

様式6（第15条第1項関係）（採択年度＝平成26年度以降）

平成28年4月8日

独立行政法人  
日本学術振興会理事長 殿

研究機関の設置者の所在地	〒113-8510 東京都文京区湯島1丁目5番地45番	
研究機関の設置者の名称	国立大学法人東京医科歯科大学	
代表者の職名・氏名	学長 <small>ヨシザワ ヤスユキ</small> 吉澤 靖之 (記名押印)	
代表研究機関名及び機関コード	東京医科歯科大学	12602

平成27年度戦略的国際研究交流推進事業費補助金  
実績報告書

戦略的国際研究交流推進事業費補助金取扱要領第15条第1項の規定により、実績報告書を提出します。

整理番号	S2702	補助事業の完了日	平成28年3月31日	関連研究分野 (分科細目コード)	消化器内科学 (8202)
------	-------	----------	------------	---------------------	------------------

補助事業名（採択年度） ハーバード大学との戦略的提携による器官恒常性破綻病態に対する新規治療法の開発（平成27年度）	補助金支出額（別紙のとおり） 20,510,983 円
---	--------------------------------

代表研究機関以外の協力機関  
なし

海外の連携機関

©Harvard Medical School, Brigham and Women's Hospital, Massachusetts General Hospital, McLean Hospital, University of California San Francisco, University of Washington, University of Michigan, University of Toronto, Georg-Speyer-Haus Institute, New York University, Hubrecht Institute, Michigan State University

1. 事業実施主体

担当研究者氏名	所属機関	所属部局	職名	専門分野
主担当研究者 ワタナベ マモル 渡辺 守	東京医科歯科大学	大学院医歯学総合研究科	教授	消化器病態学
担当研究者 イツベ ミツアキ 磯部 光章	東京医科歯科大学	大学院医歯学総合研究科	教授	循環制御内科学
ニシカワ トオル 西川 徹	東京医科歯科大学	大学院医歯学総合研究科	教授	精神行動医科学
ウチダ シンイチ 内田 信一	東京医科歯科大学	大学院医歯学総合研究科	教授	腎臓内科学
ユウサカ ヒトシ 上阪 等	東京医科歯科大学	大学院医歯学総合研究科	教授	膠原病・リウマチ内科学
タナカ ヌウジロウ 田中 雄二郎	東京医科歯科大学	大学院医歯学総合研究科	理事・副学長・教授	臨床医学教育開発学
シノザキ ショウヘイ 篠崎 昇平	東京医科歯科大学	大学院医歯学総合研究科	准教授	基礎動脈硬化学
ナカムラ ケイコ 中村 桂子	東京医科歯科大学	大学院医歯学総合研究科	准教授	国際健康推進医学

カネコ エイジ 金子 英司	東京医科歯科大学	医歯学教育システム研究 センター	准教授	医学教育学
ソハラ エイセイ 蘇原 映誠	東京医科歯科大学	医学部附属病院	講師	腎臓内科学
マエハラ タケトシ 前原 健寿	東京医科歯科大学	大学院医歯学総合研究科	教授	脳神経機能外科学
タムラ カオル 田村 郁	東京医科歯科大学	医学部附属病院	助教	脳神経外科
計12名				

フリガナ 連絡担当者	所属部局・職名	連絡先（電話番号、e-mailアドレス）
サイトウ アキラ 齋藤 暁	研究・産学連携推進機構事務 部 研究推進係長	(03-5803-5871、 <a href="mailto:suishinka00.adm@tm.d.ac.jp">suishinka00.adm@tm d.ac.jp</a> )

## 2. 本年度の実績概要

### A. 消化器

世界に先駆けて本学で樹立した腸管上皮初代培養技術を発展させ、炎症性腸疾患モデルや遺伝子操作モデルにおける解析に応用する研究を行っており、3名を海外派遣した。

清水寛路特任研究員は、Averil Ma 教授（カリフォルニア大学サンフランシスコ校）のもとで炎症性腸疾患の疾患感受性遺伝子である A20 および ABIN1 を腸管上皮特異的に欠損するマウスの解析を行ない、*in vivo* の実験から両分子が欠損することにより、腸管上皮細胞の恒常性が破綻する実験結果を得た。本学の独自技術である腸管上皮細胞培養法を用いて *in vitro* の解析を行って、この技術を基に腸管上皮細胞の単層培養技術を開発し、単層上皮培養法を用いて A20 および ABIN1 の腸管上皮における機能解析を行う予定である。

加納嘉人特任研究員は、Michael Ohh 教授（トロント大学）のもとで Ras リン酸化を促進させる SHP2 阻害剤を膵癌細胞株に投与して著明な細胞増殖抑制を認め、カスパーゼ依存的なアポトーシスを誘導することを明らかにした。患者由来膵癌細胞でも同等の効果が得られることが分かり、さらには大腸癌などの K-Ras 変異の頻度が高い癌腫にも応用可能と考え、患者由来 3D 細胞培養を独自の protocol で確立している東京医科歯科大学消化器内科とも連携しさらなる解析を予定している。

堀田伸勝特任研究員は、Linda C. Samuelson 教授（ミシガン大学医学部）のもとでヒト及びマウス胃上皮幹細胞の制御機構解析を行っている。本学大学院在学中に習得したオルガノイド研究の解析手法を基にして、マウス胃上皮幹細胞マーカー制御下の Notch signal 遺伝子発現変化に由来する胃上皮遺伝子発現を解析し、さらにヒト胃検体に由来するオルガノイドを用いた遺伝子発現解析も行っている。

渡辺守教授は欧州炎症性腸疾患会議（アムステルダム）への出席及び 28 年度以降の研究の打合せのために渡欧し、水谷知裕特任研究員の派遣予定先であるオランダ、Hubrecht Institute の Prof. Hans Clevers 研究室を 3 月 18 日に訪問し、研究環境の状況確認、研究に関する情報交換を行った。さらに平成 28 年 4 月からプログラムに参加する伊藤剛特任研究員が渡航している ドイツ、クリスティアン・アルブレヒト大学（平成 28 年度より連携機関に追加予定）の Dr. Phillip Rosenstiel、Dr. Stefan Schreiber とも情報交換を行った。

### E. 腎臓

塩分負荷による腎線維化については Bonventre 教授（HMS）と協力して研究を行い、水電解質輸送体の細胞膜輸送に関しては Brown 研究室との研究を継続した。森崇寧講師は Michael Bamshad 教授（ワシントン大学）のもとで遺伝子ビックデータの解析手法を用いて遺伝性腎疾患の日本人家系検体の解析を行い、既報原因遺伝子に変異が同定されなかった Gitelman 症候群 10 家系のエクソーム解析を実施して複数の有望候補を発見した。今後は日本国内より追加の家系サンプルを集積し、これら有望候補の信憑性を検証する予定である。また腎疾患以外の Werner syndrome, Laurin Sandow syndrome, Distal arthrogyriposis, Abnormalities in ocular and inner ear development など多様な希少疾患に対する遺伝子解析を実施し、候補遺伝子の同定に成功した。

### F. 老年医学（基礎動脈硬化学）

肥満によるインスリン抵抗性が運動によって改善するメカニズムの 1 つとして、Akt の S-ニトロソ化を介していることを明らかにし、新たに SIRT1 の S-ニトロソ化に関する論文を投稿中である。タンパク質の翻訳後修飾機構として注目されている S-ニトロソ化についての研究で世界をリードしている Masao Kaneki 准教授を 3 月に招聘して、S-ニトロソ化を含むシステイン

残基に対する翻訳後修飾に関する共同研究を行った。また、招聘時に頭脳循環プログラムの一環として、学内においてオープンセミナーを開催し、若手研究者が最新の研究成果に触れる機会を提供した。

#### G. 国際保健

清野薫子講師は Marie O'neill 准教授（ミシガン大学）のもとで気候変動の健康影響に関する研究を行ない、近年の熱中症発生について夏季の暑熱障害、暑熱および大気環境変動による健康影響について学会発表を行なった。また環境曝露と健康影響にかかる測定および解析手法についての打ち合わせをするために、James Wagner 准教授（ミシガン大学）を招へいして先行研究の検証等を行ない、また学内セミナーを開催して研究講演および日本側受入研究室若手メンバーの研究成果発表を行った。

#### 3. 到達目標に対する本年度の達成度及び進捗状況

前回採択されたプログラム（頭脳循環を加速する若手研究者戦略的海外派遣プログラム）はハーバード大学（Harvard Medical School, HMS）を連携先として実施したが、今回はネットワークを世界的に広げ、新規の治療戦略を構築することを目的としている。その中で、カリフォルニア大学、トロント大学、ミシガン大学、ワシントン大学（シアトル）に計5名の派遣を開始したことは大きな進展であり、それぞれに新しい成果を挙げつつある。

