

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) 革新的先端研究開発支援事業
(英語) Advanced Research and Development Programs for Medical Innovation

研究開発課題名： (日本語) 腸内細菌-上皮細胞相互作用から読み解く疾患発症メカニズムの解明
(英語) Understanding of disease mechanisms to understand interaction between microbiota and intestinal epithelium

研究開発担当者 (日本語) 学校法人慶應義塾 慶應義塾大学 教授 金井 隆典
所属 役職 氏名： (英語) Keio University・Professor・Takanori Kanai

実施期間： 平成28年10月 1日 ～ 平成29年 3月31日

分担研究 (日本語) ヒト患者糞便を用いた多臓器間免疫異常を介した全身疾患波及モデルの構築と解析
開発課題名： (英語) Establishment the model for understanding the molecular mechanism underlying immune disorder in multiple organ using patients-derived feces

II. 成果の概要 (総括研究報告)

これまでの腸内細菌に関する研究により、腸内細菌叢は宿主と複雑な相互作用の上で共生関係にあり、宿主(ヒト)と一生共存して全身の恒常性維持に重要な役割を果たすことが明らかになってきたが、腸内細菌が宿主の臓器間を介して全身に作用する機能性分子の理解については未だに不明な点が多い。そこで本研究では、特に腸管上皮に注目し、腸内細菌と宿主の共生関係を理解すると共に、その破綻が導く疾患発症のメカニズムを明らかにする。具体的には、申請者らは、①大腸がん、②炎症性腸疾患や胆管炎が腸内細菌依存的に発症・予防することを見出しているため、腸内細菌叢が宿主の上皮細胞へ与える影響、またそのシグナルから派生する免疫・神経系への影響に注目し、新規治療法の開発を目指す。

【研究方法と結果】:

①腸内細菌叢の変容が導く上皮細胞の機能変化や悪性化するメカニズムを細胞生物学的に追求

佐々木特任助教や実験協力者である佐藤俊朗准教授（慶應大学）らのグループとともに、腸管上皮の恒常性維持を制御する生薬青黛のプレバイオティクスとしての開発を目指す。具体的には、ヒト大腸がん患者由来オルガノイドを用いて、青黛の抗がん作用の分子メカニズムを理解する。我々は先行研究により、青黛の主成分は腸内細菌代謝産物であることを明らかにしている。これらの腸内細菌代謝産物を大腸がんオルガノイド培地中に添加したところ、がん細胞の増殖能が抑制されることを見出した。この結果は、生薬青黛が大腸がんの治療や予防に効果がある可能性を示唆するものであった。現在、青黛の腸内細菌叢に対する影響を調べるために、服部教授（早稲田大学）らのグループとともに、青黛を投与・非投与したヒト健常人の糞便の 16sRNA シーケンス解析を行っている。さらに、腸内細菌・代謝産物によるヒト腸管上皮細胞の悪性転化機構の *in vivo* で検証するために、遺伝子編集を行ったヒトオルガノイドをマウス腸管へ効率的に置換する移植技術の開発にも成功した。

②腸内細菌叢の変容に端を発する上皮細胞機能異常が、どのようにして粘膜免疫細胞の異常や個体の全身疾患の発症へ波及するのかについて、脳-肝-腸相互作用の観点から理解

分担班である佐々木特任助教や服部教授、また実験協力者である矢田俊彦教授（自治医科大学）らのグループとともに、臓器間ネットワークを介した肝炎発症や大腸炎における腸内細菌の役割を理解するために、1) UC+PSC 患者由来ヒト糞便を用いたノトバイオトマウスの作製、2) 腸-肝-脳軸を繋ぐ重要な迷走神経肝臓枝を外科的に切断するマウスモデルの作製に成功した。

難治性疾患の一つである PSC 発症と腸内細菌の相関関係を検証するために、金井グループは PSC 患者糞便移植モデルマウスを作製した。このマウスの粘膜免疫細胞を確認した所、コントロールと比べ、顕著に増加していることを見出した。この結果は、UC+PSC 患者における腸内細菌叢は、健常人と比較し攪乱している状態（dysbiosis）であり、この dysbiosis が PSC 発症と関連している可能性を示唆するものであった。そこで、現在複数の UC+PSC 患者をリクルートし、それぞれの腸内細菌叢をメタゲノム解析することで、腸内細菌と PSC 発症を結びつける。

また、迷走神経肝臓枝を切断したルマウスに DSS 誘導性大腸炎を発症させた所、腸炎病態の悪化が観察された。このモデルマウスに各種抗生剤を投与した所、腸炎病態の悪化が抑制されることを見出した。これらの結果は、大腸炎は脳-肝-腸相関を介して腸内細菌依存的に抑制される可能性を見出した。

Previous studies have revealed the intestinal microbiota is implicated in numerous aspects of health and disease based on their interaction with host epithelium. However, it still remained unclear that the mechanism of communication between microbes and their host underlies the basis of their association, and how systemic activity of microbes affects the other organs such as liver and brain from gut. Accordingly, the specific aims of this application are to understand focused on intestinal epithelium 1) what the signaling pathway is introduced by symbiotic relationship of microbes with their host, and 2) how dysregulation of their association causes disease, e.g. inflammation and cancer. Our study will establish basic roles of the effect of microbes for entire body of human through gut-liver-brain axis that could have implications for therapy of diseases such as cancer and inflammation of gut or liver that demonstrate poor healing.

