

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 & Development Programs for Medical Innovation

研究開発課題名： (日本語) 腸内微生物叢の宿主共生と宿主相互作用機構の解明
(英語) Analysis on the mechanisms for commensalism and interplay of
intestinal microbiota and the host

研究開発担当者 (日本語) 大阪大学 医学系研究科 教授 竹田潔
所属 役職 氏名： (英語) Kiyoshi Takeda, Osaka University Graduate School of Medicine, Professor

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) 腸内微生物叢の共生メカニズム解析
開発課題名： (英語) Analysis on the mechanisms for mutualisms of intestinal microbiota

研究開発分担者 (日本語) 大阪大学 医学系研究科 教授 竹田潔
所属 役職 氏名： (英語) Kiyoshi Takeda, Osaka University Graduate School of Medicine, Professor

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

本研究開発では、(1) ヒト腸内細菌叢と真菌叢を標的として、腸内微生物叢間の相互作用による宿主共生メカニズムを明らかにし、腸内共生の新たな分子機構を解明すること、(2) 宿主免疫系により排除されるべき腸内微生物叢が、腸管腔内に炎症を惹起することなく定着・共生し、相互作用するメカニズムを明らかにすることを目的として研究を進めている。そして、(1)、(2) の研究開発項目でマウスを用いて明らかにするメカニズムを、ヒトに応用するため、(3) 特に炎症性腸疾患や関節リウマチなどの免疫疾患をモデルとして、疾患群での共生や相互作用の破綻機構を明らかにしようとしている。今年度は、各研究開発で下記のような研究成果を得た。

(1) の研究開発では、竹田潔教授（大阪大学大学院医学系研究科）のグループが、食生活習慣の全く異なる日本人（主なタンパク質源として肉類を摂取）とインド人（主なタンパク質源として穀物類を摂取）の腸内細菌叢を比較解析し、既報のごとく、それぞれバクテロイデス属細菌優位とプレポテラ細菌属優位の全く異なる腸内細菌叢を有していることを見出した。さらに、中村昇太特任准教授（大阪大学微生物病研究所）の開発した真菌叢の網羅的 DNA シークエンス解析手法を用いて、日本人とインド人の腸内真菌叢を比較解析した。その結果、腸内真菌叢も日本人とインド人との間で大きく異なることを見出した。以上の結果は、摂取する食物により腸内細菌叢だけでなく、腸内真菌叢も異なることを示している。現在さらに、摂取食物成分による腸内細菌と腸内真菌の相互作用機構を解析している。

(2) の研究開発では、長谷耕二教授（慶応義塾大学薬学部）のグループが、腸内細菌依存性に産生される代謝物の中で脂溶性代謝物に着目し、制御性 T 細胞の試験管内で誘導を増大させる活性を有する代謝物を分離精製し、強く制御性 T 細胞を誘導する画分を得た。竹田潔教授（大阪大学大学院医学系研究科）のグループも長谷耕二教授（慶応義塾大学薬学部）のグループと共同し、同じように SPF マウスの脂溶性代謝物の中に、腸管上皮細胞に遺伝子発現を誘導する画分を見出しており、現在精製およびその代謝物の同定を進めている。また、竹田潔教授（大阪大学大学院医学系研究科）のグループが、以前に発見していた腸内細菌と腸管上皮層を分け隔て腸管恒常性維持に関わる **Lypd8** の作用機序を解析するため、強く糖鎖付加を受けているヒト **Lypd8** のリコンビナントタンパク質の大量産生系を立ち上げ、マウス **Lypd8** と同様に細菌の運動性を抑制するタンパク質を得た。

(3) の研究開発では、飯島英樹准教授（大阪大学大学院医学系研究科）のグループが、炎症性腸疾患の患者で、腸内細菌叢と腸内真菌叢の比較解析を行うため、倫理委員会の承認を得て、患者および健常ボランティア各 20 名のサンプルを収集した。中村昇太特任准教授（大阪大学微生物病研究所）により解析を行っていく予定である。また、炎症性腸疾患と関節リウマチ患者で病態に関わる腸内細菌依存性代謝物を同定するため、倫理委員会の承認を得て、患者と健常ボランティアの糞便と血清サンプルの採取を開始した。関節リウマチの病態に関わる代謝産物については、長谷耕二教授（慶応義塾大学薬学部）のグループが、マウス関節炎モデルを用いて解析を開始しており、ある代謝産物を関節炎モデルマウスに投与すると、優位に関節炎が抑制されることを見出した。現在、上述の患者糞便や血清でこの代謝産物の濃度変化を測定している。

