

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 5 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24590935

研究課題名(和文) GSK3 スイッチング制御による腸管上皮分化機能解析

研究課題名(英文) The analysis for the regulation of IEC differentiation by the switching mechanism of GSK3

研究代表者

土屋 輝一郎 (TSUCHIYA, Kiichiro)

東京医科歯科大学・医歯(薬)学総合研究科・寄附講座准教授

研究者番号：40376786

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：これまで申請者は腸管上皮細胞においてGSK3によるカテニン、Atoh1機能制御が細胞増殖・分化のみならず、種々のシグナルがGSK3の活性及び標的蛋白を転換させることで細胞種決定まで関わることを明らかとしてきた。本研究ではGSK3-Atoh1複合体に特異的なアダプター蛋白を同定し、複合体形成制御機構を明らかとすることで、GSK3に關与する各シグナル同士でのGSK3制御機構を理解し、腸管上皮細胞の分化制御機構を解明することを目的とする。

研究成果の概要(英文)：We have clarified that β -catenin and Atoh1 regulated by GSK-3 control not only cell differentiation and proliferation but also cell fate under various kinds of cell signaling to change the target protein of GSK-3. In this study, we aimed to identify the adapter protein which is specific for GSK3-Atoh1 complex and understand GSK3 control structure in each signal via GSK3. Finally we aimed to elucidate the differentiation system of the intestinal epithelia cell.

研究分野：消化器病学

キーワード：Atoh1 GSK3 TNF 蛋白安定機構

1. 研究開始当初の背景

腸管上皮組織は、幹細胞を由来とする細胞群の秩序正しい「増殖」と「分化」の調和のもと、生涯を通じ絶えず短い細胞回転で再生を繰り返す特殊な組織機構を有する。また一方、この制御システムの破綻が、重篤な増殖・分化障害による組織再生不全、あるいは異常増殖能獲得による癌化機構と密接に関わることは明らかである。特に炎症性腸疾患などの慢性、難治性炎症疾患においては腸管の免疫調節機構破綻による持続炎症だけでなく杯細胞減少、パネート細胞機能不全など腸管上皮分化異常も病態の一因であり、癌化にまで進行するがその分子基盤は未だ確立されていない。特に罹患患者の増大と共に難治化、重症化する患者の増大により、新規治療法の開発が急務とされている。そこで、申請者は腸管上皮細胞分化遺伝子である bHLH 型転写因子 Atoh1(マウスホモログ; Math1/ヒトホモログ; Hath1)の機能に着目し、転写因子 Hath1 における腸管上皮細胞分化制御機構を明らかとしてきた。なかでも Hath1 は GSK3 の基質となり、リン酸化による蛋白安定性の制御を受け、分化・細胞運命決定を行うことを解明した。

この申請者ら独自の知見をもとに、大腸癌を解析したところ Wnt signal の破綻は カテニン蛋白をプロテアソーム系分解系から回避させ安定化することによる増殖シグナルだけでなく、同時に GSK3 が標的を カテニンから Hath1 にスイッチし、プロテアソーム系蛋白分解により機能停止させることで積極的に分化抑制をおこし上皮細胞機能不全を維持することを発見した(Gastroenterology 2007)。この分化抑制機構を標的として大腸癌細胞株において GSK3 阻害剤処理すると Hath1 蛋白が安定化し、Mucin2 増加など杯細胞形質の獲得を確認できたこと(BBRC 2008)により、疾患における分化制御破綻機構を解明することで、その破綻部位を標的とした治療が有用であると示唆した。しかし、Hath1 がそれぞれの細胞形質発現を制御する機構に関しては未だ解明されておらず、細胞種分化・再生機構解明の大きな障壁となっている。そこで申請者は Hath1 標的遺伝子群を明らかにするため ChIP on chip にて網羅的に Hath1 と結合するプロモーター領域を解析したところ、興味深いことに杯細胞形質ではなく、パネート形質遺伝子に結合する知見を得た。さらに同じ Hath1 陽性の上皮細胞の中でも Notch, Wnt シグナル刺激が異なることで、分泌型の形質発現が変化することが細胞株だけでなく、ヒト腸管組織においても判明した。またパネート細胞では Wnt シグナル下流の カテニンが核内に発現していることから Hath1 発現抑制状態であ

