

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：19K08438

研究課題名(和文) 腸管上皮オートファジーによる新規免疫調節機構の解析とクローン病新規治療標的の抽出

研究課題名(英文) Immune regulation via intestinal autophagy for the treatment of Crohn's disease

研究代表者

長堀 正和 (Nagahori, Masakazu)

東京医科歯科大学・東京医科歯科大学病院・准教授

研究者番号：60420254

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は申請者がこれまで見出してきた「腸管粘膜の免疫恒常性は腸管上皮細胞のオートファジー機能と粘膜内リンパ球とのクロストークによって制御され、その破綻がIBDの本態となる」という独自の概念を基盤として、オートファジーによる腸管粘膜の免疫調節機構を解明しつつ、その機能不全によって誘導される免疫異常からクローン病に対する新規治療標的を抽出することを目指している。その結果、当該研究期間に得られた成果から、生理的条件下で腸上皮細胞オートファジー機能を調節しつつ、免疫応答を生化学、細胞生物学的に解析することが可能な実験系の樹立が示唆された。今後、クローン病に対する新規治療法開発の基盤に繋がると期待する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

炎症性腸疾患(IBD)の新規治療法開発を困難にしている理由は、腸管の免疫調節機構が未だ不明確なことにあり、本研究の意義は腸管の粘膜免疫応答に関する研究を独自に展開してきた申請者らが、マウス腸管組織由来の上皮細胞初代培養技術を応用しつつ腸管特有の免疫調節機構を繙くことで、これまで実現し得なかった「腸管上皮細胞オートファジーによる免疫応答調節機構」の解明に向けた技術基盤を樹立するという免疫学的貢献ばかりでなく、IBDにおける腸管粘膜傷害に対するその特異的な免疫調節異常を標的とした新規治療法の開発基盤の創出に発展するものと期待できる。

研究成果の概要(英文)：Inflammatory bowel disease (IBD) including Crohn's disease is characterized by unrestrained lymphocyte activation that results in the production of a variety of pro-inflammatory cytokines as well as other mediators. Understanding the mechanisms of lymphocyte regulation is therefore of significant importance in the study of dysregulated mucosal inflammation such as IBD. Associated with this, several studies have revealed the importance of autophagy in several cell types of IBD pathology, such as intestinal epithelial cells. In this regard, we were able to observe ex vivo activities where functions of these lymphocytes can be modulated by autophagy in the epithelial cells derived from mouse intestines. Defining the physiological mechanisms of autophagy in intestinal epithelial cells will lead to a greater understanding of how manipulation of effector lymphocyte function may provide insights into novel treatment of IBD.

研究分野：消化器内科

キーワード：腸管免疫 腸管上皮 炎症性腸疾患

1. 研究開始当初の背景

消化管粘膜において免疫寛容の成立は粘膜局所や全身の免疫学的恒常性の維持に不可欠である。一方、この機構の破綻はクローン病など炎症性腸疾患 (IBD) の病態を誘導する。本邦でも増え続けるクローン病に対して数々の生物製剤が開発された。しかしこれらの治療法にも無効、もしくは重篤な副作用を抱える患者は依然として多く、新規治療法の開発は急務である。

クローン病の疾患感受性遺伝子としてオートファジー関連遺伝子 *Atg16L1* が同定されて以来、これまでにその病態との関連に関する研究が複数報告された。ところがこうした既報の理論だけでクローン病の発症原因を説明するには限界がある。

我々はこれまでの上皮細胞による免疫調節機構に関する独自の解析結果から、上皮細胞のオートファジー機能に着目し、その機能の破綻が過剰に賦活化したエフェクターリンパ球を誘導しクローン病の病態に深く関与していくという独自の概念を提唱している。

2. 研究の目的

腸管粘膜や組織周辺に形成される gut-associated lymphoid tissues (GALT) は免疫寛容を巧みに誘導し、腸管組織の恒常性を制御している。ところが GALT において腸管粘膜の免疫恒常性がいかに維持されているのか、その特殊な機構の詳細は未だ解明しきれていない。

これまで我々は腸管粘膜特有の免疫恒常性維持機構に注目してきた結果、上皮細胞のオートファジー機能が GALT における免疫調節機構の中核に関わる可能性に着目した。とくに GALT における腸管上皮細胞-T・B 細胞間のクロストークに焦点を当てることによって、その上皮特異的免疫調節機構における分子メカニズム、さらにその機能の障害による獲得免疫応答の賦活化に至る過程を *ex vivo* および *in vivo* で詳細に解析し、さらにクローン病新規治療標的の抽出に繋げることを本研究の目的とする。

3. 研究の方法

本研究では研究代表者の長堀正和が中心となり、研究分担者(永石宇司、渡辺守)、大学院生、技術補佐員などの研究協力者と共に、長堀が統括をしつつ、長堀と渡辺は主に免疫学的観点と実験IBDモデルの病態解析に関して、永石は分子生物学・細胞生物学的観点から、それぞれ立案、解析を行いつつ、以下の各研究項目を効率的に遂行した。

