

Title	非可逆性糖尿病性胃麻痺に対する神経幹細胞移植の開発
Sub Title	Neural stem cell transplantation for refractory idiopathic or diabetic gastroparesis
Author	鈴木, 秀和(Suzuki, Hidekazu) 浦岡, 俊夫(Uraoka, Toshio) 河瀬, 聡(Kawase, Satoshi) 矢作, 直久(Yahagi, Naohisa) 福原, 誠一郎(Fukuhara, Seiichiro) 正岡, 建洋(Masaoka, Tastuhiro) 内田, 勝幸(Uchida, Masayuki) 西村, 空也(Nishimura, Soraya)
Publisher	
Publication year	2014
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書 (2013.)
JaLC DOI	
Abstract	糖尿病発症db/dbマウスの27%で胃排出が延長した。胃排出遅延db/dbマウスで胃筋間神経叢のnNOSとGFAP発現が低下した。胃排出遅延db/dbマウスで血清ApoE値が有意に低下した。ApoE KOマウスでは胃排出が低下し、胃排出遅延db/dbマウスと同様、筋間神経叢のnNOSやGFAP発現が低下した。nNOS KOマウス、ApoE KOマウスに神経幹細胞移植6週後の胃排出能は移植前に比べ有意に改善した。ApoE KOマウスでnNOSとGFAP発現は有意に回復した。本研究は神経幹細胞移植が胃運動不全麻痺で胃排出遅延を是正し、血清ApoEが消化管運動障害のマーカーとなることが示唆された。 Delayed gastric emptying was observed in 27 % of db/db mouse with a significant decrease in the serum ApoE level and in the myenteric nNOS and GFAP expression. The gastric emptying was also significantly delayed in ApoE knockout (KO) mouse with a decrease in the expression of nNOS and GFAP in myenteric plexus. Transplantation of neural stem cells (NSCs) improved delayed gastric emptying in nNOS KO mice and ApoE KO mice. The expressions of nNOS and GFAP in myenteric plexus were restored by transplantation of NSCs. Transplantation of NSCs restored the delayed gastric emptying in apoE knockout mice, suggesting a promising application of regenerative therapy against gastroparesis and a possible development of serum ApoE as a potential biomarker for gastrointestinal motility disorders.
Notes	研究種目：挑戦的萌芽研究 研究期間：2012～2013 課題番号：24659103 研究分野：医歯薬学 科研費の分科・細目：基礎医学・生理学一般
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_24659103seika

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

平成 26 年 5 月 22 日現在

機関番号：32612

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2013

課題番号：24659103

研究課題名（和文）非可逆性糖尿病性胃麻痺に対する神経幹細胞移植の開発

研究課題名（英文）Neural stem cell transplantation for refractory idiopathic or diabetic gastroparesis

研究代表者

鈴木 秀和（Suzuki, Hidekazu）

慶應義塾大学・医学部・准教授

研究者番号：70255454

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,000,000 円、（間接経費） 900,000 円

研究成果の概要（和文）：糖尿病発症db/dbマウスの27%で胃排出が延長した。胃排出遅延db/dbマウスで胃筋間神経叢のnNOSとGFAP発現が低下した。胃排出遅延db/dbマウスで血清ApoE値が有意に低下した。ApoE KOマウスでは胃排出が低下し、胃排出遅延db/dbマウスと同様、筋間神経叢のnNOSやGFAP発現が低下した。nNOS KOマウス、ApoE KOマウスに神経幹細胞移植6週後の胃排出能は移植前に比べ有意に改善した。ApoE KOマウスでnNOSとGFAP発現は有意に回復した。本研究は神経幹細胞移植が胃運動不全麻痺で胃排出遅延を是正し、血清ApoEが消化管運動障害のマーカーとなることが示唆された。

