

平成30年4月25日現在

機関番号：82610

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H04503

研究課題名(和文) 乳酸を介した消化管上皮細胞の摂食応答機構：健康増進のための分子基盤解明

研究課題名(英文) Microbiota-derived lactate and dietary responses of colonocytes; molecular bases for the manipulation of cell turnover by changing eating behavior to avoid cancer risk

研究代表者

土肥 多恵子(Dohi, Taeko)

国立研究開発法人国立国際医療研究センター・消化器疾患研究部・部長

研究者番号：60250221

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,700,000円

研究成果の概要(和文)：大腸上皮細胞は、一定時間の絶食中は増殖を停止するが、再摂食すると常在細菌叢由来の乳酸により一過性の生理的過増殖状態となる。本研究では、肥満個体の大腸粘膜ではこの生理的応答の異常のため大腸発癌リスクが高まっていることを見いだした。しかし、間歇的絶食期間の設置、乳酸の再摂食などの介入により、炎症の抑制や粘膜修復を促進することができ、摂食行動によって大腸発癌リスクを避けることが可能であることも明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：Turnover of gastrointestinal epithelial cells arrests at fasting, while refeeding induces transient hyperproliferation by the action of luminal lactate produced by commensal microbiota. In this study, we found that this physiological response of colonocytes to fasting-refeeding was disturbed in high fat diet-fed obese mice, which resulted in the increased risk of carcinogenesis. However, we also showed that manipulation of colonocyte turnover with delivery of lactate into the colon lumen and setting appropriate fasting period was able to reduce colonic inflammation, promote epithelial repair, and reduce the risk of carcinogenesis.

研究分野：消化器病学

キーワード：絶食 乳酸 大腸 肥満

1. 研究開始当初の背景

消化管粘膜組織は、絶食時は萎縮状態を維持するが、経口摂取が始まると急速に肥大拡張し、消化吸収能を高めてその形態と機能を劇的に変化させる。しかしその分子機構は不明の部分が多く残されている。また、肥満や糖尿病は、摂食刺激に対する血糖・インスリン分泌の応答異常が基本的な特徴であるにもかかわらず、食物に対して最初に応答しているはずの消化管粘膜で、摂食応答の病的変化があるかどうかは明らかにされていなかった。一方、糖尿病、耐糖能異常、肥満患者においては肝、胆管、膵臓、胃、大腸、乳腺、尿路、子宮内膜など多くの悪性腫瘍のリスクが高いことが、すでに疫学的に示されていた。そのメカニズムとして一般的に想定されていたのは、全身における症候、すなわち2次的高インスリン血症や IGF-1 の増加や軽度の炎症の持続であり、癌の母地となる粘膜での変化を想定した仮説は一般的ではなかった。しかし、我々はすでに高脂肪食摂取による肥満マウスの上部消化管で、食餌性脂肪酸による上皮細胞の直接的な障害と細胞分化異常の誘導を示唆する変化を見いだしていた。これらの結果から肥満個体の消化管上皮細胞では分化・増殖に何らかの異常を来していることではないかと考えていた。

一方、消化管の悪性腫瘍について、我々は、以下の知見(Nat Commun; 4: 1654, 2013)より、摂食応答としての上皮細胞回転動態という観点を重要視すべきであると提案していた。マウスに 12 時間以上の絶食を行うと、大腸上皮細胞回転がほぼ完全に停止するが、その後再摂食を開始すると、12-24 時間をピークとして増殖細胞数が過剰となり、自由摂取しているマウスの約 3 倍まで増加する。この現象は、再摂食時に増加する乳酸菌の食物繊維発酵により産生される乳酸に依存していた。また、餌を自由摂取しているマウスに発癌物質アゾキシメタン(AOM)を投与すると、大腸に前癌病変 aberrant crypt foci (ACF)が発生するが、AOM 投与後に絶食-再摂食を行うと、ACF の形成は強く抑制され、ほとんど観察されない。これは、絶食-再摂食に伴う大腸の劇的な細胞回転の亢進が変異細胞を積極的に排除する機構となっていると考えられた。一方、腸内細菌を除去したマウスでは、絶食による前癌病変抑制効果が全く見られない。この結果から、腸内細菌と食物繊維の存在・絶食期間と発癌物質への暴露のタイミングが、

