

厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業
「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班
平成12年度研究報告書

ANNUAL REPORT OF THE RESEARCH COMMITTEE OF
INFLAMMATORY BOWEL DISEASE
THE MINISTRY OF HEALTH AND WELFARE OF JAPAN

平成13年3月
March 2001

主任研究者 下山 孝

兵庫医科大学第4内科

Chairman : Takashi SHIMOYAMA
Department of Internal Medicine IV
Hyogo College of Medicine
Hyogo, Japan

目 次

研究班構成	5
研究報告	11
総括研究報告	13
分担研究報告	17
研究成果の刊行に関する一覧表	143
学会発表に関する一覧表	163
研究事業報告	177
社会活動報告	193
添付資料	201

「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」研究班構成

難治性炎症性腸管障害調査研究班構成

(平成13年3月現在)

区分	氏名	所属・所在地	職名	連絡の際のTEL・FAX
班長	下山 孝	兵庫医科大学第4内科 〒663-8501 兵庫県西宮市武庫川町1-1	教授	TEL 0798-45-6660 FAX 0798-45-6661
特別研究員	田村 和朗	兵庫医科大学先端医学研究所家族性腫瘍部門 〒663-8501 兵庫県西宮市武庫川町1-1	助教授	TEL 0798-45-6790 FAX 0798-45-6789
分担研究者	馬場 忠雄	滋賀医科大学第2内科 〒520-2192 滋賀県大津市瀬田月輪町	教授	TEL 077-548-2217 FAX 077-548-2219
	日比 紀文	慶應義塾大学内科・炎症性腸疾患センター 〒160-8582 東京都新宿区信濃町35	教授	TEL 03-3357-6286 FAX 03-3357-6156
	棟方 昭博	弘前大学医学部第1内科 〒036-8216 青森県弘前市在府町5	教授	TEL 0172-39-5052 FAX 0172-37-5946
	樋渡 信夫	仙台赤十字病院大腸疾患センター 〒982-8501 仙台市太白区八木山本町2-43-3	センター長	TEL 022-243-1111 FAX 022-243-1131
	杉村 一仁	新潟大学医学部第3内科 〒951-8122 新潟市旭町通一番町757	助手	TEL 025-227-2207 FAX 025-227-0776
	味岡 洋一	新潟大学医学部第1病理 〒950-8510 新潟市旭町通一番町	助教授	TEL 025-227-2094 FAX 025-227-0760
	杉田 昭	横浜市立大学市民総合医療センター・ 難病医療センター 〒232-0024 神奈川県横浜市南区浦舟町3-46	講師	TEL 045-261-5656 (内 2030) FAX 045-262-1718
	畠山 勝義	新潟大学医学部第1外科 〒951-8510 新潟市旭町通一番町	教授	TEL 025-227-2228 FAX 025-227-0779
	櫻井 俊弘	福岡大学筑紫病院消化器科 〒818-8502 福岡県筑紫野市大字俗明院377-1	講師	TEL 092-929-2626 FAX 092-929-2630
	牧山 和也	長崎大学医学部光学医療診療部 〒852-8501 長崎市坂本町1-7-1	助教授	TEL 095-849-7337 FAX 095-849-7568
	金城 福則	琉球大学医学部第1内科 〒903-0215 沖縄県中頭郡西原町字上原207	助教授	TEL 098-895-1144 FAX 098-895-1414
	松本 譽之	大阪市立大学大学院消化器器官制御内科 〒545-8585 大阪市阿倍野区旭町1-4-3	助教授	TEL 06-6645-3811 FAX 06-6645-3813
	高添 正和	社会保険中央総合病院内科 〒169-0073 東京都新宿区百人町3-22-1	部長	TEL 03-3364-0251 FAX 03-3364-5663
福田 能啓	兵庫医科大学消化器内科 〒663-8501 兵庫県西宮市武庫川町1-1	講師	TEL 0798-45-6662 FAX 0798-45-6664	