るにもかかわらず、Hath1 蛋白が陽性となる特殊な状況であることを発見し、パネート細胞では Wnt シグナル以外のシグナルクロストークの存在が示唆され、Hath1 発現抑制から回避する機構による特殊な環境下での Hath1 発現が杯細胞形質ではなくパネート細胞形質発現に必要であることを示した。特に FGF シグナルが Wnt シグナルに依存しない カテニンの核内移行を促進し、Hath1 との共発現によりパネート細胞形質を促進させることを明らかとした。つまり各シグナルの協調により GSK3 の標的蛋白が変化することで腸管上皮細胞の運命決定および細胞形質発現を調節することが予想された。GSK3 は基質となる多数の標的蛋白が報告されているが、それぞれのシグナル相互作用はほとんど解析されていない。GSK3 複合体の解析は腸管上皮分化制御だけでなく、分化過程における細胞機能(増殖・細胞形態・糖新生など)との相関関係に対しても有用な結果が得られることから、腸管恒常性維持制御を明確にし、さらには難治性腸疾患での上皮分化異常が GSK3 を介した腸管機能全体に与える影響を理解することで、炎症性腸疾患や大腸癌で認められる上皮細胞分化破綻と疾患病態との関連を明らかとする。またこの制御機構を基盤とした低分子化合物の開発は腸管分化破綻に対する新規標的分子として新しい視点からの治療法開発に繋がると考える。

2. 研究の目的

これまで申請者は腸管上皮細胞において GSK3 による カテニン、Hath1 機能制御が細胞増殖・分化のみならず、種々のシグナルが GSK3 の活性及び標的蛋白を転換させることで細胞種決定まで関わることを明らかとしてきた。これはシグナルや腸内環境が直接 GSK3 複合体の会合蛋白を変化させることで標的蛋白を制御し緻密な細胞運命決定を行っていると同様に予想した。そこで本研究では GSK3 -Hath1 複合体に特異的なアダプター蛋白を同定し、複合体形成制御機構を明らかとすることで、GSK3 に関与する各シグナル同士での GSK3 制御機構を理解し、腸管上皮細胞の分化制御機構を解明することを目的とする。最終的には難治性腸疾患における腸上皮破綻機構を解析し、GSK3 複合体を動揺する小分子化合物の同定により新規治療薬としての基盤とする。具体的には、(1) GSK3 と Hath1 の複合体形成蛋白の同定、(2)シグナルクロストークによる GSK3 機能解析、(3)GSK3 複合体調節小分子化合物の探索を中心課題に据え、GSK3 機能調節による腸管上皮細胞分化制御機構を明らかとすることを目的とする。

3. 研究の方法

平成 24 年度では GSK3 -Hath1 複合体に特異

的に会合する蛋白を同定するためそれぞれの抗体での免疫沈降物をマススペクトルにて網羅的に解析する。同定された蛋白の発現・局在解析を行い、また FRET システムを用い GSK3⁻-Hath1 複合体との会合を可視化しライブでの観察を可能とする。平成 25 年度以降は申請者が独自に開発した腸管上皮初代培養系を用い、レンチベクターにて FRET システムを導入し経時的、3 次元的な複合体形成制御機構を観察する。さらには当施設の保有する大量の小分子化合物をスクリーニングし GSK3⁻-Hath1 複合体に影響を与える薬剤を抽出する。それらを腸管上皮構築の影響を初代培養系にて評価し、腸疾患モデルマウスにおいて疾患に与える影響から新規治療薬の可能性を探る。

