

令和元年6月3日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(S)

研究期間：2014～2018

課題番号：26221307

研究課題名(和文)独自の培養系を用いた腸管上皮幹細胞における生体恒常性維持機構の解明

研究課題名(英文)The elucidation of homeostasis regulated by intestinal epithelial stem cells

研究代表者

渡辺 守(Watanabe, Mamoru)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授

研究者番号：10175127

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 153,100,000円

研究成果の概要(和文)：腸の粘膜はおよそ1週間で全ての細胞が入れ替わるほど普段から活性化しています。細胞を供給する源として幹細胞が存在し、正常に分化することで粘膜を保っています。その制御が崩れると潰瘍となり、出血や感染を引き起こします。特に最近日本で患者さんが増えている炎症性腸疾患は腸に慢性で治りにくい潰瘍を作る病気ですが、潰瘍になる原因や潰瘍を直接治療する方法は見つかっていません。今回の研究では、我々が独自にヒトの腸の細胞を体外で培養することに成功し、様々な検討をした結果、炎症によって幹細胞が機能低下する原因や、粘膜が再生して幹細胞の機能が回復する仕組みを見つけました。

研究成果の学術的意義や社会的意義

腸の細胞を体外で安定し培養することは、様々な環境を再現したモデルを簡単に作成することができます。今回は慢性炎症や再生粘膜を試験管内で再現させることで、幹細胞の機能を解析し、病気の原因や再生の仕組みを明らかにしています。これらの成果は今後炎症性腸疾患に対する新しい治療薬の開発に結びつくことが期待されます。

研究成果の概要(英文)：Intestinal mucosa is always activated so that all epithelial cells are replaced in approximately one week. Intestinal stem cells supply intestinal epithelial cells to keep normal mucosa by orderly differentiation system. When the control collapses, it becomes the ulcer, resulting in bleeding and infection. Especially, intractable ulceration is often shown in the patients with inflammatory bowel disease (IBD) whose number are increased in Japan. The treatment for the ulcer has however not been established. In this study, our original culturing system of human intestinal epithelial cells as organoids led to clarify the molecular mechanisms for stem cell dysfunction under chronic inflammation and for stem cell regeneration against inflammation. These results might be useful for the development of novel drugs targeting mucosal healing in IBD.

研究分野：消化器病学

キーワード：腸内環境 共培養 幹細胞機能評価 疑似モデル構築 全身制御

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

これまで当教室では難治性炎症性腸疾患の病態解明のための基盤研究を行い、免疫制御破綻における過剰応答と粘膜障害における腸管上皮再生不全の両面が疾患の本態であることを明らかとしてきた。特に腸管上皮細胞は局所免疫制御及び粘膜バリアー機能の双方に参与することから、上皮細胞再生を主眼した治療法の確立が炎症性腸疾患患者の生活体系を根本的に改善できると着想した。そこで、「腸管炎症における上皮細胞機能の解明」研究を精力的に進め、腸管上皮細胞がサイトカイン IL-7 を分泌し、IL-7 が腸管局所免疫調節に必須の役割を担うこと、この機構の破綻が大腸炎の発症に関わることを明らかにし、炎症の成因・維持機構を上皮細胞機能との関連という視点で明確にした。一方で腸管の機能的修復における粘膜治癒の重要性に着目し、上皮再生に関する研究を展開しており、腸管上皮細胞内の Wnt/Notch シグナル間の全く新しいクロストーク分子機構の存在や、骨髄細胞の消化管上皮細胞への分化機構の存在、炎症性疾患における上皮再生破綻機構を明らかとするなど世界的に高い評価をうけた。さらに、独自に大腸上皮細胞の初代培養法を確立し上皮幹細胞を同定したのみならず、マウス大腸への移植により全ての分化細胞と増殖細胞を含む組織学的に正常な大腸上皮が再生することを確認した。また、マウス腸炎モデルへの上皮細胞移植により腸炎の改善を認めたことから、細胞移植による上皮再生医療の臨床応用へ十分期待できるものであり、Nature, Science 各誌にトピックスとして取り上げられるなど世界的にも大きな評価を得ている。この成果は、ヒト臨床応用のため AMED による「再生医療実現拠点ネットワークプログラム『疾患・組織別実用化拠点 B』」に採択され平成 25 年度より実現化への検討を開始している。しかしながら、腸管上皮細胞の機能は非常に多彩で緻密に制御されているがその詳細は未だ明らかではなく、細胞移植における物理的な組織修復は可能でも真の機能的修復までされるか不明である。

