

令和 4 年 5 月 27 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H01050

研究課題名(和文) ヒト体外複合臓器モデルによる生体維持機構解析

研究課題名(英文) Analysis of homeostasis mechanisms using a human in vitro multi organ model

研究代表者

渡辺 守 (Watanabe, Mamoru)

東京医科歯科大学・高等研究院・特別荣誉教授

研究者番号：10175127

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 35,200,000円

研究成果の概要(和文)：ヒト大腸細胞とヒトiPS由来肝臓細胞をそれぞれ樹立した。大腸細胞と肝臓細胞を同じ培養液中で培養できるか検討している。さまざまな培養条件を検討し、大腸細胞と肝臓細胞の共培養できることを確認し、相互作用が解析できる系を構築した。また、肝臓細胞、大腸細胞それぞれ疾患モデルを構築しており、正常大腸と疾患肝臓や疾患大腸と正常肝臓を共培養することにより、疾患における臓器間の影響を解析できる系を樹立している。さらにヒト細胞をマウスに移植することで、疾患ヒト細胞臓器を有するキメラマウスを構築した。以上より、ヒト疾患における臓器間制御機構の病態理解が進むことが期待されます。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ヒト疾患において臓器間制御機構の関与が注目されているが、多くの研究は実験動物を用いたin vivoモデルにより得られた結果である。ヒト細胞を用いた臓器間制御機構の解析は困難であるが、我々はその擬似モデルとして多臓器共培養システムやヒト多臓器保持マウスを構築し、臓器間制御機構を明らかにすることは学術的に意義が高いと考える。より、ヒトに近い実験系を作成することがヒト疾患の病態解明に有用な手法であり、疾患の全体的な理解が進むことは社会的にも意義が高い。

研究成果の概要(英文)：Culture system of human colon cells and human iPS-derived liver cells was established respectively. We are examining whether colon cells and liver cells can be cultured in the same culture medium. After examining various culture conditions, we confirmed that colon cells and liver cells can be co-cultured, and constructed a system in which the interaction can be analyzed. We have also constructed disease models for both liver and colon cells, and have established a system that can analyze the effects between organs in disease by co-culturing normal colon and diseased liver, or diseased colon and normal liver. Furthermore, by transplanting human cells into mice, we have constructed chimeric mice with diseased human cell organs. These results are expected to advance our understanding of the pathophysiology of inter-organ regulatory mechanisms in human diseases.

研究分野：消化器内科学

キーワード：ヒトオルガノイド 臓器間制御機構 臓器共培養

## 1. 研究開始当初の背景

炎症性腸疾患 (IBD) は本邦で患者が急増している難病であり、持続性の腸管炎症及び粘膜障害により重篤な症状を呈する疾患である。また、若年者に多く、再燃を繰り返す難治性であることが課題である。そこで、これまで申請者は IBD の病態解明のための基盤研究を行い、免疫制御破綻における過剰応答のみならず粘膜障害を伴う腸管上皮細胞機能不全が IBD 疾患の本態であることを明らかとしてきた。特に腸管上皮細胞は局所免疫制御及び粘膜バリアー機能の双方に関与することから、上皮細胞再生を主眼とした治療法の確立が炎症性腸疾患患者の生活体系を根本的に改善できると着想した。そこで H22-25 年基盤研究 (S) 「独自の培養技術を用いた大腸上皮細胞機能解析と臨床応用技術開発」においては、独自に大腸上皮細胞の 3 次元初代培養法を確立することにより上皮幹細胞を同定し、マウス大腸への移植により全ての分化細胞と増殖細胞を含む組織学的に正常な大腸上皮が再生することを確認した (Nat. Med. 2012)。さらにマウス腸炎モデルへの上皮細胞移植により腸炎の改善を認めたことから、細胞移植による上皮再生医療の臨床応用へ十分期待できるものであり、Nature 誌や Science 誌にトピックスとして取り上げられるなど世界的にも大きな評価を得た。加えて、胎児期の腸管上皮幹細胞は出生直後に大腸上皮幹細胞へ運命変換する (Cell Stem Cell 2013) 一方で、小腸上皮幹細胞は大腸環境にても小腸を維持する (Genes Dev. 2014) など、腸管上皮幹細胞運命評価という画期的なモデルを構築して明らかとした。しかしながら、図らずも腸管上皮幹細胞形質は一定ではなく、IBD 再生医療において細胞移植という物理的な細胞補充のみでは病態を根本からリセットするには不十分であることが危惧された。

