

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 26 日現在

機関番号：12602

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2014

課題番号：25670367

研究課題名(和文) ヒト化腸上皮マウスを用いた疾患モデルの開発

研究課題名(英文) The development of the disease model using humanized intestine in mice.

## 研究代表者

渡辺 守 (Watanabe, Mamoru)

東京医科歯科大学・医歯(薬)学総合研究科・教授

研究者番号：10175127

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は炎症性腸疾患・大腸癌に対し、病態の解明とこれに基づく治療法の飛躍的な発展を達成するには、ヒト疾患を忠実に模倣し、且つ治療効果を鋭敏に反映・予測し得る動物モデルの確立が必須であり、切望されている。本研究は、研究代表者らが世界で唯一保有する技術である「腸上皮初代培養細胞の生体移植法」を、全大腸上皮をヒト由来細胞で置換した「ヒト化腸上皮マウス」作成法へと展開し、これを利用した世界初のヒト化大腸炎・発癌モデルマウスの樹立へと発展させる事を目的とする。

研究成果の概要(英文)：The establishment of the animal model that reflects the pathogenesis and the prediction to the therapy for the intestinal bowel disease and colon cancer has been required. In this study, we therefore aimed to establish the mice model, which has humanized intestine by developing our original technic "the method for the plantation of the primary intestinal epithelial cells to the colon".

研究分野：消化器病学

キーワード：ヒト化マウス 大腸移植 移植モデル 発癌モデル

## 1. 研究開始当初の背景

本研究は研究代表者らが独自に開発し現存する世界唯一の技術に立脚し、これを疾患モデル開発へと結びつける事により、治療困難な腸管疾患に対するヒト化動物モデルを用いた新たな病態解析・薬剤開発法を開拓・提案するものである。従来からヒト疾患を「ヒト化マウス」で再現し病態解析と治療法開発に用いる試みは存在し、実際「免疫系ヒト化マウス」を用いた白血病の薬剤探索や「ヒト化肝臓マウス」を用いたC型肝炎の病態解析等により、画期的な成果が挙げられている。従って本研究が提案する「ヒト化腸上皮マウス」の樹立により、他臓器の「ヒト化マウス」と同様、消化管疾患の病態解析・薬剤開発も飛躍的な発展が十分期待できる。しかしながら本研究が提案する「ヒト化腸上皮マウス」の樹立については、(1)疾患の発症・進展の場となる正常腸上皮細胞を体外で安定して培養・増殖する技術、(2)体外で培養した腸上皮細胞を移植・生着させ、正常な組織構築内に統合させる技術、のいずれもが未確立かつ極めて困難であり、従ってこれまで同マウスの樹立は全く不可能と考えられていた。研究代表者らは最近、独自の手法により前記(1)及び(2)のいずれも確立に成功しており、従って「腸上皮のヒト化」を実現する際の主要な技術的課題は解決済みである。

現在、炎症性腸疾患・大腸癌の病態解析・治療法開発には様々な動物モデルが用いられているものの、遺伝的背景や疾患構成細胞・分子の構造・機能的な差異を反映し、いずれもヒト生体内に惹起される病態を正確かつ忠実に模倣・反映したものは言い難い。本研究が目指す「ヒト化腸上皮疾患モデル」は、マウス体内で「ヒト由来細胞による疾患再構築」を実現することにより、ヒト疾患に飛躍的に近似した疾患モデルを構築・解析できる可能性がある。

さらに本研究が目指す疾患モデル構築法の特長として、わずか1個の内視鏡生検検体から無限かつ永続的に同一検体からの「ヒト化腸上皮マウス」の作成・供給が可能であることが挙げられる。従って、例えば個別の患者から複数の疾患モデルマウスを迅速に作成し、生体レベルでの薬剤効果予測スクリーニングを各々行うことにより、「個別化医療」を実現する強力なツールとなり得る。また、ヒト由来細胞で疾患を再構成することにより、ヒト特有の分子構造・抗原を標的とした抗体等の薬剤候補についても患者個体内を忠実に反映した効果予測が可能となり、これを「ヒト抗体ライブラリ」と統合することにより、「生体表現型を指標とした分子標的薬の大規模・高効率スクリーニング」が実施可能となる。また、本研究の遂行により達成される新