**A. 消化器** 炎症性腸疾患および遺伝子操作モデルの解析の研究を推進しており、前述の通り3名の派遣を行ない、順調に研究を開始している。Xavier 教授、Ma 教授の招へいは平成28年度に延期となったが、メール等で連絡を取っており事業への支障はない。

**B. 循環器** Libby 教授（HMS）のもとに派遣された小西正則特任助教は、大学人事の都合により3月末に帰国することとなり、本プログラムの支援から外れたが、共同研究は継続しており、プログラム全般に対する影響はなく、28年度からは別の研究者の派遣を調整中である。

**C. 精神** 統合失調症を中心とした精神疾患の研究を進めており、28年度に2名をHMSに派遣する予定で準備中である。Coyle 教授、Balu リサーチフェロー、Kaufman 准教授の招へいは平成28年度に延期したが、メール等で連絡を取っており事業への支障はない。

**D. 膠原病** 線維芽細胞が担う病態制御機構を明らかにする目的で、本事業へ参画する。創薬実績に裏付けられた化合物ライブラリーと解析プラットフォームをもつ海外の研究室との共同研究を行った。

**E. 腎臓** 塩分感受性高血圧症の新規分子機序を解明することによって、慢性腎臓病（CKD）の進展抑制を目指しており、次年度以降のHMSへの派遣準備を行った。遺伝子ビッグデータの解析については、新たにワシントン大学に森崇寧講師を派遣し、共同研究を開始した。

**F. 老年医学** 生活習慣病や癌の基盤病態としての慢性炎症におけるS-ニトロソ化の役割に関する研究をしている。HMS・マサチューセッツ総合病院のKaneki 教授を招へいして共同研究を行ない、学内セミナーを実施して活発な討論を行った。

**G. 国際保健** 気候変動の健康影響に関する研究についてミシガン大学に清野薫子講師を派遣し、また Marie O'neill 准教授を招へいして研究を予定通りに推進することができた。

**H. 腫瘍** HMS の Wakimoto 研究室と共に、腫瘍特異的溶解性の遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス療法強化と臨床応用に向けた研究を展開しており、Wakimoto 教授の招へいは平成28年度に延期となったがメール等により連絡しているため事業への影響はなく、平成29年度に萩島隆浩特任研究員を派遣する予定で準備を進めている。

#### 4. 日本側研究グループ（実施主体）の研究成果発表状況（本年度分）

##### ①学術雑誌等（紀要・論文集等も含む）に発表した論文又は著書

論文名・著書名 等	
<p>（論文名・著書名、著者名、掲載誌名、査読の有無、巻、最初と最後の頁、発表年（西暦）について記入してください。）（以上の各項目が記載されていれば、項目の順序を入れ替えても可。）</p> <p>・査読がある場合、印刷済及び採録決定済のものに限って記載して下さい。査読中・投稿中のものは除きます。</p> <p>・さらに数がある場合は、欄を追加して下さい。</p> <p>・著者名について、主著者に「※」印を付してください。また、主担当研究者には<u>二重下線</u>、担当研究者については<u>下線</u>、若手研究者については<u>波線</u>を付してください。</p> <p>・海外の連携機関の研究者との国際共著論文等には、番号の前に「◎」印を、また、それ以外の国際共著論文等については番号の前に「○」印を付してください。</p>	
1	Mori T, Hosomichi K, Chiga M, Mandai S, Nakaoka H, <u>Sohara E</u> , Okado T, Rai T, Sasaki S, Inoue I, ※ <u>Uchida S</u> . Comprehensive genetic testing approach for major inherited kidney diseases, using next-generation sequencing with a custom panel. <i>Clin Exp Nephrol</i> . 2016 Feb 26. doi: 10.1007/s10157-016-1252-1. 査読有.
2	Imai E, Kaneko S, <u>Mori T</u> , Okado T, <u>Uchida S</u> , ※ Tsukamoto Y. A novel heterozygous in the ATP6VOA4 gene encoding the V-ATPase a4 subunit in an adult patient with incomplete distal renal tubular acidosis. <i>Clin Kidney J</i> . 2016; in press. 査読有.
3	Araki Y, Rai T, <u>Sohara E</u> , <u>Mori T</u> , Inoue Y, Isobe K, Kikuchi E, Ohta A, Sasaki S, ※ <u>Uchida S</u> . Generation and analysis of knock-in mice carrying pseudohypoaldosteronism type II-causing mutations in the cullin 3 gene. <i>Biol Open</i> . 2015; 4(11): 1509-1517. 査読有. s
4	<u>Sohara E</u> , ※ <u>Uchida S</u> . Kelch-like 3/Cullin 3 ubiquitin ligase complex and WNK signaling in salt-sensitive hypertension and electrolyte disorder. <i>Nephrol Dial Transplant</i> . 2015. doi: 10.1093/ndt/gfv259. 査読有.
5	Kikuchi E, <u>Mori T</u> , <u>Zeniya M</u> , Isobe K, Ishigami-Yuasa M, Fujii S, Kagechika H, Ishihara T, Mizushima T, Sasaki S, <u>Sohara E</u> , Rai T, ※ <u>Uchida S</u> . Discovery of Novel SPAK Inhibitors That Block WNK Kinase Signaling to Cation Chloride Transporters. <i>J Am Soc Nephrol</i> . 2015.07; 26(7); 1525-1536. 査読有.
6	<u>Zeniya M</u> , Morimoto N, Takahashi D, Mori Y, <u>Mori T</u> , Ando F, Araki Y, Yoshizaki Y, Inoue Y, Isobe K, Nomura N, Oi K, Nishida H, Sasaki S, <u>Sohara E</u> , Rai T, ※ <u>Uchida S</u> . Kelch-Like Protein 2 Mediates Angiotensin II-With No Lysine 3 Signaling in the Regulation of Vascular Tonus. <i>J Am Soc Nephrol</i> . 2015.09; 26(9); 2129-2138. 査読有.
7	Mori Y, <u>Mori T</u> , Wakabayashi M, Yoshizaki Y, <u>Zeniya M</u> , <u>Sohara E</u> , Rai T, ※ <u>Uchida S</u> . Involvement of selective autophagy mediated by p62/SQSTM1 in KLHL3-dependent WNK4 degradation. <i>Biochem J</i> . 2015.11; 472(1); 33-41. 査読有.
8	Yoshizaki Y, Mori Y, Tsuzaki Y, <u>Mori T</u> , Nomura N, Wakabayashi M, Takahashi D, <u>Zeniya M</u> , Kikuchi E, Araki Y, Ando F, Isobe K, Nishida H, Ohta A, <u>Susa K</u> , Inoue Y, Chiga M, Rai T, Sasaki S, <u>Uchida S</u> , ※ <u>Sohara E</u> . Impaired degradation of WNK by Akt and PKA phosphorylation of KLHL3. <i>Biochem Biophys Res Commun</i> . 2015.11; 467(2); 229-234. 査読有.
9	Mandai S, <u>Mori T</u> , <u>Sohara E</u> , Rai T, ※ <u>Uchida S</u> . Generation of Hypertension-Associated STK39 Polymorphism Knockin Cell Lines With the Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats/Cas9 System. <i>Hypertension</i> . 2015.12; 66(6); 1199-1206. 査読有.
10	※ <u>銭谷 慕子</u> . Kelch-like protein 2 mediates angiotensin II- With no lysine signaling in the regulation of vascular tonus. <i>日本腎臓学会誌</i> . 2015.12; 57(8); 1323-1326. 査読有.
11	※ <u>佐々木 成</u> , <u>森 崇寧</u> , <u>飯島 一誠</u> , <u>望月 敏雄</u> . 座談会 日常臨床に近づいた遺伝子解析. <u>メディカルレビュー社</u> , 2015.07. 査読無.