大腸発癌頻度に多大な影響を与えていることがわかった。さらに、腸内細菌を除去したマウスでも乳酸の注腸により再摂食と同様の細胞増殖と遺伝子発現を誘導できた。通常大腸には乳酸産生菌が少ないことから、これらの結果は、乳酸菌をプロバイオティクスとして大腸にデリバリーできれば大腸上皮細胞回転を人為的に変化させることが可能であることを示していた。しかしながら、乳酸に依存する細胞増殖の機序については、当初絶食後の上皮細胞で再摂食刺激に乳酸が作用して脂質代謝とエネルギー産生を増強することを見いだしたにとどまり、そのメカニズムの詳細は明らかになっていなかった。

乳酸産生能を持つ細菌がプロバイオティクスとして健康維持に有用であるという報告が多数みられる一方、産生される乳酸そのものの生物学的意義については、未だ明らかにされていない部分が多い。その中で我々の見いだしていた、再摂食状態にある上皮細胞における乳酸の細胞増殖促進作用は、乳酸菌の健康増進効果メカニズム解明への新たな切り口を見いだしたものであった。我々がマウスの絶食・再摂食系で乳酸産生菌として同定したのは、*Lactobacillus murinus* であったが、別の乳酸菌 *Bifidobacterium infantis* を接種したノトバイオームマウスにおいても、再摂食時の上皮細胞増殖亢進を再現でき、乳酸の注腸でも効果の見られたことは、菌種や菌体成分より、乳酸そのもの持つ生物学的効果が重要であることを明確に示していた。

様々な動物において間歇的に絶食を行うと寿命が延長することが知られており、代謝疾患の予防効果や腫瘍の増殖抑制がその要因であるとされている。その際の消化管上皮の細胞動態の関与については報告がなかったものの、我々の結果からは、絶食と乳酸に依存する細胞動態変化によるメカニズムの存在が強く示唆されていた。

以上のような知見から、我々は、【肥満や糖尿病は、消化管上皮細胞の代謝経路の異常によって幹細胞・前駆細胞機能を修飾し、細胞回転に病的な変化をもたらして癌の発生母地形成につながる】という仮説を立てた。そのメカニズムとしては、異常な摂食内容や摂食行動によって、摂食応答としての細胞回転が生理学的状態から逸脱し、遺伝子発現変化を伴うエピジェネティックな変化や変異の蓄積を伴う遺伝子発現変化の長期持続につながり、幹細胞・前駆細胞での異常な遺伝

子発現が固定化することによって発癌母地を生みまた癌ニッチが形成されるのではないかと考えた。さらに、変異の蓄積やエピジェネティックな変化による異常な遺伝子発現の固定化を起こした細胞が、「絶食期間の設置+乳酸の投与」という介入により積極的に排除され、細胞回転がリセットされることによって、発癌リスクを減じることができるのではないかと予想した。

現代の先進国の食生活では、人類史上からみても栄養豊富な食物へのアクセスが極めて容易となっており、さらに調理済みの食事が簡単に摂取できることから、日常生活の中でも間断的な絶食期間（例えば、食事と食事のあいだの時間）が極端に少ない状況となっている。我々は、これが肥満や糖尿病など代謝症候群の増加につながっているだけでなく、大腸発癌増加の一因になっているのではないかと推察したのである。

