特集：From bedside to Bench—臨床が基礎医学・生物学に与えたインパクト—
総 説

ヒト腸管上皮細胞由来 IL-7 による粘膜免疫および上皮分化・再生の制御

渡 辺 守

Crossing between mucosal immunity and epithelial regeneration/differentiation in the human intestine

Mamoru WATANABE

Department of Gastroenterology and Hepatology, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, Japan

(Received September 20, 2006)

summary

We have demonstrated that IL-7 is produced by intestinal epithelial cells (IECs) and regulates the proliferation of IL-7R+ mucosal T cells. IEC-derived IL-7 is indispensable for both organization of mucosal lymphoid tissues and regulation of mucosal immune responses. Dysregulation of mucosal IL-7-dependent pathway leads to chronic intestinal inflammation. On the basis of the fact that IL-7R is expressed in both mucosal T cells and IECs, we found the crossing between mucosal immunity and epithelial regeneration/differentiation in human intestine. Human IECs are partly of bone marrow (BM) origin and BM-derived IECs promote the regeneration of the damaged intestinal epithelium. During regeneration following severe damage, BM-derived IECs trigger the change of IEC differentiation. BM-derived IECs mainly repopulate the absorptive IECs in normal condition, but IEC differentiation is changed toward the secretory lineage IECs during regeneration. Transcription regulation of IEC-derived IL-7 shows close relation to IEC cell specific lineage and is disturbed in chronic intestinal inflammation. Moreover, expression and function of transcription factors downstream of Notch signaling pathway that mediates IEC differentiation is changed in chronic intestinal inflammation. All these results indicated that the disorder of both IEC differentiation and mucosal immunity cause human inflammatory bowel disease.

Key words—IL-7; inflammatory bowel disease; intestinal epithelial cells; mucosal immunity; regeneration

抄 録

消化器関連領域の臨床医にしか持ち得ない臨床情報に基づいた研究課題を抽出し、臨床材料を用いて研究を展開し、臨床の現場に還元することを目的とした、我々が提唱する概念である「クリニカル・サイエンス」が、いかにこれまでの基礎医学にインパクトを与えたかを我々の実例を挙げて議論した。我々は潰瘍性大腸炎患者の中で胸部X線上、胸腺が肥大している患者が見つかったという臨床情報より、患者の血清中に IL-7 を証明した。更に、大腸内視鏡にて得た臨床材料を用いることにより、IL-7 が腸管上皮細胞から分泌され、周囲の IL-7 受容体を持ったリンパ球の増殖を調節していることを初めて示した。その研究の過程で、IL-7 受容体が腸上皮細胞にも発現することを見出し、腸管上皮細胞の傷害時には骨髄由来細胞が入ってきて再生過程をレスキューする可能性を発見した。更に、ヒト骨髄由来腸上皮細胞が再生時に分化の方向が変化して、分泌型腸上皮細胞に変化すること、IL-7 の産生機構の解析にて分泌型上皮細胞からの IL-7 が極めて特殊な分泌機構になっていることを見出した。最近の腸管免疫、炎症性腸疾患に関する研究の発展は基礎医学と臨床医学を両輪とし、病態解明とそれに基づく疾患治療法の開発が完全に併走した極めて特殊な形態で進んでいる。臨床研究者が大きなアドバンテージを持って研究に参加可能な領域であり、事実、臨床研究者の貢献は非常に大きいことを強調したい。

はじめに

最近、腸疾患の中でも注目されているのが、厚生省特定疾患の難病に指定されている狭義の炎症性腸

疾患 (IBD : Inflammatory Bowel Disease) である潰瘍性大腸炎、クローン病である。両疾患は原因不明の難治性疾患であり、本邦においても増加の一途をたどっている。これまでの疾患治療の基本は5アミノサリチル酸製剤(スルファサラジン、メサラジン)や副腎皮質ステロイドであったが、最近の病態解明

