

先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム) 実績報告書

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名	成体肝・脾特異的幹細胞機能維持機構の解明とその破綻による疾患モデルの開発
研究機関・ 部局・職名	京都大学・iPS細胞研究所・教授
氏名	川口義弥

1. 研究実施期間 平成23年2月10日～平成26年3月31日

2. 収支の状況

(単位:円)

	交付決定額	交付を受けた額	利息等収入額	収入額合計	執行額	未執行額	既返還額
直接経費	122,000,000	122,000,000	0	122,000,000	122,000,000	0	0
間接経費	36,600,000	36,600,000	0	36,600,000	36,600,000	0	0
合計	158,600,000	158,600,000	0	158,600,000	158,600,000	0	0

3. 執行額内訳

(単位:円)

費目	平成22年度	平成23年度	平成24年度	平成25年度	合計
物品費	1,940,483	63,894,550	14,422,014	18,114,215	98,371,262
旅費	0	106,420	139,780	42,920	289,120
謝金・人件費等	0	3,140,728	3,293,208	3,290,273	9,724,209
その他	395,040	5,053,669	5,233,833	2,932,867	13,615,409
直接経費計	2,335,523	72,195,367	23,088,835	24,380,275	122,000,000
間接経費計	0	1,034,138	9,272,705	26,293,157	36,600,000
合計	2,335,523	73,229,505	32,361,540	50,673,432	158,600,000

4. 主な購入物品(1品又は1組若しくは1式の価格が50万円以上のもの)

物品名	仕様・型・性能等	数量	単価 (単位:円)	金額 (単位:円)	納入 年月日	設置研究機関名
サーマルサイクラー	米国ライフテクノロジー社 Applied Biosystems veriti 96well	1	831,600	831,600	2011/3/14	京都大学
研究用保冷库	三洋電機株式会社製 研究用保冷库 MPR-721	1	596,400	596,400	2011/9/14	京都大学
超低温槽	米国サーモフィッシャーサイエンティフィック社製 レボ超低温槽 (Bタイプ) ULT-1186-3SI	1	1,275,750	1,275,750	2011/9/20	京都大学
多本架冷却遠心機	トミー工業株式会社製 多本架冷却遠心機 AX-310	1	1,187,917	1,187,917	2011/9/28	京都大学
微量高速冷却遠心機	トミー工業株式会社製 微量高速冷却遠心機 MX-305	2	1,079,925	2,159,850	2011/9/28	京都大学
オートクレーブ	トミー工業株式会社製 オートクレーブ LSX-500	1	580,125	580,125	2011/9/28	京都大学
リサーチ用高性能凍結マイクローム	独国ライカバイオンシステムズ・ヌスロフ社製 リサーチ用高性能凍結マイクローム CM305 OSIV	1	6,408,150	6,408,150	2011/9/29	京都大学
HERAcell CO2インキュベーター	サーモフィッシャーサイエンティフィック社製 HERAcell CO2インキュベーター 150i 51026633	4	937,125	3,748,500	2011/10/11	京都大学
クリーンベンチ(片面型)	昭和科学株式会社製 クリーンベンチ(片面型) S-1301PRVU	3	781,515	2,344,545	2011/10/13	京都大学
ステリサイクルCO2インキュベーター	米国サーモフィッシャーサイエンティフィック社製 ステリサイクルCO2インキュベーター 370A	4	847,875	3,391,500	2011/10/27	京都大学

様式20

凍結保存容器	米国テラーワートン社製 凍結保存容器LS6000	1	693,000	693,000	2011/10/31	京都大学
バイオハザード対策用キャビネット	三洋電機株式会社製 バイオハザード対策用キャビネット(MHE-132AJ)	1	1,411,200	1,411,200	2011/11/7	京都大学
ステリサイクルCO2インキュベーター	米国サーモフィッシャーサイエンティフィック社製 ステリサイクルCO2インキュベーター 370A	2	847,875	1,695,750	2011/11/10	京都大学
超低温槽	米国サーモフィッシャーサイエンティフィック社製 レブコ -86℃超低温槽(縦型) UXF300	1	1,410,150	1,410,150	2012/1/19	京都大学
倒立型ルーチン顕微鏡位相差セット	オリンパス株式会社製 倒立型ルーチン顕微鏡位相差セット ティルテンング双眼仕様(プリセント) CKX41/CKX-TBI	1	620,392	620,392	2012/2/24	京都大学
超低温槽	米国サーモフィッシャーサイエンティフィック社製 レブコ-86℃超低温槽(縦型) UXF300	1	1,410,150	1,410,150	2012/3/1	京都大学
液体窒素凍結保存容器	テラーワートン 液体窒素凍結保存容器LS-6000	1	588,000	588,000	2012/3/8	京都大学
顕微鏡	オリンパス株式会社製 倒立型ルーチン顕微鏡 CKX41N-FL/PHP	1	1,288,980	1,288,980	2013/2/15	京都大学
顕微鏡用デジタルカメラ	株式会社 ニコン社製 顕微鏡用デジタルカメラ Digital Sight DS-Filo-L3標準セット	1	810,600	810,600	2013/2/15	京都大学
ActivinA	Human/Mouse/Rat, Recombinant	1	561,750	561,750	2013/7/25	京都大学
米国サーモフィッシャーサイエンティフィック社製 CO2インキュベーター	HERAcell CO2インキュベーター 150i ステンレスチャンバー	1	1,383,375	1,383,375	2013/10/3	京都大学