2. 研究の目的

「消化管細胞動態における絶食-再摂食摂食応答の破綻が代謝異常の発癌リスクの一因である」という仮説を検証するため、本研究の目的は以下に設定した。

(1) 通常食/高脂肪食摂取マウスにおける絶食-再摂食に対する消化管上皮細胞の応答の違いを、大腸細胞回転および遺伝子発現から明らかにする。

(2) その機構に乳酸をはじめとする腸内細菌由来の有機酸がどのように関わるかを検証する。

(3) 絶食期間の設置や乳酸を含む有機酸投与で細胞回転の修飾が可能かどうかを調べ、さらに腸炎モデル、発癌モデルにおいて、その細胞回転の manipulation が beneficial な効果をもたらすかどうかを試験する。

(4) ヒトにおいても肥満、糖尿病患者を合併した大腸癌組織及びその背景粘膜で高脂肪食摂取マウスと同様な変化があるかどうかを検証し、発癌高リスクとなる機序を理解する。

最終的には乳酸菌プロバイオティクスを含めた摂食内容と絶食期間の設置など摂食行動の適正化による発癌リスクの低下に役立つエビデンスを提供することを目標とした。

3. 研究の方法

(1) 高脂肪食投与と絶食実験

C57BL/6 マウスを用い、高脂肪食摂取、間

断的絶食、24-36 時間の絶食、乳酸の大腸内投与などの群に分け、短期・長期飼育を行い、体重、摂餌量をモニターするとともに、時間経過を追って、脂肪組織量、血液生化学検査、腸内細菌叢解析を行った。さらに、各組織の免疫担当細胞のフローサイトメトリーによる解析、大腸上皮細胞のソーティングによる分離精製と網羅的遺伝子発現解析、その *in silico* パスウェイ解析などにより性状を調べた。また、各組織の免疫組織学により、細胞回転動態、各種シグナル分子の発現を比較した。

(2) 大腸上皮細胞の *ex vivo* 三次元培養法の開発と、有機酸の効果

自由摂食あるいは絶食中のマウスより大腸上皮細胞を分離し、20% matrigel を含む X-medium 中で、5% CO₂、5% O₂ atmosphere の条件 96-half well plate を用いて培養した。これに 10 mM の lactate, butyrate または acetate を 4 日毎に加え、13 日間培養した。この培養系には大腸上皮の増殖因子である R-spondin, Wnt3A, Noggin などの supplements を加えないため、オルガノイドは形成しないが、培養 4 日目より、細胞塊状のコロニーを形成し、13 日目にはそのコロニーも死滅する。このコロニーを毎日観察して数を算定し、幹細胞/前駆細胞の生存と増殖を評価した。

(3) マウス大腸炎・発癌モデル

大腸炎は、3.5%のデキストラン硫酸を飲水内に加えて day 0 より day 5 まで投与し、day 8 に組織を採取した。組織学的解析のほか、大腸の炎症性サイトカインは mRNA の定量を行い、シグナル伝達経路については、大腸よりタンパク質を抽出し、ウェスタンブロットイングを行った。

大腸発癌モデルとして、6 週齢のマウスに大腸発癌剤 AOM (10 mg/kg)の腹腔内投与を 7 日ごとに 5 回繰り返した。絶食を施す際は、絶食開始後 12 時間で AOM を投与し、さらに 24 時間の絶食の後再摂食させた。最終投与より 7 日後に大腸全長のホルマリン固定標本を作成し、メチレンブルーで染色の後、実体顕微鏡で前癌病変 aberrant crypt foci の数を算定した。

(4) ヒト検体の解析

胃、大腸、食道癌手術摘出検体のパラフィン切片を利用し、その背景粘膜の免疫染色を行い、ImageJ ソフトウェアを用いた画像解析によって、各種栄養シグナルの定量化を行うとともに、Ki67 タンパク質の検出によって、