の進歩に伴い、白血球除去療法・顆粒球吸着療法、サイクロスポリン A 持続静注療法、抗 TNF- α 抗体（インフリキシマブ）など有効な治療も開発されている。しかしながら、依然として種々の治療法に抵抗する難治例や頻回に再燃を繰り返す症例が存在することから、これら腸疾患の病因・病態の解明とこれにもとづく新治療法の開発は急務である。本稿では炎症性腸疾患に関して、消化器関連領域の臨床医にしか持ち得ない臨床情報に基づいた研究課題を抽出し、臨床材料を用いて研究を展開し、あくまでも臨床の現場に還元することを目的とした「クリニカル・サイエンス」がいかに炎症性腸疾患の病態解明、治療に結びついていくかも議論してみたい。

それでは、我々臨床医が基礎研究を行う際に我々消化器関連領域の臨床医が基礎の研究者と比べて、どのような大きなアドバンテージを持っているのだろうか？ 第1に患者の臨床情報を持っていることであり、第2に臨床材料を得られるということであり、第3に常に患者の治療を考えると言うことである。

臨床情報の重要性

我々もそのアドバンテージを最大限に生かして、内科の臨床現場にいなければ発見できなかったと考えられる事実を明らかとしてきた。まず、全ての研究の始まりとなったのが1枚の胸部 X 線写真であった。即ち、炎症性腸疾患である潰瘍性大腸炎患者の中で、胸腺が肥大している患者が見つかった事である。「横隔膜を挟んで上下にあり、解剖学的にかけ離れている胸腺と大腸炎がどんな関係があるの

か」が最初の疑問点であり、研究のきっかけとなる臨床情報であった。我々はこの情報をもとに、潰瘍性大腸炎患者の血清中にマウスの胸腺を増生させる因子を見出し¹⁾、これを純粋化し、アミノ酸解析をしたところ、インターロイキン-7 (IL-7) というサイトカインであることを明らかとした²⁾ (図1)。その時点では (1995 年)、IL-7 は骨髄および胸腺といった中枢免疫組織のみに存在し、未熟なリンパ球の分化・増殖を司る因子であるとされていた。それでは、「何故、こんな分子が潰瘍性大腸炎患者の血清中に高濃度で存在しているのだろうか？」、これが次の疑問となった。そこで我々は病変部位である大腸から産生されているのではないかと推定し検討を行い、この分子が腸管上皮細胞から分泌され、周囲の IL-7 受容体を持ったリンパ球の増殖を行っていることを突き止めた³⁻⁵⁾ (図2)。この発見が何故、重要なのだろうか？ それは常識の覆しである。即ち、これまでの常識では、「リンパ球は中枢

図2 腸管粘膜上皮における IL-7 発現・産生

Sequence Analysis

Met-Phe-His-?-Ser-Phe-Arg-Try-?-?-Gly-Leu-?-?-?-?	1	5	10
Determined Sequence of Thymus Growth Factor	M	F	S F R Y
Predicted Human IL-7 Sequence	M	F	V S F R Y I F G L

SDS-PAGE

Western

NLFr&UCFr: Purified fractions from normal and UC sera

図1 潰瘍性大腸炎血清中に胸腺を増生する因子→ヒト IL-7 だった！

図3 生体防御の最前線では自前のリンパ球分化・増殖機構を持っている

免疫組織でしか作られない。腸管へは成熟したリンパ球が外から入ってくる」と考えられてきた。ところが、我々の発見は、「生体防御の最前線では自前のリンパ球分化・増殖機構を持っている」可能性があることを示すものであった（図3）。事実、我々の報告の後、腸管と共に生体防御の最前線である皮膚でも全く同じ機構が存在し、上皮系のケラチン細胞からIL-7が産生され、周囲のリンパ球の増殖を調節していることが示された。更に、その後、我々および基礎の研究者⁶⁾が腸管におけるIL-7/IL-7受容体のシグナルは腸管に存在するパイエル板やリンパ濾胞などの腸管免疫組織の組織形成・発達・分化に不可欠な因子であることが示し、我々臨床医が基礎研究者に先駆けて、患者の臨床情報から発見した現象が基礎研究者にも大いに注目される事となった。

