

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 2 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25293170

研究課題名(和文) 再生腸上皮幹細胞ニッチの誘導・再構築による炎症腸管粘膜再生治療の確立

研究課題名(英文) Development of colitic mucosa repair therapy by the induction of regeneration-specific stem cell niche formation

研究代表者

岡本 隆一 (Okamoto, Ryuichi)

東京医科歯科大学・再生医療研究センター・教授

研究者番号：50451935

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の遂行により、1) 正常腸上皮及び大腸炎の腸上皮におけるNotchリガンドDII1及びDII4発現細胞の同定と機能的意義の解明、2) 炎症粘膜において「再生腸上皮」を構成するNotch及びTNF- $\alpha$ 経路が活性化した腸上皮細胞で発現が誘導される候補遺伝子群の同定、3) 大腸炎からの回復期に見られる再生腸上皮を構成する特殊な幹細胞分画の同定、という3つの領域に於いて新規知見を得た。

研究成果の概要(英文)：Through the studies of the current project, results were acquired in the following areas: 1) Identification of DII1+ve or DII4+ve cells in inflamed and non-inflamed intestinal epithelium, and the functional relevance of those cells, 2) Comprehensive analysis of gene expression in Notch and TNF- $\alpha$  pathway activated cells, which constitute the regenerative epithelium in the colitic mucosa and 3) Identification of a distinct intestinal stem cell population that appears at the recovery phase of colitis.

研究分野：消化器内科

キーワード：腸管上皮 炎症性腸疾患 Notchシグナル オルガノイド ニッチ

## 1. 研究開始当初の背景

我が国における炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎およびクローン病）は、患者数が増加の一途を辿っているのみならず、難治・不応例が急増しており、新規概念に基づく治療法の開発・確立は急務である。同疾患の治療において、抗 TNF- $\alpha$ 抗体の登場により、免疫機能の調節は革新的な進歩を遂げたにも関わらず、未だ難治・重篤例が後を絶たない要因として上皮再生不全に起因する粘膜機能の持続的破綻が極めて重要である。従って「粘膜上皮の治癒」を達成する事が疾患治療を更に飛躍的に進歩させることは明らかであるが、上皮構築・粘膜機能の正常かつ完全な回復を目指した治療法の研究・開発は未だ皆無である。

研究代表者は傷害後の消化管上皮細胞の再生過程に骨髄-上皮細胞相互作用が関与し、同作用による杯細胞への分化誘導システムが粘膜再生に必須であることを示した。また、研究代表者らのグループは腸管杯細胞分化のマスター分子 ATOH1 が Wnt 経路依存的にタンパク分解される事により、細胞増殖と表裏一体となった分化制御機構が存在する事を明らかとした。さらに研究代表者は ATOH1 を制御する Notch シグナルに着目し 1) 炎症性腸疾患の粘膜上皮では同シグナルが陰窩の全長に渡り著しく活性化し「杯細胞の欠失」と「パネート細胞化生」を特徴とする炎症粘膜特有の陰窩構造を誘導すること、2) 同シグナル活性化不全が即ち上皮再生不全と大腸炎の難治・重篤化に直結すること、を明らかとした。研究代表者は腸管上皮において Notch シグナルが制御する遺伝子群も網羅的に解析し、1) 炎症性腸疾患の再生粘膜上皮に於いて、Notch 活性化細胞に一致して幹細胞特異的遺伝子 Olfm4 陽性の「再生腸上皮幹細胞」の著しい増加が誘導される事、2) ヒト腸管上皮細胞に於いて Notch 活性化と TNF- $\alpha$  が協調的に Olfm4 発現を著増させる事を明らかとした。

更に炎症粘膜における Notch 活性化機構を追求し、リガンド分子 D114 を発現する上皮細胞が増加・動員され、D111 発現細胞と協調して「再生腸上皮幹細胞」を維持している事を示した。