5. 研究成果の概要

「病気がなぜ起こるか？」を知るためには、「臓器がどのように維持されているのか？」の理解が不可欠である。我々は、マウスを用いた実験で、臓器内で枝分かれた膵管構造に膵臓の幹細胞が存在し、幹細胞のNotchシグナルとSox9転写因子の量が新たな細胞を供給する仕組みを調整していることを示した。また、皮膚幹細胞を対象に発がん変異をひき出す方法で、ヒトOrganoid Nevusに酷似した皮膚腫瘍マウスモデルを作製した。この病気の病態はこれまで不明であったが、我々の解析から、最初に発癌変異を起こした細胞がHedgehogシグナルを介して周囲の皮脂腺や表皮前駆細胞に働きかけ、腫瘍に進展してゆく事が分かった。このような成体細胞の可塑性の理解は、将来の再生医療や癌治療に役立つ。

課題番号	LS063
------	-------

先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム) 研究成果報告書

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名 (下段英語表記)	成体肝・膵特異的幹細胞機能維持機構の解明とその破綻による疾患モデルの開発
	Maintenance of stem cell function in adult liver/pancreas and creation of mouse disease models
研究機関・部局・ 職名 (下段英語表記)	京都大学・iPS 細胞研究所・教授
	Kyoto University, Center for iPS Cell Research and Application, Professor
氏名 (下段英語表記)	川口義弥
	Yoshiya Kawaguchi

研究成果の概要

(和文):

「病気がなぜ起こるか？」を知るためには、「臓器がどのように維持されているのか？」の理解が不可欠である。我々は、マウス膵臓内で枝分かれした膵管構造に幹細胞が存在し、Notch シグナルと Sox9 転写因子の量が新たな細胞を供給する仕組みを調整していることを示した。また、皮膚幹細胞を対象に発がん変異をひき起す方法で、ヒト Organoid Nevus に酷似した皮膚腫瘍マウスモデルを作製した。この病気の病態はこれまで不明であったが、最初に発癌変異を起こした細胞が Hedgehog シグナルを介して周囲の細胞に働きかけ、腫瘍が進展してゆく事が分かった。このような成体細胞の可塑性の理解は、将来の再生医療や癌治療に役立つ。

(英文):

To understand the pathogenesis of diseases, it is pivotal to understand the mechanism maintaining organ homeostasis. We showed that pancreatic acinar stem/precursor cells exist in the adult murine ductal tree and that Notch signal and the dosage of Sox9 regulate the efficiency of new acinar cell supply. In addition, we showed that induction of oncogenic signals in skin stem

cells results in skin tumor that mimics human organoid nevus. The detailed pathology of this tumor has remained unknown but we found that tumor progression was mediated through Hedgehog signaling that originated from the initiating cells and affected to the surrounding cells. Our findings on the plasticity of adult cells will shed light on exploring the future therapies including regenerative therapy and cancer treatment.

1. 執行金額 158,600,000 円
(うち、直接経費 122,000,000 円、間接経費 36,600,000 円)

2. 研究実施期間 平成23年2月10日～平成26年3月31日

3. 研究目的

我々はマウス成体肝臓・膵外分泌組織・腸は、胆管-膵管-Vater 乳頭上皮を経て腸管 Crypt に至る連続した樹状構造を呈する Sox9 陽性領域から持続した細胞供給を受けている事を示した。本研究では、(1)肝臓・膵臓の幹細胞が幹細胞としての働きを果たすのに必要な仕組みを明らかにし、同時に肝臓・膵臓・腸における幹細胞間の互換性を検証し、(2)幹細胞に遺伝子異常を起こすことによって癌やメタボリック症候群を含む疾患モデルマウスを作製・解析し、病気のメカニズムの理解を深め、新たな治療法開発に必要な基盤的情報を集積することを目指した。