ここで大きな疑問が生まれる。何故、我々臨床医が最初にこの腸管におけるIL-7/IL-7受容体のシグナルのシステムを発見できたのかである。言い換えれば、何故、基礎研究者が発見できなかったのか？という疑問である。実はそれには大きな秘密が隠されている。腸液中には大腸菌が存在し、豊富なRNA分解酵素を作り出している。従って、ヒトの腸管の検体を採取して、すぐに実験しないとIL-7のRNAが壊れてしまい、見つからなくなってしまうのである。更に、IL-7の生物学的特性として、蛋白分解速度が速いことがあり、これも検体を採取して時間がたつと壊れてしまうので、見つからなかったと考えられる。我々臨床医は研究時間が限定されている。我々のグループでは大腸内視鏡検査室の隣に、研究室を作っており、採取した検体をたまたま素早く処理できたため、この発見が出来たのである。即ち、我々が大腸内視鏡医であり、かつ研究者でなかったら、この発見は遅れたと考えている。日本においては、外国のように臨床医と研究者

が完全に分かれておらず、大きなハンディがあると考えがちであるが、見方を変えれば、このような研究が出来るのが日本の臨床研究者の大きな利点である。大腸内視鏡検査にて検体採取が可能な我々日本の臨床医こそが、炎症性腸疾患の研究者として大きなアドバンテージを持っていると逆に考えるべきである。

臨床材料の重要性

我々消化器関連領域の臨床医が基礎の研究者と比べて持っている大きなアドバンテージの2つ目は「臨床材料を得られる」ということである。大腸内視鏡検査にて検体採取が可能な我々日本の臨床医こそが、炎症性腸疾患の研究者として大きなアドバンテージを持っていると逆に考えるべきであることを強調できる。我々が行った最新の研究過程を示す。IL-7というこれまで中枢リンパ組織のみで未熟なリンパ球の分化・増殖を司ると考えられてきた因子が、腸管の上皮細胞から分泌され、周囲のIL-7受容体を持ったリンパ球の増殖を行っていることを突き止めた事を示した。その研究の過程で、IL-7を受け取る受容体がリンパ球だけでなく、腸管上皮細胞自身にも発現している事が分かった。そこで、腸管においては、リンパ球と腸管上皮細胞が、「骨髄の未熟な細胞から出来てきて、腸管で成熟して、分布する」という同じ成熟の過程を取るのではないかと仮説を立てた。ところが、この仮説をヒトの系で証明するのは実は大変困難である。何故ならば、例えば男性のドナーから骨髄移植した女性のレシピエントの腸管組織に男性即ち骨髄由来の腸管上皮細胞が存在することを証明する必要があるからである。それでは何故これが困難なのであろうか？実は腸管組織検体がないのである。通常、骨髄移植を受けた患者は無菌室におり、内視鏡をやることは極めて少ないと考えられる。では我々は何故、そのような特殊な検体を持っていたのであろうか？骨髄移植の後に問題となるのは、GVHDとサイトメガロウイルス感染症であり、臨床的にはこれを鑑別することが大きな問題となる。治療が全く異なるからである。この鑑別は、現在はウイルスantigenemiaなど血液検査により容易であるが、10年前は皮膚病変、肝機能などで判断していた。当時、内視鏡所見と病理所見により、早期にこの鑑別をする事を私の下の関連病院の先生が試みて報告していたため、特殊な検体が残っていたのである。我々は最近、この

