

研究種目：基盤研究(B)
 研究期間：2007 ～ 2009
 課題番号：19390194
 研究課題名（和文）微生物認識機構・エフェクター分子産生の制御による炎症性腸疾患治療法の開発
 研究課題名（英文）Development of a novel treatment for inflammatory bowel disease via the regulation of the bacteria recognition system and effective molecules derived from bacteria
 研究代表者
 高後 裕 (Kohgo Yutaka)
 旭川医科大学・医学部・教授
 研究者番号：10133183

研究成果の概要（和文）：本研究から、微生物由来の活性物質をトランスポーターなどの腸上皮細胞膜分子が認識し、腸管組織の恒常性維持するという新しい宿主—細菌相互作用機構の存在が明らかになった。この機構は主にバシラス菌や乳酸菌などのプロバイオティクスが産生する活性物質の作用を仲介する。また、これら微生物由来の活性物質は腸管保護作用や抗炎症作用を有することも示した。一方、内因性抗菌ペプチドである human defensin (HD)-5 および-6 に抗炎症作用があることを明らかにし、さらに HD-5 はアミノ酸の一種であるイソロイシンによって分泌が誘導されることを示した。これらの成果から、細菌由来の活性物質や HD-5 などの抗菌ペプチド、およびその誘導作用を持つアミノ酸(イソロイシン)を用いた、新規腸管障害治療法の開発が期待される。

研究成果の概要（英文）：The present study proposed a novel system of host-microbial interactions based on the sensing of bacterial secretions by epithelial membrane molecules such as transporters, leading to the maintenance of intestinal homeostasis. This novel system mainly mediates the interaction between the host and probiotics, including bacilli and lactobacilli. Conversely, this study also showed that human defensin (HD) 5 and 6, which are representative anti-microbial peptides secreted from the intestinal epithelia, possess an anti-inflammatory effect. Furthermore, HD-5 secretion was induced by isoleucine, which is an amino acid. The present study indicated that these effective molecules, including bacterial secretions, and HDs, and an amino acid (isoleucine), appear to be a novel potential compound for the treatment of intestinal disorders.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
19年度	7,700,000	2,310,000	10,010,000
20年度	2,200,000	660,000	2,860,000
21年度	2,200,000	660,000	2,860,000
年度			
年度			
総計	12,100,000	3,630,000	15,730,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・消化器内科

キーワード：消化器学（食道，胃，小腸，大腸）

1. 研究開始当初の背景

自然免疫機構は、外界からのストレスに対する防御やホメオスターシスの維持に欠かすことのできない防御機構であり、原生物から霊長類にいたるほとんどの生命体に存在する。しかし、この自然免疫機構の異常と疾患の関連性については不明な点が多く、もっぱら獲得免疫の異常が重要視されてきた。我々は、原因不明の炎症性腸疾患 (Inflammatory bowel disease; 以下 IBD) であるクローン病と潰瘍性大腸炎患者において、宿主反応の第一線である自然免疫反応のエフェクター分子、Paneth 細胞性 defensin の著しい活性低下を発見したことを機に、外的刺激と共生細菌とが複雑に入り乱れている消化管において、この自然免疫機構の破綻が炎症性疾患の病態に関係していると考え、研究を行ってきた。