研究成果の概要（英文）：Delayed gastric emptying was observed in 27 % of db/db mouse with a significant decrease in the serum ApoE level and in the myenteric nNOS and GFAP expression. The gastric emptying was also significantly delayed in ApoE knockout (KO) mouse with a decrease in the expression of nNOS and GFAP in myenteric plexus. Transplantation of neural stem cells (NSCs) improved delayed gastric emptying in nNOS KO mice and ApoE KO mice. The expressions of nNOS and GFAP in myenteric plexus were restored by transplantation of NSCs. Transplantation of NSCs restored the delayed gastric emptying in apoE knockout mice, suggesting a promising application of regenerative therapy against gastroparesis and a possible development of serum ApoE as a potential biomarker for gastrointestinal motility disorders.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・生理学一般

キーワード：胃不全麻痺 糖尿病 脂質異常症 アポロタンパクE 胃排出 神経幹細胞 神経幹細胞移植

1. 研究開始当初の背景

胃運動不全麻痺は器質的な閉塞病変を認めない慢性的な胃運動障害で、罹患率は4%である。症状は嘔気、嘔吐、腹部膨満感、早期飽満感、食欲不振、心窩部痛などであるが、その程度は症例により様々である。成因として外科手術や神経障害、感染症などが考えられるが、約3割が糖尿病性で、特発性と糖尿病を併せると全体の6割以上を占める。糖尿病性胃麻痺は10年以上経過した糖尿病患者で発症し、約5-12%の患者で症状を有する。糖尿病性胃麻痺の発症が直接的に致命的転機に至ることはないが、患者のQOLを低下させるほか、糖尿病の合併症や血糖コントロールの悪化を介し、心血管疾患のリスクを増加させ、結果的に予後を規定するという可能性が示唆されている(*Gastroenterology* 136(4):1225-1233, 2009)。本邦でも糖尿病罹患は増加傾向で、長期罹患に伴う糖尿病性胃不全麻痺の発症頻度は益々増加すると考えられ、生活の質(QOL)の向上のみならず、原病の進展阻止を目標とした厳格な血糖コントロールを行うには、その病態解明と治療介入が急務である。現段階で糖尿病性胃不全麻痺の病態機序は、三大合併症の一つである自律神経障害の他に、消化管運動のペースメーカー機能を担うといわれるカハール介在細胞(ICC)の異常を介した平滑筋の収縮障害や、平滑筋弛緩に関与する一酸化窒素(NO)を産生するneuronal nitric oxide synthase(nNOS)の低下に伴う弛緩不全などが挙げられている。一方、NODマウスなどの糖尿病発症動物では、発症早期にnNOSが減少するとされており、研究代表者らも、ストレプトゾトシン惹起性1型糖尿病ラットでnNOS神経とICCの減少を報告している(Mogami, Suzuki et al. *Neurogastroenterol. Motil.* 25(7):609-e465, 2013)。さらに、近年、脂質運搬に関与するアポリポプロテインE(apoE)のノックアウトマウスにおいても胃壁内のnNOS発現が低下することが明らかとなった(*Dig. Dis. Sci.* 57(6):1504-9, 2012)。従来の薬物対症療法は薬剤耐性や副作用の点で長期効果を期待することは困難である点からも、非侵襲的、根治的治療の開発が急務である。自己複製能と多分化能を有する神経幹細胞移植は、非可逆的な神経障害に対する再生医療として注目されているが、最近、消化管でもnNOSノックアウトマウスの幽門部に胎生GFPトランスジェニックマウスより分離した神経幹細胞移植により、1週後に移植幹細胞が神経線維に分化し、nNOSを発現し胃排出を改善することが報告された(*Gastroenterology* 129(6):1817-24, 2005)。以上から、神経幹細胞移植が非可逆性糖尿病性胃不全麻痺においても低下した胃運動を回復させることが考えられる。今後、さらに罹患患者人口が増加すると考えられる糖尿病性胃不全麻痺や非特異的胃不全麻痺においても神経幹細胞移植が奏功する可能性は極めて高い。

2. 研究の目的

本研究の目的は、胃運動不全麻痺に関与する分子病態機序を検討し、その病態である胃運動不全麻痺の治療の一つとして、神経幹細胞移植を応用することである。

(1) 糖尿病モデル動物、nNOS ノックアウトマウス、さらに、糖尿病に高率に合併する生活習慣病の一つである脂質異常症のモデル動物であるapoE ノックアウトマウスにおいて、胃運動不全麻痺の発現(胃排出遅延)とnNOS発現との関連、胃神経叢の神経細胞や神経栄養細胞などの病態生理を検討する。