4. 研究計画・方法

(1)成体肝膵臓器特異的幹細胞の同定と幹細胞機能維持にかかわるシステムの解析
Sox9 陽性領域に存在する成体臓器特異的幹細胞の機能維持にかかわるシステムの解明を目的として、幹細胞機能に関与する候補としての胎生期シグナル (Notch 関連遺伝子や Wnt 関連遺伝子等) を成体 Sox9 陽性細胞で不活化する事、更に成体 Sox9 陽性細胞を幹細胞治療の source として利用できるか否かを問う目的で、異なる臓器由来の Sox9 陽性細胞を FACS ソートし、他臓器へと運命転換する可能性の検証を計画した。

(2) 疾患モデルマウスの開発

研究のもうひとつの狙いは、「疾患を幹細胞異常として見直す」という新たな概念にたって、Sox9 陽性幹細胞をターゲットとして oncogenic Kras, P53 遺伝子を発現させる癌モデル、Prox1 遺伝子を不活化する事によるメタボリック症候群モデルを作成し、その解析を目指した。

5. 研究成果・波及効果

(1) 成体膵管細胞の可塑性制御機構の解明

我々は本研究申請後、Sox9-IRES-CreER ノックインマウスを用いた lineage tracing 実験によって、成体肝・膵外分泌組織・腸は Sox9 陽性前駆細胞からの持続的細胞供給を受けて維持されている事を報告した(Furuyama et al. Nat. Genet. 2012)。ところが、海外の研究グループが行った BAC Sox9-CreER トランスジェニックを用いた lineage tracing では、成体 Sox9 陽性前駆細胞からの膵腺房細胞分化は認められず、肝臓においても Sox9 陽性細胞からの新規肝細胞供給は極めて少ないと報告され、学会での大論争を引き起こす事になった。すなわち、我々の研究の基盤となる現象（樹状構造を呈する Sox9 陽性領域からの持続的細胞供給）そのものの意義が問われる事態となった。しかし、我々はむしろ、この2つの実験結果の違いを説明する事自体が“成体細胞の可塑性とは何か？”を問う事であり、本研究の第一の目的である「肝臓・膵臓の幹細胞が幹細胞としての働きを果たすのに必要な仕組み」を解明する手がかりになると考えた。そこで、当初の研究計画を変更し、Sox9-IRES-CreER ノックインマウスの膵臓維持機構に焦点を絞って解析を深める事とした。極めて興味深い事に、上記2つのマウスは胎生期から出生後ほぼ1週間の間は SOX9 陽性細胞から肝細胞、膵内分泌/外分泌細胞が供給されるという同じ結果を示した。我々は過去の研究で、胎生期膵細胞の分化は Ptf1a などの転写因子発現の ON/OFF だけでなく、転写因子発現量そのものによって制御される事を示している。そこで、まずは Sox9-IRES-CreER ノックインマウスの Sox9 発現量を解析したところ、新生児期には Sox9 発現量はワイルドタイプと同じであるが、成体になると低下している事が分かった。そこで、成体 Sox9-IRES-CreER ノックインマウスの Sox9 発現細胞特異的に Notch シグナルを改変する実験を行った。Notch-IC 強制発現で Notch シグナルを強めると腺房細胞への分化が抑制され、逆に Hes1 ノックアウトで Notch シグナルを弱めると腺房細胞への分化が促進された。興味深い事に、Notch-IC 強制発現によって Sox9 発現量も増加した。以上の結果から、成体膵管細胞は Sox9 発現量と Notch シグナルの強さによって可塑性が制御される事が分かった。また、1年間をかけた長期フォローアップの結果、Hes1 を不活化しても膵管細胞からの腺房細胞供給能力は維持される事が分かった。我々の研究成果は成体臓器維持機構や成体幹細胞研究領域に留まらず、がん研究に波及効果を及ぼしつつある。すなわち、これまで膵癌は膵管細胞から発生するものと考えられて来たが、我々の研究結果を含め（下記参照）、他者の報告からも、腺房細胞が metaplasia によって膵管細胞様の形質を獲得すること (ADM) が膵癌形成の初期像であることが、複数のマウスモデルで証明されつつある。その際に、Sox9 発現量や Notch は当然関与すると考えられ、実際にそれを示唆するデータが報告されつつある。

一方、当初計画した肝臓・膵臓・腸由来 Sox9 陽性細胞の互換性は FACS 分取した細胞を培養する技術開発に苦慮した為、残念ながら研究期間内での解明は出来なかった。

