

機関番号：10107

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2008 ～ 2010

課題番号：20590734

研究課題名(和文)

OCTNで取り込まれる新規細菌活性物質の腸上皮細胞内動態とMDR1による排出障害

研究課題名(英文)

Dynamic status of bacterial products transported by OCTNs or MDR-1 in normal and inflamed intestinal epithelia

研究代表者

藤谷 幹浩 (Mikihiro Fujiya)

旭川医科大学・医学部・准教授

研究者番号：80322915

研究成果の概要(和文)：宿主腸管は、腸内細菌由来の活性物質を種々の細胞膜分子により認識して、腸内環境情報を取得し腸管ホメオスターシスを維持していると考えられているが、その詳細なメカニズムについては部分的に解明されているのみである。本研究では、宿主の細菌認識機構に関係する腸管上皮細胞膜の分子について解析し、細胞膜トランスポーターや接着分子を介した新しい腸内環境の認識機構を明らかにした。本研究により、バシラス菌由来の腸管保護物質である competence and sporulation factor (CSF)が、細胞膜トランスポーターである OCTN2 によって腸管上皮細胞に取り込まれ、30-60 分後にその一部は核内に取り込まれていくことを明らかにした。さらに、新規乳酸菌 SBC88 由来の腸管保護活性物質を同定し、この活性物質は細胞内には取り込まれず、上皮細胞表面のインテグリンの一種を介して細胞表面に吸着し、腸管保護作用を発揮することを明らかにした。また、取り込まれた活性物質は MDR-1 をはじめ複数の細胞膜トランスポーター等から排出されると考えられた。以上から、腸内細菌の認識機構は菌由来活性物質の種類によって様々であり、細胞内に取り込まれて効果を発揮する場合や、細胞表面に吸着して効果を発揮する場合がある。また、その排出機構には複数の細胞膜分子が関与しているものと考えられた。

研究成果の概要(英文)：The mammalian intestines maintain intestinal homeostasis by monitoring the intestinal condition through the recognition of the status of commensal bacteria. However, the mechanisms underlying the host-bacterial interaction are insufficiently understood. The present study proposes novel systems to sense bacterial-derived effectors through epithelial membrane transporters and integrins. This investigation demonstrated that a *Lactobacillus brevis* SBC88-derived effector was recognized through its binding with epithelial integrins, while a *Bacillus subtilis*-derived effector, competence and sporulation factor (CSF), was taken up by a membrane transporter, OCTN2. Conversely, the up-taken CSF was partially excreted by MDR-1, but most of the CSF in the cytoplasm was thought to have been released by other mechanisms. Taken together, the recognition system for intestinal bacteria appears to be regulated by many molecules, including OCTNs, MDRs and integrins.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2009年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2010年度	1,300,000	390,000	1,690,000
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：腸内細菌とトランスポーター

1. 研究開始当初の背景

消化管のホメオスターシス維持における腸内細菌叢の果たす役割は大きい (MacDonald TT, et al. Science 2007). また、腸内細菌叢の異常が、炎症性腸疾患 (IBD) や腫瘍性病変の病態に深く関連していることは良く知られている。この宿主と腸内細菌の相互作用の架け橋として、菌体成分の受容体である TRLs (Brightbill HD, et al. Science 1999) や NODs (Kobayashi KS, et al. Science 2005) の重要性が明らかにされ、宿主-腸内細菌相互作用のメカニズムの一端が解明された。一方、細胞膜トランスポーターである、Multi-drug resistant gene -1 (MDR1) や Novel organic cation transporters (OCTNs) の遺伝子多型が IBD に高率に認められることが明らかにされ (Schwab M, et al. Gastroenterology 2003) (Peltekova VD, et al. Nature Genetics 2004), 腸管炎症と細胞膜トランスポーターの異常との関連性が示唆された。しかし、その因果関係については明らかにされていなかった。我々は、腸内細菌の一種である *Bacillus subtilis* 菌の分泌ペプチド、Competence sporulation factor (CSF) が、腸管上皮細胞膜トランスポーターである Novel organic cation transporter (OCTN)2 を介して上皮細胞内に取り込まれ、Akt や p38 MAPK などの情報伝達系を活性化すること、Heat shock proteins を誘導し、酸化ストレスに対する上皮細胞の抵抗性を増強することをつきとめ、細胞膜トランスポーターによる細菌由来活性物質の輸送を介した、新しい宿主と腸内細菌の相互作用機構を発見した (Fujiya M, et al. Cell Host & Microbe, 2007) 特願 2008-012009 (この成果は H18-19 年度 科学研究費基盤研究 (C) 課題番号 18590667 の助成による)。さらに、我々はその後の研究から、*Lactobacillus* 菌が産生する plantaricin の一種や、病原性を持つ *Enterococcus* 菌が産生する cPD1 などのペプチドも、細胞膜トランスポーターにより細胞内へ吸収されることを見出した。すなわち、細胞膜トランスポーターを介した、この新しい生体システムは、菌種を越えた多くの腸内細菌と宿主とを結ぶ重要な相互作用機構であり、細菌由来の種々の活性物質による、多様な生理作用を仲介すると推測される。しかし、細胞膜トランスポーターにより吸収された細菌由来ペプチドの、腸管上皮細胞における細胞内動態および排泄機構については不明である。