区分	氏名	所属・所在地	職名	連絡の際のTEL・FAX
	北洞 哲治	国立大蔵病院臨床研究部消化器科 〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1	医長	TEL 03-3416-0181 FAX 03-5494-7033
	守田 則一	大腸肛門センター高野病院 〒862-0924 熊本市帯山 4-2-88	センター長	TEL 096-384-1011 FAX 096-385-2890
	今井 浩三	札幌医科大学第1内科 〒060-0853 札幌市中央区南一条西 16 丁目	教授	TEL 011-611-2111 (内 3210) FAX 011-613-1241
	坪内 博仁	宮崎医科大学第2内科 〒889-1692 宮崎県清武町大字木原 5200	教授	TEL 0985-85-0987 FAX 0985-85-5194
	八木田 旭邦	近畿大学腫瘍免疫等研究所 〒589-8511 大阪狭山市大野東 377-2	教授	TEL 0723-60-0221 (内 3177) FAX 0723-68-1132
	山村 武平	兵庫医科大学第2外科 〒663-8501 兵庫県西宮市武庫川町 1-1	教授	TEL 0798-45-6370 FAX 0798-45-6373
	佐々木 巖	東北大学大学院医学系研究科 外科病態学生体調節外科 〒980-8574 仙台市青葉区星陵町 1-1	教授	TEL 022-717-7205 FAX 022-717-7209
	吉岡 和彦	関西医科大学第2外科 〒570-8507 大阪府守口市文園町 10-15	講師	TEL 06-6992-1001 (内 3422) FAX 06-6992-8475
	藤井 久男	奈良県立医科大学内視鏡部 〒634-8522 奈良県橿原市四条町 840	助教授	TEL 0744-22-3051 (内 3419) FAX 0744-24-6866
	亀岡 信悟	東京女子医科大学第2外科 〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1	教授	TEL 03-3353-8111 (内 37313) FAX 03-3357-2970
	名倉 宏	東北大学大学院医学系研究科病理 〒980-8575 仙台市青葉区星陵町 2-1	教授	TEL 022-717-8048 FAX 022-717-8053
	岡村 登	東京医科歯科大学医学部保健衛生学科病因・ 病態検査学 〒113-8519 東京都文京区湯島 1-5-45	教授	TEL 03-5803-5368 FAX 0422-37-1777
	古野 純典	九州大学大学院医学研究院予防医学 〒812-8582 福岡市東馬出 3-1-1	教授	TEL 092-642-6110 FAX 092-642-6115
基礎班からの 研究協力者	向田 直史	金沢大学がん研究所組織分子科学研究部門 組織分子構築 〒920-0934 金沢市宝町 13-1	教授	TEL 076-265-2767 FAX 076-234-4520
	名川 弘一	東京大学大学院医学系研究科腫瘍外科 〒112-8655 東京都文京区本郷 7-3-1	教授	TEL 03-5800-8653 (内 33240) FAX 03-5800-8819
研究班参加 協力者	馬場 正三	浜松医科大学 〒431-3192 静岡県浜松市半田町 3600	名誉教授	TEL 053-448-5121 FAX 053-448-9753