(1) GSK3 と Hath1 の複合体形成蛋白の同定 腸管上皮細胞の樹立

使用する腸管上皮細胞として、ヒト・マウス小腸上皮初代培養細胞、大腸初代培養細胞、種々の大腸癌細胞株、ヒト正常小腸上皮細胞株を用いる。マウス大腸上皮初代培養細胞では申請者のグループが開発した培養法(投稿中)を用いて使用する。ヒト小腸大腸生検検体も同様に培養出来ることを確認する。

GSK3⁻, Hath1 会合蛋白の同定

大腸癌細胞株では Hath1 が GSK3⁻ 依存性の蛋白分解を認めるため、それぞれタグを標識した遺伝子(HA-GSK3⁻, His-Hath1)を導入後プロテアソーム阻害剤で処理し、GSK3⁻-Hath1 複合体を安定化させる。免疫沈降法にて複合体を抽出し、医歯学研究支援センター・機器分析部門との共同研究により、MALDI-TOF/TOF mass spectrometer (UltrafleXtreme[®])を用いてペプチド解析を行い、会合蛋白を同定する。

(2)シグナルクロストークによる GSK3⁻ 機能解析

GSK3⁻ シグナル経路の中から腸管分化・細胞機能に影響するシグナルとして Wnt, Notch, EGF, FGF, プロスタグランジン、インスリンを選択した。

シグナル刺激による GSK3⁻ 活性化と基質蛋白の影響解析

ヒト小腸由来細胞株にそれぞれのシグナルはリコンビナント蛋白を用いて刺激し、GSK3⁻ の活性化をリン酸化にて評価する。また GSK3⁻ の基質蛋白群(Hath1, カテニン, LRP6, GS, CREB, MAP1B, Tau)についてリン酸化と蛋白安定性について評価する。同時に細胞機能として、分化形質発現を解析する。

基質蛋白群の腸管上皮細胞局在解析

ヒト・マウスの腸管上皮細胞初代培養系では、小腸の陰窩・絨毛構造を保ったまま 3D 培養が可能であり、それぞれの蛋白の局在を解析できる。GSK3⁻ のリン酸化抗体を用いた不活化 GSK3⁻ の局在および基質蛋白群のリン酸化抗体により腸管における GSK3⁻ の機能局在が描出できる。

また下記の評価項目により種々の腸管上皮

細胞を分別でき、2重染色にて各細胞形質とリン酸化基質蛋白の関連を評価することが可能であり、各細胞状態と GSK3⁻ 機能を把握する。

(3)GSK3⁻ 複合体調節低分子化合物の探索

GSK3⁻ と Hath1 蛋白の会合を可視化する。FRET システムを用い、GSK3⁻-YFP, Hath1-CFP 発現ベクターを作成し大腸癌細胞株に導入する。MG132 処理にて Hath1 蛋白を安定化させ蛍光共鳴が共起されるか確認する。

小分子化合物のスクリーニング

当大学のケミカルバイオロジースクリーニングセンター所有の 1 万種類以上の DMSO 溶解性、低細胞毒性を確認済みの小分子化合物を用いて GSK3⁻-Hath1 蛍光共鳴の有無を確認する。蛍光強度解析はセンター所有の Cellomics Array Scan VT1[®]を使用することで網羅的な小分子化合物のスクリーニングが可能である。蛍光強度を低下させた小化合物を同定したのち、GSK3⁻ と Hath1 の会合の解除、Hath1 蛋白の安定化の有無を確認し、さらにその結果大腸癌細胞の形質転換の有無について解析を行う。

4. 研究成果

(1) GSK3⁻ と Hath1 の複合体形成蛋白の同定

大腸がん細胞株における Atoh1 蛋白発現に関しては、プロテアソーム阻害剤処理にて Atoh1 蛋白の安定化を試みたほか、GSK3⁻ に認識されるアミノ酸配列を同定し Atoh1 の 5 個のセリン残基をアラニンに置換した変異体を構築した。それぞれの系において Atoh1 蛋白発現を確認した後、Atoh1 抗体により免疫沈降を行った。沈降物を泳動し、CBB もしくは銀染色をもちいて、会合蛋白群を分離している。それぞれ単離した蛋白に関しては現在 MALDI-TOF/TOF にてアミノ酸配列を同定中である。