(2) 疾患モデルマウスの開発

① 皮膚腫瘍モデルマウス

予想外の結果であるが、Sox9CreER;LSLKrasG12D;LSLp53R172H;ROSA26r マウスは、膀胱を形成せずにヒト organoid nevus 様皮膚腫瘍を形成した。Organoid Nevus は、小児期に見られる比較的頻度の高い皮膚腫瘍である。組織学的には、皮脂腺、毛嚢、表皮の3つの皮膚 compartment を含む過誤腫と考えられてきた。美容的観点から切除される事が多かったが、放置すると高齢になってから様々な悪性腫瘍が生じることから、前癌病変と考える研究者もある。これまでこの腫瘍におけるがん遺伝子変異は報告されていなかったが、本研究期間内にヒトサンプルの解析から H-RAS 変異がこの腫瘍の原因と報告された (Groesser et al. Nat. Genet. 2012)。しかし、その病態は依然明らかでなく、モデルマウスの作成と解析の意義は大きい。我々のモデルマウスの強みは、遺伝子変異導入と同時に lineage tracing で変異細胞の運命を追跡出来る事にある。生じた皮膚腫瘍には lineage 陽性と陰性の細胞が混在している事から、最初に Kras 変異を生じた Sox9 陽性毛嚢幹細胞が Hedgehog シグナルを介して周囲の細胞へ働きかけ、皮脂腺や表皮幹細胞に異所性 Sox9 発現を引き起こしている事が判明した。細胞の Sox9 発現量の制御自身、あるいは Hedgehog シグナル制御が治療ターゲットとなり得る事を示している。

② メタボリック症候群モデルマウス

Sox9 陽性細胞選択的に胎生期で Prox1 を不活化する Sox9 Cre; prox1 floxed;ROSA26r マウスおよび成体にて不活化する Sox9 CreER; prox1 floxed;ROSA26r マウスの両方が、肥満、インスリン感受性低下による耐糖能異常、脂肪肝を呈し、メタボリック症候群モデルマウスとなることが分かった。これらのフェノタイプの主因となる臓器を探求する中で、両マウスの褐色細胞組織のミトコンドリアが極めて低形成になる異常を発見した。Lineage tracing の結果、胎生期不活化マウスにおいては褐色細胞自身がその形成過程で Sox9 を発現しているために Prox1 が不活化されているが、成体期不活化マウスにおいては褐色脂肪細胞中の神経組織が lineage label される事、 β 3 アドレナリン受容体発現量が初期には上昇、後期に低下する事が判明した。つまり、成体褐色細胞では Sox9 は発現しておらず、褐色細胞自身の Prox1 は正常であるにも関わらず、Sox9 陽性の神経細胞の Prox1 が不活化されたために、二次的に褐色細胞機能低下に至っていると考えられた。このように、Sox9 が多くの臓器に発現している為に、責任臓器の同定を困難にしている状況であるが、メタボリック症候群の病態の理解に役立つと期待される。

6. 研究発表等

<p>雑誌論文 計 32 件</p>	<p>(掲載済み一査読有り) 計 15 件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Temporal identity transition from Purkinje cell progenitors to GABAergic interneuron progenitors in the cerebellum. Seto Y, Nakatani T, Masuyama N, Taya S, Kumai M, Minaki Y, Hamaguchi A, Inoue YU, Inoue T, Miyashita S, Fujiyama T, Yamada M, Chapman H, Campbell K, Magnuson MA, Wright CV, <u>Kawaguchi Y</u>, Ikenaka K, Takebayashi H, Ishiwata S, Ono Y, Hoshino M. <i>Nat Commun.</i> 2014, 5:3337 2. Expression of SOX9 in intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. Meng F, Takaori K, Ito T, Masui T, Kawaguchi M, <u>Kawaguchi Y</u>, Uemoto S. <i>Pancreas.</i> 2014, 43(1): 7-14 3. CAPS1 deficiency perturbs dense-core vesicle trafficking and Golgi structure and reduces presynaptic release probability in the mouse brain. Sadakata T, Kakegawa W, Shinoda Y, Hosono M, Katoh-Semba R, Sekine Y, Sato Y, Tanaka M, Iwasato T, Itohara S, Furuyama K, <u>Kawaguchi Y</u>, Ishizaki Y, Yuzaki M, Furuichi T. <i>J Neurosci.</i> 2013, 33(44): 17326-34. 4. Sox9 and programming of liver and pancreatic progenitors. <u>Kawaguchi Y</u>. <i>J Clin Invest.</i> 2013, 123(5): 1881-6 5. Dclk1 distinguishes between tumor and normal stem cells in the intestine. Nakanishi Y, Seno H, Fukuoka A, Ueo T, Yamaga Y, Maruno T, Nakanishi N, Kanda K, Komekado H, Kawada M, Isomura A, Kawada K, Sakai Y, Yanagita M, Kageyama R, <u>Kawaguchi Y</u>, Taketo MM, Yonehara S, Chiba T. <i>Nat Genet</i> 2013, 45(1): 98-U143 6. Delayed gastric emptying improved by straight stomach reconstruction with twisted anastomosis to the jejunum after pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy (PPPD) in 118 consecutive patients at a single institution. Masui T, Doi R, <u>Kawaguchi Y</u>, Uemoto S. <i>Surg Today</i> 2012, 42(5): 441-446 7. Successful neoadjuvant treatment with radiochemotherapy and systemic chemotherapy for the locally advanced pancreatic head cancer: report of a case. Masui T, Doi R, Ogawa K, Kami K, Machimoto T, Seo S, <u>Kawaguchi Y</u>, Egawa H, Matsugu Y, Uemoto S. <i>Hepatogastroenterology</i> 2011, 58(110): 1809-1813 8. Thrombotic microangiopathy-like disorder after living-donor liver transplantation: a single-center experience in Japan. Hori T, Kaido T, Oike F, Ogura Y, Ogawa K, Yonekawa Y, Hata K, <u>Kawaguchi Y</u>, Ueda M, Mori A, Segawa H, Yurugi K, Takada Y, Egawa H, Yoshizawa A, Kato T, Saito K, Wang L, Torii M, Chen F, Baine AM, Gardner LB, et al. <i>World J Gastroenterol</i> 2011, 17(14): 1848-1857 9. A case of progressive digital ischemia after early withdrawal of gemcitabine and S-1 in a patient with systemic sclerosis. Zaima C, Kanai M, Ishikawa S, <u>Kawaguchi Y</u>, Masui T, Mori Y, Nishimura T, Matsumoto S, Yanagihara K, Chiba T, Mimori T. <i>Jpn J Clin Oncol.</i> 2011, 41(6): 803-806 10. Noninvasive intraductal papillary mucinous neoplasm with para-aortic lymph node metastasis: report of a case. Nagai K, Doi R, Koizumi M, Masui T, <u>Kawaguchi Y</u>, Yoshizawa A, Uemoto S. <i>Surg Today</i> 2011, 41(1): 147-152 11. The distribution of atypical epithelium in main-duct type intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas.
------------------------	--

