

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年5月24日現在

機関番号：20101

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21590819

研究課題名（和文） 腸管炎症と発癌に対する幹細胞治療の開発

研究課題名（英文） Development of stem cell therapy for colitis and colitis-associated carcinogenesis

研究代表者

有村 佳昭 (Yoshiaki Arimura)

札幌医科大学・医学部・講師

研究者番号：80305218

研究成果の概要（和文）：

骨髄間葉系幹細胞（mesenchymal stem cell, MSC）治療は実験腸炎に対し有効であったが、移植効率は低率で有効性機序は不明であった。MSC 培養上清中には、多様な作用を有する gut trophic factor を含有し、治療機序としてパラクリン作用が重要であった。

MSC は、MSC 依存性血管新生により異種腫瘍の増殖を促進する一方で、azoxymethane (AOM) による発癌のイニシエーションを抑制した。

研究成果の概要（英文）：

The therapeutic action of MSC remains to be clarified although mesenchymal stem cell (MSC) therapy was effective for rodent experimental colitis with low engraftment. Paracrine effects with pleiotropic gut trophic factors identified in the MSC conditioned medium were paramount importance as for its therapeutic action. MSC promoted xenografting tumor proliferation with MSC-dependent angiogenesis while MSC partially cancel azoxymethane-induced tumor initiation in systemic administration.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2010年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2011年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・消化器内科学

キーワード：下部消化管学（小腸，大腸）

1. 研究開始当初の背景

炎症性腸疾患（inflammatory bowel disease, IBD）は未だ原因不明の難治性疾患である。若年層の罹患が多く、わが国での罹患率は増加の一途をたどっている。患者の"生活の質"、"発がんのハイリスク"の観点から 21 世紀に残された克服すべき重要な消化器疾患の一つである。IBD は遺伝的素因に加え環境因子とくに腸内細菌叢と宿主の免疫異常が複雑に絡まる多因子疾患である。これまでの IBD

研究は、Crohn 病に対する抗 TNF α 抗体の臨床応用に代表されるように華々しい成果をもたらした。しかし、抗炎症治療は治療効果および副作用の両面から問題点も明らかとなり、根治療法とはかけ離れていると言わざるを得ない。

骨髄移植後の graft-versus-host disease (GVHD) 腸管組織におけるドナー由来骨髄細胞の存在が相次いで報告された。腸管上皮, pericryptal myofibroblast, あるいは、血管

内皮に認められるという報告など、その細胞運命に関し一定の見解は得られていない。また、MSC 移植による GVHD の著明な病態改善も報告されている。これらは、骨髄由来細胞が傷害腸管組織の回復過程において、抗炎症作用や治癒促進作用などの何らかの重要な役割を果たしていることを示唆している。しかしながら、現在までに、この骨髄由来細胞の起源は正確には同定されておらず、その機能や運命に関してはほとんど解明されていない。

MSC は多分化能を有し、強力な免疫調整作用を有するのみならず抗原性、毒性が低く、単離培養が容易であるため、ES 細胞と並び再生医療や遺伝子治療において最も魅力的な研究対象である。MSC 投与は、それ自体が細胞のソースとしての細胞移植治療であるばかりではなく、その特性から遺伝子治療のベクターとしても注目されている。血管、神経、心筋などを中心とした細胞移植治療として、一方、その強力な免疫調整作用を利用した GVHD や自己免疫疾患への治療応用も試みられている。従来の研究報告は *in vitro* では MSC の多彩な免疫抑制作用に関するものが多く、*in vivo* で実験動物に全身投与した場合でも、その分布を単に経時的に追跡したことが多い。また、疾患モデルでの検討は、肺線維症モデルである bleomycin 暴露、関節リウマチモデルのコラーゲン誘導関節炎、多発性硬化症モデルの実験的自己免疫性脳脊髄炎モデル、IBD モデルのデキストラン硫酸腸炎など報告されているが、その治療効果に一定の傾向はなく、有効性機序の解析も十分とは言いがたい。