これら知見は炎症性腸疾患病変部に於いて D111・D114 陽性細胞群が広汎な Notch シグナル活性化を通じて Olfm4 陽性の再生腸上皮幹細胞を誘導・維持する陰窩内環境「再生腸上皮幹細胞ニッチ」を構成し、同構造の誘導が迅速かつ秩序立った再生プロセスを駆動する「メインエンジン」として機能している、という新たな粘膜再生モデルを提示する根拠となる、独自の知見であると考えている。

## 2. 研究の目的

本研究は研究代表者らが独自に示してきた炎症腸管粘膜上皮の再生機構に関する知見、即ち 1) 炎症性腸疾患の再生上皮では Notch シグナル活性化により「杯細胞の減少」「パネート細胞化生」として知られる特徴的な上皮細胞構成を持つ陰窩(クリプト)構造が誘導され

る事、2) これにより正常大腸幹細胞特異的遺伝子 Olfm4 を発現する「再生腸上皮幹細胞」の著増が誘導される事、3) 「再生腸上皮幹細胞」の誘導は Notch シグナル活性化と TNF- $\alpha$  の協調により著しく増幅される事、4) 同陰窩内に著増する D114 陽性及び D111 陽性細胞により「再生腸上皮幹細胞ニッチ」が構成される事、5) 同ニッチ構造は炎症粘膜に特有の機能を有し、上皮再生に不可欠の役割を有する、という画期的な知見・概念を基盤とし、最終的には難治性炎症性腸疾患の「粘膜治癒」を容易に実現する根拠的かつ高効率な粘膜再生療法の実現する基盤となる知見の集積を目的とした。

## 3. 研究の方法

本研究では上記の目的に従い、炎症腸管粘膜の再生過程で誘導・構築される「再生上皮幹細胞ニッチ」に着目し、①同構造の機能を制御する分子機構の解明、②再生腸上皮における特徴的な遺伝子発現パターンの探索、③「再生腸上皮」を構成する幹細胞・分泌型細胞の動態解析を計画・実施した。「同構造の機能を制御する分子機構の解明」においては野性型マウス・大腸炎モデルマウスを対象とした Notch リガンド D111 及び D114 発現細胞の免疫組織学的解析法の開発を行った他、Cre-loxP システムにより幹細胞又は分泌型細胞特異的に D111 及び D114 の欠損を誘導可能なマウスを作成し、同マウスにおける表現型を組織学的に解析した。「再生腸上皮における特徴的な遺伝子発現パターンの探索」に際してはテトラサイクリン誘導下に活性化型 Notch 分子を発現するヒト大腸上皮由来細胞株の系を構築し、Notch 活性化または TNF- $\alpha$  添加のいずれか一方のみ、および両者が加わった際の遺伝子発現変化をマイクロアレイ法にて網羅的に解析した。また、「再生腸上皮」を構成する幹細胞・分泌型細胞の動態解析を行うため、Atoh1 陽性細胞系譜追跡 (Lineage tracing) マウスを作製し、Atoh1 陽性細胞とその娘細胞系譜細胞で発現が誘導・維持される蛍光タンパクを指標とし、同マウスの正常腸組織および大腸炎誘発時の組織を対象に組織学的な解析を行った。

## 4. 研究成果

本研究を通じ、以下の研究成果を得た。

(1) 腸上皮における Notch リガンド D111 及び D114 発現細胞の同定と機能的意義の解明：従来、生体組織における Notch リガンドの発現を正確に検出し、同分子を発現する細胞を同定することは極めて困難であった。このため、複数の抗体・組織を用いて条件検討を行った結果、細胞膜表面に各リガンドを発現する腸上皮細胞を正確に同定する手法の開発に成功した。同法を用いて正常腸管組織における D111 陽性ならびに D114 陽性細胞の分布を比較すると、D111, D114 陽性細胞はいずれも c-kit 陽性の腸上皮幹細胞ニッチ構成細胞