(Methods and results)

1: Understanding the molecular mechanism to maintain homeostasis and malignant transformation of gut epithelium caused by intestinal microbes.

To understand the function of Chinese medicine, Qing-Dai as an anti-cancer probiotics together with the team of Dr. Sasaki (Keio University), we investigate the molecular mechanism how Qing-Dai affects colorectal cancer cells using patient-derived tumor organoid. As we revealed Qing-Dai contains some of gut microbiota-generated metabolites in our pilot study, we tested the possibility whether Qing-Dai acts as an anti-cancer drug. We cultured tumor organoid in the medium containing of Qing-Dai or some its contents (microbiome derived metabolites). Surprisingly, the growth of tumor-organoid was inhibited sharply by adding Qing-Dai and metabolites. These data might suggest Qing-Dai become a seed of therapeutic drug for cancer. Now, we also investigate the effect of Qing-Dai for composition of microbiota by 16sRNA sequencing analysis collaborated with the team Dr. Hattori (Waseda University).

Furthermore, we also established the protocol of transplantation of human adenoma-organoid into immunodeficient mice efficiently. Therefore, we are now ready for analysis to address the mechanism of malignant transformation of gut epithelium by microbiome and/or their metabolites.

2: Investigation the mechanism of inflammation diseases at gut and liver influenced by gut microbes via gut-liver-brain axis

To define pathogenic mechanism of inflammation at intestine and liver via inter-organ network, we generated following those mouse model: 1) a gnotobiotic mouse inoculated with feces of UC+PSC patients, and 2) a vagotomized mouse implicated in intestinal inflammation through gut-brain axis collaborated with teams of Dr. Sasaki, Dr. Hattori and Dr. Yada (Jichi Medical University) who supports technical part of surgery in vagotomy.

To understand relationship between PSC and microbiota, we first observed the effect for mucosal immune system in a gnotobiotic mice inoculated feces of UC+PSC patients. Compared with control mice (germ-free and feces of healthy donor), several types of immune cells were induced significantly. This data might show evidence of microbial dysbiosis in PSC patients, and gut microbiota traverse the portal vein to the liver where they cause inflammation.

We next tested DSS-induced colitis in vagotomized mice. Surprisingly, the onset of colitis and injury were accelerated in this mouse compared with control. Furthermore, we found the phenotype was canceled by administration of antibiotics. These results suggest gut inflammation might be regulated by microbes or their metabolites through gut-liver-brain axis.

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 19 件、国際誌 17 件）

1. Hosoe N, Matsukawa S, Kanno Y, Naganuma M, Imaeda H, Ida Y, Tsuchiya Y, Hibi T, Ogata H, **Kanai T**. Cross-sectional small intestinal surveillance of maintenance hemodialysis patients using video capsule endoscopy. *SCHEMA study*. 2016. 4(5):E589-96.
2. Fujii M, Shimokawa M, Date S, Takano A, Matano M, Nanki K, Ohta Y, Toshimitsu K, Nakazato Y, Kawasaki K, Uraoka T, Watanabe T, **Kanai T**, Sato T. A Colorectal Tumor Organoid Library Demonstrates Progressive Loss of Niche Factor Requirements during Tumorigenesis. *Cell Stem Cell*. 2016, 18:827-38.
3. Suzuki H, Hisamatsu T, Chiba S, Mori K, Kitazume MT, Shimamura K, Nakamoto N, Matsuoka K, Ebinuma H, Naganuma M, **Kanai T**. Glycolytic pathway affects differentiation of human monocytes to regulatory macrophages. *Immunol Lett*. 2016, S0165-2478(16)30085-2.
4. Arai M, Naganuma M, Sugimoto S, Kiyohara H, Ono K, Mori K, Saigusa K, Nanki K, Mutaguchi M, Mizuno S, Bessho R, Nakazato Y, Hosoe N, Matsuoka K, Inoue N, Ogata H, Iwao Y, **Kanai T**. The Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS) is useful to predict medium to long-term prognosis in ulcerative colitis patients with clinical remission. *J Crohns Colitis*. 2016, 10(11): 1303-1309.
5. Sugimoto S, Naganuma M, **Kanai T**. Indole compounds may be promising medicines for ulcerative colitis. *J Gastroenterol*. 2016, 51(9):853-61.
6. Saito Y, Nakaoka T, Sakai K, Muramatsu T, Toshimitsu K, Kimura M, **Kanai T**, Sato T, Saito H. Inhibition of DNA Methylation Suppresses Intestinal Tumor Organoids by Inducing an Anti-Viral Response. *Sci Rep*. 2016, 4;6:25311.
7. Kawasaki K, Hamamoto Y, Fukada J, Adachi M, Sasaki H, Takaishi H, Yoshida K, **Kanai T**. Fatal hemorrhage in a patient with advanced soft tissue sarcoma following radiation and pazopanib treatment. *Oncol Lett*. 2016, 11(4):2408-2410.
8. Saigusa K, Matsuoka K, Sugimoto S, Arai M, Kiyohara H, Takeshita K, Mizuno S, Mori K, Nanki K, Takeshita T, Nakazato Y, Yajima T, Naganuma M, Hisamatsu T, Ogata H, Iwao Y, **Kanai T**. Ulcerative colitis endoscopic index of severity is associated with long-term prognosis in ulcerative colitis patients treated with infliximab. *Dig Endosc*. 2016, 28(6):665-70.
9. Sugimoto S, Naganuma M, Kiyohara H, Arai M, Ono K, Mori K, Saigusa K, Nanki K, Takeshita K, Takeshita T, Mutaguchi M, Mizuno S, Bessho R, Nakazato Y, Hisamatsu T, Inoue N, Ogata H, Iwao Y, **Kanai T**. Clinical Efficacy and Safety of Oral Qing-Dai in Patients with Ulcerative Colitis: *Digestion*. 2016, 93(3):193-201.
10. Kawasaki K, Hamamoto Y, Adachi M, **Kanai T**, Takaishi H. Early tumor cavitation with regorafenib in metastatic colorectal cancer. *Oncol Lett*. 2016, 11(1):231-233.

