

令和 3 年 5 月 10 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02791

研究課題名（和文）腸上皮化生を主眼とした消化器がんのスキルス化機構に関する研究

研究課題名（英文）The mechanism of malignant potential in digestive cancers based on intestinal metaplasia

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） 13,500,000円

研究成果の概要（和文）：膵癌は未だ難治ですが、今後膵管内乳頭粘液性腫瘍（IPMN）から癌化する膵癌の増加が予想されています。IPMNでは膵臓の細胞が腸の形質に変化しますが、癌化への関わりは不明でした。今回の研究では、膵臓癌になる過程において腸の形質を制御する因子の発現が上昇することを発見しました。膵臓癌細胞にその腸制御因子を導入すると粘液形質をもつ腸型の腫瘍となり、腫瘍が増大することから、腸形質が膵臓癌の癌化に関連することが示唆されました。

研究成果の学術的意義や社会的意義

膵臓癌は未だ難治ですが、今後膵管内乳頭粘液性腫瘍（IPMN）から癌化する膵臓癌の増加が予想されています。しかしながら癌化する病態は未だ不明です。IPMNは膵臓から腸の形質に変化するものが多いため、今回腸の形質が膵臓癌の癌化に関わる機序を解析しました。その結果、大腸癌の治療標的となる分子が膵臓癌においても発現していることを発見しました。大腸癌の治療が膵臓癌にも応用できることが期待されます。

研究成果の概要（英文）：Pancreatic cancer is still intractable, but it is expected that the number of pancreatic cancers generated from intraductal papillary mucinous tumor (IPMN) will increase in the future. In IPMN, pancreatic cells are transformed into intestinal phenotype, but their involvement in carcinogenesis was unknown. In this study, we found that the expression of factors that regulate intestinal phenotype is increased in the process of developing pancreatic cancer of IPMN. Introducing the intestinal regulator into pancreatic cancer cells results in an intestinal type tumor with mucous traits, which grows, suggesting that intestinal phenotypes are associated with carcinogenesis of pancreatic cancer of IPMN.

研究分野：消化器病学

キーワード：腸上皮化生 IPMN Atoh1

1. 研究開始当初の背景

スキルス癌は間質成分が多くびまん性に浸潤する癌の総称であり、主にスキルス胃癌として広く認知されているが、大腸癌・乳癌など他の固形癌においても「スキルス性質」により難治化することが問題となっている。しかし、「スキルス化」を主旨とした研究はほとんど認めず、その機序は全く解明されていない現状である。これまで申請者は炎症性腸疾患（IBD）に付随する大腸癌が散発性大腸癌と異なり、強い浸潤傾向と粘液形質を有することに着目し、そのスキルス形質獲得機構について一連の研究を行ってきた。その代表的な成果として、大腸においては散発性大腸癌では腸上皮形質が消失するが、IBD 付随癌では「腸上皮形質を維持」することにより「スキルス化」を獲得し、難治化することを発見した。一方で、スキルス胃癌は胃細胞の腸上皮化生を端緒としており、さらに食道では扁平上皮細胞の腸上皮化生がバレット食道腺癌の発生源となる。膵臓では膵管内乳頭粘液性腫瘍（IPMN）の半数以上が腸上皮化生由来でありその多くが癌化する（IPMC）ことが報告されており、多様な消化器癌が腸上皮化生を通じて難治化することが示唆される。

2. 研究の目的

消化器上皮細胞における「腸上皮形質」の維持・獲得が「癌化」のみならず「スキルス化」を誘導して難治化の根幹をなすのではないかと「問い」が本研究課題の核心となる。そこで、本研究は各臓器に共通する腸上皮化生機構、腸上皮化生によるスキルス化機構を解明することで癌難治化機構の解明を目的とするものである。