に発現していた。しかしながら、D114 が陰窩～絨毛先端までまばらに分布する分泌型上皮に広く発現しているのに対し、D111 陽性細胞は陰窩内に限局して分布しており、両リガンドが発現制御のレベルで異なる制御を受け、各々が独自の役割を担っている可能性が示された。更にデキストラン硫酸(DSS)による大腸炎モデルで両リガンドの発現を解析した結果、炎症粘膜の回復過程で出現する再生上皮において、D111 陽性細胞は著現する一方、D114 陽性細胞の著しい増加が誘導されることが示された。同再生上皮に於いては Ki67 陽性の増殖が活発な細胞も著増しており、D114 が増殖能の高い再生上皮を構成する上で重要な機能を担っている可能性が示された。更にこれらリガンドが幹細胞ニッチの構成に果たす役割にして検証するため、LGR5-EGFP-CreERT2 マウス及び ATOH1-CrePGR マウスを用い、幹細胞又は分泌型細胞特異的に D111 及び D114 の欠損を誘導可能なマウスを作成し、その表現型を解析した。その結果、両リガンドの欠損により分泌型上皮が著しく増加する一方、増殖マーカー陽性の細胞が著しく減少する事が明らかとなった。上記に加え、幹細胞に隣接するニッチ構成細胞で両リガンドが欠損すると、LGR5 の発現が減弱する事が明らかとなった。各々のリガンドを単独で欠損した場合には同等の表現型は得られなかったことから、腸管上皮幹細胞ニッチにおいて、D111 及び D114 が重要な機能的意義を共有し、相互に代償可能な機構が内在している可能性が明らかとなった。

(2)「再生腸上皮」構成細胞で発現が誘導される候補遺伝子群の同定：上記の如く、炎症粘膜で誘導される再生上皮とこれを構成する細胞内の遺伝子発現について、網羅的に探索を行った。このため、テトラサイクリン誘導下に活性型 Notch 分子を発現するヒト大腸上皮由来細胞株の系を構築し、これに TNF- $\alpha$  を添加した際に、両シグナル経路の活性化により相乗的に発現が誘導される遺伝子群の同定を試みた。この結果、両シグナルの活性化により 32 倍以上の発現増加が誘導される遺伝子群として 31 遺伝子が同定された。さらにこのうち Notch 活性化または TNF- $\alpha$  添加のいずれか一方のみ条件と比較し 1.5 倍以上の発現増加を認めた遺伝子群として 21 遺伝子を同定した。この遺伝子群の中には幹細胞特異的遺伝子 OLFM4 が含まれ、同遺伝子は炎症粘膜の再生上皮で広範な発現が誘導される事が確認済みであることから、これを除く 20 遺伝子 (PLA2G2A, LAMA3, PTGES 等) についても「再生腸上皮」を構成する上皮細胞で広範かつ特異的に発現が誘導される可能性があるものと考えられた。

(3)「再生腸上皮」における特殊な幹細胞分画の同定：再生腸上皮において構成される幹細胞ニッチは Atoh1 陽性(かつ D111 陽性または D114 陽性)細胞が主たる役割を担っているものと考えられたことから、同細胞の動態を追

跡可能な Atoh1 陽性細胞系譜追跡(Lineage tracing)マウスを作製し、腸上皮における Atoh1 陽性細胞の分布と動態の解析を実施した。その結果、正常腸上皮においては分泌型細胞に一致して Atoh1 陽性細胞がレポーター蛍光タンパクにより標識される一方、短期の解析に於いては幹細胞の形質を有する細胞には標識されず、通常、幹細胞では Atoh1 の発現は誘導されないものと考えられた。しかしながら長期の解析や大腸炎モデルにおける再生腸上皮の解析に於いては、一部の Atoh1 陽性細胞が分泌型上皮以外の形質を獲得し、特殊な幹細胞分画を構成することにより腸上皮の再生に貢献している可能性を示す結果が得られている。同細胞分画の動態や再生過程における意義について、今後の解析が待たれる。