一方、*B. subtilis* の菌体内において、CSF は RapC という転写制御蛋白の tetratricopeptide repeats (TPR motif) を標的として protein-protein binding を形成し、

生理活性を発揮することが明らかにされている (Solomon JM, et al. Genes Dev 1996). TPR motif は種を超えて保存されている蛋白結合の標的配列で、ヒト上皮細胞にも TPR motif を持つ蛋白が多数存在している。これらの中には protein phosphatase 5 などのシグナル伝達関連酵素 (Amit K. Das, et al. The EMBO Journal 1998) や Carboxy terminus of Hsp70-binding protein (CHIP) (Qian SB, et al. Nature 2006) などの Heat shock protein 関連蛋白が含まれ、CSF の結合標的になると推測される。また、我々は preliminary な研究から、CSF は一定時間後に腸上皮細胞から排出されること、MDR1 発現抑制細胞ではその排泄能が低下することを見出した。すなわち、MDR1 の新しい機能として、OCTN2 などの細胞膜トランスポーターにより取り込まれた細菌ペプチドを細胞外に排出する役割があると推測され、上皮細胞における細菌ペプチドの排泄機構を解明する糸口をつかんだ。

さらに、MDR1 欠損マウスにおいて自然腸炎が発症すること、この腸炎は抗菌剤によって改善することが知られており (6)、細菌由来ペプチドの排泄障害は、腸管炎症の病態に深く関与することが推測される。

以上の研究成果から、OCTN2 などの細胞膜トランスポーターにより腸管上皮に取り込まれた細菌産生ペプチドは、protein-protein binding などの機序により生理活性を発揮した後、MDR1 などの細胞膜トランスポーターを介して上皮細胞外へ排出されると考えられる。また、これら排出トランスポーターの機能異常は、上皮細胞内の過剰な細菌ペプチドの蓄積を生み出し、腸管炎症などの疾患を引き起こす原因になると推測される。

2. 研究の目的

(1) 腸内細菌産生ペプチドの細胞内動態を明らかにする。

CSF および cPD1 と親和性の高い上皮細胞内の蛋白をスクリーニングし、CSF の結合パートナーを同定する。さらに、同定された蛋白をノックダウンした細胞およびマウスを用いて、CSF の種々の生理活性を仲介する蛋白をそれぞれ明らかにする。

(2) MDR1 の細菌産生ペプチド排出能を明らかにする。

MDR1 欠損マウスなどを用いて、CSF および cPD1 の細胞外排出能を明らかにする。

(3) MDR1 の機能異常に起因する細菌産生ペプチドの蓄積と腸炎発症との関連性を明らかにする。

MDR1 の異常に基づく細菌産生ペプチドの上皮細胞内蓄積と腸炎発症の因果関係を

明らかにする。さらに、IBD患者に高頻度に見られる遺伝子多型と同じ遺伝子異常を持つ変異MDR1マウスを作製し、この遺伝子異常と腸炎発症のとの関連性を明らかにする。

