

令和 2 年 6 月 8 日現在

機関番号：34519

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09363

研究課題名（和文）炎症性消化管疾患における Reg 蛋白の消化管粘膜防御機序に関する研究

研究課題名（英文）Role of Reg protein on the mucosal barrier function in the inflammatory gastrointestinal diseases

研究代表者

福井 広一（Fukui, Hirokazu）

兵庫医科大学・医学部・准教授

研究者番号：60378742

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000 円

研究成果の概要（和文）：炎症性消化管疾患における Reg 蛋白発現には STAT3 を転写因子とするサイトカイン刺激が関与していることが示された。Reg ファミリー蛋白は消化管粘膜上皮細胞に発現するが、その発現には腸内細菌の存在とマクロファージによる腸管免疫システムが影響を及ぼすことが示された。腸内細菌叢の攪乱により Reg 蛋白の発現減弱とタイト結合蛋白発現の減弱が生じて消化管粘膜の透過性が亢進することから、Reg 蛋白はタイト結合蛋白発現に関与して消化管粘膜バリア機能維持に役割を果たす可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

消化管粘膜は粘膜バリア機能と消化管免疫システムで宿主を病原体侵入から防御する役割を担っている。本研究は炎症性消化管疾患において粘膜上皮細胞に過剰発現する Reg 蛋白が粘膜バリア機能を増強するだけでなく消化管免疫システムで中心的な役割を果たすマクロファージの性質変化にも関与していることを明らかにしたものである。近年、腸内細菌叢の変化に伴う消化管免疫異常と消化管粘膜のバリア機能異常が消化管疾患のみならず全身の疾患の誘因になる可能性が示唆されている。本研究は、この重要な異常を引き起こす機序の一端を明らかにした点で学術的意義があり、その成果が今後の医学の発展という社会的貢献につながると考えられる。

研究成果の概要（英文）：The expression of Reg protein is up-regulated by the STAT3-associated cytokines stimulation in gastrointestinal inflammatory diseases. Reg family proteins are expressed in the gastrointestinal epithelial cells and their expression levels are affected by the gut microbiome composition and the profile of macrophages in the intestinal mucosa. Antibiotics-induced dysbiosis caused the acceleration of intestinal mucosal permeability accompanied by the reduction of Reg and tight junction proteins expression. This finding suggests that the linkage between Reg protein and tight junction protein may play a role in the maintenance of mucosal barrier function.

研究分野：消化器内科学

キーワード：遺伝子 再生医学 臨床 感染症 免疫学

1. 研究開始当初の背景

消化管粘膜は病原体の宿主への侵入を粘膜バリア機能と消化管免疫システムで防御する役割を担っている。我々はこれまで、Reg 蛋白が *H. pylori* 胃炎や NSAID 潰瘍、潰瘍性大腸炎などの炎症性消化管疾患において消化管粘膜の再生過程で強発現することを明らかにしてきたが、その機序は明らかでない。そこで本研究では Reg 蛋白が粘膜防御に役割を果たすという仮説を立て、様々な炎症性消化管疾患モデルを用い、Reg 蛋白が腸内細菌叢変化と免疫応答に関連した消化管粘膜バリア機能に果たす役割を検討する事とした。

2. 研究の目的

- (1) 炎症性消化管疾患モデルにおける Reg 蛋白の発現機序を明らかにすること。
- (2) 腸内細菌叢及び消化管免疫の変化と Reg 蛋白発現の関連性を明らかにすること。
- (3) 消化管粘膜透過性とタイト結合蛋白発現に果たす Reg 蛋白の役割を明らかにすること。

3. 研究の方法

(1) 炎症性消化管疾患モデルにおける Reg 蛋白の発現機序

C57BL/6 マウスにデキストラン硫酸ナトリウム (DSS) を飲水投与し、大腸炎モデルを作成した。小腸から大腸までの消化管組織を摘出し、*Reg family* 遺伝子の発現変化と組織傷害の評価を行い、それらの関連を統計学的に解析した。

