

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 再生医療実現拠点ネットワークプログラム

疾患・組織別実用化研究拠点 (拠点B)

(英語) **Research Center Network for Realization of Regenerative Medicine**

研究開発課題名： (日本語) 培養腸上皮幹細胞を用いた炎症性腸疾患に対する粘膜再生治療の開発拠点

(英語) **Center for development of mucosal regenerative therapies for inflammatory bowel diseases using cultured intestinal epithelial stem cells**

研究開発担当者 (日本語) 東京医科歯科大学大学院・消化器病態学・教授 渡辺 守

所属 役職 氏名： (英語) **Mamoru Watanabe, Professor, Gastroenterology and Hepatology, Tokyo Medical and Dental University**

実施期間： 平成28年4月1日 ～ 平成29年3月31日

分担研究 (日本語) 移植用細胞の安全性評価

開発課題名： (英語) **Clinical safety of human intestinal stem-cell products**

研究開発分担者 (日本語) 慶應義塾大学・医学部・内科(消化器)・准教授 佐藤俊朗

所属 役職 氏名： (英語) **Toshiro Sato, Associate Professor, Department of Gastroenterology, Keio University School of Medicine**

分担研究 (日本語) 培養腸上皮幹細胞を用いた炎症性腸疾患に対する粘膜再生治療の開発拠点

開発課題名： (英語) **Center for development of mucosal regenerative therapies for inflammatory bowel diseases using cultured intestinal epithelial stem cells**

研究開発分担者 (日本語) 東京医科歯科大学大学院・消化管先端治療学・教授 中村 哲也

所属 役職 氏名： (英語) **Tetsuya Nakamura, Professor, Department of Advanced Therapeutics for GI Diseases, Tokyo Medical and Dental University**

分担研究 (日本語) 培養腸上皮幹細胞を用いた炎症性腸疾患に対する粘膜再生治療の開発拠点
開発課題名: (英語) Center for development of mucosal regenerative therapies for
inflammatory bowel diseases using cultured intestinal epithelial stem cells

研究開発分担者 (日本語) 東京医科歯科大学医学部附属病院 消化器内科・准教授 土屋 輝一郎
所属 役職 氏名: (英語) Kiichiro Tsutiya, Associate Professor, Gastroenterology and Hepatology,
Tokyo Medical and Dental University

分担研究 (日本語) 培養腸上皮幹細胞を用いた炎症性腸疾患に対する粘膜再生治療の開発拠点
開発課題名: (英語) Center for development of mucosal regenerative therapies for
inflammatory bowel diseases using cultured intestinal epithelial stem cells

研究開発分担者 (日本語) 東京医科歯科大学再生医療研究センター・教授 岡本 隆一
所属 役職 氏名: (英語) Ryuichi Okamoto, Professor, Center for Stem Cell and Regenerative
Medicine, Tokyo Medical and Dental University

II. 成果の概要 (総括研究報告)

本拠点では培養腸上皮幹細胞を用いた炎症性腸疾患に対する粘膜再生治療の開発研究を進めている。当該研究の基盤となっている腸上皮幹細胞の体外培養技術を、本邦が世界的に高い技術を誇る内視鏡治療技術と結びつけ、炎症性腸疾患における損傷粘膜の修復促進を可能とする新たな治療を開発することを目的としている。このため以下の研究開発項目に従い、本年度の研究開発を実施した。

1) 移植用腸上皮の供給・品質評価体制の確立

(代表機関・国立大学法人東京医科歯科大学)

研究室グレードで確立済みのヒト腸上皮オルガノイド培養法を細胞調製室(本学・細胞治療センター)において実施するため、臨床グレードのヒト腸上皮オルガノイドを製造するための単離・培養・出荷法の策定を行った。単離・培養工程に於いて用いる材料に関する規制対応(GMP グレード製品への置換・残留濃度試験の要否に関する検証等)は概ね終了しており、標準作業手順書の策定を実施している。

移植用ヒト腸上皮オルガノイドの製造出荷に際し出荷判定の必要となる検査項目・実施時期についても、現在想定される培養期間・目標細胞数を考慮し策定を行っている。感染症等に関する評価項目については技術開発個別課題「iPS 細胞・体性幹細胞由来再生医療製剤の新規品質評価技術法の開発」が開発した新規技術を用い、当該オルガノイドを用いた評価が実施可能であることを検証済みである。