3. 研究の方法

(1)腸内細菌産生ペプチドの細胞内動態を明らかにする。

1) CSFおよびcPD1と親和性の高い上皮細胞内の蛋白を同定する。

CSFおよびcPD1と結合するマウス腸管上皮細胞内の蛋白をtwo hybrid法にて検討し、細菌ペプチドの標的候補をスクリーニングする。抽出された結合標的の候補について、TPR motifの有無を参考にして絞り込む。さらに、RabbitにCSFおよびcPD1を免疫し、これらペプチドに対する抗体を作製する。CSFおよびcPD1は短いペプチドなので、免疫する前に必要に応じて修飾を行う。作製した抗細菌ペプチド抗体および結合標的の候補に対する抗体を用いて免疫沈降western blotsを行い、さらに候補を絞り込む。予期される問題点に対する配慮と対策：two hybrid法によるスクリーニングが困難な場合はTag-CSFを用いたpull-down法にて、CSFの結合標的を検索する。CSFおよびcPD1は短いペプチドであり、適切な抗体あるいは抗血清の精製が困難な場合が予測される。その場合、FITC標識細菌ペプチドと抗FITC抗体を用いて代用する。

2) CSFおよびcPD1の生理活性に関する、上皮細胞内の結合標的蛋白を明らかにする。

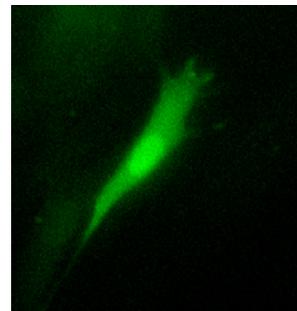
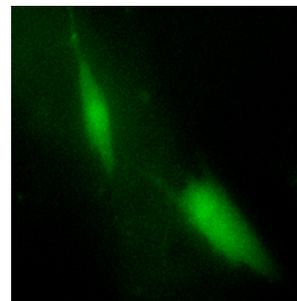
さらに、同定された蛋白の欠損マウスを用いて、CSF、cPD1を反応させ種々の生理活性(Heat shock proteinの誘導、各種シグナル系の活性化、細胞保護作用)の変化をwestern blots及びMannitol flux試験にて検討する。予期される問題点に対する配慮と対策：欠損マウスが使用できない場合は、siRNAを用いて標的蛋白の発現を抑制したCaco-2/bbe細胞を作製し、同様の実験を行い代用する。また、未知の蛋白についても同様の方法で検討する。

(2)MDR1の新しい機能である、細菌産生ペプチドの排出能を明らかにする。

1)MDR1発現抑制および過剰発現細胞株を用いて、アイソトープ標識した細菌ペプチドの細胞外排泄を明らかにする。

Caco-2/bbe cellにMDR1のsiRNAおよび過剰発現vectorを遺伝子導入して、MDR1発現抑制および過剰発現Caco-2/bbe cellを作製する。 [¹⁴C]でアイソトープ標識したCSFおよびcPD1(E. faecalis菌産生ペプチド)を、上記のCaco-2/bbe cellsに添加し、1-数時間培養した後細胞を洗浄する。その後培養液中に排出されるアイソトープ量を経時的に

測定して、MDR1による細菌ペプチドの排泄を明らかにする。また、FITC標識CSFおよびcPD1を作製し、同様にCaco-2/bbe cellと反応させ、共焦点顕微鏡で経時的に観察し細胞内での動態を明らかにする。また、IBD患者に高感受性の遺伝子多型(G2677T, C3435T)をもつ変異MDR1過剰発現vectorをCaco-2/bbe cell 遺伝子導入して同様の実験を行い、細菌ペプチドの排出に及ぼす遺伝子多型の影響を明らかにする。予期される問題点に対する配慮と対策：Caco-2/bbe cellsは恒常的にMDR1を発現しており、MDR1および変異MDR1を遺伝子導入しても適切な過剰発現細胞の樹立が困難な場合が予測される。この場合は遺伝子導入が比較的簡単でMDR1の発現が最小限のHSWP細胞などの繊維芽細胞を用いる。また、標識ペプチドが細胞表面に高濃度に付着する場合は、細胞膜と細胞質内の成分を分離して抽出し、各々のアイソトープを測定、あるいは抗FITC抗体を用いて細胞内の細菌