区分	氏名	所属・所在地	職名	連絡の際のTEL・FAX
	千葉満郎	秋田大学医学部第1内科 〒010-8543 秋田市本道1-1-1	助教授	TEL 018-884-6100 FAX 018-836-2611
	松枝啓	国立精神神経センター国府台病院消化器科 〒272-8516 市川市国府台1-7-1	部長	TEL 047-372-3501 FAX 047-372-1858
	福島恒男	横浜市立市民病院外科 〒240-0062 神奈川県横浜市保土ヶ谷区岡沢町56	部長	TEL 045-331-1961 FAX 045-331-1960
	澤田俊夫	群馬県がんセンター 〒373-0828 群馬県太田市高林西町617-1	副院長	TEL 0276-38-0771 FAX 0276-38-0614
	宮本博行	和歌山県赤十字血液センター 〒640-8441 和歌山市栄谷丸江153	所長	TEL 073-455-6613 FAX 073-453-1003
	天野國幹	広島クリニック 〒733-0032 広島市西区東観音町4-27	院長	TEL 082-232-0707 FAX 082-295-2680
	新津洋司郎	札幌医科大学第4内科 〒060-8543 札幌市中央区南一条西16丁目	教授	TEL 011-611-2111 FAX 011-612-7987
	岩男泰	慶應義塾大学医学部がんセンター 〒160-8582 東京都新宿区信濃町35		TEL 03-3357-2778 FAX 03-3357-2778
	筒井ひろ子	兵庫医科大学免疫学・医動物学 〒663-8501 兵庫県西宮市武庫川町1-1	講師	TEL 0798-45-6574 FAX 0798-40-5423
	鈴木康夫	千葉大学医学部第2内科 〒260-0856 千葉市中央区亥鼻1-8-1	助手	TEL 043-226-2092 FAX 043-226-2095
	中込治	秋田大学医学部微生物学 〒010-8543 秋田市本道1-1-1	教授	TEL 018-884-6080 FAX 018-836-2607
	阿部淳	国立小児病院研究センター小児生態研究部 〒154-0004 東京都世田谷区太子堂3-35-31	室長	TEL 03-3414-8121 (内 2719) FAX 03-3414-8321
	渡辺守	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 消化・代謝内科 〒113-8519 東京都文京区湯島1-5-15	教授	TEL 03-5803-5973 (内 2320) FAX 03-5803-0262
	阪本尚正	兵庫医科大学衛生学 〒663-8501 兵庫県西宮市武庫川町1-1		TEL 0798-45-6562 FAX 0798-45-6562
事務局	里見匡迪	兵庫医科大学消化器内科 〒663-8501 西宮市武庫川町1-1	助教授	TEL 0798-45-6662 6663 FAX 0798-45-6661

研 究 報 告

總括研究報告

総括研究報告

難治性炎症性腸管障害に関する調査研究分科会

分科会長 下山 孝 兵庫医科大学第四内科

1. 研究の目的

本研究の目的は、研究対象を潰瘍性大腸炎(UC)とクローン病(CD)に絞り、患者のQOL向上を最大の目標にして、平成12年度に引き続き病因・増悪因子を詳らかにし、適切な診断基準のもとに新治療法を確立することを目指した。この実現のために16のプロジェクトを設定して、班員と協力者が一体となって調査・研究を進めてきた。より客観的な成果を得るためには多数の症例を対象として検討することが不可欠であり、従来と異なった視点からも検討するために、分担研究者(班員・協力者)を28名に増員して検討した。

プロジェクト研究のテーマ

調査研究を行うにあたり倫理面への配慮として、研究対象者に対しては、個人の秘密保持など人権の保護に配慮することを分担研究者・協力研究者に徹底した。また、臨床調査個人票の電子化に際して、データ入力担当者を信頼できる一人に限定し、資料は施錠できる特定の部屋に保管して、個人の情報が絶対に漏れないように厳重に管理した。患者の血液や生検試料、手術標本の採取に当たっては、研究目的(遺伝子その他の学術研究)を明確に伝えて患者の同意を得た。この際被検者が協力を拒否しても、決して不利益を受けないことを十分に説明した。このように注意深く十分に配慮して、患者の同意を文書で得たのちに研究を行っている。

新治療法の治験研究は、所属施設の倫理委員会の認可を受けて施行した。この際、対象患者には、目的・安全性・考えられる副作用を分かりやすく繰り返し説明し、拒否しても不利益を受けないことも合わせて理解してもらい、十分に患者の納得と理解を得たのちに同意を文書で得て、治療研究に入った。

