

令和 2 年 5 月 20 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H05081

研究課題名(和文) 胃上皮幹細胞の分化制御機構の解明

研究課題名(英文) Regulatory mechanism of gastric differentiation from gastric stem cells

研究代表者

早河 翼 (Hayakawa, Yoku)

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：60777655

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 19,600,000円

研究成果の概要(和文)：胃の幹細胞と前駆細胞および各種成熟細胞の遺伝子発現解析によりそれぞれの選択的なマーカーを新規に同定し、またそれぞれを標識可能なマウスを作成した。幹細胞その他の細胞群が発癌の超初期の段階において、どのような病理学的・分子学的変化を生じるのかについて、マウスモデルによる詳細な時系列解析と遺伝子発現解析によりその機序を明らかにした。幹細胞の増殖や粘膜再生がTuft細胞を介したアセチルコリン-ERK経路によって制御されていることを明らかにし、さらに胃炎・胃癌の発生前段階で生じる壁細胞の消失を改善させる化合物を同定した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

新規の胃上皮幹細胞マーカーの同定とその制御機構を解明したことにより、胃発癌や粘膜再生のメカニズムを明らかにすることに貢献した。胃癌や腸上皮化生は成熟細胞ではなく幹細胞・前駆細胞から発生することが明らかになり、より選択的な治療標的の同定や、発癌予測のバイオマーカーの樹立に役立つ可能性がある。Tuft細胞や壁細胞の分化制御機構やその粘膜再生における機能を明らかにしたことで、今後の胃癌に対する予防や治療の開発に結びつく可能性がある。

研究成果の概要(英文)：We performed gene expression analysis of gastric stem cells, progenitors, and other mature cell types, and identified novel markers specific for each cell population. We generated several mouse lines that mark these specific cell types. We analyzed histological and molecular changes in stem and other cell types during early carcinogenesis, and identified the mechanism of the development of gastric metaplasia and cancer. We also showed that tuft cell-mediated acetylcholine signal is important for stem cell function and mucosal regeneration via ERK pathway, and identified several chemicals that revert the gastric precancerous change, loss of parietal cells.

研究分野：消化器内科

キーワード：胃上皮幹細胞 萎縮性胃炎 粘膜再生 腸上皮化生 分化 胃癌

様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

消化管幹細胞は、腸上皮内の Lgr5 陽性幹細胞の発見により初めて同定された (Barker N, Nature 2007)。以後、Lgr5 陽性幹細胞が癌起源細胞となりうること (Barker N, Nature 2009)、Lgr5 陽性幹細胞の *in vitro* オルガノイド培養法 (Sato T, Nature 2009)、Lgr5 が胃の一部（前庭部）の幹細胞で発現していること (Barker N, Cell Stem Cell 2010)、などが次々と報告された。しかし、胃の大部分（胃体部）では Lgr5 陽性幹細胞が存在せず、胃上皮を維持する幹細胞の詳細は不明であった。

その後の申請者らの報告により、前庭部では CCK2R 遺伝子が、胃体部においては Mist1 遺伝子が Lgr5 陽性細胞とは異なる幹細胞に特異的に発現しており、自己複製をしながら腺管の構成細胞を供給し続ける (Gut, 2014, Cancer Cell, 2015) ことが示された。また、消化管の恒常性及び幹細胞の制御に、間質の神経細胞や血管内皮細胞、免疫細胞などを含む幹細胞ニッチが極めて重要な役割を果たし (Sci Trans Med, 2015, Cancer Cell, 2015)、幹細胞からの発癌を制御することが明らかになった。

