

令和 4 年 6 月 19 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K08364

研究課題名(和文)炎症性腸疾患発症におけるミオシン軽鎖キナーゼの役割

研究課題名(英文) Study of the control mechanism of myosin light chain kinase aimed at elucidating the pathogenesis of IBD

研究代表者

齊藤 詠子 (Saito, Eiko)

東京医科歯科大学・東京医科歯科大学病院・助教

研究者番号：00406456

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)：本研究は申請者がこれまで着目してきた「腸管上皮のTNFR2発現亢進とミオシン軽鎖キナーゼの活性化による腸管上皮のバリア機能の障害が腸炎炎症の持続に関与する」という概念や申請者ら独自の知見を基盤として、本研究ではTNFR2とそのリガンドである膜型TNFの複合体の解析を多面的に行うとともに、膜型TNF発現を制御するTNF変異株を見出すことが出来、炎症性腸疾患の病態解明や新規治療法開発の基盤に繋げることが出来ると期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

免疫細胞と腸管上皮細胞のクロストーク、すなわちTNFを基点としたTNFR2/ミオシン軽鎖キナーゼ/腸管上皮のバリア機能障害による炎症の持続のメカニズム解明は、炎症性腸疾患のみならず自己免疫疾患全般における新規治療法へ向けた理論、技術基盤の創出に発展するものと期待される。

研究成果の概要(英文)：The barrier dysfunction of the intestinal epithelium, which is caused by upregulation of TNFR2 and activation of myosin light chain kinase in epithelial cells, is involved in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. In this study, we analyzed the membrane-type TNF complex and also found a TNF mutant strain that regulates the expression of membrane-type TNF. Based on our study, it will be a new understanding of the pathophysiology of inflammatory bowel disease and the development of new treatments.

研究分野：消化器内科

キーワード：炎症性腸疾患

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

クローン病と潰瘍性大腸炎を代表とする炎症性腸疾患は、再燃と寛解を繰り返す慢性の腸管炎症である。生物学的製剤の登場によりその治療は大きく進歩したが、未だ内科的治療抵抗例が存在し、炎症性腸疾患のさらなる病態解明が必要である。腸管粘膜は食餌抗原や腸内微生物などの異物に常に暴露されているが、粘膜面を覆う一層の腸上皮細胞による物理的なバリア機能や、過剰な炎症を抑制する粘膜免疫機構により腸管恒常性が維持されており、それらの機能不全により炎症性腸疾患が発症すると考えられている。

申請者らは、腸管上皮細胞と腸管粘膜免疫担当細胞のクロストークの視点から腸管恒常性維持機構とその破綻のメカニズムを明らかにすることにより、炎症性腸疾患の病態解明・新規治療法開発を行ってきた。すなわち、マウス大腸上皮由来細胞株において、炎症刺激により Tumor necrosis factor receptor 2 (TNFR2) の発現が亢進することでミオシン軽鎖キナーゼが活性化すること、ミオシン軽鎖キナーゼの発現亢進に伴い腸間上皮のバリア機能が障害されることを認めてきた。TNF/TNFR2/ミオシン軽鎖キナーゼの詳細な制御機構を明らかにすることにより、腸炎持続のメカニズムが解明と炎症性腸疾患の新規治療法開発の一助になると考え、本研究を開始した。

2. 研究の目的

TNF/TNFR2/ミオシン軽鎖キナーゼの制御機構を基盤とした、腸間上皮のバリア機能障害が慢性化し腸管炎症持続のメカニズムを追求することで、炎症性腸疾患の病態解明を行うことを目的とする。

3. 研究の方法

1) *in vivo* では、デキストラン硫酸ナトリウム(DSS)を5日間投与することで誘導される大腸炎モデル、及び野生型マウスの脾臓から TCR beta+CD4+CD44-CD62L+のナイーブT細胞を分離し Rag2 遺伝子欠損マウスに移入することで発症するナイーブT細胞移入腸炎モデルを用いた。