(2) シグナルクロストークによる GSK3⁻ 機能解析

最初に Hath1 蛋白の安定化を解析するために、mCherry を結合させた発現ベクターを作成し、蛋白安定化を蛍光にて可視化する系を構築した。当初 GSK3⁻ を介したシグナルとして、Wnt, Notch, EGF, FGF, プロスタグランジン、インスリン等を選択し、Atoh1 蛋白安定性との関与を解析したが、有意な結果は得られなかった。しかし、潰瘍性大腸炎に付随する炎症発がんにおいては、Hath1 が発現し粘液形質を獲得することを発見した。そこで、炎症シグナルが Hath1 発現と関与することを予想し、炎症性サイトカインを中心に解析を行った。大腸がん細胞株に TNF 添加をしたところ、mCherry 蛍光を発し、Hath1 が発現することを見出した。さらに腸内細菌の菌体成分である Flagellin や LPS の添加においても Hath1 蛋白の発現を認めた。これらの刺激に共通するシグナルは NF-κB シグナルであるこ

とから、NF- κ B p65 を解析し、シグナル動揺による核内移行を確認した。NF- κ B シグナルと GSK3 との関連を解析したところ、GSK3 の自己リン酸化を認め、自身のリン酸化酵素活性が不活化した結果 Hath1 の蛋白が安定化することを明らかとした(論文投稿中)。さらにその上流のシグナルを探索すると Akt のリン酸化による活性化を認めたことから新たなシグナルカスケードの存在が示唆された。ヒト潰瘍性大腸炎付随大腸がんにおいても、NF- κ B シグナル亢進とともに Atoh1 発現を認めており、GSK3 複合体解明のための新しい機序を示唆し得た。

(3)GSK3 複合体調節小分子化合物の探索
現在会合解析のため、それぞれの発現ペクターを構築中であり、完成次第複合体形成に影響する小分子化合物をスクリーニングする予定である。

以上より、GSK3 と Atoh1 の複合体に関する新しい会合物質の同定は未だされていないが、複合体に關与する新しい細胞内シグナル伝達を発見できたことから、これらのシグナルアダプター分子を足がかりとして新たな会合物質の同定が期待できる。これらの成果は本研究計画の到達目標を概ね達成できたと考える。

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 18 件)

Oshima, H., et al., Tsuchiya, K., et al., Oshima, M. (12 人中 8 番目): Suppressing TGF signaling in regenerating epithelia in an inflammatory microenvironment is sufficient to cause invasive intestinal cancer. *Cancer Res.*, 75: 766-776 (2015).
doi:10.1158/0008-5472 査読有

Matsuzawa, Y., et al., Tsuchiya, K., Watanabe, M. (11 人中 9 番目): RIPK3 regulates p62-LC3 complex formation via the caspase-8-dependent cleavage of p62. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 456: 298-304 (2015).
doi:10.1016/j.bbrc.2014.11.075. 査読有

Oryoji, D., Hisamatsu, T., Tsuchiya, K., et al., Sasazuki, T. (10 人中 3 番目): Associations of HLA class I alleles in Japanese patients with Crohn's disease. *Genes Immun.*, 16: 54-56 (2015).
doi:10.1038/gene.2014.61. 査読有

Horita, N., Tsuchiya, K., et al., Watanabe, M. (13 人中 2 番目): Fluorescent labelling of intestinal epithelial cells reveals independent long-lived intestinal stem cells in a crypt. *Biochem.*

Biophys. Res. Commun., 454: 493-499 (2014). doi:10.1016/j.bbrc.2014.10.091. 査読有

Shimizu, H., et al., Tsuchiya, K., et al., Watanabe, M. (12 人中 9 番目): Distinct expression patterns of Notch ligands, Dll1 and Dll4, in normal and inflamed mice intestine. *Peer J.*, 2: e370; (2014). DOI 10.7717/peerj.370. 査読有