胃上皮は消化吸収などの目的に、様々な成熟細胞を有している。管腔方向には表層粘液細胞 (pit cell)、幹細胞帯から粘膜下層方向に向かって頸部粘液細胞 (mucous neck cell)、壁細胞 (parietal cell)、クロム親和性細胞様細胞 (ECL cell)、刷子細胞 (tuft cell) が存在し、幹細胞は、それぞれの成熟細胞へと分化する前に、各系統の前駆細胞 (Progenitor) へ分化すると考えられている。しかし、各前駆細胞の詳細な分子学的プロファイリングの報告はなく、前駆細胞が幹細胞や成熟細胞とどのように異なるのか、また、幹細胞がどのような制御を受けて前駆細胞から各成熟細胞へ分化していくか、あるいは化生性細胞や癌の起源細胞としてどのように変質していくかのメカニズムは不明であった。

2. 研究の目的

本研究では、(1)胃上皮幹細胞の分化過程における遺伝子発現変化の網羅的解析、及び、(2)幹細胞が腸上皮化生へ変化していく過程における遺伝子発現変化の網羅的解析を行うことによつて、①胃の分化制御機構、及び、②前癌病変である腸上皮化生の発生機序、を明らかにすることを目的とした。さらに、(3)異常分化細胞を選択的に標的とした治療による発癌制御効果の解析、及び、分化正常化薬剤のスクリーニングを行い、③胃癌の新規予防・治療法の樹立を目的とした。

3. 研究の方法

(1)マウス胃上皮の幹細胞・前駆細胞群を FACS にて分離抽出し、網羅的遺伝子発現解析によつて各細胞の遺伝子プロファイルを解析する。

(2)胃前癌病変である腸上皮化生の発生過程における遺伝子発現の変化を網羅的遺伝子発現解析によつて明らかにする。

(3)分化制御因子に対する化合物をスクリーニングし、腸上皮化生の発生を抑制し分化の正常化を促す薬剤の効果を実験動物/細胞系で確認する。炎症や変異型 Kras 発現によつて増加する Tuft cell の特異的アブレーションによつて腸上皮化生・胃癌の発生が抑止できるかを検討する。

申請者は、Mist1 遺伝子が幹細胞と予備的幹細胞として報告されている Lgr5 陽性主細胞の 2 つの細胞集団に発現していることに着目し、Lgr5-GFP マウスを用いることで Mist1 陽性幹細胞と Mist1/Lgr5 陽性主細胞を別々に単離し網羅的遺伝子発現解析を行うこととした。

また、変異型 Kras マウスと交配させることで、Mist1 陽性幹細胞、Lgr5 陽性主細胞、K19/TFF1 陽性前駆細胞に別々に変異型 Kras を誘導することにより生じる病理学的変化と遺伝子発現変化

の比較を行って、腸上皮化生の発生機序および分化異常のメカニズムを解析した。

最後に、これらの解析から、胃発癌過程で生じる分化異常を是正することで、発癌を抑止できるかの検討を行うため、増生する Tuft cell を選択的に除去できる *Dcl1-DTR* マウスを用いて、前癌病変及び癌の発生を制御できるかを検討した。さらに、腸上皮化生・胃癌発生の前段階として生じる壁細胞の減少のメカニズムを検討するため、*Atp4b-ZsGreen* マウス由来オルガノイドを用いて壁細胞分化制御薬剤のスクリーニングを行い、分化正常化をもたらす化合物を探索した。

4. 研究成果

Mist1-CreERT マウス、*Lgr5-DTR-EGFP* マウスを用いて胃の *Mist1*、*Lgr5* 陽性細胞群をそれぞれ選択的に FACS で抽出し、遺伝子発現解析の比較によって、胃幹細胞と主細胞に選択的なマーカーとして、*Kit1* 遺伝子と *Gpr30* 遺伝子を同定した (図 1)。そのほかの幹細胞マーカーとして *Cd44*、*Fzd5*、主細胞マーカーとして *Cd9* なども同定した。*Kit1* 遺伝子と *Gpr30* 遺伝子を発現している細胞群を選択的に標識可能な *Kit1-CreERT* マウスと *Gpr30-rtTA* マウスを新規に作成し、系譜追跡および変異型 *Ras* 遺伝子誘導実験を行った。