2. 研究の目的

再生医学という観点から、炎症性腸疾患における傷害腸管粘膜の修復・再生における骨髄とくに間葉系幹細胞の役割に着目した新規治療法の開発である。腸管に対する「再生医療」は、未だ報告のない全く新しい研究分野であり、単独または従来の抗炎症治療との組み合わせは、合理的でその臨床的効果は有望と思われる。そこで、本研究では以下のごとく作業仮説を設定し、本研究期間内に検討することとした。

(1) MSC 馴化培地 (MSC-conditioned medium, 以下 MSC-CM) には傷害腸上皮の再生・修復に重要な gut trophic factor が含有される。(2) MSC は大腸癌の発育を助長する。(3) MSC は炎症による発癌を予防する。これらの作業仮説に対する具体的な研究の概略として上記 (1) を検討するために、各種 MSC-CM を作成し、*in vivo*、*in vitro* における腸上皮細胞の再生をそれぞれ比較検討する、(2) および (3) を検討するためは、それぞれ xenograft モデルおよび azoxymethane

(以下 AOM) 関連発癌モデルを用いて発癌予防および発癌実験を行う。

3. 研究の方法

(1) Gut tropic factors の作製; Lew ラット骨髄から MSC を単離し、通常酸素濃度下 (norCM)、IFN γ 刺激下 (γ CM) および低酸素濃度 (5%) 下 (Hypoxia, hypoCM) に培養し、各培養上清を MSC-CM) として回収した。

(2) MSC-CM による腸上皮再生能の検討 (*in vitro*); ラット小腸上皮培養細胞株 (IEC-6) を TNF α で前処理した後、各条件の MSC-CM で培養し、以下の項目につき検討した。①上皮細胞における細胞回転および細胞増殖能・遊走能; IEC-6 を各種 MSC-CM で 24 時間培養し、Flow cytometry, MTT アッセイ, Wound アッセイにて解析した。Wound アッセイは、IEC-6 を単層培養し、wound area を作成した後、残存する wound の面積を TScratch ソフトウェアにて解析した。②アポトーシス抑制効果の解析; TUNEL (TdT-mediated dUTP nick end labeling) 法にて解析した。③生存シグナルの解析; IEC-6 を各種 MSC-CM で 24 時間培養し、生存およびストレス応答に関するシグナル関連分子の活性化について、ウェスタンブロット (WB) 法にて解析した。

(3) MSC-CM による腸上皮再生能の検討 (*in vivo*); ①MSC-CM によるラット実験腸炎の治療効果の解析; Lew ラットに 5% Dextran Sulfate Sodium (以下 DSS) 腸炎を誘発した。MSC-CM を各種条件で投与し、Day7 以降は DSS を中止し、体重変化、Disease activity index (DAI) の推移を解析した。組織学的スコア、Ki-67 labeling index で評価した。②DSS 腸炎におけるタイト結合蛋白 (TJs) の発現解析; 経時的に、WB 法や免疫染色にて TJs の発現変化を解析した。

(4) MSC-CM による上皮バリア機能、フェンス機能への作用解析; Caco-2 を単層培養後、各種 MSC-CM およびコントロール培地で 24 時間培養し、TJs 発現を免疫染色、WB 法にて解析した。またトランスウェルシステムを用いて、各種 MSC-CM および α MEM で各々 24, 48 時間培養した Caco-2 の経上皮電気抵抗値 (TER) を、Epithelial volt ohmmeter (EVOM) で測定した。BODIPY-sphingomyelin の拡散により上皮細胞のフェンス機能を解析した。

(5) MSC および MSC-CM におけるサイトカイン、ケモカインの解析; ①MSC の解析; MSC を各種条件下で培養後、各々サイトカイン、ケモカインの発現を Real-time PCR 法にて解析、また生存およびストレス応答シグナル関連分子の活性化を WB 法にて解析した。②MSC-CM の解析; 抗体アレイ、LC-MS/MS