	<p>Ito T, Doi R, Yoshizawa A, Sakikubo M, Nagai K, Kida A, Koizumi M, Masui T, <u>Kawaguchi Y</u>, Manabe T, Uemoto S. <i>J Hepatobiliary Pancreat Sci</i> 2011, 18(2): 241-249</p> <p>12. Continuous cell supply from a Sox9-expressing progenitor zone in adult liver, exocrine pancreas and intestine. Furuyama K, <u>Kawaguchi Y</u>, Akiyama H, Horiguchi M, Kodama S, Kuhara T, Hosokawa S, Elbahrawy A, Soeda T, Koizumi M, Masui T, Kawaguchi M, Takaori K, Doi R, Nishi E, Kakinoki R, Deng JM, Behringer RR, Nakamura T, Uemoto S. <i>Nat Genet</i> 2011, 43(1): 34-U52</p> <p>13. A phase I/II study of gemcitabine-based chemotherapy plus curcumin for patients with gemcitabine-resistant pancreatic cancer. Kanai M, Yoshimura K, Asada M, Imaizumi A, Suzuki C, Matsumoto S, Nishimura T, Mori Y, Masui T, <u>Kawaguchi Y</u>, Yanagihara K, Yazumi S, Chiba T, Guha S, Aggarwal BB. <i>Cancer Chemother Pharmacol</i> 2011, 68(1): 157-164</p> <p>14. In vitro generation of insulin-secreting cells from human pancreatic exocrine cells. Minami, K; Doi, R; <u>Kawaguchi, Y</u>; Nukaya, D; Hagiwara, Y; Noguchi, H; Matsumoto, S; Seino, S <i>J Diabetes Investig</i> 2011, 2(4): 271-275</p> <p>15. RBP-J promotes the maturation of neuronal progenitors Komine, O; Nagaoka, M; Hiraoka, Y; Hoshino, M; <u>Kawaguchi, Y</u>; Pear, WS; Tanaka, K <i>Dev Biol</i> 2011, 354(1): 44-54</p> <p>(掲載済み一査読無し) 計 6 件</p> <p>1. Genetic lineage tracing, a powerful tool to investigate the embryonic organogenesis and adult organ maintenance of the pancreas. <u>Kawaguchi Y</u>, Takaori K, Uemoto S. <i>J Hepatobiliary Pancreat Sci</i> 2011, 18(1): 1-5</p> <p>2. 「膵の発生と制御」(2012) 川口義弥『肝胆膵』第 65 巻第 1 号, 107-120 頁</p> <p>3. 「Genetic lineage tracing (細胞系譜解析法)を用いた臓器形成・維持機構の解析」(2012) 川口義弥『組織細胞化学 2012』131-142 頁</p> <p>4. 「胆管膵管上皮細胞は肝細胞,膵房細胞の幹細胞か」(2012) 川口義弥『分子消化器病』第 9 巻第 4 号, 330-335 頁</p> <p>5. 「Sox9 陽性膵管細胞の多能性」(2013) 川口義弥『内分泌・糖尿病・代謝内科』第 36 巻第 3 号, 189-195 頁</p> <p>6. 「Notch-Hes シグナルによる膵発生の制御機構」(2013) 福田晃久、川口義弥『内分泌・糖尿病・代謝内科』第 36 巻第 3 号, 196-203 頁</p> <p>(未掲載一査読有り) 計 4 件</p> <p>1. Specification of spatial identities of cerebellar neuron progenitors by ptf1a and atoh1 for proper production of GABAergic and glutamatergic neurons. Yamada M1, Seto Y, Taya S, Owa T, Inoue YU, Inoue T, <u>Kawaguchi Y</u>, Nabeshima Y, Hoshino M. <i>J Neurosci</i>. 2014 Apr, 34(14):4786-800</p> <p>2. Comparative outcomes between initially unresectable and recurrent cases of advanced pancreatic cancer following palliative chemotherapy. Xue P, Kanai M, Mori Y, Nishimura T, Uza N, Kodama Y, <u>Kawaguchi Y</u>, Takaori K, Matsumoto S, Uemoto S, Chiba T. <i>Pancreas</i>. 2014 Apr; 43(3):411-6</p> <p>3. Radiotherapy for patients with isolated local recurrence of primary resected pancreatic cancer : Prolonged disease-free interval associated with favorable prognosis. Nakamura A, Itasaka S, Takaori K, <u>Kawaguchi Y</u>, Shibuya K, Yoshimura M, Matsuo Y, Mizowaki T, Uemoto S, Hiraoka M. <i>Strahlenther Onkol</i>. 2014 Apr, 190(5):485-90, Epub 2014 Mar 6</p> <p>4. Neutrophil-to-lymphocyte ratio for predicting palliative chemotherapy outcomes in advanced</p>
--	--