ペプチド量を評価する。

(3)MDR1の機能異常による細菌産生ペプチドの蓄積と腸炎発症との関連性を明らかにする。

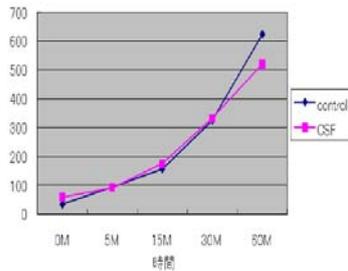
1) 腸管上皮細胞における細菌産生ペプチド蓄積による細胞内及び分泌物の変化を明らかにする。

MDR1発現抑制Caco-2/bbe cellおよび正常のCaco-2/bbe cellに、CSFあるいは

cPD1を反応させ、細菌産生ペプチドを蓄積させる。24時間後に培養液および細胞内の蛋白を抽出し、protein arrayにてサイトカインやケモカインの発現(培養液)および各種シグナル系のリン酸化(細胞内蛋白)について調べる。また、抗アネキシンV抗体を用いてapoptosisについても評価し、過剰な細菌産生ペプチドの蓄積による細胞内環境および細胞分泌物の変化を明らかにする。

2) MDR1欠損マウス、変異MDR1マウスを用いて、細菌産生ペプチドの蓄積が腸炎発症に及ぼす影響を明らかにする。

SPF飼育した正常マウス、MDR1欠損マウス、変異MDR1マウスにCSFおよびcPD1溶解液を隔日注腸投与し、各マウスの腸管を経時的に採取して組織学的な炎症を調べ、細菌産生ペプチドの蓄積が腸炎発症に及ぼす影響を明らかにする。また、腸管上皮から蛋白を抽出



し、上記1)と同様に protein array にて サイトカインやケモカインの発現および各種シグナル系のリン酸化

を調べ、抗アネキシンV抗体による apoptosis について評価する。また、免疫担当細胞の表面マーカー、血管内皮細胞や炎症担当細胞の接着分子を、western blots, 免疫染色, flow cytometry により検討し、過剰な細菌ペプチドの蓄積により起こる腸管組織の異常を明らかにする。

4. 研究成果

(1)腸内細菌産生ペプチドの細胞内動態を明らかにする。

バシラス菌由来の腸管保護物質である competence and sporulation factor (CSF) を化学的に合成し FITC 標識をした後、ヒト繊維芽細胞 HSHP cells およびヒト大腸癌細胞株 Caco2/bbe cells に添加した結果、この CSF は 15 分後に細胞質内に取りこまれ、30-60 分後にその一部は核内に取り込まれていくことを明らかにした。

一方、新規乳酸菌 SBC88 由来の腸管保護活性物質を同定し(特願 2010-089469)、この活性物質について同様の検討を行った。その結果、この活性物質は細胞内には取り込まれず、上皮細胞表面に吸着した。この吸着を仲介する分子を探索した結果、インテグリンの一種であることが判明した(国際特許 PCT/JP2011/057689)。以上から、菌由来の腸管保護活性物質には、細胞内に取り込まれて効果を発揮する場合と、細胞表面に吸着して効果を発揮する場合があると推測された(成果の一部を国内および米国で発表した)。

(2)MDR1 の細菌産生ペプチドの排出能を明らかにする。

MDR-1 低発現 Caco2/bbe 細胞を作成した。これを用いて、標識 CSF の細胞外への排出量を調べた。その結果、control 細胞と比較して MDR-1 低発現細胞では CSF 排泄量が減少していたが、およそ 10%程度の変化であった。すなわち、MDR-1 は CSF の細胞外排泄にかかわっているが、他にも CSF 排泄メカニズムが存在すると考えられた。

(3)MDR1 の機能異常による細菌産生ペプチドの蓄積と腸炎発症との関連性を明らかにする。

変異 MDR-1 遺伝子ベクターを作成した。これを正常マウス腹腔内に投与し、炎症性腸疾患の発生について検討した。その結果、組織学的にわずかな腸管炎症は認められたマウスが

存在したが、明らかな腸炎を発症したものは無かった。MDR-1 の遺伝子変異のみでは、腸炎発症を惹起しないことから、他の因子の複合的な異常により、腸炎が発症すると考えられた。

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 83 件 (英文 34, 和文 49)