解析により定量した。

(6) GFP トランスジェニックラットから分離培養した MSC をヒト大腸癌細胞株 LoVo, COLO 320, DLD-1, HT-29 の細胞 1×10^6 個と各々混合し, NOG, SCID, および Nude マウスに皮下移植した。コントロール群は、腫瘍細胞のみを移植した。1 マウスあたり 4 か所の皮下投与を行い、経時的に腫瘍体積を測定して、生着率と増大率を評価した。腫瘍組織における MSC の局在および分化マーカーを検討した。次に、各癌細胞株、生着した腫瘍組織、および MSC における血管内皮成長因子 (VEGF) の発現を Real-time PCR 法、immuno-PCR 法を用いて解析した。さらにヒト、ラット、およびマウスの種特異的プローブを用いた two-color FISH 法にて解析し、その由来を同定した。Nude マウスに VEGF モノクローナル抗体を腹腔内投与した上で癌細胞および MSC を移植し、VEGF の制御と MSC の腫瘍生着・増殖に及ぼす効果の関連を検討した。

(7) 以下の 3 つの動物実験モデルと、IEC-6 を用いた各種条件下の共培養実験により、AOM 関連発癌に対する MSC の作用を検討した。① AOM/DSS 発癌に対する MSC の作用の解明; Lew ラット ($n = 39$) に AOM を腹腔内投与 (15 mg/kg, day 0) し、day 7 - day 14 に 2.5% DSS を自由飲水させて腸炎関連癌を誘発した。MSC 投与の有無およびタイミングにより、MSC 非投与; MSC(-), MSC day 0 投与; MSC Day0, MSC day 9 投与; MSC Day9 群の 3 群に分けた。MSC(-)群は、day 0, day 9 に PBS を尾静脈より静注するコントロール群、MSC 投与群は、day 0 または day 9 におのおの MSC 2×10^4 個/g を尾静脈より静注した治療群である。day 14 以降は DSS を中止し、AOM 投与より 20 週後に形成された腫瘍数とサイズ (長径) および Wnt/ β -catenin 経路に及ぼす影響を検討した。腫瘍 β -catenin 発現と、 β -catenin のリン酸化の変化を WB 法にて検討した。また、核酸シークエンス解析により、 β -catenin の点突然変異に与える MSC の影響を検討した。さらに、代表的な腫瘍において WNT シグナル経路 PCR アレイにて網羅的に解析した。① Tgf- β /Smad シグナルに及ぼす影響; Smad2 のリン酸化を WB 法にて検討した。また、腫瘍組織の免疫染色を行い、Smad2, β -catenin の発現を解析した。

(8) Aberrant Crypt Foci (以下 ACF) に対する MSC の効果; Lew ラット ($n = 15$) に対して day 0, day 7 に各々 AOM 15 mg/kg を腹腔内投与し、MSC 投与の有無およびタイミングにより、MSC 非投与; MSC(-), MSC day -1 投与; MSC Day-1, MSC day 8 投与; MSC Day8 群の 3 群に分けた。MSC 投与群は、 2×10^4 個/g を尾静脈より静注した。day

28 に大腸を摘出し、proximal, middle, distal に 3 等分した。ホルマリン固定後に 0.2% メチレンブルー染色を行い、実体顕微鏡下に観察した。aberrant crypts は ACF の密度、および 1 focus 当たりの aberrant crypts 数を評価した。また、Smad2 リン酸化による Tgf- β /Smad 経路の活性化を WB 法にて検討した。

