

平成 30 年 5 月 17 日現在

機関番号：23903
研究種目：基盤研究(C) (一般)
研究期間：2014～2017
課題番号：26460945
研究課題名(和文) 胃型化・腸型化の分子メカニズム解明と幹細胞をターゲットとした分化誘導療法の開発

研究課題名(英文) Molecular mechanism elucidation of gastric and intestinal differentiation and development of differentiation-inducing therapy against stem cell

研究代表者
溝下 勤 (Mizoshita, Tsutomu)
名古屋市立大学・大学院医学研究科・講師

研究者番号：40347414
交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：長期培養可能なin vitro腺管三次元培養系での検討により、胃の筋線維芽細胞が胃の腺管上皮の分化・増殖に重要な役割を演じていることを確認した。胃の筋線維芽細胞に高発現しているGAS1と腸の筋線維芽細胞に高発現しているHoxC8、Notch 1、Sox10が、上皮間葉相互作用により、それぞれ上皮系の「胃」・「腸」への分化に関与していると考えられた。胃粘膜上皮に特異的に発現するMUC5ACの腸上皮での異所性発現が、クローン病と腸管ベーチェット病の臨床症例の内視鏡的な再燃あるいは寛解の予測因子となる可能性が考えられた。

研究成果の概要(英文)：The analyses in long-term three-dimensional method for primary mouse glandular stomach culture have shown that the gastric mesenchymal myofibroblast (GMF) is important for the differentiation and proliferation of gastric epithelial cell. Growth arrest specific 1 (GAS1) expression is higher in GMF, and Homeobox C8 (HoxC8)、Notch 1、SRY-box containing gene 10 (Sox10) are higher in intestinal mesenchymal myofibroblast, suggesting that these factors play the key roles in the gastric and intestinal differentiation by epithelial-mesenchymal interactions. We consider that the ectopic MUC5AC expression in the intestinal epithelial cells may be a predictive factor of recurrence or remission in the cases of Crohn's disease and intestinal Behçet's disease.

研究分野：消化器内科

キーワード：in vitro三次元培養腺管 胃幹細胞

1. 研究開始当初の背景

消化管の粘膜は、大きく分けて胃と腸の2つの表現型に分類され、それぞれに特異的な遺伝子発現が胃形質・腸形質の維持に重要であることが知られている。さらに、極めて興味深いことに、すべての消化器癌あるいは炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎、クローン病）において、胃や腸に特異的な表現型は、病状・病勢と密接に関係あることが判明している。例えば、消化器癌（胃癌、膵癌など）では、腸型癌は胃型癌に比べ予後が良好であることが明らかとなっている。(J Cancer Res Clin Oncol, 129, 727-34, 2003.; Oncol Rep, 12, 1239-43, 2004.; Histol Histopathol., 22, 251-60, 2007.)。さらに興味深いことに、潰瘍性大腸炎やクローン病では大腸粘膜の胃型化が炎症の再燃に深く関与していることが明らかとなった (ISRN Gastroenterol., 2013, 304894, 2013.)。このことは、胃型化が疾患（癌、炎症性腸疾患）の病勢を悪化させ、逆に腸型化は疾患の病勢を鎮静化させる可能性が大きく、この胃型化・腸型化の複雑な消化器上皮組織分化の謎を解くことが消化器疾患治療の新たな展開（胃型化・腸型化の制御による分化誘導療法）の手掛かりとなり得る、と推測される。