そこで、H26-30 年基盤研究 (S) 「独自の培養系を用いた腸管上皮幹細胞における生体恒常性維持機構の解明」においては、生体内環境による腸管上皮幹細胞の運命制御機構及び、腸管上皮幹細胞における生体への影響を主眼として解析を行った。その結果、炎症環境においては腸管上皮幹細胞動態がダイナミックに変化し、幹細胞内シグナル伝達の変容による若返り現象 (Cell Stem Cell, 2018)、脱分化による幹細胞供給機構 (Stem Cell Reports, 2018)、上皮幹細胞分画の変化 (J Gastroenterol, 2018) を引き起こした結果、不可逆的な上皮細胞形質塑性を獲得することが IBD 病態の本質であること (J Crohns Colitis, 2017) を見出した。また高脂肪負荷マウスにおける腸管上皮幹細胞変容も確認したことからも、生体環境と腸管上皮幹細胞運命・病態は密接に関与していることが示唆された。つまり、腸管病態をリセットするためには生体環境から腸管上皮幹細胞に影響される制御機構までもリセットする必要があると着想した。そのためには、生体環境と腸管上皮幹細胞の相互作用機構 (臓器間ネットワーク) 及び疾患における破綻機構の解明が必要である。

これまでの消化管を含めた臓器間ネットワークの例としては、過敏性腸症候群では脳神経系と腸管上皮細胞からのセロトニン分泌及び消化管運動と密接に関わるなど脳腸相関が提唱されている。また、生活習慣病である高脂血症では肝臓でのコレステロール代謝が原因とされているが、腸管でのコレステロール輸送も原因であると考えられている。さらに糖尿病では膵臓でのインスリン分泌不全が原因とされているが、近年は上皮細胞から分泌されるインクレチンが膵臓でのインスリン分泌を促進する機構が着目されるなど、腸管の消化吸収・分泌機能が生体の代謝を制御することが示唆されてきた。特に、過敏性腸症候群では消化管におけるセロトニン受容体拮抗薬、高脂血症では小腸コレステロールトランスポーター阻害薬、糖尿病ではインクレチンを分解する DPP-4 阻害薬がそれぞれ開発され実臨床で既に使用されるなど、臓器間ネットワーク機構の解明は病態理解や治療薬開発に大きく貢献している現状である。IBD 臨床においても低アルブミン血症や硬化性胆管炎の合併など腸管と肝胆臓器との相関が示唆されている。肝臓で合成されるアルブミンの低下は IBD 患者の低栄養・炎症・腸管からの蛋白漏出が原因とされているが低アルブミン血症は腸管からのアルブミン漏出と関係ない報告もあり、科学的な証明はない。さらに炎症時には肝臓で CRP を合成するため相対的にアルブミン合成能が低下するが、IBD では CRP は上昇しないことから IBD でのアルブミン低下は未知の低下機序が示唆される。また、硬化性胆管炎は胆管上皮細胞から分泌する Stem Cell Factor (SCF) が周囲に脂肪細胞を誘導し胆管壁の肥厚や狭窄を来すが、胆管上皮細胞が SCF を過剰分泌する機序は不明である。以上より、IBD における腸管と肝胆臓器の間においてもこれまで明らかにされていない機序で相互作用する機構が存在するのではないかと着想した。ただし、臓器間相互作用解析に際しては、臓器同士は体内で離れた位置に存在するため、臓器間ネットワーク機構は神経系・免疫系・代謝系・ホルモンなど様々な経路を介在して非常に複雑に制御されていることが推察される。そのため、in vivo での介在経路を含めた詳細な制御機構の解析は困難である。実際、腸内細菌が脂肪肝や NASH に関与することが示唆されるも、腸管上皮細胞を含めた介在経路の作用機序は全く解明されていない。

## 2. 研究の目的

そこで、介在経路を省略した in vitro でのヒト複合臓器共培養モデルの構築が臓器間相互作用を模倣するのではないかと着想した。さらに、本モデルは臓器間の中間経路を介さずに直接作用を及ぼす機構の描出が可能となる。よって、炎症などの中間経路を介在しない特異的な臓器相関が存在するのではないかと本研究における学術的な「問い」を設定した。本研究では申請者らが独自に構築したヒト腸管・肝胆系モデルを融合させ、臓器間の相互作用・疾患破綻機構を明らかとすることを目的とする。