3. 研究の方法

1) ヒト大腸オルガノイドを用いた腸形質維持スキルスがんモデル構築

・ヒト大腸オルガノイドの樹立。オルガノイドに発現している炎症応答レセプターを確認し、炎症刺激条件を確定させる。炎症応答を遺伝子発現、マイクロアレイ、NFκB シグナル、酸化ストレス等で経時的に炎症の蓄積を評価する。さらに Atoh1 を初めとした腸上皮分化システム及び腸上皮形質を経時的に解析する。

・IBD 重症患者大腸オルガノイドの樹立。IBD 患者の手術検体より大腸オルガノイドを樹立する。上述の方法で炎症刺激をしない状態での炎症応答基礎値を評価する。その上で、炎症刺激を行い経時的に炎症応答を評価する。

・遺伝子編集による IBD 付随癌構築。ヒト大腸オルガノイドに Crisper/CAS9 システムを用いて遺伝子編集を行う。P53 配列をガイド DNA とし、レンチウイルスを利用した簡便な遺伝子編集技術にてオルガノイドに P53 変異を導入する。既に P53 遺伝子変異オルガノイドは樹立している。さらに SMAD4 などの IBD 発がん関連遺伝子の変異を重複して導入することにより遺伝子変異の蓄積を行う。同時に炎症刺激も行い、遺伝子変異蓄積と炎症刺激蓄積の相加効果による癌化過程を解析する。

・正常及び IBD 患者由来オルガノイド長期炎症モデル、遺伝子編集モデルの癌化確認。具体的には培地から Wnt リガンド（Wnt3a, Rspodin-1）を除去しても継続培養が可能か検討する。不可能な場合は、マウスモデルで樹立した方法を用い、GSK3 阻害剤を短期間同時刺激し、Wnt リガンド非依存性オルガノイドを樹立する。in vitro にてこれまで構築した悪性形質評価法（Fukushima, Tsuchiya et al. Cancer Sci. 2015）により腸上皮形質・難治化・スキルス化を評価する。また、PDX マウスを樹立し in vivo にて転移能、増殖能を評価すると共に、抗がん剤耐性を評価する。

2) ヒト消化器がんの腸上皮形質発現によるスキルス化解析

・本学病理部保管の病理標本より、正常 10 例、浸潤性膵管癌 10 例、IPMN（胃型・腸型・膵胆道型・好酸性細胞型）各病型 10 例・合計 40 例、膵管内乳頭粘液性腺癌（IPMC）各型 10 例 合計 40 例）のプレパラートを作成する。IPMN 病型解析に関しては、胃（Sox2, Shh）腸（CDX2, Atoh1, Klf4）膵（Pdx1）への分化制御因子に関する発現を解析する。一方、膵癌細胞株を用いて CDX2、Atoh1 の発現解析を行うと共に、発現していない場合は CRISPR Activation Plasmid®を用いて発現誘導させた後、上述の悪性度評価を行う。発現している場合には Crisper/CAS9 システムを用いて Atoh1 もしくは CDX2 を欠損させ、難治化・スキルス化を評価し、腸管形質発現の悪性度寄与を明らかとする。

・平成 30 年度の腸形質動揺膵癌細胞株を用いてマイクロアレイを行い、難治化・スキルス化に関与する遺伝子群を抽出する。具体的には候補遺伝子群を強制発現、欠損された際に難治化に影響するものを抽出する。さらに前年度の病理標本を用いてその分子の発現を確認する。分子発現と患者情報を照合し難治化・予後に関連する因子を同定する。

3) 難治性消化器癌共通分子機構の同定

計画 1, 2) において抽出された候補遺伝子群を比較検討する。全ての計画で共通する因子が同定された場合、腸上皮化生による悪性形質獲得に重要な機能を持つことが予想されるため、スキルス胃癌、胆道癌など他の腸上皮化生を背景母地とする癌での発現を解析する。大腸癌オルガノイド、腸形質膵癌細胞、腸形質発現食道癌細胞にて標的遺伝子を欠損させた際の難治化・スキルス化が改善するか確認する。さらに正常大腸オルガノイドに標的遺伝子を Crisper/CAS9 システムを用いて欠損させ、大腸癌発がんモデルを再現した際に発がんが抑制されるかを確認する。さ