また、申請者らはスナネズミ (Mongolian gerbil) の *Helicobacter pylori* (以下 Hp) 感染モデルを用い、胃が腸型化する腸上皮化生では胃腺管の組織幹細胞の腸型化が必要であること、同モデルに発生する胃癌も腸型化することを証明し (Helicobacter, 10, 97-106, 2005. Cancer Sci., 97, 38-44, 2006.)。さらに、胃粘膜を単一腺管に分解して (Life Sci. 70, 867-76, 2002.) 腺管組織幹細胞の分子生物学的な解析を行ったが、胃や腸の形質を維持する安定した長期培養系が確立できないという最大の難点が解消できず、胃型化・腸型化メカニズムの解明に肉薄できなかった。上記の反省を踏まえ、申請者らは「胃や腸の形質を維持する安定した長期培養系の確立」が、この胃型化・腸型化の複雑な消化器上皮組織分化の謎を解く大前提と考え、消化管（胃、小腸、大腸）の粘膜腺管を1年以上にわたり、安定的に培養できる系を確立した (Biochem Biophys Res Commun., 432, 558-63, 2013.)。すなわち、マウスの胃や腸の腺管をだまかに切離し、コラーゲンゲル内に培養管理することで、腺管として維持できる最低限のユニット（ごく少量の間質を含む）が自然選択され、10年来最大の念願であった消化管粘膜腺管の *in vitro* 三次元培養が可能であることを確認した。さらに、この *in vitro* 三次元培養系では、ウイルスベクターなどを用いることで容易に種々の遺伝子が導入でき、RNAi によるノックダウン系の応用も可能である。

以上より、この新しい三次元培養系を用いることで、培養消化管腺管を *in vitro* で経時的・可視的に解析することが可能となった。

2. 研究の目的

今回申請者らは、前述の新しい *in vitro* 三次元培養系を用いて、幹細胞での胃型化・腸型化制御機構解明（上皮間葉相互作用の解析も含めて）、マウスモデルでの *in vitro* 培養腺管の移植実験（粘膜修復治療への応用）、幹細胞マーカーを用いた癌幹細胞の胃型化・腸型化のメカニズム解明、以上3点を中心に研究を進め消化器疾患治療の新たな展開への道を開く方向とした。

3. 研究の方法

(1) 長期三次元消化管（胃、小腸、大腸）腺管培養系

生後1~2日のマウス (C57BL/6J) から腸胃、小腸、大腸を取り出し、1mm未満の切片に分断してコラーゲンゲルに散布し、三次元培養を行った。また、三次元培養されている spheres (三次元培養腺管+筋線維芽細胞の集団) から「胃の筋線維芽細胞」と「腸の筋線維芽細胞」を単離して分離培養を行った。加えて、分離培養した「胃の筋線維芽細胞」と「腸の筋線維芽細胞」をそれぞれ胃あるいは腸の spheres と共培養する実験も行った。

(2) 培養腺管の病理組織学および粘液学的検索

コラーゲンゲル内の培養腺管を10%ホルマリンで固定し薄切後、ヘマトキシリンエオジン (HE) 染色および periodic acid-Schiff (PAS) 染色を行い病理組織学および粘液学的検索を行った。

(3) 免疫組織化学的染色

上記(2)で薄切した切片に対して、胃型マーカーである MUC5AC、MUC6、human gastric mucin、HIK1083 (すべて Novocastra Laboratories, Newcastle upon Tyne, UK) と腸型マーカーである CD10 (Novocastra Laboratories, Newcastle upon Tyne, UK) および MUC2 (Santa Cruz Biotechnology, CA, USA)、その他クロモグラニン A (Yanaihar Institute Inc., Fujinomiya, Japan)、pepsinogen (Abcam, Tokyo, Japan)、anti-proton pump/H⁺,K⁺-ATPase (MBL Co., Ltd., Nagoya, Japan)、proliferating cell nuclear antigen (PCNA) (Dako, Glostrup, Denmark)、 α -smooth muscle antigen (SMA) (Epitomics, Burlingame, CA, USA)、cytokeratin (Nichirei, Tokyo, Japan)、single-stranded (ss) DNA (IBL Co., Ltd., Fujioka, Japan)、Ki-67 (Novocastra Laboratories, Newcastle upon Tyne, UK)、vimentin (Abcam, Tokyo, Japan) などに対する特異的抗体を用いて免疫染色を行った。