### 3. 研究の方法

本研究では、ヒト由来体外臓器モデルを構築し、各臓器モデルを複合させることにより臓器間の1:1の相互作用を幹細胞・細胞死機構を中心として明らかとするまでを到達目標とする。具体的には、ヒト小腸・大腸由来の腸管上皮オルガノイドとヒト iPS 細胞由来肝臓・胆管細胞との共培養系を構築し、それぞれ単独培養と共培養における細胞機能を評価する。さらに、腸内細菌応答腸管オルガノイドを樹立し、ヒト体外腸内環境モデルを構築することで、腸内環境と肝胆細胞共培養による臓器間制御機構を明らかとする。細胞機能評価としては、分担者がそれぞれ独自に構築・発見した腸管・肝胆形質評価、幹細胞評価、細胞死評価を中心として解析を行う。共培養にて各臓器の機能に単独培養との差異を認めた場合、他方の臓器からの影響であると定義する。培地から液性因子・exosome を分離し、臓器間を制御する因子を同定する。特定した因子の阻害剤等により、臓器間制御を動揺できる条件を確立させる。描出された機構の存在を臨床検体及びヒトキメラマウスを用いて検証する。

詳細には、これまで樹立してきたヒト小腸・大腸オルガノイドの形質評価を基盤として、肝胆臓器共培養における腸管形質評価を行う。さらに腸内細菌応答ヒト腸管オルガノイドを構築し、ヒト体外腸内環境モデルを構築する。臓器間制御因子の *in vivo* 確認として、臨床腸管検体による解析と共に、ヒト腸管オルガノイドをマウス腸管に移植し、ヒト腸管キメラマウスを作成して評価する。ヒト iPS 細胞から肝臓・胆管細胞を作成し、腸管オルガノイド共培養時における肝臓・胆管機能評価を行う。臓器間制御因子の *in vivo* 確認として、臨床肝臓検体による解析と共に、ヒト肝胆キメラマウス系の構築と評価を行う。さらに上記モデルにおける幹細胞機能評価を行う。独自に解明した幹細胞内シグナル伝達経路を解析すると共に、幹細胞機能と分化した臓器形質・機能との関連を明らかとする。臓器間制御因子同定後は制御因子における幹細胞動揺機構を探索し、幹細胞機能を制御する因子の同定を試みる。また、上記モデルにおけるユビキチン・細胞死評価を行う。独自に構築したユビキチン修飾部位の同定、ネクロプトーシス評価を駆使し、共培養における臓器形質との関連を明らかとする。臓器間制御因子同定後は制御因子における細胞死動揺機構を探索し、細胞死を制御する因子の同定を試みる。

### 4. 研究成果

#### (1) ヒトオルガノイドの樹立及び評価系の構築

ヒト由来臓器モデルを樹立し、ヒト腸管オルガノイド、iPS 細胞由来肝臓・胆管細胞について安定して継代培養を行なった。オルガノイドの臓器形質解析・幹細胞評価・細胞死評価を行い、樹立したオルガノイドの性状を確定している。一方、肝臓については肝臓胆管形質評価を確立しており、アルブミン産生・肝臓胆管分化指向性などの分子機構を評価した。また幹細胞評価については YAP/TAZ シグナルによるマウス腸上皮幹細胞動揺機構を FACS で簡便に評価できる系を確立し、幹細胞可塑性の評価系を構築した。質量分析を駆使することによるユビキチン化タンパクの網羅的同定・定量法、ユビキチン化修飾部位の網羅的同定法を確立した。ネクロプトーシスとの関連解析により細胞死機構を評価できる。ヒト腸管オルガノイドのマウス腸管への移植技術は取得済みであり、ヒト臓器キメラマウス作成技術の確認を行なった。