規技術の獲得は、炎症性腸疾患・大腸癌を対象とした病態解析・薬剤開発に止まらず、あらゆる消化管疾患への応用展開が可能である。例えば、ヒト腸上皮細胞のみを標的細胞とし、*in vitro*における感染培養系の樹立が困難な腸管感染症ウイルス(ロタウイルス・ノロウイルス)の疾患モデル開発や、「ヒト化胃上皮マウス」によるヘリコバクター・ピロリ感染系、並びに胃発癌モデルの開発等にも応用展開が期待できる。

以上より、本研究は研究代表者ら独自の技術である「正常腸管初代培養技術」と「培養腸管上皮の移植・生着法」を発展させ、世界初のヒト化腸上皮疾患モデルの樹立を通して「炎症性腸疾患治療」「大腸癌」に代表される消化管難治性疾患の病態究明・疾患治療への迅速かつ画期的な展開を目指すものである。

## 2. 研究の目的

本研究では、研究代表者らが開発に成功した世界初の技術である「正常腸管上皮初代培養・生体移植法」を、全大腸をヒト由来細胞で置換した「ヒト化腸上皮マウス」の作成法へと応用・展開し、最終的には同マウスを用いたヒト化腸上皮疾患モデルマウスの樹立、を目的とする。その大要は、(1)移植ドナー腸上皮によるレシピエントマウス腸上皮置換法の確立、(2)内視鏡生検検体を用いたヒト腸管上皮オルガノイド・ライブラリの構築、(3)ヒト化腸上皮マウス誘導作成法の開発、(4)ヒト化腸上皮マウスによる大腸炎モデルの確立、(5)ヒト化腸上皮マウスによる大腸発癌モデルの確立、である。

## 3. 研究の方法

(1)移植ドナー腸上皮によるレシピエントマウス腸上皮置換法の確立

レシピエントマウスへのドナー腸上皮生着法の最適化

T細胞・B細胞等を欠損し、異種細胞移植の生着効率が高いNOGマウスを用い、腸管上皮特異的かつタモキシフェン(TMx)依存的にCreリコンビナーゼを発現するマウス(Vil1-cre/Esr1マウス、学内承認済)及びCreリコンビナーゼ依存的にジフテリア毒素(A毒素)を発現するマウス(CAG-floxed-NeoDTマウス、学内承認済)と交配し、腸上皮特異的・TMx依存的に細胞死を誘導可能なNOG-Vil1ERT-DTマウスを作成する。同マウスを用い、TMxの注腸投与またはTMxを塗布したガラスビースを直腸内に一定時間滞留させることにより任意の限局した領域に上皮欠損を誘導し、確立済みの移植法(Nat Med 2012)を用いてEGFPトランスジェニックマウス(保有済み)由来の大腸上皮オルガノイドを移植する。上皮欠損誘導後種々の時間帯に同法による移植を行い、EGFPを指標にドナー細胞の生着を評価し、移植・生着条件の最適化を行う。

生着ドナー腸上皮によるレシピエントマウス腸上皮置換法の確立

EGFP 生着・NOG-Vil1ERT-NeoDT マウスに対し、TMX の注腸投与を一定周期で反復する事により、ドナー腸上皮生着部位周囲のレシピエント腸上皮の細胞死及び上皮欠損を誘導し、生着ドナー細胞による欠損領域の置換・ドナー生着領域の拡大誘導を試みる。TMX 投与経路・投与容量・反復投与間隔・反復投与回数等について、EGFP 陽性細胞による置換領域の拡大を指標に条件検討を加え、全大腸上皮をドナー細胞で置換し得る手法を確立する。

(2)内視鏡生検組織を用いたヒト腸上皮オルガノイド・ライブラリの構築

大腸内視鏡生検検体からのヒト腸上皮オルガノイド作成・保存法の確立

既に確立済みのマウス大腸上皮オルガノイド作製法(TMDU 法, Nat Med 2012)に準じ、ヒト生検組織より大腸上皮の単離・培養を試み、生検組織数・添加因子・細胞外マトリックス等につき条件検討を加え最適化する。培養に成功したオルガノイドにつき、種々の細胞保存液を用いて一定期間凍結保存し、解凍後のオルガノイド再形成能を指標に保存条件についても最適化の検討を加える

ヒト腸上皮オルガノイド・ライブラリの構築

上記にて確立・最適化した方法に従い、正常部及び大腸炎病変部・大腸 dysplasia・大腸腺腫・大腸癌の各病変部から採取した内視鏡生検組織を用い、腸上皮オルガノイドの作成・保存を行う。大腸炎患者由来検体については、同意を得られる限り末梢血より分離した単核球(PBMC)を併せて保存する。