(4) RNA *in Situ* hybridization

RNAscope FFPE assay kit (Advanced Cell

Diagnostics, Inc., Hayward, CA)を用いて、幹細胞マーカーである leucine-rich repeat-containing G protein-coupled receptor-5 (LGR5) の培養消化管組織での発現を、*in Situ* hybridization にて検索した。Housekeeping gene である *peptidylprolyl isomerase B* を positive control とし、*DapB* gene を negative control とした。

(5) Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction (RT-PCR)

コラーゲンゲル内培養の腺管あるいは筋線維芽細胞から total RNA を抽出し、Muc5ac、Muc6、Pga5、PgC、Atp4a、Chga、glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase の mRNA 発現を real-time RT-PCR で検索した。また、morphogenesis、hedgehog signaling pathway、bone morphogenetic protein、fibroblast growth factor、Notch homeobox genes、Wnt signaling に関連する 46 個の遺伝子に関して、胃と腸の筋線維芽細胞での mRNA の発現を real-time RT-PCR で解析した。

(6) クローン病での臨床的・病理学的検討

Adalimumab (ADA) を投与し 12 か月以上経過を迫えた活動期 (Crohn's Disease Activity Index, 以下 CDAI >150) の biologic naive クローン病患者 (infliximab, 以下 IFX 未使用例) 15 例について、ADA 投与前、3 か月後、12 月後に内視鏡的 (CD endoscopic index of severity, CDEIS) に検討した。また、ADA 投与後、3 か月後、12 か月後の CDAI 値も評価した。ADA 投与直前の内視鏡生検組織 (腸粘膜) での異所性 MUC5AC 発現 (Aberrant-MUC5AC) を免疫染色で評価して MUC5AC 陽性群・MUC5AC 陰性群に分類し、3 か月後、12 月後に病変部の生検組織で Aberrant-MUC5AC を再評価した。

また、ADA を導入した活動期 (CDAI >150) の biologic naive クローン病で 2 年以上経過を迫えた 17 例について、2 年後以降の臨床的活動度および治療状況を検討した。ADA から IFX への変更例では IFX 血中トラフ値 (IFX 導入 14 週後、54 週後) も測定した。

(7) 腸管ベーチェット病での臨床的・病理学的検討

内視鏡的に回盲部に典型的な潰瘍が認められ ADA 投与を行った当院の腸管ベーチェット病 (intestinal BD) の 5 症例 (10 病変) につき、ADA 投与 3 か月後、12 か月後に大腸内視鏡検査を行い、潰瘍の大きさの変化をメジャーで測定し臨床的に解析した。内視鏡的評価および腹部症状の評価については、既報 (Clin Gastroenterol Hepatol 2014.) を参照した。

また、特に潰瘍性大腸炎やクローン病では疾患活動性との関連が注目されている MUC5AC 発現を、内視鏡下生検組織 (ADA 投与直前、投与 3 か月後、12 か月後) での免疫染

色で評価し病理学的に検討した。

(8) N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine 胃発癌モデル

胃型化・腸型化制御機構の解明をするため、SD ラット (Japan SLC, Inc., Hamamatsu, Japan) に胃粘膜保護剤である Rebamipide と化学発癌剤である N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine (以下、MNNG) を組み合わせて投与し、以下のような研究を行った。

雄ラット (n=39) をそれぞれコントロール群 (n=5)、Rebamipide 群 (Rebamipide を 5mg/kg/day 投与、n=5)、MNNG 群 (MNNG を 100 µg/ml で飲水投与、n=14)、MNNG+Rebamipide 群 (n=15) に分けて、実験開始後 50 週で屠殺した。腺胃組織を採取し、腺胃癌発生率などを病理学的に検索した。Rebamipide は飼育粉末飼料 CE-2 (CLEA, Japan INC., Tokyo, Japan) に混じて経口投与した。