#### (2) 腸管オルガノイドと肝臓細胞との共培養系の樹立

ヒト大腸オルガノイドとヒト iPS 細胞由来肝臓細胞との共培養を試みた。共培養の際に両者の細胞が判別可能とするために、ヒト大腸オルガノイドには GFP (蛍光緑) を導入した。また肝臓細胞には tdTomato (蛍光赤) を導入した。蛍光顕微鏡にてそれぞれ緑と赤の蛍光発色を確認し、判別可能であった。ヒト大腸オルガノイドとヒト肝臓細胞をマトリゲル内に包埋し、3次元培養を行なった。各種培養液の条件検討を行い、1週間共培養にて両細胞の生存を確認している。さらに長期間の共培養が維持できる条件を検討中である。1週間の共培養系においては、それぞれの単独培養と比較して、明らかな細胞増殖や形質に差を認めなかった。

#### (3) 肝臓疾患モデルの構築

正常腸管と正常肝臓との共培養系の発展系として、疾患細胞との共培養による差異解析が臓器間ネットワーク病態の解明に有用であると考えた。肝臓疾患細胞と正常腸管細胞との共培養により、腸管細胞へ与える影響を解析するために、肝臓疾患モデルの構築を行なった。肝臓疾患の一例として、先天性肝線維症の構築を試みた。原因遺伝子である PKHD1 遺伝子を CRISPR/CAS9 システムにて欠損させた iPS 由来肝臓細胞を樹立した。この細胞と患者検体解析では、IL-8 と connective tissue growth factor (CTGF) が共通して上昇していることを発見し、本細胞は疾患モデルとして妥当であると確認した。

#### (4) 腸疾患モデルの構築

同様に、腸疾患モデルオルガノイドと正常肝臓細胞との共培養による肝臓への影響を解析可能であると着想した。腸疾患モデルとしては、潰瘍性大腸炎を選定した。潰瘍性大腸炎は単一遺伝子疾患ではないため、疾患モデル作成のため慢性炎症環境の模倣を試みた。ヒト大腸オルガノイドでの炎症応答レセプターの発現を確認し、それに対応する炎症刺激物質を選定した。主に炎症性サイトカイン及び腸内細菌菌体成分であり、それらを混合した炎症刺激条件を決定した。疾患の罹病期間を再現するため、炎症刺激培養期間も年単位とし、60週間ヒト大腸オルガノイドを炎症刺激培養した。炎症刺激オルガノイドの網羅的遺伝子発現解析により、潰瘍性大腸炎患者と類似の遺伝子プロファイルであることを確認した。

#### (5) ヒト疾患モデルキメラマウスの構築

ヒト大腸オルガノイドを免疫不全マウスの大腸に移植を行い、正常構造のヒト腺管が生着していることを確認した。上記(4)にて構築した潰瘍性大腸炎モデルオルガノイドをマウス大腸に移植すると、腺管のねじれ、杯細胞の減少など潰瘍性大腸炎と同様の組織であることを確認した。以上より、ヒト細胞による疾患キメラマウスを構築した。

今後の予定としては、肝臓と腸管の共培養系の長期化を行うと共に、ヒト腸疾患キメラマウスにヒト肝臓を移植したヒト腸疾患、ヒト肝臓キメラマウスの構築を試みる。当初予定した計画は概ね遂行しており、最終目標に向けての研究基盤は全て構築したことから、将来的に全て遂行可能な状況であると評価している。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計21件（うち査読付論文 21件／うち国際共著 3件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Matsuda H, Nibe-Shirakihara Y, Tamura A, Aonuma E, Arakawa S, Otsubo K, Nemoto Y, Nagaishi T, Tsuchiya K, Shimizu S, Ma A, Watanabe M, Uo M, Okamoto R, Oshima S	4. 巻 592
2. 論文標題 Nickel particles are present in Crohn's disease tissue and exacerbate intestinal inflammation in IBD susceptible mice.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun.	6. 最初と最後の頁 74-80
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbrc.2021.12.111.	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 該当する
1. 著者名 Watanabe S, Kobayashi S, Ogasawara N, Okamoto R, Nakamura T, Watanabe M, Kim BJ, Yui S	4. 巻 17
2. 論文標題 Transplantation of intestinal Organoids into a mouse model of colitis.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nat Protoc.	6. 最初と最後の頁 649-671
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41596-021-00658-3.	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 該当する
1. 著者名 Takenaka K, Fujii T, Kawamoto A, Suzuki K, Shimizu H, Maeyashiki C, Yamaji O, Motobayashi M, Igarashi A, Hanazawa R, Hibiya S, Nagahori M, Saito E, Okamoto R, Ohtsuka K, Watanabe M	4. 巻 7
2. 論文標題 Deep neural network for video colonoscopy of ulcerative colitis: a cross-sectional study.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Lancet Gastroenterol Hepatol.	6. 最初と最後の頁 230-237
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/S2468-1253(21)00372-1.	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 Nagaishi T, Watabe T, Kotake K, Kumazawa T, Aida T, Tanaka K, Ono R, Ishino F, Usami T, Miura T, Hirakata S, Kawasaki H, Shinkura R, Tsugawa N, Yamada D, Hirayama K, Yoshikawa S, Karasuyama H, Okamoto R, Watanabe M, Blumberg RS, Adachi T	4. 巻 71
2. 論文標題 Immunoglobulin A-specific deficiency induces spontaneous inflammation specifically in the ileum.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Gut	6. 最初と最後の頁 487-496
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1136/gutjnl-2020-322873.	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 該当する