動物実験では、動物愛護精神に則り、実験範囲を必要最小限に絞って行った。

2. 研究成果

本研究の成果はプロジェクトごとに報告する

p-1 UCとCDのデータベースを拡張充実する：平成12年度から35道府県より厚生省特定疾患医療受給者証交

付申請票が郵送されてきた。臨床調査個人票はUC 10719例、CD5405例であり、東京大学医学部附属病院大腸・肛門外科、名川弘一教授のもとで、約4割の電子化が終了した。ただし、東京・大阪など患者の多い都道府県からの個人票が全く送られてこない。全国的に統一できる新しい個人調査票を作成した(平成11年度)ので、新規の患者分からは集計を簡略化できる。東京・大阪の患者が集まらなると、日本全体を表すデータベースにはならない。ぜひとも協力して欲しいものである。

p-2 UCとCDの遺伝子異常をより広い範囲で、より多数例で検討する：遺伝子の検討は個人の秘密保持の観点から、倫理面に充分配慮して各施設単独で行っている。新しい知見としては、TNF- α 遺伝子タイプAG(-308A, -238G)はUCと、TNFR2遺伝子のハプロタイプAT(1466A, 1493T)CDと有意な相関が認められた。IL-18遺伝子のコドン35多型でTCCアレル保有と相関を認め、IL-18遺伝子が遺伝的背景として関与していることが示唆された。目下UC120例、CD130例、対照の大腸ポリープ150例で検討を続けている。

p-3 CDにおける食事脂肪の関与を確定する研究を完遂する：活動期CD患者で経口摂取される脂肪量の影響を検討するために、脂肪添加の影響をみる無作為割り付け比較試験を行った。成分栄養剤(ED)に脂肪を13.5g, 27.0gそれぞれ添加し4週後の緩解率を比較した。脂肪非添加群の緩解率は80%、脂肪添加群はそれぞれ40%、35%と、有意に脂肪添加は緩解率を低下させた。脂肪は増悪因子であると確認されて、このプロジェクトは終了した。

P-4 UCとCDにおける免疫異常・サイトカインを検索し、新治療法の開発を図る：CDにおいてはTNF- α の異常が確認されており、現在TNF- α 抗体を用いたCD維持療法の臨床治験の患者割り付けが終了した。また、IL-18の異常も認められているので、CD患者のIFN- γ 誘導を制御して炎症の鎮静化と緩解維持を目的に、抗IL-6R抗体の治験を開始した。

p-5 白血球除去・吸着療法が多施設共同研究を完遂し

- て、新治療法として確立する:UC患者に対する白血球除去・吸着療法の有用性を、対照にshamカラムを用いて二重盲検試験で検討した。有効率は実カラム群10例中8例(80%)、shamカラム群9例中3例(33%)で、有意に前者に高かった。大腸型CD患者に対するオープン試験では、白血球除去・吸着療法は35%に有効であった。いずれも重篤な副作用は認められていない。この治療は極めて安全な治療法であり、UCの治療指針に組み入れられればこのプロジェクトは終了する。
- p-6 UC難治例の大腸切除の適応を、新治療法を加味して新たに定める:ステロイド剤総投与量と月間投与総量と、最近開発された白血球除去・吸着療法の効果や最近の免疫療法の効果の有無を指標にして、手術適応の決定のために症例を集積している。
- p-7 CD患者の腸管内抗原を確定し、粘膜の蛋白透過性亢進を検索する:抗ブタアミラーゼ抗体は症例を増加して検討している。最近CD患者の血中に特有のペプチドをもつ抗体が発見されており、抗原の検索と臨床応用が検討されている。
- p-8 CD患者の食事の実態を調査して、適切な食事の指標を求める:疫学班と共同で作成した質問票を用いて、CD患者の発症前食事内容を患者対照研究している。現在、予定症例の30%の症例数まで集計ができ上がっている。
- p-9 CD患者の適切な食事の内容を検討し、その情報を患者に伝達する:p-5,6で得られた結果は、すべて早急にインターネットを中心に広報している。
- p-10 UC患者の癌と dysplasia を基準に、癌の surveillance を確立する:UC癌化のハイリスク群の基準を設定したので、臨床系分担研究者全員で surveillance を行っている。
- p-11 UCとCD患者のQOLを治療法による影響も含めて検討する:QOL班と協力し作成した日本語版IBDQを用いて、治療による影響も含めて、UC・CD患者にアンケート調査を行っている。
- p-12 新診断基準、重症認定基準、医療費支給申請用診断書を新たに作成する:診断基準は小改訂を行っている。重症認定基準、厚生省特定疾患医療受給者証交付申請における個人調査票は平成12年度までに完成した。
- p-13 新治療指針、とくに重症例や難治例の新しい治療内容を明示する:UCに対する白血球除去・吸着療法は重症例・難治例に有効であることが証明された。免疫抑制剤の効果は創薬等ヒューマンサイエンス研究事業と協力して検討しており、本年度で有効性、安全性に関する結論が得られる。
- p-14 病因としての腸内細菌を、消化管内に棲息する細菌相互の関連から検討する:大腸粘膜細菌の検討は、切除大腸粘膜に付着している細菌を検索した。UCにおいて *Bacteroides vulgatus* が菌数も最も多く検出率も高かった。また、炎症の強い部位では菌数が多く、炎症の増悪に関与している可能性が示唆された。
- p-15 消化管機能改善、環境改善を食品や嗜好の偏りの面から検討する:プロバイオティクスの面から、腸管内細菌叢の正常化を目的に有用な大腸菌の導入を計っている。
- p-16 抗TNF- α 抗体、抗IL-6R抗体、HGF(肝細胞増殖因子)などの新治療法を開発する:抗TNF- α 抗体は、CDに対する緩解維持療法としての臨床治験の患者割りつけが終了した。HGFは動物実験モデルにポンプを用いて持続投与し、有効性と安全性を検討している。