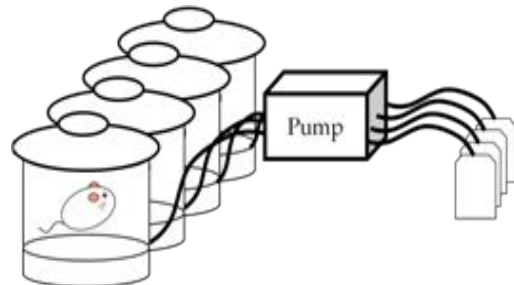
(2) 神経幹細胞、あるいは神経堤由来幹細胞移植による胃運動不全麻痺、つまり、胃排出遅延の改善効果と胃壁内神経叢や神経栄養細胞の病態改善効果を検討する。

3. 研究の方法

2型糖尿病モデルであるdb/dbマウス、nNOS ノックアウト(nNOS KO)マウス、脂質異常症や動脈硬化のモデルであるApoE ノックアウトマウス(ApoE KO, 雄性、30週齢)を用い、消化管運動と筋間神経叢の評価を行ない、神経幹細胞移植の有効性を検討した。なお、本研究は、遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律(平成15年6月18日公布)等に基づいて実施し、動物実験計画については、マウス実験は「慶應義塾大学医学部動物実験委員会」にて既に承認(No.08080-(10);平成22年6月15日)を得て、本委員会の方針に基づいて実施した。

(1) 胃排出能測定

胃排出能は、 ^{13}C 標識酢酸による呼気試験法で測定した。研究協力者の内田らは、各チャンパー内にラットを一匹ずつ入れ、吸引ポンプを利用し、チューブを介して呼気を回収する簡便集気法を開発した(*J. Pharmacol. Sci.* 98(4): 388-395, 2005)。本研究で研究代表者らは同法を、ラットばかりでなくマウスでの胃排出能測定に応用した。つまり、胃排出率測定の18時間前よりマウスを絶食とし、16 mg/kg の ^{13}C 標識酢酸を半消化態経腸栄養剤(ラコール、株)大塚製薬工場) 10 ml/kg に混合させた後、動物に経口胃管で投与し、各マウスをチャンパー内に留置した(下図)。



マウスの呼気はポンプ動力による持続吸引下に投与後60分までは5分毎に、その後70分、90分、120分後に呼気バック中に回収する。回収呼気中の ^{13}C 標識 CO_2 ($^{13}\text{CO}_2$) は、

H. pylori 感染診断でも使用される赤外分光分析装置(POCone)により呼気バック中の $^{13}\text{CO}_2$ の割合($\Delta^{13}\text{CO}_2$)により測定する。各時間の測定値をプロットし、 $\Delta^{13}\text{CO}_2$ の最大値(C_{max})に至る時間(T_{max})を胃排出能の指標とする。本法は、その都度、解剖・屠殺を要しないため、同一個体の胃排出能を繰り返し非侵襲的に測定できる利点がある。胃排出能の指標は、 ^{13}C の総投与量の半減期($T_{1/2}$)を用いた。すでに、12週齢のdb/dbマウスでは、ヘテロのマウス(db/+m)に比し、著明に血糖が上昇し、体重も2倍以上に増加し、12-20週齢のdb/dbマウスでは、胃排出遅延が報告されている(*J. Gastroenterol. Hepatol.* 23(4): 660-667, 2008)。

(2) 糖尿病マウスの血清 ApoE 値

糖尿病モデルマウスと ApoE の関連を評価するため、db/db マウスの血清 apoE 値を ELISA (Apolipoprotein E (APOE) Human ELISA Kit, abcam, Tokyo, Japan) で評価した。