以上、3 グループが共同し、腸内微生物叢の宿主共生、相互作用に関する研究を進めた。

In this research project, we are analyzing the mechanisms for commensalism and interplay of intestinal microbiota and the host by organizing three groups. (1) In the first group, we will reveal the mechanism for commensalism by analyzing interplay between intestinal microorganisms, particularly focusing on intestinal bacteria and fungi. (2) In the second group, we will analyze the mechanisms by which intestinal microorganisms, which should be eliminated by the host immunity, are able to colonize in the intestine without induction of inflammation, and thereby provide beneficial effects on the host. (3) In the third group, we will apply achievements made by mouse studies to human disorders. In particular, we will reveal the mechanisms by which the commensalism and interplay of intestinal microorganisms and the host are disorganized in human disorders, such as inflammatory bowel diseases (IBD) and rheumatoid arthritis (RA). This year, we accomplished the following results.

(1) A group of Prof. Kiyoshi Takeda (Osaka University, Graduate School of Medicine) analyzed composition of fecal bacteria of Indian population and Japanese population, in which dietary habits are different (Grains and meats are major protein sources of Indian and Japanese, respectively). The group showed that Indian population and Japanese population possess different composition of intestinal bacteria. *Prevotella* genus was enriched in Indian fecal microbiota, whereas *Bacteroides* genus was enriched in Japanese population. The group further compared composition of intestinal fungi, using a novel comprehensive fungal DNA sequencing technique, which Associate Prof. Shota Nakamura (Osaka University, Research Institute for Microbial Diseases) has recently established. As a result, composition of intestinal fungi was found to be markedly different between Indian population and Japanese population. These findings indicate that different dietary habits induced distinct composition of intestinal fungi as well as bacteria.

(2) A group of Prof. Koji Hase (Keio University, Faculty of Pharmacy) focused on lipophilic metabolites produced by intestinal microbiota and tried to identify a molecule that enhances induction of regulatory T cells in vitro. The group obtained a purified fraction that potently induced Treg cells. Under collaboration with Prof. Hase, a group of Prof. Kiyoshi Takeda also purified a lipophilic fraction that markedly induced gene expression of intestinal epithelial cells. In order to analyze the functional mechanisms of Lypd8, which is responsible for bacterial colonization in the colon without inducing inflammation, a group of Prof. Kiyoshi Takeda established a system, in which highly glycosylated human Lypd8 proteins are produced, and showed that human Lypd8 strongly suppressed motile activity of flagellated bacteria.

(3) A group of Associate Prof. Hideki Iijima (Osaka University, Graduate School of Medicine) obtained fecal samples of 20 IBD patients and 20 healthy volunteers to analyze composition of fecal bacteria and fungi. The group also started to collect fecal and serum samples of IBD and RA patients, in order to analyze metabolomics changes in these patients. With regard to intestinal bacteria-related metabolites, a group of Prof. Koji Hase showed that a particular intestinal bacteria-dependent metabolite was able to suppress a mouse model of arthritis.

Thus, three groups collaboratively obtained results that will lead to elucidation of the mechanisms for the commensalism and interplay of intestinal microorganisms and the host.

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 11件)