### 2. 研究の目的

そこで本研究では独自に構築した初代培養系と移植モデルをさらに発展させ、腸管上皮幹細胞の運命決定機構による腸管機能の多様性獲得及び生体恒常性維持機構の解明を目的とする。すでにマウス胎児期の腸管上皮幹細胞が出生直後に成人上皮幹細胞へ運命変換することを発見しており、幹細胞の運命決定機構が生体恒常性と連動することを世界で初めて示した (Cell Stem Cell 2013)。腸内環境疑似モデルにおける幹細胞運命変動を解析することで生体恒常性を腸管からコントロールするという画期的なモデルを提唱するものである。

### 3. 研究の方法

本研究遂行にあたり、下記 3 項目の課題を設定し、具体的な手法について記載する。

- (1) 初代培養オルガノイドによる疑似腸内環境モデルの構築
  - ・樹状細胞・上皮間リンパ球と腸管上皮細胞共培養による相互作用解析系の樹立
  - ・オルガノイド管腔内への細菌もしくは菌体成分注入による腸内細菌叢モデルの樹立
  - ・オルガノイド食餌負荷モデルの構築
- (2) 腸管上皮幹細胞機能評価法の確立
  - ・1 幹細胞可視化による幹細胞動態解析
  - ・腸管上皮幹細胞内シグナル解析
  - ・腸管上皮幹細胞運命決定制御解析
- (3) 全身疾患での腸管上皮異常機構解析と治療標的探索
  - ・高効率上皮細胞移植モデルの構築
  - ・慢性疾患モデルマウスにおける腸管上皮幹細胞の機能異常解析
  - ・生活習慣病患者の腸管上皮幹細胞培養と上皮細胞異常機構解析

### 4. 研究成果

当初に計画した項目について大きな成果を上げており、当初の目的をほぼ達成している。

#### (1) 初代培養オルガノイドによる疑似腸内環境モデルの構築

樹状細胞 (DC)、上皮間リンパ球 (IEL) と腸管上皮細胞共培養による相互作用解析系の樹立  
マウス小腸上皮オルガノイドと上皮間リンパ球をそれぞれ単離し、3 次元培養にて培養を行った。種々の条件を検討し、リンパ球が長期間上皮細胞と共培養される条件を発見した。さらにリンパ球の遊走を可視化し、リンパ球活性化を定量的に評価するシステムを開発した (J. Gastroenterol. 2016)。体外での異なる 2 種類の初代培養法は独創的であり (特許申請中)、腸内環境疑似モデル確立への大きな発展となった。

#### オルガノイド管腔内への細菌もしくは菌体成分注入による腸内細菌叢モデルの樹立

マウス大腸上皮オルガノイドを用いてサイトカイン、細菌菌体成分添加による上皮応答を確認した。添加のみでも十分な免疫応答が得られることを確認し、最大限の炎症応答が得られる条件を最適化した。さらに、1 年以上の持続的な炎症刺激を行い経時的な解析を行った。興味深いことに、炎症刺激時間依存的に上皮オルガノイドの炎症シグナル応答が増幅・蓄積されることを発見した (J. Crohns Colitis. 2017)。上皮細胞を体外で経時的に解析可能な系は世界で初めてであり独創的である。さらにヒト大腸オルガノイドにまで発展させ、大腸オルガノイドにおける炎症応答レセプター発現を検討した上で炎症刺激条件を決定した。持続炎症刺激におけるオルガノイドの遺伝子発現プロファイルを IBD 患者生検検体における発現遺伝子データ

ースと比較検討したところ、類似性を確認できたことから体外の IBD 上皮モデルであることが示唆された (J Gastroenterol. 2018)。

#### オルガノイド食餌負荷モデルの構築

上記のモデル確立を基盤として、食餌負荷モデルに着手した。高脂肪食マウスでは興味深い結果を得ており、今後論文発表する予定である。さらに腸管オルガノイドによる高脂肪培養条件を決定し、高脂肪体外モデルの構築を施行している。

### (2) 腸管上皮幹細胞機能評価法の確立

#### 1 幹細胞可視化による幹細胞動態解析

幹細胞マーカーである Lgr5 は 1 陰窩内に 14 個存在するとされており、Lgr5 陽性細胞を可視化した解析は多く報告されているが、1 幹細胞の挙動に関しては未知である。そこで、幹細胞マーカーに寄らない可視化を試みた。mCherry 遺伝子をレンチウイルスにてマウス小腸オルガノイドに導入したところ、一部の細胞に蛍光発色を認めた。1 年以上の培養にて蛍光は維持され、1 細胞のみ蛍光を有するオルガノイドの同定に成功した (BBRC 2014)。現在、ヒト小腸・大腸へのレンチウイルスを用いた遺伝子導入を確立しており、ヒト小腸上皮オルガノイドにおいても 1 幹細胞の可視化に既に成功した。