検体を用いて、消化管の各部（食道、胃、小腸、大腸）における上皮細胞が一部、骨髄からできることを証明した⁷⁾ (図4)。しかし、骨髄由来の上皮細胞はほんの一部で1000個の上皮細胞中5-6個と極めて少ないことが分かった。ところが、検体の中に経過を追って4回内視鏡を行っていた患者の検体があった。これを調べた結果、患者が腸にGVHDを起こし、一度、ダメージを受けた腸においては、再生の時期に骨髄由来の上皮細胞が10倍にも増えることが示された⁸⁾ (図5)。また、別な患者は胃潰瘍を発症し、その組織中で正常部と潰瘍再生上皮部を比較してみると、なんと50-100倍の上皮細胞が骨髄由来であることが明らかとなった。この発見が何故、重要なのであろうか？ それは常識の覆しである。即ち、これまでの常識では、「腸管上皮細胞は発生の時から存在する腸管内幹細胞により作られ、腸管外からは決して入ってこない」と考えられてき

た。ところが、我々の発見は、「腸管上皮細胞の傷害時には骨髄由来細胞が入ってきて再生過程をレスキューする」可能性があることを示すものであった⁹⁾。

経過を追って、ヒトの組織検体が採取できるというのは、恐らく消化器関連領域の内視鏡医のみに与えられた大きなアドバンテージである。この研究はそれを最大限に応用したものである。この研究はどんなにアイデアがあっても、臨床検体がなければできない研究があることを如実に示している。我々が論文を発表した後、既に欧米では2002年12月から、難治性のクローン病に対して、骨髄移植やGM-CSFによる治療成功例が少数ながら報告されている。これまでのクローン病治療は食事療法、栄養療法など増悪因子の除去とステロイド、免疫抑制剤、最近の抗TNF- α 抗体に代表される抗サイトカイン療法など免疫機構の調節が2つの柱であったが、今後は我々が提唱した上皮の再生・修復による新しい考え方の治療法の開発が進むと期待している。

治療法開発の考え方

臨床医の研究が重要であるもう一つの理由は基礎の研究者が決して出来ない、「病因・病態の完全な解明より、まず治療をしてしまう乱暴さ」であり、これが逆に病態の解明、新しい治療法の開発に直結することである。実は、現在行われている炎症性腸疾患の治療に関しては、作用機序の明確な解明がなされていないまま、臨床に用いられ、実際に有効性が示されてから治療法となっているケースが多い。

Okamoto R. et al., Nat. Med., 2002

図4 消化管各部位におけるドナー骨髄由来腸管上皮細胞

図5 GVHD経過中のドナー骨髄由来腸管上皮細胞の増加

特に、現在、日本に於いて潰瘍性大腸炎、クローン病に対して行われている治療の内、多くの治療法の作用機序は未だ全体像がみえていない。古くから使用されている5-アミノサリチル酸製剤、ステロイドの炎症性腸疾患に対する作用機序の解明すら部分的である。