DSS 起因性大腸炎モデルの大腸組織におけるサイトカイン発現を realtime RT-PCR 法で定量的に評価し、*Reg family* 遺伝子発現との相関性を解析した。Caco2 と HCT116 細胞を各種のサイトカインで刺激して転写因子 STAT3 活性化と REG III 蛋白発現を解析し、サイトカインによる Reg III 発現の制御機序を検討した。

(2) 腸内細菌叢及び消化管免疫の変化と Reg 蛋白発現の関連性

SPF マウスからの便を Germ free マウスに便移植したモデルと SPF マウスにバンコマイシンを投与して腸内細菌を攪乱したモデルを作成し、腸内細菌が *Reg* 遺伝子発現に及ぼす影響を観察した。

バンコマイシン起因性 dysbiosis モデルにおける腸内細菌叢の変化とマクロファージの動態変化、消化管運動の変化を観察し、Reg 蛋白発現との関連性について検討した。

(3) 消化管粘膜透過性とタイト結合蛋白発現に果たす Reg 蛋白の役割

バンコマイシン起因性 dysbiosis モデルにおけるタイト結合蛋白発現と消化管粘膜透過性を評価し、Reg 蛋白発現との関連性を検討した。

Reg 遺伝子改変マウスにおけるタイト結合蛋白発現を検討した。加えて、消化管上皮細胞株を Reg 蛋白で刺激し、タイト結合蛋白発現とその制御機序に関する細胞内シグナル伝達経路の検討を行った。

4 . 研究成果

(1) 炎症性消化管疾患モデルにおける Reg 蛋白の発現機序

DSS 起因性大腸炎モデルでは *Reg family* 遺伝子の中で *Reg III β* と *Reg III γ* 遺伝子が有意に過剰発現し、その発現局在は大腸粘膜上皮であった。急性炎症が消失後、大腸粘膜は組織学的に治癒するが、大腸炎発症 24 週後の寛解期においても微小な炎症細胞浸潤が残存し、*Reg III β/γ* の発現亢進も有意な増強が維持された。これらのことから、大腸炎では *Reg family* 遺伝子の中で *Reg III* 遺伝子が重要な役割を果たし、その発現は寛解期に残存した微小炎症にも関連していることが示された。

DSS 起因性大腸炎モデルでは、大腸組織で IL-6, IL-17, IL-22 のサイトカイン発現が増強しており、それらのサイトカイン発現は *Reg III β/γ* 発現と強い相関を示した。Caco2 と HCT116 細胞を上記のサイトカインで刺激する *in vitro* 実験では、細胞内の転写因子 STAT3 のリン酸化が亢進し、*REG III* 遺伝子及び蛋白の発現増強を認めた。これらの所見から、*Reg III* 発現が大腸炎組織において炎症性サイトカインによって制御されている可能性が示唆された。

(2) 腸内細菌叢及び消化管免疫の変化と Reg 蛋白発現の関連性

Germ free マウスの小腸および大腸における *Reg III β/γ* 発現は、共生細菌が存在する通常の SPF マウスを比較すると明らかに減弱しているが、SPF マウスの便を germ free マウスに便移植すると *Reg III β/γ* 発現は回復した。また、SPF マウスにバンコマイシンを投与して腸内細菌を攪乱したモデルでは腸管における *Reg III γ* 発現の減弱が認められた。これらの事より、グラム陽性の共生細菌の中に *Reg III γ* 発現に関与するものが存在する可能性が考えられた。*Reg III γ* 発現が減弱するバンコマイシン起因性 dysbiosis モデルでは、*Lactobacillus* の増加が認められ、M1 マクロファージの増加と消化管運動の抑制が認められた。他方 *Reg III γ* 発現が増強している DSS 大腸炎の寛解期では、M2 マクロファージの増加と消化管運動の促進が認められた。これらのことから、*Reg III γ* 発現の変化とマクロファージの極性変化に関連性がある可能性が示唆された。

