

令和 3 年 6 月 24 日現在

機関番号：21601

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K19675

研究課題名(和文) ユビキチン化蛋白の網羅的解析による炎症性発癌メカニズムの解明

研究課題名(英文) Comprehensive analysis of protein ubiquitination during a development of infection-induced cancer.

研究代表者

鬼澤 道夫(Onizawa, Michio)

福島県立医科大学・医学部・助教

研究者番号：30783352

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 5,000,000円

研究成果の概要(和文)：IBD合併大腸腫瘍マウスモデルにおいて大腸上皮の腫瘍化に伴い変化するユビキチン化修飾タンパク量を網羅的に同定し得た。また我々は以前、大腸上皮の腫瘍化でTNFR2の発現が亢進すること、同モデルへ抗TNF抗体を投与することで大腸腫瘍を抑制し得ることを見出してきたが、本研究ではイカルガマイシンがTNFR2のリガンドである膜型TNFを効率的に誘導することを見出した。さらに、TNF産生を収束させる制御機構が細胞レベルで存在すること、イカルガマイシンがその制御機構を障害することを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

網羅的ユビキチン化修飾タンパク同定法は腫瘍発症機序解明やその予防法・治療法開発の基盤技術になりうると考える。また、細胞レベルでTNFの発現制御機構が存在しその破綻によりTNF産生が亢進するという概念は、炎症性発癌のみならず自己免疫性・炎症性疾患の病態解明に新たな視点を提供するものである。現在までTNF研究では、TNFR1に比べてTNFR2シグナルに関する知見が乏しかったが、本研究で明らかになった膜型TNFの効率的な誘導法は、膜型TNFを主なリガンドとするTNFR2に関する研究へ大きく貢献すると思われる。

研究成果の概要(英文)：In this study using mouse models, we detected changes in the expression of various ubiquitinated proteins between non-tumor colitic epithelia and colitis-associated tumor tissue induced by administration of azoxymethane followed by sequential dextran sodium sulfate ingestion. The data obtained from these experiments are critical for understanding the physiology of colitis-associated tumor. We previously reported that the expression of TNFR2 is up-regulated in the tumor. However, the mechanism of TNFR2-mediated signal transduction is still poorly understood. We observed that Ikarugamycin increases the expression of the membrane form of TNF. This observation contributes to a better understanding of the TNF-TNFR2 pathway. In addition, our study indicates that there is a cellular mechanism by which the expression of TNF is terminated at the cellular level.

研究分野：下部消化管

キーワード：大腸腫瘍 TNF

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

炎症性発癌は胃癌や肝臓癌など消化器癌の主要発症因子であり、大腸においても炎症性腸疾患の長期罹患例では炎症性腸疾患併大腸癌の発症リスクが上昇することが知られている。炎症性腸疾患併大腸癌は、非炎症性と考えられている孤発性大腸癌とは組織学的にも分子病理学的にも異なることが知られているが、その発癌メカニズムの多くは不明である。本邦における炎症性腸疾患患者数の急増に伴い、今後の大腸癌併患者の増加が憂慮され、その発症機序の解明及び予防法の確立が望まれている。

我々は、デキストラン硫酸による腸炎 (DSS 腸炎) の発症に伴い、大腸粘膜において主に単球/マクロファージ系細胞で TNF の発現が亢進すること、アゾキシメタンを投与したのち DSS 腸炎を 3 回繰り返し誘導する炎症性腸疾患併大腸腫瘍モデルにおいて、腫瘍化に伴い大腸上皮細胞の Tumor necrosis factor receptor 2 (TNFR2) の発現が亢進することを認めた。さらには、同モデルへ抗 TNF 抗体を投与することで大腸腫瘍を抑制し得ることを見出ししてきた。しかし、TNF による炎症性腸疾患併大腸腫瘍促進のメカニズムや、その基盤となる TNF-TNFR2 シグナル制御機構の詳細は未だ明らかではない。