	<p>pancreatic cancer patients. Xue P, Kanai M, Mori Y, Nishimura T, Uza N, Kodama Y, <u>Kawaguchi Y</u>, Takaori K, Matsumoto S, Uemoto S, Chiba T. <i>Cancer Med.</i> 2014 Apr, 3(2):406–15, Epub 2014 Feb 12.</p> <p>(新規報告) 計 7 件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. GPR119 expression in normal human tissues and islet cell tumors: evidence for its islet–gastrointestinal distribution, expression in pancreatic beta and alpha cells, and involvement in islet function. Odori S, Hosoda K, Tomita T, Fujikura J, Kusakabe T, <u>Kawaguchi Y</u>, Doi R, Takaori K, Ebihara K, Sakai Y, Uemoto S, Nakao K. <i>Metabolism</i> 2013, 62(1): 70–78 2. Laparoscopic common hepatic artery ligation and staging followed by distal pancreatectomy with en bloc resection of celiac artery for advanced pancreatic cancer. Raut V, Takaori K, <u>Kawaguchi Y</u>, Mizumoto M, Kawaguchi M, Koizumi M, Kodama S, Kida A, Uemoto S. <i>Asian J Endosc Surg</i> 2011, 4(4): 199–202 3. Genetic studies on the development and function of the hypothalamus using Ptf1a–Cre & –flox knock-in mice. Fujiyama, T; Nagaoka, M; Yanagawa, Y; Magnuson, M; Obata, K; <u>Kawaguchi, Y</u>; Nabeshima, Y; Hoshino, M <i>Neurosci Res</i> 2011, 71: E331– E332 4. Usefulness of Selective Arterial Secretagogue Injection Test by Calcium for Diagnosis of Pancreatic Gastrinoma: A Case Report Kamo, N; Doi, R; Imai, H; Masui, T; Iwanaga, Y; <u>Kawaguchi, Y</u>; Takada, Y; Ohashi, N; Uemoto, S <i>Pancreas</i> 2010, 39(5): 698 5. Adenosquamous Carcinoma of the Pancreas With the Special Feature of Strong Uptake on FDG–PET Itoh, T; Doi, R; Nakamoto, Y; Takahashi, H; Masui, T; Imai, H; Kamo, N; Iwanaga, Y; <u>Kawaguchi, Y</u>; Takada, Y; Uemoto, S <i>Pancreas</i> 2010, 39(5): 700 6. Coupled regulation of interleukin–12 receptor beta–1 of CD8+ central memory and CCR7–negative memory T cells in an early alloimmunity in liver transplant recipients. Egawa H, Ozawa K, Takada Y, Teramukai S, Mori A, Ogawa K, Kaido T, Fujimoto Y, <u>Kawaguchi Y</u>, Hatano E, Sato H, Ono M, Takai K, Tanaka K, Uemoto S. <i>Clin Exp Immunol</i> 2010, 160(3): 420–430 7. Preoperative assessment of para–aortic lymph node metastasis in patients with pancreatic cancer. Imai H, Doi R, Kanazawa H, Kamo N, Koizumi M, Masui T, Iwanaga Y, <u>Kawaguchi Y</u>, Takada Y, Isoda H, Uemoto S. <i>Int J Clin Oncol</i> 2010, 15(3): 294–300
<p>会議発表 計 29 件</p>	<p>専門家向け 計 28 件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Kawaguchi Y, “Continuous cell supply from Sox9–expressing progenitors in adult liver, exocrine pancreas and intestine.”, 3rd Symposium of the IMSUT & RCAST Global COE ~New Horizon of Stem Cell Research and Regenerative Medicine~, Tokyo, 2011.3.4 2. 川口義弥「肝臓・膵外分泌・腸管における SOX9 陽性前駆領域からの持続的細胞供給」、第 97 回日本消化器病学会総会、東京、平成 23 年 5 月 14 日 3. 川口義弥「成体腸・肝臓・膵臓の維持機構」、第 21 回大阪若手がんセミナー(FOGS)、大阪、平成 23 年年 7 月 15 日 4. 川口義弥「成体肝・膵・腸の維持機構」、第 29 回日本ヒト細胞学会学術集会、富山、平成 23