2) *in vitro* では、RAW264細胞のほか、野生型マウスの骨髄を CMG14-12細胞の培養上清を10%含有した培地で培養することで、骨髄由来マクロファージへ分化誘導し実験に使用した。TNFの誘導は Lipopolysaccharide 刺激で行い、フローサイトメトリーや共焦点顕微鏡・ウエスタンブロット・ELISA等で表現系の解析を行った。

3) RAW264細胞を用いて、shRNA発現レンチウイルスによる遺伝子ノックダウン、エレクトロポレーションにより Cas9タンパク及びsgRNAを導入することで遺伝子ノックアウト細胞株の作成をおこなった。また、レンチウイルスを用いた遺伝子強制発現系を構築するとともに、Inverse PCR法を用いてレンチウイルスベクターへ変異を導入した。

4. 研究成果

1) DSS腸炎では大腸粘膜でF4/80陽性細胞の増加と、RT-qPCRによる大腸の遺伝子発現解析でTNF等の炎症性サイトカインの増加を確認した。その上で蛍光免疫染色による腸管上皮細胞の解析を行った。

2) ナイーブT細胞移入腸炎モデルではT細胞移入後4週以降に慢性腸炎の発症を確認し経時的に腸管上皮細胞及び免疫細胞の解析を行った。

3) 申請者らは、シェダーゼ阻害に加えてエンドサイトーシスを阻害することによりTNFの発現が亢進すること方法を見出してきた。さらに発展させ同条件下で膜型TNFの効率的な免疫沈降の条件を検討し、ウエスタンブロットでTNF複合体の解析を行った。

4) 骨髄由来マクロファージ及びRAW264よりTNF複合体の免疫沈降を行い、質量分析計での解析も行った。その結果、TNF複合体中にTNFR2を同定するとともに、他にも多数の分子を同定した。

5) 膜型TNFの制御因子を検索するためにsiRNAやレンチウイルスshRNAを用いて候補遺伝子の探索を行い継続している。

6) RAW264細胞へCRISPR-Cas9システムを用いてTNF欠損細胞株を作成し、同細胞株にレンチウイルスベクターを用いてTNF強制系を構築した。あわせて様々な変異をもったTNF強制発現細

胞株も樹立し発現解析を行い、膜型 TNF の発現が低下する変異、培養上清の TNF が増加する変異を見出した。

7) 変異 TNF 発現細胞株を用いて免疫沈降で TNF 複合体を質量分析計で測定し、変異の有無による TNF 複合体の差異について検討中である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計27件（うち査読付論文 21件 / うち国際共著 3件 / うちオープンアクセス 13件）