1. Ueno N, Fujiya M, Segawa S, Nata T, Moriichi K, Tanabe H, Mizukami Y, Kobayashi N, Ito K, Kohgo Y. Heat-killed body of *Lactobacillus brevis* SBC8803 ameliorates intestinal injury in a murine model of colitis by enhancing the intestinal barrier function. *Inflammatory Bowel Diseases* (in press) (査読あり)
2. Kashima S, Nata T, Fujiya M (19 人中 3 番目) Obscure gastrointestinal bleeding from vascular lesions formed by venous and lymphatic congestion due to post-operative adhesion and subsequent mesenteric torsion 50 years after appendectomy. *Gut* (in press) (査読あり)
3. Sato R, Fujiya M (18 人中 2 番目). The diagnostic accuracy of high-resolution endoscopy, autofluorescence imaging and narrow-band imaging for differentially diagnosing colon adenoma. *Endoscopy* (in press) (査読あり)
4. Ueno N, Fujiya M (18 人中 2 番目). Heat-killed body of *Lactobacillus brevis* SBC8803 ameliorates intestinal injury in a murine model of colitis by enhancing the intestinal barrier function. *Inflammatory Bowel Diseases* (in press) (査読あり)
5. Fujiya M, Inaba Y, Musch MW, Hu S, Kohgo Y, Chang EB. Cytokine Regulation of OCTN2 Expression and Activity in Small and Large Intestine. *Inflammatory Bowel Diseases* 17(4):907-16, 2011. (査読あり)
6. Sawada K, Ikuta K, Itabashi K, Suzuki Y, Mizukami Y, Fujiya M, Kubo K, Tamura Y, Torimoto Y, Kohgo Y. An unusual elevated lesion of the esophagus. *Gut* 60(4):441, 2011. (査読あり)
7. Kono T, Ashida T, Fujiya M, Kohgo Y, Furukawa H (10 人中 7 番目). A new antimesenteric functional end-to-end handsewn anastomosis: surgical prevention of anastomotic recurrence in Crohn's Disease. *Dis Colon Rectum*; 54(5):586-92, 2011. (査読あり)
8. Sawada K, Ohtake T, Ueno N, Ishikawa C, Abe M, Miyoshi S, Suzuki Y, Tokusashi Y, Fujiya M, Kohgo Y. Multiple portal hypertensive polyps of the jejunum