2. 研究の目的

本研究では、ユビキチン化等の翻訳後タンパク制御機構に着目することで、我々が蓄積してきた大腸腫瘍に関する TNF の知見を発展させ、炎症性腸疾患併大腸腫瘍の発症機序解明及び予防法の基盤構築を目的とする。

3. 研究の方法

(1) C57BL6 マウス及び Balb/c マウスにアゾキシメタンを投与したのち DSS 腸炎を誘導し炎症性大腸腫瘍を、Balb/c マウスにアゾキシメタンを 8 回投与することで孤発性大腸腫瘍モデルを作成した。得られた組織を、ウエスタンブロットに供するとともに、トリプシン消化後にジグリシンレムナント抗体でユビキチン化ペプチドを濃縮し質量分析計で解析を行った。

(2) 正常大腸組織及び炎症性腫瘍組織から上皮細胞を単離し、それぞれの長期培養系を構築しウエスタンブロットでの発現解析を行うとともに、大腸腫瘍培養株における β -カテニンの遺伝子変異を検索した。

(3) β -カテニンの修飾部位変異による腫瘍マウスモデル作成を CRISPR/Cas9 法で試みた。

(4) M-CSF 添加培地を用いて骨髄由来マクロファージを誘導し、またマウスマクロファージ由来細胞株 RAW264 を用いて、Lipopolysaccharide (LPS) で刺激を行い、ウエスタンブロット・ELISA・フローサイトメトリーや細胞免疫染色での解析を行った。

4. 研究成果

(1) 炎症性大腸腫瘍及び辺縁非腫瘍部大腸上皮を採取し質量分析計でユビキチン化タンパクの網羅的同定を行い、腫瘍化に伴い発現が変化するユビキチン化タンパクを多数推定した。非腫瘍部大腸上皮に比べて炎症性大腸腫瘍組織で Vimentin 等の増加が、Sodium/potassium-transporting ATPase subunit alpha-1 等の減少が示唆された。

(2) 複数の初代培養株を樹立し得た。大腸上皮培養細胞に比べて炎症性腫瘍培養細胞でユビキチン化修飾の発現亢進を認めた。現在、個別のタンパクについてユビキチン化の生化学的・機能的解析へ発展させている。樹立した大腸腫瘍細胞における β -カテニンの遺伝子変異を検索した結果、32 番目のアスパラギン酸や 37 番目のセリンの変異を認めた。

(3) β -カテニンのリン酸化部位である 37 番目のセリンの変異 (S37F) について変異マウスの作成を試みたが、変異体を得ることが出来なかった。

(4) 骨髄由来マクロファージ及び RAW264 細胞へ LPS で刺激後、細胞溶解液を作成しウエスタンブロットを行ったところ、膜型 TNF 発現が刺激後一過性に上昇した後で低下することを認めた。「Tumor necrosis factor alpha converting enzyme (TACE) により膜型 TNF が切断され細胞外へ遊離型 TNF として放出されるために膜型 TNF の発現が低下する」との仮説を立て、TACE 欠損 RAW264 細胞へ LPS で刺激を行った。TACE 欠損 RAW264 細胞では、培養液中の遊離型 TNF 濃度は著明に低下することを ELISA で確認したが、膜型 TNF 発現は一過性に上昇した後でやはり低下した。このことから、TNF の炎症収束へむけた細胞内制御機構が TACE 非依存性に存在することが示唆された。

(5) 小胞体からゴルジ体に至る過程を阻害するプレフェルジン A 存在下に RAW264 細胞を LPS で

刺激した結果、膜型 TNF の発現が経時的に増強することを WB で認め、膜型 TNF の発現制御機構がゴルジ装置から細胞膜に至る経路に存在することが示唆された。