また、ヒト小腸・大腸の内視鏡生検検体により、ヒト腸管上皮オルガノイドを安定的に樹立する技術を構築した。小腸オルガノイドを単細胞まで分離し、シングルセル PCR により各細胞の発現遺伝子をクラスター解析したところ、二つの幹細胞分画の存在を発見した。さらに、IBD 患者検体の解析により幹細胞分画の差異を発見するなど、ヒト腸管上皮幹細胞の機能評価を構築した (J Gastroenterol. 2018)。これらの幹細胞では異なるシグナル制御が予想され、各分画におけるシグナル解析差異を明らかとすることで、後述する幹細胞相互制御による運命決定機構の解明に繋がると期待している。

#### 腸管上皮幹細胞運命決定制御解析

前述の 1 幹細胞可視化により、経時的観察にて上皮細胞の供給過程を追跡が可能となった。ライブイメージングにより、1 幹細胞が静止期から分裂期に移行し陰窩に細胞を供給する系譜動態を世界で初めて報告した (BBRC 2014)。これは蛍光有無の 2 種類の幹細胞が 1 陰窩内で細胞供給を補完する現象であり、1 陰窩内で幹細胞同士の相互作用が存在することを初めて示唆したものである。マウスモデルにおいては、分化細胞の一部が幹細胞形質を有することを初めて発見し、炎症環境下においては脱分化することにより、幹細胞の補給を行うことを初めて報告した (Stem Cell Reports, 2018)。また、幹細胞運命決定機構を細胞外基質に着目し、コラーゲン成分が幹細胞内の YAP シグナル伝達を変容させ幹細胞を若返りすることにより再生段階へと転換することを発見した。IBD 患者の再生粘膜においても同様の制御機構が機能していることを初めて報告した (Cell Stem Cell, 2018)。さらに、上記したヒト大腸オルガノイドでの慢性炎症モデルにおいて、幹細胞支持細胞に発現している REG4 の発現低下により幹細胞機能が低下することを明らかとした。さらに治験薬の添加により REG4 発現が回復し、炎症環境下においても幹細胞機能を維持することまで確認できた (J Gastroenterol. 2019) ことから幹細胞運命決定機構の解明は新規治療標的となる可能性を示唆している。

### (3) 全身疾患での腸管上皮異常機構解析と治療標的探索

#### 高効率上皮細胞移植モデルの構築

腸管上皮幹細胞による全身への影響を解析するためには、効率の良い腸管粘膜の置換が必要である。これまでは、薬剤投与による粘膜障害モデルを用いていたが、潰瘍面積が小さく、部位も散在していたことから大規模置換には不適であった。そこで、バルーンカテーテルを用いて腸管内に EDTA を標的の部位に固着させることに成功し広範囲の粘膜脱落モデルを確立した。さらに、このマウスにオルガノイドを散布すると大腸の広範囲にオルガノイドが移植可能であった。この系を利用して広範囲の大腸粘膜脱落部位に小腸オルガノイドを移植したところ、腺管及び分化した細胞は小腸組織と同等であることを発見した。つまり、大腸環境であっても小腸上皮幹細胞は小腸上皮細胞に分化することであり、小腸上皮幹細胞運命決定は周囲の環境に依存しないことを世界で初めて明らかとした。広範囲腸粘膜置換技術は種々の幹細胞移植による腸内環境変化及び生体恒常性への影響を解析できる非常に有用なツールであり、プレスリリースを行うなど大きなインパクトを与えた。これらの系を応用して、ヒトオルガノイドのマウスへの移植技術の構築に成功した (Cell Stem Cell, 2018)。これはヒト細胞をマウスへ移植することにより、in Vivo での解析も可能としたことから、慢性疾患モデルヒト細胞での in Vivo 解析を進めている。