(1) 大腸上皮細胞特異的なオートファジーによる膜輸送、蛋白分解機能の解析

腸管上皮培養技術を用いた大腸上皮特異的 *Atg5* 欠損マウス由来の腸管上皮オルガノイドの作製

上記オルガノイドのオートファジー誘発・阻害法の確立

上記誘発・阻害法による上皮細胞オートファジー依存的免疫学的機能の解析

上記オルガノイドの障害による粘膜内リンパ球の分化・活性への影響の生化学的、細胞生物学的解析

(2) オートファジーによる腸管上皮細胞の免疫学的機能調節の解析

上皮オルガノイドとリンパ球の三次元培養 (*ex vivo*) 法の確立

Atg5 欠損マウスにおける疾患モデル (*in vivo*) の作製

上記 *ex vivo* および *in vivo* モデルにおける三次元イメージング技術の確立

上皮細胞オートファジー機能不全による T・B 細胞の異常活性化の解析

4. 研究成果

本研究は申請者らがこれまで独自に研究を展開してきたオートファジーによる腸管粘膜の免疫調節機構に着目し、腸管粘膜におけるこの機構の調節がクローン病の新規治療法開発に繋がる可能性を追求している。その結果、本研究では当該研究期間に以下のような成果が得られた。

1) 我々の腸管上皮培養技術を用いて野生型 (WT) および大腸上皮特異的 *Atg5* 欠損マウス腸管組織から単離した腸管上皮細胞を初代培養した結果、WT と同様に *Atg5* 欠損マウス由来の腸管上皮からでもオルガノイドを作製することに成功した。

2) WT オルガノイドに starvation 等によってオートファジーを誘導した結果、共焦点顕微鏡下で LC3 の凝集が確認された。

3) また WT オルガノイドの生化学的解析では、LC3- や p62 の発現上昇が確認された。

4) さらに阻害剤によって WT オルガノイドのオートファジーの誘発を抑制した結果、LC3 の凝集形成や LC3-、p62 の発現の発現が抑制されることが確認された。

5) *Atg5* 欠損オルガノイドの作製には成功したものの、阻害剤の添加によって細胞の viability が低下する、あるいは *Atg5* 欠損オルガノイドではオートファジー機能が阻害できない可能性が示唆された。このため代替策としてウイルスベクターによる Cre 遺

伝子の導入によって inducible にオートファジー形成阻害が誘導できる実験系の樹立に成功した。

6) またこうした上皮細胞とリンパ球とを共培養する条件を見出すことに成功した。

7) 上皮細胞と混合培養したリンパ球のフローサイトメトリーで活性化を確認した。

8) 上皮細胞と混合培養したリンパ球の増殖を [³H]サイミジンを用いて測定し、これらの増殖が亢進していることが明らかとなった。

9) 免疫染色法などによってWTオルガノイド中のパネート顆粒などの確認や、生化学的解析によるディフェンシンなどの発現の確認に成功した。

10) 我々が当初樹立したAtg5欠損オルガノイドでは阻害剤の添加によって細胞のviabilityが低下したため、代替え策としてAtg5 floxedオルガノイドを樹立した上で、後にウイルスベクターでCre遺伝子を導入しinducibleにオートファジー形成阻害が誘導できるオルガノイドの樹立に成功した。そして上記の免疫染色法や生化学的解析を行ったところ、Atg5の欠損によってオルガノイド中のパネート顆粒が細胞内に貯留していることを確認した。

11) また共焦点顕微鏡下でこのオルガノイドを観察した結果、LC3の凝集形成が抑制されていることを確認し、さらに生化学的解析では、LC3-、p62の発現が抑制されることを確認した。