(6)薬剤スクリーニングの結果、エンドサイトーシス阻害剤であるイカルガマイシンが、LPS 刺激による膜型 TNF の発現を亢進させることを WB で見出した。フローサイトメトリー解析では、イカルガマイシン存在下による LPS 刺激は非併用群に比べ細胞表面に発現する膜型 TNF の発現を亢進・持続させた。ELISA による測定ではイカルガマイシン存在下では培養液中の遊離型 TNF 濃度も上昇したことから、イカルガマイシンによる細胞表面での TNF 発現亢進は、膜型 TNF から遊離型への切断阻害による効果ではないことが示された。イカルガマイシンに、TACE 阻害薬である TAPI-1 を加えて LPS で刺激した結果、イカルガマイシン単独存在下での LPS 刺激群に比べて、細胞表面の TNF の発現はさらに亢進する一方で、培養液中の TNF 濃度は抑制された。以上より、TNF の炎症収束へ向けた細胞内制御機構はイカルガマイシンにより障害されることが示唆された。今後、その詳細な分子メカニズムを翻訳後修飾の視点から解明する予定である。また、本研究で明らかになった細胞表面への膜型 TNF の効率的な誘導法は、膜型 TNF を主なりガンドとする TNFR2 シグナル伝達経路の解明へ大きく貢献すると思われる。