一方、最近の網羅的な遺伝子研究より、Nod2 や TLR4 遺伝子の異常が IBD 患者に高い感受性を持つことが示され、IBD の病態に腸内細菌の強い関与が明らかになると同時に、消化管炎症との関連性が不明な、MDR-1 や Novel Organic Cation Transporters (OCTNs) などの細胞膜トランスポーター、および DLG5 (各種細胞膜トランスポーターの足場蛋白) などの遺伝子多型も、IBD 患者に高い感受性を示す事が判明した。さらに、MDR-1^{-/-}マウスでは自然腸炎を発症すること、陰イオントランスポーターである Organic anion transporters (OATs) の一種の OATP-4 遺伝子も IBD5 と呼ばれる染色体領域近傍(5q21.1)に位置していることなどから、これら細胞膜トランスポーターが腸管炎症の病態に密接に関係していることが強く示唆される。我々は今までの研究から、OCTNs や MDR-1 が、腸内細菌との接点である大腸上皮細胞膜に強く発現していること、さらにある種の腸内細菌産生ペプチドが OCTNs を介して細胞内に取り込まれ、細胞保護作用を発揮することを発見した。すなわち、宿主-腸内細菌の相互作用における橋渡しとして、Tool-like receptors を介した経路(特異性の高い受容機構)とは異なる、細胞膜トランスポーターを介した新しい受容機構(幅広い標的分子を持つ受容機構)の存在が示唆された。以上から、この腸管内微生物を認識し、非特異的で幅広い抗微生物活性を有する抗菌物質を即時的に分泌する自然免疫反応は、(1) 腸管上皮細胞、腸管組織内間質の自然免疫担当細胞による微生物上の分子あるいはその産物の認識機構、(2) Paneth 細胞に代表されるエフェクター細胞による抗菌物質の産生・分泌機構 (3) 抗菌物質の産生・分泌を促進・抑制する調節機構のそれぞれについて研究することが重要である。これらについて我々は以下の点について明らかにしてきた。

(1) 微生物認識機構

免疫担当細胞では微生物刺激の受容は、主に分子パターン認識受容体として知られている細胞表面上の Toll like receptor (TLR) family によって行われることが知られているが、腸管上皮細胞においては、われわれの検討ではヒトでは Paneth 細胞のみに TLR2, TLR4 が発現していること、TLR9 が発現していないこと、さらにクローン病では TLR2 の mRNA の発現が増加していること(投稿準備中)を見出し、腸管自然免疫機構にも重要な分子であることを明らかにしてきた。しかし、本研究分担者の田邊らはマウスでは小腸陰窩においては TLR4 が欠損しているにもかかわらず細菌膜抗原に反応して抗菌ペプチドを分泌すること (Tanabe, Infect Immun, 2005) を見いだしており、TRL 以外の認識機構の存在も示唆されている。この微生物刺激の認識機構として我々が注目している分子が、細胞膜 transporter である Novel Organic Cation Transporters (OCTNs) である。本研究分担者である藤谷らは、消化管上皮に OCTNs 蛋白が発現し、Lactobacillus 菌、Bacillus subtilis 菌などのプロバイオティクスと呼ばれる腸内細菌群の培養上清中のペプチド成分が、OCTNs 蛋白を介してヒトおよびマウス腸管上皮細胞に吸収され、酸化ストレスに対する腸管保護作用を発揮することを見いだした。さらに、これら腸内細菌の培養上清の詳細な分析の結果、OCTNs を介して腸管保護作用や抗炎症作用を発揮する二種類のペプチドを同定することに成功した(特許申請中、投稿中)。この研究から、TLRs の経路とは別に腸管環境を認識する系として、細胞膜トランスポーターを介した経路が存在することが明らかになったと同時に、ヒト消化管組織の保護作用、抗炎症作用を持つ腸内細菌産生ペプチドを用いた、新しい炎症性疾患治療法開発への道が開かれた。一方、排出性のポンプである MDR-1 もまた腸管上皮に高発現していることは、すでに確認した。さらに、MDR-1^{-/-}マウスで自然腸炎が発症し、抗生物質の投与によりこの腸炎が軽快することが報告されている。我々は、正常の腸管上皮細胞では、多数の有害な細菌産生物質が MDR-1 を介して細胞外へと排出されることで恒常性を保っているが、MDR-1^{-/-}マウスではその排出機構が破綻しているため、持続的な抗原暴露に対する反応性の炎症が惹起されるものと推測している。

(2) パネート細胞に代表されるエフェクター細胞による抗菌物質の産生・分泌機構

消化管自然免疫機構の代表的エフェクター分子は Defensin である。ヒト defensin は a-defensin と b-defensin の subfamily が知られており、a-defensin は恒常的に発現し、血液