細胞増殖状態を評価した。特に肥満/糖尿病を合併する症例を収集し、これらの結果と臨床情報との関連を調べた。

4. 研究成果

(1) 高脂肪食による生理的絶食応答の消失
マウスに絶食後再摂食時に高脂肪食を投与したときの大腸細胞上皮の動態を調べたところ、高脂肪食の再摂食では通常食の摂食の際にみられた大腸上皮細胞の一過性過増殖反応は誘導されない事がわかった。さらに、通常食マウスで絶食を行なうと、分離した大腸上皮細胞はアノキス耐性を獲得しているが、高脂肪食を長期摂取させたマウスでは絶食しても耐性を獲得しにくい事がわかった。肥満個体にみられる消化管上皮細胞の変化として重要であると考えられる。

(2) 間歇的絶食による高脂肪食誘導代謝症候群の抑制

高脂肪食長期自由摂食群と、これに 36 時間の間歇的絶食を週一回加えた群を比較した。その結果、2 群間で実験期間を通して摂餌量の差が認められなかったにもかかわらず、間歇的絶食をおこなった群では体重増加が抑制され体重は自由摂取群の 76-85%にとどまった。また、投与開始後 20 週における間歇的絶食群の肝重量は自由摂取群の 56%と有意に低く、体脂肪重量も減少していた。肉眼的脂肪肝の発症は、自由摂取群での 100%に対して間歇的絶食群では 20%と有意に低かった。高脂肪食成分の一つである遊離脂肪酸の消化管細胞への作用を *in vitro* で調べた所、脂肪酸組成により細胞・ミトコンドリア傷害性に差がある事を見出した。そこで *in vivo* での効果を検証するためさらに脂肪酸組成の異なる高脂肪食を考案し、これをマウスに与えた所、不飽和脂肪酸に富む餌では飽和脂肪酸を主体とする餌を投与した群に比べて体重増加が顕著であった。さらに、不飽和脂肪酸高脂肪食では、絶食時も細胞増殖が継続しており、栄養シグナル分子のリン酸化も更新するなど、絶食に対する応答に異常をきたしていることが明らかになった。そこでこれらの餌の長期投与後のマウス大腸上皮細胞を分離し、トランスクリプトーム解析を行った。その結果、高脂肪食では、一部の増殖因子や幹細胞マーカー遺伝子の発現が高く、高脂肪食における大腸上皮細胞の遺伝子発現異常が認められた。

また、免疫担当細胞の解析を行ったところ、飽和脂肪酸食より不飽和脂肪酸食において、

脂肪組織の自然免疫担当細胞がより強く活性化されていることがわかった。不飽和脂肪酸食においては、消化管内及び血液中の酸化ストレス指標も、より高くなっており、これが体重増加や代謝症候群をきたす原因の一つと考えられた。さらに、腸内細菌叢解析の結果、群間の違いを認めたが、肝障害・腸内酸化ストレス・短鎖脂肪酸・胆汁酸などとの相関について統合的な解析を行うため、本研究期間終了後も新たな課題として、発展的に研究を継続している。

(3) 乳酸の大腸上皮細胞に対する影響

絶食後のマウス大腸上皮細胞の三次元培養において、乳酸、酪酸、酢酸の添加による細胞生存率の違いをコロニー数算定により調べたところ、乳酸添加でのみ細胞生存率がコントロールに比べて上昇し、乳酸の特異的作用が明らかになった。 *In vivo* において乳酸が作用しているときの大腸上皮細胞の遺伝子発現を網羅的に比較し、パスウェイ解析を行った所、Hypoxia-induced factor 1a 経路に関わる遺伝子発現が認められ、この経路が活性化されている事が示唆された。このシグナル経路が乳酸の細胞増殖作用のメカニズムの一部であることが示された。