(3)ヒト化腸上皮マウス誘導作成法の開発  
ヒト腸上皮オルガノイド生着法の確立

ドナー腸上皮生着法に準じ、(2)にて作成したヒト腸上皮オルガノイドの移植を行い、生着効率を最大化するよう、移植オルガノイド数・移植回数等につき検討を加える。条件検討に際してはレンチウイルスを用いた遺伝子導入により移植に用いる男性ドナー由来細胞に EGFP を恒常的に発現させ、同蛋白による蛍光を指標に生着領域を迅速評価し、ヒト Y 染色体 FISH (Nat Med 2002)を用いて同領域への生着を確定する。

生着ヒト腸上皮によるレシピエントマウス腸上皮置換法の確立

(3)にて作成した EGFP 陽性ヒト腸上皮ドナー生着マウスを用い、(1)にて確立したレシピエントマウス腸上皮置換法によりヒト腸上皮の生着領域の拡大を行い、全大腸上皮をヒト腸上皮ドナー細胞で置換した「ヒト化腸上皮マウス」を作成する手法の確立と最適化につき、検討を加える。

(4)ヒト化腸上皮マウスによる大腸炎モデルの確立

炎症性腸疾患患者由来上皮によるヒト化腸上皮マウスの作成

(2)により樹立したヒト腸上皮オルガノイド・ライブラリに保存された炎症性腸疾患患者由来腸上皮オルガノイドを用い、(3)にて確立した作成法により「ヒト化腸上皮マウス」を作成する。同マウスを SPF 環境下に置き、体重変化・血便の発症等を指標に経時的に観察・追跡する。一定期間の飼育の後、ドナー細胞の定着率と腸炎発症の有無につき組織学的に解析を加える。

腸炎惹起性細胞移入によるヒト化腸上皮マウス腸炎モデルの作成

腸上皮オルガノイド・ライブラリ作成時に末梢血単核球(PBMC)を保存し得た炎症性腸疾患患者検体を用い、(3)により確立した方法でヒト化腸上皮マウスを作成する。同マウスに対し、ドナー患者由来 PBMC を種々の細胞数で腹腔内投与し、体重変化・血便の発症等を指標に経時的に追跡する。一定期間の飼育の後、ドナー細胞の定着率と腸炎発症の有無につき組織学的に解析を加える。CD4 等の表面マーカーで移入細胞を選別する事により、移入する細胞群による疾患発症の差異についても検討を加える。

(5)ヒト化腸上皮マウスによる大腸発癌モデルの確立

(2)により樹立したヒト腸上皮オルガノイド・ライブラリに保存された大腸 dysplasia・大腸腺腫・大腸癌由来オルガノイドを(3)によりレシピエントマウスに生着させ、生着した上皮の発育・進展の有無を経時的に追跡する。大腸 dysplasia・大腸腺腫については(3)によりドナー細胞置換領域を適宜拡大した後、置換上皮からの腫瘍発生・癌化を経時的に解析するとともに、アゾキシメタン・ENU 等の発癌誘発物質・変異原投与により発症・進展が促進されるか否かについても検討を加える。

#### 4. 研究成果

(1)移植ドナー腸上皮によるレシピエントマウス腸上皮置換法の確立

計画していたマウスにおける上皮欠損が各種条件検討においても任意の広範囲に及ばないため、別の方法を検討した。マウスに EDTA を注腸したところ、上皮のみ剥離し欠損モデルが可能であることを発見した。EDTA 濃度、温度、時間等の検討を行い、上皮剥離の最適化を行った。さらに限局した任意の部位に全周性に上皮剥離をさせるため、腸内の限局した部位に EDTA を暴露させる必要が有る。そこで、カテーテルにバルーンを2つ設置し、バルーン間のみ EDTA が注入されるようにカテーテルを工夫した。EDTA が腸内で限局することにより、任意の限局した範囲にのみきれいに上皮隔離を起こすことに成功した。GFP 陽性初代培養細胞をドナーとして用いたところ、以前と比較して広範囲に移植される