11. Imaeda H, Nakajima K, Hosoe N, Nakahara M, Zushi S, Kato M, Kashiwagi K, Matsumoto Y, Kimura K, Nakamura R, Wada N, Tsujii M, Yahagi N, Hibi T, **Kanai T**, Takehara T, Ogata H. Percutaneous endoscopic gastrostomy under steady pressure automatically controlled endoscopy. *World J Gastrointest Endosc.* 2016, 10;8(3):186-91.
12. Shinoda M, Ebinuma H, Itano O, Yamagishi Y, Obara H, Kitago M, Nakamoto N, Hibi T, Yagi H, Abe Y, Matsubara K, Chu PS, Wakayama Y, Taniki N, Yamaguchi A, Amemiya R, Miyake R, Mizota T, **Kanai T**, Kitagawa Y. Simeprevir/pegylated interferon/ribavirin triple therapy for recurrent hepatitis C after living donor liver transplantation. *Hepatol Res.* 2016, 46(11):1118-1128.
13. Naganuma M, Hisamatsu T, Matsuoka K, Kiyohara H, Arai M, Sugimoto S, Mori K, Nanki K, Ohno K, Mutaguchi M, Mizuno S, Bessho R, Nakazato Y, Hosoe N, Inoue N, Iwao Y, Ogata H, **Kanai T**. Endoscopic Severity Predicts Long-Term Prognosis in Crohn's Disease Patients with Clinical Remission. *Digestion.* 2016, 93(1):66-71.
14. Uraoka T, Ochiai Y, Fujimoto A, Goto O, Kawahara Y, Kobayashi N, **Kanai T**, Matsuda S, Kitagawa Y, Yahagi N. A novel fully synthetic and self-assembled peptide solution for endoscopic submucosal dissection-induced ulcer in the stomach. *Gastrointest Endosc.* 2016, 83(6):1259-64.
15. Naganuma M, Okuda S, Hisamatsu T, Matsuoka K, Mori K, Hosoe N, Nakazato Y, Ogata H, **Kanai T**. Findings of ulceration and severe stricture on MRE can predict prognosis of Crohn's disease in patients treated with anti-TNF treatment. *Abdom Radiol (NY)*.2016, 42(1):141-151.
16. Mori H, Suzuki H, Matsuzaki J, Tsugawa H, Fukuhara S, Miyoshi S, Hirata K, Seino T, Matsushita M, Nishizawa T, Masaoka T, **Kanai T**. Rifabutin-based 10-day and 14-day triple therapy as a third-line and fourth-line regimen for Helicobacter pylori eradication: A pilot study. *United European Gastroenterol J.* 2016, 4(3):380-7.
17. Kawasaki S, Itoi T, Iwasaki E, Hosoe N, Ogata H, **Kanai T**. Successful Pancreatic Duct Stent Placement for Recurrent Pancreatitis in a Patient with Polysplenia with Agenesis of the Dorsal Pancreas and Peutz-Jeghers Syndrome. *Intern Med.* 2016, 55(13):1743-6.
18. 南木康作, **金井隆典**:【腸内細菌から IBD の病態を探る！】腸内フローラ イノベーションの現状と未来 *IBD Research.* 2016, 1(10):36-41.
19. 別所理恵子, **金井隆典**:クローン病 診療ガイドライン UP-TODATE 2016→2017 11:260-266.
20. 正岡建洋, 山根剛, **金井隆典**:注目の最新治療 糞便移植と消化器疾患 *ASAHI medical.* 2016, 3(45):18-19.
21. **金井隆典**:【難治性疾患実用化研究 自己免疫疾患】難治性クローン病に対する神経難病治療薬 OCH-NCNP の有用性および安全性の検証 *臨床評価.* 2016, 2(43):489-492.
22. 新井万里, 水野慎大, **金井隆典**:【シリーズ 腸内細菌叢】炎症性腸疾患における糞便微生物移植法の過去・現在・未来 *Modern Media.* 2016, 3(62):69-74.
23. 細江直樹, **金井隆典**:潰瘍性大腸炎に対する最新の内視鏡診断 拡大内視鏡、超拡大内視鏡、カプセル内視鏡 *医学の歩み 炎症性腸疾患のいま* 2016, 10(256):1048-1052.
24. 今枝博之, 細江直樹, 山岡稔, 芦谷啓吾, 大庫秀樹, 柏木和弘, 中元秀友, 緒方晴彦, **金井隆典**:自家蛍光内視鏡の現況 *Gastroenterological Endoscopy.* 2016, 4(58):957-969.
25. 正岡建洋, 山根剛, **金井隆典**:【糞便微生物移植(FMT)】機能性消化管疾患に対する糞便微生物移植 *G.I.Research.* 2016, 24:31-35.