- accompanied by anemia of unknown origin. *Gastrointest Endosc* 73(1):179-82, 2011. (査読あり)
9. Inaba Y, Ashida T, Fujiya M, (11人中10番目). The expression of the anti-microbial peptide α -defensin/cryptdins in intestinal crypts decreases at the initial phase of intestinal inflammation in a model of inflammatory bowel disease, IL-10 deficient mice. *Inflammatory Bowel Diseases* 16(9): 1488-95, 2010. (査読あり)
 10. Fujiya M, Kohgo Y. Novel perspectives in probiotic treatment: The efficacy and unveiled mechanisms of the physiological functions. *Clin J Gastroenterol* 3:117-127, 2010. (Review) (査読あり)
 11. Ishikawa C, Maemoto A, Fujiya M, Ashida T, Kohgo Y (10人中3, 7番目). Precursor Processing of Human Defensin-5 Is Essential to the Multiple Functions in vitro and in vivo. *J Innate Immunity*, 2:66-76, 2010.(査読あり)
 12. 金野陽高. 必須アミノ酸 isoleucine による human β defensin 2 誘導に関する研究. 北海道医学雑誌 85:115-122, 2010. (査読あり)
 13. Sakamoto J, Fujiya M, (11人中2番目). Immunoprecipitation of nucleosomal DNA is a novel procedure to improve the sensitivity of serum screening for the p16 hypermethylation associated with colon cancer. *Cancer Epidemiology* 34(2):194-9, 2010. (査読あり)
 14. Sawada K, Fujiya M, Itabashi K, Suzuki Y, Kubo K, Kashima S, Nomura Y, Nata T, Ueno N, Ishikawa C, Inaba Y, Itoh T, Moriichi K, Okamoto K, Ikuta K, Tanabe H, Mizukami Y, Kohgo Y. Collagenous colitis appeared after the 6-year administration of lansoprazole. *Clin J Gastroenterol* 3:18-21, 2010. (査読あり)
 15. Moriichi K, Watari J, Das KM, Tanabe H, Fujiya M, Ashida T, Kohgo Y. Effects of Helicobacter pylori infection on genetic instability, the aberrant CpG island methylation status and the cellular phenotype in Barrett's esophagus in a Japanese population. *Int J Cancer* 124(6):1263-9, 2009. (査読あり)
 16. Fujiya M, Moriichi K, Saitoh Y, Watari J and Kohgo Y. Endoscopic piecemeal resection is a practical option to cure colorectal tumors. *Digestive Endoscopy* 21: S28-30, 2009. (査読あり)
 17. Sato R, Watari J, Tanabe H, Fujiya M, Ueno N, Konno Y, Ishikawa C, Ito T, Moriichi K, Okamoto K, Maemoto A, Chisaka K, Kitano Y, Matsumoto K, Ashida T, Kono T, Kohgo Y. Transnasal ultrathin endoscopy for placement of a long intestinal tube in patients with intestinal obstruction. *Gastrointest Endosc* 67 (6); 953-957, 2008. (査読あり)
 18. Tanabe H, Maemoto A, Fujiya M, Ashida T, Kohgo Y(9人中4, 5, 番目). Functional role of metaplastic paneth cell defensins in Helicobacter pylori-infected stomach. *Helicobacter*. 2008 Oct;13(5):370-9. (査読あり)
- [学会発表] 計 96 件 (海外 26, 国内 70)
1. Inaba Y, Fujiya M, Musch MW, Boone DL, Kohgo Y, Chang EB. Activation of Intestinal Epithelial Autophagy as a Potential and Novel Mechanism of Probiotic Action in the Gut. DDW 2011 (AGA) 2011.05.10. Chicago
 2. Nata T, Fujiya M, Ueno N, Inaba Y, Moriichi K, Mizukami Y, Sato K, Kohgo Y. microRNA-146b activates the NF- κ B pathway and improves intestinal injury in a mouse enteritis model. DDW 2011 (AGA) 2011.05.08. Chicago
 3. 藤谷幹造, 上野伸展, 高後 裕. 麦芽乳酸菌(Lactobacillus brevis) SBC8803 死菌の生理活性の解明. 第 97 回日本消化器病学会総会 2011.05.13 東京
 4. 上野伸展, 瀬川修一, 藤谷幹造, 奈田 利恵, 稲場勇平, 盛一健太郎, 小林直之, 執行達郎, 高後 裕. 麦芽乳酸菌 (Lactobacillus brevis)SBC8803 死菌のDSS腸炎モデルマウスに対する治療効果の解明. 2010.07.08 大津
 5. Ueno N, Fujiya M, Kohgo Y. Heat-Killed Body of Lactobacillus brevis SBC8803 Contributes to Maintain Intestinal Homeostasis and Improve Intestinal Injury in a Murine Model of Colitis. US-Japan GI Executive meeting 2010.06.18. Tokyo
 6. Okamoto K, Fujiya M, Nata T, Ueno N, Inaba Y, Ishikawa C, Ito T, Moriichi K, Tanabe H, Mizukami Y, Chang EB, Kohgo Y. Competence and Sporulation Factor Derived From Bacillus Subtilis Improves Epithelial Cell Injury in Intestinal Inflammation via Immunomodulation and Cytoprotection. 2010.05.05 New Orleans.
 7. Ueno N, Fujiya M, Segawa S, Nata T, Inaba Y, Moriichi K, Tanabe H, Mizukami Y, Kobayashi N, Ito K, Kohgo Y. Heat-Killed Body of Lactobacillus brevis SBC8803 Contributes to Maintain Intestinal Homeostasis and Improve Intestinal Injury in a Murine Model of Colitis. DDW 2010 (AGA) 2010.05.04 New Orleans.
 8. Segawa S, Fujiya M, Ueno N, Kobayashi N,