(3) 消化管粘膜透過性とタイト結合蛋白発現に果たす Reg 蛋白の役割

バンコマイシン起因性 dysbiosis モデルでは 腸管上皮の *Reg III γ* 発現が減弱し、粘膜の透過性が亢進していた。また同時に、タイト結合蛋白である claudin 4 の発現が減弱していることが確認された。

Reg I 蛋白に関しては、Sp1, Akt, ERK シグナルの活性化を介して claudin 4 発現を増強することを確認しているが、*Reg III* によるタイト結合蛋白の発現制御に関しては *Reg III* 遺伝子改変マウスを用いて検討中である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計29件（うち査読付論文 29件 / うち国際共著 17件 / うちオープンアクセス 15件）

1. 著者名 Fukui H, Xu X, Miwa H.	4. 巻 24
2. 論文標題 Role of gut microbiota-gut hormone axis in the pathophysiology of functional gastrointestinal disorders.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Neurogastroenterol Motil	6. 最初と最後の頁 367-386
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5056/jnm18071.	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 該当する
1. 著者名 Fukui H, Oshima T, Tanaka Y, Oikawa Y, Makizaki Y, Ohno H, Tomita T, Watari J, Miwa H.	4. 巻 8
2. 論文標題 Effect of probiotic Bifidobacterium bifidum G9-1 on the relationship between gut microbiota profile and stress sensitivity in maternally separated rats	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 12384
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-30943-3.	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 Kodani M, Fukui H, Tomita T, Oshima T, Watari J, Miwa H.	4. 巻 17
2. 論文標題 Association between gastrointestinal motility and macrophage/mast cell distribution in mice during the healing stage after DSS-induced colitis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Mol Med Rep	6. 最初と最後の頁 8167-8172
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/mmr.2018.8926.	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 Wu L, Oshima T, Li M, Tomita T, Fukui H, Watari J, Miwa H.	4. 巻 315
2. 論文標題 Filaggrin and tight junction proteins are crucial for IL-13-mediated esophageal barrier dysfunction	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol	6. 最初と最後の頁 G341-G350
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajpgi.00404.2017.	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 該当する

1. 著者名 Michigami Y, Watari J, Ito C, Nakai K, Yamasaki T, Kondo T, Kono T, Tozawa K, Tomita T, Oshima T, Fukui H, Morimoto T, Das KM, Miwa H.	4. 巻 8
2. 論文標題 Long-term effects of H. pylori eradication on epigenetic alterations related to gastric carcinogenesis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 14369
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-32717-3.	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 該当する

1. 著者名 Nakai K, Watari J, Tozawa K, Tamura A, Hara K, Yamasaki T, Kondo T, Kono T, Tomita T, Ohda Y, Oshima T, Fukui H, Sakurai J, Kim Y, Hayakawa Y, Fujisawa T, Morimoto T, Miwa H.	4. 巻 63
2. 論文標題 Sex differences in associations among metabolic syndrome, obesity, related biomarkers, and colorectal adenomatous polyp risk in a Japanese population.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Clin Biochem Nutr	6. 最初と最後の頁 154-163
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3164/jcbn.18-11.	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 Oshima T, Wu L, Li M, Fukui H, Watari J, Miwa H.	4. 巻 53
2. 論文標題 Magnitude and direction of the association between Clostridium difficile infection and proton pump inhibitors in adults and pediatric patients: a systematic review and meta-analysis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Gastroenterol	6. 最初と最後の頁 84-94
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-017-1369-3.	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 Inoue Y, Fukui H, Xu X, Ran Y, Tomita T, Oshima T, Watari J, Miwa H.	4. 巻 19
2. 論文標題 Colonic M1 macrophage is associated with the prolongation of gastrointestinal motility and obesity in mice treated with vancomycin.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Mol Med Rep	6. 最初と最後の頁 2591-2598
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/mmr.2019.9920.	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 該当する