細胞では顆粒球の細胞内顆粒，消化管上皮細胞では小腸パネート細胞の顆粒中に存在している。b-defensin は消化管においては粘膜上皮細胞に発現し、多くは種々の調節因子により発現が調節され局所の粘膜防御に当たっていると考えられる。マウスの小腸パネート細胞については、われわれは California 大学 Irvine 校との共同研究に於て a-defensin は腸管の感染に対して自然免疫による強力な防御機構を形成していることを証明してきた (Ayabe, Nat Immunol, 2000, Tanabe, Infect Immun, 2005)。ヒトにおいては、われわれはこれまでに、ヒト消化管粘膜上皮細胞の ex vivo での役割を解析するアッセイ系を独自に確立し、a-defensin をはじめとする内因性抗菌ペプチドの解析を行ってきた。その成果から、ヒトの小腸パネート細胞もマウスと同様に粘膜感染防御に貢献していること、クローン病では a-defensin の殺微生物作用が减弱していることを明らかにした (前本, 北海道医学雑誌, 2004)。その原因としてクローン病小腸炎症部位での陰窩の a-defensin の mRNA の減弱する症例が存在すること、蛋白分解酵素で defensin の構造が破壊される可能性があることを見いだしている (投稿準備中)。その結果クローン病においては抗微生物作用が减弱することが病因と深く関わっていることが推定されるが、その詳細、および defensin 分子の構造の異常の有無についてはまだ明らかになっていない点が多い。

また、本研究分担者の大竹 (Nizet, Ohtake, Nature, 2001) は別の強力な内因性抗菌ペプチドである cathelicidin の生体内での感染予防における重要性を明らかにしてきた。この分子は消化管内の多くの微生物に対し抗菌作用を有するが、消化管における発現誘導刺激についてはまだ明らかになっていない。

(3) 抗菌物質の産生・分泌を促進・抑制する調節機構
a-defensin を含むパネート細胞内の顆粒は、アセチルコリン作働性神経の刺激と上記の微生物抗原刺激により分泌されることが既に明らかになっているが、その産生を調節する因子については全く知られていない。しかし、我々の検討では、マウスにおいては a-defensin mRNA の発現は、生後急激に増加するが成熟と共に発現が減少すること、IBD 自然発症モデルにおいて a-defensin の発現が対照動物に比較し明らかに低下していることを見出し、a-defensin 産生調節系が存在することは明らかである。in vitro においては、a-defensin mRNA の産生が GM-CSF で増加する培養細胞の存在も明らかにしている (投稿準備中)。従って、これらの解析は今後クローン病における a-defensin 産生の異常を理解する上で重要であり、さらに治療手段の開発にも繋がる重要な分野である。また、腸管上皮細胞にお

いて発現する b-defensin は、パネート細胞の a-defensin を補完する役割を担っていると考えられるが、その産生誘導・分泌刺激となる物質についても研究結果が少ない。これまで、proinflammatory cytokine である IL-1b が培養腸管上皮細胞において b-defensin の発現を誘導すると報告されているのみである。我々はこれまで、必須アミノ酸であるイソロイシンが培養細胞において b-defensin の発現を増加させるとの報告を受け、培養腸管上皮細胞においてその活性を検証してきており、G-protein-coupled receptor を介した情報伝達系の存在が示唆されている。

2. 研究の目的

本研究では、上記の研究結果を踏まえ、IBD の病因またはトリガーが腸管局所にある腸内細菌-粘膜上皮間の相互作用機構の破綻にあるとの仮説を基に、次の3点を解析する。

- (1) 腸管上皮の微生物認識機構の解析
- (2) Paneth 細胞に代表されるエフェクター細胞による抗菌物質の産生・分泌機構の解析
- (3) 抗菌物質の産生・分泌を促進・抑制する調節機構の解析

3. 研究の方法

(1) 腸管上皮の微生物認識機構の解析

① TRLs, OCTNs および OATPs の腸管粘膜上皮における局在の解析

インフォームド・コンセントの元に得た IBD 炎症腸管切除手術材料および内視鏡的腸管生検材料、腫瘍患者などの手術より得られた非炎症腸管切除材料および内視鏡生検材料から、われわれの既報に準じて腸管粘膜の陰窩および絨毛を単離し、特異抗体を用いた免疫蛍光染色により共焦点レーザー顕微鏡にて蛋白発現の部位および細胞上の局在を明らかにし、IBD と健常腸管における TRLs, OCTNs の組織学的、細胞学的局在を明らかにする。