26. 清原裕貴, 水野慎大, **金井隆典**:【炎症性腸疾患のいま】疫学と研究の進展 炎症性腸疾患と腸内細菌叢のかかわり *医学のあゆみ*. 2016, 256:1015-1020.
27. 堀江義則, 海老沼浩利, 菊池真大, 志波俊輔, 中本伸宏, **金井隆典**:本邦におけるアルコール性肝炎の現状 -全国アンケート調査報告(2012年度)- *肝臓*. 2016, 4(57):171-177.
28. **金井隆典**, 南木康作:ヒトでも始まった糞便微生物移植の実際 *日本臨床腸内生物学学会誌*. 2016, 1(18):4-9.
29. 長沼誠, **金井隆典**:【炎症性腸疾患に対するアフレンシスの進歩と工夫】潰瘍性大腸炎に対する血球成分吸着除去療法の長期予後 *日本アフレンシス学会雑誌*. 2016, 2(35):101-105.
30. 南木康作, **金井隆典**:【腸内細菌から IBD の病態を探る!】腸内フローライノベーシオンの現状と未来 *IBD Research*. 2016,1(10):36-41.
31. 細江直樹, **金井隆典**:【炎症性腸疾患 新しい考えかたに基づく実地診療の実践】炎症性腸疾患に対する大腸カプセル内視鏡の現状と未来 *Medical Practice*. 2016, 5(33):771-772.
32. 長沼誠, 緒方晴彦, **金井隆典**:【クローン病治療の最前線】術後クローン病の治療戦略 *Intestine*. 2016, 2(20):173-179.
33. 菊池真大, 梅田瑠美子, 鶴谷康太, 塩沢宏和, 松嶋成志, 阿部圭一郎, 菊池美穂, 高橋正彦, 山岸由幸, 西澤泰弘, 堀江義則, **金井隆典**:非侵襲的肝脂肪測定 Controlled Attenuation Parameter(CAP)によるアルコール性肝障害患者の鑑別 *日本アルコール・薬物医学会雑誌* 2016, 5(50):235.
34. 中本伸宏, 楮伯松, 海老沼浩利, 齋藤英胤, **金井隆典**:【免疫寛容と免疫抑制】急性肝障害・肝線維化病態における CCR9/CCL25 の役割 *臨床免疫・アレルギー科*. 2016,4(65):304-309.
35. 細江直樹, 緒方晴彦, **金井隆典**:【《症例から学ぶ》内科疾患の診断・治療ピットフォール】(第 2 章)消化器 消化管出血 *内科*. 2016, 4(117):614-615.
36. 清原裕貴, 水野慎大, 長沼誠, **金井隆典**:【潰瘍性大腸炎-診断と治療の最前線-】潰瘍性大腸炎内科的治療の最前線 *日本消化器病学会雑誌* 2016, 3(113):413-425.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 術後再建腸管におけるショートタイプシングルバルーン小腸内視鏡補助 ERCP の成績, 口頭, 細江 直樹, 瀧本 洋一, 玉川 空樹, 南 一洋, 上田 真裕, 片山 正, 川崎 慎太郎, 清野 隆史, 松下 美紗子, 堀部 昌靖, 樋口 肇, 阿部 雄太, 北郷 実, 緒方 晴彦, **金井 隆典**. 第 102 回 日本消化器病学会総会, 2016, 国内
2. 急性膵炎における経口摂取開始のタイミング:メタアナリシス, 口頭, 堀部 昌靖, 西澤 俊宏, 南 一洋, 岩崎 栄典, 鈴木 秀和, **金井 隆典**. 第 102 回日本消化器病学会総会, 2016, 国内
3. 悪性胆道狭窄に対し, EUS ガイド下胆管ドレナージを施行した2例, 口頭, 南 一洋, 岩崎 栄典, 上田 真裕, 片山 正, 川崎 慎太郎, 清野 隆史, 松下 美紗子, 玉川 空樹, 瀧本 洋一, 堀部 昌靖, **金井隆典**. 第 91 回日本消化器内視鏡学会総会, 2016, 国内
4. ラジオ波焼灼療法(RFA)における熱凝固壊死域の体積に寄与する因子の検討, 口頭, 谷木 信仁, 海老沼 浩利, **金井 隆典**. 第 52 回日本肝臓学会総会, 2016, 国内