12	森崇寧, ※内田信一. 【遺伝性腎疾患】偽性低アルドステロン症 II 型および高血圧性疾患の遺伝子異常 <i>日本腎臓学会誌</i> . 2015.05; 57(4); 751-757. 査読有.
13	森崇寧, 内田信一. 【知る・見る・活かす!シグナリング研究 2015 シグナル伝達の要素発見から時空間ダイナミクスへ】(第2章)シグナリングから見た生命現象 その破綻と疾患の理解 生体内の塩出納と血圧制御に重要な役割を果たす WNK キナーゼシグナル生理学的意義とその全容解明へ. <i>実験医学</i> . 2015.06; 33(10); 1633-1640. 査読無.
14	新井洋平, ※蘇原映誠. 【水電解質代謝異常と遺伝疾患】偽性低アルドステロン症. <i>Fluid Management Renaissance</i> . 2015.07; 5(3); 246-251. 査読無.
15	菊池絵梨子, 森崇寧, ※内田信一. WNK-SPAK-SLC12A カスケードと新規降圧物質 SPAK 阻害薬. <i>日本臨床</i> . 2015.09; 73(9); 1597-1605. 査読無.
16	※Sasaki M, ※Shinozaki S, Shimokado K. Sulforaphane promotes murine hair growth by accelerating the degradation of dihydrotestosterone. <i>Biochem Biophys Res Commun</i> . pii: S0006-291X(16)30288-1. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.02.099. [Epub ahead of print] 査読有
17	◎※Tsuzuki T, Shinozaki S, Nakamoto H, Kaneki M, Goto S, Shimokado K, Kobayashi H, Naito H. Voluntary exercise can ameliorate insulin resistance by reducing iNOS-mediated S-nitrosylation of Akt in the liver in obese rats. <i>PLoS One</i> . 10(7):e0132029. 査読有
○ 18	※Choi SH*, ※Tamura K*, Khajuria R, Bhare D, Nesterenko I, Lawler J, Shah K: Anti-angiogenic variant of TSP-1 targets TRAIL-resistant brain tumor cells. * Choi SH and Tamura K contributed equally to this work. <i>Mol Ther</i> . 23(2):235-43, 2015.
19	※Takami H, Fukushima S, Fukuoka K, Suzuki T, Yanagisawa T, Matsushita Y, Nakamura T, Arita H, Mukasa A, Saito N, Kanamori M, Kumabe T, Tominaga T, Kobayashi K, Nagane M, Iuchi T, Tamura K, Maehara T, Sugiyama K, Nakada M, Kanemura Y, Nonaka M, Yokogami K, Takeshima H, Narita Y, Shibui S, Nakazato Y, Nishikawa R, Ichimura K, Matsutani M. Human chorionic gonadotropin is expressed virtually in all intracranial germ cell tumors. <i>J Neurooncol</i> . Aug;124(1):23-32,2015
20	※Nakamura T, Tateishi K, Niwa T, Matsushita Y, Tamura K, Kinoshita M, Tanaka K, Fukushima S, Takami H, Arita H, Kubo A, Shuto T, Ohno M, Miyakita Y, Kocialkowski S, Sasayama T, Hashimoto N, Maehara T, Shibui S, Ushijima T, Kawahara N, Narita Y, Ichimura K. Recurrent mutations of CD79B and MYD88 are the hallmark of primary central nervous system lymphomas. <i>Neuropathol Appl Neurobiol</i> . 2015 Jun 25
21	※タンマモングッド ティプアーパー、田村 郁、小林大輔、稲次基希、前原健寿: 当院における高齢者グリオブラストーマの治療成績、 <i>Neuro-Oncology(Tokyo)</i> 24(2):3-5, 2015 2014
22	※Konishi M, Erdem SS, Weissleder R, Lichtman A, McCarthy J, Libby P. Imaging Granzyme B Activity Assesses Immune-Mediated Myocarditis. <i>Circulation Research</i> 2015; 117: 502-51 査読有

23	※Yoshimura N, ※Watanabe M, Motoya S, Tominaga K, Matsuoka K, Iwakiri R, Watanabe K, Hibi T : Safety and Efficacy of AJM300, an Oral Antagonist of $\alpha 4$ Integrin, in Induction Therapy for Patients with Active Ulcerative Colitis. <i>Gastroenterology</i> . 2015.12.149(7):1775-1783. 査読有
24	※Okamoto R, Watanabe M : Role of epithelial cells in the pathogenesis and treatment of inflammatory bowel disease.(総説) <i>J Gastroenterol</i> . 2016.1:51(1):11-21. 査読有
25	※Kobayashi T, Suzuki Y, Motoya S, Hirai F, Ogata H, Ito H, Sato N, Ozaki K, Watanabe M, Hibi T : First trough level of infliximab at week 2 predicts future outcomes of induction therapy in ulcerative colitis—results from a multicenter prospective randomized controlled trial and its post hoc analysis. <i>J Gastroenterol</i> . 2016.3. 51(3):241-251. 査読有
26	※Nozaki K, Mochizuki W, Matsumoto Y, Matsumoto T, Fukuda M, Mizutani T, Watanabe M, Nakamura T : Co-culture with intestinal epithelial organoids allows efficient expansion and motility analysis of intraepithelial lymphocytes. <i>J Gastroenterol</i> . 2016.3. 51(3):206-213. 査読有
27 ◎	※Calabrese E, Maaser C, Zorzi F, Kannengiesser K, Hanauer SB, Bruining DH, Iacucci M, Maconi G, Novak KL, Panaccione R, Strobel D, Wilson SR, Watanabe M, Pallone F, Ghosh S : Bowel Ultrasonography in the management of Crohn's disease. A review with recommendations of an international panel of experts. 2016 in press. <i>Inflamm Bowel Dis</i> . 査読有
28	※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 $\alpha$ -defensin 6 in non-inflamed jejunal tissue of Crohn's disease patients. <i>Inflamm Bowel Diseases</i> . 2016 in press. 査読有
29	藤井俊光、渡辺 守 : 2章 消化器疾患別 Q&A Crohn 病. 消化管疾患診療のギモン・シツモン・アンコモン. <i>日本医事新報社</i> . 2015.10. p115-118.査読無
30	藤井俊光、渡辺 守 : 2章 消化器疾患別 Q&A 潰瘍性大腸炎. 消化管疾患診療のギモン・シツモン・アンコモン. <i>日本医事新報社</i> . 2015.10. p111-114.査読無
31	藤井俊光、渡辺 守 : 第 2 章 治療薬の使い方 コツと落とし穴 その他の治療「現在開発中の新規治療」. チェックリストで分かる! IBD 治療薬の選び方・使い方 重症度と患者背景から導く炎症性腸疾患の処方. <i>羊土社</i> . 2015.10. p122-127. 査読無
32	藤井俊光、渡辺 守 : 第 2 章 治療薬の使い方 コツと落とし穴 薬物治療「カルシニューリン阻害薬(タクロリムス・シクロスポリン) . チェックリストで分かる! IBD 治療薬の選び方・使い方 重症度と患者背景から導く炎症性腸疾患の処方. <i>羊土社</i> . 2015.10. p82-86.査読無
33	大塚和朗、竹中健人、渡辺 守 : 第 5 章 内視鏡による IBD モニタリング【各論】小腸病変のモニタリング—内視鏡か造影か CTE/MRE か? .実臨床に役立つ IBD 内視鏡—診断・モニタリング・サーベイランス. <i>日本メディカルセンター</i> . 2015.10. p154-160.査読無
34	松岡克善、渡辺 守 : 第 6 章 IBD 治療中の特殊ケース 5-ASA アレルギー—特徴的内視鏡所見は存在するのか? .実臨床に役立つ IBD 内視鏡—診断・モニタリング・サーベイランス. <i>日本メディカルセンター</i> . 2015.10. p178-183.査読無
35	水谷知裕、中村哲也、渡辺 守 : 【腸管免疫の制御】腸管上皮幹細胞と腸管上皮の恒常性維持機構(解説/特集). 臨床免疫・アレルギー科. <i>科学評論社</i> . 2015.10. 64(4):332-337. 査読無
36	加納嘉人、Michael Ohh、渡辺 守 : Ras を介したシグナル伝達. 分子消化器病. <i>先端医学社</i> . 2015.12. 12(4):404-408.査読無