Murano, T., et al., Tsuchiya, K., Nakamura, T., Watanabe, M. (15 人中 13 番目): Hes1 promotes the IL-22-mediated antimicrobial response by enhancing STAT3-dependent transcription in human intestinal epithelial cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 443: 840-846 (2014). doi:10.1016/j.bbrc.2013.12.061. 査読有

Fukuda, M., et al., Watanabe, M., Nakamura, T. (11 人中 10 番目): Small intestinal stem cell identity is maintained with functional paneth cells in heterotopically grafted epithelium onto colon. *Genes Dev.*, 28:1752-1757 (2014). doi: 10.1101/gad.245233.114. 査読有

Ito, G., et al., Tsuchiya, K., Nakamura, T., Watanabe, M. (16 人中 14 番目): Lineage-specific expression of Bestrophin-2 and Bestrophin-4 in human intestinal epithelial cells. *PLoS One*, 8: e79693 (2013).
doi:10.1371/journal.pone.0079693. 査読有

Nemoto, Y., et al., Tsuchiya, K., Matsumoto, S., Watanabe, M. (8 人中 6 番目): Th1/Th7-mediated interstitial pneumonia in chronic colitis mice independent of intestinal microbiota. *J. Immunol.*, 190: 6616-6625 (2013).
doi:10.4049/jimmunol.1202930. 査読有

Takahara, M., et al., Tsuchiya, K., et al., Watanabe, M. (10 人中 7 番目): IL-7 promotes long-term in vitro survival of unique long-lived memory subset generated from mucosal effector memory CD4+ T cells in chronic colitis mice. *Immunol. Lett.*, 156: 82-93 (2013).
doi:10.1016/j.imlet.2013.09.001. 査読有

Kano, Y., Tsuchiya, K., et al., Watanabe, M. (17 人中 2 番目): The acquisition of malignant potential in colon cancer is regulated by the stabilization of Atonal homolog 1 protein. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 432: 175-181 (2013).
doi:10.1016/j.bbrc.2013.01.034. 査読有

Nemoto, Y., et al., Tsuchiya, K., Watanabe, M. (8 人中 7 番目): Bone marrow-mesenchymal stem cells are a

major source of interleukin-7 and sustain colitis by forming the niche for colitogenic CD4+ memory T cells. *Gut*, 62: 1142-1152 (2013).

doi:10.1136/gutjnl-2012-302029. 査読有
Fordham, RP., et al., Watanabe, M., Jensen, KB. (12人中11番目): Transplantation of expanded fetal intestinal progenitors contributes to colon regeneration after injury. *Cell Stem Cell*, 13: 734-744 (2013).

doi: 10.1016/j.stem.2013.09.015. 査読有

Yui, S., et al., Tsuchiya, K., Watanabe, M. (12人中10番目): Functional engraftment of colon epithelium expanded in vitro from a single adult Lgr5+ stem cell. *Nature Med.*, 18: 618-623 (2012).

doi: 10.1038/nm.2695. 査読有

Yamaji, O., et al., Tsuchiya, K., et al., Watanabe, M. (13人中9番目): The development of colitogenic CD4+ T cells is regulated by IL-7 in collaboration with natural killer cell function in a murine model of colitis. *J. Immunol.*, 188: 2524-2536 (2012).

doi: 10.4049/jimmunol.1100371. 査読有
Mizutani, T., et al., Tsuchiya, K., Watanabe, M. (13人中12番目): Real-time analysis of P-glycoprotein-mediated drug transport across primary intestinal epithelium three-dimensionally cultured in vitro. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 419: 238-243 (2012).

doi: 10.1016/j.bbrc.2012.01.155. 査読有

Araki, A., Tsuchiya, K., et al., Watanabe, M. (9人中2番目): Endoscopic ultrasound with double-balloon endoscopy for the diagnosis of inverted Meckel's diverticulum: a case report. *J. Med. Case Rep.*, 6: 328 (2012).