1. 著者名 Watanabe S, Hibiya S, Katsukura N, Kitagawa S, Sato A, Okamoto R, Watanabe M, Tsuchiya K	4. 巻 16
2. 論文標題 Importance of telomere shortening in the pathogenesis of ulcerative colitis: A new treatment from the aspect of telomeres in intestinal epithelial cell.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Crohns Colitis.	6. 最初と最後の頁 109-121
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ecco-jcc/jjab115.	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 Minamidate A, Onizawa M, Saito C, Hikichi R, Mochimaru T, Murakami M, Sakuma C, Asakawa T, Hiraoka Y, Oshima S, Nagaishi T, Tsuchiya K, Ohira H, Okamoto R, Watanabe M	4. 巻 -
2. 論文標題 A potent endocytosis inhibitor Ikarugamycin up-regulates TNF production.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res.	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) 10.1016/j.bbrep.2021.101065.	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 Asakawa T, Onizawa M, Saito C, Hikichi R, Yamada D, Minamidate A, Mochimaru T, Asahara SI, Kido Y, Oshima S, Nagaishi T, Tsuchiya K, Ohira H, Okamoto R, Watanabe M	4. 巻 56
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 J Gastroenterol.	6. 最初と最後の頁 732-745
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 Watanabe S, Hibiya S, Katsukura N, Kitagawa S, Sato A, Okamoto R, Watanabe M, Tsuchiya K	4. 巻 -
2. 論文標題 Influence of chronic inflammation on the malignant phenotypes and the plasticity of colorectal cancer cells.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Rep.	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) 10.1016/j.bbrep.2021.101031.	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 S, Nishimura R, Shirasaki T, Katsukura N, Hibiya S, Kirimura S, Negi M, Okamoto R, Matsumoto Y, Nakamura T, Watanabe M, Tsuchiya K	4. 巻 25
2. 論文標題 Schlafen 11 is a novel target for mucosal regeneration in Ulcerative Colitis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Crohns Colitis.	6. 最初と最後の頁 1558-1572
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ecco-jcc/jjab032.	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 R, Nemoto Y, Yonemoto Y, Tanaka S, Takei Y, Oshima S, Nagaishi T, Tsuchiya K, Nozaki K, Mizutani T, Nakamura T, Watanabe M, Okamoto R	4. 巻 11
2. 論文標題 Intraepithelial lymphocytes suppress the intestinal tumor growth by cell-to-cell contact via CD103/E-cadherin signal.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell Mol Gastroenterol Hepatol.	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 Kuno R, Ito G, Kawamoto A, Hiraguri Y, Sugihara HY, Takeoka S, Nagata S, Takahashi J, Tsuchiya M, Anzai S, Mizutani T, Shimizu H, Yui S, Oshima S, Tsuchiya K, Watanabe M, Okamoto R	4. 巻 -