4. 研究成果

(1) 長期 *in vitro* 三次元培養系

我々が確立した胃腺管の長期 *in vitro* 三次元培養系において、筋線維芽細胞が上皮細胞の増殖にとって重要であることを確認した。即ち、予め胃から筋線維芽細胞だけを取り出して増殖させ、この増殖した筋線維芽細胞を *in vitro* 三次元培養系と共培養すると gastrospheres (三次元培養腺管+筋線維芽細胞の集団) の大きさと数が有意差を持ってコントロール (*in vitro* 三次元培養腺管のみ) より増加していた。また、この gastrospheres 内には、RNA *in situ* hybridization にて、幹細胞マーカーである LGR5 陽性の細胞が存在していた。以上より、gastrospheres 内の胃由来の筋線維芽細胞が上皮間葉相互作用によって、LGR5 陽性の幹細胞を支持し、かつ胃腺管の増殖をコントロールしていると考えられた。

また、我々は上述の長期 *in vitro* 三次元培養系において、gastrospheres と「胃の筋線維芽細胞」を共培養すると、長期 *in vitro* 三次元培養腺管内の胃上皮細胞の分化が促進することを確認した。即ち、Real-time quantitative RT-PCR で検索した結果、gastrospheres と胃の筋線維芽細胞を共培養した方が gastrospheres 単独より、mucin 5AC glycoprotein (MUC5AC)、mucin 6 glycoprotein (MUC6)、pepsinogen C (PgC) などの胃上皮の分化マーカーの発現が増加することを確認した。以上より、胃の筋線維芽細胞が胃上皮細胞の分化に重要な役割を果たしている可能性が考えられた。

加えて、我々は、「胃の筋線維芽細胞」と「腸の筋線維芽細胞」に特異的な遺伝子を同定した。即ち、予め胃・腸から筋線維芽細胞だけを取り出して増殖させ、この増殖した筋線維芽細胞から mRNA を抽出して cDNA を合成

し、Real-time quantitative RT-PCR により種々の候補遺伝子の発現量を定量した。この結果、胃の筋線維芽細胞では Growth arrest specific 1 (GAS1) が有意に高発現していることが確認された。腸の筋線維芽細胞では Homeobox C8 (HoxC8)、Notch 1、SRY-box containing gene 10 (Sox10) が有意に高発現していた。以上より、胃の筋線維芽細胞に高発現している GAS1 と腸の筋線維芽細胞に高発現している HoxC8、Notch 1、Sox10 が、上皮間葉相互作用により、それぞれ上皮系の「胃」「腸」への分化に重要な役割を果たしている可能性が考えられた。

(2) ADA を投与した biologic naive クローン病での検討

ADA 投与により CDAI 値は、開始前 250 ± 20 (average \pm SE) 3 か月後 101 ± 12 に低下した ($P=0.00066$)。14 例 (93.3%) が、臨床的寛解 (CDAI < 150) となった。ADA 投与により CRP 値は、開始前 2.00 ± 0.70 (average \pm SE)

3 か月後 0.32 ± 0.12 に低下した ($P=0.0038$)。ADA 投与により CDAI 値は、開始前 250 ± 20 (average \pm SE) 12 か月後 84 ± 13 、となり 14 例 (93.3%) が臨床的寛解 (CDAI < 150) を呈した ($P=0.00081$)。ADA 投与により CRP 値は、開始前 2.00 ± 0.70 (average \pm SE) 12 か月後 0.36 ± 0.14 、と低下した ($P=0.023$)。ADA 投与で、明らかな副作用は確認されなかった。Aberrant-MUC5AC 陰性群 (6 例) は、12 か月後に全例臨床的寛解 (CDAI < 150) を呈し、全例 CDEIS が改善し、2 例が内視鏡的粘膜治癒 (MH) であった。Aberrant-MUC5AC 陽性群 (9 例。しかしその中の 1 例は内視鏡検査を 12 か月後に施行できず計 8 例での検討。)のうち、Aberrant-MUC5AC が陰転化した 5 例は 12 か月後に臨床的寛解を呈し、5 例とも CDEIS が改善し、2 例 (ともに Aberrant-MUC5AC 陰転化) が MH を呈した。Aberrant-MUC5AC 陽性が持続した 3 例は、CDEIS が改善せず、その後の経過で再燃した (1 例は痔瘻悪化、2 例は CDAI > 150 かつ CRP)。