(4) 間歇的絶食及び大腸管腔内乳酸の大腸炎及び大腸発癌モデルにおける効果

絶食—再摂食による大腸上皮細胞増殖促進作用の応用として、マウス DSS 腸炎の回復期に 36 時間の絶食を施し、その後 36 時間の再摂食後に大腸炎の評価を行った所、自由摂取マウスに比較して絶食群では組織傷害の程度が軽減しており、特に大腸上皮細胞再生の亢進と組織炎症性サイトカイン IL-1beta, IL-17, IL-6 の抑制が顕著であった。このように、絶食—再摂食時の大腸上皮細胞の増殖能亢進を、腸炎での上皮細胞修復時期に人為的に一致させれば、傷害に対する修復も促進できることが明らかとなった。また、DSS 腸炎モデルはもとより自然免疫の活性化がメカニズムの中心であるが、絶食により、過剰な免疫応答特にインフラマソーム活性化が抑制された結果、炎症が抑制されたと考えられる。

乳酸が大腸上皮細胞再生を促すというこれまでの成果に基づき、この DSS 腸炎+絶食の実験系で、乳酸を大腸で遊離する餌乳酸化ハイアミロースを再摂食させたところ、炎症性サイトカインのさらなる低下と、潰瘍面積の低下が認められた。また、絶食群のマウスでは、

Hif1 α により誘導され細胞増殖や血管新生を誘導する乳酸結合蛋白 NDRG3 の発現亢進が認められた。このシグナル経路を介して乳酸が直接上皮細胞に作用し、傷害後の上皮増殖・修復を促進していると考えられる。

一方、恒常的な乳酸の細胞増殖促進作用は、大腸発癌を促進する可能性もあると予測し、乳酸化ハイアミロース餌投与マウスで発癌実験を行った。AOM の腹腔内投与による大腸発癌モデルに、乳酸化ハイアミロース自由摂取群、コントロールハイアミロース自由摂取群、さらにこれらに間歇的絶食群を加えた実験を行った結果、乳酸化ハイアミロース自由摂取群で、前癌病変の総数は増加しなかったものの、2個以上の陰窩よりなる adenoma 型の前癌病変が増加した (図1)。

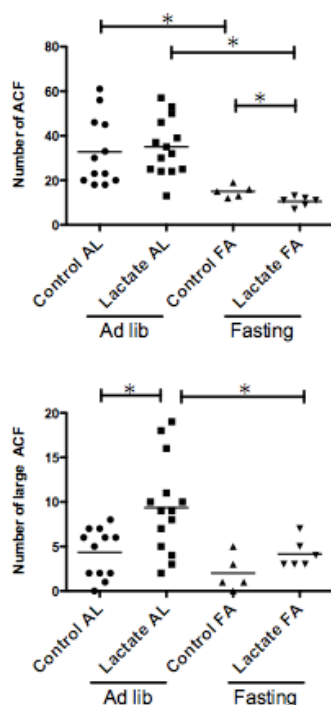


図1. AOM 投与による大腸前癌病変の数の乳酸化ハイアミロース餌及び間歇的絶食による影響。上段、aberrant crypt foci 総数/colon； 下段、adenoma 型 aberrant crypt foci の数/colon。Control, ハイアミロース餌； Lactate, 乳酸化ハイアミロース餌。*P<0.05。

コントロールアミロース飼料群では、24時間の絶食中にアゾキシメタンを投与することで (絶食群) 前癌病変の数が顕著に減少したし、以前の結果が良く再現された。さらに同様の間歇的絶食を施すことで、乳酸化ハイアミロース摂取による adenoma 型の前癌病変も同様に減少させることができた (図1)。

(5) ヒト組織における大腸粘膜の変化
高脂肪食マウスの大腸上皮細胞の解析の結

果、肥満マウスの大腸では絶食に対する細胞動態の応答に異常を来していることがわかったので、ヒトの大腸粘膜でこのフェノタイプが見られるかどうか検証した。大腸癌手術症例の摘出標本を用い、癌背景粘膜の免疫染色結果を画像解析により定量化し、肥満・糖尿病合併例と非合併例の間に差があるかなど、臨床情報との相関についての解析を行った結果、大腸細胞増殖マーカーや栄養シグナル分子の発現は、BMI、腹囲、皮下脂肪量、血中脂質などと正の相関が見られた。これらの結果はヒトにおいても肥満と並行して、大腸上皮細胞の動態や栄養シグナル活性化状態の異常をきたしていることを示している。