5. 高脂肪高コレステロール食負荷マウスにおける非アルコール性脂肪肝炎(NASH)とケモカイン受容体 CCR9 に関する検討, 口頭, 三宅 麗, 中本 伸宏, 金井 隆典. 第 52 回日本肝臓学会総会, 2016, 国内
6. 5-FU+LV 療法が奏功し透析離脱できた腹膜播種を伴うスキルス胃癌の一例, 口頭, 佐々木 佑輔, 宇賀村 文, 鈴木 健, 平田 賢郎, 須河 恭敬, 浜本 康夫, 高石 官均, 金井 隆典. 日本消化器病学会 関東支部第 339 回例会, 2016, 国内
7. 下行結腸穿破を合併した臍仮性嚢胞一例, 口頭, 玉川 空樹, 岩崎 栄典, 瀧本 洋一, 上田 真裕, 片山 正, 南 一洋, 川崎 慎太郎, 清野 隆史, 松下 美沙子, 堀部 昌靖, 緒方 晴彦, 金井 隆典. 第 102 回日本消化器内視鏡学会関東支部例会, 2016, 国内
8. 炎症性腸疾患における腸内細菌叢のゲノムワイド解析と喫煙による変化 遺伝子改変動物実験モデルでのニコチン・喫煙の影響の検討, 口頭, 金井 隆典, 千葉 明子, 長沼 誠, 竹下 梢, 林 篤史, 水野 慎大. 第 31 回平成 27 年度助成研究発表会, 2016, 国内
9. 腸肝相関からみた肝臓免疫寛容誘導機序の解明, 口頭, 谷木 信仁, 中本 伸宏, 伊倉 顕彦, 宇賀村 文, 滝本 洋一, 片山 正, 志波 俊輔, 三宅 麗, 山口 晃弘, 鈴木 貴博, 寺谷 俊明, 楮 柏松, 海老沼 浩利, 金井 隆典. 第 44 回日本免疫学会総会, 2016, 国内
10. 多臓器悪性腫瘍の臍転移 6 例における臨床的特徴, 口頭, 滝本洋一, 岩崎栄典, 玉川空樹, 上田真裕, 片山 正, 南 一洋, 川崎慎太郎, 清野隆史, 堀部昌靖, 松下美沙子, 阿部雄太, 北郷 実, 樋口 肇, 緒方晴彦, 金井隆典. 第 58 回日本消化器病学会, 2016, 国内
11. DAA 治療前後の血清フェリチン変化からみた C 型慢性肝炎における鉄代謝異常の臨床意義, 口頭, 楮 柏松, 海老沼浩利, 中本伸宏, 齋藤英胤, 金井隆典. 第 44 回日本免疫学会総会, 2016, 国内
12. SEMS を留置した悪性胆道狭窄症例の傾向と長期予後の検討, 口頭, 南 一洋, 岩崎栄典, 堀部昌靖, 松下美沙子, 清野隆史, 川崎慎太郎, 片山 正, 上田真裕, 玉川空樹, 滝本洋一, 阿部雄太, 北郷 実, 緒方晴彦, 相馬宏光, 金井隆典. 第 44 回日本免疫学会総会, 2016, 国内
13. プロテアーゼインヒビターの持続的局所動注療法は重症急性膵炎に対して効果を認めなかった, 堀部 昌靖, 岩崎 栄典, 金井 隆典. 第 43 回日本集中治療医学会学術集会, 2016, 国内
14. 性差が胃排出能に与える影響:FD 及び FGIDs の病態の基盤としての消化管運動の性差, 口頭, 谷口 果奈美, 鈴木 秀和, 森 英毅, 清水 俊志, 山根 剛, 柏崎 有紀, 松崎 潤太郎, 正岡 健洋, 金井 隆典. 第 12 回日本消化管学会総会学術集会, 2016, 国内
15. HCV 治療耐性関連アミノ酸変異からみたウイルス性肝炎における DAA 時代での免疫治療, 口頭, 楮 柏松, 海老沼 浩利, 金井 隆典. 第 102 回 日本消化器病学会総会, 2016, 国内
16. NASH 病態におけるケモカイン受容体 CCR9 の関与について, 口頭, 網谷 猛, 中本 伸宏, 金井 隆典. 第 102 回 日本消化器病学会総会, 2016, 国内
17. カプセル化した青黛の潰瘍性大腸炎の寛解導入における有用性, 口頭, 杉本 真也, 長沼 誠, 金井 隆典. 第 102 回 日本消化器病学会総会, 2016, 国内
18. オルガノイド培養を用いた消化器がん培養と腫瘍ニッチ, 口頭, 南木 康作, 金井 隆典, 佐藤 俊朗, 第 102 回 日本消化器病学会総会, 2016, 国内
19. アルコール依存患者病態における腸肝循環を介した免疫応答・免疫寛容の関与, 口頭, 志波 俊輔, 中本 伸宏, 金井 隆典. 第 102 回 日本消化器病学会総会, 2016, 国内
20. 炎症性腸疾患に対する外来ステロイド療法の有用性, 口頭, 牟田口 真, 長沼 誠, 金井 隆典. 第 102 回日本消化器病学会総会, 2016, 国内