1. 著者名 Kento Takenaka, Toshimitsu Fujii, Ami Kawamoto, Kohei Suzuki, Hiromichi Shimizu, Chiaki Maeyashiki, Osamu Yamaji, Maiko Motobayashi, Akira Igarashi, Ryoichi Hanazawa, Shuji Hibiya, Masakazu Nagahori, Eiko Saito, Ryuichi Okamoto, Kazuo Ohtsuka, Mamoru Watanabe	4. 巻 7
2. 論文標題 Deep neural network for video colonoscopy of ulcerative colitis: a cross-sectional study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Lancet Gastroenterol Hepatol	6. 最初と最後の頁 230-237
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/S2468-1253(21)00372-1.	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 大塚 和朗, 竹中 健人, 齊藤 詠子, 日比谷 秀爾, 河本 亜美, 森川 亮, 藤井 俊光, 清水 寛路, 長堀 正和, 岡本 隆一	4. 巻 57
2. 論文標題 【炎症性腸疾患の粘膜治癒を再考する】Crohn病における小腸粘膜治癒評価の意義 パルーン内視鏡の立場から	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 胃と腸	6. 最初と最後の頁 173-181
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11477/mf.1403202659	査読の有無 無
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 Yusuke Yasutomi, Asako Chiba, Keiichi Haga, Goh Murayama, Ayako Makiyama, Taiga Kuga, Mamoru Watanabe, Ryuichi Okamoto, Akihito Nagahara, Takashi Nagaishi, Saichiko Miyake.	4. 巻 13
2. 論文標題 Activated mucosal-associated invariant T cells have a pathogenic role in a murine model of inflammatory bowel disease.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology.	6. 最初と最後の頁 81-93
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jcmgh.2021.08.018.	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 Hiroki Matsuda, Yoichi Nibe-Shirakihara, Akiko Tamura, Emi Aonuma, Satoko Arakawa, Kana Otsubo, Yasuhiro Nemoto, Takashi Nagaishi, Kiichiro Tsuchiya, Shigeomi Shimizu, Averil Ma, Mamoru Watanabe, Motohiro Uo, Ryuichi Okamoto, Shigeru Oshima.	4. 巻 592
2. 論文標題 Nickel particles are present in Crohn's disease tissue and exacerbate intestinal inflammation in IBD susceptible mice.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications.	6. 最初と最後の頁 74-80
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2021.12.111.	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 Takashi Nagaishi, Taro Watabe, Kunihiro Kotake, Toshihiko Kumazawa, Tomomi Aida, Kohichi Tanaka, Ryuichi Ono, Fumitoshi Ishino, Takako Usami, Takamasa Miura, Satomi Hirakata, Hiroko Kawasaki, Naoya Tsugawa, Daiki Yamada, Kazuhiro Hirayama, Ryuichi Okamoto, Mamoru Watanabe, Richard S. Blumberg, Takahiro Adachi.	4. 巻 71
2. 論文標題 Immunoglobulin A-specific deficiency induces spontaneous inflammation specifically in the ileum.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Gut.	6. 最初と最後の頁 487-496
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/gutjnl-2020-322873.	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 永石宇司.	4. 巻 24
2. 論文標題 腸内細菌叢に対するIgAの重要性.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 日本臨床腸内微生物学会誌.	6. 最初と最後の頁 19-20