#### 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 16 件)

- 1 Okamoto R, Watanabe M: Role of epithelial cells in the pathogenesis and treatment of inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol* 51:11-21, 2016 査読有 DOI:10.1007/s00535-015-1098-4
- 2 Nozaki K, Mochizuki W, Matsumoto Y, Matsumoto T, Fukuda M, Mizutani T, Watanabe M, Nakamura T: Co-culture with intestinal epithelial organoids allows efficient expansion and motility analysis of intraepithelial lymphocytes. *J Gastroenterol* 51:206-213, 2016 査読有 DOI:10.1007/s00535-016-1170-8
- 3 Okamoto R, Watanabe M: Perspectives for Regenerative Medicine in the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. *Digestion* 92:73-77, 2015 査読有 DOI:10.1159/000438663
- 4 Matsuzawa Y, Oshima S, Takahara M, Maeyashiki C, Nemoto Y, Kobayashi M, Nibe Y, Nozaki K, Nagaishi T, Okamoto R, Tsuchiya K, Nakamura T, Ma A, Watanabe M: TNFAIP3 promotes survival of CD4 T cells by restricting MTOR and promoting autophagy. *Autophagy* 11:1052-1062, 2015 査読有 DOI:10.1080/15548627.2015.1055439
- 5 Fukushima K, Tsuchiya K, Kano Y, Horita N, Hibiya S, Hayashi R, Kitagaki K, Negi M, Itoh E, Akashi T, Eishi Y, Oshima S, Nagaishi T, Okamoto R, Nakamura T, Watanabe M: Atonal homolog 1 protein stabilized by tumor necrosis factor  $\alpha$  induces high malignant potential in colon cancer cell line. *Cancer Sci* 106:1000-1007, 2015 査読有 DOI:10.1111/cas.12703