また、これも日本オリジナルの治療法である潰瘍性大腸炎に対する白血球除去療法/顆粒球除去療法の作用機序に関してもこれまでいくつかの報告があるものの、単発的な報告のみで、これも決定的なエビデンスには欠けている。現在、作用機序として、白血球である顆粒球・単球・リンパ球、特に活性化した細胞群をカラムで高率に除去し炎症の責任免疫担当細胞を減少させる、カラム通過細胞群を刺激し炎症抑制性サイトカインの産生を増加させる、活性化血小板を高率に除去し活性酸素産生を減少させる、等が考えられているが推定の域を出ない。実は、これまで議論されてきたカラムによる特定の細胞の除去^{10,11)}や刺激とは全く別な次元で効果を発揮している可能性すら考えられる。前述したように、我々はヒト骨髓由来細胞が腸管上皮細胞に分化する可能性を見出した。更に通常は極低頻度で腸管上皮中に存在する骨髓由来の上皮細胞が、急激な上皮傷害を契機に骨髓からの供給が増加し、上皮修復に貢献するという再生過程の「レスキュー細胞」の役割を果たして事を報告した。それでは、白血球除去療法によるリンパ球の大量除去が骨髓由来上皮細胞の動員を介して、組織修復・再生に関わる可能性はないであろうか？炎症性腸疾患における重篤な潰瘍性病変、炎症性病変に対して骨髓由来細胞による粘膜上皮の修復・再生を目指した治療法の開発につながるという、全く新しい論点は全くの夢物語であろうか？既に、米国においては昨年より、「乱暴にも」、自己骨髓移植またはGM-CSFの投与が難治性クローン病に対して行われ、その有効性が報告されている。これらは骨髓由来腸管上皮を誘導するという機序で有効性を示している可能性すらある。「病因・病態の完全な解明より、まず治療をしまし乱暴さ」は今後も臨床医に与えられた大きなアドバンテージである。しかしながら、単に効けば良いという考え方は疑問である。臨床医こそ、作用機序の解明を試みる事が必要である。何故であろうか？勿論、サイエンスとしても興味深いのが、それ以上に、今後の治療法の改良のみならず、全く新しい概念の治療法開発、他疾患への適応の拡大に直結

する重要なヒントを与えうる可能性があるからである。

多彩な病変からのヒント

炎症性腸疾患は1人の患者さんの大腸において、多彩な病変を取るのが特徴であり、これまた、臨床医しか知らない事実である。実際に、潰瘍性大腸炎のひとりの患者さんの大腸で、健常な部分、炎症が強い部分、上皮障害による広範な潰瘍の部分、炎症を母地とした癌の部分、が認められる症例が存在する(図6)。腸管上皮は陰窩に存在する上皮細胞を作る元となる幹細胞とそれから作られる4種類の成熟細胞、即ち、吸収上皮細胞、杯細胞、パネート細胞、腸管内分泌細胞から構成されている。通常、上皮というと、吸収上皮細胞のことであり、大腸癌といえばほとんどは吸収上皮細胞から発生した癌である。実際、基礎の研究者が「大腸癌」として研究しているのは吸収上皮細胞由来癌と考えられる。しかしながら、我々臨床医は腸管内分泌細胞から発生したと考えられる癌(neuroendocrine cell tumor)や粘液産生を行う杯細胞と関連する癌(粘液産生性未分化癌)も存在することを経験している。恐らく、こんな所に臨床医の研究のヒントが潜んでいる。実は、以前より、潰瘍性大腸炎の慢性炎症部においては、これら4種類の吸収上皮細胞、杯細胞、パネート細胞、腸管内分泌細胞のバランスが崩れることが知られている。即ち、吸収上皮細胞は障害を受け、杯細胞は減少(goblet cell depletion)し、通常の大腸にはほとんどいないパネート細胞が出現(Paneth cell metaplasia)し、腸管内分泌細胞は増加する(図7)。しかしながら、この機序に関しては全く不明である。我々は既にこの機構の解析を行っており、慢性大腸炎は腸管上皮細胞の上皮修復・

図6 潰瘍性大腸炎はひとりの患者の大腸で多彩な病変を作る

図7 慢性大腸炎は腸管上皮の分化異常によるもの？

図8 炎症性腸疾患の新しい治療法の提案

再生と分化制御に働く、Notch シグナル関連の特定の蛋白の異常によることを明らかにしている¹²⁻¹⁴⁾。

従って、これからの時代の炎症性腸疾患治療のキーワードはこれまでの中心であり、現在種々の新しい治療が急速に開発されつつある免疫統御療法に加えて、上皮の再生療法および上皮分化の統御療法が開発されると考えられる。実際に、クローン病治療に関しては食事療法、栄養療法など増悪因子の除去とステロイド、免疫抑制剤、最近の抗TNF-α抗体に代表される抗サイトカイン療法など免疫機構の調節が2つの柱であったが、今後は我々が提唱した上皮の再生・修復による新しい考え方の治療法の開発が進むと期待されており（図8）、既にいくつかの試みが米国で行われている。