	<p>年 8 月 21 日</p> <p>5. 川口義弥 「Cre/loxP を用いた細胞系譜解析法による臓器発生・成体臓器維持機構の解明」、第 52 回日本組織細胞化学総会学術集会、金沢、平成 23 年 9 月 24 日</p> <p>6. 川口義弥 「iPS 細胞を用いた糖尿病治療法の開発戦略」、CiRA Mini-Symposium2011 –iPS 細胞、新たなる挑戦– 京都(京大)、平成 23 年 11 月 11 日</p> <p>7. 川口義弥 「Continuous cell supply from the Sox9-expressing progenitor zone in adult liver, exocrine pancreas and intestine(膵外分泌組織・腸における Sox9 陽性前駆細胞領域からの持続的細胞供給)」、第 34 回日本分子生物学会、横浜、平成 23 年 12 月 13 日</p> <p>8. 川口義弥 「Genetic lineage tracing を用いた肝・胆・膵・腸管形成と臓器維持構造の解明」、第 25 回肝類洞壁細胞研究会学術学会、東京、平成 23 年 12 月 18 日</p> <p>9. 川口義弥 「genetic lineage tracing を用いた臓器形成・維持機構の解析」、第 5 回京大病院 iPS 細胞・再生医学研究会、京都(京大)、平成 24 年 2 月 3 日</p> <p>10. 川口義弥 「膵臓の再生について」、iPS 細胞産学合同研究会、京都(京大)、平成 24 年 3 月 29 日</p> <p>11. 川口義弥 「成体肝・膵外分泌・腸の維持機構」、第 112 回日本外科学会、千葉、平成 24 年、4 月 12 日</p> <p>12. 川口義弥 「多能性幹細胞を用いた糖尿病治療法開発の展望」、第 55 回日本糖尿病学会、横浜、平成 24 年 5 月 17 日</p> <p>13. 川口義弥、「肝・膵・腸の形成／維持機構」、第 19 回肝細胞研究会、札幌、平成 24 年 6 月 29 日</p> <p>14. 川口義弥 「『細胞を再び生やす』という観点からの再生医学の展望」、第 67 回日本消化器外科学会、富山、平成 24 年 7 月 20 日</p> <p>15. 川口義弥 「genetic lineage tracing (細胞系譜解析法)を用いた臓器形成・維持機構の解析」、第 37 回組織細胞化学会講習会、高槻、平成 24 年 8 月 1 日</p> <p>16. 川口義弥 「消化器病学領域における再生医療の展望」、第 99 回日本消化器病学会、鹿児島、平成 25 年 3 月 21 日</p> <p>17. Yoshiya Kawaguchi “In vivo plasticity of adult ductal cells”, 第 72 回米国糖尿病学会(72nd scientific sessions of American Diabetes Association) , Philadelphia, 2012. 6. 11.</p> <p>18. Yoshiya Kawaguch “Paths to the induction of functional islets from pluripotent cells”, 第 9 回国際糖尿病連合西太平洋地区会議／第 4 回アジア糖尿病学会学術集会 (9th International Diabetes Federation Western Pacific Region Congress/ 4th Scientific Meeting of the Asian Association for the study of Diabetes) , Kyoto, 2012.11.26.</p> <p>19. 川口義弥 「消化器領域における再生医療の展望」、第 7 回 S-Target 学術講演会、大阪、平成 25 年 8 月 1 日</p> <p>20. 川口義弥 「iPS 細胞を用いた新規糖尿病治療法開発の展望」、第 2 回山梨 DM Expert-Meeting、甲府、平成 25 年 9 月 13 日</p> <p>21. 川口義弥 「多能性幹細胞を用いた糖尿病治療法開発の展望」、第 49 回日本赤十字社医学会総会 特別講演 I、和歌山、平成 25 年 10 月 17 日</p> <p>22. 川口義弥 健康長寿社会の実現に向けた疾病の予知・予防・診断・治療技術の俯瞰と産業連関分析への展開～糖尿病を事例として～、東京、平成 25 年 10 月 22 日、文部科学省 科学技術・学術政策研究所</p> <p>23. 川口義弥 「iPS 細胞を用いた新規糖尿病治療法開発の展望」、平成 25 年度洛友会講演、神戸、平成 25 年 11 月 9 日</p> <p>24. 川口義弥 「iPS 細胞を用いた糖尿病に対する再生医療の展望」、第 13 回日本先進糖尿病治療研究会 特別講演、東京、平成 25 年 11 月 30 日</p> <p>25. 川口義弥 「iPS 細胞を用いた新規糖尿病治療法開発の展望」、Advans 研究会 2013、東京、平成 25 年 12 月 14 日-15 日</p> <p>26. 川口義弥 「膵β細胞の再生医療と糖尿病治療への応用」、学術情報誌「Islet Equality」座談会、東京、平成 26 年 1 月 7 日</p> <p>27. 川口義弥 健康長寿社会の実現に向けた課題解決型シナリオプランニング～2 型糖尿病を対象として～、東京、平成 26 年 2 月 21 日、文部科学省 科学技術・学術政策研究所</p> <p>28. 川口義弥 「iPS 細胞を用いた機能的膵島細胞誘導の展望」、糖尿病治療 UPDATE、東京、平</p>
--	--