分担研究報告

目 次

分担研究報告

1. 潰瘍性大腸炎と Crohn 病患者の個人調査票について 24
分担研究者 東京大学大学院医学系研究科 腫瘍外科 教授 名川 弘一
2. 炎症性腸疾患と TNF- α , TNFR2, IL-18 遺伝子多型の相関 25
分担研究者 兵庫医科大学 先端医学研究所 家族性腫瘍部門 助教授 田村 和朗
共同研究者 兵庫医科大学 遺伝学 指尾 宏子, 古山 順一
3. 第 19p13 染色体領域における ICAM-1 遺伝子多型と炎症性腸疾患との相関研究 30
分担研究者 新潟大学医学部 第三内科 助手 杉村 一仁
共同研究者 新潟大学医学部 第三内科 松澤 純, 杉谷 鈴子, 石塚 基成, 望月 剛, 本間 照, 朝倉 均
4. 潰瘍性大腸炎患者の大腸粘膜上皮におけるマイクロサテライトの不安定性について 33
分担研究者 仙台赤十字病院 大腸疾患センター センター長 樋渡 信夫
協同研究者 東北大学医学部 消化器内科 小島 康弘, 高橋 成一, 木内 喜孝, 下瀬川 徹
5. 活動期クローン病患者に対する食事脂肪の影響について 36
分担研究者 滋賀医科大学 第二内科 教授 馬場 忠雄
6. Crohn 病における IL-18 の病態への関与 38
分担研究者 慶應義塾大学 内科 教授 日比 紀文
共同研究者 慶應義塾大学 内科 佐藤 俊朗, 井上 詠, 緒方 晴彦
東京医科歯科大学 消化器内科 金井 隆典, 渡辺 守
7. Crohn's disease (CD) 粘膜固有層 T 細胞 (LPT) におけるアポトーシス抵抗性の機序：
Bcl-2, Bcl-x, Bax 発現の検討 40
分担研究者 弘前大学医学部 第一内科 教授 棟方 昭博
共同研究者 弘前大学医学部 第一内科 伊東 重豪
8. クローン病局所における CD161+T (NKT) 細胞について 43
分担研究者 新潟大学医学部 第一外科 教授 畠山 勝義
共同研究者 新潟大学医学部 第一外科 飯合 恒夫, 須田 武保, 岡本 春彦
同 医動物 安保 徹
9. 潰瘍性大腸炎の病態形成における未熟 B 細胞の局所での異常増殖の意義 45
分担研究者 大阪市立大学 第三内科 助教授 松本 誓之
共同研究者 大阪市立大学 第三内科 神野 良男, 澤 禎徳, 山上 博一, 十河 光栄, 原 順一,
渡辺 芳久, 中村 志郎, 押谷 伸英
住吉市民病院 内科 北野 厚生
東北大学 病理形態学 大谷 明夫, 名倉 宏
10. 潰瘍性大腸炎における大腸上皮では CD161 + T (NKT) 細胞は減少する 47
分担研究者 新潟大学医学部 第一外科 教授 畠山 勝義
共同研究者 新潟大学医学部 第一外科 飯合 恒夫, 須田 武保, 岡本 春彦
同 医動物 安保 徹
11. 大腸炎モデルにおける TNF レセプターの役割の解析 49
分担研究者 金沢大学がん研究所(組織分子) 教授 向田 直史
12. Th1 慢性大腸炎モデルにおける TNF/TNFR 関連分子の関与 50
共同研究者 東京医科歯科大学大学院 消化・代謝内科学 渡辺 守, 金井 隆典, 戸塚 輝治
13. IBD における NKT 細胞の役割 51
分担研究者 近畿大学 腫瘍免疫等研究所 教授 八木田 旭邦
14. 精製 Hsp60 投与による自己反応性とマウス大腸病理像の細菌分子種による差異：
Yersinia enterocolitica Hsp60, *Helicobacter pylori* Hsp60, *Escherichia coli* GroEL の比較 54
分担研究者 近畿大学 腫瘍免疫等研究所 教授 八木田 旭邦
共同研究者 近畿大学 腫瘍免疫等研究所 助川 寧, 丸山 正二, 若杉 慎司
杏林大学医学部 感染症学 山口 博之, 神谷 茂