37	土屋輝一郎、 <u>渡辺 守</u> : 特集 消化器疾患における small RNA の役割を解明する small RNAs は炎症性腸疾患にどのように関わっているのか? .分子消化器病. <b>先端医学社</b> .2015.12. 12(4):339-343.査読無
38	岡本隆一、 <u>渡辺 守</u> : 臨床各科 差分解説:炎症性腸疾患と再生医療】再生医療による炎症性腸疾患の難治性潰瘍治療への対応が急速に発展・普及している. <b>日本医事新報</b> . 2016.1. p4786:50-50. 査読無
39	岡本隆一、林 歩美、藤井 悟、水谷知裕、土屋輝一郎、中村哲也、 <u>渡辺 守</u> : 【特集:消化管の再生】上皮幹細胞を用いた消化管再生医療. Medical Science Digest. <b>ニューサイエンス社</b> . 2016.2. 42(2):69-72. 査読無
40	岡本隆一、 <u>渡辺 守</u> : 【疫学と研究の進展】粘膜再生機構からみた炎症性腸疾患治療の展望 . 医学のあゆみ. <b>医歯薬出版</b> . 2016.3. 256(10):15990-15994. 査読無
41	Rahman M, <u>Nakamura K</u> , <u>Seino K</u> , Kizuki M. Do tobacco smoking and illicit drugs/alcohol dependence increase the risk of mental disorders among men? Evidence from a national urban Bangladeshi sample. <b>Perspect Psychiatr Care</b> . 2015.01; 51; 16-27 (査読あり)
42	Rahman M, <u>Nakamura K</u> , <u>Seino K</u> , Kizuki M. Sociodemographic factors and the risk of developing cardiovascular disease in Bangladesh. <b>Am J Prev Med</b> . 2015.01; 48; 456-461. (査読あり)
43	Al Rifai R, <u>Nakamura K</u> , <u>Seino K</u> , Morita A, Kizuki M. Unsafe sexual behavior of domestic and foreign migrant male workers in multinational workplaces in Jordan: occupational-based and behavioral assessment survey. <b>BMJ Open</b> . 2015.04; 5(6); e007703. (査読あり)
44	Al Rifai R, <u>Nakamura K</u> . Differences in breast and cervical cancer screening rates in Jordan among women from different socioeconomic strata: analysis of the 2012 population-based household survey. <b>Asian Pac. J. Cancer Prev</b> .2015.07; 16(15); 6697-6704. (査読あり)
45	Rahman M, <u>Nakamura K</u> , Kizuki M. Socioeconomic differences in the prevalence, awareness, and control of diabetes in Bangladesh. <b>Journal of Diabetes and Its Complications</b> . 2015.08; 29(6); 788-793. (査読あり)
46	Mosieur Rahman, <u>Nakamura K</u> , Masashi Kizuki. Socioeconomic differences in the prevalence, awareness, and control of diabetes in Bangladesh. <b>J. Diabetes Complicat</b> .2015.08; 29(6); 788-793. (査読あり)
47	Adam IF, <u>Nakamura K</u> , Kizuki N, Al Rifai R, Vanching U. Relationship between implementing interpersonal communication and mass education campaigns in emergency settings and use of reproductive healthcare services: evidence from Darfur, Sudan. <b>BMJ Open</b> . 2015.09; 5(9);e008285. (査読あり)
48	Al Rifai R, <u>Nakamura K</u> , <u>Seino K</u> . Decline in the prevalence of anaemia among children of pre-school age after implementation of wheat flour fortification with multiple micronutrients in Jordan. <b>Public Health Nutr</b> . 2015.10; 1-12. (査読あり)
49	Duc NH, <u>Nakamura K</u> , Kizuki M, <u>Seino K</u> , Rahman M. Trends in inequalities in utilization of reproductive health services from 2000 to 2011 in Vietnam. <b>J Rural Med</b> . 2015.11; 10(2); 65-78. (査読あり)



## ②学会等における発表

発表題名 等	
<p>(発表題名、発表者名、発表した学会等の名称、開催場所、口頭発表・ポスター発表の別、審査の有無、発表年月(西暦)について記入してください。)(以上の各項目が記載されていれば、項目の順序を入れ替えても可。)</p> <p>・発表者名は参加研究者を含む全員の氏名を、論文等と同一の順番で記載すること。共同発表者がいる場合は、全ての発表者名を記載し、主たる発表者名は「※」印を付して下さい。発表者名について主担当研究者には<u>二重下線</u>、担当研究者については<u>下線</u>、若手研究者については<u>波線</u>を付して下さい。</p> <p>・口頭・ポスターの別、発表者決定のための審査の有無を区分して記載して下さい。</p> <p>・さらに数がある場合は、欄を追加して下さい。</p> <p>・海外の連携機関の研究者との国際共同発表には、番号の前に「◎」印を、また、それ以外の国際共同発表については番号の前に○印を付して下さい。</p>	
1	<p><u>銭谷慕子</u>、高橋大栄、森雄太郎、<u>森崇寧</u>、<u>須佐絢一郎</u>、<u>蘇原映誠</u>、<u>頼建光</u>、<u>内田信一</u>. Angiotensin IIによる血管平滑筋収縮の新しい機序- KLHL2-WNK3-SPAK-NKCC1 カスケード. <b>第25回バゾプレシン研究会</b> 2015.01.10. 東京. 口頭. 審査有.</p>
2	<p>森雄太郎、<u>森崇寧</u>、若林麻衣、<u>銭谷慕子</u>、<u>蘇原映誠</u>、<u>頼建光</u>、佐々木成、<u>内田信一</u>. p62が関わる WNK4 の選択的オートファジーと偽性低アルドステロン症 II 型との関わり. <b>第23回御茶ノ水腎研究会</b> 2015.05.21 東京. 口頭. 審査無.</p>
3	<p><u>森崇寧</u>、細道一善、<u>蘇原映誠</u>、<u>頼建光</u>、佐々木成、井ノ上逸郎、<u>内田信一</u>. 次世代シークエンサーを用いた遺伝性腎疾患網羅的診断キットの開発. <b>第58回日本腎臓学会学術総会</b>. 2015.06.05. 名古屋. 口頭. 審査有.</p>
4	<p>森雄太郎、<u>森崇寧</u>、若林麻衣、<u>銭谷慕子</u>、<u>蘇原映誠</u>、<u>頼建光</u>、佐々木成、<u>内田信一</u>. p62が関わる WNK4 の選択的オートファジーと偽性低アルドステロン症 II 型との関わり. <b>第58回日本腎臓学会学術総会</b>. 2015.06.06. 名古屋. 口頭. 審査有.</p>
5	<p>荒木雄也、井上佑一、<u>森崇寧</u>、磯部清志、菊池絵梨子、佐々木成、<u>蘇原映誠</u>、<u>頼建光</u>、<u>内田信一</u>. Cullin3 変異を持つ偽性低アルドステロン血症 II 型(PHAI) モデルマウスの作製. <b>第58回日本腎臓学会学術総会</b>. 2015.06.06. 名古屋. 口頭. 審査有.</p>
6	<p>吉崎幸、<u>蘇原映誠</u>、<u>森崇寧</u>、若林麻衣、高橋大栄、<u>銭谷慕子</u>、菊池絵梨子、森雄太郎、荒木雄也、安藤史顕、<u>頼建光</u>、佐々木成、<u>内田信一</u>. PKA と Akt による KLHL3 リン酸化が WNK4 との結合を制御する. <b>第58回日本腎臓学会学術総会</b>. 2015.06.06. 名古屋. 口頭. 審査有.</p>
7	<p><u>蘇原映誠</u>、<u>森崇寧</u>、<u>頼建光</u>、<u>内田信一</u>. 遺伝性腎疾患が明らかにする腎生理と新たな創薬への道. <b>第58回日本腎臓学会学術総会</b>. 2015.06.07. 名古屋. 口頭. 審査無.</p>
8	<p><u>内田信一</u>. 遺伝性腎疾患に学ぶ腎臓の水・電解質代謝制御機構. <b>第19回小児分子内分泌研究会</b>. 2015.07.04. 北海道. 口頭. 審査無.</p>
9	<p><u>銭谷慕子</u>. Kelch-Like Protein 2 Mediates Angiotensin II - With No Lysine 3 Signaling in the Regulation of Vascular Tonus. <b>第37回腎臓セミナー</b>. Nexus Japan. 2015.08.29. 東京. 口頭. 審査無.</p>
10	<p><u>銭谷慕子</u>、高橋大栄、森雄太郎、<u>森崇寧</u>、<u>蘇原映誠</u>、<u>頼建光</u>、<u>内田信一</u>. Angiotensin II による血管平滑筋収縮における、KLHL2-WNK3-SPAK-NKCC1 カスケードの関与. <b>第6回分子腎臓フォーラム</b>. 2015.09.05. 大阪. 口頭. 審査有.</p>
11	<p>Mandai S, <u>Mori T</u>, <u>Sohara E</u>, Rai T, <u>Uchida S</u>. Generation of Hypertension-Associated STK39 Polymorphism Knockin Cell Lines with the CRISPR/Cas9 System. <b>第24回御茶ノ水腎研究会</b> 2015.10.29. 東京. 口頭. 審査無.</p>
12	<p>Nomura N, Shoda W, <u>Sohara E</u>, Rai T, <u>Uchida S</u>. Potassium-induced dephosphorylation of renal sodium-chloride cotransporter is NOT dependent on the anions. <b>The 48th Annual Meeting of the American Society of Nephrology</b>. 2015.11.05. San Diego. ポスター. 審査有.</p>
13	<p>Mandai S, <u>Mori T</u>, <u>Sohara E</u>, Rai T, <u>Uchida S</u>. Generation of Hypertension-Associated STK39 Polymorphism Knockin Cell Lines with the CRISPR/Cas9 System. <b>The 48th Annual Meeting of American Society of Nephrology</b>. 2015.11.05. San Diego. ポスター. 審査有.</p>