様式21

	<p>成 26 年 3 月 14 日</p> <p>* 査読付き学会発表 1 件</p> <p>1. Yoshiya Kawaguchi “In vitro conversion of gut into pancreatic tissue”, 国際幹細胞学会第 10 回年次大会(ISSCR 2012), Yokohama, 2012.6.15</p>
図 書	
計 0 件	
産 業 財 産 権 出 願・取 得 状 況	<p>(取得済み) 計 0 件</p> <p>(出願中) 計 0 件</p>
計 0 件	
Web ペー ジ (URL)	<p>京都大学 iPS 細胞研究所 川口研究室 Web ページ: http://www.cira.kyoto-u.ac.jp/j/research/kawaguchi_summary.html</p>
国民との科 学・技術対 話の実施 状況	<ol style="list-style-type: none"> 1. 「幹細胞って何だ。」、平成 23 年 11 月 19 日、京都(茶論 de 御台)、高校生 12 名、理系志望の高校生を対象に ES 細胞、iPS 細胞、組織幹細胞、癌幹細胞などに関して分かりやすく解説。 2. 「肝臓・膵臓・腸を保つ樹木のような細胞供給のしくみ」、平成 24 年 9 月 2 日、京都、一般 650 名、京都大学アカデミックデイにて、Sox9 陽性細胞の lineage tracing 結果について解説 3. 「iPS 細胞を用いた新規糖尿病治療法開発の展望」、平成 25 年 10 月 28 日、東京(六本木ヒルズ)、iPS 細胞研究基金寄付者約 170 名、iPS 細胞研究基金寄付者感謝の集いにて糖尿病のメカニズムおよび iPS 細胞を用いた糖尿病治療の研究について講演 4. 「iPS 細胞を用いた新規糖尿病治療法開発の展望」、平成 25 年 12 月 15 日、京都(キャンパスプラザ京都)、ライオンズクラブ会員・京都市民 111 名、iPS 細胞先端技術講演会にて糖尿病のメカニズムおよび iPS 細胞を用いた糖尿病治療の研究について講演 5. 「成体肝・膵特異的幹細胞機能維持機構の解明とその破綻による疾患モデルの開発」、平成 26 年 2 月 28 日-3 月 1 日、東京(ベルサール新宿グランド)、大学・研究機関の研究者、企業関係者、学生、一般 327 名、FIRST シンポジウム「科学技術が拓く 2030 年へのシナリオ」にて膵管組織の可塑性、皮膚腫瘍のメカニズムを中心に、NEXT 研究の成果をポスター発表
新聞・一般 雑誌等掲 載 計 2 件	<ol style="list-style-type: none"> 1. 京都新聞、平成 26 年 2 月 2 日 1 頁「iPS で膵島移植を研究」 (インターネット: http://www.kyoto-np.co.jp/top/article/20140202000016) 2. 産経新聞、平成 26 年 2 月 5 日 27 頁「立体膵島細胞 年内にも」
その他	

7. その他特記事項

なし

様式21