また、ADA 導入後 2 年以上経過を追えた biologic naive CD 17 例の中で、ADA 継続は 14 例 (82.3%)、ADA から IFX にスイッチは 3 例 (17.6%) であった。ADA 投与期間が 3 年以上の症例 ($n=10$) は、全例臨床的寛解であった。逆に ADA から IFX へのスイッチ症例 ($n=3$) は、全例 ADA 投与期間が 3 年未満であった。ADA から IFX へのスイッチ症例 ($n=3$ 、ADA 二次無効例) は、全例 IFX 投与で臨床的寛解となった (全例、アザチオプリン併用)。IFX トラフ値 ($> 1 \mu\text{g/mL}$) が、IFX 増量を考慮する上で指標となった。ADA 投与と中断に至るような有害事象は発生しなかった。

(3) ADA を投与した腸管ペーチェット病での検討

ADA 投与により全例 (5 例) で腹部症状が

改善した。ADA 投与により回盲部潰瘍は著明に縮小し ($P < 0.001$)、潰瘍の癒着化率は、3 か月後に 50% (5/10)、12 か月後に 70% (7/10) であった。MUC5AC は、ADA 投与前は全例陽性 (5/5) であったが、3 か月後は 1 例陽性・4 例陰性、12 か月後は 3 例陽性・2 例陰性であった。MUC5AC 陽性が継続した 1 例については、その後、穿孔性腹膜炎で外科的手術が必要となった。

(4) ラット MNNG 胃発癌モデル

ラット腺胃での腺胃癌発生率は、コントロール群 ($n=5$) と Rebamipide 群 ($n=5$) では、0% であった。MNNG 群 ($n=14$) では 64.3% (9/14)、MNNG+Rebamipide 群 ($n=15$) では 26.7% (4/15) であった。以上の結果より、胃粘膜保護薬である rebamipide による胃癌増殖抑制効果が明らかとなった。

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)

Mizoshita T, Ando M, Sagawa H, Mori Y, Katano T, Ozeki K, Tanida S, Okamoto Y, Shimura T, Kubota E, Kataoka H, Kamiya T, and Joh T., Adalimumab therapy in a patient with Crohn's disease with a giant pelvic paraganglioma after chemotherapy., Clin J Gastroenterol., 査読有, 10, 2017, 250-254, DOI: 10.1007/s12328-017-0726-3.

Mizoshita T, Katano T, Tanida S, Hirano A, Miyaki T, Ozeki K, Suzuki Y, Sugimura N, Kataoka H, and Joh T., Prospective comparison of preference and efficacy of adalimumab and infliximab for treating ulcerative colitis naive to antitumor necrosis factor therapy., Medicine (Baltimore), 査読有, 96, 2017, e7800, Doi: 10.1097/MD.0000000000007800.

Mizoshita T, Tanida S, Ozeki K, Katano T, Shimura T, Mori Y, Kubota E, Kataoka H, Kamiya T, and Joh T., Long-Term Clinical Remission in Biologically Naïve Crohn's Disease Patients with Adalimumab Therapy, Including Analyses of Switch from Adalimumab to Infliximab., Case Rep Gastroenterol., 査読有, 10, 2016, 283-91, DOI: 10.1159/000445105.

Tsukamoto H, Mizoshita T, Katano T, Hayashi N, Ozeki K, Ebi M, Shimura T, Mori Y, Tanida S, Kataoka H, Tsukamoto

T, Tatematsu M, and Joh T., Preventive effect of rebamipide on N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine-induced gastric carcinogenesis in rats., *Toxicol Pathol.*, 査読有, 67, 2015, 271-277, DOI: 10.1016/j.etp.2015.01.003.