(9) Acute apoptotic response to genotoxic carcinogen (以下 AARGC) に及ぼす MSC の効果; Lew ラット ($n = 20$) に対して、AOM 15 mg/kg を腹腔内投与し、合計 5 ポイントで各々大腸を摘出した。また MSC 投与の有無およびタイミングにより計 4 群に分けた (AOM 投与開始を 0 h とし、MSC 2×10^4 個/g を -24 h, -2 h, +2 h に各々単回投与した治療群 3 群とコントロール群)。直腸遠位端は、各種免疫組織化学的検討やアポトーシス検出に用いた。残存腸管は、RNA、タンパク抽出に用いた。①細胞増殖, AARGC, O⁶-methylguanine (O⁶MeG) に及ぼす MSC の作用; パラフィン切片において、Ki67 labeling index, TUNEL 法による apoptosis index を算出し、O⁶MeG の免疫染色を行い、MSC の抗腫瘍効果を検討した。②MSC による Mgmt 発現量の変化; リアルタイム RT-PCR 法にて解析した。③Tgf- β /Smad 経路, NF κ B 経路, apoptosis, cell cycle に及ぼす MSC の作用; Smad2, リン酸化 Smad2, IKK β , I κ B α , Bcl-2, Bcl-xL, cIAP-2, p21, Bax, Cdk4, cyclin D2, Rb, リン酸化 Rb の発現を WB 法にて検討した。

(10) IEC-6 を用いた MSC の *in vitro* 腫瘍抑制効果の検討; IEC-6 細胞を AOM にて 72 h 刺激し、さらに MSC と共培養した際の IEC-6 の細胞増殖能、apoptosis、細胞周期変化を各々、Ki67 labeling index, TUNEL 法, FACS にて解析した。また、Tgf- β 中和抗体の投与や MSC-CM の処理が細胞増殖に与える影響を、MTT アッセイにて定量的に検討した。

4. 研究成果

(1) MSC-CM による腸上皮再生能; MSC-CM は、上皮細胞の増殖、遊走、細胞回転を促進し、アポトーシスを抑制した。PI3K-Akt 経路の活性化を認めた。特に、hypoMSC-CM で、その効果が最大であった。

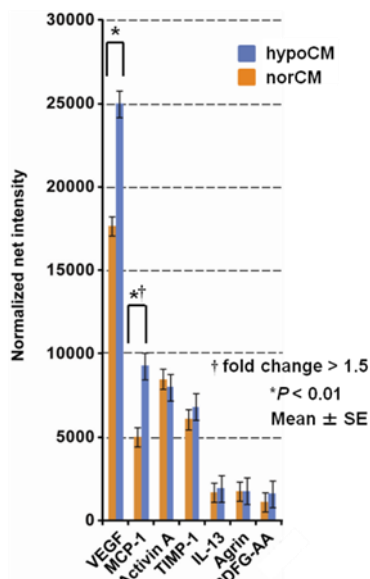
(2) MSC-CM によるラット実験腸炎の治療効果; DSS 腸炎回復期において、MSC-CM 投与群でコントロール群に比較して体重の回復および DAI の低下が著明で、MSC-CM の容量依存性も認めた。組織学的にも MSC-CM 投与群で有意に急性期に腸炎の重症化が抑制され、また早期に回復する傾向を認めた。上皮組織における Ki-67 index は腸炎急性期において MSC-CM 群で有意に高く、細胞増殖を促進していた。投与経路別の検討では、

コントロール群と比較し有意な体重の回復を認めたが、経路別の有意差は認めなかった。

(3) タイト結合蛋白の発現における MSC-CM の作用; Claudin-1 は主にクリプト上部から被蓋上皮に発現するが、腸炎の重症化に伴い発現が減少し、腸炎の回復とともに発現も回復した。一方、Claudin-2 は、腸炎の重症化に伴いクリプト底部の上皮細胞に発現が増強し、回復とともに減少した。次に MSC-CM 治療における解析では、回復期における Claudin-2 の発現が MSC-CM 群でコントロール群に比較して抑制されていた。

