

令和 3 年 6 月 23 日現在

機関番号：21601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H04024

研究課題名(和文) ユビキチン修飾による腸管恒常性維持機構の解明

研究課題名(英文) Understanding the intestinal homeostasis from the perspective of ubiquitin modification

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) 13,700,000円

研究成果の概要(和文)：炎症性腸疾患(IBD)の発症には腸内微生物叢や食餌などの環境因子が密接に関与すると考えられているが、いかなる環境因子がどのように腸管へ影響を及ぼすか明らかではない。本研究では、無菌マウスにおいて大腸のユビキチン化が亢進していること、環境の変化によって変化する大腸ユビキチン化タンパクの網羅的同定が質量分析計を用いて可能であることを示した。またセリン経口投与では、D体特異的にT細胞移行慢性大腸炎モデルに対する予防効果・治療効果を有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

生体環境による組織のモニタリング手法としてトランスクリプトーム解析が一般的であるが、本研究により、組織の網羅的ユビキチン化修飾解析技術も有用であること示した。また、IBDとDアミノ酸の関連は不明であったが、DセリンがIBDモデルを抑制することを示した本研究結果は、IBDにおけるDアミノ酸研究発展の必要性を示している。合わせて本研究結果は、DセリンによるIBDの画期的な予防法・新規治療法の開発の基盤になり得ると思われる。

研究成果の概要(英文)：It is thought that environmental factors such as intestinal microflora and diet play critical roles in the development of inflammatory bowel disease. However, it is little known as to what kind of environmental factors are involved in this disease and how these factors affect the intestinal homeostasis. We observed that more proteins are ubiquitinated in the large intestine of germ free mice than in that of specific pathogen free mice. We showed that mass spectrometric analysis enables comprehensive identification of ubiquitinated proteins in the colon. We also found that oral administration of D-serine, not L-serine, has a preventive and therapeutic effect in a naive T cell transfer model of chronic colitis.

研究分野：消化管

キーワード：炎症性腸疾患

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

本邦における炎症性腸疾患(IBD)の患者数は増加してきたが、その発症機序は不明で、治療抵抗例の克服は世界的な課題である。IBDの発症機序について現在まで明らかになったことは、遺伝的素因を背景に、食餌や腸内微生物叢などの環境因子が複雑に絡みあった多因子疾患であるという事実である。腸は「内なる外」と呼ばれ、腸管は身体の内側にありありながら一層の腸管上皮を介して外界と接し、膨大な量の腸内微生物や食餌成分と対峙し共生している。これら腸内環境と宿主の共生関係が破綻した結果、IBDが発症すると考えられている。しかし、いかなる環境因子がどのように腸管へ影響を及ぼすのか多くは明かでない。

腸内環境因子として現在まで腸内細菌叢や脂質とIBDの関連が多数報告されてきた。本研究では加えてアミノ酸、特にDアミノ酸にも焦点を当て研究を開始した。タンパクは主にLアミノ酸で構成されているが、その光学異性体であるD型アミノ酸も、我々が毎日摂取する食品に含まれることが明らかになってきた。しかしDアミノ酸とIBDに関する知見は、我々が知る限り皆無である。また、腸管への網羅的評価系としてトランスクリプトーム解析が汎用されているが、本研究では翻訳後修飾、特にユビキチン修飾に焦点をあてた。一旦発現したタンパクを制御するユビキチン修飾系は、シグナル伝達やタンパク分解などの多彩な生理機能を制御しており、腸内環境の変化に対する宿主の生体反応をモニタリングする指標になりうると着想した。

2. 研究の目的

本研究では、食餌や腸内微生物叢などの環境因子の変化により腸管がどのような影響を受けるかを明らかとし、またIBD感受性の有無を検討することで、IBDの新規治療法開発の基盤を構築することを目的とする。

3. 研究の方法

(1)C57BL6背景の specific-pathogen-free(SPF)マウス、無菌マウス、L-セリン又はD-セリンを自由飲水投与したSPFマウスの大腸を摘出し、ウエスタンブロットにより汎ユビキチン抗体でユビキチン化タンパクの発現解析を行った。