- 6 Matsuzawa Y, Oshima S, Nibe Y, Kobayashi M, Maeyashiki C, Nemoto Y, Nagaishi T, Okamoto R, Tsuchiya K, Nakamura T, Watanabe M: RIPK3 regulates p62-LC3 complex formation via the caspase-8-dependent cleavage of p62. *Biochem Biophys Res Commun* 456:298-304, 2015 査読有  
DOI:10.1016/j.bbrc.2014.11.075
- 7 Hayashi R, Tsuchiya K, Fukushima K, Horita N, Hibiya S, Kitagaki K, Negi M, Itoh E, Akashi T, Eishi Y, Okada E, Araki A, Ohtsuka K, Fukuda S, Ohno H, Okamoto R, Nakamura T, Tanaka S, Chayama K, Watanabe M: Reduced human  $\alpha$ -defensin 6 in non-inflamed jejunal tissue of Crohn's disease patients. *Inflamm Bowel Dis* 22:1119-1128, 2015 査読有  
DOI:10.1097/MIB.0000000000000707.
- 8 Matsuzawa Y, Oshima S, Nibe Y, Kobayashi M, Maeyashiki C, Nemoto Y, Nagaishi T, Okamoto R, Tsuchiya K, Nakamura T, Watanabe M: RIPK3 regulates p62-LC3 complex formation via the caspase-8-dependent cleavage of p62. *Biochem. Biophys. Res. Commun* 456:298-304, 2015 査読有  
DOI : 10.1016/j.bbrc.2014.11.075
- 9 Horita N, Tsuchiya K, Hayashi R, Fukushima K, Hibiya S, Fukuda M, Kano Y, Mizutani T, Nemoto Y, Yui S, Okamoto R, Nakamura T, Watanabe M: Fluorescent labelling of intestinal epithelial cells reveals independent long-lived intestinal stem cells in a crypt. *Biochem Biophys Res Commun* 454:493-499, 2014 査読有  
DOI:10.1016/j.bbrc.2014.10.091
- 10 Shimizu H, Okamoto R, Ito G, Fujii S, Nakata T, Suzuki K, Murano T, Mizutani T, Tsuchiya K, Nakamura T, Hozumi K, Watanabe M: Distinct expression patterns of Notch ligands, Dll1 and Dll4, in normal and inflamed mice intestine. *PeerJ* 2:e370-e370, 2014 査読有  
DOI:10.7717/peerj.370
- 11 Suzuki M, Nagaishi T, Yamazaki M, Onizawa M, Watabe T, Sakamaki Y, Ichinose S, Totsuka M, Oshima S, Okamoto R, Shimonaka M, Yagita H, Nakamura T, Watanabe M: Myosin light chain kinase expression induced via tumor necrosis factor receptor 2 signaling in the epithelial cells regulates the development of colitis-associated carcinogenesis. *PLoS ONE* 9: e88369-e88369, 2014 査読有  
DOI:10.1371/journal.pone.0088369
- 12 Murano T, Okamoto R, Ito G, Nakata T, Hibiya S, Shimizu H, Fujii S, Kano Y, Mizutani T, Yui S, Akiyama-Morio J, Nemoto Y, Tsuchiya K, Nakamura T, Watanabe M: Hes1 promotes the IL-22-mediated antimicrobial response by enhancing STAT3-dependent transcription in human intestinal epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 443: 840-846, 2014 査読有  
DOI: 10.1016/j.bbrc.2013.12.061
- 13 Ito G, Okamoto R, Murano T, Shimizu H, Fujii S, Nakata T, Mizutani T, Yui S, Akiyama-Morio J, Nemoto Y, Okada E, Araki A, Ohtsuka K, Tsuchiya K, Nakamura T, Watanabe M: Lineage-specific expression of bestrophin-2 and bestrophin-4 in human intestinal epithelial cells. *PLoS ONE* 8:e79693-e79693, 2013 査読有  
DOI:10.1371/journal.pone.0079693
- 14 Takahara M, Nemoto Y, Oshima S, Matsuzawa Y, Kanai T, Okamoto R, Tsuchiya K, Nakamura T, Yamamoto K, Watanabe M: IL-7 promotes long-term in vitro survival of unique long-lived memory subset generated from mucosal effector memory CD4+ T cells in chronic colitis mice. *Immunol Lett* 156:82-93, 2013 査読有  
DOI:10.1016/j.imlet.2013.09.001
- 15 Nemoto Y, Kanai T, Takahara M, Oshima S, Nakamura T, Okamoto R, Tsuchiya K, Watanabe M: Bone marrow-mesenchymal stem cells are a major source of interleukin-7 and sustain colitis by forming the niche for colitogenic CD4 memory T cells. *Gut* 62:1142-1152, 2013 査読有 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302029
- 16 Nemoto Y, Kanai T, Takahara M, Oshima S, Okamoto R, Tsuchiya K, Matsumoto S, Watanabe M: Th1/Th17-mediated interstitial pneumonia in chronic colitis mice independent of intestinal microbiota. *J Immunol* 190:6616-6625, 2013 査読有  
DOI:10.4049/jimmunol.1202930a
- [学会発表] (計 22 件)
- 1 Fujii S, Okamoto R, Nakata T, Suzuki K, Ishibashi F, Kawamoto A, Ohashi-Segawa S, Mizutani T, Tsuchiya K, Nakamura T, Watanabe M: Establishment of a 3D cell culture-based screening platform to identify natural products that can regulate transepithelial water transport of the human gastrointestinal tract. *Pacificchem2015* Hawaii (USA), 2015 年 12 月 17 日
- 2 Hibiya S, Tsuchiya K, Shirasaki T, Fukushima K, Hayashi R, Horita N, Oshima S, Okamoto R, Nakamura T, Watanabe M: Continuous stimulation with