14	<u>Susa K</u> , <u>Sohara E</u> , Takahashi D, Rai T, <u>Uchida S</u> . The Major Contribution of WNK4 to the Pathogenesis of Pseudohypoaldosteronism Type II (PHAII) Caused by the KLHL3 Mutation R528H. <i>The 48th Annual Meeting of American Society of Nephrology</i> . 2015. 11. 05. San Diego. ポスター. 審査有.
15	<u>Uchida S</u> . The KLHL proteins, the WNKs and renal Na <sup>+</sup> transport. <i>8Th FAOPS (Federation of the Asian and Oceanian Physiological Societies) Congress</i> . 2015. 11. 23. Bangkok, Thailand. 口頭. 審査無.
16	◎ <u>篠崎昇平</u> 「SIRT1 の S-ニトロソ化と慢性炎症」 第 11 回日本食品免疫学会学術大会 2015 年 10 月 15 日 伊藤謝恩ホール (東京都文京区) 招待講演
17	※ <u>Tamura, K.</u> , Inaji, M., Nariyai, T., Hayashi, S., Tanaka, Y., Tamaki, M., Hirai, S., Saigusa, K., Ishii, K., Ishiwata, K., <u>Maehara, T.</u> : Evaluation of the treatment response of malignant glioma on bevacizumab therapy using <sup>11</sup> C-methionine positron emission tomography. <i>20<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the Society for Neuro-Oncology</i> , Texas, USA, November 19-22, 2015
18	※ <u>Arita, H.</u> , <u>Yamasaki, K.</u> , <u>Matsushita, Y.</u> , <u>Nakamura, T.</u> , <u>Shirahata, M.</u> , <u>Tamura, K.</u> , <u>Terakawa, Y.</u> , <u>Fukai, J.</u> , <u>Mukasa, K.</u> , <u>Suzuki, H.</u> , <u>Shibuya, M.</u> , <u>Kanemura, Y.</u> , <u>Yoshimine, T.</u> , <u>Saito, N.</u> , <u>Nagane, M.</u> , <u>Ueki, K.</u> , <u>Komori, T.</u> , <u>Ryo Nishikawa, R.</u> , <u>Narita, Y.</u> , <u>Ichimura, K.</u> , : Molecular classification based on IDH1/2 and TERT promoter well-defines subgroups with different outcome in adult diffuse gliomas: A report from Glioma Molecular Classification Consortium. <i>20<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the Society for Neuro-Oncology</i> , Texas, USA, November
19	※ <u>田村 郁</u> 、 <u>稲次基希</u> 、 <u>武川麻紀</u> 、 <u>折原あすみ</u> 、 <u>董 暁書</u> 、 <u>木原 淳</u> 、 <u>裴 有安</u> 、 <u>前原健寿</u> 。ベバシズマブ投与後の膠芽腫の病理学的変化- 初発時と剖検時の比較。 第 33 回日本脳腫瘍病理学会 2015 年 5 月 29- 30 日 高松
20	※ <u>田村 郁</u> , <u>Sung Hugh Choi</u> , <u>Rajiv Kumar Khajuria</u> , <u>Deepak Bhare</u> , <u>Irina Nesterenko</u> , <u>Jack Lawler</u> , <u>Khalid Shah</u> , <u>前原 健寿</u> 。治療抵抗性グリオーマに対する幹細胞を用いた新規治療法。 第74回日本脳神経外科学会 2015年10月14-16日 札幌
21	※ <u>董 暁書</u> 、 <u>田村 郁</u> 、 <u>小林大輔</u> 、 <u>安藤 登</u> 、 <u>前原健寿</u> 。Overexpression of LAPT4B-35 is associated with poor prognosis in glioma. 第 33 回日本脳腫瘍病理学会 2015 年 5 月 29- 30 日 高松
22	※ <u>中村大志</u> 、 <u>山下聡</u> 、 <u>福村知隆</u> 、 <u>田中一寛</u> 、 <u>田村郁</u> 、 <u>立石健祐</u> 、 <u>木下学</u> 、 <u>福島慎太郎</u> 、 <u>山崎夏維</u> 、 <u>松下裕子</u> 、 <u>大野誠</u> 、 <u>宮北康二</u> 、 <u>渋井壮一郎</u> 、 <u>久保篤彦</u> 、 <u>周藤孝</u> 、 <u>山中正二</u> 、 <u>篠山隆司</u> 、 <u>三島一彦</u> 、 <u>前原健寿</u> 、 <u>川原信隆</u> 、 <u>永根基雄</u> 、 <u>成田善孝</u> 、 <u>間野博行</u> 、 <u>牛島俊和</u> 、 <u>市村幸一</u> 。中枢神経系原発悪性リンパ腫に対する網羅的メチル化解析による分子生物学的特徴の解明。 第 33 回日本脳腫瘍学会学術集会 2015 年 12 月 6-8 日京都
23	※ <u>有田 英之</u> 、 <u>山崎 夏維</u> 、 <u>松下 裕子</u> 、 <u>小林 啓一</u> 、 <u>白畑 充章</u> 、 <u>高見 浩数</u> 、 <u>中村 大志</u> 、 <u>田村郁</u> 、 <u>深井順也</u> 、 <u>宮北 康二</u> 、 <u>武笠 晃丈</u> 、 <u>寺川雄三</u> 、 <u>金村米博</u> 、 <u>澁谷 誠</u> 、 <u>鈴木博義</u> 、 <u>吉峰 俊樹</u> 、 <u>川原 信隆</u> 、 <u>斉藤 延人</u> 、 <u>永根 基雄</u> 、 <u>植木 敬介</u> 、 <u>西川 亮</u> 、 <u>小森隆司</u> 、 <u>成田 善孝</u> 、 <u>市村 幸一</u> 、 <u>グリオーマ分子診断共同研究グループ</u> 。IDH と TERT による成人神経膠腫の分子分類～国内多施設大規模コホートの解析からの追跡報告。 第 33 回日本脳腫瘍学会学術集会 2015 年 12 月 6-8 日京都

24	※高見浩数、アズマエルザワハリ、加藤護、福島慎太郎、十時泰、武笠晃丈、斉藤延人、金森政之、隈部俊宏、富永悌二、小林啓一、永根基雄、井内俊彦、 <u>田村郁</u> 、 <u>前原健寿</u> 、杉山一彦、横上聖貴、竹島秀雄、鈴木智成、成田善孝、松谷雅生、柴田龍弘、西川亮、市村幸一。頭蓋内胚細胞腫のトランスクリプトーム解析による cell of origin の探索と Germinoma における 3 つの molecular subgroups の同定。第 33 回日本脳腫瘍学会学術集会 2015 年 12 月 6-8 日京都
25	※佐藤陽人、山科元滋、平直記、蛭子裕輔、 <u>田村郁</u> 、田中洋次、小林大輔、 <u>前原健寿</u> 。診断に難渋した松果体部 glioma の 1 例、第 127 回日本脳神経外科学会 関東支部学術集会：平成 27 年 9 月 12 日
26	山科元滋、※佐藤陽人、平直記、蛭子裕輔、 <u>田村郁</u> 、田中洋次、小林大輔、 <u>前原健寿</u> 。Pilocytic astrocytoma 様を呈する松果体部の低悪性度限性星細胞腫の一例断に難渋した松果体部 glioma の一例。第 33 回日本脳腫瘍病理学会 2015 年 5 月 29- 30 日高
27	※Nakano T, Tanaka Y, <u>Tamura K</u> , Inaji M, Hayashi S, Nariai T, Ishii K, Ishiwata K, <u>Maehara T.</u> : Usefulness of <sup>11</sup> C-methionine positron emission tomography for the monitoring of treatment response and recurrence in a patient with malignant glioma on bevacizumab therapy: A case report. <i>20th Annual Scientific Meeting and Education Day of the Society for Neuro-Oncology</i> , November 19-22, 2015, San
28	※笹川麻由、 <u>田村郁</u> 、清川樹里、稲次基希、田中洋次、成相直、 <u>前原健寿</u> 。当施設における Carmustin wafer(ギリアデル)の使用経験。第49回ニューロ・オンコロジーの会 2015年8月9日 東京
29	※稲次基希、 <u>田村郁</u> 、橋本聡華、清水一秀、成相直、 <u>前原健寿</u> 。Met-PETによる glioblastoma に対する BEV 治療評価。舞連カンファレンス 2015年8月14日 徳島
30	※笹川麻由、 <u>田村郁</u> 、清川樹里、稲次基希、田中洋次、成相直、 <u>前原健寿</u> 。当施設における Carmustin wafer(ギリアデル)留置症例の臨床像。日本脳神経外科学会第74回学術総会 2015年10月14-16日 札幌
31	※中野智行、 <u>田村郁</u> 、田中洋次、稲次基希、林志保里、成相直、石井賢二、石渡喜一、 <u>前原健寿</u> 。BEV 導入後の病態の評価に <sup>11</sup> C-methionine (MET)-PET が有用であった膠芽腫の一例。第 33 回日本脳腫瘍学会学術集会 2015 年 12 月 6-8 日 京都
32	Watanabe M : Adult Tissue Stem Cell Therapy in Inflammatory Bowel Disease. <i>IBD Advisory Board Meeting</i> . 東京. 2015.10.3. 口頭 (特別). 審査無
33	Watabe T, Nagaishi T, Suzuki M, Yamazaki M, Onizawa M, Jose N, Tokai A, Hosoya A, Kawai R Totsuka M, Watanabe M : Type 2 TNF receptor signaling in the epithelia may be involved in the development of colitis-associated carcinogenesis. 第 74 回日本癌学会学術総会. 2015.10.8. 口頭. 審査有
34	Tsuchiya K, Hibiya S, Watanabe M : Acquisition of enhanced malignant potential in inflammation associated colon cancer. 第 74 回日本癌学会学術総会. 名古屋. 2015.10.09. 口頭. 審査有
35	Okada E, Araki A, Nitta S, Watanabe M : The utilities and problems of the patency capsule for patients with non-suspected intestinal stenosis. <i>Asian Pacific Digestive Week (APDW)</i> 2015. Taipei. 2015.12.6. ポスター. 審査有
36	Matsuoka K, Saito E, Watanabe M : Salvage therapy for corticosteroid-refractory ulcerative colitis patients: Results from the real-life clinical practice. <i>JDDW 2015</i> . 東京. 2015.10.10. 口頭. 審査有