1. Furuta Y, Tsai SH, Kinoshita M, Fujimoto K, Okumura R, Umemoto E, Kurashima Y, Kiyono H, Kayama H and Takeda K: E-NPP3 controls plasmacytoid dendritic cell numbers in the small intestine. *PLOS ONE* 12, e0172509 (2017).
2. Motooka D, Fujimoto K, Tanaka R, Yaguchi T, Gotoh K, Maeda Y, Furuta Y, Kurakawa T, Goto N, Yasunaga T, Narazaki M, Kumanogoh A, Horii T, Iida T, Takeda K, and Nakamura S.: Fungal ITS1 deep-sequencing strategies to reconstruct the composition of a 26-species community and evaluation of the gut mycobiota of healthy Japanese individuals. *Front. Microbiol.* In press
3. Okumura R and Takeda K: Roles of intestinal epithelial cells in the maintenance of gut homeostasis. *Exp. Mol. Med.* In press
4. Yokota M, Tamachi T, Yokoyama Y, Maezawa Y, Takatori H, Suto A, Suzuki K, Hirose K, Takeda K, and Nakajima H: IκBNS induces Muc5ac expression in epithelial cells and causes airway hyper-responsiveness in murine asthma models. *Allergy* in press
5. Kitada S, Kayama H, Okuzaki D, Koga R, Kobayashi M, Arima Y, Kumanogoh A, Murakami M, Ikawa M and Takeda K: BATF2 inhibits immunopathological Th17 responses by suppressing *Il23a* expression during *Trypanosoma cruzi* infection. *J. Exp. Med.* In press
6. Barman S, Kayama H, Okuzaki D, Ogino T, Osawa H, Matsuno H, Mizushima T, Mori M, Nishimura J and Takeda K: Identification of a human intestinal myeloid cell subset that regulates the gut homeostasis. *Int. Immunol.* 28, 533-545 (2016).
7. Okumura, R. and Takeda, K.: Maintenance of gut homeostasis by the mucosal immune system. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 92, 423-435 (2016).
8. Fujimoto K, Kinoshita M, Tamura A, Tanaka H, Okuzaki D, Shimada Y, Kayama H, Okumura R, Furuta Y, Narazaki M, Hatakeyama S, Ikawa M, Tsuchiya K, Watanabe M, Kumanogoh A, Tsukita S, and Takeda K: Regulation of intestinal homeostasis by the ulcerative colitis-associated gene RNF186. *Mucosal Immunol.* 10, 446-445 (2017).
9. Maeda Y, Kurakawa T, Umemoto E, Motooka D, Ito Y, Gotoh K, Hirota K, Matsushita M, Furuta Y, Narazaki M, Sakaguchi N, Kayama H, Nakamura S, Iida T, Saeki Y, Kumanogoh A, Sakaguchi S, and Takeda K: Dysbiosis contributes to arthritis development via activation of autoreactive T cells in the intestine. *Arthritis Rheum.* 68, 2646-2661 (2016).
10. Bag S, Saha B, Mehta O, Anbumani D, Kumar N, Dayal M, Pant A, Kumar P, Saxena S, Allin KH, Hansen T, Arumugam M, Vestergaard H, Pedersen O, Pereira V, Abraham P, Tripathi R, Wadhwa N, Bhatnagar S, Prakash VG, Radha V, Anjana RM, Mohan V, Takeda K, Kurakawa T, Nair GB, Das B.: An improved method for high quality metagenomics DNA extraction from human and environmental samples. *Sci. Rep.* 6, 26775 (2016).
11. Tsai, SH. and Takeda, K.: Regulation of allergic inflammation by the ectoenzyme E-NPP3 (CD203c) on basophils and mast cells. *Semin. Immunopathol.* 38, 571-579 (2016).