(4) 上皮バリア機能、フェンス機能における MSC-CM の作用; MSC の各培養条件による差は認めなかった。

(5) MSC 由来 Gut tropic factor の解



析; 上図のように、VEGF が豊富でとくに hypoCM に有意に含まれていた。

(6) 癌細胞株 HT-29 は、MSC 併用投与の有無およびマウスの免疫不全状態にかかわらず生着した。Nude マウスにおいては、MSC 併用投与群で生着が亢進した。COLO 320 は、NOG マウスには腫瘍が生着するものの Nude マウスおよび SCID マウスには、生着しなかった。一方、MSC を併用投与すると、腫瘍生着率が有意に上昇した。腫瘍の HE 染色所見は、COLO 320 では腫瘍の中心部が大部分壊死組織と出血塊で占められていたのに対し、HT-29 では中～低分化腺癌に相当する部分的な腺管形成を認め両細胞株で大きく異なった。

(7) HT-29 では COLO 320 および MSC と比較して VEGF を高発現していたが、Fibroblast growth factor 2 (FGF-2) と Hepatocyte growth factor (HGF) の産生には有意差は認めなかった。HT-29 腫瘍では、COLO 320 腫瘍と比較して VEGF の発現は 3~4 倍高発現していた。

(8) 移植された MSC の局在および腫瘍の構成細胞を two-color FISH 法にて解析した。MSC は、COLO 320 との併用投与群において腫瘍間質に局在し、その近傍に連なって数個のマウス由来細胞の一群を認めた。MSC とマウス由来細胞の細胞接触も認めた。MSC は周皮細胞に分化しており、HT-29 移植群にくらべ COLO 320 移植群では高頻度に観察された。

(9) さらに、抗 VEGF 抗体による腫瘍抑制効果を検討した結果、HT-29, COLO 320 ともに抗体投与で腫瘍が縮小し、縮小率は投与抗体量に依存した。MSC を併用投与しても同様の傾向を呈したが、COLO 320 においてより顕著な腫瘍縮小効果が認められた。

(10) AOM/DSS 発癌に及ぼす MSC の作用;

① 1 匹当たりの大腸腫瘍の平均個数は、MSC Day0 群がコントロール群と比較し有意に低値であった (9.2 個 vs 4.2 個, $P = 0.023$)。Day9 群とコントロール群の間には有意差は認められなかった。また、腫瘍の平均径は 3 群間で有意差は見られなかった。② 腫瘍の β -catenin 発現に有意差は見られなかったが、Day0 群における β -catenin のリン酸化率がコントロール群と比較し有意に高率であった。また、 β -catenin のシークエンス解析において MSC Day0 群ではコントロール群と比較してコドン 32 のミスセンス変異 (GAT to AAT) の頻度が高かった。WNT PCR アレイ解析では、MSC Day0 群において WNT 関連分子の発現が大部分 (88.8%) で低下していた。腫瘍のリン酸化 Smad2 発現に有意差は認められなかった。しかし、Smad2, β -catenin 二重染色にて、コントロール群では Smad2 は細胞質と一部の核が、 β -catenin は主に細胞膜と細胞質が強く染色されるのに比較し、MSC Day0 群ではいずれも細胞膜のみが染色された。

(11) ACF に対する MSC の効果; ACF 密度および 1 AC/Focus の数は、コントロール群と比較し MSC Day-1 群, Day8 群でいずれも減少が認められた。WB 法による Smad2/リン酸化 Smad2 発現解析では、MSC Day8 群でのみリン酸化 Smad2 発現がわずかに亢進していた。

(12) AARGC に対する MSC の効果; ① MSC-24h 群において、AOM 投与後 4 h での Ki67 labeling index の低下、8 h でのアポトーシス (AARGC) の抑制効果が認められた。O⁶MeG 陽性細胞は AOM 投与後 8 h の時点でコントロール群と比較し MSC-24hr 群において著明な減少が認められた。② MSC-24h 群で、AOM 投与後 8 h の Mgmt 発現が相対的に上昇する傾向が認められた。③ MSC-24h 群での I κ B α (4 h) および p21 (4-8 h) mRNA の発現上昇が認められ、これらはタンパクとしても MSC-24h 群において AOM 投与後の