2) 潰瘍性大腸炎・クローン病患者に対する腸上皮幹細胞移植の実施と安全性の検証

(代表機関・国立大学法人東京医科歯科大学)

臨床研究の実施に向け、出荷された移植用腸上皮オルガノイドを消化管内視鏡を用いて病変局所に送達し、定着を促す手法の開発と標準化を行った。本年度の開発研究により、内視鏡的移植に適した出荷形態に調製された移植用腸上皮オルガノイドを送達する際に用いる周辺器具の選定・送達及び定着を促す手技・手順について、ブタ腸管モデル等を用いた検証により標準品・標準法の策定を実施した。

臨床研究におけるエントリー基準・除外基準・主要評価項目および副次評価項目についても策定を行い、特定認定再生医療等委員会への申請・承認に向けた計画の立案・改訂を進めている。

3) 体性幹細胞の非がん化に関する検証

(分担機関・学校法人慶應義塾大学)

移植用腸上皮オルガノイドの安全性評価について、主に非がん化の観点から検証を実施している。非腫瘍組織由来のヒト腸上皮オルガノイドを長期に培養し Copy Number Variation 等の解析を実施した結果から、これらオルガノイドは一定期間の培養のみでは造腫瘍性を容易に獲得し得ないことを検証している。

The primary objective of our center is to develop mucosal regenerative therapies for inflammatory bowel diseases using cultured intestinal epithelial stem cells. The technical basis of our project depends on the newly developed ex-vivo culture method for human intestinal stem cells. We aim to integrate such an advanced culture method with the highly sophisticated therapeutic techniques using gastrointestinal endoscopies that is widely prevalent in our country. Current annual research and development has been conducted according to the following objectives.

1) Establishment of a supply and quality control system for clinical-grade human intestinal stem-cell products (Tokyo Medical and Dental University).

The previously established laboratory-grade human intestinal stem-cell culture protocols were adapted to produce clinical-grade human intestinal organoids in our cell-processing facility. The revised protocol was successfully adapted to fit the domestic regulatory issues, including replacement of culture materials into GMP-grade products. Accordingly, first version of our standard operating procedures (SOP) for producing clinical-grade human intestinal organoids has been established.

In addition, the scheduled examination of inspection items that are required for the quality control of clinical-grade human intestinal organoid products has been determined. For the exclusion of viral or bacterial pathogen contamination, a newly developed method provided by our collaborating center (Development of novel quality-evaluation techniques for regenerative medical agents derived from induced pluripotent stem (iPS) cells and somatic stem cells, directed by Prof. Tomohiro Morio) has been employed.

2) Verification of clinical safety in applying intestinal stem-cell transplantation to ulcerative colitis or Crohn's disease patients (Tokyo Medical and Dental University).

To start our clinical study, we established a standard protocol for the endoscopic transplantation of cultured human intestinal organoids. Through our current annual research and development using ex-vivo pig intestinal models, we were successfully able to optimize the endoscopic transplantation procedure, and identified the best devices that should be used for an effective transplantation.

In addition, inclusion criteria, exclusion criteria, primary endpoint and secondary endpoints has been discussed and proposed for the clinical study planned for endoscopic intestinal stem-cell transplantation.

3) Evaluation of clinical safety regarding clinical application of human intestinal stem-cell products (Keio University).

Clinical safety of cultured human intestinal stem-cell products has been evaluated, especially in its relevance to tumorigenicity. Results gained from long-term cultured organoids of normal subjects so far indicates sufficiently low potential of tumorigenicity, which supports their use in our planned clinical study for stem-cell transplantation.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 0件、国際誌 12件)