② TRLs, OCTNs および OATPs の発現量の定量的解析

上記と同様の炎症腸管、非炎症腸管より腸管粘膜の陰窩および絨毛を間質細胞の混入なく採取し、Paneth 細胞、小腸粘膜上皮細胞、および大腸粘膜細胞の TRLs, OCTNs の subtype 別の mRNA 発現量を定量 RT-PCR 法で解析する。蛋白発現量の差については、Western blot 法で解析する。また、各種トランスポーターの機能についても、アイソトープ標識薬剤(カルニチン, ジゴキシンなど)吸収・排出試験にて評価する。

③ OCTNs および OATPs により認識されるペプチドが惹起する細胞内シグナルの解析

OCTNs によって認識される細菌ペプチドがヒトの細胞内で、抗酸化ストレス作用を発揮することを研究分担者の藤谷らは明らかに

しているが、そのシグナル経路は全く不明である。本研究では細胞内シグナル経路の解析も行う。材料は培養ヒト腸管上皮細胞株を用いる。シグナル経路の解析にはリン酸化シグナル蛋白に対する抗体を用いた Western blot 解析で行う。

(2) Paneth 細胞に代表されるエフェクター細胞による抗菌物質の産生・分泌機構の解析
①炎症性腸疾患の小腸および大腸上皮におけるエフェクター分子遺伝子発現量の解析
上記1と同様の方法で得た小腸大腸単離陰窩を用いて、エフェクター分子である a-defensin, b-defensin 遺伝子の発現を定量 RT-PCR 法で定量し比較する。蛋白量については、これまでの研究で作成した recombinant HD-5,6, およびこれまで作成した hBD1-3 の cDNA を用いて今後作成する recombinant hBD-1,2,3 蛋白を標品として特異抗体を作成し、これを用いて EIA, Western blot で解析する。これまでの検討でクローン病小腸においては、HD5, HD6 の活性の低下が明らかになっているが、この原因としての遺伝発現の程度については不明な点もある。この点について更に材料を増加し、解析を継続する。

②IL-10KO マウスにおけるエフェクター分子遺伝子発現量の解析
これまでの解析で自然発症 IBD モデル動物である IL-10 knockout mouse においては、生後早期より a-defensin の発現低下がみられる。この結果は、ヒトの炎症性腸疾患の発症の経過に極めて類似している。この結果を基に、proinflammatory cytokine の量と a-defensin の mRNA 量を比較検討する。

(3) 抗菌物質の産生・分泌を促進・抑制する調節機構の解析

①活性型抗菌ペプチドの炎症性腸疾患モデルにおける治療効果の検討
炎症性腸疾患モデル動物(DSS 腸炎など)を用いて活性型 HD-5, HD-6 を経口的あるいは経腹腔的に投与し抗炎症作用について検討する。

②a-defensin, b-defensin の誘導活性物質の探索
ヒト上皮細胞株を用いイソロイシンやグルタミン酸などのアミノ酸, 脂肪酸などの GPCR リガンドについて, a-defensin, b-defensin の発現誘導を検討する。

4. 研究成果

(1) 腸管上皮の微生物認識機構

炎症性腸疾患患者から採取した組織を用い、OCTN2 蛋白発現を western blots にて検討した結果、活動期の患者では発現が増加していたことが明らかとなった。すなわち、本トランスポーターは腸管炎症によって機能を

変化させることが示唆された。また、Bacillus subtilis 菌由来ペプチド Competence and sporulation factor が OCTN2 を介して腸管上皮細胞に取り込まれ、p38MAPK や Akt シグナル系を活性化することを明らかにした。この研究成果のうち後者については、H18, 19 年度科学研究費補助金基盤研究(C) 18590667 で得た成果と合わせて、Cell Host & Microbe (1; 299-308, 2007) および Inflammatory Bowel Disease (17(4):907-16, 2011)に公表した。