(7)TACE 欠損 RAW264 ヘイカルガマイシン存在下に LPS で刺激を行い、WB 及びフローサイトメトリーによる細胞溶解液中や細胞表面の TNF 発現は、非存在下と比較して亢進していた。さらに、ELISA による培養液中の TNF 濃度もイカルガマイシン非存在下と比較して上昇しており、TACE 非依存性の TNF 細胞外放出機構が存在することが示された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計19件（うち査読付論文 19件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Asakawa Takehito, Onizawa Michio, Saito Chikako, Hikichi Rie, Yamada Daiki, Minamitate Ai, Mochimaru Tomoaki, Asahara Shun-ichiro, Kido Yoshiaki, Oshima Shigeru, Nagaishi Takashi, Tsuchiya Kiichiro, Ohira Hiromasa, Okamoto Ryuichi, Watanabe Mamoru	4. 巻 -
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 -
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 Tsugawa Naoya, Yamada Daiki, Watabe Taro, Onizawa Michio, Wang Shuang, Nemoto Yasuhiro, Oshima Shigeru, Tsubata Takeshi, Adachi Takahiro, Kawano Yohei, Watanabe Mamoru, Blumberg Richard S., Okamoto Ryuichi, Nagaishi Takashi	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 Biochemical and Biophysical Research Communications	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 Aonuma Emi, Tamura Akiko, Matsuda Hiroki, Asakawa Takehito, Sakamaki Yuriko, Otsubo Kana, Nibe Yoichi, Onizawa Michio, Nemoto Yasuhiro, Nagaishi Takashi, Tsuchiya Kiichiro, Nakamura Tetsuya, Uo Motohiro, Watanabe Mamoru, Okamoto Ryuichi, Oshima Shigeru	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 Biochemical and Biophysical Research Communications	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 Morikawa Ryo, Nemoto Yasuhiro, Yonemoto Yuki, Tanaka Shohei, Takei Yuria, Oshima Shigeru, Nagaishi Takashi, Tsuchiya Kiichiro, Nozaki Kengo, Mizutani Tomohiro, Nakamura Tetsuya, Watanabe Mamoru, Okamoto Ryuichi	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 Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology	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 Kuno Reiko, Ito Go, Kawamoto Ami, Hiraguri Yui, Sugihara Hady Yuki, Takeoka Sayaka, Nagata Sayaka, Takahashi Junichi, Tsuchiya Mao, Anzai Sho, Mizutani Tomohiro, Shimizu Hiromichi, Yui Shiro, Oshima Shigeru, Tsuchiya Kiichiro, Watanabe Mamoru, Okamoto Ryuichi	4. 巻 25
2. 論文標題 Notch and TNF- signaling promote cytoplasmic accumulation of OLFM4 in intestinal epithelium cells and exhibit a cell protective role in the inflamed mucosa of IBD patients	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochemistry and Biophysics Reports	6. 最初と最後の頁 100906 ~ 100906
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrep.2020.100906	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 Otsubo Kana, Maeyashiki Chiaki, Nibe Yoichi, Tamura Akiko, Aonuma Emi, Matsuda Hiroki, Kobayashi Masanori, Onizawa Michio, Nemoto Yasuhiro, Nagaishi Takashi, Okamoto Ryuichi, Tsuchiya Kiichiro, Nakamura Tetsuya, Torii Satoru, Itakura Eisuke, Watanabe Mamoru, Oshima Shigeru	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 Letters	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 Katsukura Nobuhiro, Watanabe Sho, Shirasaki Tomoaki, Hibiya Shuji, Kano Yoshihito, Akahoshi Keiichi, Tanabe Minoru, Kirimura Susumu, Akashi Takumi, Kitagawa Masanobu, Okamoto Ryuichi, Watanabe Mamoru, Tsuchiya Kiichiro	4. 巻 112
2. 論文標題 Intestinal phenotype is maintained by Atoh1 in the cancer region of intraductal papillary mucinous neoplasm	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 932 ~ 944
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14755	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 Gunji Naohiko, Katakura Kyoko, Abe Kazumichi, Kawashima Kazumasa, Fujiwara Tatsuo, Onizawa Michio, Takahashi Atsushi, Ohira Hiromasa	4. 巻 54
2. 論文標題 Upregulation of complement C1q reflects mucosal regeneration in a mouse model of colitis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Medical Molecular Morphology	6. 最初と最後の頁 87 ~ 94
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00795-020-00266-2	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 Takei Yuria, Nemoto Yasuhiro, Morikawa Ryo, Tanaka Shohei, Oshima Shigeru, Nagaishi Takashi, Okamoto Ryuichi, Tsuchiya Kiichiro, Nakamura Tetsuya, Watanabe Mamoru	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 Biochemical and Biophysical Research Communications	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.2020.01.108	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 Anzai Sho, Kawamoto Ami, Nagata Sayaka, Takahashi Junichi, Kawai Mao, Kuno Reiko, Kobayashi Sakurako, Watanabe Satoshi, Suzuki Kohei, Shimizu Hiromichi, Hiraguri Yui, Takeoka Sayaka, Sugihara Hady Yuki, Yui Shiro, Oshima Shigeru, Watanabe Mamoru, Okamoto Ryuichi	4. 巻 524
2. 論文標題 TGF- β promotes fetal gene expression and cell migration velocity in a wound repair model of untransformed intestinal epithelial cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 533 ~ 541