#### 慢性疾患モデルにおける腸管上皮幹細胞の機能異常解析

計画(2)で確立させた持続炎症モデルにより幹細胞形質転換を評価した。その結果、炎症物質を除去しても炎症シグナルが遷延し不可逆状態となることを発見した (J Crohns Colitis. 2017)。これは長期炎症の細胞形質転換を初めて明らかとしたものであり、炎症性腸疾患 (IBD) 患者の長期病歴を模倣していると考えられ、再発機序解明に期待できることからプレスリリースを行った。さらに炎症刺激により、Wnt シグナル非依存性の幹細胞不死化を認めたことから炎症発がんの過程を模倣していることが示唆された。上述したヒトオルガノイドへの炎症刺激によるモデルのみならず、現在 IBD 患者からオルガノイドを樹立しており、病変部を模倣した

モデル構築を進めている。また、生活習慣病に関しては、高脂肪負荷マウスから腸管オルガノイドを樹立し幹細胞形質転換機構の解析を進めており、今後論文化する予定である。

以上の成果から、当初予定した計画をほぼ全て遂行したと考える。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 135 件) 全て査読有

1. Nishimura R, Shirasaki T, Tsuchiya K, Miyake Y, Watanabe Y, Hibiya S, Watanabe S, Nakamura T, Watanabe M. Establishment of a system to evaluate the therapeutic effect and the dynamics of an investigational drug on ulcerative colitis using human colonic organoids. **J Gastroenterol**. 2019 Jan 1. doi:10.1007/s00535-018-01540-y. [Epub ahead of print]
2. Kawamoto A, Nagata S, Anzai S, Takahashi J, Kawai M, Hama M, Nogawa D, Yamamoto K, Kuno R, Suzuki K, Shimizu H, Hiraguri Y, Yui S, Oshima S, Tsuchiya K, Nakamura T, Ohtsuka K, Kitagawa M, Okamoto R, Watanabe M. Ubiquitin D is Upregulated by Synergy of Notch Signalling and TNF- in the Inflamed Intestinal Epithelia of IBD Patients. **J Crohns Colitis**. 2019,13(4):495-509. doi:10.1093/ecco-jcc/jjy180.
3. Sugimoto S, Ohta Y, Fujii M, Matano M, Shimokawa M, Nanki K, Date S, Nishikori S, Nakazato Y, Nakamura T, Kanai T, Sato T. Reconstruction of the Human Colon Epithelium In Vivo. **Cell Stem Cell**. 2018,22(2):171-176.e5. doi:10.1016/j.stem.2017.11.012.
4. Oshima S, Watanabe M. Genetic and environmental factors drive personalized medicine for Crohn's disease. **J Clin Invest**. 2018, 128(11):4758-4760. doi:10.1172/JCI124303.
5. Suzuki K, Murano T, Shimizu H, Ito G, Nakata T, Fujii S, Ishibashi F, Kawamoto A, Anzai S, Kuno R, Kuwabara K, Takahashi J, Hama M, Nagata S, Hiraguri Y, Takenaka K, Yui S, Tsuchiya K, Nakamura T, Ohtsuka K, Watanabe M, Okamoto R. Single cell analysis of Crohn's disease patient-derived small intestinal organoids reveals disease activity-dependent modification of stem cell properties. **J Gastroenterol**. 2018, 53(9):1035-1047. doi:10.1007/s00535-018-1437-3.
6. Yui S, Azzolin L, Maimets M, Pedersen MT, Fordham RP, Hansen SL, Larsen HL, Guiu J, Alves MRP, Rundsten CF, Johansen JV, Li Y, Madsen CD, Nakamura T, Watanabe M, Nielsen OH, Schweiger PJ, Piccolo S, Jensen KB. YAP/TAZ-Dependent Reprogramming of Colonic Epithelium Links ECM Remodeling to Tissue Regeneration. **Cell Stem Cell**. 2018, 22(1):35-49.e7. doi: 10.1016/j.stem.2017.11.001.
7. Ishibashi F, Shimizu H, Nakata T, Fujii S, Suzuki K, Kawamoto A, Anzai S, Kuno R, Nagata S, Ito G, Murano T, Mizutani T, Oshima S, Tsuchiya K, Nakamura T, Watanabe M, Okamoto R. Contribution of ATOH1(+) Cells to the Homeostasis, Repair, and Tumorigenesis of the Colonic Epithelium. **Stem Cell Reports**. 2018, 10(1):27-42. doi: 10.1016/j.stemcr.2017.11.006.
8. Nibe Y, Oshima S, Kobayashi M, Maeyashiki C, Matsuzawa Y, Otsubo K, Matsuda H, Aonuma E, Nemoto Y, Nagaishi T, Okamoto R, Tsuchiya K, Nakamura T, Nakada S, Watanabe M. Novel polyubiquitin imaging system, PolyUb-FC, reveals that K33-linked polyubiquitin is recruited by SQSTM1/p62. **Autophagy**. 2018;14(2):347-358. doi: 10.1080/15548627.2017.1407889.
9. Hibiya S, Tsuchiya K, Hayashi R, Fukushima K, Horita N, Watanabe S, Shirasaki T, Nishimura R, Kimura N, Nishimura T, Gotoh N, Oshima S, Okamoto R, Nakamura T, Watanabe M. Long-term Inflammation Transforms Intestinal Epithelial Cells of Colonic Organoids. **J Crohns Colitis**. 2017, 11(5):621-630. doi:10.1093/ecco-jcc/jjw186.
10. Nakamura T, Watanabe M. Intestinal stem cell transplantation. **J Gastroenterol**. 2017, 52(2):151-157. doi: 10.1007/s00535-016-1288-8.
11. Kobayashi M, Oshima S, Maeyashiki C, Nibe Y, Otsubo K, Matsuzawa Y, Nemoto Y, Nagaishi T, Okamoto R, Tsuchiya K, Nakamura T, Watanabe M. The ubiquitin hybrid gene UBA52 regulates ubiquitination of ribosome and sustains embryonic development. **Sci Rep**. 2016, 6:36780. doi: 10.1038/srep36780.
12. Fujii S, Suzuki K, Kawamoto A, Ishibashi F, Nakata T, Murano T, Ito G, Shimizu H, Mizutani T, Oshima S, Tsuchiya K, Nakamura T, Araki A, Ohtsuka K, Okamoto R, Watanabe M. PGE(2) is a direct and robust mediator of anion/fluid secretion by human intestinal epithelial cells. **Sci Rep**. 2016, 6:36795. doi:10.1038/srep36795. P
13. Kojima T, Tsuchiya K, Ikemizu S, Yoshikawa S, Yamanishi Y, Watanabe M, Karasuyama H. Novel CD200 homologues iSEC1 and iSEC2 are gastrointestinal secretory cell-specific ligands of inhibitory receptor CD200R. **Sci Rep**. 2016, 6:36457. doi: 10.1038/srep36457.
14. 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 -defensin 6 in Noninflamed Jejunal