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Shu Kato, Hiromichi Shimizu, Shohei Tomii, Hitoshi Uchida, Ami Kawamoto, Shuji Hibiya, Maiko Motobayashi, Kento Takenaka, Toshimitsu Fujii, Eiko Saito, Masakazu Nagahori, Kazuo Ohtsuka, Mariko Negi, Takumi Akashi, Takatoshi Matsuyama, Yusuke Kinugasa & Mamoru Watanabe	4. 巻 14
2. 論文標題 Substantial Epstein-Barr virus reactivation in a case of severe refractory ulcerative colitis: a possible role in exacerbation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 584-588
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12328-020-01319-w	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 Kento Takenaka, Ami Kawamoto, Shuji Hibiya, Kohei Suzuki, Toshimitsu Fujii, Maiko Motobayashi, Hiromichi Shimizu, Masakazu Nagahori, Eiko Saito, Ryuichi Okamoto, Mamoru Watanabe, Kazuo Ohtsuka	4. 巻 54
2. 論文標題 Higher concentrations of cytokine blockers are needed to obtain small bowel mucosal healing during maintenance therapy in Crohn's disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Aliment Pharmacol Ther	6. 最初と最後の頁 1052-1060
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/apt.16551	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 Hiromichi Shimizu, Toshimitsu Fujii, Kenji Kinoshita, Ami Kawamoto, Shuji Hibiya, Kento Takenaka, Eiko Saito, Masakazu Nagahori, Kazuo Ohtsuka, Mamoru Watanabe, Ryuichi Okamoto	4. 巻 21
2. 論文標題 Intravenous tacrolimus is a superior induction therapy for acute severe ulcerative colitis compared to oral tacrolimus	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Gastroenterol	6. 最初と最後の頁 494
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12876-021-02043-6.	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 大塚 和朗, 竹中 健人, 日比谷 秀爾, 河本 亜美, 斎藤 詠子, 藤井 俊光, 長堀 正和, 清水 寛路, 岡本 隆一	4. 巻 33
2. 論文標題 【最新の内視鏡を使いこなす】最新のスコープを使いこなす 小腸内視鏡 小腸内視鏡 オリンパス社内 視鏡	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 消化器内視鏡	6. 最初と最後の頁 1283-1287
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 大塚 和朗, 竹中 健人, 日比谷 秀爾, 河本 亜美, 齋藤 詠子, 藤井 俊光, 長堀 正和, 岡本 隆一	4. 巻 33
2. 論文標題 【エキスパートに学ぶ、安全で楽な外来内視鏡】外来内視鏡診療への展開 外来における小腸のバルーン内視鏡検査	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 消化器内視鏡	6. 最初と最後の頁 1041-1046
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Takehito Asakawa, Michio Onizawa, Chikako Saito, Rie Hikichi, Daiki Yamada, Ai Minamidate, Tomoaki Mochimaru, Shun-ichiro Asahara, Yoshiaki Kido, Shigeru Oshima, Takashi Nagaishi, Kiichiro Tsuchiya, Hiromasa Ohira, Ryuichi Okamoto, Mamoru Watanabe.	4. 巻 56
2. 論文標題 Oral administration of D-serine prevents the onset and progression of colitis in mice.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology.	6. 最初と最後の頁 732-745
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-021-01792-1.	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 -