(2)SPFマウス及び無菌マウスの大腸を摘出し、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、質量分析計で網羅的解析を行った。

(3)in vitroにおいて、RAW264細胞を用いたADAM17のユビキチン化について検討を行った。

(4)野生型マウスの脾臓よりCD4陽性ナイーブT細胞を分取し、Rag2欠損マウスへ投与することで大腸炎を発症するT細胞移入慢性大腸炎モデルを作成し、移入後8-9週目に大腸を摘出し病理学的評価を行うとともに、大腸粘膜固有層内リンパ球をフローサイトメトリーで解析した。同モデルへLセリン及びDセリンを自由飲水により投与しアミノ酸の慢性腸炎感受性について検討を行った。

4. 研究成果

(1)無菌マウスではSPFマウスに比べて盲腸は腫大し、ウエスタンブロットで大腸のユビキチン化タンパクの発現亢進を認めた。この結果により、環境の変化により全大腸組織中におけるユビキチン化タンパクの総量の変動し得ることを示した。

SPFマウスへ1.5%(w/v)Lセリン又はDセリンを投与したが、非投与マウス群と比較してそれぞれ体重変化を認めなかった。摘出した盲腸や大腸の重量、大腸の組織学的所見でも3群間で有意な差を認めなかった。

(2)大腸組織のユビキチン化ペプチドの網羅的解析により、無菌及びSPF環境で変化するユビキチン化タンパクを多数同定し、ユビキチン化タンパクを指標とした生体環境のモニタリングが可能であることを示した。

(3)CRISPR-Cas9法を用いてTACE欠損RAW264細胞株を樹立し得た。また、TACE発現レンチウイルスベクターを作成し、TACEに変異を導入しTACE欠損細胞へ強制発現させた。今後その変異部位の機能に関する詳細を明らかにしてゆく。

(4)1.5%(w/v)LセリンをナイーブT細胞移入1週間前からの解析終了時まで自由飲水で投与した。ナイーブT細胞移入後4週目から下痢や体重減少の腸炎症状を認めたが、セリン非投与群でも同様の臨床所見を認め、病理学的な大腸炎の所見も両群間で有意な差を認めなかった。一方で、1.5%Lセリン投与群では臨床的にも病理学的にも大腸炎の所見を認めなかった。以上より、セリンはD体特異的にナイーブT細胞移入大腸炎モデルを抑制することを示した。今後、Dセリンによる翻訳後修飾の変化とその意義を明らかにする。

(5) ナイーブ T 細胞移入大腸炎モデルへの D セリンの投与濃度を 0%・0.5%・1.0%・1.5%(w/v)で比較した結果、臨床症状及び病理学的所見それぞれで D セリンは濃度依存性到大腸炎を抑制した。大腸粘膜固有層内リンパ球の解析では、D セリンは濃度依存性到大腸組織への CD4 陽性 T 細胞の浸潤を抑制した。

(6) D セリンの投与期間を T 細胞移入 1 週間前から移入後 8 週後迄 (解析終了時迄)、T 細胞移入 1 週間前から移入後 4 週目迄、及び移入後 4 週目から移入後 8 週後迄に分けて検討したところ、いずれの期間の D セリン投与群も非投与群に比較して、臨床的・病理学的大腸炎を抑制した。以上より、D セリンは T 細胞移入大腸炎モデルにおいて、発症予防 (寛解維持) 及び治療 (寛解導入) が可能であることを証明した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件（うち査読付論文 18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, Minamidate 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 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- 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.e7
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 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, Ohshima S, Tsuchiya K, Nakamura T, Ohtsuka K, Kitagawa M, Okamoto R, Watanabe M	4. 巻 13
2. 論文標題 Ubiquitin D is up-regulated by synergy of Notch signaling and TNF- in the inflamed intestinal epithelia of IBD patients.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Crohns 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 27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 (国際学会)
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 (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, Nagaishi 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 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 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 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 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・特別栄誉教授 (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
---------	---------