2. 論文標題 Notch and TNF- $\alpha$ 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 Biochem Biophys Res Commun.	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) 10.1016/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 E, Tamura A, Matsuda H, Asakawa T, Sakamaki Y, Otsubo K, Nibe Y, Onizawa M, Nemoto Y, Nagaishi T, Tsuchiya K, Nakamura T, Uo M, Watanabe M, Okamoto R, Oshima S	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 Biochem Biophys Res Commun.	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 Tsuchiya M, Ito G, Hama M, Nagata S, Kawamoto A, Suzuki K, Shimizu H, Anzai S, Takahashi J, Kuno R, Takeoka S, Hiraguri Y, Sugihara HY, Mizutani T, Yui S, Oshima S, Tsuchiya K, Watanabe M, Okamoto R	4. 巻 542
2. 論文標題 Funcional analysis of isoflavones using patient-derived human colonic organoids.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun.	6. 最初と最後の頁 40-47
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2021.01.021.	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 N, Yamada D, Watabe T, Onizawa M, Wang S, Oshima S, Tsubata T, Adachi T, Kawano Y, Watanabe M, Blumberg RS, Okamoto R, Nagaishi T	4. 巻 535
2. 論文標題 CEACAM1 specifically suppresses B cell receptor signaling-mediated activaion.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun.	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 Katsukura N, Watanabe S, Shirasaki T, Hibiya S, Kano Y, Akahoshi K, Tanabe M, Kirimura S, Akashi T, Kitagawa M, Okamoto R, Watanabe M, Tsuchiya K	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 2021年
3. 雑誌名 Cancer Sci.	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 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 Otsubo K, Maeyashiki C, Nibe Y, Tamura A, Aonum E, Matsuda H, Kobayashi M, Onizawa M, Nemoto Y, Nagaishi T, Okamoto R, Tsuchiya K, Nakamura T, Torii S, Itakura E, Watanabe M, Oshima S	4. 巻 594
2. 論文標題 Receptor-Interacting Protein Kinase3 (RIPK3) inhibits autophagic flux during necroptosis in intestinal epithelial cells.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 FEBS Lett.	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 Okamoto R, Shimizu H, Suzuki K, Kawamoto A, Takahashi J, Kawai M, Nagata S, Hiraguri Y, Takeoka S, Sugihara HY, Yui S, Watanabe M	4. 巻 13
2. 論文標題 Organoid-based regenerative medicine for inflammatory bowel disease.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Regen Ther.	6. 最初と最後の頁 1-6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.reth.2019.11.004	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 Y, Nemoto Y, Morikawa R, Tanaka S, Oshima S, Nagaishi T, Okamoto R, Tsuchiya K, Nakamura T, Watanabe M	4. 巻 523
2. 論文標題 CD8aa+ 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 Biochem Biophys Res Commun.	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.2019.12.021	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 S, Nemoto Y, Takei Y, Morikawa R, Oshima S, Nagaishi T, Okamoto R, Tsuchiya K, Nakamura T, Stutte S, Watanabe M	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 Biochem Biophys res Commun.	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 S, Tsuchiya K, Nishimura R, Shirasaki T, Katsukura N, Hibiya S, Okamoto R, Nakamura T, Watanabe M	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 Mol Cancer Res.	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 -