*Kit1+*細胞は時系列的に分化・増殖を繰り返し、腺管を標識し続けたことから幹細胞を含む細胞群と考えられた (図 2)。また、*Kit1+*細胞に変異型 *Ras* を誘導すると腸上皮化生が引き起こされたことから、*Kit1+*幹細胞は前癌病変の起源となりうることを示された。他方、幹細胞近傍の前駆細胞を標識する *Tff1/K19* 陽性細胞を標識する *K19-CreERT*、*Tff1-Cre* マウスを用いた解析により、これらの前駆細胞は変異型 *Kras* の導入により脱分化を呈し、長期に渡って化生性細胞を供給する幹細胞様の細胞へと変化した (図 3)。

対照的に、*Gpr30+*主細胞は定常状態において分化・増殖を行うことなく、炎症再生を惹起しても脱分化を示すことはなかった。さらに、*Ras* 遺伝子の誘導をもってしても *Gpr30+*主細胞は前癌病変を形成せず、逆に腺管から消失した (図 4)。腸上皮の成熟細胞においては *Ras* 変異の導入により細胞競合を介したメカニズムにより上皮から変異細胞が排出されることが報告されているが、*Ras* 誘導後主細胞も同様の細胞競合のメカニズムによって上皮中から排除されていることが分かった。この細胞競合

は *PKC* 経路依存的であり、*PKC* 阻害薬の投与により *Ras* 変異主細胞の上皮からの消失が抑制された (図 5)。さらに、胃の障害・化生性変化はエストロゲンアナログであるタモキシフェン投与により惹起されることが知られているが、*Gpr30* は *GPR* 受容体型エストロゲン受容体でもあることから、*Gpr30* をノックアウトしたタモキシフェン依存性胃障害を誘導したところ、化生性変化の発生が抑制されたことから、主細胞における *Gpr30* は機能的にも重要であったことが示された (図 6)。以上の成果はこれまでの胃上皮幹細胞および発癌初期段階の変化を明らかにするもので高く評価され、*Gastroenterology*、*J Pathology* など複数の国際誌に掲載された。

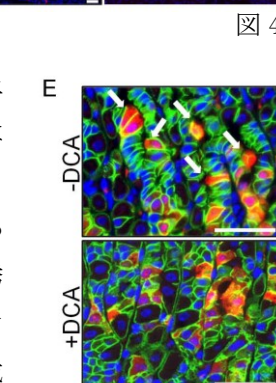
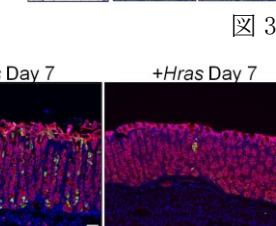
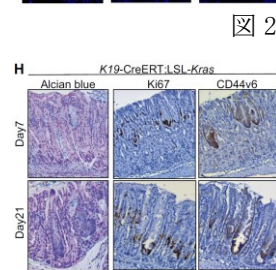
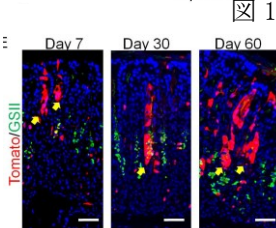
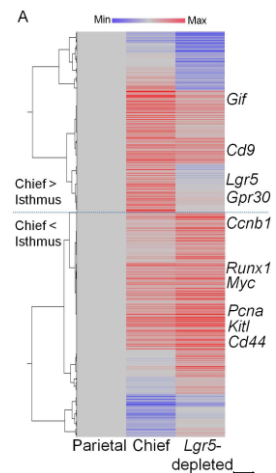