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 腸管炎症抑制における膜型 ATP 分解酵素の役割、口頭、香山尚子、竹田潔、2017 年度日本農芸化学会、2017 年 3 月 18-20 日、京都
2. 腸管恒常性維持機構の解析、口頭、竹田潔、東京大学医科学研究所共同利用・共同研究拠点平成 28 年度成果報告会、2017 年 3 月 16 日、東京
3. 腸管恒常性維持機構の解析：炎症性腸疾患の病因解明を目指して、口頭、竹田潔、第 3 回病因研究会別府シンポジウム、2017 年 3 月 4 日、大分
4. Regulation of intestinal homeostasis by a colonic epithelial molecule, *Lypd8*、口頭、Kiyoshi Takeda, Microbiome R&D and business collaboration forum, Mar 1-2, 2017, Hong Kong (国外)
5. 腸内細菌叢と腸管炎症制御、口頭、竹田潔、第 28 回日本臨床微生物学会総会・学術集会、2017 年 1 月 20-22 日、長崎
6. 腸管上皮細胞による腸管恒常性維持機構、口頭、奥村龍、竹田潔、大阪大学未来戦略機構第六部門（創薬基盤科学研究部門）シンポジウム、2017 年 1 月 20 日、大阪
7. CD163^{high} CD160^{high} cells regulate human intestinal homeostasis through suppression of CD4⁺ T cell proliferation. ポスター、香山尚子、Soumik Barman、竹田潔、第 45 回日本免疫学会学術集会、2016 年 12 月 5-7 日、沖縄
8. *Lypd8* plays an important role in the protection against enteric bacterial infection. 口頭、奥村龍、竹田潔、第 45 回日本免疫学会学術集会、2016 年 12 月 5-7 日、沖縄
9. 腸管炎症の制御機構の解析、口頭、竹田潔、生化学若い研究者の会、2017 年 1 月 15 日、大阪
10. Regulation of intestinal homeostasis by epithelial barriers. 口頭、竹田潔、International Symposium on Advanced Immunology. Nov. 1-2, 2016, 大阪
11. ATP 依存性の免疫応答の制御機構の解析、口頭、竹田潔、第 20 回 Japan Purine Club ミーティング、2016 年 10 月 26-27 日、東京
12. Altered composition of microbiota contributes to arthritis development. 口頭、Kiyoshi Takeda, The 1st International Symposium of Center for Integrative Rheumatoid Transcriptomics and Dynamics. Sep 30, 2016, Seoul, Korea (国外)
13. Segregation of intestinal bacteria and epithelia by *Lypd8*. 口頭、Kiyoshi Takeda, The 15th Awaji International Forum on Infection and Immunity, Sep 6-9, 2016, 兵庫
14. Dietary iron and transcription factor Spi-C regulate gut homeostasis through maintenance of CX₃CR1^{high} CD11b⁺ CD11c⁺ cells. Poster, Hisako Kayama, Kiyoshi Takeda, International Congress of Immunology, 21-26 August 2016, Melbourne, Australia
15. *Lypd8* maintains gut homeostasis by segregating flagellated bacteria and colonic epithelia. Poster, Ryu Okumura, Kiyoshi Takeda, International Congress of Immunology, 21-26 August 2016, Melbourne, Australia
16. 腸管上皮バリアからみた腸管恒常性維持機構、口頭、竹田潔、第 53 回日本消化器免疫学会総会、2016 年 7 月 14-15 日、大阪
17. Regulation of intestinal homeostasis through segregation of microbiota and epithelia. 口頭、Kiyoshi Takeda, The 4th Annual Meeting of Asian Organization for Chron's & Colitis, July 8-9, 2016, 京都

18. 腸管腔内アデノシン3リン酸(ATP)による免疫応答とその制御、口頭、竹田潔、Shih-Han Tsai、第27回日本生体防御学会学術集会、2016年7月7-9日、福岡
19. 腸管炎症の制御機構、口頭、竹田潔、第37回日本炎症・再生医学会、2016年6月17日、京都
20. 腸管免疫、口頭、竹田潔、第61回日本透析医学会学術集会総会、2016年6月12日、大阪
21. 腸内細菌叢と疾患のABC、口頭、竹田潔、第60回日本リウマチ学会総会学術集会、2016年4月22日、横浜

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 微生物は悪者ばかりじゃないー健康に寄与する微生物たちー、竹田潔、神戸市民健康大学講座、2016年12月1日、神戸

(4) 特許出願

無

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 & Development Programs for Medical Innovation

研究開発課題名： (日本語) 腸内微生物叢の宿主共生と宿主相互作用機構の解明
(英語) Analysis on the mechanisms for commensalism and interplay of
intestinal microbiota and the host

研究開発担当者 (日本語)
所属 役職 氏名： (英語)

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) 腸内微生物叢の宿主相互作用機構の解明
開発課題名： (英語) Elucidation of the mechanism for immunomodulation by intestinal
microbiota

研究開発分担者 (日本語) 慶應義塾大学 薬学部 教授 長谷耕二
所属 役職 氏名： (英語) Koji Hase, Keio University, Faculty of Pharmacy, Professor

II. 成果の概要 (総括研究報告)

研究開発分担者による報告の場合

研究開発代表者： 国立大学法人大阪大学・医学系研究科・竹田潔 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 5 件)