ことも確認し、新しい腸上皮置換法を確立した。

#### (2)内視鏡生検組織を用いたヒト腸上皮オルガノイド・ライブラリの構築

倫理審査委員会により承認され、インフォームドコンセントのもと同意の得られた患者から内視鏡生検検体を採取し、培養を試みた。種々の検討により、長期間安定してヒト小腸、大腸オルガノイドの培養が可能である条件を構築した。また凍結保存の条件検討も行い、長期間の液体窒素内保管でも解凍後にオルガノイドとして培養が可能である条件を発見し、最適化を行った。

#### (3)ヒト化腸上皮マウス誘導作成法の開発

ヒト上皮移植を行う前にマウス上皮細胞にて移植条件の検討を行った。移植細胞数、懸濁液の条件検討を行い移植効率の最適化を行うと共に、大腸のみならず小腸上皮も大腸粘膜に生着することを可能としている。

#### (4)ヒト化腸上皮マウスによる大腸炎モデルの確立

炎症性腸疾患患者の同意のもと、初代培養細胞のライブラリを現在作成している。潰瘍性大腸炎、クローン病患者の空腸、回腸、大腸の生検検体から培養を行い、冷凍保存を行っている。

#### (5)ヒト化腸上皮マウスによる大腸発癌モデルの確立

同様に大腸がん、大腸ポリープ患者からの正常部、病変部共に生検を行い、培養した上で冷凍保存を行っている。

ヒト化マウスの作成は未完ではあるが、マウス移植モデルの効率化、ヒト培養細胞の確立は本研究における重要なポイントでありこれらの課題を克服できたことは大きく評価し、本研究計画の到達目標は概ね達成したと考える。以降、ヒト化マウスの構築を行う予定である。

### 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 23 件)

- Oryoji D, Hisamatsu T, Tsuchiya K, Umeno J, Ueda S, Yamamoto K, Matsumoto T, Watanabe M, Hibi T, Sasazuki T: Associations of HLA class I alleles in Japanese patients with Crohn's disease. *Genes Immun.* 16: 54-56,2015. 査読有. DOI:10.1038/gene.2014.61.
- Matsuzawa Y, Oshima S, Nibe Y, Kobayashi M, Maeyashiki C, Nemoto Y, Nagaishi T, Okamoto R, Tsuchiya K, Nakamura T, Watanabe M: RIPK3 regulates p62-LC3 complex formation via the caspase-8-dependent cleavage of p62. *Biochem Biophys Res Commun.* 456:298-304,2015. 査読有. DOI: 11016/j.bbrc.2014.11.075.
- Yoshida M, Kinoshita Y, Watanabe M, Sugano K: JSGE Clinical Practice Guidelines 2014: standards, methods, and process of developing the guidelines. *J Gastroenterol.* 50: 4-10,2015. 査読有. DOI: 10.1007/s00535-014-1016-1.
- Fukuda M, Mizutani T, Mochizuki W, Matsumoto T, Nozaki K, Sakamaki Y, Ichinose S, Okada Y, Tanaka T, Watanabe M, Nakamura T: Small intestinal stem cell identity is maintained with functional paneth cells in heterotopically grafted epithelium onto colon. *Genes Dev.* 28: 1752-1757,2014. 査読有. DOI: 10.1101/gad.245233.114.
- Kawa S, Okazaki K, Notohara K, Watanabe M, Shimosegawa T; Study Group for Pancreatitis Complicated with Inflammatory Bowel Disease organized by The Research Committee for Intractable Pancreatic Disease (Chairman: Tooru Shimosegawa) and The Research Committee for Intractable Inflammatory Bowel Disease (Chairman: Mamoru Watanabe), both of which are supported by the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan. : Autoimmune pancreatitis complicated with inflammatory bowel disease and comparative study of type 1 and type 2 autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol.* (Epub ahead of print),2014. 査読有.
- Kobayashi K, Hirai F, Naganuma M, Watanabe K, Ando T, Nakase H, Matsuoka K, Watanabe M: A randomized clinical trial of mesalazine suppository: The usefulness and problems of central review of evaluations of colonic mucosal findings. *J Crohns Colitis* 8: 1444-1453,2014. 査読有. DOI:10.1016/j.crohns.2014.05.005.
- Watanabe M, Hibi T, Mostafa NM, Chao J, Arora V, Camez A, Petersson J, Thakkar R.: Long-term safety and efficacy of adalimumab in Japanese patients with moderate to severe Crohn's disease. *J Crohns Colitis*: 8: 1407-1416,2014. 査読有. DOI: 10.1016/j.crohns.2014.04.012.
- 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:

- Fluorescent labelling of intestinal epithelial cells reveals independent long-lived intestinal stem cells in a crypt. *Biochem Biophys Res Commun.* 454: 493-499, 2014. 査読有.  
DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.10.091.
9. Ohfuji S, Fukushima W, Watanabe K, Sasaki S, Yamagami H, Nagahori M, Watanabe M, Hirota Y, for the Japanese Case-Control Study Group for Ulcerative Colitis: Pre-illness isoflavone consumption and disease risk of ulcerative colitis: a multicenter case-control study in Japan. *PLoS One.* 9: 110270, 2014. 査読有.  
DOI: 10.1371/journal.pone.0110270.
  10. Fukata N, Okazaki K, Omiya M, Matsushita M, Watanabe M: Hematologic malignancies in the Japanese patients with inflammatory bowel disease. *J of Gastroenterology.* 49: 24-30, 2014. 査読有.  
DOI: 10.1007/s00535-013-0873-3.
  11. Takenaka K, Ohtsuka K, Kitazume Y, Nagahori M, Fujii T, Saito E, Naganuma M, Araki A, Watanabe M: Comparison of magnetic resonance and balloon enteroscopic examination of the small intestine in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 147: 334-342, 2014. 査読有.  
DOI: 10.1053/j.gastro.2014.04.008.
  12. Shimizu H, Okamoto R, Ito G, Fujii S, Nakata T, Suzuki K, Murano T, Mizutani T, Tsuchiya K, Nakamura T, Watanabe M, Hozumi K, Watanabe M: Distinct expression patterns of Notch ligands, Dll1 and Dll4, in normal and inflamed mice intestine. *PeerJ*: 2:e370; 2014. 査読有.  
DOI: 10.7717/peerj.370.
  13. Esaki M, Matsumoto T, Watanabe K, Arakawa T, Naito Y, Matsuura M, Nakase H, Hibi T, Matsumoto T, Nouda S, Higuchi K, Ohmiya N, Goto H, Kurokawa S, Motoya S, Watanabe M: Use of capsule endoscopy in patients with Crohn's disease in Japan: A multicenter survey. *J Gastroenterol Hepatol.* 29: 96-101, 2014. 査読有.  
DOI: 10.1111/jgh.12411.
  14. Murano T, Okamoto R, Ito G, Nakata T, Hibiya S, Shimizu H, Fujii S, Kano Y, Mizutani T, Yui S, Akiyama-Morio J, Nemoto Y, Tsuchiya K, Nakamura T, Watanabe M: 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. 査読有.  
DOI: 10.1016/j.bbrc.2013.12.061.
  15. Hisabe T, Hirai F, Matsui T, Watanabe M: Evaluation of diagnostic criteria for Crohn's disease in Japan. *J Gastroenterol.* 49:93-99, 2014. 査読有.  
DOI: 10.1007/s00535-013-0798-x.
  16. Fordham RP, Yui S, Hannan NRF, Madgwick A, Vallier L, Pedersen RA, Nakamura T, Watanabe M, Jensen KB: Transplantation of expanded fetal intestinal progenitors contributes to colon regeneration after injury. *Cell Stem Cell.* 13: 734-744, 2013. 査読有.  
DOI: 10.1016/j.stem.2013.09.015.
  17. Suzuki M, Motoya S, hanai H, Matsumoto T, Hibi T, Robinson AM, Mostafa NM, Chao J, Arora V, Camez A, Thakkar RB, Watanabe M: Efficacy and safety of adalimumab in Japanese patients with moderately to several active ulcerative colitis. *J Gastroenterol.* 49: 283-294, 2013. 査読有.  
DOI: 10.1007/s00535-013-0922-y.
  18. Ito G, Okamoto R, Murano T, Shimizu H, Fujii S, Nakata T, Mizutani T, Yui S, Akiyama-Morio J, Nemoto Y, Okada E, Araki A, Ohtsuka K, Tsuchiya K, Nakamura T, Watanabe M: Lineage-specific expression of Bestrophin-2 and Bestrophin-4 in human intestinal epithelial cells. *PLoS One.* 8: e79693, 2013. 査読有.  
DOI: 10.1371/journal.pone.0079693.
  19. Takahara M, Nemoto Y, Oshima S, Matsuzawa Y, Kanai T, Okamoto R, Tsuchiya K, Nakamura T, Yamamoto K, Watanabe M: 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. 査読有.  
DOI: 10.1016/j.imlet.2013.09.001.
  20. Fukata N, Okazaki K, Omiya M, Matsushita M, Watanabe M; The Members of the Ministry of Health and Welfare of Japan's Inflammatory Bowel Diseases Study Group.: Hematologic malignancies in the Japanese patients with inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol.* (Epub ahead of print), 2013. 査読有.  
DOI: 10.1007/s00535-013-0873-3.