23. Crohn 病に対する腹腔鏡手術と開腹手術との比較検討	73
分担研究者	東北大学大学院医学系研究科 外科病態学 生体調節外科 教授 佐々木 巖
共同研究者	東北大学大学院医学系研究科 外科病態学 生体調節外科 内藤 広郎, 舟山 裕士, 福島 浩平, 柴田 近, 上野 達也, 北山 卓, 西條 文人
24. Crohn 病に合併した直腸 (肛門) 腔瘻の外科治療	75
分担研究者	東北大学大学院医学系研究科 外科病態学 生体調節外科 教授 佐々木 巖
共同研究者	東北大学大学院医学系研究科 外科病態学 生体調節外科 内藤 広郎, 舟山 裕士, 福島 浩平, 柴田 近, 上野 達也, 北山 卓, 西條 文人
25. クロウン病の肛門病変	77
分担研究者	横浜市立大学医学部附属市民総合医療センター 難病医療センター 講師 杉田 昭
26. 炎症性腸疾患の患者対照研究	78
分担研究者	九州大学大学院医学研究院 教授 古野 純典
27. 緩解期潰瘍性大腸炎患者の摂取食品群別調査と問題点	79
分担研究者	大腸肛門病センター高野病院 消化器内科 センター長 守田 則一
共同研究者	福岡高野病院 栄養科 石川 行美, 太田 紀子, 居倉 真紀 同 外科 黒水 丈次 九州大学大学院医学系研究科 社会医学部門予防医学分野 守田 貴子, 古野 純典
28. 炎症性腸疾患患者への情報提供のネットワーク構築について① —IT 利用の実態—	82
分担研究者	社会保険中央総合病院 内科 部長 高添 正和
共同研究者	社会保険中央総合病院 内科 田中 寅雄, 齋藤 恵子
29. 炎症性腸疾患患者への情報提供のネットワーク構築について② —Crohn's & Colitis Foundation of America との連携—	84
分担研究者	社会保険中央総合病院 内科 部長 高添 正和
共同研究者	横浜市立市民病院 外科 福島 恒男 癌研究会付属病院 外科 武藤 徹一郎 JR東京総合病院 成人病科 屋代 庫人 兵庫医科大学 消化器内科 福田 能啓, 下山 孝
30. 潰瘍性大腸炎の疫学的研究—癌合併の検討—	86
分担研究者	国立大蔵病院臨床研究部 消化器科 医長 北洞 哲治
共同研究者	国立大蔵病院 臨床研究部 横山 巽子, 宇都宮 利善, 今場 清子, 小野 ひろみ 同 消化器科 林 篤, 大原 信, 田代 博一
31. 潰瘍性大腸炎の癌化と dysplasia 症例の検討	89
分担研究者	奈良県立医科大学 内視鏡部 助教授 藤井 久男
共同研究者	奈良県立医科大学 第一外科 中尾 武, 小山 文一, 杉森 志穂, 山内 昌哉
32. Crohn 病患者の健康関連 QOL (HRQOL) —日本語版 IBDQ を用いた検討 (第 2 報)	91
分担研究者	福岡大学筑紫病院 消化器科 講師 櫻井 俊弘
共同研究者	福岡大学筑紫病院 消化器科 松井 敏幸, 八尾 恒良 帝京大学 衛生・公衆衛生学 橋本 英樹 慶應義塾大学 消化器内科 岩男 泰 京都大学大学院医学系社会健康医学系専攻 理論疫学分野 福原 俊一
33. 潰瘍性大腸炎手術例の QOL—SF36 を用いた経時的変化—	93
分担研究者	横浜市立大学医学部附属市民総合医療センター 難病医療センター 講師 杉田 昭
共同研究者	帝京大学 衛生・公衆衛生学 橋本 英樹 慶應義塾大学 消化器内科 岩男 泰 京都大学大学院医学系社会健康医学系専攻 理論疫学分野 福原 俊一
34. IBD 患者にとってストーマとは何か? —大腸癌患者の QOL との比較検討—	94
分担研究者	関西医科大学 第二外科 講師 吉岡 和彦
35. クロウン病の診断基準と治療指針の改訂	96
分担研究者	仙台赤十字病院 大腸疾患センター センター長 樋渡 信夫
36. 潰瘍性大腸炎の重症例の治療	98
分担研究者	弘前大学医学部 第一内科 教授 棟方 昭博
共同研究者	滋賀医科大学 第二内科 馬場 忠雄 慶應義塾大学医学部 内科 日比 紀文 札幌医科大学 第一内科 今井 浩三
37. 炎症性腸疾患における MRI の有用性について	100
分担研究者	滋賀医科大学 第二内科 教授 馬場 忠雄