1. 著者名 Xu X, Fukui H, Ran Y, Tomita T, Oshima T, Watari J, Miwa H.	4. 巻 9
2. 論文標題 Alteration of GLP-1/GPR43 expression and gastrointestinal motility in dysbiotic mice treated with vancomycin.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 4381
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-40978-9.	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 該当する

1. 著者名 Yang M, Fukui H, Eda H, Kitayama Y, Hara K, Kodani M, Tomita T, Oshima T, Watari J, Miwa H.	4. 巻 16
2. 論文標題 Involvement of gut microbiota in the association between gastrointestinal motility and 5-HT expression/M2 macrophage behavior in the gastrointestinal tract	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Mol Med Rep	6. 最初と最後の頁 3482-3488
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.3892/mmr.2017.6955.	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 Yang M, Fukui H, Eda H, Xu X, Kitayama Y, Hara K, Kodani M, Tomita T, Oshima T, Watari J, Miwa H.	4. 巻 312
2. 論文標題 Involvement of gut microbiota in the association between GLP-1/GLP-1 receptor expression and gastrointestinal motility.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol	6. 最初と最後の頁 G367-373
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajpgi.00232.2016.	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 Eda H, Fukui H, Uchiyama R, Kitayama Y, Hara K, Yang M, Kodani M, Tomita T, Oshima T, Watari J, Tsutsui H, Miwa H.	4. 巻 12
2. 論文標題 Effect of Helicobacter pylori infection on the link between GLP-1 expression and motility of the gastrointestinal tract	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLOS One	6. 最初と最後の頁 e0177232
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0177232.	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 該当する

1. 著者名 Nakamura K, Tomita T, Oshima T, Asano H, Yamasaki T, Okugawa T, Kondo T, Kono T, Tozawa K, Ohda Y, Fukui H, Kazuhito F, Hirota S, Watari J, Miwa H.	4. 巻 52
2. 論文標題 A double-blind placebo controlled study of acotiamide hydrochloride for efficacy on gastrointestinal motility of patients with functional dyspepsia	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Gastroenterol	6. 最初と最後の頁 602-610
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-016-1260-7.	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 Nando Y, Watari J, Hara K, Yamasaki T, Okugawa T, Kondo T, Kono T, Tozawa K, Tomita T, Ohda Y, Oshima T, Fukui H, Matsubara N, Tomita N, Hirota S, Miwa H.	4. 巻 60
2. 論文標題 Genetic instability, CpG island methylator phenotype and proliferative activity are distinct differences between diminutive and small tubular adenoma of the colorectum	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Hum Pathol	6. 最初と最後の頁 37-45
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.humpath.2016.09.022.	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 Ikeo K, Oshima T, Sei H, Kondo T, Fukui H, Watari J, Miwa H.	4. 巻 29
2. 論文標題 Acotiamide improves stress-induced gastric accommodation	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Neurogastroenterol Motil	6. 最初と最後の頁 e12991
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/nmo.12991.	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 Wu L, Oshima T, Fukui H, Watari J, Miwa H.	4. 巻 32