37	Hibiya S, Tsuchiya K, Shirasaki T, Fukushima K, Hayashi R, Horita N, Oshima S, Okamoto R, Nakamura T, Watanabe M : Continuous stimulation with cytokines leads to irreversible accumulation of NF- $\kappa$ B signaling in colonic epithelial cells by organoid culture. <i>UEG Week Barcelona 2015</i> . 2015.10.27. Barcelona. ポスター. 審査有
38	Watabe T, Nagaishi T, Suzuki M, Yamazaki M, Onizawa M, Jose N, Tokai A, Hosoya A, Kawai R, Totsuka M, Watanabe M : Epithelial TNFR2 signaling in the setting of IBD may be involved in the development of colitis-associated carcinogenesis. <i>UEG Week 2015</i> . 2015.10.28. ポスター. 審査有
39	Shirasaki T, Fukushima K, Tsuchiya T, Hibiya S, Hayashi R, Horita N, Okamoto R, Nakamura T, Watanabe M : TNF- $\alpha$ stabilizes Atoh1 protein in colitis-associated colorectal cancer resulting in enhanced malignant potential. <i>United European Gastroenterology: Week Barcelona 2015</i> . Barcelona. 2015.10.28. ポスター. 審査有
40	Oshima S, Matsuzawa Y, Maeyashiki C, Kobayashi M, Nibe Y, Ma A, Watanabe M : TNFAIP3 promotes survival of CD4 T cells by promoting autophagy. <i>Cell Symposia: Cell Death and Immunity</i> . Berkeley, CA, USA. 2015.11.10. ポスター. 審査有
41	Tokai A, Nagaishi T, Watabe T, Jose N, Yamazaki M, Onizawa M, Suzuki M, Hosoya A, Kawai Risa, Adachi T, Watanabe M : CD66a may regulate BCR signaling in the activated B cells. 第44回日本免疫学会学術集会. 2015.11.20. ポスター. 審査有
42	Watanabe M : Adult Tissue Stem Cell Therapy in Inflammatory Bowel Disease. <i>IIMS Seminar Series on Human Disease Biology</i> . 東京. 2016.2.5. 口頭(招待). 審査無
43	Matsuoka K, Saito E, Fujii T, Takenaka K, Iwamoto F, Kimura M, Nagahori M, Ohtsuka K, Watanabe M : Efficacy and safety of sequential rescue therapy with infliximab and tacrolimus in patients with corticosteroid-refractory ulcerative colitis. Amsterdam. 2016.03.18. ポスター. 審査有
44	先田信哉、有村明彦、渡辺 守 : PSE(部分的脾動脈塞栓術)による中長期的な肝機能への影響の検討(会議録). <i>JDDW2015</i> . 東京. 2015.10.08. ポスター. 審査有
45	大塚和朗、長堀正和、渡辺 守 : 炎症性腸疾患における内科・外科間の治療連携 クロウン病治療における生物学的製剤と内視鏡治療・外科手術(会議録). <i>JDDW2015</i> . 2015.10.08. 口頭. 審査有
46	先田信哉、有村明彦、渡辺 守 : 門脈圧亢進症に対する IVR 治療の現状と今後の展望 PSE(部分的脾動脈塞栓術)による中長期的な肝機能への影響の検討(会議録). <i>JDDW2015</i> . 東京. 2015.10.08. ポスター. 審査有
47	岡田英理子、新田沙由梨、松沢 優、竹中健人、福田将義、和田祥城、野崎賢吾、大塚和朗、荒木昭博、渡辺 守 : 非クロウン病でのパテンシーカプセルによる消化管開通性評価の有用性と問題点. <i>JDDW2015</i> . 東京. 2015.10.9. ポスター. 審査有
48	長堀正和、河内修司、花井洋行、山本隆行、中村志郎、渡辺 守、日比紀文 : 活動期及び寛解期潰瘍性大腸炎における経口 5-ASA 製剤治療に関する実態調査(観察研究)(会議録). <i>JDDW2015</i> . 東京. 2015.10.10. ポスター. 審査有
49	小林小の実、遠藤 南、重田綾子、飯塚和絵、伊東英里、望月奈穂子、酒井英樹、長堀正和、渡辺 守 : アザチオプリン投与例における 6-TGN 濃度の検討. <i>JDDW2015</i> . 東京. 2015.10.10. ポスター. 審査有
50	福田将義、和田祥城、松沢 優、竹中健人、岡田英理子、荒木昭博、大塚和朗、渡辺 守 : 当院における Cold Polypectomy の治療成績(会議録). <i>JDDW2015</i> . 東京. 2015.10.10. ポスター. 審査有

51	細谷明德、永石宇司、渡部太郎、鈴木雅博、鬼沢道夫、Jose Nisha、東海有沙、川井里紗、渡辺 守：腸管上皮細胞における TNFR2 シグナルは IBD 合併大腸癌の発生を促進させる。第 43 回日本臨床免疫学会総会。神戸。2015.10.22, ポスター。審査有
52	渡辺 守：Biologics 時代における炎症性腸疾患の治療展望。第 43 回日本臨床免疫学会 スイーツセミナー。神戸。2015.10.23. 口頭（特別）。審査無
53	渡辺 守：消化器疾患に対する生物学的製剤。第 43 回日本臨床免疫学会 スポンサー シンポジウム。神戸。2015.10.23. 口頭（特別）。審査無
54	岡本隆一、渡辺 守：炎症性腸疾患治療における再生治療の最前線。平成 27 年度日本炎症性腸疾患研究会 教育セミナー。東京。2015.11.3. 口頭（招待）。審査無
55	竹中健人、大塚和朗、北詰良雄、福田将義、野崎賢吾、岩本史光、木村麻衣子、藤井俊光、松岡克善、長堀正和、渡辺 守：クローン病小腸病変に対するバルーン内視鏡および MRI 所見。第 53 回小腸研究会。盛岡。2015.11.7. シンポジウム。審査有
56	渡辺 守：腸管の再生医療に向けて。第 53 回小腸研究会。盛岡。2015.11.7. 口頭（特別）。審査無
57	渡辺 守：腸上皮幹細胞を用いた難治性腸疾患に対する再生医療。第 15 回山梨再生・移植研究会。甲府。2015.11.11. 口頭（特別）。審査無
58	福島啓太、日比谷秀爾、白崎友彬、林 亮平、土屋輝一郎、渡辺 守：炎症性腸疾患関連大腸癌における Atoh1 蛋白発現と癌幹細胞形質獲得機構。平成 27 年度日本医療研究開発機構 (AMED) 委託費(革新的がん医療実用化研究事業) 「スキルスがんにおける癌幹細胞悪性形質獲得機構に関する研究」総会。東京。2015.11.24. 口頭。審査無
59	福島啓太、日比谷秀爾、白崎友彬、林 亮平、土屋輝一郎、渡辺 守：炎症性腸疾患関連大腸癌における Atoh1 蛋白発現と癌幹細胞形質獲得機構。平成 27 年度日本医療研究開発機構 (AMED) 委託費(革新的がん医療実用化研究事業) 「スキルスがんにおける癌幹細胞悪性形質獲得機構に関する研究」班総会。東京。2015.11.24. 口頭。審査無
60	渡辺 守：新しい時代に入った炎症性腸疾患治療を考え直す！。第 17 回神戸消化器クラスター研究会。神戸。2015.11.28. 口頭（特別）。審査無
61	武市瑛子、大谷賢志、藤井俊光、松岡克善、櫻井 幸、藤田めぐみ、野崎賢吾、福田将義、根本泰宏、井津井康浩、中川美奈、東 正新、土屋輝一郎、大岡真也、長堀正和、渡辺 守、荒木昭博、大塚和朗、柿沼 晴、朝比奈靖浩：潰瘍性大腸炎に対する inflixmab 投与により間質性肺炎が誘発されたと考えられる一例。日本消化器病学会関東支部第 337 回例会。東京。2015.12.5. 口頭。審査有
62	福田将義、和田祥城、藤井俊光、竹中健人、野崎賢吾、岡田英理子、荒木昭博、大塚和朗、渡辺 守：潰瘍性大腸炎を背景とした腫瘍性病変に対する ESD の検討。第 101 回日本消化器病内視鏡学会関東支部例会。東京。2015.12.12. 口頭。審査有
63	柴田 勇、荒木昭博、福田将義、岡田英理子、藤田めぐみ、櫻井 幸、根本泰宏、新田沙由梨、野崎賢吾、福島啓太、北畑富貴子、東 正新、大岡真也、土屋輝一郎、長堀正和、中村哲也、朝比奈靖浩、大塚和朗、渡辺 守：Dieulafoy 潰瘍様の内視鏡所見を呈した小腸動静脈奇形の一例。第 101 回日本消化器病内視鏡学会関東支部例会。東京。2015.12.12. 口頭。審査有。
64	鈴木雄一朗、永山和宜、川井麻央、安田圭吾、渡辺 翔、金城美幸、池宮城秀和、吉野耕平、先田信哉、有村明彦、渡辺 守：バルーン拡張の反復で狭窄を解除しえた S 状結腸癌術後吻合部狭窄の 1 例。第 101 回日本消化器病内視鏡学会関東支部例会。2015.12.13. 口頭。審査有
65	仁部洋一、大島茂、渡辺 守：新規ポリユビキチン可視化ツールを用いた K33 鎖の解析。新学術「ユビキチンネオバイオロジー」平成 27 年度第 2 回領域班会議。千葉。2015.12.17. ポスター。審査有