1. Fujimoto K, Kinoshita M, Tanaka H, Okuzaki D, Shimada Y, Kayama H, Okumura R, Furuta Y, Narazaki M, Tamura A, Hatakeyama S, Ikawa M, Tsuchiya K, Watanabe M, Kumanogoh A, Tsukita S, Takeda K. Regulation of intestinal homeostasis by the ulcerative colitis-associated gene RNF186. *Mucosal Immunol.* 2017, 10 (2), 446-459.
2. Nakata T, Shimizu H, Nagata S, Ito G, Fujii S, Suzuki K, Kawamoto A, Ishibashi F, Kuno R, Anzai S, Murano T, Mizutani T, Oshima S, Tsuchiya K, Nakamura T, Hozumi K, Watanabe M, Okamoto R. Data showing proliferation and differentiation of intestinal epithelial cells under targeted depletion of Notch ligands in mouse intestine. *Data in Brief.* 2017, 10, 551-556.
3. Nakamura T, Watanabe M. Intestinal stem cell transplantation. *J Gastroenterol.* 2017, 52 (2) 151-157.
4. Nakata T, Shimizu H, Nagata S, Ito G, Fujii S, Suzuki K, Kawamoto A, Ishibashi F, Kuno R, Anzai S, Murano T, Mizutani T, Oshima S, Tsuchiya K, Nakamura T, Hozumi K, Watanabe M, Okamoto R. Indispensable role of Notch ligand-dependent signaling in the proliferation and stem cell niche maintenance of APC-deficient intestinal tumors. *Biochem Biophys Res Commun.* 2017, 482 (4), 1296-1303.
5. Fujii S, Suzuki K, Kawamoto A, Ishibashi F, Nakata T, Murano T, Ito G1, Shimizu H, Mizutani T, Oshima S, Tsuchiya K, Nakamura T, Araki A, Ohtsuka K, Okamoto R, Watanabe M. PGE2 is a direct and robust mediator of anion/fluid secretion by human intestinal epithelial cells. *Sci Rep.* 2016, 6, 36795-36795.
6. Kojima T, Tsuchiya K, Ikemizu S, Yoshikawa S, Yamanishi Y, Watanabe M, Karasuyama H. Novel CD200 homologues iSEC1 and iSEC2 are gastrointestinal secretory cell-specific ligands of inhibitory receptor CD200R. *Sci Rep.* 2016, 6, 36457-36457.
7. Kobayashi M, Oshima S, Maeyashiki C, Nibe Y, Otsubo K, Matsuzawa Y, Nemoto Y, Nagaishi T, Okamoto R, Tsuchiya K, Nakamura T, Watanabe M. The ubiquitin hybrid gene UBA52 regulates ubiquitination of ribosome and sustains embryonic development. *Sci Rep.* 2016, 6, 36780-36780.
8. Matsuda K, Iwakiri R, Hida N, Tanaka S, Takeuchi Y, Ohtsuka K, Murakami K, Kobayashi K, Iwao Y, Nagahori M, Iizuka B, Hata K, Igarashi M, Hirata I, Kudo SE, Matsumoto T, Ueno F, Watanabe G, Ikegami M, Ito Y, Oba K, Inoue E, Tomotsugu N, Takebayashi T, Sugihara K, Suzuki Y, Watanabe M, Hibi T. Comparison of Targeted vs Random Biopsies for Surveillance of Ulcerative Colitis-Associated Colorectal Cancer. *Gastroenterology.* 2016, 151(6), 1122-1130.
9. Takenaka K, Ohtsuka K, Kitazume Y, Matsuoka K, Fujii T, Nagahori M, Kimura M, Fujioka T, Araki A, Watanabe M. Magnetic resonance evaluation for small bowel strictures in Crohn's disease: comparison with balloon enteroscopy. *J Gastroenterol.* 2016, [Epub ahead of print].
10. Hibiya S, Tsuchiya K, Hayashi R, Fukushima K, Horita N, Watanabe S, Shirasaki T, Nishimura R, Kimura N, Nishimura T, Gotoh N, Oshima S, Okamoto R, Nakamura T, Watanabe M. Long-term

inflammation transforms intestinal epithelial cells of colonic organoids. J Crohns Colitis. 2016, [Epub ahead of print].