(3) ApoE KO マウスの胃排出能

ApoE KO マウスの胃排出能も ^{13}C 標識酢酸による呼気試験法で測定した。

(4) 神経幹細胞移植

神経幹細胞は、ffLuc トランスジェニックマウスの胎生 15 日目のマウスから得た、脳皮質由来の神経幹細胞を用いた。この ffLuc は、蛍光蛋白である Venus 遺伝子と、化学発光触媒を担う Luciferase が融合した蛋白であるため、生体下で luciferin を投与すると、体外 in vivo imaging system (IVIS) により生存した細胞が同定できる上(右図)、免疫組織化学でも Venus による緑色蛍光により細胞の局在が判断できる。単離した神経幹細胞は、FGF や EGF を含有した浮遊培養(neurosphere 法)により、neurosphere を形成させた。約 2 週間継代し、形成された tertiary neurosphere は、胃運動不全麻痺のある nNOS KO マウスと ApoE KO マウスにおける胃幽門前庭部の筋層内に、直接ガラス製針を用いて注入した。注入から 1 週間後、2 週間後、4 週間後と、6 週間後まで、各週で IVIS により移植細胞の生着を確認し、胃排出能を測定した。移植から 6 週間後、各マウスを麻酔下に解剖し、nNOS、ニューロンのマーカーである PGP 9.5、グリア細胞のマーカーである GFAP の発現を、それぞれ免疫組織化学で評価し、同時に神経幹細胞の生着と分化を確認した。



4. 研究成果

(1) 糖尿病モデルでの胃排出能

糖尿病モデル動物である db/db マウスの一部、27%で、対照群(db/+m マウス)に比し、胃排出が著明に延長し、胃運動不全麻痺があると考えられた。胃筋間神経叢における nNOS 発現

は胃排出遅延を伴った db/db マウスで顕著に低下した。さらに、神経線維のマーカーである PGP 9.5 発現については各群で有意差を認めなかったが、グリア細胞のマーカーである GFAP は胃排出遅延を伴った db/db マウスで有意に減少していた。

(2) 糖尿病マウスの血清 ApoE 値

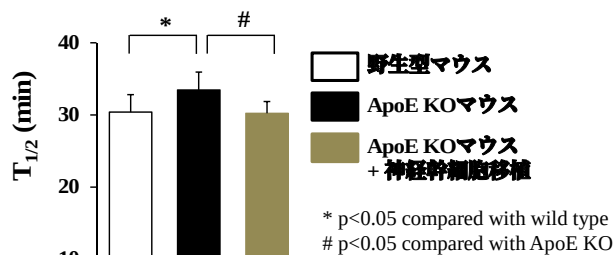
胃排出遅延を伴った db/db マウスでは、血清 ApoE 値が有意に低下した。筋間神経叢における ApoE の役割は明らかとなっていないものの、中枢神経系ではグリア細胞から分泌され、神経細胞の修復や恒常性の維持に関与していることが知られていることから、nNOS の減少にグリア細胞や ApoE の減少が関与している可能性が示唆された。

(3) ApoE KO マウスの胃排出能

ApoE KO マウスの胃排出能は、 $T_{1/2}$ が延長し、胃排出能が低下した。ApoE KO マウスは胃排出遅延を伴った db/db マウスと同様、筋間神経叢における nNOS や GFAP 発現が低下し、PGP 9.5 に変化はなかった。

(4) 神経幹細胞移植

胃排出遅延が惹起されることが報告されている nNOS KO マウス(*Gastroenterology* 129(6):1817-24, 2005)と ApoE KO マウスに神経幹細胞を移植した。移植細胞は、IVIS により移植直後から移植 6 週間後まで発光を認め、移植細胞の生着が確認された。6 週間後の胃排出能は、移植前に比べいずれのマウスでも有意に改善し(下図)、神経幹細胞移植が有効であったことが示唆された。ApoE KO マウスの筋間神経叢では、明らかな Venus 遺伝子の蛍光を認めたばかりでなく、nNOS と GFAP 発現も有意に回復した。



以上より、本研究は神経幹細胞移植が胃運動不全麻痺の疾患モデルで胃排出遅延を是正すること、さらに、血清 ApoE が消化管運動障害のマーカーとなりうることが示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 100 件)(**全て査読有**)