2. 論文標題 Adenosine triphosphate induces P2Y2 activation and IL-8 release in human esophageal epithelial cells	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Gastroenterol Hepatol	6. 最初と最後の頁 1341-1347
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jgh.13672.	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 Takimoto M, Tomita T, Yamasaki T, Fukui S, Taki M, Okugawa T, Kondo T, Kono T, Tozawa K, Arai E, Ohda Y, Oshima T, Fukui H, Watari J, Miwa H.	4. 巻 62
2. 論文標題 Effect of vonoprazan, a potassium-competitive acid blocker, on the 13C-urea breath test in Helicobacter pylori-positive patients	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Dig Dis Sci	6. 最初と最後の頁 739-745
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10620-016-4439-0.	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 Kondo T, Sei H, Yamasaki T, Tomita T, Ohda Y, Oshima T, Fukui H, Watari J, Miwa H.	4. 巻 52
2. 論文標題 A novel prostanoid EP1 receptor antagonist, ONO-8539, reduces acid-induced heartburn symptoms in healthy male volunteers: a randomized clinical trial.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Gastroenterol	6. 最初と最後の頁 1081-1089
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-017-1308-3.	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 Asano H, Tomita T, Nakamura K, Yamasaki T, Okugawa T, Kondo T, Kono T, Tozawa K, Ohda Y, Oshima T, Fukui H, Fukushima K, Hirota S, Watari J, Miwa H.	4. 巻 23
2. 論文標題 Prevalence of gastric motility disorders in patients with functional dyspepsia	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Neurogastroenterol Motil	6. 最初と最後の頁 392-399
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5056/jnm16173.	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 Ishimoto H, Oshima T, Sei H, Yamasaki T, Kondo T, Tozawa K, Tomita T, Ohda Y, Fukui H, Watari J, Miwa H.	4. 巻 60
2. 論文標題 Claudin-2 expression is upregulated in the ileum of diarrhea predominant irritable bowel syndrome patients	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Clin Biochem Nutr	6. 最初と最後の頁 146-150
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3164/jcbs.16-92.	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 Yamasaki T, Tomita T, Takimoto M, Kondo T, Tozawa K, Ohda Y, Oshima T, Fukui H, Watari J, Miwa H.	4. 巻 23
2. 論文標題 Intravenous corticotropin-releasing hormone administration increases esophageal electrical sensitivity in healthy individuals	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Neurogastroenterol Motil	6. 最初と最後の頁 526-532
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5056/jnm17067.	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 Michigami Y, Watari J, Ito C, Hara K, Yamasaki T, Kondo T, Kono T, Tozawa K, Tomita T, Oshima T, Fukui H, Morimoto T, Das KM, Miwa H.	4. 巻 7
2. 論文標題 Effect of long-term aspirin use on molecular alterations in precancerous gastric mucosa in patients with and without gastric cancer	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 13384
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-13842-x.	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 該当する