21. Nemoto Y, Kanai T, Takahara M, Oshima S, Okamoto R, Tsuchiya K, Matsumoto S, Watanabe M: Th1/Th17-Mediated Interstitial Pneumonia in Chronic Colitis Mice Independent of Intestinal Microbiota. *J Immunol*. 190: 6616-6625, 2013. 査読有. DOI: 10.4049/jimmunol.1202930.
22. Watanabe M, Nishino H, Samejima Y, Ota A, Nakamura S, Hibi T: Randomised clinical trial: evaluation of the efficacy of mesalazine suppositories in active ulcerative colitis patients with rectal inflammation - a placebo-controlled study. *Aliment Phar Ther*. 38: 264-273, 2013. 査読有. DOI: 10.1111/apt.12362.
23. Hibi T, Sakuraba A, Watanabe M, Motoya S, Ito H, Sato N, Yoshinari T, Motegi K, Kinouchi Y, Takazoe M, Suzuki Y, Matsumoto T, Kawakami K, Matsumoto T, Hirata I, Tanaka S, Ashida T, Matsui T: C-reactive protein is an indicator of serum infliximab level in predicting loss of response in patients with Crohn's disease. *J Gastroenterol*. 49: 254-262, 2013. 査読有. DOI: 10.1007/s00535-013-0807-0.

〔学会発表〕(計 9 件)

1. Watanabe M: Challenges of IBD in Asia - Stem cell therapy .APDW2014, 2014 年 11 月 23 日, Bali (Indonesia) .
2. Watanabe M: Stem cell transplantation in IBD, are we there yet? TSIBD2014, 2014 年 11 月 8 日, Kaohsiung (Taiwan).
3. Watanabe M: Novel Therapies for Inflammatory Bowel Disease Stem cell therapy: what, when, and how? SIDDS2014, 2014 年 10 月 27 日, Seoul (Korea) .
4. Watanabe M: Gut as a second brain to regulate human whole body? Cluster Lectures, 2014 年 10 月 14 日, Hamburg (Germany) .
5. Watanabe M: Stem cell as a promising target for IBD: From the bench to the bedside. AOCC2014, 2014 年 6 月 20 日, Seoul (Korea) .
6. Watanabe M, Yoshimura N, Motoya S, Tominaga K, Iwakiri R, Watanabe K, Hibi T: AJM300, an oral 4 integrin antagonist, for active ulcerative colitis: a multicenter, randomized, doubleblind, placebo-controlled phase 2a study. DDW2014, 2014 年 5 月 4 日, Chicago (U.S.A) .

7. Watanabe M: JGF Marshal & Warren Lecture: Adult tissue stem cell therapy for gastrointestinal diseases. GASTRO 2013, 2013 年 9 月 23 日, Shanghai (China) .
8. Watanabe M: Colonic Stem Cell Culture and Transplantation-Application in Mucosal Immunology. ICMI 2013, 2013 年 7 月 19 日, Vancouver (Canada) .
9. Watanabe M: State-of-the-Art lecture: Stem cell therapy in IBD? Falk Sympo 2013, 2013 年 6 月 8 日, Stuttgart (Germany) .

〔産業財産権〕

取得状況 (計 1 件)

名称 : 大腸上皮幹細胞の単離・培養技術と、これを用いた大腸上皮移植技術  
 発明者 : 渡辺守、中村哲也  
 権利者 : 東京医科歯科大学  
 種類 : 特許  
 番号 : W02013/061608 A1  
 出願年月日 : 2011 年 10 月 27 日  
 取得年月日 : 2013 年 5 月 2 日  
 国内外の別 : 国際

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

渡辺 守 (WATANABE MAMORU)

東京医科歯科大学医歯学総合研究科・教授  
 研究者番号 : 10175127

(2) 研究分担者

中村哲也 (NAKAMURA TETSUYA)

東京医科歯科大学医歯学総合研究科・教授  
 研究者番号 : 70265809