1. Suzuki, H.*, Matsuzaki, J., Fukushima, Y., Suzuki, F., Kasugai, K., Nishizawa, T., Naito, Y., Hayakawa, T., Kamiya, T., Andoh, T., Yoshida, H., Tokura, Y., Nagata, H., Kobayakawa, M., Mori, M., Kato, K.,

- Hosoda, H., Takabayashi, T., Miura, S., Uemura, N., Joh, T., Hibi, T., Tack, J. Randomised clinical trial: rikkunshito in the treatment of functional dyspepsia – a multi-centre, double-blind, randomised, placebo-controlled study. **Neurogastroenterol. Motil.** 2014 Apr 28. doi:10.1111/nmo.12348. [Epub].
2. **Suzuki, H.***, Matsuzaki, J., Masaoka, T., Inadomi, J.M. Greater loss of productivity among Japanese workers with gastroesophageal reflux disease (GERD) symptoms that persist vs resolve on medical therapy. **Neurogastroenterol. Motil.** 2014 Feb 25. doi: 10.1111/nmo.12319. [Epub].
3. **鈴木秀和**: ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎と機能性ディスペプシア. **日本ヘリコバクター学会誌** 15(2):56-61, 2014.
4. **Suzuki, H.***, Kusunoki, H., Kamiya, T., Futagami, S., Yamaguchi, Y., Nishizawa, T., Iwasaki, E., Matsuzaki, J., Takahashi, S., Sakamoto, C., Haruma, K., Joh, T., Asakura, K., Hibi, T. Effect of lansoprazole on the epigastric symptoms of functional dyspepsia (ELF study) : a multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. **ueg journal** 1(6):445-452, 2013. doi: 10.1177/2050640613510904
5. Hirata, K., **Suzuki, H.***, Imaeda, H., Matsuzaki, J., Tsugawa, H., Nagano, O., Asakura, K., Saya, H., Hibi, T. CD44 variant 9 expression in primary early gastric cancer as a predictive marker for recurrence. **Br. J. Cancer** 109(2):379-86, 2013. doi: 10.1038/bjc.2013.314.
6. **Suzuki, H.***, Matsuzaki, J., Okada, S., Fukuhara, S., Hirata, K., Hibi, T. Validation of the GerdQ questionnaire for the management of gastroesophageal reflux disease in Japan. **ueg journal** 1(3):175-183, 2013. doi: 10.1177/2050640613485238.
7. Mogami, S., **Suzuki, H.***, Tsugawa, H., Fukuhara, S., Hibi, T. Impaired heme oxygenase-1 induction in the gastric antrum induces disruption of the interstitial cells of Cajal network in a rat model of streptozotocin-induced diabetes. **Neurogastroenterol. Motil.** 25(7):609-e465, 2013. doi: 10.1111/nmo.12122.
8. **Suzuki, H.***, Moayyedi, P. *Helicobacter pylori* infection in functional dyspepsia. **Nature Rev. Gastroenterol. Hepatol.** 10(3):168-74, 2013. doi: 10.1038/nrgastro.2013.9.
9. Fujii, Y., Yoshihashi, K., **Suzuki, H.**, Tsutsumi, S., Mutoh, H., Maeda, S., Aburatani, H., Hatakeyama, M. CDX1 confers intestinal phenotype on gastric epithelial cells via induction of stemness-associated reprogramming factors SALL4 and KLF5. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA** 109(50):20584-20589, 2012. doi: 10.1073/pnas.1208651109.
10. Tsugawa, H., **Suzuki, H.***, Saya, H., Hatakeyama, M., Hirayama, T., Hirata, K., Nagano, O., Matsuzaki, J., Hibi, T. Reactive oxygen species-induced autophagic degradation of *Helicobacter pylori* CagA is specifically suppressed in cancer stem-like cells. **Cell Host Microbe** 12(6):764-777, 2012. doi: 10.1016/j.chom.2012.10.014.
11. Matsuzaki, J., **Suzuki, H.***, Fukushima, Y., Hirata, K., Fukuhara, S., Okada, S., Hibi, T. High frequency of overlap between functional dyspepsia and overactive bladder. **Neurogastroenterol. Motil.** 24(9):821-7, 2012. doi: 10.1111/j.1365-2982.2012.01939.x.
12. Fukushima, Y., **Suzuki, H.***, Matsuzaki, J., Kiyosue, A., Hibi, T. Efficacy of solifenacin on irritable bowel syndrome with diarrhea (IBS-D): open-label prospective pilot trial. **J. Neurogastroenterol. Motil.** 18(3): 317-323, 2012. doi: 10.5056/jnm.2012.18.3.317.
13. Asano, T., Tanaka, K., Suemasu, S., Ishihara, T., Tahara, K., Suzuki, T., **Suzuki, H.**, Fukudo, S., Mizushima, T. Effects of β -(1,3-1,6)-D-glucan on irritable bowel syndrome-related colonic hypersensitivity. **Biochem. Biophys. Res. Com.** 420(2):444-9, 2012. doi: 10.1016/j.bbrc.2012.03.015.
14. Matsuzaki, J., **Suzuki, H.***, Asakura, K., Fukushima, Y., Inadomi, J.M., Takebayashi, T., Hibi, T. Classification of functional dyspepsia based on concomitant bowel symptoms. **Neurogastroenterol. Motil.** 24(4):325-e164, 2012. doi: 10.1111/j.1365-2982.2011.01859.x.
15. Mogami, S., **Suzuki, H.***, Fukuhara, S., Matsuzaki, J., Kangawa, K., Hibi, T. Reduced ghrelin production induced anorexia after rat gastric ischemia and reperfusion. **Am. J. Physiol., Gastrointest. Liver Physiol.** 302(3):G359-64, 2012. doi: 10.1152/ajpgi.00297.2011.
16. Iwasaki, E., **Suzuki, H.***, Masaoka, T., Nishizawa, T., Hosoda, H., Kangawa, K., Hibi, T. Enhanced gastric ghrelin production and secretion in rats with gastric outlet obstruction. **Dig. Dis. Sci.** 57(4):858-864, 2012. doi: 10.1007/s10620-011-1953-y.
17. 津川仁, **鈴木秀和**: *Helicobacter pylori* CagA を分解する ROS 誘導性オートファジーは CD44v9 発現がん幹細胞で抑制され CagA が蓄積する. **細胞工学** 32(3):324-325, 2013.