図 1
図 2
図 3
図 4
図 5

Dclk1-DTR マウスを用いた Tuft cell アブレーションを検討する実験では、定常状態においては幹細胞や前駆細胞の増殖状態に影響は見られなかった。しかし、胃粘膜障害モデルにおいて Tuft cell アブレーションを行うと幹細胞増殖及び粘膜再生の著しい障害が認められた。胃粘膜と Tuft cell の遺伝子発現解析により、Tuft cell はアセチルコリンを分泌し、胃の幹細胞はアセチルコリン受容体である Chrm3 を発現していることが分かった。さらに、Chrm3 の発現は粘膜再生時に著明に上昇した。Tuft cell アブレーション後にアセチルコリンアゴニストを投与することで幹細胞の増殖と粘膜再生が回復したことから、Tuft cell を介したアセチルコリンシグナルが幹細胞機能の維持に重要であることが示唆された。アセチルコリンは幹細胞の Chrm3 受容体を介して ERK 経路の活性化を引き起こし、これが胃における主要な幹細胞制御経路と考えられた。

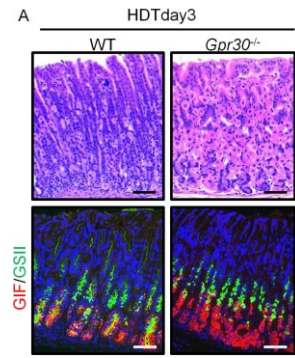


図 6

Atp4b-Zsgreen マウス由来オルガノイドを用いた検討では、東京大学創薬機構の化合物スクリーニングパネルを使用し、培養液中に 3000 種類以上の異なる化合物を添加し、オルガノイド中の Zsgreen の発現をモニタリングすることで壁細胞の分化制御機構の解析を行った。現在用いられている通常の胃オルガノイド培養条件では、培養開始 2 週間以内にすべての壁細胞が消失してしまうことが分かった。一方、解析したうちの 11 種類の化合物において Zsgreen 陽性細胞の再出現が認められたことから、これらの化合物により制御されるシグナル伝達経路を操作することで、萎縮性胃炎の初期段階の変化である壁細胞の消失を改善させることができる可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件（うち査読付論文 18件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Niiikura Ryota, Hayakawa Yoku, Hirata Yoshihiro, Yamada Atsuo, Fujishiro Mitsuhiro, Koike Kazuhiko	4. 巻 67
2. 論文標題 Long-term proton pump inhibitor use is a risk factor of gastric cancer after treatment for Helicobacter pylori: a retrospective cohort analysis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Gut	6. 最初と最後の頁 1908 ~ 1910
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/gutjnl-2017-315710	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 Kinoshita Hiroto, Hayakawa Yoku, Niu Zhengchuan, Konishi Mitsuru, Hata Masahiro, Tsuboi Mayo, Hayata Yuki, Hikiba Yohko, Ihara Sozaburo, Nakagawa Hayato, Hirata Yoshihiro, Wang Timothy C., Koike Kazuhiko	4. 巻 314
2. 論文標題 Mature gastric chief cells are not required for the development of metaplasia	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology	6. 最初と最後の頁 G583 ~ G596
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajpgi.00351.2017	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 Niiikura Ryota, Hayakawa Yoku, Hirata Yoshihiro, Konishi Mitsuru, Suzuki Nobumi, Ihara Sozaburo, Yamada Atsuo, Ushiku Tetsuo, Fujishiro Mitsuhiro, Fukayama Masashi, Koike Kazuhiko	4. 巻 11
2. 論文標題 Distinct Chemopreventive Effects of Aspirin in Diffuse and Intestinal-Type Gastric Cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Prevention Research	6. 最初と最後の頁 279 ~ 286
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/1940-6207.CAPR-17-0276	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 Hayakawa Yoku, Wang Timothy C.	4. 巻 174
2. 論文標題 The Tuft Cell-ILC2 Circuit Integrates Intestinal Defense and Homeostasis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell	6. 最初と最後の頁 251 ~ 253
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cell.2018.06.037	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 Kinoshita Hiroto, Hayakawa Yoku, Konishi Mitsuru, Hata Masahiro, Tsuboi Mayo, Hayata Yuki, Hikiba Yohko, Ihara Sozaburo, Nakagawa Hayato, Ikenoue Tsuneo, Ushiku Tetsuo, Fukayama Masashi, Hirata Yoshihiro, Koike Kazuhiko	4. 巻 247
2. 論文標題 Three types of metaplasia model through Kras activation, Pten deletion, or Cdh1 deletion in the gastric epithelium	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Pathology	6. 最初と最後の頁 35 ~ 47
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/path.5163	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 Hata Masahiro, Hayakawa Yoku, Koike Kazuhiko	4. 巻 6
2. 論文標題 Gastric Stem Cell and Cellular Origin of Cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biomedicines	6. 最初と最後の頁 100 ~ 100
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biomedicines6040100	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 Hayakawa Yoku, Tsuboi Mayo, , , , , Koike Kazuhiko, Wang Timothy C.	4. 巻 156
2. 論文標題 BHLHA15-Positive Secretory Precursor Cells Can Give Rise to Tumors in Intestine and Colon in Mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 1066 ~ 1081.e16
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1053/j.gastro.2018.11.024	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 Sakitani K, Hayakawa Y, Deng H, Ariyama H, Kinoshita H, Konishi M, Ono S, Suzuki N, Ihara S, Niu Z, Kim W, Tanaka T, Liu H, Chen X, Tailor Y, Fox JG, Konieczny SF, Onodera H, Sepulveda AR, Asfaha S, Hirata Y, Worthley DL, Koike K, Wang TC.	4. 巻 Nov 10;8(67)
2. 論文標題 CXCR4-expressing Mist1+ progenitors in the gastric antrum contribute to gastric cancer development.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Oncotarget.	6. 最初と最後の頁 111012