67	松岡克善、長沼 誠、金井隆典、日比紀文、渡辺 守、樋田信幸、松浦 稔、猿田雅之、朝倉敬子、鈴木康夫：多施設共同臨床試験「難治性潰瘍性大腸炎に対するタクロリムスとインフリキシマブの治療効果比較試験」。平成 27 年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」第 2 回総会。東京。2016.1.21.口頭。審査無
68	野崎賢吾、中村哲也、渡辺 守：腸上皮オルガノイドを利用するマウス上皮間リンパ球（IEL）の新規培養技術と動態解析。平成 27 年度日本医療研究開発機構（AMED）委託費（難治性疾患実用化研究事業）「独自の体外病態モデルによる難治性炎症性腸疾患の革新的治療薬開発に関する研究」平成 27 年度第 2 回総会。東京。2016.1.22.口頭。審査無
69	安斎 翔、片岡幹統、沖永康一、穴戸華子、藤井 崇、間渕一壽、鈴木伸治、松井信平、田中 求、出口倫明、加藤亜裕 似鳥修弘、首村智久、吉田 昌、羽鳥 隆、池田佳史、渡辺 守：薬剤アレルギーにより治療に難渋した潰瘍性大腸炎の 1 例。日本消化器病学会関東支部第 338 回例会。東京。2016.2.6.口頭。審査有
70	渡辺 守：腸上皮幹細胞を用いた難治性腸疾患に対する再生医療。第 16 回日本小児 IBD 研究会。東京。2016.2.7.口頭。審査無。
71	渡辺 守：体外での腸管擬似モデル構築による炎症性腸疾患病態解明。2015 年度 AMED 6 事業合同成果報告会。東京。2016.2.12.口頭。審査無。
72	渡辺 守：新しい時代に入った炎症性腸疾患治療を考え直す！.Niigata Apheresis and Nutrition Therapy for IBD Conference. 新潟。2016.2.18.口頭(招待)。審査無
73	渡辺 守：腸から全身を繙く新しい時代。日本内科学会第 64 回東海支部生涯教育講演会。名古屋。2016.2.21.口頭。審査無
74	竹中健人、大塚和朗、北詰良雄、福田将義、野崎賢吾、渡辺 守、岩本史光、木村麻衣子、藤井俊光、松岡克善、長堀正和：クローン病小腸狭窄に対する MREC 所見と内視鏡下バルーン拡張術の手術回避に対する検討。第 12 回日本消化管学会総会。2016.2.26.口頭。審査有・無？
75	渡辺 守：「日本から発信する IBD 診療の新たなエビデンス」（会長特別企画）。第 12 回日本消化管学会総会。東京。2016.2.27.口頭。審査無
76	©Seino K. Heat illness related emergency ambulance transports before and after the Great East Japan Earthquake. <i>American Public Health Association Annual Meeting</i> , Nov.2015, Chicago.ポスター（審査有）
76	©Seino K. Heat illness related emergency ambulance transports before and after the Great East Japan Earthquake. <i>American Public Health Association Annual Meeting</i> , Nov.2015, Chicago.ポスター（審査有）

## 5. 若手研究者の派遣実績（計画）

### 【海外派遣実績（計画）】

年度	平成27年度	平成28年度	平成29年度	合計
派遣人数	5人	12人 (5人)	11人 (8人)	15人

※当該年度は実績、次年度以降は計画している人数を記載

### 【本年度の海外派遣実績】

派遣者①の氏名・職名：清水寛路・特任研究員

（当該若手研究者の国際共同研究における役割を含めた具体的な研究活動）

A20 は炎症性腸疾患の発症を規定する疾患感受性遺伝子の一つであり、細胞内の抗炎症シグナルを制御する分子である。一方、ABIN1 は NF- $\kappa$ B シグナルを負に制御する A20 関連分子であるが、腸上皮における両分子の機能については未だ全く明らかとなっていない。派遣先施設では両分子の腸上皮特異的欠損マウスを用い、正常粘膜および大腸炎モデルにおける表現型を解析することにより、正常腸管粘膜の恒常性維持並びに大腸炎の発症・進展における両分子の役割と機能の解明を目指す。当該研究者は本学消化器病態学で独自に開発された腸上皮培養技術を有することから、生体における表現型解析に加え、同技術を用いた *in vitro* における腸上皮機能解析も実施することが可能である。従って派遣者を接点とし本学・派遣先施設が各々独自に有する技術的基盤を融合することにより、上記研究の飛躍的な進展が期待できる。

（具体的な成果）

炎症性腸疾患の疾患感受性遺伝子である A20 および ABIN1 を腸管上皮特異的に欠損するマウスの解析を行っている。これまでの *in vivo* の実験から、これら両分子が欠損することにより、腸管上皮細胞の恒常性が破綻する実験結果を得た。現在は本学消化器病態学独自技術である腸管上皮細胞培養法を用いて *in vitro* の解析を行うとともに、この技術を基に腸管上皮細胞の単層培養技術を開発し、単層上皮培養法を用いて A20 および ABIN1 の腸管上皮における機能解析を行う予定である。

派遣先 (国・地域名、機関名、部局名、受入研究者)	派遣期間			合計
	平成27年度	平成28年度	平成29年度	
アメリカ合衆国、カリフォルニア大学サンフランシスコ校、消化器内科、Averil Ma 教授	177日	200日	0日	377日

派遣者②の氏名・職名：加納嘉人・特任研究員

（当該若手研究者の国際共同研究における役割を含めた具体的な研究活動）

がんにおける RAS 遺伝子の変異は高頻度に認められ、発癌、増殖シグナル亢進、分化制御など広範な影響を及ぼしている。特にヒト膵癌はその 90%以上に KRAS 変異を有しており、数々の臨床試験も失敗しており早急な対策が必要である。しかしその生理学的な特徴から RAS 自身を治療標的とすることは困難であった。我々は今まで注目されてこなかった「RAS リン酸化」メカニズムに焦点をあて、脱リン酸化酵素である SHP2 が RAS を

直接脱リン酸化するだけでなく下流エフェクターである RAF との interaction を強めることを明らかとした。そこでさらに我々は他のエフェクター因子である PI3K との分子メカニズムを追求することに加え、クイーンズ大学(カナダ)、ノースカロライナ大学(米国)、ハーバード大学(米国)と国際共同研究チームを立ち上げ、膵癌マウスモデル、ヒト検体を用いて RAS を標的とした治療戦略に挑戦する。

(具体的な成果)