1. 著者名 Xu X, Fukui H, Ran Y, Wang X, Inoue Y, Ebisudani N, Nishimura H, Tomita T, Oshima T, Watari J, Kiyama H, Miwa H.	4. 巻 2019
2. 論文標題 The link between type III Reg and STAT3-associated cytokines in inflamed colonic tissues	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Mediators Inflamm	6. 最初と最後の頁 7859460
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2019/7859460.	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 該当する

1. 著者名 Taki M, Oshima T, Li M, Sei H, Tozawa K, Tomita T, Fukui H, Watari J, Miwa H.	4. 巻 31
2. 論文標題 Duodenal low-grade inflammation and expression of tight junction proteins in functional dyspepsia	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neurogastroenterol Motil	6. 最初と最後の頁 e13576
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/nmo.13576.	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 該当する

1. 著者名 Watari J, Ito C, Shimoda T, Tomita T, Oshima T, Fukui H, Das KM, Miwa H.	4. 巻 9
2. 論文標題 DNA methylation silencing of microRNA gene methylator in the precancerous background mucosa with and without gastric cancer: Analysis of the effects of H. pylori eradication and long-term aspirin use	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 12559
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-49069-1.	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 該当する

1. 著者名 Horikawa T, Oshima T, Li M, Kitayama Y, Eda H, Nakamura K, Tamura A, Ogawa T, Yamasaki T, Okugawa T, Kondo T, Kono T, Tozawa K, Tomita T, Fukui H, Watari J, Miwa H.	4. 巻 100
2. 論文標題 Chenodeoxycholic acid releases proinflammatory cytokines from small intestinal epithelial cells through the farnesoid X receptor	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Digestion	6. 最初と最後の頁 286-294
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000496687.	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 Mori S, Tomita T, Fujimura K, Asano H, Ogawa T, Yamasaki T, Kondo T, Kono T, Tozawa K, Oshima T, Fukui H, Kimura T, Watari J, Miwa H.	4. 巻 25
2. 論文標題 A randomized double-blind placebo-controlled trial on the effect of magnesium oxide in patients with chronic constipation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neurogastroenterol Motil	6. 最初と最後の頁 563-575
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5056/jnm18194.	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 Nishii N, Oshima T, Li M, Eda H, Nakamura K, Tamura A, Ogawa T, Yamasaki T, Kondo T, Kono T, Tozawa K, Tomita T, Fukui H, Miwa H.	4. 巻 105
2. 論文標題 Lubiprostone induces claudin-1 and protects intestinal barrier function	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pharmacology	6. 最初と最後の頁 102-108
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000503054.	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 該当する

1. 著者名 Fukui H, Watari J, Zhang X, Ran Y, Tomita T, Oshima T, Hirota S, Miwa H.	4. 巻 19
2. 論文標題 Phosphorylated STAT3 expression linked to SOCS3 methylation is associated with proliferative ability of gastric mucosa in patients with early gastric cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oncol Lett	6. 最初と最後の頁 3542-3550
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2020.11462.	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 該当する

〔学会発表〕 計17件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 14件)

1. 発表者名 Inoue Y, Fukui H, Xu X, Kondo T, Kono T, Tozawa K, Ohda Y, Tomita T, Oshima T, Watari J, Miwa H.
2. 発表標題 Antibiotics treatment prolongs gastrointestinal transit time accompanied by increase of colonic GLP-1/GPR43 expression.
3. 学会等名 Annual Meetings of the American Gastroenterology Association and American Association for the Study of Liver Disease at the Digestive Disease Week. (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kono T, Fukui H, Katsuyuki T, Tomita T, Oshima T, Watari J, Miwa H.
2. 発表標題 Capsule endoscopic observation of small intestine in patients with familial adenomatous polyposis.
3. 学会等名 Asian Pacific Digestive Week (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Eda H, Fukui H, Kono T, Kitayama Y, Nakamura K, Tamura A, Ogawa T, Yamasaki T, Kondo T, Tozawa K, Tomita T, Oshima T, Watari J, Miwa H.
2. 発表標題 Clinical outcome of patients after endoscopic resection for T1-stage colorectal cancer.
3. 学会等名 Asian Pacific Digestive Week (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 福井広一, 大島忠之, 三輪洋人.
2. 発表標題 母子分離ラットモデルにおける腸内細菌叢と消化管機能に関する検討
3. 学会等名 第104回日本消化器病学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Fukui H
2. 発表標題 Role of microbiota in gut hormone and gastrointestinal motility
3. 学会等名 2017 Academic Congress of Intestinal Diseases Tianjin・China (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Fukui H, Miwa H.
2. 発表標題 Microbiota and gut hormones
3. 学会等名 5th Biennial Congress of the Asian Neurogastroenterology & Motility Association (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Fukui H, Kodani M, Tozawa K, Ohda Y, Tomita T, Oshima T, Watari J, Miwa H.
2. 発表標題 Relationship between intestinal motility and small intestinal inflammation after acute colitis.
3. 学会等名 Annual Meetings of the American Gastroenterology Association and American Association for the Study of Liver Disease at the Digestive Disease Week (国際学会)
4. 発表年 2017年

1 . 発表者名 Xin Xu, Fukui H, Eda H, Yamasaki T, Kondo T, Tozawa K, Ohda Y, Tomita T, Oshima T, Watari J, Miwa H.
2 . 発表標題 Effect of gut microbiota on Reg IIIr expression in relation to intestinal immunity.
3 . 学会等名 5th Biennial Congress of Asian Neurogastroenterology and Motility Association (国際学会)
4 . 発表年 2017年