21. 食道 pH インピーダンスモニタリングと高解像度食道内圧測定による酸分泌抑制療法への反応性の検討, 口頭, 正岡 建洋, 鈴木 秀和, **金井 隆典**. 第 102 回日本消化器病学会総会, 2016, 国内
22. エンドサイトを用いた潰瘍性大腸炎内視鏡的寛解例における組織学的活動度評価の意義, 口頭, 中里 圭宏, 長沼 誠, **金井 隆典**. 第 102 回日本消化器病学会総会, 2016, 国内
23. 難治性消化管疾患に対する糞便微生物移植法の経過報告, 口頭, 水野 慎大, 正岡 建洋, **金井 隆典**. 第 102 回日本消化器病学会総会, 2016, 国内
24. 機能性消化管障害の内視鏡診療腺型乳頭括約筋機能不全症に対する EST 治療後の長期成績, 口頭, 岩崎 栄典, 宮田 直輝, 山岸 由幸, 朴沢 重成, 樋口 肇, 緒方 晴彦, **金井 隆典**, 第 91 回日本消化器内視鏡学会総会, 2016, 国内
25. 大腸炎の内視鏡診断と治療のコツ 潰瘍性大腸炎内視鏡的寛解例の長期予後におけるエンドサイトの有用性, 口頭, 中里 圭宏, 長沼 誠, **金井 隆典**. 第 91 回日本消化器内視鏡学会総会, 2016, 国内
26. Aryl Hydrocarbon Receptor シグナルが, 非アルコール性脂肪肝炎肝臓線維化病態機序に果たす役割に関する検討, 口頭, 寺谷 俊昭, 中本 伸宏, **金井 隆典**. 第 52 回日本肝臓学会総会, 2016, 国内
27. 膵胆道内視鏡 –安全で確実な治療法の工夫 膵管内乳頭粘液性腫瘍症例における安全確実な ERCP をめざして, 口頭, 南 一洋, 岩崎 栄典, 松下 美紗子, 緒方 晴彦, **金井 隆典**. 第 102 回日本消化器内視鏡学会関東支部例会, 2016, 国内
28. 血漿アミノ酸プロファイルからの IBD バイオマーカーの確立のアプローチ, 口頭, 久松理一, 鈴木宏明, **金井隆典**. 第 71 回日本大腸肛門病学会学術集会, 2016, 国内
29. 非アルコール性脂肪肝炎(NASH)肝線維化病態へのケモカイン受容体 CCR9 の関与, 口頭, 三宅 麗, 中本 伸宏, 網谷 猛, 海老沼 浩利, 尾城 啓輔, 楮 柏松, 谷木 信仁, 山口 晃弘, 志波 俊輔, 片山 正, **金井 隆典**. 第 53 回日本消化器免疫学会総会, 2016, 国内
30. 肝臓内免疫応答・免疫寛容病態への腸肝相関を介した疾患特異的腸内細菌の関与, 口頭, 中本 伸宏, 谷木 信仁, 網谷 猛, 青木 亮, 海老沼 浩利, 楮 柏松, 山口 晃弘, 志波 俊輔, 三宅 麗, 片山 正, 齋藤 英胤, **金井 隆典**. 第 53 回日本消化器免疫学会総会, 2016, 国内
31. gut-liver-brain axis によるマウス大腸炎抑制制御メカニズム, 口頭, 寺谷 俊昭, 中本 伸宏, 千葉 明子, 鈴木 貴博, 水野 慎大, 長沼 誠, **金井 隆典**. 第 53 回日本消化器免疫学会総会, 2016, 国内
32. 腸内細菌を標的にした疾患治療, 口頭, **金井 隆典**. 第 44 回日本臨床免疫学会総会, 2016, 国内
33. 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, 2016, 国内
34. 治療抵抗性・難治性潰瘍性大腸炎に対する青黛の有用性, 口頭, 福田知広, 長沼 誠, **金井隆典**. 第 58 回日本消化器病学会, 2016, 国内
35. 大腸疾患における糞便微生物移植法の現状と将来, 口頭, **金井隆典**. 日本大腸肛門病学会, 2016, 国内
36. 臓器間ネットワーク中心に存在する腸内細菌の役割. 口頭, **金井隆典**. 第 20 回腸内細菌学会, 2016, 国内
37. 便移植と炎症性腸疾患. 口頭, **金井隆典**. 第 16 回 日本抗加齢医学会総会 シンポジウム 28, 2016, 国内
38. 腸内細菌を応用した新しい炎症性腸疾患治療の幕開け. 口頭, **金井隆典**. 第 40 回日本リンパ学会総会, 2016, 国内