1. 著者名 Ai Minamidate, Michio Onizawa, Chikako Saito, Rie Hikichi, Tomoaki Mochimaru, Mai Murakami, Chiharu Sakuma, Takehito Asakawa, Yuichi Hiraoka, Shigeru Oshima, Takashi Nagaishi, Kiichiro Tsuchiya, Hiromasa Ohira, Ryuichi Okamoto, Mamoru Watanabe.	4. 巻 27
2. 論文標題 A potent endocytosis inhibitor Ikarugamycin up-regulates TNF production.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochemistry and Biophysics Reports.	6. 最初と最後の頁 101065
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrep.2021.101065.	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 安達貴弘, 永石宇司	4. 巻 5
2. 論文標題 免疫グロブリンAの欠損により回腸特異的な炎症が自然発症する.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 消化器学サイエンス.	6. 最初と最後の頁 230-232
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 齊藤 詠子	4. 巻 春季増刊
2. 論文標題 【病態別 栄養療法まるわかりガイド 病態生理・診断・治療・食事療法・栄養指導のポイント】(第1章) 病態生理・診断・治療の基本 クローン病	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nutrition Care	6. 最初と最後の頁 70-77
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Shuji Hibiya, Yusuke Matsuyama, Toshimitsu Fujii, Chiaki Maeyashiki, Eiko Saito, Kimiko Ito, Hiromichi Shimizu, Ami Kawamoto, Maiko Motobayashi, Kento Takenaka, Masakazu Nagahori, Masayuki Kurosaki, Tsunehito Yauchi, Kazuo Ohtsuka, Takeo Fujiwara, Ryuichi Okamoto, Mamoru Watanabe	4. 巻 53
2. 論文標題 5-aminosalicylate-intolerant patients are at increased risk of colectomy for ulcerative colitis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Aliment Pharmacol Ther	6. 最初と最後の頁 103-113
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/apt.16120.	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 Hiromichi Shimizu, Toshimitsu Fujii, Shuji Hibiya, Maiko Motobayashi, Kohei Suzuki, Kento Takenaka, Eiko Saito, Masakazu Nagahori, Kazuo Ohtsuka, Mamoru Watanabe	4. 巻 19
2. 論文標題 Rapid prediction of 1-year efficacy of tofacitinib for treating refractory ulcerative colitis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Intest Res	6. 最初と最後の頁 115-118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5217/ir.2020.00030.	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 Ryo Morikawa, Yasuhiro Nemoto, Yuki Yonemoto, Shohei Tanaka, Yuria Takei, Shigeru Oshima, Takashi Nagaishi, Kiichiro Tsuchiya, Kengo Nozaki, Tomohiro Mizutani, Tetsuya Nakamura, Mamoru Watanabe, Ryuichi Okamoto.	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 Cell Mol Gastroenterol Hepatol.	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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Emi Aonuma, Akiko Tamura, Hiroki Matsuda, Takehito Asakawa, Yuriko Sakamaki, Kana Otsubo, Yoichi Nibe, Michio Onizawa, Yasuhiro Nemoto, Takashi Nagaishi, Kiichiro Tsuchiya, Tetsuya Nakamura, Motohiro Uo, Mamoru Watanabe, Ryuichi Okamoto, Shigeru Oshima.	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 2020年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun.	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 Naoya Tsugawa, Daiki Yamada, Taro Watabe, Michio Onizawa, Shuang Wang, Yasuhiro Nemoto, Shigeru Oshima, Takeshi Tsubata, Takahiro Adachi, Yohei Kawano, Mamoru Watanabe, Richard S. Blumberg, Ryuichi Okamoto, Takashi Nagaishi.	4. 巻 535
2. 論文標題 CEACAM1 specifically suppresses B cell receptor signaling-mediated activation..	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun.	6. 最初と最後の頁 99-105
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.11.126.	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 Kana Otsubo, Chiaki Maeyashiki, Yoichi Nibe, Akiko Tamura, Emi Aonuma, Hiroki Matsuda, Masanori Kobayashi, Michio Onizawa, Yasuhiro Nemoto, Takashi Nagaishi, Ryuichi Okamoto, Kiichiro Tsuchiya, Tetsuya Nakamura, Satoru Torii, Eisuke Itakura, Mamoru Watanabe, Shigeru Oshima.	4. 巻 594
2. 論文標題 Receptor-interacting protein kinase 3 (RIPK3) inhibits autophagic flux during necroptosis in intestinal epithelial cells.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 FEBS Lett.	6. 最初と最後の頁 1586-1595
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/1873-3468.13748.	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 Kento Takenaka, Kazuo Ohtsuka, Toshimitsu Fujii, Mariko Negi, Kohei Suzuki, Hiromichi Shimizu, Shiori Oshima, Shintaro Akiyama, Maiko Motobayashi, Masakazu Nagahori, Eiko Saito, Katsuyoshi Matsuoka, Mamoru Watanabe	4. 巻 Epub ahead of print
2. 論文標題 Development and validation of a deep neural network for accurate evaluation of endoscopic images from patients with ulcerative colitis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Gastroenterology	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) 10.1053/j.gastro.2020.02.012.	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 Takei Yuria, Nemoto Yasuhiro, Morikawa Ryo, Tanaka Shohei, Oshima Shigeru, Nagaishi Takashi, Okamoto Ryuichi, Tsuchiya Kiichiro, Nakamura Tetsuya, Watanabe Mamoru	4. 巻 523
2. 論文標題 CD8 ⁺ 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 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 328-335
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tanaka Shohei, Nemoto Yasuhiro, Takei Yuria, Morikawa Ryo, Oshima Shigeru, Nagaishi Takashi, Okamoto Ryuichi, Tsuchiya Kiichiro, Nakamura Tetsuya, Stutte Susanne, Watanabe Mamoru	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 Biochemical and Biophysical Research Communications	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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 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.	4. 巻 12
2. 論文標題 Indolent T cell lymphoproliferative disorder with villous atrophy in small intestine diagnosed by single-balloon enteroscopy.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clin J Gastroenterol.	6. 最初と最後の頁 434-440
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12328-019-00971-1.	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 -