11. Matsumoto T, Mochizuki W, Nibe Y, Akiyama S, Matsumoto Y, Nozaki K, Fukuda M, Hayashi A, Mizutani T, Oshima S, Watanabe M, Nakamura T. Retinol Promotes In Vitro Growth of Proximal Colon Organoids through a Retinoic Acid-Independent Mechanism. PLoS ONE. 2016, 11 (8), e0162049-e0162049.
12. Hayashi R, Tsuchiya K, Fukushima K, Horita N, Hibiya S, Kitagaki K, Negi M, Itoh E, Akashi T, Eishi Y, Okada E, Araki A, Ohtsuka K, Fukuda S, Ohno H, Okamoto R, Nakamura T, Tanaka S, Chayama K, Watanabe M. Reduced Human α -defensin 6 in Noninflamed Jejunal Tissue of Patients with Crohn's Disease. Inflamm Bowel Dis. 2016, 22 (5), 1119-1128.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 炎症性腸疾患における小腸上皮幹細胞・体外培養の試み, ポスター, 岡本隆一, 鈴木康平, 永田紗矢香, 河本亜美, 石橋史明, 安斎 翔, 久野玲子, 中田 徹, 藤井 悟, 村野竜朗, 平栗優衣, 土屋輝一郎, 中村哲也, 渡辺 守, 第16回日本再生医療学会総会, 2017/3/8, 国内.
2. Stem cell-based therapies for intestinal diseases, 口頭, Tetsuya Nakamura, International Conference on Recent Advances in Inflammation 2016, 2016/11/11, 国外.
3. 培養上皮移植による腸管再生研究の進展, 口頭, 中村哲也, 渡辺 守, JDDW2016, 2016/11/4, 国内.
4. Construction of in vitro model of ulcerative colitis using mouse primary colonic organoid, 口頭, Hibiya S, Tsuchiya K, Watanabe S, Shirasaki T, Oshima S, Okamoto R, Nakamura T, Watanabe M, UEGW2016, 2016/10/18, 国外.
5. Therapeutic transplantation of intestinal stem cells, 口頭, Tetsuya Nakamura, International Conference on Bio-fabrication and Bio-monitoring (ICBB 2016), 2016/10/14, 国外.
6. Gut Microbiota, Epithelial Cells and Stem Cell Therapy in GI disease, 口頭, Watanabe M, Microbiome Science Days, 2016/10/7, 国外.
7. Intestinal Epithelial Stem Cells for the Treatment of Colitis, 口頭, Watanabe M, eMed Meeting 2016, 2016/10/04, 国外.
8. 腸上皮幹細胞系譜の可塑性と組織再生, 口頭, 岡本隆一, 石橋史明, 渡辺 守, 第89回日本生化学会大会, 2016/9/25, 国内.
9. Stem Cell Replacement in Gut, 口頭, Watanabe M, FNM2016, 2016/08/26, 国外.
10. Stem-Cell Based Therapies for Intestinal Diseases, 口頭, Tetsuya Nakamura, AOCC 2016, 2016/7/08, 国内.
11. Atoh1 protein stabilization in colon tumor acquires the phenotype of signet ring cell carcinoma with cancer stem cell enrichment, ポスター, Kiichiro Tsuchiya, Shuji Hibiya, Keita Fukushima, Tomoaki Shirasaki, Shigeru Oshima, Ryuichi Okamoto, Tetsuya Nakamura, Mamoru Watanabe, AOCC2016, 2016/7/08, 国内.
12. Prevalence of viral DNA in the mucosal tissue and cultured organoids of inflammatory bowel disease patients, ポスター, Minami Hama, Ayumi Hayashi, Tomohiro Mizutani, Satoru Fujii,