- Tissue of Patients with Crohn's Disease. **Inflamm Bowel Dis.** 2016, 22(5):1119-1128. doi: 10.1097/MIB.0000000000000707.
15. 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.** 2016, 51(3):206-213. doi: 10.1007/s00535-016-1170-8.
  16. 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 induces high malignant potential in colon cancer cell line. **Cancer Sci.** 2015, 106(8):1000-1007. doi: 10.1111/cas.12703.
  17. 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.** 2015, 11(7):1052-1062. doi: 10.1080/15548627.2015.1055439.

〔学会発表〕(計 82 件)

1. Tsuchiya K, Watanabe S, Shirasaki T, Nishimura R, Katsukura N, Hibiya S, Okamoto R, Nakamura T, Watanabe M: TP53 mutation in human colonic organoids acquires resistance to in vitro long-term inflammation. ECCO2019,2019.
2. Watanabe M: Regeneration of intestinal epithelial cell and IBD, Falk symposium 2018, 2018.
3. Yui S, Okamoto R, Tsuchiya K, Nakamura T, Watanabe M: Fetalization of colonic epithelium mediated by YAP/TAZ links ECM remodeling to tissue regeneration. GI Research Academy 2018, 2018.
4. Watanabe M: Organoids as a therapy resource from clinical trial in a dish to engraftment. International Cluster Symposium,2018.
5. Watanabe M: Intestinal Epithelial Stem Cells for the Treatment of GI Disease. Digestive and Liver Diseases Conference,2017.
6. Watanabe M: Gut Microbiota, Epithelial Cells and Stem Cell Therapy in GI disease. Berchtesgaden Microbiome Science Days, 2016.
7. Watanabe M: e: Intestinal Epithelial Stem Cells for the Treatment of Colitis. Med Meeting2016, 2016.
8. Watanabe M Stem Cell Replacement in Gut. FNM2016, 2016.
9. Watanabe M: Prospects of stem cell therapy for IBD. GIGIS2016, 2016.
10. Watanabe M: Gut Microbiota, Epithelial Cells and Stem Cell Therapy in IBD. AGA/CSG IBD Symposium, 2016.
11. Hibiya S, Tsuchiya K, Watanabe S, Shirasaki T, Oshima S, Okamoto R, Nakamura T, Watanabe M: Construction of in vitro model of ulcerative colitis using mouse primary colonic organoid. UEGW2016, 2016.
12. Nakamura T: Therapeutic Transplantation of Human Intestinal Stem Cell. Translational Symposium " Innovative Approaches to Curing Intestinal Failure: The Future of Cell and Tissue Therapy " DDW 2016, 2016.
13. 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- B signaling in colonic epithelial cells. DDW2015, 2015.
14. 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, 2015.
15. Tsuchiya K, Hayashi R, Watanabe M: Mapping biopsy of entire small intestine is useful to assess the pathogenesis of Crohn's disease. AOCC2015, 2015.