1. 著者名 Kento Takenaka, Toshimitsu Fujii, Kohei Suzuki, Hiromichi Shimizu, Maiko Motobayashi, Shuji Hibiya, Eiko Saito, Masakazu Nagahori, Mamoru Watanabe, Kazuo Ohtsuka	4. 巻 18
2. 論文標題 Small bowel healing detected by endoscopy in patients with Crohn's disease after treatment with antibodies against tumor necrosis factor.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Gastroenterol Hepatol.	6. 最初と最後の頁 1545-1552
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cgh.2019.08.024.	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 Shinji Okabayashi, Taku Kobayashi, Eiko Saito, Takahiko Toyonaga, Ryo Ozaki, Shintaro Sagami, Masaru Nakano, Junichi Tanaka, Keiji Yagisawa, Satoshi Kuronuma, Osamu Takeuchi, Toshifumi Hibi	4. 巻 17
2. 論文標題 Individualized treatment based on CYP3A5 single-nucleotide polymorphisms with tacrolimus in ulcerative colitis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Intest Res.	6. 最初と最後の頁 218-226
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5217/ir.2018.00117	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31件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 16件)

1. 発表者名 齊藤詠子、藤井俊光、岡本隆一
2. 発表標題 潰瘍性大腸炎に対するベドリズマブの中長期有効性と安全性について
3. 学会等名 第12回日本炎症性腸疾患学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 浜村 亮輔, 藤原 俊, 河本 亜美, 本林 麻衣子, 日比谷 秀爾, 竹中 健人, 清水 寛路, 藤井 俊光, 齊藤 詠子, 長堀 正和, 大塚 和朗, 岡本 隆一
2. 発表標題 広汎な胃潰瘍を呈した不全型ベーチェット病の1例
3. 学会等名 第366回日本消化器病学会関東支部例会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 齊藤詠子、藤井俊光、岡本隆一
2. 発表標題 潰瘍性大腸炎(UC)に対するトファシチニブ(TOF)・ベドリズムブ(VDZ)・ウステキヌマブ(UST)の実臨床データについて.
3. 学会等名 第107回日本消化器病学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Daiki Yamada, Takahiro Adachi, Richard S. Blumberg, Ryuichi Okamoto, Takashi Nagaishi.
2. 発表標題 The Lack of IgA spontaneously induces the inflammation only in the ileum.
3. 学会等名 The 50th Annual meeting of Japanese Society of Immunology 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Daiki Yamada, Takashi Nagaishi, Eiko Saito, Masayoshi Fukuda, Ayako Arai, Ryuichi Okamoto.
2. 発表標題 A case of indolent T cell lymphoproliferative disorder of gastrointestinal tract with CCR4+ T cell infiltration.
3. 学会等名 The 80th Annual meeting of Japanese Cancer Association 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takashi Nagaishi, Naoya Tsugawa, Daiki Yamada, Mamoru Watanabe, Richard S. Blumberg, Ryuichi Okamoto.
2. 発表標題 BCR signaling-mediated activation in lymphoid tissues is regulated by the long isoform of CEACAM1.
3. 学会等名 Annual meeting of American Gastroenterology Association, Digestive Disease Week (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 永石宇司.
2. 発表標題 腸内細菌叢に対するIgAの重要性.
3. 学会等名 第24回日本臨床腸内微生物学会総会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takashi Nagaishi.
2. 発表標題 BCR-mediated activation in lymphoid tissues is regulated by Ceacam1.
3. 学会等名 SMI Virtual Poster Hall (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 五月女 浩子, 河本 亜美, 小金井 一隆, 富井 翔平, 竹中 健人, 日比谷 秀爾, 清水 寛路, 伊藤 剛, 水谷 知裕, 油井 史郎, 根本 泰宏, 藤井 俊光, 齊藤 詠子, 永石 宇司, 長堀 正和, 大塚 和朗, 岡本 隆一
2. 発表標題 回腸に多発潰瘍を伴い診断に苦慮した腸管子宮内膜症の一例