- Tatsuro Murano, Kiichiro Tsuchiya, Tetsuya Nakamura, Ken Watanabe, Norio Shimizu, Ryuichi Okamoto, Mamoru Watanabe, AOCC2016, 2016/7/08, 国内.
13. OLFM4 and UBD are up-regulated in the inflamed intestinal epithelia of IBD patients by synergy of Notch signaling and TNF- α , ポスター, Ami Kawamoto, Go Ito, Toru Nakata, Satoru Fujii, Kohei Suzuki, Fumiaki Ishibashi, Hiromichi Shimizu, Kiichiro Tsuchiya, Tetsuya Nakamura, Ryuichi Okamoto, Mamoru Watanabe, AOCC2016, 2016/07/08, 国内.
 14. Stimulation with the ligands of Toll like receptors in primary human organoids, ポスター, Tomoaki Shirasaki, Kiichiro Tsuchiya, Shuji Hibiya, Ryu Nishimura, Keita Fukushima, Sho Watanabe, Ryuichi Okamoto, Tetsuya Nakamura, Mamoru Watanabe, AOCC2016, 2016/7/08, 国内.
 15. Mouse colonic organoid acquires wnt-independent survival property after long-term inflammation, ポスター, Shuji Hibiya, Kiichiro Tsuchiya, Tomoaki Shirasaki, Keita Fukushima, Shigeru Oshima, Ryuichi Okamoto, Tetsuya Nakamura, Mamoru Watanabe, AOCC2016, 2016/7/08, 国内.
 16. 腸上皮細胞と腸上皮間リンパ球の新規共培養技術の確立, 口頭, 中村哲也, 第 40 回日本リンパ学会総会, 2016/6/24, 国内.
 17. 腸上皮による体液調節機構の解明 -臨床検体を用いた新たな解析法の開発-, 口頭, 藤井悟, 第 22 回東京西部消化器先端医療勉強会, 2016/6/16, 国内.
 18. In Vitro organoid model reveals PGE2 as a Robust Mediator of chloride & water secretion bt human intestinal epithelial cells, 口頭, Satoru Fujii, Kohei Suzuki, Ami Kawamoto, Fumiaki Ishibashi, Toru Nakata, Go Ito, Hiromichi Shimizu, Tomohiro Mizutani, Kiichiro Tsuchiya, Tetsuya Nakamura, Kazuo Ohtsuka, Ryuichi Okamoto, Mamoru Watanabe, DDW2016, 2016/5/23, 国外.
 19. Therapeutic Transplantation of Human Intestinal Stem Cells, 口頭, Tetsuya Nakamura, DDW2016, 2016/5/23, 国外.
 20. ATOH1 Protein stabillzation in tumor acquires the morphological change to signet ring cell enrichment in colon cancer, ポスター, Kiichiro Tsuchiya, Shuji Hibiya, Keita Fukushima, Tomoaki Shirasaki, Ryuichi Okamoto, Tetsuya Nakamura, Mamoru Watanabe, DDW2016, 2016/5/22, 国外.
 21. Jagged1 is indispensable for the maintenance of tumor stem cell niche in APC-Deficient intestinal adenomas , 口頭, Toru Nakata, Go Ito, Hiromichi Shimizu, Satoru Fujii, Kohei Suzuki, Fumiaki Ishibashi, Ami Kawamoto, Kiichiro Tsuchiya, Tetsuya Nakamura, Katsuto Hozumi, Ryuichi Okamoto, Mamoru Watanabe, DDW2016, 2016/5/22 , 国外
 22. Retinol stimulates proliferation of epithelial stem cells of the proximal colon through a retinoic acid-indeoendent mechanism, ポスター, Taichi Matsumoto, Wakana Mochizuki, Yoichi Nibe, Shintaro Akiyama, Yuka Matsumoto, Kengo Nozaki, Tomohiro Mizutani, Shigeru Oshima, Mamoru Watanabe, Tetsuya Nakamura, DDW2016, 2016/5/21, 国外
 23. Single-cell level analysis reveals heterogeneous expression of stem-cell specific genes in human small intestinal organoids, 口頭, Kohei Suzuki, Satoru Fujii, Ami Kawamoto, Fumiaki Ishibashi, Toru Nakata, Go Ito, Hiromichi Shimizu, Kiichiro Tsuchiya, Tetsuya Nakamura, Kazuo Otsuka, Ryuichi Okamoto, Mamoru Watanabe, DDW2016, 2016/5/21, 国外.