Ras リン酸化を促進させる SHP2 阻害剤を膵癌細胞株に投与したところ著明な細胞増殖抑制を認め、カスパーゼ依存的なアポトーシスを誘導することが明らかとなった。患者由来膵癌細胞でも同等の効果が得られることが分かり、さらには大腸癌などの K-Ras 変異の頻度が高い癌腫にも応用可能と考え、患者由来 3D 細胞培養を独自の protocol で確立している東京医科歯科大学消化器内科とも連携しさらなる解析を予定している。

派遣先 (国・地域名、機関名、部局名、受入研究者)	派遣期間			合計
	平成 27 年度	平成 28 年度	平成 29 年度	
カナダ、トロント大学医学部、Laboratory Medicine and Pathobiology、Michael Ohh 教授	183 日	200 日	日	383 日

派遣者③の氏名・職名：堀田伸勝・特任研究員

(当該若手研究者の国際共同研究における役割を含めた具体的な研究活動)

ヒト腸管上皮幹細胞における新規幹細胞マーカーの探索と幹細胞制御機構における Notch signal の解析を行うことを目的とする。ヒト腸管上皮の内視鏡生検組織から得られたサンプルから、単細胞レベルの腸管上皮幹細胞を FACS にて分取しトランスクリプトーム解析、プロテオーム解析を行うことで新たな幹細胞マーカーの同定を行う。同定された幹細胞マーカーをミシガン大学消化器共同研究グループである Jason Spence 研究室の技術を用いて、ヒト iPS 細胞から分化させた腸管上皮オルガノイド (Nature, 2011) を基に検証を行う。さらに健常者、炎症性腸疾患患者双方に由来する iPS 細胞から分化させた腸管上皮オルガノイドを用いて炎症と上皮再生時のヒト腸管上皮幹細胞制御における Notch signal を解析する。

(具体的な成果)

現在ヒト及びマウス胃上皮幹細胞制御機構解析が進行中である。解析手法は東京医科歯科大学大学院在学中に習得したオルガノイド研究の手法を基に、マウス胃上皮幹細胞マーカー制御下の Notch signal 遺伝子発現変化に由来する胃上皮遺伝子発現解析である。さらにヒト胃検体に由来するオルガノイドを用いた遺伝子発現解析も行っている。以上の研究で得られた知見を基に東京医科歯科大学での研究継続に取り組む予定である。

派遣先 (国・地域名、機関名、部局名、受入研究者)	派遣期間			合計
	平成 27 年度	平成 28 年度	平成 29 年度	
アメリカ合衆国、ミシガン大学医学部、分子総合生理学、消化器内科学、Linda C. Samuelson 教授	183 日	200 日	0 日	383 日



派遣者⑤の氏名・職名：森崇寧・講師

(当該若手研究者の国際共同研究における役割を含めた具体的な研究活動)

Washington 大学は Yale 大学、Baylor / Johns Hopkins 大学と共に Centers for Mendelian Genomics (CMG) という全米屈指の巨大なゲノム解析コンソーシアムを形成し、派遣者が所属する Bamshad 研究室はその運営中核を担っている。世界各国より集積する膨大なサンプルに対し主に次世代シーケンサーを用いたエクソーム・シーケンスを実施し、その累計は 1 万件を超えた。派遣者はこの CMG におけるデータ解析要員の一人として、実際に多くの希少疾患解析に携わる中、新たな解析手法の習得を含めた研鑽を積んでいる。特に既報遺伝子に変異が同定されなかった遺伝性腎疾患の日本人家系検体の解析を行い、全く新しい疾患原因遺伝子の同定を目指している。

(具体的な成果)

既報原因遺伝子に変異が同定されなかった Gitelman 症候群 10 家系のエクソーム解析を実施し、既にいくつかの有望候補を得つつある。今後は日本国内よりさらに追加の家系サンプルを集積し、これら有望候補の信憑性を検証する予定である。またこのような腎疾患に限らず、Werner syndrome, Laurin Sandow syndrome, Distal arthrogyriposis, Abnormalities in ocular and inner ear development など実に多様な希少疾患に対する遺伝子解析を実施し、既にいくつかの候補遺伝子の同定に成功している。

派遣先 (国・地域名、機関名、部局名、受入研究者)	派遣期間			合計
	平成 27 年度	平成 28 年度	平成 29 年度	
アメリカ合衆国、ワシントン大学、小児科、 Michael Bamshad 教授	183 日	365 日	0 日	548 日

派遣者⑥の氏名・職名：清野薫子・講師

(当該若手研究者の国際共同研究における役割を含めた具体的な研究活動)

ミシガン大学環境健康科学分野は、ハーバード大学、ミシガン大学等と気候変動の健康影響に関する共同研究を行っている。当該研究者は、O'neill 准教授の研究チームとともに地域の住環境、社会経済状況、災害危機管理策と気候変動に伴う健康影響との関連を明らかにし、地域における気候変動、自然災害による健康影響およびリスク評価体系を構築することを目指している。

(具体的な成果)

近年の熱中症発生について学会発表を行った。夏季の暑熱障害、暑熱および大気環境変動による健康影響についてデータ分析を行い、論文を作成している。

派遣先 (国・地域名、機関名、部局名、受入研究者)	派遣期間			合計
	平成 27 年度	平成 28 年度	平成 29 年度	
北米、アメリカ合衆国、ミシガン大学、 Marie O'neill 准教授	63 日	145 日	145 日	351 日
北米、アメリカ合衆国、ハーバード大学医 学部、環境疫学 Joel Schwartz 教授	0 日	5 日	5 日	10 日

※本年度の派遣者毎に作成すること。

## 6. 研究者の招へい実績（計画）

### 【招へい実績（計画）】

年度	平成27年度	平成28年度	平成29年度	合計
招へい人数	2人	11人 (2人)	11人 (10人)	12人

※当該年度は実績、次年度以降は計画している人数を記載

### 【本年度の招へい実績】

招へい者⑦の氏名・職名：James Wagner・Associate Professor

（当該研究者の国際共同研究における役割を含めた具体的な研究活動）  
 当該研究者は、ミシガン大学と共同で、気候変動、殊に大気環境の変動による健康影響について、曝露環境の測定を中心的に担っている。  
 （具体的な成果）  
 環境曝露と健康影響にかかる測定および解析手法について研究打ち合わせ、先行研究の検証を行った。学内セミナーを開催し、招聘者の研究講演および日本側受入研究室若手メンバーの研究発表を行い、国際共同研究体制を強化した。

招へい元（機関名、部局名、国名）及び 日本側受入研究者（機関名）	招へい期間			合計
	平成27年度	平成28年度	平成29年度	
招へい元 （北米、ミシガン大学、アメリカ合衆国） 受入研究者 （東京医科歯科大学 中村桂子）	15日	11日	0日	26日

※本年度の招へい者毎に作成すること。

招へい者④の氏名・職名：Masao Kaneki・Associate Professor

（当該研究者の国際共同研究における役割を含めた具体的な研究活動）  
 当該研究者のグループは、タンパク質の翻訳後修飾機構のひとつとして注目されているS-ニトロソ化についての研究をリードする Dr. Solomon H. Snyder や Dr. Jonathan S. Stamle らのグループと並び、S-ニトロソ化に関する研究分野において活躍している。本年度は、S-ニトロソ化による細胞内シグナル伝達についての知識を深めるとともに、S-ニトロソ化を含むシステイン残基の翻訳後修飾に関する共同研究をすすめることを計画している。

（具体的な成果）  
 肥満によるインスリン抵抗性が運動によって改善するメカニズムの1つとして、AktのS-ニトロソ化を介していることを明らかとし、研究成果がPloS Oneに掲載された（業績論文XX）。現在、新たにSIRT1のS-ニトロソ化に関する論文を投稿中であり、来年度中の掲載を目指している。本年度は3月に招聘を行い、S-ニトロソ化を含むシステイン残基に対する翻訳後修飾（ファルネシル化、ポリサルファー化）に関する共同研究の打ち合わせ、先行研究の検証を行った。また、招聘時に頭脳循環プログラムの一環として、

学内においてオープンセミナーを開催し、若手研究者が最新の研究成果に触れる機会を提供した。

招へい元（機関名、部局名、国名）及び 日本側受入研究者（機関名）	招へい期間			合計
	平成 27 年度	平成 28 年度	平成 29 年度	
招へい元（ハーバード大学医学部、 マサチューセッツ総合病院、アメリ カ合衆国）及び日本側受入研究者（篠 崎昇平、東京医科歯科大学）	9 日	10 日	10 日	29 日

※本年度の招へい者毎に作成すること。

7. 翌年度の補助事業の遂行に関する計画

--

※ 補助事業が完了せずに国の会計年度が終了した場合における実績報告書には、翌年度の補助事業の遂行に関する計画を附記すること。