3. 学会等名 第363回日本消化器病学会関東支部例会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 竹中 健人, 大塚 和朗, 鈴木 康平, 日比谷 秀爾, 河本 亜美, 清水 寛路, 本林 麻衣子, 福田 将義, 藤井 俊光, 齊藤 詠子, 長堀 正和, 土屋 輝一郎, 渡辺 守, 岡本 隆一
2. 発表標題 小腸難治性疾患の診断と治療の新知見 クローン病のパルーン内視鏡による小腸粘膜治癒評価
3. 学会等名 第58回日本小腸学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高橋 慶子, 竹中 健人, 三好 正人, 清水 寛路, 本林 麻衣子, 齊藤 詠子, 藤井 俊光, 長堀 正和, 大塚 和朗, 岡本 隆一
2. 発表標題 下部消化管内視鏡検査にてクローン病様所見を認めたスキルス胃癌の1例
3. 学会等名 第663回日本内科学会関東地方会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 藤井 俊光, 日比谷 秀爾, 前屋舗 千明, 齊藤 詠子, 竹中 健人, 清水 寛路, 長堀 正和, 大塚 和朗, 黒崎 雅之, 矢内 常人, 泉 並木, 渡辺 守
2. 発表標題 5ASA不耐は潰瘍性大腸炎において予後不良である
3. 学会等名 第106回日本消化器病学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 齊藤 詠子, 清水 寛路, 渡辺 守
2. 発表標題 IBDの最新治療新規薬剤登場により何が変わったか 潰瘍性大腸炎に対するベドリズムブ及びトファシチニブの実臨床における治療成績について
3. 学会等名 第106回日本消化器病学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 河崎 翔, 清水 寛路, 日比谷 秀爾, 本林 麻衣子, 竹中 健人, 油井 史郎, 根本 泰宏, 齊藤 詠子, 藤井 俊光, 岡田 英理子, 大島 茂, 岡本 隆一, 土屋 輝一郎, 永石 宇司, 長堀 正和, 大塚 和朗, 朝比奈 靖浩, 松山 貴俊, 加藤 恒平, 渡辺 守
2. 発表標題 抗TNF 製剤治療が有効であった潰瘍性大腸炎術後に発症した壊疽性膿皮症の一例
3. 学会等名 第359回日本消化器病学会関東支部例会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takashi Nagaishi, Naoya Tsugawa, Daiki Yamada, Yudai Kojima, Michio Onizawa, Taro Watabe, Richard S. Blumberg, Mamoru Watanabe.
2. 発表標題 BCR signaling in lymphoid tissues regulated by the long isoform of Ceacam1.
3. 学会等名 FOCIS 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山田大貴, 永石宇司, 津川直也, 小島裕大, 渡部太郎, 渡辺 守.
2. 発表標題 慢性大腸炎モデルにおけるAPLの発現解析.
3. 学会等名 第48回日本臨床免疫学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takashi Nagaishi, Daiki Yamada, Naoya Tsugawa, Taro Watabe, Eiko Saito, Masayoshi Fukuda, Ayako Arai, Kazuo Ohtsuka, Mamoru Watanabe.
2. 発表標題 A case of villous atrophy with CCR4+ T cell infiltration in the small intestine.
3. 学会等名 UEGW 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takashi Nagaishi, Naoya Tsugawa, Daiki Yamada, Taro Watabe, Michio Onizawa, Yudai Kojima, Richard S. Blumberg, Mamoru Watanabe.
2. 発表標題 BCR signaling in lymphoid tissues is regulated by the long isoform of Ceacam1.
3. 学会等名 MICS 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takashi Nagaishi, Naoya Tsugawa, Daiki Yamada, Taro Watabe, Michio Onizawa, Mamoru Watanabe.
2. 発表標題 B cell receptor signaling in lymphoid tissues may be regulated by CEACAM1.
3. 学会等名 European Crohn's and Colitis Organization 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 永石宇司、渡部太郎、渡辺 守.
2. 発表標題 IBDモデルにおける腸管二次リンパ組織の機能解析.
3. 学会等名 日本応用酵素協会「全身性炎症疾患の病因・病態に関する研究助成」 第9回研究発表会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takahiro Adachi, Taro Watabe, Takashi Nagaishi, Mamoru Watanabe, Hajime Karasuyama, Soichiro Yoshikawa.
2. 発表標題 IgA-deficiency causes spontaneous enteritis.
3. 学会等名 The 48th Annual meeting of Japanese Society of Immunology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Naoya Tsugawa, Takashi Nagaishi, Daiki Yamada, Yudai Kojima, Taro Watabe, Shuang Wang, Michio Onizawa, Takahiro Adachi, Mamoru Watanabe.
2. 発表標題 BCR signaling in the activated B cells may be regulated by the long isoform of Ceacam1.
3. 学会等名 The 48th Annual meeting of Japanese Society of Immunology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡本隆一、清水寛路、鈴木康平、高橋純一、川井麻央、平栗優衣、竹岡さや香、杉原ハヂィ優樹、永田紗矢香、竹中健人、齋藤詠子、福田将義、藤井俊光、長堀正和、油井史郎、土屋輝一郎、大塚和朗、渡辺 守