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7件)

- Otsubo T, Yamada K, Hagiwara T, Oshima K, Iida K, Nishikata K, Toyoda T, Igari T, Nohara K, Yamashita S, Hattori M, Dohi T and Kawamura YI. DNA Hypermethylation and silencing of PITX1 correlated with advanced stage and poor postoperative prognosis of esophageal squamous cell carcinoma. *Oncotarget* 8:84434-84448, 2017, DOI: 10.18632/oncotarget.21375 査読有
- Okada T, Otsubo T, Hagiwara T, Inazuka F, Kobayashi E, Fukuda S, Inoue T, Higuchi K, Kawamura YI and Dohi T. Intermittent fasting prompted recovery from dextran sulfate sodium-induced colitis in mice. *J Clin Biochem Nutr* 61: 100-107, 2017 DOI:10.3164/jcbn.17-9, 査読有
- Sezaki T, Hirata Y, Hagiwara T, Kawamura YI, Okamura T, Takanashi R, Nakano K, Tamura-Nakano M, Burkly LC and Dohi T. Disruption of the TWEAK/Fn14 pathway prevents 5-fluorouracil-induced diarrhea in mice. *World J Gastroenterol* 23: 2294-2307, 2017, DOI: 10.3748/wjg.v23.i13.2294, 査読有
- Hirata Y, Sezaki T, Tamura-Nakano M, Oyama C, Hagiwara T, Ishikawa T, Fukuda S, Yamada K, Higuchi K, Dohi T and Kawamura YI. Fatty acids in a high-fat diet potentially induce gastric parietal-cell damage and metaplasia in mice. *J Gastroenterol* 52: 889-903, 2017, DOI: 10.1007/s00535-016-1291-0, 査読有
- Murata K, Asano M, Matsumoto A, Sugiyama M, Nishida N, Tanaka E, Inoue T, Sakamoto M, Enomoto N, Shirasaki T, Honda M, Kaneko S, Gatanaga H, Oka S, Kawamura YI, Dohi T, Shuno Y, Yano H, Mizokami M. Induction of IFN- λ 3 as an