これらの研究成果から、上記のように樹立した Atg5 floxed オルガノイドの応用によって、上皮オートファジー機能が調節でき、免疫応答を含めたその他の生理機能を生化学的、細胞生物学的に解析することが可能であることが示唆された。さらに現在、これらの上皮オルガノイドとリンパ球の三次元培養 (ex vivo)および腸炎モデル (in vivo)における共焦点や二光子顕微鏡下での三次元イメージング解析にむけて、その条件検討を進めている。また、in vivo 実験系では遺伝子改変動物における腸炎モデルの誘導とその臨床および病理学的解析、フローサイトメトリー、サイトカイン測定、免疫組織染色などを現在試みている。今後はこの機構を介した腸管粘膜の免疫調節メカニズムを追求することによって、クローン病に対する新規治療法開発の基盤に繋げることができると期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計23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 Takashi Nagaishi, Taro Watabe, Kunihiko 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 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 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 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 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 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 Masakazu Nagahori, Kenji Watanabe, Satoshi Motoya, Haruhiko Ogata, Takanori Kanai, Toshiyuki Matsui, Yasuo Suzuki, Philippe Pinton, Lyann Ursos, Shigeru Sakamoto, Mitsuhiro Shikamura, Tetsuharu Hori, Jovelle Fernandez, Toshifumi Hibi, Mamoru Watanabe	4. 巻 15
2. 論文標題 Week 2 Symptomatic Response with Vedolizumab as a Predictive Factor in Japanese Anti-TNF - Naive Patients with Ulcerative Colitis: A post hoc Analysis of a Randomized, Placebo-Controlled Phase 3 Trial	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Digestion	6. 最初と最後の頁 1-11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000512235.	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 Sayaka Tsuda, Azusa Sameshima, Michikazu Sekine, Haruna Kawaguchi, Daisuke Fujita, Shintaro Makino, Akio Morinobu, Yohko Murakawa, Kiyoshi Matsui, Takao Sugiyama, Mamoru Watanabe, Yasuo Suzuki, Masakazu Nagahori, Atsuko Murashima, Tatsuya Atsumi, Kenji Oku, Nobuaki Mitsuda, Syuji Takei, Takako Miyamae, et al.	4. 巻 30
2. 論文標題 Pre-conception status, obstetric outcome and use of medications during pregnancy of systemic lupus erythematosus (SLE), rheumatoid arthritis (RA) and inflammatory bowel disease (IBD) in Japan: Multi-center retrospective descriptive study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Mod Rheumatol	6. 最初と最後の頁 852-861
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14397595.2019.1661592.	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 Taku Kobayashi, Hiroaki Ito, Toshifumi Ashida, Tadashi Yokoyama, Masakazu Nagahori, Tomoki Inaba, Mitsuhiro Shikamura, Takayoshi Yamaguchi, Tetsuharu Hori, Philippe Pinton, Mamoru Watanabe, Toshifumi Hibi	4. 巻 18
2. 論文標題 Efficacy and safety of a new vedolizumab subcutaneous formulation in Japanese patients with moderately to severely active ulcerative colitis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Intest Res	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) 10.5217/ir.2020.00026.	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 2021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 2021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 Kenji Watanabe, Satoshi Tanida, Nagamu Inoue, Reiko Kunisaki, Kiyonori Kobayashi, Masakazu Nagahori, Katsuhiro Arai, Motoi Uchino, Kazutaka Koganei, Taku Kobayashi, Mitsuhiro Takeno, Fumiaki Ueno, Takayuki Matsumoto, Nobuhisa Mizuki, Yasuo Suzuki, Tadakazu Hisamatsu	4. 巻 Epub ahead of print
2. 論文標題 Evidence-based diagnosis and clinical practice guidelines for intestinal Behçet's disease 2020 edited by intractable diseases, the Health and Labour Sciences Research Grants.	5. 発行年 2020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/s00535-020-01690-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 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 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 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 Biochem Biophys Res Commun.	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 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 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 -

〔学会発表〕 計29件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 16件）

1. 発表者名 Takashi Nagaishi, Daiki Yamada, Takahiro Adachi, Mamoru Watanabe, Ryuichi Okamoto, Richard S. Blumberg.
2. 発表標題 Spontaneous inflammation specifically in the ileum is induced by selective IgA deficiency.
3. 学会等名 Annual meeting of American Gastroenterology Association, Digestive Disease Week (国際学会)
4. 発表年 2022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 (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 (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 Nagaishi T, Tsugawa N, Yamada D, Watanabe M, Blumberg RS, Okamoto R.
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 Takashi Nagaishi.
2. 発表標題 BCR-mediated activation in lymphoid tissues is regulated by Ceacam1.
3. 学会等名 Society of Mucosal Immunology 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 クローン病のバ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 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 Federation of Clinical Immunology Societies 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 United European Gastroenterology Week 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 Mucosal Immunology Course and Symposium 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 高橋純一、川井麻央、平栗優衣、竹岡さや香、杉原ハヂイ優樹、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
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 福田将義、永石宇司、根木真理子、大塚和朗、渡辺 守.
2. 発表標題 潰瘍性大腸炎罹患粘膜に発生した腫瘍性病変に対するESDの検討.
3. 学会等名 第108回日本消化器内視鏡学会関東支部例会
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 Nagaishi, 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	権利者 同左
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〕

1. 永石宇司, 安達貴弘, 渡辺守: 「免疫グロブリンAの欠損により回腸特異的に炎症が自然発症することを発見」 TMDUプレスリリース 2021年5月27日
2. 永石宇司, 安達貴弘: 「免疫グロブリンA欠損で小腸に炎症 - 細菌叢にひずみ, クロウン病の要因にも, 東京医科歯科大学などマウスで解明」 科学新聞 2021年6月4日
3. Takahiro Adachi, Takashi Nagaishi. "No IgA leads to intestinal inflammation in mice". AAAS EurekAlert! The Global Source for Science News, Jul 20, 2021

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	永石 宇司 (Nagaishi 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)	
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)	

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
研究協力者	鬼沢 道夫 (Onizawa Michio)		
研究協力者	渡部 太郎 (Watabe Taro)		
研究協力者	山田 大貴 (Yamada Daiki)		
研究協力者	ジョーズ ニシャ (Jose Nisha)		
研究協力者	小島 裕大 (Kojima Yudai)		
研究協力者	細谷 明德 (Hosoya Akinori)		
研究協力者	東海 有沙 (Tokai Arisa)		

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			
米国	Brigham and Women's Hospital	Harvard Medical School		
英国	Imperial College London			