2. 発表標題 培養腸上皮幹細胞を用いた炎症性腸疾患に対する再生医療の開発.
3. 学会等名 厚生労働科学研究費 難治性疾患政策研究事業 「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」令和元年度 第1回総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Daiki Yamada, Takashi Nagaishi, Taro Watabe, Naoya Tsugawa, Yudai Kojima, Nisha Jose, Akinori Hosoya, Takahiro Adachi, Mamoru Watanabe.
2. 発表標題 Analysis of ileocecal immune response in an animal model of colitis.
3. 学会等名 International Congress of Mucosal Immunology 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takashi Nagaishi, Yudai Kojima, Taro Watabe, Naoya Tsugawa, Daiki Yamada, Nisha Jose, Akinori Hosoya, Masahiro Suzuki, Michio Onizawa, Mamoru Watanabe.
2. 発表標題 Analysis of APL expression in an animal model of chronic colitis.
3. 学会等名 Federation of Clinical Immunology Societies 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Daiki Yamada, Takashi Nagaishi, Yudai Kojima, Taro Watabe, Naoya Tsugawa, Nisha Jose, Akinori Hosoya, Masahiro Suzuki, Michio Onizawa, Mamoru Watanabe.
2. 発表標題 APL downregulation in an animal model of chronic colitis.
3. 学会等名 Asian Organization of Crohn ' s and Colitis 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kento Takenaka, Kazuo Ohtsuka, Toshimitsu Fujii, Kohei Suzuki, Hiromichi Shimizu, Maiko Motobayashi, Shuji Hibiya, Eiko Saito, Masakazu Nagahori, Mamoru Watanabe
2. 発表標題 Small bowel endoscopic healing of Crohn ' s disease treated with anti-TNF antibodies.
3. 学会等名 Asian Organization of Crohn ' s and Colitis 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Eiko Saito, Kohei Suzuki, Shuuji Hibiya, Maiko Motobayashi, Kento Takenaka, Nobukatsu Horita, Hiromichi Shimizu, Michio Onizawa, Toshimitsu Fujii, Masakazu Nagahori, Kazuo Ohtsuka, Mamoru Watanabe
2. 発表標題 The clinical efficacy of ustekinumab (UST) in patients with Crohn ' s disease (CD).
3. 学会等名 Asian Organization of Crohn ' s and Colitis 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山田大貴、永石宇司、津川直也、小島裕大、渡部太郎、鈴木雅博、鬼沢道夫、細谷明德、Jose, Nisha、渡辺 守。
2. 発表標題 慢性大腸炎モデルのT細胞におけるAPLの発現抑制。
3. 学会等名 第105回日本消化器病学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takashi Nagaiishi, Yudai Kojima, Daiki Yamada, Taro Watabe, Naoya Tsugawa, Nisha Jose, Michio Onizawa, Mamoru Watanabe.
2. 発表標題 APL expression is downregulated in an animal model of chronic colitis.
3. 学会等名 European Crohn's and Colitis Organization 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 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。
2. 発表標題 慢性大腸炎モデルにおけるAPL発現の解析。
3. 学会等名 第15回日本消化管学会総会学術集会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 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	権利者 永石宇司
産業財産権の種類、番号 特許、2018-554239	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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・特別栄誉教授 (12602)	
研究分担者	鬼澤 道夫 (Onizawa Michio) (30783352)	福島県立医科大学・医学部・助教 (21601)	

6. 研究組織（つづき）

	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	永石 宇司 (Nagaiishi Takashi) (60447464)	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 (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