新規乳酸菌 SB8803 の作用を解析し、腸管保護活性を持つことを明らかにした。さらにマウス腸炎モデルにおける組織学的炎症を軽減し生存率を向上すること、腸炎発症に伴う炎症性サイトカインの過剰発現を抑制することを明らかにした。さらに本菌の培養上清を分離・精製し生理作用を検討した結果、この生理作用を仲介する菌由来の活性物質の同定に成功した。また、この活性物質が *in vitro* および *in vivo* の系において、細胞防御蛋白である Heat shock protein の誘導作用、酸化ストレスに対する腸管保護作用を有し、実験腸炎に対する治療効果を持つことを明らかにした(特願 2010-089469)。この成果の一部を Inflammatory Bowel Disease (in press)に公表した。

(2) パネート細胞に代表されるエフェクター細胞による抗菌物質の産生・分泌機構

Human defensin 5(HD-5)の特異的抗血清を作成し、クローン病患者の陰窩における HD-5 の発現を検討した。その結果、通常では trypsin により pro HD-5 から mature HD-5 が形成されるのに対し、本疾患患者の HD-5 は trypsin により分解されてしまうことが明らかとなった。また、HD-5 の構造異常の検出頻度を調べ、およそ半数のクローン病患者において、この異常が認められることが分かった。HD-5 の構造異常が認められない患者においても高頻度に HD-5 蛋白の発現低下が認められることから、クローン病患者における自然免疫異常に、HD-5 の構造異常が関与すると考えられた。この成果の一部を Biochem Biophys Res Commun (358: 349-355, 2007)に公表した。

経口投与で消化管内において trypsin 抵抗性の殺菌活性を有する recombinant HD5 を作成した。これを正常マウスに投与し、その腸管洗浄液を解析した結果、recombinant HD5 は大腸内に到達していることが明らかになった。さらに致死量の DSS を投与したマウスに recombinant HD5 を経口投与した結果、生存期間の延長を認めた。以上から、recombinant HD5 は、腸炎に治療効果を示すことが示唆された。

また、Human defensin 5 (HD5)は、腸管上皮細胞に IL-8 を誘導することが明らかになった。一方、HD5 の前駆体である pro-HD5 には IL-8 誘導作用は無く、サルモネラ菌や病原大

腸菌に対する抗菌活性も弱いことが明らかになった。すなわち、HD5 の効果発現には蛋白分解酵素(trypsin)による成熟化が必要であると考えられた。また、各種腸炎モデルにおいて、HD5 の投与が炎症抑制効果を発揮することや、致死性の腸炎モデルにおいて延命効果を示すことを明らかにしたこの成果の一部を *Journal of Innate Immunity* (2:66-76, 2010) に公表した。

(3) 抗菌物質の産生・分泌を促進・抑制する調節機構

腸管上皮細胞において必須アミノ酸であるイソロイシンはある一定の濃度で、IL-1 α で誘導される HBD2 の産生誘導を MAPK 経路の活性化により増強する作用を有していること、この活性は G protein の特異的抑制剤で消去されることから GPCR を介している可能性が高いことが示された。この成果の一部を *北海道医学雑誌* (85:115-122, 2010) に公表した。

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 46 件)