- cytokines leads to irreversible activation of NF-kb signaling in colonic epithelial cells by organoid culture. **UEGW2015** Barcelona(Spain), 2015 年 10 月 27 日
- 3 Shirasaki T, Fukushima K, Tsuchiya K, Hibiya S, Hayashi R, Horita N, Okamoto R, Nakamura T, Watanabe M: Atoh1 protein stabilized by TNF- $\alpha$  acquires enhanced malignant potential in colitis-associated colorectal cancer. **AOCC2015** Beijing (China), 2015 年 6 月 19 日
  - 4 Horita N, Tsuchiya K, Hayashi R, Fukushima K, Hibiya S, Fukuda M, Mizutani T, Okamoto R, Nakamura T, Watanabe M. A novel fluorescent labelling system into small intestinal organoid reveals independent long-lived intestinal stem cells in a crypt. **AOCC2015** Beijing (China), 2015 年 6 月 19 日
  - 5 Suzuki K, Fujii S, Nakata T, Kawamoto A, Ishibashi F, Ohashi-Segawa S, Mizutani T, Tsuchiya K, Otsuka K, Nakamura T, Okamoto R, Watanabe M: Enrichment of Intestinal Stem Cells by the 3D-Culture of IBD Patient Derived Intestinal epithelium. **AOCC2015** Beijing (China), 2015 年 6 月 19 日
  - 6 Hibiya S, Tsuchiya K, Fukushima K, Hayashi R, Horita N, Oshima S, Okamoto R, Nakamura T, Watanabe M: Continuous Stimulation With Cytokines Leads to Irreversible Accumulation of NF-kB Signaling in Colonic Epithelial Cells. **DDW 2015** Washington DC (USA), 2015 年 5 月 19 日
  - 7 Nakata T, Shimizu H, Suzuki K, Fujii S, Ito G, Tsuchiya K, Nakamura T, Okamoto R, Hozumi K, Watanabe M: Distinct Role of Notch Ligands, DLL1 and DLL4, in Normal and in Tumor Intestinal Epithelium. **DDW 2015** Washington DC (USA), 2015 年 5 月 19 日
  - 8 Hayashi R, Tsuchiya K, Hibiya S, Fukushima K, Horita N, Okada E, Araki A, Ohtsuka K, Watanabe M: Human Alpha-Defensin 6 Regulated by the Cooperation of Beta-Catenin and ATOH1, might Be the Pathogenesis of Crohn's Disease. **DDW 2015** Washington DC (USA), 2015 年 5 月 18 日
  - 9 Fukushima K, Tsuchiya K, Hibiya S, Hayashi R, Horita N, Kano Y, Okamoto R, Nakamura T, Watanabe M: Atoh1 Protein Expression by TNF-a and the Acquisition of Malignant Potential in Colitis-Associated Colorectal Cancer. **DDW 2015** Washington DC (USA), 2015 年 5 月 17 日
  - 10 Shimizu H, Suzuki K, Fujii S, Nakata T, Ito G, Murano T, Tsuchiya K, Nakamura T, Okamoto R, Hozumi K, Watanabe M: Notch Ligands DLL1 and DLL4 Are Expressed by Distinct Population of Epithelial Cells in the Mice Intestine. **DDW 2015** Washington DC (USA), 2015 年 5 月 16 日
  - 11 Nozaki K, Mochizuki W, Matsumoto Y, Matsumoto T, Fukuda M, Mizutani T, Watanabe M, Nakamura T: Live imaging analysis of intraepithelial lymphocytes (IELs) co-cultured with intestinal epithelial organoids. **Cold Spring Harbor Meeting** New York (USA), 2015 年 4 月 16 日
  - 12 Ito G, Okamoto R, Murano T, Shimizu H, Fujii S, Nakata T, Tsuchiya K, Nakamura T, Watanabe M: Notch signaling and TNF- $\alpha$  synergistically up-regulates expression of OLFM4 in human intestinal epithelial cells. **The 8<sup>th</sup> Japan-US Collaboration Conference in Gastroenterology** ホテルインターコンチネンタル東京ベイ(東京都港区), 2014 年 11 月 21 日
  - 13 Okamoto R, Ito G, Shimizu H, Fujii S, Nakata T, Suzuki K, Watanabe M: Notch signaling regulates expression of gelsolin superfamily genes, gelsolin and scinderin and promotes re-assembly of actin cytoskeleton in human intestinal epithelial cells. **UEGW2014** Vienna (Austria), 2014 年 10 月 22 日
  - 14 Ito G, Okamoto R, Shimizu H, Fujii S, Nakata T, Suzuki K, Tsuchiya K, Nakamura T, Watanabe M: Notch Signaling and TNF-alpha synergistically promotes intracellular protein accumulation of olfm4 in the inflamed mucosa of ulcerative colitis. **UEGW2014** Vienna (Austria), 2014 年 10 月 21 日
  - 15 Ito G, Okamoto R, Shimizu H, Fujii S, Nakata T, Suzuki K, Tsuchiya K, Nakamura T, Watanabe M: Notch signaling and TNF- $\alpha$  synergistically promotes intracellular protein expression of OLFM4 in human intestinal epithelial cells. **The 2nd Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's and Colitis** Seoul (Korea), 2014 年 6 月 21 日
  - 16 Shimizu H, Okamoto R, Ito G, Fujii S, Nakata T, Suzuki K, Murano T, Mizutani T, Tsuchiya K, Nakamura T, Hozumi K, Watanabe M: Distinct Expression Patterns of Notch Ligands, DLL1 and DLL4, in Normal and Inflamed Mice Intestine. **The 2nd Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's and Colitis** Seoul (Korea), 2014 年 6 月 21 日