39. 炎症性腸疾患と腸内細菌について炎症性腸疾患と腸内細菌について. 口頭, **金井隆典**. 第 28 回 大阪クローン病治療研究会, 2016, 国内
40. 潰瘍性大腸炎合併 dysplasia・粘膜内癌の臨床的特徴と予後の検討. 口頭, **金井隆典**. 第 58 回日本消化器病学会大会, 2016, 国内
41. Roles of microbiota for nervous,metabolic,and immune systems(神経、代謝、免疫システムにおける腸内細菌の役割). 口頭, **金井隆典**. 第 20 回日本肝臓学会大会, 2016, 国内
42. Roles of microbiota for nervous,metabolic,and immune systems. 口頭, **金井隆典**. 第 58 回日本消化器病学会大会, 2016, 国内
43. 医と腸で育む腸内細菌学. 口頭, **金井隆典**. 第 71 回日本大腸肛門病学会学術集会, 2016, 国内
44. 消化器病領域における腸内細菌を応用した新規治療開発の幕開け, 口頭, **金井隆典**, 第 63 回日本実験動物学会総会, 2016, 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 『インフリキシマブのベストユース』, **金井隆典**, 消化器セミナー(奈良), 2016, 国内
2. 『消化器疾患(潰瘍性大腸炎、クローン病、短腸症候群)の概念、病態と治療 —最近の進歩』, **金井隆典**, 第 19 回日本病態栄養学会年次学術集会, 2016, 国内
3. 『慶應義塾大学病院免疫統括医療センターにおける抗サイトカイン療法の実際と今後の展望』, **金井隆典**, 桜山抗サイトカイン療法セミナー, 2016, 国内
4. 『IBD 最前線におけるホットな話題』, **金井隆典**, 第 18 回大阪消化器病フォーラム, 2016, 国内
5. 『IBD 最前線におけるホットな話題』, **金井隆典**, 第 5 回潰瘍性大腸炎治療セミナー, 2016, 国内
6. 『IBD 最前線におけるホットな話題』, **金井隆典**, 市川市医師会学術講演会, 2016, 国内
7. 『腸内細菌の細菌の話題』, **金井隆典**, 第 7 回 IBD セミナー IN 能登, 2016, 国内
8. 『腸内イノベーションは炎症性腸疾患を根治できるか?』, **金井隆典**, 第 338 回日本消化器病関東支部例会, 2016, 国内
9. 『第 16 回 日本小児 IBD 研究会 ランチョンセミナー』, **金井隆典**, 第 16 回 日本小児 IBD 研究会 ランチョンセミナー, 2016, 国内
10. 『消化器病専門医はいかにオミックス研究を展開すべきか?』, **金井隆典**, 第 20 回遺伝子実験施設セミナー, 2016, 国内
11. 『ヒトでも始まった糞便微生物移植の実際』, **金井隆典**, 第 9 回東京眼科アカデミー, 2016, 国内
12. 『腸内細菌を応用した新しい治療の幕開け』, **金井隆典**, IBD 治療について語る会, 2016, 国内
13. 『腸内細菌を応用した新しい治療の幕開け』, **金井隆典**, 第 9 回苫小牧内視鏡フロンティア, 2016, 国内
14. 『炎症性腸疾患の新しい概念の展望』, **金井隆典**, 第 13 回 消化器病フォーラム埼玉, 2016, 国内
15. 『腸内細菌を応用した新しい治療の幕開け』, **金井隆典**, 第 5 回シンポジウム 食品機能性と自然免疫, 2016, 国内
16. 『腸内細菌は各疾患発症に関連している一腸内細菌に関する最新に知見-』, **金井隆典**, 埼玉医科大学 卒後教育委員会主催 学術集会, 2016, 国内
17. 『腸内細菌と消化管疾患』, **金井隆典**, 第 113 回日本内科学会総会 特別企画1 未来へつなぐ消化器病学, 2016, 国内