最近のトピックス

最近も我々は「臨床医ならではの」研究のヒントを得た。それは新しい内視鏡「ダブルバルーン小腸内視鏡」を採用した事から始まる。食道胃十二指腸内視鏡検査および大腸内視鏡検査で異常を認めない下血の症例、原因不明で手術歴のないイレウスの症例に対し、小腸内視鏡を施行した。これらの症例はバリウムによる造影レントゲン検査にて小腸には病

図9 ダブルバルーン小腸内視鏡で見つかった小腸の病変

変が認められず、小腸内視鏡でも病気が見つかることは少ないと考えていた。ところが、予想外な事にがん、ポリープ、薬剤によると考えられる狭窄が見つかったのである（図9）。「これは」と考え、この1年間で60例以上の症例を集めて検討したが、50例の段階で実に32例に病変が見つかった。例えば、これまで小腸にはがんがほとんどないと考えられており、事実、私の20年の臨床経験で経験した小腸がんはわずか2例であった。ところが小腸内視鏡を始めたとたん今年既に2例の小腸がんが見つかったのである。これは私には全く不思議な事に感じられた。小腸がんがもし見逃されてきたのであるなら、がんで死亡した例が多かったはずなのにそのような事はない。また短期間に病気が増えてきたとも考えにくい。これまで小腸の上皮はヒトの体の中で最もターンオーバーの早い組織であるため、がんがでにくいとも考えられてきた。しかし、最近、実はがんが多い胃や大腸も同じ位早く、ターンオーバーしている事が分かり、この理屈は崩れている。これは何か不思議な事が小腸には起こっているに違いないと考え、現在、研究を進めている。例えば、小腸には出来てしまったがんを捨ててしまうような機構が存在するのではないかというようなとんでもない考えを思いつき、現在、腸上皮細胞の分化機構の解析を始めている。このように臨床で見出した新しい現象が、これまで誰も想像もしていなかった研究のヒントになる。

おわりに

これまでブラックボックスとされてきた「腸」が注目されてきてわずか10年余り、また「腸管上皮再生・分化」に至っては注目されてわずか2年余り、今や消化器の中で最も注目される領域の一つにまで成長しつつある。この最近の「腸」研究の発展は基礎医学と臨床医学を両輪とし、分子機構の解明

図10 腸における粘膜免疫・再生/分化の研究

と破綻による疾患、特に「炎症性腸疾患」の病態解明・治療法の開発が併走した特殊な形態で進んでおり、発展速度は加速されている（図10）。しかも、業績において、日本が世界をリードしている分野であり、今後、益々発展する分野であることは確実である。この流れの中で、我々臨床医が益々、その重要性を増すためには、常に「患者の治療、QOLの向上」を目指した新しい試みを行っていくことが肝要であり、それが「新しい時代の炎症性腸疾患治療」に結びつくことを信じている。