〔学会発表〕 計23件 (うち招待講演 12件 / うち国際学会 12件)

1. 発表者名 渡辺 守
2. 発表標題 特別講演：腸からヒト全身を繙く新しい時代の到来
3. 学会等名 第76回日本大腸肛門病学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Mamoru Watanabe
2. 発表標題 Machine learning to synthesise endoscopy findings in ulcerative colitis
3. 学会等名 IOBD Satellite Meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 渡辺 守
2. 発表標題 基調講演：再生医療研究・応用を目指す次世代の消化器臨床医へ
3. 学会等名 JDDW2021 (第63回日本消化器病学会大会) (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 渡辺 守
2. 発表標題 特別講演：IBD診療における温故知新
3. 学会等名 第39回日本大腸検査学会総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 渡辺 守
2. 発表標題 本邦におけるIBD治療の変遷とIBD研究班
3. 学会等名 25周年記念web講演会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 渡辺 守
2. 発表標題 招待講演：再生医療における内視鏡の役割
3. 学会等名 第101回日本消化器内視鏡学会総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 渡辺 守
2. 発表標題 次世代オルガノイド医療
3. 学会等名 第20回日本再生医療学会総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Mamoru Watanabe
2. 発表標題 Clinical Application of Organoids for Tissue Regeneration.
3. 学会等名 KDDW2020 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 渡辺 翔、土屋輝一郎、渡辺 守
2. 発表標題 ヒト潰瘍性大腸炎モデルを用いた粘膜治癒に対する新規治療標的の同定
3. 学会等名 JDDW2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 渡辺 守
2. 発表標題 腸からヒト全身を繙く新しい時代へ
3. 学会等名 第58回日本小腸学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Mamoru Watanabe
2. 発表標題 Organoid medicine in human GI diseases
3. 学会等名 EMBO EMBL SYMPOSIUM (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 水谷知裕、岡本隆一、渡辺 守
2. 発表標題 炎症性腸疾患に対する上皮再生医療
3. 学会等名 第48回日本臨床免疫学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 日比谷秀爾、白崎友彬、勝倉暢洋、渡辺 翔、岡本隆一、土屋輝一郎、渡辺 守
2. 発表標題 ヒト小腸オルガノイドを用いたクローン病病態解明の試み
3. 学会等名 第106回日本消化器病学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hibiya S, Tsuchiya K, Nishimura R, Watanabe S, Katsukura N, Shirasaki R, Okamoto R, Watanabe M
2. 発表標題 Establishment of chronic inflammation model using human small intestinal and colonic organoids.
3. 学会等名 UEG Week 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nagaishi T, Kojima Y, Watabe T, Tsugawa N, Yamada D, Jose N, Hosoya A, Suzuki M, Onizawa M, Watanabe M
2. 発表標題 Analysis of APL expression in an animal model of chronic colitis.
3. 学会等名 FOCIS 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Otsubo K, Nibe Y, Maeyashiki C, Tamura A, Aonuma E, Matsuda H, Watanabe, M Oshima S
2. 発表標題 The role of ubiquitination in crosstalk of intestinal epithelial cell death and autophagic signaling was revealed by a novel polyubiquitin imaging system
3. 学会等名 ICMI 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yamada D, Nagaiishi T, Watabe T, Tsugawa N, Kojima Y, Adachi T, Watanabe M
2. 発表標題 Analysis of Ileocecal Immune Response in an Animal Model of Colitis
3. 学会等名 ICMI 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Okamoto R, Watanabe M
2. 発表標題 Focus Session: Cutting Edge Regenerative Medicine Using Stem Cells】Intestinal Epithelial Stem Cell Organoids and IBD
3. 学会等名 ISSCR 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yui S, Watanabe M
2. 発表標題 Stem Cells in Gut, Who are They and How They Work, What Can We Count on Them.
3. 学会等名 AOCC 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yamada D, Nagaiishi T, Kojima Y, Watabe T, Tsugawa N, Jose N, Hosoya A, Suzuki M, Onizawa M, Watanabe M
2. 発表標題 APL downregulation in an animal model of chronic colitis.
3. 学会等名 AOCC 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hibiya S, Tsuchiya K, Nishimura R, Shirasaki T, Watanabe S, Katsukura N, Oshima S, Okamoto R, Nakamura T, Watanabe M
2. 発表標題 Long-term inflammation model using human colonic organoids.
3. 学会等名 AOCC 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kawai M, Hama M, Nagata S, Kawamoto A, Suzuki K, Shimizu H, Anzai S, Takahashi J, Kuno R, Takeoka S, Hiraguri Y, Yui S, Okamoto R, Watanabe M
2. 発表標題 Functional analysis of isoflavones using patient-derived intestinal organoids.
3. 学会等名 AOCC 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Okamoto R, Kawai M, Hama M, Nagata S, Kawamoto A, Suzuki K, Shimizu H, Anzai S, Takahashi J, Kuno R, Takeoka S, Hiraguri Y, Yui S, Watanabe M
2. 発表標題 【The 6th JSGE International Topic Conference Lifestyle-related Diseases in Gastroenterology】Gastrointestinal tract (role of gut microbiome and diet).
3. 学会等名 第105回 日本消化器病学会総会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔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	油井 史郎 (Yui Shiro) (00383886)	東京医科歯科大学・統合研究機構・准教授  (12602)	
研究分担者	柿沼 晴 (Kakinuma Sei) (30372444)	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授  (12602)	
研究分担者	鬼澤 道夫 (Onizawa Michio) (30783352)	福島県立医科大学・医学部・助教  (21601)	
研究分担者	土屋 輝一郎 (Tsuchiya Kiichiro) (40376786)	筑波大学・医学医療系・教授  (12102)	

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
---------	---------