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.01.108	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 Tanaka Shohei, Nemoto Yasuhiro, Takei Yuria, Morikawa Ryo, Oshima Shigeru, Nagaishi Takashi, Okamoto Ryuichi, Tsuchiya Kiichiro, Nakamura Tetsuya, Stutte Susanne, Watanabe Mamoru	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 Biochemical and Biophysical Research Communications	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 Watanabe Sho, Tsuchiya Kiichiro, Nishimura Ryu, Shirasaki Tomoaki, Katsukura Nobuhiro, Hibiya Shuji, Okamoto Ryuichi, Nakamura Tetsuya, Watanabe Mamoru	4. 巻 17
2. 論文標題 TP53 Mutation by CRISPR System Enhances the Malignant Potential of Colon Cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Molecular Cancer Research	6. 最初と最後の頁 1459 ~ 1467
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/1541-7786.MCR-18-1195	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 Nibe Yoichi, Oshima Shigeru, Kobayashi Masanori, Maeyashiki Chiaki, Matsuzawa Yu, Otsubo Kana, Matsuda Hiroki, Aonuma Emi, Nemoto Yasuhiro, Nagaishi Takashi, Okamoto Ryuichi, Tsuchiya Kiichiro, Nakamura Tetsuya, Nakada Shinichiro, Watanabe Mamoru	4. 巻 14
2. 論文標題 Novel polyubiquitin imaging system, PolyUb-FC, reveals that K33-linked polyubiquitin is recruited by SQSTM1/p62	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Autophagy	6. 最初と最後の頁 347 ~ 358
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/15548627.2017.1407889	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 Ishibashi Fumiaki, Shimizu Hiromichi, Nakata Toru, Fujii Satoru, Suzuki Kohei, Kawamoto Ami, Anzai Sho, Kuno Reiko, Nagata Sayaka, Ito Go, Murano Tatsuro, Mizutani Tomohiro, Oshima Shigeru, Tsuchiya Kiichiro, Nakamura Tetsuya, Watanabe Mamoru, Okamoto Ryuichi	4. 巻 10
2. 論文標題 Contribution of ATOH1 + Cells to the Homeostasis, Repair, and Tumorigenesis of the Colonic Epithelium	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Stem Cell Reports	6. 最初と最後の頁 27 ~ 42
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.stemcr.2017.11.006	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 Yui S, Azzolin L, Maimets M, Pedersen M, Fordham R, Hansen S, Guiu J, Alves M, Rundsen C, Johansen J, Li Y, Madsen C, Nakamura T, Wanatabe M, Nielsen O, Schweiger P, Piccolo S, Jensen K	4. 巻 22
2. 論文標題 YAP/TAZ-dependent reprogramming of colonic epithelium links ECM remodeling to tissue regeneration.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell Stem Cell	6. 最初と最後の頁 35-49
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.stem.2017.11.001.	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 Suzuki K, Murano T, Shimizu M, 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	4. 巻 53
2. 論文標題 Single cell analysis of Crohn's disease patient-derived small intestinal organoids reveals disease activity-dependent modification of stem cell properties	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 1035 ~ 1047
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-018-1437-3	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 Oshima Shigeru, Watanabe Mamoru	4. 巻 128
2. 論文標題 Genetic and environmental factors drive personalized medicine for Crohn's disease	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Investigation	6. 最初と最後の頁 4758 ~ 4760
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/JCI124303	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 Kawamoto Ami, Nagata Sayaka, Anzai Sho, Takahashi Junichi, Kawai Mao, Hama Minami, Nogawa Daichi, Yamamoto Kouhei, Kuno Reiko, Suzuki Kohei, Shimizu Hiromichi, Hiraguri Yui, Yui Shiro, Oshima Shigeru, Tsuchiya Kiichiro, Nakamura Tetsuya, Ohtsuka Kazuo, Kitagawa Masanobu, Okamoto Ryuichi, Watanabe Mamoru	4. 巻 13
2. 論文標題 Ubiquitin D is Upregulated by Synergy of Notch Signalling and TNF- in the Inflamed Intestinal Epithelia of IBD Patients	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Crohn's and Colitis	6. 最初と最後の頁 495 ~ 509
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ecco-jcc/jjy180	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 Watabe T, Nagaishi T, Tsugawa N, Kojima Y, Jose N, Hosoya A, Onizawa M, Nemoto Y, Oshima S, Nakamura T, Karasuyama H, Adachi T, Watanabe M.	4. 巻 496
2. 論文標題 B cell activation in the cecal patches during the development of an experimental colitis model.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun.	6. 最初と最後の頁 367 ~ 373
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2018.01.053	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27件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 26件）