Katano T, Ootani A, Mizoshita T, Tanida S, Tsukamoto H, Ozeki K, Kataoka H, and Joh T., Gastric mesenchymal myofibroblasts maintain stem cell activity and proliferation of murine gastric epithelium in vitro., *Am J Pathol.*, 査読有, 185, 2015, 798-807, DOI: 10.1016/j.ajpath.2014.11.007.

Mizoshita T, Tanida S, and Joh T., Adalimumab treatment in intestinal Behçet's disease: Relationship with ectopic mucin 5AC glycoprotein expression and endoscopic improvement., *Dig Liver Dis.*, 査読有, 47, 2015, 991-2, DOI: 10.1016/j.dld.2015.07.007.

[学会発表](計 12 件)

溝下 勤, 片野敬仁, 尾関啓司, 谷田諭史, 鈴木健人, 市川 紘, 野尻 優, 岩崎弘靖, 稲垣佑祐, 田中 守, 西江裕忠, 岡本泰幸, 志村貴也, 久保田英嗣, 片岡洋望, 神谷 武, 城 卓志, 当院での抗 TNF- 抗体製剤 (Adalimumab、Infliximab) による腸管ペーチェット病の治療、第 14 回日本消化管学会総会学術集会、口演 (ミニオーラル 3-2 大腸 3)、東京 (京王プラザホテル) 2/9/2018

溝下 勤, 谷田諭史, 平野敦之, 宮木知克, 片野敬仁, 尾関啓司, 片岡洋望, 城 卓志, 抗 TNF- 抗体製剤 (インフリキシマブ/アダリムマブ) を導入した潰瘍性大腸炎症例での内視鏡的粘膜治癒率の解析を目的とした前向き研究 - 薬剤選択理由のアンケート調査を含めて -, 第 59 回 日本消化器病学会大会、デジタルポスターセッション {大腸 (潰瘍性大腸炎) 1}、福岡 (マリンメッセ福岡) 10/13/2017、(第 25 回 日本消化器関連学会週間)

溝下 勤, 谷田諭史, 平野敦之, 宮木知克, 尾関啓司, 片野敬仁, 片岡洋望, 城 卓志, 抗 TNF- 抗体製剤での薬物治療最適化を目指した潰瘍性大腸炎症例での前向き研究 - 薬剤選択理由のアンケート調査を含めて -, 第 13 回日本消化管学会総会学術集会、口演 (ワークシ

ョップ 13、難治性 IBD の薬物治療最適化を目指して) 演題番号 WS13-5、名古屋 (名古屋国際会議場) 2/18/2017

溝下 勤, 谷田諭史, 平野敦之, 宮木知克, 尾関啓司, 片野敬仁, 片岡洋望, 城 卓志, 2 つの抗 TNF- 抗体製剤 (adalimumab, infliximab) の内視鏡的粘膜治癒率の解析を目的とした潰瘍性大腸炎症例での前向き研究 - 薬剤選択理由のアンケート調査を含めて -, 第 58 回 日本消化器病学会大会、デジタルポスターセッション {大腸 (潰瘍性大腸炎) 4}、神戸 (神戸コンベンションセンター) 11/5/2016、(第 24 回 日本消化器関連学会週間)

溝下 勤, 尾関啓司, 片野敬仁, 谷田諭史, 野村智史, 稲垣佑祐, 林 則之, 西江裕忠, 志村貴也, 森 義徳, 久保田英嗣, 片岡洋望, 神谷 武, 城 卓志, Adalimumab を 1st anti-TNF- monoclonal antibody として投与したクローン病の長期経過 - infliximab へのスイッチ例でのトラフ値測定も含めて -, 第 102 回日本消化器病学会総会、一般演題 (口演) クローン病 2、東京 (京王プラザホテル) 4/21/2016