- 17 Okamoto R, Murano T, Shimizu H, Ito G, Fujii S, Nakata T, Tsuchiya K, Nakamura T, Watanabe M: IL-22-mediated antimicrobial response is regulated by hes1 via stat3-dependent transcription in human intestinal epithelial cells. **UEGW 2013** Berlin (Germany), 2013 年 10 月 16 日
- 18 Ito G, Okamoto R, Murano T, Shimizu H, Tsuchiya K, Nakamura T, Watanabe M: Lineage-specific expression of bestrophin-2 and bestrophin-4 is regulated by notch signaling in human intestinal epithelial cells. **UEGW 2013** Berlin (Germany), 2013 年 10 月 14 日
- 19 Shimizu H, Okamoto R, Nakata T, Fujii S, Ito G, Murano T, Tsuchiya K, Nakamura T, Watanabe M: Complete conversion of crypt progenitor cells into atoh1-positive cells by targeted deletion of dll1 and dll4 in lgr5-positive intestinal stem cells. **UEGW 2013** Berlin (Germany), 2013 年 10 月 14 日
- 20 Okamoto R, Murano T, Shimizu H, Ito G, Fujii S, Tsuchiya K, Nakamura T, Watanabe M: Hes1 promotes IL-22-mediated antimicrobial response through enhancement of STAT3-dependent transcription in human intestinal epithelial cells. **The 1st Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's and Colitis** ホテルラフォーレ 東京(東京都品川区), 2013 年 6 月 13 日
- 21 Ito G, Okamoto R, Fujii S, Shimizu H, Murano T, Tsuchiya K, Nakamura T, Watanabe M: Notch signaling regulates expression of Bestrophin-4, a novel enterocyte-specific HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>/Cl<sup>-</sup> channel, in human intestinal epithelial cells. **DDW 2013** Orlando (USA) 2013 年 5 月 20 日
- 22 Shimizu H, Okamoto R, Fujii S, Ito G, Murano T, Tsuchiya K, Nakamura T, Watanabe M: Complete conversion of crypt progenitor cells into Atoh1-positive cells by targeted deletion of Dll1 and Dll4 in Lgr5-positive intestinal stem cells. **DDW 2013** Orlando (USA), 2013 年 5 月 19 日

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

該当なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

岡本 隆一 (Okamoto Ryuichi)

東京医科歯科大学 再生医療研究センター  
教授

研究者番号 : 50451935

(2) 研究分担者

土屋 輝一郎 (Tsuchiya Kiichiro)

東京医科歯科大学医学部附属病院

消化器内科

准教授

研究者番号 : 40376786

研究分担者

中村 哲也 (Nakamura Tetsuya)

東京医科歯科大学 医歯学総合研究科

寄附講座教授

研究者番号 : 70265809