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.22451	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 Hayakawa Y, Wang TC	4. 巻 Oct 20;358(6361)
2. 論文標題 Nerves switch on angiogenic metabolism.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Science	6. 最初と最後の頁 305
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/science.aaq0365.	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 Spechler SJ, Merchant JL, Wang TC, Chandrasoma P, Fox JG, Genta RM, Goldenring JR, Hayakawa Y, Kuipers EJ, Lund PK, McKeon F, Mills JC, Odze RD, Peek RM Jr., Pham T, Que J, Rustgi AK, Shaheen NJ, Shivdasani RA, Souza RF, Storz P, Todisco A, Wang DH, Wright NA.	4. 巻 Jul;153(1)
2. 論文標題 A Summary of the 2016 James W. Freston Conference of the American Gastroenterological Association: Intestinal Metaplasia in the Esophagus and Stomach: Origins, Differences, Similarities and Significance.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Gastroenterology.	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) 10.1053/j.gastro.2017.05.050.	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 Kinoshita H, Hayakawa Y, Koike K.	4. 巻 Sep 27;18(10)
2. 論文標題 Metaplasia in the Stomach-Precursor of Gastric Cancer?	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci.	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) 10.3390/ijms18102063.	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 Middelhoff M, Westphalen CB, Hayakawa Y, Yan KS, Gershon MD, Wang TC, Quante M.	4. 巻 Oct 1;313(4)
2. 論文標題 Dcl1-expressing tuft cells: critical modulators of the intestinal niche?	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.	6. 最初と最後の頁 G285
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajpgi.00073.2017	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 Hayakawa Y, Fox JG, Wang TC.	4. 巻 Mar 6;4(1)
2. 論文標題 Isthmus Stem Cells Are the Origins of Metaplasia in the Gastric Corpus.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cell Mol Gastroenterol Hepatol.	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) 10.1016/j.jcmgh.2017.02.009.	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 Hayakawa Y, Wang TC.	4. 巻 Jun;152(8)
2. 論文標題 Isthmus Progenitors, Not Chief Cells, Are the Likely Origin of Metaplasia in eR1-CreERT; LSL-KrasG12D Mice.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 2078
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1053/j.gastro.2017.02.043.	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 Chang Wenju, Wang Hongshan, Kim Woosook, Liu Yang, Deng Huan, Liu Haibo, Jiang Zhengyu, Niu Zhengchuan, Sheng Weiwei, N?poles Osmel Companioni, Sun Yihong, Xu Jianmin, Sepulveda Antonia, Hayakawa Yoku, Bass Adam J., Wang Timothy C.	4. 巻 26
2. 論文標題 Hormonal Suppression of Stem Cells Inhibits Symmetric Cell Division and Gastric Tumorigenesis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cell Stem Cell	6. 最初と最後の頁 739 ~ 754.e8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.stem.2020.01.020	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 Hata Masahiro, Kinoshita Hiroto, Hayakawa Yoku, Konishi Mitsuru, Tsuboi Mayo, Oya Yukiko, Kurokawa Ken, Hayata Yuki, Nakagawa Hayato, Tateishi Keisuke, Fujiwara Hiroaki, Hirata Yoshihiro, Worthley Daniel L., Muranishi Yuki, Furukawa Takahisa, Kon Shunsuke, Tomita Hiroyuki, Wang Timothy C., Koike Kazuhiko	4. 巻 158
2. 論文標題 GPR30-Expressing Gastric Chief Cells Do Not Dedifferentiate But Are Eliminated via PDK-Dependent Cell Competition During Development of Metaplasia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 1650 ~ 1666.e15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1053/j.gastro.2020.01.046	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 Konishi Mitsuru, Hayakawa Yoku, Koike Kazuhiko	4. 巻 7
2. 論文標題 Role of Muscarinic Acetylcholine Signaling in Gastrointestinal Cancers	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biomedicines	6. 最初と最後の頁 58 ~ 58
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biomedicines7030058	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 Niikura Ryota, Hayakawa Yoku, Hirata Yoshihiro, Ogura Keiji, Fujishiro Mitsuhiro, Yamada Atsuo, Ushiku Tetsuo, Konishi Mitsuru, Fukayama Masashi, Koike Kazuhiko	4. 巻 20
2. 論文標題 The Reduction in Gastric Atrophy after Helicobacter pylori Eradication Is Reduced by Treatment with Inhibitors of Gastric Acid Secretion	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 1913 ~ 1913
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20081913	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 3件 / うち国際学会 7件)