18. 『Indole compounds derived from intestinal microbiota and vegetables/Chinese herb may be new drugs for inflammatory bowel diseases』, 金井隆典, 第 102 回日本消化器病学会総会 国際交流フォーラム, 2016, 国内
19. 『今後 10 年の日本消化器病学会の提言』, 金井隆典, 第 102 回 日本消化器病学会総会, 2016, 国内
20. 『消化器病領域における腸内細菌を応用した新規治療開発の幕開け』, 金井隆典, 第 102 回日本消化器病学会総会 ランチョンセミナー, 2016, 国内
21. 『腸内細菌を応用した新しい治療の幕開け』, 金井隆典, 入間地区・狭山市医師会学術講演会, 2016, 国内
22. 『進化する消化器病 IBD の最新の治療と腸内細菌イノベーション』, 金井隆典, 日本消化器病学会関東支部 第 28 回教育講演会, 2016, 国内
23. 『腸内細菌が教える栄養学』, 金井隆典, 第 15 回埼玉病院医療連携施設懇談会, 2016, 国内
24. 『「腸内フローラと炎症性腸疾患」』, 金井隆典, 第 13 回春日部消化器病懇話会, 2016, 国内

(4) 特許出願

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) 革新的先端研究開発支援事業
(英語) Advanced Research and Development Programs for Medical Innovation

研究開発課題名：(日本語) 腸内細菌-上皮細胞相互作用から読み解く疾患発症メカニズムの解明
(英語) Understanding disease mechanisms to understand interaction between microbiota and intestinal epithelium

研究開発担当者 (日本語) 学校法人慶應義塾 慶應義塾大学 教授 金井 隆典
所属 役職 氏名：(英語) Keio University・Professor・Takanori Kanai

実施期間：平成 28 年 10 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) オルガノイドとの共培養系を用いた腸内細菌と上皮細胞との相互作用の分子メカニズムの解明

開発課題名：(英語) Analysis of interaction between microbiota and host epithelium using coculture system of oragnoid

研究開発分担者 (日本語) 学校法人慶應義塾 慶應義塾大学 特任助教 佐々木 伸雄
所属 役職 氏名：(英語) Keio University・Assistant Professor・Nobuo Sasaki

II. 成果の概要（総括研究報告）

研究開発代表者： 慶應義塾大学・医学部内科学（消化器）教室・金井隆典
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 2 件、国際誌 2 件）

1. Blokzijl F, de Ligt J, Jager M, Sasselli V, Roerink S, **Sasaki N**, Huch M, Boymans S, Kuijk E, Prins P, Nijman IJ, Martincorena I, Mokry M, Wiegerinck CL, Middendorp S, Sato T, Schwank G, Nieuwenhuis EE, Verstegen MM, van der Laan LJ, de Jonge J, IJzermans JN, 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, 538(7624):260-264.
2. **Sasaki N**, Sachs N, Wiebrands K, Ellenbroek SI, Fumagalli A, Lyubimova A, Begthel H, van den Born M, van Es JH, Karthaus WR, Li VS, López-Iglesias C, Peters PJ, van Rheenen J, van Oudenaarden A, Clevers H. Reg4+deep crypt secretory cells function as epithelial niche for Lgr5+stem cells in colon. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2016, 113(37):E5399-407.
3. **佐々木 伸雄**. 大腸幹細胞特異的ニッチェによる粘膜上皮の恒常性維持機構. 臨床免疫・アレルギー科. 2016, 66(4):407-412
4. **佐々木 伸雄**, 佐藤 俊朗. 腸管上皮オルガノイド-幹細胞制御機構の理解と腸管上皮オルガノイド培養法. 実験医学. 2016, 34(17):90-96.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. The functional of Notch signaling in intestinal stem cells について, 口頭 (英語), 佐々木 伸雄, The 9th Notch meeting, 2016/10/5, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. オルガノイド培養法を用いた腸内細菌と宿主の相互作用の研究 について, **佐々木 伸雄**, 生活習慣病予防のための機能性食品開発に関する研究会, 2016/11/25, 国内

(4) 特許出願

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) 革新的先端研究開発支援事業
(英語) Advanced Research and Development Programs for Medical Innovation

研究開発課題名： (日本語) 腸内細菌-上皮細胞相互作用から読み解く疾患発症メカニズムの解明
(英語) Understanding of disease mechanisms to understand interaction between microbiota and intestinal epithelium

研究開発担当者 (日本語) 学校法人慶應義塾 慶應義塾大学 教授 金井 隆典
所属 役職 氏名： (英語) Keio University・Professor・Takanori Kanai

実施期間： 平成28年10月 1日 ～ 平成29年 3月 31日

分担研究 (日本語) マウス-ヒト糞便中に含まれる腸内細菌叢のメタゲノム解析
開発課題名： (英語) Metagenomic analysis of gut microbiomes in human and mouse feces

研究開発分担者 (日本語) 学校法人早稲田大学 教授 服部正平
所属 役職 氏名： (英語) Waseda University・Professor・Masahira Hattori

II. 成果の概要 (総括研究報告)

研究開発代表者： 慶應義塾大学・医学部内科学 (消化器) 教室・金井隆典 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 件、国際誌 件)

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

(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