18. **鈴木秀和**, 西澤俊宏, 日比紀文: 機能性ディスペプシア. **日本内科学会雑誌** 102(1):63-69, 2013.

〔学会発表〕(計 87 件)

1. 福原誠一郎, 正岡建洋, **鈴木秀和**. 脂質代謝に関与するアポリポプロテイン E の動態変化に伴う胃運動及び胃壁内神経叢への影響. **シンポジウム 8 「生活習慣病と消化器疾患・病態生理学の新たな展開. 第 100 回日本消化器病学会総会.** 東京. 2014 年 4 月 23 日.
2. Fukuhara, S., **Suzuki, H.**, Masaoka, T., Tsugawa, H., Okada, S., Mori, H., Hirata, K., Matsuzaki, J., Iwasaki, E., Mizushima, T., Suzuki, M. Impairment of apolipoprotein E evokes delayed gastric emptying through nitrenergic dysfunction. **The 7th International Gastrointestinal Consensus Symposium (IGICS) “Gastrointestinal Function and Diseases”, The 10th JGA,** Fukushima, Japan, Feb. 15, 2014.
3. **Suzuki, H.** Escaped autophagy of *H. pylori*-derived oncoprotein CagA in gastric cancer stem-like cells. **Session 5 “Cancer stem cells (2)” “The latest advances in gastric cancer research, from basic science to therapeutics”, The 4th JCA-AACR Special Joint Conference,** Urayasu, Japan, Dec. 18, 2013.
4. Fujii, Y., **Suzuki, H.**, Aburatani, H., Hatakayama, M. Involvement of stemness factors in the intestinal transdifferentiation of gastric epithelial cells. **“The latest advances in gastric cancer research, from basic science to therapeutics”, The 4th JCA-AACR Special Joint Conference,** Urayasu, Japan, Dec. 17, 2013.
5. 岩崎栄典, **鈴木秀和**, 最上祥子, 正岡建洋, 金井隆典, 塚田信廣. 実験動物を用いたグレリン動態と胃排出障害. **シンポジウム 10 「brain-gut ペプチドの病態生理学」 第 50 回記念日本臨床生理学会総会.** 東京. 2013 年 11 月 9 日.
6. Fukuhara, S., Masaoka, T., **Suzuki, H.**, Matsuzaki, J., Saito, Y., Tsugawa, H., Hirata, K., Okada, S., Mori, H., Yasui, M., Hibi, T. The dynamics of aquaporin-4 in the stomach of histamine type 2 receptor knockout mice and *Helicobacter pylori* infection. **The 15th Taishotoyama International Symposium on Gastroenterology.** Tokyo. Sept. 27, 2013.
7. **Suzuki, H.** : Symposium (Steps towards gastric cancer) Lecture “Role of microRNA and cancer stem cells in gastric carcinogenesis”. **The XXVIth International Workshop on Helicobacter and related bacteria in chronic digestive inflammation and gastric cancer,** Madrid,