24. Construction of in vitro model for inflammatory bowel disease using primary colonic organoid, ポスター, Shuji Hibiya, Kiichiro Tsuchiya, Tomoaki Shirasaki, Keita Fukushima, Shigeru Oshima, Ryuichi Okamoto, Tetsuya Nakamura, Mamoru Watanabe, DDW2016, 2016/05/21, 国外.
25. 生検検体が切り拓く IBD 病態解明と臨床展開, 口頭, 土屋輝一郎, 第 14 回広島消化器免疫研究会, 2016/04/28, 国内.
26. ヒト Lgr5 発現可視化による粘液産生大腸癌ニッチ解析, 口頭, 福島啓太, 土屋輝一郎, 加納嘉人, 白崎友彬, 日比谷秀爾, 岡本隆一, 中村哲也, 渡辺 守, 第 102 回日本消化器病学会総会, 2016/04/23, 国内.
27. 消化管上皮幹細胞を用いた腸炎治療法の開発, 口頭, 水谷知裕, 中村哲也, 渡辺 守, 第 102 回日本消化器病学会総会, 2016/04/23, 国内.
28. 腸上皮オルガノイドを利用する腸上皮間リンパ球 (IEL) の新規培養技術と動態解析, 口頭, 野崎賢吾, 渡辺 守, 中村哲也, 第 102 回日本消化器病学会総会, 2016/4/23, 国内.
29. 腸からヒト全身を繙く新しい時代の到来, 口頭, 渡辺 守, 第 102 回日本消化器病学会総会, 2016/4/22, 国内.
30. 炎症性腸疾患における小腸上皮幹細胞・体外培養の試み, 口頭, 鈴木康平, 石橋史明, 河本亜美, 藤井 悟, 中田 徹, 清水寛路, 伊藤 剛, 土屋輝一郎, 水谷知裕, 中村哲也, 岡本隆一, 渡辺 守, 第 102 回日本消化器病学会総会, 2016/4/22, 国内.
31. 長期炎症刺激による大腸上皮培養細胞の非可逆的 NF κ B シグナル活性, 口頭, 日比谷秀爾, 土屋輝一郎, 白崎友彬, 福島啓太, 大島 茂, 岡本隆一, 中村哲也, 渡辺 守, 第 102 回日本消化器病学会総会, 2016/4/22, 国内.
32. ヒト小腸上皮における体液調節機構の解析, 口頭, 藤井 悟, 中田 徹, 鈴木康平, 石橋史明, 河本亜美, 伊藤 剛, 清水寛路, 土屋輝一郎, 中村哲也, 岡本隆一, 渡辺 守, 第 102 回日本消化器病学会総会, 2016/4/22, 国内.
33. 大腸上皮におけるアルデヒドデヒドロゲナーゼ 1a 群の発現と幹細胞制御機能, 口頭, 松本太一, 渡辺 守, 中村哲也, 第 102 回日本消化器病学会総会, 2016/4/22, 国内.
34. 炎症性腸疾患に対する粘膜再生治療の開発, 口頭, 岡本隆一, 渡辺 守, 第 102 回日本消化器病学会総会, 2016/4/22, 国内.
35. Application of regenerative medicine for the treatment of inflammatory bowel disease, 口頭, Ryuichi Okamoto, Mamoru Watanabe, The 102nd JSGE-The 5th International Forum, 2016/4/21, 国内.
36. Intestinal stem cell transplantation and regenerative medicine, 口頭, Tetsuya Nakamura, The 102nd JSGE-The 5th International Forum, 2016/4/21, 国内.
37. 大腸腫瘍における DII1 及び DII4 分子の機能的解析, 口頭, 中田 徹, 清水寛路, 伊藤 剛, 石橋史明, 河本亜美, 鈴木康平, 藤井 悟, 土屋輝一郎, 中村哲也, 穂積勝人, 岡本隆一, 渡辺 守, 第 102 回日本消化器病学会総会, 2016/4/21, 国内.
38. 小腸内視鏡生検検体を用いたクローン病における α -defensin 発現解析, 口頭, 林 亮平, 土屋輝一郎, 渡辺 守, 第 102 回日本消化器病学会総会, 2016/4/21, 国内.
39. 腸上皮幹細胞を用いた難治性腸疾患に対する再生医療, 口頭, 渡辺 守, 第 53 回日本臨床分子医学会学術集会, 2016/4/15, 国内.

40. Gut Microbiota, Epithelial Cells and Stem Cell Therapy in IBD, 口頭, Watanabe M, AGA/CSG IBD Symposium, 2016/4/08, 国外.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 腸からヒト全身を繙く新しい時代, 渡辺 守, 港区 IBD 勉強会, 2017/3/17, 国内.
2. 消化管幹細胞研究の最前線, 土屋輝一郎, 第 13 回日本消化管学会総会, 2017/3/17, 国内.
3. 腸上皮幹細胞を用いた炎症性腸疾患に対する粘膜再生治療の開発拠点～疾患・組織別実用化研究拠点 (拠点 B) ～, 渡辺 守, 岡本隆一, 平成 28 年度 AMED 再生医療公開シンポジウム, 2017/2/2, 国内.
4. 腸上皮幹細胞系譜の可塑性と組織再生, 岡本隆一, SKIPx幹細胞若手の会 Symposium 2016 -Integrative Stem Cell Biology for Regenerative Medicine-, 2016/9/30, 国内.
5. 腸管上皮細胞培養-移植研究とこれから-, 中村哲也, 第 33 回北海道地区消化器内視鏡懇談会, 2016/8/20, 国内.
6. 腸管上皮の幹細胞と組織再生, 中村哲也, The 3rd Diabetes Research Innovation Symposium 2016, 2016/7/9, 国内.
7. 腸の病気と再生医療, 岡本隆一, 日本消化器病学会関東支部第 91 回市民公開講座, 2016/7/9, 国内.
8. 炎症性腸疾患を内視鏡検体を用いて繙く, 渡辺 守, 第 91 回日本消化器内視鏡学会総会, 2016/5/14, 国内.