- Ito K, Kohgo Y. Lactobacillus Brevis SBC8803 Culture Supernatant Induces Cytoprotective Small Heat Shock Protein HSP27 in Human Intestinal Epithelial CaCo2/Bbe Cells by activating the p38 MAPK Pathway and Alleviates DSS-Induced Acute Colitis in C57BL/6 Mice. DDW 2010 (AGA) 2010.05.04 New Orleans.
9. Moriichi K, Fujiya M, Sato R, Nata T, Nomura Y, Ueno N, Ishikawa C, Inaba Y, Ito T, Okamoto K, Tanabe H, Watari J, Saitoh Y, Kohgo Y. Autofluorescence Imaging Can Evaluate the Dysplastic Grade of a Colonic Neoplasm by Detecting the Nucleus Enlargement of Tumor Cells. 2010.05.03 New Orleans
 10. Ueno N, Fujiya M, Kohgo Y. Heat-killed Lactobacillus brevis SBC8803 improves intestinal injury in a murine model of colitis by protecting the intestinal epithelia and regulating pro-inflammatory cytokines. 2nd International Forum (Japanese Society of Gastroenterology) 2010.04.23. Niigata.
 11. Fujiya M, Ueno N, Segawa S, Nata T, Moriichi K, Tanabe H, Mizukami Y, Kobayashi N, Ito K, Kohgo Y. Heat killed Lactobacillus brevis SBC8803 improves intestinal injury in a murine model of colitis via the enhancement of the intestinal barrier function and the down-regulation of pro-inflammatory cytokines. The 4th Korea-Japan Inflammatory Bowel Disease Symposium 2010.01.23. Tokyo.
 12. Segawa S, Wakita Y, Hirata H, Ueno N, Kobayashi N, Fujiya M, Ito K and Kohgo Y. Oral administration of heat-killed Lactobacillus brevis SBC8803 ameliorates alcoholic liver disease in ethanol-containing diet-fed C57BL/6N mice. 4th International symposium on ALPD (Alcoholic Liver and Pancreatic Diseases) and cirrhosis. 2009.10.08. Cairo, Egypt
 13. Ueno N, Fujiya M, Segawa S, Nata T, Inaba Y, Moriichi K, Tanabe H, Kohgo Y. Heat killed Lactobacillus brevis SB8803 contributes to intestinal homeostasis via induction of heat shock proteins and activation of p38 mitogen-activated protein kinase. Cell stress society international, 4th international conference 国際会議、第4回 ストレス応答国際会議 Sapporo
 14. Nata T, Fujiya M, Tanabe H, Mizukami Y, Kohgo Y. microRNA 146 activates NFkB pathway and possibly modulates intestinal inflammation. 13th International Conference of Mucosal Immunology 2009.07.07. Boston
 15. Fujiya M, Inaba Y, Nata T, Moriichi K, Okamoto K, Tanabe H, Mizukami Y, Chang EB, Kohgo Y. Bacillus subtilis-produced pentapeptide csf contributes to intestinal homeostasis via octn2, a host cell membrane transporter. 13th Taishotoyama International Symposium on Gastroenterology 2009.04.18. Shimoda
 16. Nata T, Fujiya M, Mizukami Y, Ueno N, Moriichi K, Okamoto K, Ashida T, Kohgo Y. microRNA 146 activates NFkB pathway and possibly modulates intestinal inflammation. 2nd JUCC (The 2nd Japan & US Collaboration Conference in Gastroenterology) 2008.11.20. Tokyo
- 〔産業財産権〕
- 出願状況 (計1件)
 名称：腸管保護剤
 発明者：高後 裕，藤谷幹浩，上野伸展，瀬川修一，小林直之
 権利者：国立大学法人旭川医科大学，サッポロビール株式会社
 種類：特許権
 番号：PCT/JP2011/057689
 出願年月日：2011年3月28日
 国内外の別：国際
- 取得状況 (計1件)
 発明者：高後 裕，藤谷幹浩，上野伸展，瀬川修一，小林直之
 権利者：国立大学法人旭川医科大学，サッポロビール株式会社
 種類：特許権
 番号：特開 2010-083881
 取得年月日：2010年4月15日
 国内外の別：国内
6. 研究組織
- (1)研究代表者
 藤谷 幹浩 (FUJIYA MIKIHIRO)
 旭川医科大学・医学部・准教授
 研究者番号：80322915
- (2)研究分担者
 大竹 孝明 (OHTAKE TAKAAKI)
 旭川医科大学・医学部・講師
 研究者番号：10359490
 前本 篤男 (MAEMOTO ATSUO)
 旭川医科大学・医学部・客員准教授
 研究者番号：40400113