Spain, Sept. 13, 2013.

8. Fukuhara, S., **Suzuki, H.**, Masaoka, T., Suemasu, S., Matsuzaki, J., Tsugawa, H., Okada, S., Hirata, K., Mori, H., Saito, Y., Mizushima, T., Hibi, T. Application of ¹³C-acetic acid breath test for animals with impaired gastric motility. **Digestive Disease Week 2013,** Florida, U.S.A., May 21, 2013.
9. **Suzuki, H.**, Matsuzaki, J., Masaoka, T., Okada, S., Inadomi, J., Hibi, T. The Loss of Work Productivity Associated with Gastroesophageal Reflux Disease(GERD) in a Japanese Working Population. **Digestive Disease Week 2013,** Florida, U.S.A., May 21, 2013.
10. Okada, S., **Suzuki, H.**, Masaoka, T., Tsugawa, H., Matsuzaki, J., Fukuhara, S., Hirata, K., Mori, H., Saya, H., Hibi, T. Expression of CD44 Variant 9 Contributes to 5-Fluorouracil Resistance in Gastric Cancer Trough Anti-Oxidative Stress Mechanism. **Digestive Disease Week 2013,** Florida, U.S.A., May 19, 2013.
11. 最上祥子, **鈴木秀和**, 福原誠一郎, 正岡建洋, 松崎潤太郎, 津川仁, 日比紀文. 消化管機能異常モデルにおけるグレリンと胃運動との関係. **ワークショップ 5 「消化管ホルモン研究の基礎と臨床」 第 9 回日本消化管学会総会学術集会.** 東京. 2013 年 1 月 25 日.
12. **Suzuki, H.** The Role of *Helicobacter pylori* infection in the disease entity of functional dyspepsia. Symposium 7 “Current Issues on Functional Dyspepsia”. **Seoul International Digestive Disease Symposium 2012 (SIDDS2012),** Seoul, Korea, Nov. 23, 2012.
13. Mori, H., **Suzuki, H.**, Matsuzaki, J., Tsugawa, H., Fukuhara, S., Okada, S., Hirata, K., Hibi, T. Eradication of *Helicobacter pylori* with 10-day sitafloxacin-based triple therapy as a third- or fourth-line rescue therapy: preliminary results of open-label randomized trial. **The American College of Gastroenterology Annual Scientific Meeting (ACG2012),** Las Vegas, USA, Oct. 23, 2012.
14. Hirata, K., **Suzuki, H.**, Matsuzaki, J., Masaoka, T., Saito, Y., Nishizawa, T., Iwasaki, E., Fukuhara, S., Okada, S., Hibi, T. Improvement in the quality of life related to reflux symptoms after *Helicobacter pylori* eradication therapy. **2012 Joint International Neurogastroenterology and Motility Meeting,** Bologna, Italy, Sept. 8, 2012.
15. Okada, S., **Suzuki, H.**, Matsuzaki, J., Fukuhara, S., Hirata, K., Hibi, T. The GerdQ is a useful tool for evaluating the patients' satisfaction and identifying the

patients with “unmet medical needs”. **2012 Joint International Neurogastroenterology and Motility Meeting**, Bologna, Italy, Sept. 8, 2012.