(4) 特許出願

該当なし

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 再生医療実現拠点ネットワークプログラム・疾患・組織別実用化研究拠点
(英語) Research Center Network for Realization of Regenerative Medicine

研究開発課題名： (日本語) 培養腸上皮幹細胞を用いた炎症性腸疾患に対する粘膜再生治療の開発拠点
/体性幹細胞の非がん化に関する検証
(英語) Center for development of mucosal regenerative therapies for
inflammatory bowel diseases using cultured intestinal epithelial stem
cells/Validation on no malignant transformation of somatic stem cells

研究開発担当者 (日本語) 慶應義塾大学医学部内科学 (消化器) 准教授 佐藤 俊朗

所属 役職 氏名： (英語) Department of Gastroenterology, Keio University School of Medicine.
Associate Professor Toshiro Sato

実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ~ 平成 29 年 3 月 31 日

II. 成果の概要 (総括研究報告)

・ 研究開発代表者による報告の場合

・ 研究開発分担者による報告の場合

研究開発代表者： 東京医科歯科大学消化器内科 教授 渡辺 守 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0件、国際誌 3件）

1. Blokzijl F, de Ligt J, Jager M, Sasselli V, Roerink S, Sasaki N, Huch M, Boymans S, Kuijk E, Prins P, Nijman I, Martincorena I, Mokry M, Wiegerinck CL, Middendorp S, **Sato T**, Schwank G, Nieuwenhuis EES, Verstegen MMA, van der Laan LJW, de Jonge J, IJzermans JNM, Vries RG, van de Wetering M, Stratton MR, Clevers H, Cuppen E, van Boxtel R. Tissue-specific mutation accumulation in human adult stem cells during life. **Nature** 2016; 238: 260-264
2. Dominguez-Brauer C, Hao Z, Elia AJ, Fortin JM, Nechanitzky R, Brauer PM, Sheng Y, Mana MD, Chio II, Haight J, Pollett A, Cairns R, Tworzanski L, Inoue S, Reardon C, Marques A, Silvester J, Cox MA, Wakeham A, Yilmaz OH, Sabatini DM, van Es JH, Clevers H, **Sato T**, Mak TW. Mule Regulates the Intestinal Stem Cell Niche via the Wnt Pathway and Targets EphB3 for Proteasomal and Lysosomal Degradation. **Cell Stem Cell**. 2016; 19: 205-216.
3. Fujii M, Shimokawa M, Date S, Takano A, Matano M, Ohta Y, Nanki K, Kawasaki K, Nakazato Y, Uraoka T, Watanabe T, Kanai T, **Sato T**. A colorectal tumor organoid library demonstrates progressive loss of niche factor requirements. **Cell Stem Cell** 2016; 18: 827-838.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Easy manipulation of the genome: CRISPR technology. Translational Basic Science Novel models for GI disease. 口頭, **Toshiro Sato**. UEGW 2016. Vienna. 2016.10.17. 国外
2. Disease modeling of human colorectal cancer. 口頭, **Toshiro Sato**. EMBO | EMBL Symposium. Heidelberg. 2016.10.15 国外
3. Gut environments and human colorectal carcinogenesis. 口頭, **Toshiro Sato**, **Shinya Sugimoto**, Mami Matano. The 75th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association. パシフィコ横浜, 2016.10.8 国内
4. Intestinal Stem Cell Niche Signaling in Homeostatic and Diseased Epithelium. 口頭, **Toshiro Sato**. The 5th International Forum of the 102nd General Meeting of the Japanese Society of Gastroenterology. 2016.4.21, 京王プラザホテル, 国内
5. Stem Cell Research and Treatment: From Bench to Clinical Practice. 口頭, **Shinya Sugimoto**. The 1st Basic Science Research Workshop: Evolving Basic Science in Intestinal Diseases, 2017.2.10, Seoul, Korea, 国外
6. 腸管上皮オルガノイドを用いた幹細胞移植技術の確立. 口頭, **杉本 真也**, 金井 隆典, **佐藤 俊朗**. 第58回日本消化器病学会大会 2016.11.4, 神戸コンベンションセンター, 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

(4) 特許出願