〔産業財産権〕

出願状況(計 2 件)

名称: 上皮細胞の水分泌機能測定方法

発明者: 渡辺 守、藤井 悟、岡本 隆一

権利者: 国立大学法人 東京医科歯科大学、株式会社 S C R E E Nホールディングス

種類: 特許権

番号: 特願 2017-083118

出願年: 2017 年 4 月 19 日

国内外の別: 国内

名称: 腸上皮間リンパ球をインビトロで維持・増殖させる方法

発明者：渡辺 守、中村 哲也、野崎 賢吾  
権利者：国立大学法人 東京医科歯科大学  
種類：特許権  
番号：特願 2015-079953  
出願年：2015 年 4 月 9 日  
国内外の別： 国内

取得状況（計 1 件）

名称：大腸上皮幹細胞の単離・培養技術と、これを用いた大腸上皮移植技術  
発明者：渡辺 守、中村 哲也  
権利者：国立大学法人 東京医科歯科大学  
種類：特許権  
番号：特許第 6238445 号  
取得年：2017 年 11 月 10 日  
国内外の別： 国内

〔その他〕

プレスリリース（計 9 件）

1. 岡本 隆一、河本 亜美、渡辺 守：「炎症性腸疾患の腸上皮における新たな炎症・再生応答の協調機構を解明」- 早期の治療効果予測に期待 - 2018 年 12 月 11 日
2. 大島 茂、渡辺 守：「ポリコピキチン鎖形成の可視化に世界で初めて成功」- K33 型ポリコピキチン鎖もオートファジーに関与する - 2018 年 1 月 25 日
3. 油井 史郎、渡辺 守：「細胞の胎児返りが腸管上皮の再生を担保する」- コラーゲン繊維の未知の能力 - 2017 年 12 月 15 日
4. 岡本 隆一、石橋 史明、渡辺 守：「大腸分泌系上皮細胞の可塑性による新たな組織再生・腫瘍発生機構を解明」- 炎症性腸疾患における粘膜再生治療の開発や腫瘍発生機構の解明に期待 - 2017 年 12 月 7 日
5. 大島 茂、渡辺 守：「タンパク質合成の場であるリボゾームを 2 つの作用で制御する遺伝子を発見」- 新規がん治療法開発への期待 - 2016 年 11 月 9 日
6. 土屋 輝一郎、日比谷 秀爾、渡辺 守：「潰瘍性大腸炎の体外モデル作成に成功」- 病態リセットを標的とした創薬に期待 - 2016 年 11 月 8 日
7. 渡辺 守：「潰瘍性大腸炎の日本発の新治療薬をオールジャパン体制で開発」- 新しい潰瘍性大腸炎治療薬の可能性 - 2015 年 11 月 1 日
8. 大島 茂、渡辺 守：「クローン病発症に関わる遺伝子が炎症を起こす原因細胞の生死を決めることを発見」- 炎症性腸疾患の新規治療法開発への期待 - 2015 年 6 月 25 日
9. 中村 哲也、水谷 知裕、福田 正義、渡辺 守：「大腸に続き、小腸幹細胞の移植実験に成功」- 消化管再生医療に新知見 - 2014 年 8 月 12 日

## 6. 研究組織

### (1) 研究分担者

研究分担者氏名：土屋 輝一郎  
ローマ字氏名：( Tsuchiya Kiichiro )  
所属研究機関名：東京医科歯科大学  
部局名：医学部附属病院  
職名：准教授  
研究者番号（8 桁）：40376786

研究分担者氏名：中村 哲也  
ローマ字氏名：( Nakamura Tetsuya )  
所属研究機関名：東京医科歯科大学  
部局名：医歯学総合研究科  
職名：寄附講座教授  
研究者番号（8 桁）：70265809

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。