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
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yui S, Okamoto R, Tsuchiya K, Nakamura T, Watanabe M
2. 発表標題 Fetalization of colonic epithelium medicated by YAP/TAZ links ECM remodeling to tissue regeneration.
3. 学会等名 GI Research Academy 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Suzuki K, Kuwabara K, Takahashi J, Anzai S, Kuno R, Kawamoto A, Ishibashi F, Nagata S, Hiraguri Y, Yui S, Tsuchiya K, Nakamura T, Ohtsuka K, Okamoto R, Watanabe M
2. 発表標題 Single-cell level analysis of organoids derived from CD patients reveals disease-status related modifications of small intestinal stem cells.
3. 学会等名 DDW 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Watabe T, Nagaishi T, Tsugawa N, Kojima Y, Jose N, Hosoya A, Adachi T, Watanabe M
2. 発表標題 Analysis of ileocecal immune response in an animal model of colitis using intra-vital imaging.
3. 学会等名 DDW 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名	Shirasaki T, Tsuchiya K, Nishimura R, Watanabe S, Hibiya S, Katsukura N, Okamoto R, Nakamura T, Watanabe M
2. 発表標題	Identification of lesion-specific epithelial function of ulcerative colitis by comparing colonic organoids from lesion and non-lesion parts of same patients.
3. 学会等名	DDW 2018 (国際学会)
4. 発表年	2018年