らにそれぞれの計画で抽出された候補遺伝子を他の計画の癌細胞にて評価し、難治化・スキルス化機能を呈する分子を同定する。最終的には得られた標的遺伝子の機能を動揺する化合物をスクリーニングする。化合物を計画 1.2) の系で治療効果を確認する。PDX マウス等で安全性も評価する。共通の化合物が得られない場合はカクテルによる効果を検討する。最終的には薬事承認され、難治性消化器癌共通の新規治療薬を作成するとともに、他の Atoh1 陽性難治癌への展開を行う予定である

4. 研究成果

1) ヒト大腸オルガノイドを用いた腸形質維持スキルスがんモデル構築

・ヒト大腸オルガノイドの樹立。オルガノイドに発現している炎症応答レセプターを確認し、炎症刺激条件を確定させた。炎症応答を遺伝子発現、マイクロアレイ、NFκB シグナル、酸化ストレス等で経時的に炎症の蓄積を評価した。さらに Atoh1 を初めとした腸上皮分化システム及び腸上皮形質を経時的に解析したところ、Atoh1 発現低下など分化抑制を認めた。

・IBD 重症患者大腸オルガノイドの樹立。IBD 患者の手術検体より大腸オルガノイドを樹立した。上述の方法で炎症刺激をしない状態での炎症応答基礎値を評価したところ、定常状態での上昇を認めた。炎症刺激では強い炎症応答を示し、細胞障害により培養維持が困難となった。

・遺伝子編集による IBD 付随癌構築。ヒト大腸オルガノイドに Crisper/CAS9 システムを用いて遺伝子編集を行った。同時に炎症刺激も行い、遺伝子変異蓄積と炎症刺激蓄積の相加効果による癌化過程を解析した。炎症刺激下においても細胞増殖を認めたが、現時点で明らかな癌形質の獲得は認めなかった。

・正常及び IBD 患者由来オルガノイド長期炎症モデル、遺伝子編集モデルの癌化確認。具体的には培地から Wnt リガンド (Wnt3a, Rspndin-1) を除去しても継続培養が可能か検討したが、生存した細胞は認められなかった。

2) ヒト消化器がんの腸上皮形質発現によるスキルス化解析

・本学病理部保管の病理標本より、正常、浸潤性膵管癌、IPMN (胃型・腸型・膵胆道型・好酸性細胞型) 膵管内乳頭粘液性腺癌 (IPMC) のプレパラートを作成した。IPMN 病型解析に関しては、胃 (Sox2, Shh) 腸 (CDX2, Atoh1, Klf4) 膵 (Pdx1) への分化制御因子に関する発現を解析した結果、腸型 IPMN では悪性度が進行するにつれて、CDX2, Atoh1 発現が増強することを発見した。一方、膵癌細胞株を用いて CDX2, Atoh1 を発現誘導させた。PDX マウスによる解析により、Atoh1 発現膵臓癌細胞は強い腫瘍形成能を獲得し、粘液産生など IPMN 様の腫瘍を形成した。