経過とともに発現上昇していた。Cdk4, リン酸化 Rb は MSC-24h 群でその発現が低下する傾向が認められた。

(13) 共培養実験における MSC の *in vitro* 抗腫瘍効果；72 h の AOM 刺激下における MSC 共培養により、IEC-6 細胞株は、G1 arrest をきたし、細胞増殖が抑制されるのみならず、アポトーシスが促進した。この作用は、MSC 培養上清 (MSC-CM) を加えることで失われるのみならず、IEC-6 細胞増殖がむしろ亢進した。しかし、抗 Tgf- β 中和抗体を加えると、MSC の *in vitro* 抗腫瘍効果は完全に打ち消された。

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 6 件)

1. Arimura Y, Nagaishi K, Hosokawa M, Dynamics of claudins expression in colitis and colitis-associated cancer in rat, **Methods Mol Biol**, 査読なし, 762, 2011, 409–425.
2. Li M, Li H, Adachi Y, Yamamoto H, Ohashi H, Taniguchi H, Arimura Y, Carbone DP, Imai K, Shinomura Y, The efficacy of IGF-I receptor monoclonal antibody against human gastrointestinal carcinomas is independent of k-ras mutation status, **Clin Cancer Res**, 査読有, 17, 2011, 5048–5059.
3. Tanaka H, Arimura Y, Yabana T, Goto A, Hosokawa M, Nagaishi K, Yamashita K, Yamamoto H, Sasaki Y, Fujimiya M, Imai K, Shinomura Y, Myogenic lineage differentiated mesenchymal stem cells enhance recovery from dextran sulfate sodium-induced colitis in the rat, **J Gastroenterol**, 査読有, 46, 2011, 143–152.
4. Asano K, Matsushita T, Umeno J, Hosono N, Takahashi A, Kawaguchi T, Matsumoto T, Matsui T, Kakuta Y, Kinouchi Y, Shimosegawa T, Hosokawa M, Arimura Y, Shinomura Y, Kiyohara Y, Tsunoda T, Kamatani N, Iida M, Nakamura Y, Kubo M, A genome-wide association study identifies three new susceptibility loci for ulcerative colitis in the Japanese population, **Nat Genet**, 査読有, 41, 2009, 1325–1329.
5. Tanaka M, Arimura Y, Goto A, Hosokawa M, Nagaishi K, Yamashita K, Yamamoto H, Sonoda T, Nomura M, Motoya S, Imai K, Shinomura Y, Genetic variants in surfactant, pulmonary-associated protein D (*SFTPD*) and Japanese susceptibility to ulcerative colitis, **Inflamm Bowel Dis**, 査読有, 15, 2009, 918–925.
6. Yabana T, Arimura Y, Tanaka H, Goto A, Tanaka M, Hosokawa M, Nagaishi K, Yamashita K, Yamamoto H, Adachi Y, Isobe M, Fujimiya M, Imai K, Shinomura Y, Enhancing epithelial engraftment of rat mesenchymal stem cells restores epithelial barrier integrity, **J Pathol**, 査読有, 218, 2009, 350–359.