1. 発表者名 Yoku Hayakawa
2. 発表標題 Adrenaline-dependent immunogenic reprogramming in endothelial cells regulate tumor immunity in gastric cancers, poster presentation
3. 学会等名 11th AACR-JCA Joint Conference on Breakthroughs in Cancer Research (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoku Hayakawa
2. 発表標題 The role of gastric microbiome in gastric carcinogenesis
3. 学会等名 2018年日本癌学会総会 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 早河翼
2. 発表標題 CXCR4シグナルによる胃上皮幹細胞と 発癌の制御機構
3. 学会等名 2018年日本消化器病学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yoku Hayakawa
2. 発表標題 Mist1+ secretory progenitor cells can give rise to cancer in the intestine and colon
3. 学会等名 Digestive Disease Week 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yoku Hayakawa
2. 発表標題 Stem cell origin of gastric cancer
3. 学会等名 National Cancer Institute Think Tank (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoku Hayakawa
2. 発表標題 Muscarinic acetylcholine receptor subtype 3 regulates gastric stem cell expansion and gastric cancer progression by controlling YAP activation.
3. 学会等名 AACR annual meeting 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Konishi M, Hayakawa Y, et al.
2. 発表標題 Muscarinic receptor-3 modulates YAP signaling in gastric stem and cancer cells.
3. 学会等名 Digestive Disease Week 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yoku Hayakawa
2. 発表標題 Neural regulation of gastric stem cells and cancer.
3. 学会等名 GESA AGW 2017 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yoku Hayakawa
2. 発表標題 Gastric stem cell and cancer microenvironment
3. 学会等名 Intrastellar Initiative (AMED/NYAS) (国際学会)
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
---------	---------------------------	-----------------------	----