1. Yang JY, Lee YS, Kim Y, Lee SH, Ryu S, Fukuda S, Hase K, Yang CS, Lim HS, Kim MS, Kim HM, Ahn SH, Kwon BE, Ko HJ, Kweon MN. Gut commensal *Bacteroides acidifaciens* prevents obesity and improves insulin sensitivity in mice. *Mucosal Immunol.* 10: 104-116, 2017.
2. Ohashi W, Kimura S, Iwanaga T, Furusawa Y, Irié T, Izumi H, Watanabe T, Hijikata A, Hara T, Ohara O, Koseki H, Sato T, Robine S, Mori H, Hattori Y, Watarai H, Mishima K, Ohno H, Hase K, Fukuda T. Zinc Transporter SLC39A7/ZIP7 Promotes Intestinal Epithelial Self-Renewal by Resolving ER Stress. *PLoS Genet.* 12: e1006349, 2016.
3. Kimura S, Yamashita M, Yamakami-Kimura M, Sato Y, Yamagata A, Kobashigawa Y, Inagaki F, Amada T, Hase K, Iwanaga T, Ohno H, Fukai S. Distinct Roles for the N- and C-terminal Regions of M-Sec in Plasma Membrane Deformation during Tunneling Nanotube Formation. *Sci Rep.* 6:33548, 2016.
4. Nagai M, Obata Y, Takahashi D, Hase K. Fine-tuning of the mucosal barrier and metabolic systems using the diet-microbial metabolite axis. *Int Immunopharmacol.* 37:79-86, 2016.
5. Yamada T, Takahashi D, Hase K. The diet-microbiota-metabolite axis regulates the host physiology. *J Biochem.* 160: 1-10, 2016.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 腸内細菌定着による免疫エピゲノム修飾変化の誘導, 口頭, 長谷耕二, 大阪大学蛋白質研究所セミナー「生命システムを支配するエピジェネティクス」, 2016/12/22, 国内
2. We are not alone 腸内共生と免疫・代謝制御, 口頭, 長谷耕二, 第 28 回分子糖尿病学会, 2016/12/3, 国内
3. Microbiota-derived metabolites regulate mucosa immunity and barrier, 口頭, Koji Hase, The 45th Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology. 2016/12/6, 国内
4. マイクロバイオータ由来の代謝物による免疫バリア制御, 口頭, 長谷耕二, 第 39 回日本分子生物学会, 2016/12/1, 国内
5. We are not alone 腸内共生と免疫, 口頭, 長谷耕二, 北海道大学獣医学術交流基金群講演会, 2016/11/16, 国内
6. 焙焼カゼイン添加プレバイオティクス飼料が短鎖脂肪酸産生に与える影響の解析, 口頭, 鐘水千秋, 中村篤央, 森田達也, 長谷耕二, 日本食食物繊維学会 第 21 回学術集会, 2016/11/28, 国内
7. Microbial metabolites facilitate IgA response in the colon, 口頭, Koji Hase, 10th European Mucosal Immunology Group Meeting (EMIG2016), 2016/10/19, 海外

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 腸内環境から考える免疫・代謝異常, 長谷耕二, 第 37 回日本肥満学会 教育講演, 2016/10, 国内

(4) 特許出願

無

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) 腸内微生物叢の宿主共生と宿主相互作用機構の解明
(英語) Analysis on the mechanisms for commensalism and interplay of intestinal microbiota and the host

研究開発担当者 (日本語) 大阪大学 医学系研究科 教授 竹田潔
所属 役職 氏名： (英語) Kiyoshi Takeda, Osaka University Graduate School of Medicine, Professor

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) 腸内微生物叢の異常によるヒト疾患解析
開発課題名： (英語) Analysis of intestinal microflora in human diseases

研究開発分担者 (日本語) 大阪大学 医学系研究科 准教授 飯島 英樹
所属 役職 氏名： (英語) Hideki Iijima, Osaka University Graduate School of Medicine, Associate Professor,

II. 成果の概要 (総括研究報告)

研究開発代表者： 大阪大学 医学系研究科 教授 竹田潔 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 9 件）