溝下 勤, 谷田諭史, 尾関啓司, 片野敬仁, 稲垣佑祐, 林 則之, 西江裕忠, 森 義徳, 久保田英嗣, 片岡洋望, 神谷 武, 城 卓志, 腸管ペーチェット病に対する adalimumab 治療 - 胃型ムチンコア蛋白 MUC5AC の発現を含めて -, 第 12 回日本消化管学会総会学術集会、口演 (一般演題 4、大腸 IBD その他 1)、東京 (京王プラザホテル) 2/26/2016

溝下 勤, 尾関 啓司, 塚本 宏延, 谷田諭史, 片野 敬仁, 稲垣佑祐, 林 則之, 田中 守, 西脇裕高, 澤田 武, 森 義徳, 久保田英嗣, 片岡洋望, 神谷 武, 城 卓志, Crohn's disease の腸粘膜での MUC5AC 異所性発現 - 内視鏡所見との比較検討 -, 第 57 回 日本消化器病学会大会、デジタルポスターセッション {大腸、クローン病 1}、東京 (グランドプリンスホテル新高輪) 10/10/2015、(第 23 回 日本消化器関連学会週間)

溝下 勤, 谷田諭史, 塚本宏延, 尾関啓司, 片野敬仁, 林 則之, 田中 守, 西脇裕高, 澤田 武, 森 義徳, 久保田英嗣, 片岡洋望, 神谷 武, 城 卓志, Adalimumab を用いた intestinal Behçet's disease の治療 - 12 か月以上経過を追えた 5 症例での臨床病理学的検討 -, 第 101 回日本消化器病学会総会、

一般演題（口演）、小腸・大腸 臨床 1、
仙台（仙台国際センター）4/24/2015

溝下 勤、谷田諭史、尾関啓司、塚本宏延、片野敬仁、片岡洋望、城 卓志、炎症性腸疾患の疾患活動性マーカーの解析 - 粘膜治癒を目指す治療における MUC5AC の有用性、第 11 回日本消化管学会総会学術集会、口演（ワークショップ 2、粘膜治癒を目指した炎症性腸疾患の診療～診断・治療～）、東京（京王プラザホテル）2/13/2015

溝下 勤、塚本宏延、尾関啓司、谷田諭史、片野敬仁、林 則之、田中 守、西脇裕高、海老正秀、澤田 武、森 義徳、久保田英嗣、片岡洋望、神谷 武、城 卓志、Crohn's disease での疾患活動性マーカーの検討 - Adalimumab を投与した biologic naive 症例でのムチンコア蛋白 MUC5AC の発現、第 56 回 日本消化器病学会大会、デジタルポスターセッション { 大腸、クローン病 4 }、神戸（神戸国際展示場）10/23/2014、（第 22 回 日本消化器関連学会週間）

片野敬仁、溝下 勤、城 卓志、幹細胞機能を保持する正常胃腺管 3 次元培養系を用いた間質 myofibroblast の機能解析、第 56 回 日本消化器病学会大会、パネルディスカッション { PD5（消化器）消化管とがん幹細胞 }、神戸（神戸国際会議場）10/23/2014、（第 22 回 日本消化器関連学会週間）

片野敬仁、溝下 勤、城 卓志、Stem cell niche を用いた invitro 胃腺管 3 次元培養系の確立、第 100 回消化器病学会総会、Research Forum 7、東京（東京国際フォーラム）4/26/2014

6. 研究組織

(1) 研究代表者

溝下 勤 (MIZOSHITA, Tsutomu)

名古屋市立大学・大学院医学研究科・講師
研究者番号：40347414

(2) 研究分担者

谷田 諭史 (TANIDA, Satoshi)

名古屋市立大学・大学院医学研究科・講師
研究者番号：30528782

城 卓志 (JOH, Takashi)

名古屋市立大学・大学院医学研究科・教授
研究者番号：30231369

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者
なし