doi:10.1186/1752-1947-6-328. 査読有

Araki, A., Tsuchiya, K., et al., Watanabe, M. (6人中3番目): Modified Single-operator method for double-balloon endoscopy. *Dig. Endosc.*, 24: 470-474 (2012).

doi: 10.1111/j.1443-1661.2012.01321.x. 査読有

[学会発表](計17件)

林 亮平, 土屋輝一郎, 渡辺 守. クロオン病病態解明を主眼とした - defensin 発現制御機構解析. 第52回小腸研究会 2014.11.15 東京ガーデンパレス(東京)

福島啓太, 土屋輝一郎, 渡辺 守. 炎症性発癌大腸癌における Atoh1 蛋白発現と癌幹細胞形質獲得機構. 第56回日本消化

器病学会大会(JDDW2014) 2014.10.23 神戸国際会議場(兵庫県)

Hayashi R., Tsuchiya K., Hibiya S., Fukushima K., Horita N., Okada E., Araki A., Ohtsuka K., Watanabe M. Human alpha-defensin 6 regulated by both atoh1 and beta-catenin might be the pathogenesis of crohn's disease. UEGW2014 2014.10.22 Vienna (Austria)

Tsuchiya K., Hibiya S., Watanabe M. Innate immune spiral of intestinal epithelial cells by the longterm inflammation. The 73rd Annual Meeting of the Japanese Cancer Association 2014.09.25 Pacifico Yokohama (Kanagawa)

日比谷秀爾, 土屋輝一郎, 渡辺 守. 大腸初代上皮培養細胞への長期サイトカイン持続刺激により不可逆的な NF- B シグナル活性を引き起こす. 第73回日本癌学会学術総会 2014.09.25 パシフィコ横浜(神奈川)

Horita N., Tsuchiya K., Hayashi R., Fukushima K., Hibiya S., Fukuda M., Kano Y., Mizutani T., Nemoto Y., Yui S., Okamoto R., Nakamura T., Watanabe M. Establishment of the gene transduction into the primary intestinal organoid identified the subpopulation of the stem cells in a crypt. 第12回幹細胞シンポジウム 2014.05.31 九州大学医学部 百年講堂(福岡)

林 亮平, 土屋輝一郎, 渡辺 守. 小腸生検検体を用いたクローン病病態解析. 第100回日本消化器病学会総会 2014.04.26 東京国際フォーラム(東京)

Tsuchiya K., Watanabe M. Molecular mechanism in the pathogenesis of the colitis-associated colorectal cancer. 第32回Cytoprotection研究会 2014.03.23メルパルク京都(京都)

Hibiya S., Tsuchiya K., Fukushima K., Hayashi R., Horita N., Kano Y., Okamoto R., Nakamura T., Watanabe M. Long-term stimulation with cytokines acquires irreversible accumulation of NF- B signaling in primary colonic epithelial cells. 4th International Symposium on Carcinogenic Spiral 2014.02.11 Keio Plaza Hotel Sapporo (Hokkaido)

土屋輝一郎, 堀田伸勝, 林 亮平, 日比谷秀爾, 福島啓太, 加納嘉人, 渡辺 守: 全小腸マッピング生検によるクローン病病態解析. 第51回小腸研究会. 2013年11月9日 名古屋国際会議場(愛知県)

Tsuchiya K., Kano Y., Watanabe M.: Cancer Stemness In Mucinous Colon Cancer. BIT's 6th Annual World Congress of Regenerative Medicine & Stem Cells-2013. 2013年10月13日 大連(中国)