文 献

- 1) Watanabe M, Aiso S, Hibi T, Watanabe N, Iwao Y, Yoshida T, Asakura H, Tsuru S, Tsuchiya M: Alteration of T cell maturation and proliferation in the mouse thymus induced by serum factors from patients with ulcerative colitis. *Clin Exp Immunol* **68**: 596–604, 1987.
- 2) Watanabe M, Watanabe N, Iwao Y, Ogata H, Tsuchiya M, Ishii H, Asio S, Habu S, Hibi T: The serum factor from patients with ulcerative colitis that induces T cell proliferation in the mouse thymus is interleukin-7. *J Clin Immunol* **17**: 282–292, 1997.
- 3) Watanabe M, Ueno Y, Yajima T, Iwao Y, Tsuchiya M, Ishikawa H, Aiso S, Hibi T, Ishii H: Interleukin-7 is produced by human intestinalepithelial cells and regulates the proliferation of intestinal mucosal lymphocytes. *J Clin Invest* **95**: 2945–2953, 1995.
- 4) Watanabe M, Ueno Y, Yajima T, Yamazaki M, Okamoto S, Hayashi T, Ishii H, Habu S, Uehira M, Nishimoto H, Hata J, Hibi T: Interleukin-7 transgenic mice develop chronic colitis with decrease of interleukin-7 protein accumulation in the colonic mucosa. *J Exp Med* **187**: 389–402, 1998.
- 5) Watanabe M, Ueno Y, Yamazaki M, Hibi T: Mucosal IL-7-mediated immune responses in chronic colitis —IL-7 transgenic mouse model — *Immunol Res*. **20**: 251–259, 1999.
- 6) Suzuki K, Oida T, Hamada H, Hitotsumatsu O, Watanabe M, Hibi T, Yamamoto H, Kubota E, Kaminogawa S, Ishikawa H: Gut cryptopatches: Direct evidence of extrathymic anatomical sites for intestinal T lymphopoiesis. *Immunity*. **13**: 691–702, 2000.
- 7) Okamoto R, Yajima T, Yamazaki M, Kanai T, Mukai M, Okamoto S, Ikeda Y, Hibi T, Inazawa J, Watanabe M: Damaged epithelia regenerated by bone marrow-derived cells in the human gastrointestinal tract. *Nature Med.* **8**: 1011–1017, 2002.
- 8) Okamoto R, Watanabe M: Prospects for regeneration of gastrointestinal epithelia using bone-marrow cells. *Trends Mol Med.* **9**: 286–290, 2003.
- 9) Okamoto R, Watanabe M: Molecular and clinical basis for the regeneration of human gastrointestinal epithelia. *J Gastroenterol.* **39**: 1–6, 2004.
- 10) Yamazaki M, Yajima T, Tanabe M, Fukui K, Okada E, Okamoto R, Oshima S, Nakamura T, Kanai T, Uehira M, Takeuchi T, Ishikawa H, Hibi T, Watanabe M: Mucosal T cells expressing high levels of IL-7 receptor are potential targets for treatment of chronic colitis. *J Immunol.* **171**: 1556–1563, 2003.
- 11) Okada E, Yamazaki M, Tanabe M, Takeuchi T, Nanno M, Oshima S, Okamoto R, Tsuchiya K, Nakamura T, Kanai T, Hibi T, Watanabe M: IL-7 exacerbates chronic colitis with expansion of memory IL-7R^{high} CD4⁺ mucosal T cells in mice. *Am J Physiol.* **288**: G745–G754, 2005.
- 12) Matsumoto T, Okamoto R, Yajima T, Mori T, Okamoto S, Ikeda Y, Mukai M, Yamazaki M, Oshima S, Tsuchiya K, Nakamura T, Kanai T, Okano H, Inazawa J, Hibi T, Watanabe M: Increase of bone marrow-derived secretory lineage epithelial cells during regeneration in the human intestine. *Gastroenterology.* **128**: 1851–1867, 2005.
- 13) Oshima S, Nakamura T, Namiki S, Okada E, Tsuchiya K, Okamoto R, Yamazaki M, Yokota T, Aida M, Yamaguchi Y, Kanai T, Handa H, Watanabe M: Interferon regulatory factor 1 (IRF-1) and IRF-2 distinctively up-regulate

- gene expression and production of interleukin-7 in human intestinal epithelial cells. *Mol Cell Biol.* **24** : 6298–6310, 2004.
- 14) Tsuchiya K, Nakamura T, Okamoto R, Kanai T, Watanabe M : Reciprocal targeting of Hath1 and beta-catenin by Wnt-glycogen synthase kinase 3 beta in colonocyte differentiation and proliferation. *Gastroenterology*. (in press), 2006.