1. Shinzaki S, Matsuoka K, Iijima H, Mizuno S, Serada S, Fujimoto M, Arai N, Koyama N, Morii E, Watanabe M, Hibi T, Kanai T, Takehara T, Naka T. Leucine-rich Alpha-2 Glycoprotein is a Serum Biomarker of Mucosal Healing in Ulcerative Colitis. *Journal of Crohn's and Colitis* 2017;11:84-91. DOI 10.1093/ecco-jcc/jjw132
2. Kawai S, Iijima H, Shinzaki S, Hiyama S, Yamaguchi T, Araki M, Iwatani S, Shiraishi E, Mukai A, Inoue T, Hayashi Y, Tsujii M, Motooka D, Nakamura S, Iida T, Takehara T. Indigo Naturalis ameliorates murine dextran sodium sulfate-induced colitis via aryl hydrocarbon receptor activation. *J Gastroenterol* in press DOI 2017.10.1007/s00535-016-1292-z
3. Araki M, Shinzaki S, Yamada T, Arimitsu S, Komori M, Shibukawa N, Mukai A, Nakajima S, Kinoshita K, Kitamura S, Murayama Y, Ogawa H, Yasunaga Y, Oshita M, Fukui H, Masuda E, Tsujii M, Hiyama S, Inoue T, Iijima H, Takehara T. Age at onset is associated with the seasonal pattern of onset and exacerbation in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol* in press DOI 2017.10.1007/s00535-017-1313-6
4. Shiraishi E, Iijima H, Shinzaki S, Nakajima S, Inoue T, Hiyama S, Kawai S, Araki M, Yamaguchi T, Hayashi Y, Fujii H, Nishida T, Tsujii M, Takehara T. Vitamin K deficiency leads to exacerbation of murine dextran sulfate sodium-induced colitis. *J Gastroenterol* 2016;51:346-56. DOI 10.1007/s00535-015-1112-x
5. Shinzaki S, Ishii M, Fujii H, Iijima H, Wakamatsu K, Kawai S, Shiraishi E, Hiyama S, Inoue T, Hayashi Y, Kuwahara R, Takamatsu S, Kamada Y, Morii E, Tsujii M, Takehara T, Miyoshi E. N-Acetylglucosaminyltransferase V exacerbates murine colitis with macrophage dysfunction and enhances colitic tumorigenesis. *J Gastroenterol* 2016;51:357-69. DOI 10.1007/s00535-015-1119-3
6. Okumura R, Kurakawa T, Nakano T, Kayama H, Kinoshita M, Motooka D, Gotoh K, Kimura T, Kamiyama N, Kusu T, Ueda Y, Wu H, Iijima H, Barman S, Osawa H, Matsuno H, Nishimura J, Ohba Y, Nakamura S, Iida T, Yamamoto M, Umemoto E, Sano K, Takeda K. Lypd8 promotes the segregation of flagellated microbiota and colonic epithelia. *Nature* 2016;532:117-21. DOI 10.1038/nature17406
7. Hiyama S, Iijima H, Kawai S, Mukai A, Shiraishi E, Iwatani S, Yamaguchi T, Araki M, Hayashi Y, Shinzaki S, Mizushima T, Tsujii M, Takehara T. Narrow-band imaging with magnifying endoscopy for Peyer's patches is useful in predicting the recurrence of remissive patients with ulcerative colitis. *Intest Res* 2016;14:314-321. DOI 10.5217/ir.2016.14.4.314.
8. Hayashi Y, Tsujii M, Kodama T, Akasaka T, Kondo J, Hikita H, Inoue T, Tsujii Y, Maekawa A, Yoshii S, Shinzaki S, Watabe K, Tomita Y, Inoue M, Tatsumi T, Iijima H, Takehara T. p53 functional deficiency in human colon cancer cells promotes fibroblast-mediated angiogenesis and tumor growth. *Carcinogenesis* 2016;37:972-84. DOI 10.1093/carcin/bgw085
9. Fujii H, Shinzaki S, Iijima H, Wakamatsu K, Iwamoto C, Sobajima T, Kuwahara R, Hiyama S, Hayashi Y, Takamatsu S, Uozumi N, Kamada Y, Tsujii M, Taniguchi N, Takehara T, Miyoshi E. Core Fucosylation on T Cells, Required for Activation of T-Cell Receptor Signaling and Induction of Colitis in Mice, Is

