specifically in the ileum. Digestive Disease Week. 2017.05.09. McCormic Place, Chicago (U.S.A.)
- ㉓ 亀井将人、千葉麻子、永石宇司、芳賀慶一、三宅幸子. 潰瘍性大腸炎モデルマウスにおけるMAIT細胞の関与. 第103回日本消化器病学会総会. 2017.04.22. 京王プラザホテル (東京)
- ㉔ 渡部太郎、永石宇司、Jose Nisha、東海有沙、細谷明德、小島裕大、安達貴弘、渡辺守. IgA欠損による回腸粘膜傷害の誘発. 第103回日本消化器病学会総会. 2017.04.22. 京王プラザホテル (東京)
- ㉕ 渡部太郎、永石宇司、Jose, Nisha、東海有沙、細谷明德、小島裕大、安達貴弘、渡辺守. 生体イメージングを用いた実験腸炎モデルにおける回盲部免疫応答の解析. 第1回免疫学・病態生化学領域合同シンポジウム. 2017.03.08. 東京医科歯科大学 (東京)
- ㉖ 渡部太郎、永石宇司、Jose, Nisha、東海有沙、細谷明德、小島裕大、安達貴弘、渡辺守. IgAの欠損は回腸粘膜特異的な炎症を誘発する. 第13回日本消化管学会総会学術集会. 2017.02.17. 名古屋国際会議場 (愛知)
- ㉗ Taro Watabe, Takashi Nagaishi, Akinori Hosoya, Jose Nisha, Arisa Tokai, Yudai Kojima, Takahiro Adachi, Mamoru Watanabe. CRISPR/Cas9-mediated mutations in mouse IgA locus and its characterization. 第45回日本免疫学会学術集会. 2016.12.05. Okinawa Convention Center (Okinawa)
- ㉘ Taro Watabe, Takashi Nagaishi, Arisa Tokai, Nisha Jose, Akinori Hosoya, Yudai Kojima, Motomi Yamazaki, Richard S. Blumberg, Mamoru Watanabe. CD66a regulation of BCR signaling in the activated B cells. Asian Pacific Digestive Disease. 2016.11.04. Kobe Convention Center (Hyogo)
- ㉙ Taro Watabe, Takashi Nagaishi, Masahiro Suzuki, Motomi Yamazaki, Michio Onizawa, Nisha Jose, Arisa Tokai, Akinori Hosoya, Yudai Kojima, Mamoru Watanabe. Type 2 TNF receptor signaling in colonic epithelia may be involved in the development of colitis-associated carcinogenesis. Asian Pacific Digestive Disease. 2016.11.03. Kobe Convention Center (Hyogo)
- ㉚ Akinori Hosoya, Takashi Nagaishi, Arisa Tokai, Taro Watabe, Nisha Jose, Yudai Kojima, Motomi Yamazaki, Richard S. Blumberg, Mamoru Watanabe. CEACAM1 regulation of BCR signaling in the activated B cells. United European Gastroenterology Week. 2016.10.19. Austria Center Vienna, Vienna (Austria)
- ㉛ 東海有沙、永石宇司、渡部太郎、Jose, Nisha、細谷明德、小島裕大、渡辺守. CEACAM1によるB細胞受容体シグナルの抑制. 第44回日本臨床免疫学会総会. 2016.09.09. 京王プラザホテル (東京)
- ㉜ Takashi Nagaishi, Arisa Tokai, Taro Watabe, Nisha Jose, Akinori Hosoya, Motomi Yamazaki, Richard S. Blumberg, Mamoru Watanabe. BCR signaling in the activated B cells may be regulated by CEACAM1. Mucosal Immunology Course and Symposium. 2016.07.29. Westin Harbour Castle Hotel, Toronto (Canada)
- ㉝ Taro Watabe, Takashi Nagaishi, Arisa Tokai, Akinori Hosoya, Nisha Jose, Yudai Kojima, Motomi Yamazaki, Richard S. Blumberg, Mamoru Watanabe. BCR signaling in the activated B cells may be regulated by CD66a. The 4th Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's & Colitis. 2016.07.08-07.09. Kyoto International Convention Center (Kyoto)
- ㉞ Arisa Tokai, Takashi Nagaishi, Taro Watabe, Nisha Jose, Akinori Hosoya, Motomi Yamazaki, Michio Onizawa, Richard S. Blumberg, Mamoru Watanabe. Activated B cell receptor signaling may be regulated by CEACAM1. Federation of Clinical Immunology Societies. 2016.06.23. Seaport Hotel & World Trade Center, Boston (U.S.A.)
- ㉟ Arisa Tokai, Takashi Nagaishi, Taro Watabe, Nisha Jose, Akinori Hosoya, Motomi Yamazaki, Richard S. Blumberg, Mamoru Watanabe. CEACAM1 may regulate BCR signaling in the activated B cells. Digestive Disease Week/ Annual Meeting of American Gastroenterology Association. 2016.05.21. San Diego Convention Center, San Diego (U.S.A.)
- ㊱ 渡部太郎、永石宇司、Jose Nisha、東海有沙、細谷明德、安達貴弘、渡辺守. 生体イメージングを用いたIBDモデルにおける回盲部免疫応答の解析. 第102回日本消化器病学会総会. 2016.04.23. 京王プラザホテル (東京)

Takashi Nagaishi and Mamoru Watanabe. Springer, Daniel C. Baumgart ed. Crohn's Disease and Ulcerative Colitis: From Epidemiology and Immunobiology to a Rational Diagnostic and Therapeutic Approach, Second Edition : Paradigm of T cell differentiation in IBD. pp141-148, 2017

〔産業財産権〕

出願状況(計 2 件)

名称：炎症性腸疾患の治療方法およびそれに用いるための医薬組成物

発明者：永石宇司、渡辺守、久場敬司

権利者：国立大学法人東京医科歯科大学

種類：特願

番号：2016 - 234062

出願年月日：平成 28 年 12 月 1 日

国内外の別：国内

名称：炎症性腸疾患の治療方法およびそれに用いるための医薬組成物

発明者：永石宇司、渡辺守、久場敬司

権利者：国立大学法人東京医科歯科大学

種類：特願

番号：P16 - 010P

出願年月日：平成 30 年 11 月 30 日

国内外の別：海外

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.tmd.ac.jp/grad/gast/index.html>

## 6 . 研究組織

### (1)研究分担者

研究分担者氏名：中村 哲也

ローマ字氏名：(NAKAMURA, Tetsuya)

所属研究機関名：

部局名：東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科

職名：寄附講座教授

研究者番号(8桁)：70265809

研究分担者氏名：渡辺 守

ローマ字氏名：(WATANABE, Mamoru)

所属研究機関名：

部局名：東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科

職名：教授

研究者番号(8桁)：10175127

### (2)研究協力者

研究協力者氏名：鬼沢 道夫

ローマ字氏名：(ONIZAWA, Michio)

研究協力者氏名：鈴木 雅博

ローマ字氏名：(SUZUKI, Masahiro)

研究協力者氏名：渡部 太郎

ローマ字氏名：(WATABE, Taro)

研究協力者氏名：津川 直也

ローマ字氏名：(TSUGAWA, Naoya)

研究協力者氏名：山田 大貴

ローマ字氏名：(YAMADA, Daiki)

研究協力者氏名：小島 裕大

ローマ字氏名：(KOJIMA, Yudai)

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。