- additional effect of nucleotide, not nucleoside, analogs: a new potential target for hepatitis B virus infection. *Gut* 2016, 67(2):362-371, DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312653, 査読有
6. Takikita S, Muro R, Takai T, Otsubo T, Kawamura YI, Dohi T, Oda H, Kitajima M, Oshima K, Hattori M, Endo TA, Toyoda T, Weis J, Shinkai Y and Suzuki H. A Histone Methyltransferase ESET Is Critical for T Cell Development. *J Immunol* 197(6):2269-2279, 2016, DOI: 10.4049/jimmunol.1502486, 査読有
 7. Kudo F, Ikutani M, Seki Y, Otsubo T, Kawamura YI, Dohi T, Oshima K, Hattori M, Nakae S, Takatsu K and Takaki S. Interferon-gamma Constrains Cytokine Production of Group 2 Innate Lymphoid Cells. *Immunology* 147(1): 21-29, 2016 DOI:10.1111/imm.12537, 査読有
- 〔学会発表〕 (計 12 件)
1. Nagai M, Noguchi R, Takahashi D, Kawamura YI, Dohi T, Hase K. Nutritional signals are essential for the regulation of cell dynamics and mucosal immune response in GALT. 第 46 回日本免疫学会学術集会 2017 年 12 月
 2. Saito Y, Mori T, Kawamura YI, Dohi T, Takaki S. Activation of NK/group1-innate lymphoid cells in adipose tissues depends on the composition of fatty acids in high fat diet. 第 46 回日本免疫学会学術集会 2017 年 12 月
 3. 野口 遼太郎, 永井 基慈, 越田 航平, 高橋 大輔, 河村 由紀, 土肥多恵子, 長谷 耕二. 栄養シグナルによるパイエル板の恒常性維持機構の解明 生命科学系学会合同年次大会 ConBio2017 2017 年 12 月
 4. 河村 由紀, 大坪 武史, 山田 和彦, 萩原輝記, 大島 健志朗, 飯田 慶, 西方 公郎, 豊田 哲郎, 猪狩 亨, 野原 京子, 服部 正平, 土肥 多恵子. DNA メチル化亢進による PITX1 遺伝子発現抑制は食道扁平上皮癌の予後不良と関連する. 生命科学系学会合同年次大会 ConBio2017 2017 年 12 月
 5. 河村 由紀, 稲塚 歩佳, 山田 和彦, 相馬 大介, 猪狩 亨, 土肥 多恵子. 食道扁平上皮癌において免疫チェックポイントを制御する新規がん抑制遺伝子 NCCRP1 第 76 回日本癌学会学術総会 2017 年 9 月
 6. 土肥 多恵子, 河村 由紀. <招待講演>消化管発がん腸内細菌叢--管腔内環境がもたらす上皮細胞の変化シンポジウム (7) がんの発症をうながす細菌叢の偏倚 第 76 回日本癌学会学術総会 2017 年 9 月
 7. 土肥 多恵子. <招待講演> 消化管の絶食-摂食に対する応答とマイクロバイオータ, シンポジウム 宿主-マイクロバイオータ相互作用 (2PS4) 第 39 回日本分子生物学会年会 2016 年 12 月
 8. 平田 有基, 瀬崎 拓人, 中野 美和, 山田 和彦, 樋口 和秀, 河村 由紀, 土肥 多恵子. 高脂肪食が引き起こすマウス上部消化管病変, JDDW2016, 2016 年 11 月
 9. 土肥 多恵子. <招待講演>消化管の摂食応答から見た発癌-予防は可能か? 特別シンポジウム 2「癌研究における女性研究者」第 75 回日本癌学会学術総会 2016 年 10 月
 10. Hirata Y, Sezaki T, Dohi T and Kawamura YI. High fat diet induces oxyntic gastritis and metaplasia in wild type mice 第 44 回免疫学会, 2015 年 11 月
 11. Sezaki T, Hirata Y, Kawamura YI, Dohi T. Fn14 disruption suppresses 5-Fluorouracil-induced-diarrhea by enhancing IL-33 and IL-13R alfa 2 expression. 第 44 回免疫学会, 2015 年 11 月
 12. 河村 由紀, 大坪 武史, 山田 和彦, 猪狩 亨, 土肥 多恵子. 食道扁平上皮癌のメチロームおよびトランスクリプトーム統合解析により見出されたデスモソーム関連分子 periplakin の発現低下, 第 74 回日本癌学会学術総会, 2015 年 10 月
- 〔図書〕 (計 2 件)
1. 土肥 多恵子, 手術用シーラント剤・癒着防止剤の利便化向上を目指した製品開発, 第 6 節 ケモカインと腹腔マクロファージをターゲットとした腹膜癒着の予防, 技術情報協会 2016 年, p36-41
 2. 土肥 多恵子, 監修服部正平, ヒトマイクロバイオーム研究最前線, 第 2 編第 2 章第 3 節 絶食-再摂食サイクルと腸内細菌叢, エヌ・ティー・エス 2016 年, p169-179
6. 研究組織
- (1)研究代表者
土肥 多恵子 (DOHI, Taeko)
国立国際医療研究センター研究所 肝炎・免疫研究センター消化器疾患研究部・部長
研究者番号: 60250221
- (2)研究分担者
- (3)連携研究者
- (4)研究協力者
河村 由紀 (KAWAMURA, Yuki I)
国立国際医療研究センター研究所 肝炎・免疫研究センター消化器疾患研究部・室長