[学会発表] (計 7 件)

1. Kanna Nagaishi, Shuhei Watanabe, Yasuyoshi Naishiro, Kentaro Yamashita, Yoshiaki Arimura, Mineko Fujimiya, Yasuhisa Shinomura, Kohzoh Imai, Pleiotropic Action of Gut Tropic Factors Derived from Conditioned Mesenchymal Stem Cells, 6th Japan-Korea IBD Symposium, 2012/1/28, Tokyo.
2. 渡邊秀平, 有村佳昭, 永石歓和, 那須野正尚, 篠村恭久, 骨髄間葉系幹細胞由来 Gut Trophic Factor はラット実験腸炎の回復を促進する, 第 53 回日本消化器病学会大会, 2011 年 10 月 20 日, 福岡.
3. 永石歓和, 渡邊秀平, 那須野正尚, 苗代康可, 有村佳昭, 篠村恭久, MSC 由来 Gut trophic factor のラット DSS 腸炎における役割, 第 48 回日本消化器免疫学会総会, 2011 年 7 月 21 日, 金沢.
4. Kanna Nagaishi, Yoshiaki Arimura, Masanao Nasuno, Yasuhisa Shinomura, Reciprocal relation between MSC-dependent angiogenesis and VEGF expression in colorectal cancer, DDW2011, 2011/5/10, Chicago.
5. Kanna Nagaishi, Yoshiaki Arimura, Daisuke Suzuki, Koji Ataka, Yasuhisa Shinomura, Mineko Fujimiya, Reciprocal relation between tumor angiogenesis and MSC-dependent growth in colorectal cancer, 第 116 回日本解剖学会総会, 2011 年 3 月 30 日, 横浜.
6. Nasuno M, Arimura Y, Nakagaki S, Watanabe S, Nagaishi K, Naishiro Y, Imai K, Shinomura Y, Reciprocal relation tumor angiogenesis with MSC-dependent growth in colorectal cancer cell lines xenograft, 5th Korea-Japan IBD Symposium,

- 2010/10/2, Seoul.
7. Tanaka H, **Arimura Y**, Yabana T, Goto A, **Hosokawa M**, Nagaishi K, Naishiro Y, Yamashita K, Yamamoto H, Murata M, Fujimiya M, Imai K, Shinomura Y, Enhancing mucosal reparative response in rat DSS colitis by mesenchymal stem cell therapy, 4th Korea-Japan IBD Symposium , 2010/1/23, Tokyo.

〔図書〕（計 4 件）

1. 渡邊秀平, **有村佳昭**, 今井浩三, 日本臨床社, 炎症性腸疾患 - 病因解明と診断・治療の最新知見 -, 炎症性腸疾患における発癌機序, 2012, 518-522.
2. 那須野正尚, **有村佳昭**, 今井浩三, メジカルビュー社, IBD (炎症性腸疾患) を究める, II. 炎症性腸疾患の病因・病態組織修復・再生, 2011, 51-55.
3. 渡邊修平, **有村佳昭**, 細川雅代, 田中浩紀, 篠村恭久, 今井浩三, 日本内科学会, 日本内科学会雑誌, II. 炎症性腸疾患の病理・病態生理 3. 遺伝的背景, 2009, 18-24.
4. 中垣卓, 細川雅代, **有村佳昭**, 日本メディカルセンター, 大腸疾患 NOW 2009, 第二部 炎症性腸疾患をめぐる最近の話題 5. 炎症と発癌における骨髄の役割, 2009, 173-176.

〔産業財産権〕

○出願状況（計 1 件）

名称：間葉系幹細胞（MSC）の培養上清を含む腸炎の予防・治療剤。

発明者：有村佳昭, 永石歓和, 渡邊秀平

権利者：札幌医科大学

種類：特許願

番号：51101427046

出願年月日：2011年7月13日

国内外の別：国内

〔その他〕

ホームページ等

http://web.sapmed.ac.jp/im1/SubPage/04_Kenkyu/Kaisetsu02.html

6. 研究組織

(1) 研究代表者

有村 佳昭 (Yoshiaki Arimura)

札幌医科大学・医学部・講師

研究者番号：80305218

(2) 研究分担者

本谷 (細川) 雅代 (Masayo Motoya-Hosokawa)

札幌医科大学・オホーツク医療環境研究講

座・特任助教

研究者番号：60468080