土屋輝一郎: 白血球除去療法 (LCAP) による潰瘍性大腸炎の治療戦略 - bench to bedside -. JDDW2013. 2013年10月12日 グランドプリンスホテル新高輪 (東京)
加納嘉人, 土屋輝一郎, 渡辺 守: Atoh1 発現大腸癌における幹細胞形質獲得とニッチ形成, JDDW2013. 2013年10月11日 グランドプリンスホテル新高輪 (東京)
Tsuchiya K, Fukushima K, Kano Y, Hibiya S, Horita N, Xiu Zheng, Okamoto R, Nakamura T, Watanabe M: Stabilization of Atoh1 protein by TNF- in colitic cancer might acquire the cancer stemness. DDW2013. May-19-2013, Orland. (USA)
堀田伸勝, 土屋輝一郎, 渡辺 守: 全小腸マッピング生検検体を用いた網羅的遺伝子発現解析によるクローン病特異的遺伝子の同定. 第85回日本消化器内視鏡学会総会. 2013年5月10日 国立京都国際会館 (京都)
土屋輝一郎: 消化管幹細胞と消化器癌幹細胞. 第110回日本内科学会講演会. 2013年4月13日 東京国際フォーラム (東京)
土屋輝一郎, 加納嘉人, 中村哲也, 渡辺 守: 大腸における幹細胞維持とがん幹細胞発現機構 第44回日本臨床分子形態学会総会・学術集会 2012年9月28日 高知市文化プラザかるぼーと (高知)

[図書] (計12件)

Tsuchiya, K. (1人中1番目): The effect of TNF- on the regulation of epithelial function in inflammatory bowel disease. Front. Gastrointest. Res., in press, 2015.
土屋輝一郎. 【幹細胞とがん】腸管上皮幹細胞とがん幹細胞 癌と化学療法. 2014.03; 41(3); 285-289
土屋輝一郎. 【臨床検体から導き出す消化器病研究】内視鏡生検検体から腸内環境を模倣できるか 分子消化器病. 2014.03; 11(1); 25-29
土屋輝一郎: 分化した腸管上皮細胞からでも脱分化により腫瘍形成と幹細胞様特性を獲得する. G.I. Research. 21 巻 5号 p48-49, 先端医学社, 2013
土屋輝一郎: 【みえてきた小腸の多彩な機能制御にせまる】長軸方向の小腸構造はどのように制御されているのか. 分子消化器病. 10巻1号 p12-16, 先端医学社, 2013
土屋輝一郎: 【特集: 機能性消化管障害 (FGID): 診断と治療の進歩】. FGIDの基本的知識 4. 感染症や腸内細菌の意義(免疫学的異常について). 日本内科学会雑誌. 102巻1号 p25-31, 社団法人日本内科学会, 2013
土屋輝一郎: 消化管幹細胞と消化器がん幹細胞. 日本内科学会雑誌. 102巻9号 p2273-2278, 社団法人日本内科学

会, 2013

土屋輝一郎: 【特集: 機能性消化器障害 (FGID)】. FGIDの基本的知識 4. 感染症や腸内細菌の意義(免疫学的異常について) 日本内科学会雑誌. 102(1): p25-31, 2013
土屋輝一郎: 【特集 Microscopic Colitis のすべて】8病態解明に向けてー臨床検体からのアプローチ 大腸疾患 NOW 2012. 63-67 日本メディカルセンター, 2012
土屋輝一郎: オートファジーと疾患 炎症性腸疾患とオートファジー 医学のあゆみ. 241: 271-274, 医歯薬出版, 2012
土屋輝一郎, 渡辺 守: CLMPは腸管発生に必須であり、その機能不全は先天性短調症候群の原因となる Review of Gastroenterology & Hepatology. 7: 42-46 ヘスコインターナショナル, 2012
土屋輝一郎: Wnt シグナルは消化管上皮細胞の分化と癌化にどのように関わっているのか. 分子消化器病 9(4): 320-324, 先端医学社, 2012

[産業財産権]

特になし

[その他]

特になし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

土屋 輝一郎 (TSUCHIYA, Kiichirou)
東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・寄附講座准教授
研究者番号: 40376786

(2) 研究分担者

渡辺 守 (WATANABE, Mamoru)
東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授
研究者番号: 10175127