1. 発表者名	Hibiya S, Tsuchiya K, Watanabe S, Nishimura R, Shirasaki T, Oshima S, Okamoto R, Nakamura T, Watanabe M
2. 発表標題	Human colonic organoid treated with inflammatory factors might mimic the pathophysiology of epithelial cells in ulcerative colitis.
3. 学会等名	DDW 2018 (国際学会)
4. 発表年	2018年

1. 発表者名	An J, Nagaishi T, Watabe T, Naruse TK., Watanabe M, Kimura A
2. 発表標題	Mice overexpressing MKL1 in macrophages are susceptible to the development of colitis.
3. 学会等名	DDW 2018 (国際学会)
4. 発表年	2018年

1. 発表者名	Ishibashi F, Shimizu H, Kawamoto A, Suzuki K, Anzai S, Kuwabara K, Takahashi J, Nagata S, Oshima S, Tsuchiya K, Nakamura T, Watanabe M, Okamoto R
2. 発表標題	Mouse colonic secretory cells de-differentiate into intestinal stem cells and promote mucosal repair through activation of NF-KB signaling.
3. 学会等名	ISSCR 2018 (国際学会)
4. 発表年	2018年

1. 発表者名 Nagaishi T, Watabe T, Tsugawa N, Kojima Y, Jose N, Yamada D, Adachi T, Watanabe M
2. 発表標題 Analysis of cecal immune response in a murine model of colitis using intravital imaging.
3. 学会等名 FOCIS 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 An J, Nagaishi T, Watabe T, Naruse TK., Watanabe M, Kimura
2. 発表標題 Mice overexpressing MKL1 in macrophages are susceptible to DSS-induced colitis.
3. 学会等名 FOCIS 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 An J, Nagaishi T, Watabe T, Naruse TK., Watanabe M, Kimura A
2. 発表標題 Overexpression of MKL1 in Macrophages leads to the development of murine colitis.
3. 学会等名 MICS 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Matsumoto Y, Watanabe M, Nakamura T
2. 発表標題 Development of a new mouse model of short bowel syndrome that may allow for the assessment of therapeutic efficacy of heterotopic transplantation of small intestinal organoids.
3. 学会等名 5th TERMIS World Congress 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Suzuki K, Murano T, Hiraguri Y, Takahashi J, Shimizu H, Anzai S, Kuwabara K, Kawamoto A, Ishibashi F, Yui S, Tsuchiya K, Nakamura T, Ohtsuka K, Watanabe M, Okamoto R
2. 発表標題 Crohn's disease patient-derived small intestinal organoids reveal disease-status related modification of stem cell properties
3. 学会等名 5th TERMIS World Congress 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Okamoto R, Watanabe M
2. 発表標題 Regenerative medicine for the treatment of inflammatory bowel disease.
3. 学会等名 5th TERMIS World Congress 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ishibashi F, Kuwabara K, Kawamoto A, Anzai S, Takahashi J, Nagata S, Shimizu H, Yui S, Oshima S, Tsuchiya K, Nakamura T, Watanabe M, Okamoto R
2. 発表標題 Ectopic expression of reg3a in the mice distal Colon is mediated by interactions between notch and Il-22 signaling pathways, and promotes tissue repair By the augmentation of EGFR signaling.
3. 学会等名 UEGW 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kuwabara K, Ishibashi F, Kawamoto A, Anzai S, Takahashi J, Nagata S, Shimizu H, Yui S, Oshima S, Tsuchiya K, Nakamura T, Watanabe M, Okamoto R
2. 発表標題 Long-lived secretory cells residing in the mouse proximal colon serve as reserve stem cells under DNA damage-induced mucosal injury.
3. 学会等名 UEGW 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Watanabe S, Tsuchiya K, Shirasaki T, Hibiya S, Nishimura S, Katsukura N, Oshima S, Okamoto R, Tetsuya N, Watanabe M
2. 発表標題 Tp53 mutation enhances cell proliferation and stemness in human colon epithelial organoids and promotes a resistance against long-term inflammation.
3. 学会等名 UEGW 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hibiya S, Tsuchiya K, Nishimura R, Shirasaki T, Watanabe S, Katsukura N, Okamoto R, Nakamura T, Watanabe M
2. 発表標題 Lesion-specific gene expression in the Epithelial cells of Crohn's disease by comparing Small intestinal organoids from active and inactive Lesion in the same patient.
3. 学会等名 UEGW 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kojima Y, Nagaishi T, Watabe T, Tsugawa N, Jose N, Yamada D, Hosoya A, Adachi T, Watanabe M
2. 発表標題 B cell-mediated ileocecal immune response is activated in the early phase of colitis development.
3. 学会等名 UEGW 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 An J, Nagaishi T, Watabe T, Naruse TK., Watanabe M, Kimura A
2. 発表標題 Mice overexpressing MKL1 in macrophages experience fulminant colitis.
3. 学会等名 UEGW 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kojima Y, Nagaiishi T, Watabe T, Yamada D, Tsugawa N, Jose N, Hosoya A, Shimizu M, Onizawa M, Watanabe M
2. 発表標題 Downregulated APL expression in T cells in the setting of chronic colitis.
3. 学会等名 第47回日本免疫学会学術集会 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Watanabe M
2. 発表標題 Regeneration of intestinal epithelial cell and IBD
3. 学会等名 Falk symposium 2018 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Watanabe M
2. 発表標題 Intestinal Epithelial Stem Cell Organoid and IBD.
3. 学会等名 第55回日本消化器免疫学会 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Watanabe M
2. 発表標題 Introduction to IBD Centre at Tokyo Medical and Dental University.
3. 学会等名 IBD Center of Excellence (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Suzuki K, Shimizu H, Kawai M, Takahashi J, Anzai S, Kawamoto A, Nagata S, Hiraguri Y, Yui S, Tsuchiya K, Nakamura T, Ohtsuka K, Okamoto R, Watanabe M
2. 発表標題 UC-related and segment-specific properties of patient-derived colonic organoids.
3. 学会等名 ECCO 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 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
2. 発表標題 Synergy of Notch signalling and TNF- in the inflamed intestinal epithelia of IBD patients leads to up-regulation of UBD, a ubiquitin-like protein.
3. 学会等名 ECCO 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tsuchiya K, Watanabe S, Shirasaki T, Nishimura R, Katsukura N, Hibiya S, Okamoto R, Nakamura T, Watanabe M
2. 発表標題 TP53 mutation in human colonic organoids acquires resistance to in vitro long-term inflammation.
3. 学会等名 ECCO 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 炎症性腸疾患の予防又は改善剤	発明者 鬼澤 道夫、渡辺 守、浅川 剛人、大 平 弘正	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2020-171646	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

-

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	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)	

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