・ Atoh1 陽性膵癌細胞株を用いてマイクロアレイを行い、難治化・スキルス化に關与する遺伝子群を抽出した。

3) 難治性消化器癌共通分子機構の同定

計画 1,2) において抽出された候補遺伝子群を比較検討した。その中で GPA33 に着目した。腸形質マーカーである GPA33 は大腸癌において高率に発現し、抗腫瘍薬の新規標的候補として注目されている。GPA33 発現を膵 IPMN 手術検体にて解析したところ、Atoh1 と同様に悪性度が進行するにつれて発現が上昇していた。以上より、腸型膵 IPMN では腸上皮形質が悪性度と密接に關連し、腸形質マーカーが新たな膵癌治療標的となりうることが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 15件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Yuria Takei, Yasuhiro Nemoto, Ryo Morikawa, Shohei Tanaka, Shigeru Oshima, Takashi Nagaishi, Ryuichi Okamoto, Kiichiro Tsuchiya, Tetsuya Nakamura, Mamoru Watanabe	4. 巻 523
2. 論文標題 T cells show amoeboid shape and frequent morphological change in?vitro, and localize to small intestinal intraepithelial region in?vivo.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochem. Biophys. Res. Commun.	6. 最初と最後の頁 328-355
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.12.021	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 Shohei Tanaka, Yasuhiro Nemoto, Yuria Takei, Ryo Morikawa, Shigeru Oshima, Takashi Nagaishi, Ryuichi Okamoto, Kiichiro Tsuchiya, Tetsuya Nakamura, Susanne Stutte, Mamoru Watanabe	4. 巻 522
2. 論文標題 High-fat diet-derived free fatty acids impair the intestinal immune system and increase sensitivity to intestinal epithelial damage.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochem. Biophys. Res. Commun.	6. 最初と最後の頁 971-977
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.11.158	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 Maiko Motobayashi, Katsuyoshi Matsuoka, Kento Takenaka, Toshimitsu Fujii, Masakazu Nagahori, Kazuo Ohtsuka, Fumihiko Iwamoto, Kiichiro Tsuchiya, Mariko Negi, Yoshinobu Eishi, Mamoru Watanabe	4. 巻 34
2. 論文標題 Predictors of mucosal healing during induction therapy in patients with acute moderate-to-severe ulcerative colitis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J. Gastroenterol. Hepatol.	6. 最初と最後の頁 1004-1010
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jgh.14565	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 Sho Watanabe, Kiichiro Tsuchiya, Ryu Nishimura, Tomoaki Shirasaki, Nobuhiro Katsukura, Shuji Hibiya, Ryuichi Okamoto, Tetsuya Nakamura, Mamoru Watanabe	4. 巻 17
2. 論文標題 Mutation by CRISPR System Enhances the Malignant Potential of Colon Cancer.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Mol. Cancer Res.	6. 最初と最後の頁 1459-1467
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/1541-7786.MCR-18-1195	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 Fukamachi H, Kim SK, Koh J, Lee HS, Sasaki Y, Yamashita K, Nishikawaji T, Shimada S, Akiyama Y, Byeon SJ, Bae DH, Okuno K, Nakagawa M, Tanioka T, Inokuchi M, Kawachi H, Tsuchiya K, Kojima K, Tokino T, Eishi Y, Kim YS, Kim WH, Yuasa Y, Tanaka S	4. 巻 38
2. 論文標題 A subset of diffuse-type gastric cancer is susceptible to mTOR inhibitors and checkpoint inhibitors.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Exp Clin Cancer Res.	6. 最初と最後の頁 127
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13046-019-1121-3	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 Nishimura R, Shirasaki T, Tsuchiya K, Miyake Y, Watanabe Y, Hibiya S, Watanabe S, Nakamura T, Watanabe M.	4. 巻 in press
2. 論文標題 Establishment of a system to evaluate the therapeutic effect and the dynamics of an investigational drug on ulcerative colitis using human colonic organoids.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Gastroenterol.	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-018-01540-y	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 Motobayashi Maiko, Matsuoka Katsuyoshi, Takenaka Kento, Fujii Toshimitsu, Nagahori Masakazu, Ohtsuka Kazuo, Iwamoto Fumihiko, Tsuchiya Kiichiro, Negi Mariko, Eishi Yoshinobu, Watanabe Mamoru	4. 巻 34
2. 論文標題 Predictors of mucosal healing during induction therapy in patients with acute moderate to severe ulcerative colitis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology and Hepatology	6. 最初と最後の頁 1004 ~ 1010
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jgh.14565	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 Kawamoto A, Nagata S, Anzai S, Takahashi J, Kawai M, Hama M, Nogawa D, Yamamoto K, Kuno R, Suzuki K, Shimizu H, Hiraguri Y, Yui S, Oshima S, Tsuchiya K, Nakamura T, Ohtsuka K, Kitagawa M, Okamoto R, Watanabe M.	4. 巻 13