16. **Suzuki, H.**, Matsuzaki, J., Fukushima, Y., Hirata, K., Fukuhara, S., Okada, S., Hibi, T. High frequency of overlap between functional dyspepsia, irritable bowel syndrome and overactive bladder. **2012 Joint International Neurogastroenterology and Motility Meeting**, Bologna, Italy, Sept. 7, 2012.
17. Mogami, S., **Suzuki, H.**, Tsugawa, H., Matsuzaki, J., Hibi, T. Impaired heme oxygenase-1 upregulation induced decreased interstitial cells of Cajal in streptozotocin-induced diabetes model. **The 14th Meeting of International Conference on Ulcer Research (ICUR)**, Tokyo, Japan, July 13, 2012.
18. Hirata, K., **Suzuki, H.**, Saya, H., Imaeda, H., Nagano, O., Tsugawa, H., Matsuzaki, J., Okada, S., Fukuhara, S., Mukai, M., Hibi, T. : Evaluation of CD44 variant expression as a recurrence marker of gastric cancer after endoscopic submucosal dissection. **The 10th annual meeting of the International Society for Stem Cell Research (ISSCR)**, Yokohama, Japan, Jun. 14, 2012.
19. Saito, Y., **Suzuki, H.**, Tsugawa, H., Suzuki, S., Matsuzaki, J., Hirata, K., Saito, H., Hibi, T. Dysfunctional gastric emptying with downregulation of muscle-specific microRNAs in *Helicobacter pylori* -infected mice. **The 2nd Asian Pacific Topic Conference, Asian Pacific Helicobacter pylori Meeting 2012**, Kuala Lumpur, Malaysia, 14, Jan, 2012.

〔図書〕（計 23 件）

1. **Suzuki, H.**, Nishizawa, T. Oxidative stress in stomach cancer. **CANCER: OXIDATIVE STRESS AND DIETARY ANTIOXIDANTS** (eds.) Victor R. Preedy, Academic Press, ISBN:978-0-12-405205-5, 2014, pp33-40.
2. 正岡建洋, **鈴木秀和**. 胃・十二指腸の運動の特徴とその制御. **専門医のための消化器病学 第2版** 小俣政男、千葉勉監修. 医学書院 東京. 2013, pp74-75.
3. **鈴木秀和**, 福原誠一郎, 松崎潤太郎, 岡田佐和子, 津川仁, 最上祥子, 斎藤義正, Jan F. Tack, 河瀬聡, 岡野栄之: 4. 糖尿病性胃麻痺の病態機序の解明と新規治療戦略 『**ナテグリニド記念豊島研究教育資金平成14年度～23年度事業報告集**』ナテグリニド記念豊島研究教育資金運営委員会. 東京. 2012, pp178-183.

〔その他〕

ホームページ等: 該当なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

鈴木 秀和 (Suzuki, Hidekazu)
慶應義塾大学・医学部・准教授
研究者番号: 70255454

(2) 研究分担者

浦岡 俊夫 (Uraoka, Toshio)
慶應義塾大学・医学部・講師
研究者番号: 80448216

河瀬 聡 (Kawase, Satoshi)

慶應義塾大学・医学部・特任助教
研究者番号: 80468496

矢作 直久 (Yahagi, Naohisa)

慶應義塾大学・医学部・教授
研究者番号: 90292937

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

福原 誠一郎 (Fukuhara, Seiichiro)
慶應義塾大学・医学部・大学院生

正岡 建洋 (Masaoka, Tatsuhiro)

慶應義塾大学・医学部・助教

内田 勝幸 (Uchida Masayuki)

明治乳業研究所・食機能科学研究所・リーダー

西村 空也 (Nishimura Soraya)

慶應義塾大学・医学部・大学院生