1. Ueno N, Fujiya M, Segawa S, Nata T, Moriichi K, Tanabe H, Mizukami Y, Kobayashi N, Ito K, Kohgo Y. Heat-killed body of *Lactobacillus brevis* SBC8803 ameliorates intestinal injury in a murine model of colitis by enhancing the intestinal barrier function. *Inflammatory Bowel Diseases* (in press)
2. Fujiya M, Inaba Y, Musch MW, Hu S, Kohgo Y, Chang EB. Cytokine Regulation of OCTN2 Expression and Activity in Small and Large Intestine. *Inflammatory Bowel Diseases* 17(4):907-16, 2011.
3. Sawada K, Ikuta K, Itabashi K, Suzuki Y, Mizukami Y, Fujiya M, Kubo K, Tamura Y, Torimoto Y, Kohgo Y. An unusual elevated lesion of the esophagus. *Gut* 60(4):441, 2011.
4. Inaba Y, Ashida T, Ito T, Ishikawa C, Tanabe H, Maemoto A, Watari J, Ayabe T, Mizukami Y, Fujiya M, Kohgo Y. The expression of the anti-microbial peptide α -defensin/cryptidins in intestinal crypts decreases at the initial phase of intestinal inflammation in a model of inflammatory bowel disease, IL-10 deficient mice. *Inflammatory Bowel Diseases* 16(9):1488-95, 2010.
5. Fujiya M, Kohgo Y. Novel perspectives in probiotic treatment: The efficacy and unveiled mechanisms of the physiological functions. *Clin J Gastroenterol* 3:117-127, 2010. (Review)
6. Ishikawa C, Tanabe H, Maemoto A, Ito T, Watari J, Kono T, Fujiya M, Ashida T, Ayabe T, Kohgo Y. Precursor Processing of Human Defensin-5 Is Essential to the Multiple Functions in vitro and in vivo. *J Innate Immunity* 2:66-76, 2010.
7. Ishikawa C, Maemoto A, Fujiya M, Ashida T, Kohgo Y (3, 7, 8, 10 番目). Precursor Processing of Human Defensin-5 Is Essential to the Multiple Functions in vitro and in vivo. *J Innate Immunity*, 2:66-76, 2010.(査読あり)
8. 金野陽高. 必須アミノ酸 isoleucine による human β defensin 2 誘導に関する研究. *北海道医学雑誌* 85:115-122, 2010.
9. A Jak2 inhibitor, AG490, reverses lipin-1 suppression by TNF-alpha in 3T3-L1 adipocytes. Tsuchiya Y, Kohgo Y, Okumura T (9 番目). *Biochem Biophys Res Commun*. 2009 1;382(2):348-52. (査読あり)
10. Functional role of metaplastic paneth cell defensins in *Helicobacter pylori*-infected stomach. Tanabe H, Maemoto A, Fujiya M, Ashida T, Kohgo Y (4, 5, 7, 9 番目). *Helicobacter*. 2008 Oct;13(5):370-9. (査読あり)
11. Disruption of the association of 73 kDa heat shock cognate protein with transporters associated with antigen processing (TAP) decreases TAP-dependent translocation of antigenic peptides into the endoplasmic reticulum. Kamiguchi K, Kohgo Y, Sato N (8 番目). *Microbiol Immunol*. 2008 Feb;52(2):94-106. (査読あり)
12. Translational Inhibition of Colonic Epithelial Heat Shock Proteins by IFN- γ and TNF- α in Intestinal Inflammation. Hu S, Fujiya M, Chang EB (4 番目). *Gastroenterology* 133 (6); 1893-1904, 2007. (査読あり)
13. The *Bacillus subtilis* quorum-sensing molecule CSF contributes to intestinal homeostasis via OCTN2, a host cell membrane transporter. Fujiya M, Kohgo Y, Chang EB (1, 6 番目). *Cell Host Microbe*. 2007;1(4):299-308. (査読あり)
14. A diacylglycerol kinase inhibitor, R59022, stimulates glucose transport through a MKK3/6-p38 signaling pathway in skeletal muscle cells. Takahashi N, Kohgo Y, Okumura T (5 番目). *Biochem Biophys Res Commun*. 2007 Aug 17;360(1):244-50. (査読あり)
15. Psoriasiform and pustular eruption induced

by infliximab. J Dermatol. 2007 Jul;34(7):468-72. Takahashi H, Ashida T, Kohgo Y, Iizuka H (4, 5 番目).