2. 論文標題 Ubiquitin D is Upregulated by Synergy of Notch Signalling and TNF- in the Inflamed Intestinal Epithelia of IBD Patients.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Crohns Colitis.	6. 最初と最後の頁 495-509
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ecco-jcc/jjy180	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 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.	4. 巻 53
2. 論文標題 Single cell analysis of Crohn's disease patient-derived small intestinal organoids reveals disease activity-dependent modification of stem cell properties.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Gastroenterol.	6. 最初と最後の頁 1035-1047
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-018-1437-3	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 Watanabe Sho, Nishimura Ryu, Shirasaki Tomoaki, Katsukura Nobuhiro, Hibiya Shuji, Kirimura Susumu, Negi Mariko, Okamoto Ryuichi, Matsumoto Yuka, Nakamura Tetsuya, Watanabe Mamoru, Tsuchiya Kiiichiro	4. 巻 inpress
2. 論文標題 Schlafen 11 is a novel target for mucosal regeneration in Ulcerative Colitis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Crohn's and Colitis	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) 10.1093/ecco-jcc/jjab032	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 Morikawa Ryo, Nemoto Yasuhiro, Yonemoto Yuki, Tanaka Shohei, Takei Yuria, Oshima Shigeru, Nagaishi Takashi, Tsuchiya Kiiichiro, Nozaki Kengo, Mizutani Tomohiro, Nakamura Tetsuya, Watanabe Mamoru, Okamoto Ryuichi	4. 巻 11
2. 論文標題 Intraepithelial Lymphocytes Suppress Intestinal Tumor Growth by Cell-to-Cell Contact via CD103/E-Cadherin Signal	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology	6. 最初と最後の頁 1483 ~ 1503
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jcmgh.2021.01.014	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 Kuno Reiko, Ito Go, Kawamoto Ami, Hiraguri Yui, Sugihara Hady Yuki, Takeoka Sayaka, Nagata Sayaka, Takahashi Junichi, Tsuchiya Mao, Anzai Sho, Mizutani Tomohiro, Shimizu Hiromichi, Yui Shiro, Oshima Shigeru, Tsuchiya Kiiichiro, Watanabe Mamoru, Okamoto Ryuichi	4. 巻 25
2. 論文標題 Notch and TNF- signaling promote cytoplasmic accumulation of OLFM4 in intestinal epithelium cells and exhibit a cell protective role in the inflamed mucosa of IBD patients	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochemistry and Biophysics Reports	6. 最初と最後の頁 100906 ~ 100906
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrep.2020.100906	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 Tsuchiya Mao, Ito Go, Hama Minami, Nagata Sayaka, Kawamoto Ami, Suzuki Kohei, Shimizu Hiromichi, Anzai Sho, Takahashi Junichi, Kuno Reiko, Takeoka Sayaka, Hiraguri Yui, Sugihara Hady Yuki, Mizutani Tomohiro, Yui Shiro, Oshima Shigeru, Tsuchiya Kiichiro, Watanabe Mamoru, Okamoto Ryuichi	4. 巻 542
2. 論文標題 Functional analysis of isoflavones using patient-derived human colonic organoids	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 40 ~ 47
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2021.01.021	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 Aonuma Emi, Tamura Akiko, Matsuda Hiroki, Asakawa Takehito, Sakamaki Yuriko, Otsubo Kana, Nibe Yoichi, Onizawa Michio, Nemoto Yasuhiro, Nagaishi Takashi, Tsuchiya Kiichiro, Nakamura Tetsuya, Uo Motohiro, Watanabe Mamoru, Okamoto Ryuichi, Oshima Shigeru	4. 巻 542
2. 論文標題 Nickel ions attenuate autophagy flux and induce transglutaminase 2 (TG2) mediated post-translational modification of SQSTM1/p62	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 17 ~ 23
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2021.01.023	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 Katsukura Nobuhiro, Watanabe Sho, Shirasaki Tomoaki, Hibiya Shuji, Kano Yoshihito, Akahoshi Keiichi, Tanabe Minoru, Kirimura Susumu, Akashi Takumi, Kitagawa Masanobu, Okamoto Ryuichi, Watanabe Mamoru, Tsuchiya Kiichiro	4. 巻 112
2. 論文標題 Intestinal phenotype is maintained by Atoh1 in the cancer region of intraductal papillary mucinous neoplasm	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 932 ~ 944
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14755	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 -