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Concentrations of anti-TNF agents in non-inflamed intestinal tissue are associated with the long-term outcome of patients with Crohn's Disease. ポスター Yoshihara T, Shinzaki S, Iwatani S, Yamaguchi T, Araki M, Kawai S, Hiyama S, Inoue T, Hayashi Y, Watabe K, Iijima H, Takehara T. 12th Congress of ECCO - Inflammatory Bowel Diseases, Barcelona, Spain, February 15-18, 2017, 国外.
2. Tissue drug concentration of anti-TNF biologic agents is associated with long-term outcome of patients with Crohn's disease. ポスター Yoshihara T, Shinzaki S, Iwatani S, Yamaguchi T, Araki M, Kawai S, Hiyama S, Inoue T, Hayashi Y, Watabe K, Iijima H, Takehara T. The 4th Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's and colitis, Kyoto, Japan, 2016/7/9, 国内.
3. Deficiency of CCR7 Exacerbates Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug-Induced Enteropathy in Mice. ポスター Yamaguchi T, Iijima H, Hiyama S, Araki M, Kawai S, Iwatani S, Hayashi Y, Shinzaki S, Takehara T. DDW, San Diego, USA, May 24, 2016, 国外.
4. Leucine-rich alpha-2 glycoprotein is a serum biomarker of mucosal healing in ulcerative colitis. 口演 Shinzaki S, Matsuoka K, Iijima H, Mizuno S, Serada S, Watanabe M, Hibi T, Kanai T, Takehara T, Naka T. Asia Pacific Digestive Week (APDW), Kobe, Japan, 2016/11/2, 国内.
5. Dynamic regulation of T cell receptors via core fucosylation is a novel mechanism involved in the onset of inflammatory bowel disease. ポスター Shinzaki S, Fujii H, Iijima H, Hiyama S, Hayashi Y, Takamatsu S, Kamada Y, Tsujii M, Takehara T, Miyoshi E. The 4th Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's and colitis, Kyoto, Japan, 2016/7/9, 国内.
6. The protective role of Indigo Naturalis and indigo for murine dextran sodium sulfate-induced colitis depends on aryl hydrocarbon receptor. ポスター Kawai S, Iijima H, Shinzaki S, Iwatani S, Yamaguchi T, Araki M, Hiyama S, Hayashi Y, Tsujii M, Takehara T. APDW, Kobe, Japan, 2016/11/3, 国内.
7. Indigo Naturalis and Indigo Ameliorate Murine Dextran Sodium Sulfate-Induced Colitis Through the Activation of Aryl Hydrocarbon Receptor. ポスター Kawai S, Iijima H, Shinzaki S, Iwatani S, Yamaguchi T, Araki M, Hiyama S, Hayashi Y, Tsujii M, Takehara T. DDW, May 24, 2016, 国外.
8. Oral administration of Indigo naturalis ameliorates murine dextran sodium salt sulfate-induced-colitis through the activation of aryl hydrocarbon receptor. ポスター Kawai S, Iijima H, Shinzaki S, Iwatani S, Yamaguchi T, Araki M, Hiyama S, Hayashi Y, Tsujii M, Takehara T. The 4th Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's and colitis, Kyoto, Japan, 2016/7/9, 国内.
9. Extraintestinal manifestations associated with IBD: what shall we manage?, 口演 Iijima H. The 4th Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's and colitis, Kyoto, Japan, 2016/7/8, 国内
10. 潰瘍性大腸炎患者におけるパイエル板拡大観察の臨床的有用性, 口演, 日山智史, 飯島英樹, 新崎信一郎, 竹原徹郎. 日本消化器病学会 第105回例会, 大阪国際交流センター, 2016/9/17, 国内.

11. 青黛 (indigo naturalis) による腸炎改善効果およびその機序についての検討. 口演. 川井 翔一郎, 飯島英樹, 竹原徹郎. 第 102 回日本消化器病学会総会, 東京 京王プラザ, 2016/4/23, 国内.
12. 炎症性腸疾患における新規バイオマーカーLeucine-rich alpha-2 glycoprotein (LRG) の開発. 口演 新崎信一郎, 飯島英樹, 竹原徹郎. 第102回日本消化器病学会総会, 東京 京王プラザ, 2016/4/23, 国内.
13. マウスの NSAID 起因性小腸粘膜傷害におけるケモカインレセプターCCR7の役割. 口演 山口利朗, 飯島英樹, 日山智史, 良原丈夫, 岩谷修子, 荒木学, 川井翔一郎, 林義人, 新崎信一郎, 竹原徹郎. 消化器免疫学会, 大阪, 2016/7/15, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

なし

(4) 特許出願

なし