16. Denatured human alpha-defensin attenuates the bactericidal activity and the stability against enzymatic digestion. Tanabe H, Maemoto A, Ashida T, Kohgo Y(3, 11, 12 番目). Biochem Biophys Res Commun. 2007 Jun 22;358(1):349-55. (査読あり)

[学会発表] (計 20 件)

1. Ueno N, Fujiya M, Kohgo Y. Heat-Killed Body of Lactobacillus brevis SBC8803 Contributes to Maintain Intestinal Homeostasis and Improve Intestinal Injury in a Murine Model of Colitis. US-Japan GI Executive meeting 2010.06.18. Tokyo
2. Okamoto K, Fujiya M, Nata T, Ueno N, Inaba Y, Ishikawa C, Ito T, Moriichi K, Tanabe H, Mizukami Y, Chang EB, Kohgo Y. Competence and Sporulation Factor Derived From Bacillus Subtilis Improves Epithelial Cell Injury in Intestinal Inflammation via Immunomodulation and Cytoprotection. 2010.05.05 New Orleans.
3. Ueno N, Fujiya M, Segawa S, Nata T, Inaba Y, Moriichi K, Tanabe H, Mizukami Y, Kobayashi N, Ito K, Kohgo Y. Heat-Killed Body of Lactobacillus brevis SBC8803 Contributes to Maintain Intestinal Homeostasis and Improve Intestinal Injury in a Murine Model of Colitis. DDW 2010 (AGA) 2010.05.04 New Orleans.
4. Segawa S, Fujiya M, Ueno N, Kobayashi N, Ito K, Kohgo Y. Lactobacillus Brevis SBC8803 Culture Supernatant Induces Cytoprotective Small Heat Shock Protein HSP27 in Human Intestinal Epithelial CaCo2/Bbe Cells by activating the p38 MAPK Pathway and Alleviates DSS-Induced Acute Colitis in C57BL/6 Mice. DDW 2010 (AGA) 2010.05.04 New Orleans.
5. Ueno N, Fujiya M, Kohgo Y. Heat-killed Lactobacillus brevis SBC8803 improves intestinal injury in a murine model of colitis by protecting the intestinal epithelia and regulating pro-inflammatory cytokines. 2nd International Forum (Japanese Society of Gastroenterology) 2010.04.23. Niigata.
6. Fujiya M, Ueno N, Segawa S, Nata T, Moriichi K, Tanabe H, Mizukami Y, Kobayashi N, Ito K, Kohgo Y. Heat killed Lactobacillus brevis SBC8803 improves intestinal injury in a murine model of colitis via the enhancement of the intestinal barrier function and the down-regulation of

pro-inflammatory cytokines. The 4th Korea-Japan Inflammatory Bowel Disease Symposium 2010.01.23. Tokyo.

7. Fujiya M, Kohgo Y. Novel organic cation transporter 2 (OCTN2) transports probiotics-produced peptides and modulates intestinal homeostasis. 2007 US-Japan GI liver meeting. 2007.06.22 Kyoto.

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

名称: 腸管保護剤
発明者: 高後 裕, 藤谷幹浩, 上野伸展, 瀬川修一, 小林直之
権利者: 国立大学法人旭川医科大学, サッポロビール株式会社
種類: 特許権
番号: PCT/JP2011/057689
出願年月日: 2011 年 3 月 28 日
国内外の別: 国際

○取得状況 (計 1 件)

発明者: 高後 裕, 藤谷幹浩, 上野伸展, 瀬川修一, 小林直之
権利者: 国立大学法人旭川医科大学, サッポロビール株式会社
種類: 特許権
番号: 特開 2010-083881
取得年月日: 2010 年 4 月 15 日
国内外の別: 国内

6. 研究組織

(1)研究代表者

高後 裕 (KOHGO YUTAKA)

旭川医科大学医学部・教授

研究者番号: 10133183

(2)研究分担者

蘆田 知史 (ASHIDA TOSHIFUMI)

旭川医科大学医学部・客員教授

研究者番号: 50261409

藤谷 幹浩 (FUJIYA MIKIHIRO)

旭川医科大学医学部・准教授

研究者番号: 80322915

大竹 孝明 (OHTAKE TAKAAKI)

旭川医科大学医学部・講師

研究者番号: 10359490

前本 篤男 (MAEMOTO ATSUO)

旭川医科大学医学部・客員准教授

研究者番号: 40400113