〔学会発表〕 計11件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 8件)

1. 発表者名 土屋輝一郎
2. 発表標題 IBD病態から織く再生医療研究への展開と臨床応用
3. 学会等名 第3回旭川CDワークショップ (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 土屋輝一郎
2. 発表標題 炎症性腸疾患モデル構築から癌化モデルへの試み
3. 学会等名 第3回 がん三次元培養研究会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 土屋輝一郎
2. 発表標題 小腸からIBDそして再生へ
3. 学会等名 Advanced GI & Liver Forum 15th (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shuji Hibiya, Kiichiro Tsuchiya, Ryu Nishimura, Sho Watanabe, Nobuhiro Katsukura, Tomoaki Shirasaki, Ryuichi Okamoto, Mamoru Watanabe
2. 発表標題 Establishment of chronic inflammation model using human small intestinal and colonic organoids
3. 学会等名 UEG Week 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shuji Hibiya, Kiichiro Tsuchiya, Ryu Nishimura, Tomoaki Shirasaki, Sho Watanabe, Nobuhiro Katsukura, Shigeru Oshima, Ryuichi Okamoto, Tetsuya Nakamura, Mamoru Watanabe
2. 発表標題 Long-term inflammation model using human colonic organoids
3. 学会等名 The 7th annual meeting of AOCC (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kiichiro Tsuchiya
2. 発表標題 Organoid model for the carcinogenesis process of CAC
3. 学会等名 IMKASID 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tsuchiya K, Watanabe S, Shirasaki T, Nishimura R, Katsukura N, Hibiya S, Okamoto R, Nakamura T, Watanabe M
2. 発表標題 TP53 mutation in human colonic organoids acquires resistance to in vitro long-term inflammation.
3. 学会等名 ECCO2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hibiya S, Tsuchiya K, Nishimura R, Shirasaki T, Watanabe S, Katsukura N, Okamoto R, Nakamura T, Watanabe M
2. 発表標題 Lesion-specific gene expression in the Epithelial cells of Crohn's disease by comparing Small intestinal organoids from active and inactive Lesion in the same patient.
3. 学会等名 UEGW 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Watanabe S, Tsuchiya K, Shirasaki T, Hibiya S, Nishimura S, Katsukura N, Oshima S, Okamoto R, Tetsuya N, Watanabe M
2. 発表標題 Tp53 mutation enhances cell proliferation and stemness in human colon epithelial organoids and promotes a resistance against long-term inflammation.
3. 学会等名 UEGW 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hibiya S, Tsuchiya K, Watanabe S, Nishimura R, Shirasaki T, Oshima S, Okamoto R, Nakamura T, Watanabe M
2. 発表標題 Human colonic organoid treated with inflammatory factors might mimic the pathophysiology of epithelial cells in ulcerative colitis.
3. 学会等名 DDW 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shirasaki T, Tsuchiya K, Nishimura R, Watanabe S, Hibiya S, Katsukura N, Okamoto R, Nakamura T, Watanabe M
2. 発表標題 Identification of lesion-specific epithelial function of ulcerative colitis by comparing colonic organoids from lesion and non-lesion parts of same patients.
3. 学会等名 DDW 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018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	渡辺 守 (Watanabe Mamoru) (10175127)	東京医科歯科大学・高等研究院・特別荣誉教授 (12602)	
研究分担者	赤星 径一 (Akahoshi Keiichi) (80749523)	東京医科歯科大学・医学部附属病院・助教 (12602)	
研究分担者	伴 大輔 (Ban Daisuke) (40376736)	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・講師 (12602)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------