1 . 発表者名 Xin Xu, Fukui H, Eda H, Yamasaki T, Kondo T, Tozawa K, Ohda Y, Tomita T, Oshima T, Watari J, Miwa H.
2 . 発表標題 Role of gut microbiota on GLP-1 receptor expression and gastrointestinal motility.
3 . 学会等名 5th Biennial Congress of Asian Neurogastroenterology and Motility Association (国際学会)
4 . 発表年 2017年

1 . 発表者名 Hara K, Fukui H, Tozawa K, Takimoto M, Nakamura K, Tamura A, Okugawa T, Tomita T, Ohda Y, Oshima T, Watari J, Miwa H.
2 . 発表標題 Ratio of neutrophil to lymphocytes is useful to predict the prognosis of patients with paclitaxel plus ramucirumab treatment for unresectable advanced gastric cancer.
3 . 学会等名 Annual Meetings of the American Gastroenterology Association and American Association for the Study of Liver Disease at the Digestive Disease Week (国際学会)
4 . 発表年 2017年

1 . 発表者名 Xin Xu, Fukui H, Eda H, Yamasaki T, Kondo T, Tozawa K, Ohda Y, Tomita T, Oshima T, Watari J, Miwa H.
2 . 発表標題 Effect of gut microbiota on GLP-1 receptor expression in relation to gastrointestinal motility.
3 . 学会等名 Annual Meetings of the American Gastroenterology Association and American Association for the Study of Liver Disease at the Digestive Disease Week (国際学会)
4 . 発表年 2017年

1. 発表者名 福井広一, 江田裕嗣, 三輪洋人.
2. 発表標題 腸内細菌が GLP-1/GLP-1 receptor 発現と消化管運動に及ぼす影響について
3. 学会等名 第 103 回日本消化器病学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Fukui H, Xu X, Inoue Y, Kondo T, Kono T, Tozawa K, Ohda Y, Tomita T, Oshima T, Watari J, Miwa H.
2. 発表標題 Vancomycin-induced dysbiosis is associated with down-regulation of Reg IIIr expression in the intestine
3. 学会等名 Annual Meetings of the American Gastroenterology Association and American Association for the Study of Liver Disease at the Digestive Disease Week (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Fukui H, Inoue Y, Ran Y, Kondo T, Kono T, Tozawa K, Tomita T, Oshima T, Watari J, Miwa H.
2. 発表標題 Antibiotics treatment affects body metabolism and GI motility accompanied by the alteration of macrophage polarization in the colonic tissues
3. 学会等名 Annual Meetings of the American Gastroenterology Association and American Association for the Study of Liver Disease at the Digestive Disease Week (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ran Y, Fukui H, Xu X, Kondo T, Kono T, Tozawa K, Tomita T, Oshima T, Watari J, Miwa H.
2. 発表標題 Alteration of colonic mucosal permeability under antibiotics-induced dysbiotic condition
3. 学会等名 Annual Meetings of the American Gastroenterology Association and American Association for the Study of Liver Disease at the Digestive Disease Week (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Fukui H, Nishimura H, Ogawa T, Kondo T, Kono T, Tozawa K, Tomita T, Oshima T, Miwa H.
2. 発表標題 Axis of Reg III/STAT3-associated cytokines in DSS-induced colitis in mice
3. 学会等名 Asian Pacific Digestive Week (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nishimura H, Fukui H, Ogawa T, Kondo T, Kono T, Tozawa K, Tomita T, Oshima T, Miwa H.
2. 発表標題 Alteration of gut microbiota affects Reg IIIr expression in the intestine
3. 学会等名 Asian Pacific Digestive Week (国際学会)
4. 発表年 2019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
研究分担者	三輪 洋人 (Miwa Hiroto) (80190833)	兵庫医科大学・医学部・教授 (34519)	
研究分担者	渡 二郎 (Watarai Jiro) (10311531)	兵庫医科大学・医学部・教授 (34519)	
研究分担者	大島 忠之 (Oshima Tadayuki) (00381814)	兵庫医科大学・医学部・准教授 (34519)	