38. 炎症性腸疾患手術例における無菌性骨壊死症例の検討	102
分担研究者	東北大学大学院 医学系研究科 生体調節外科 教授 佐々木 巖
共同研究者	東北大学大学院医学系研究科 外科病態学 生体調節外科 内藤 広郎, 舟山 裕士, 福島 浩平, 柴田 近, 児山 香, 小川 仁, 上野 達也, 橋本 明彦, 北山 卓, 西條 文人
39. 潰瘍性大腸炎に合併した深部静脈血栓症と肺塞栓症の治療	104
分担研究者	長崎大学医学部 光学医療診療部 助教授 牧山 和也
共同研究者	長崎大学医学部 光学医療診療部 磯本 一
40. クロウン病女性患者の妊娠・出産	106
分担研究者	仙台赤十字病院 大腸疾患センター センター長 樋渡 信夫
共同研究者	東北大学医学部 消化器内科 織内 竜生, 桂島 良子, 木内 喜孝, 下瀬川 徹
41. 潰瘍性大腸炎患者の大腸粘膜細菌叢の研究	108
分担研究者	東京医科歯科大学医学部 保健衛生学科 教授 岡村 登
共同研究者	東京医科歯科大学医学部 保健衛生学科 千田 俊雄, 馬場 千恵美 東京都立大塚病院 外科 岡村 孝 兵庫医科大学 第四内科 松村 徹也, 下山 孝
42. HLA-B27 transgenic rat 大腸炎について	112
分担研究者	滋賀医科大学 第二内科 教授 馬場 忠雄
43. 腸内細菌叢通常化モデルを用いた上皮細胞遺伝子発現パターンの変化	114
分担研究者	東北大学大学院 医学系研究科 生体調節外科 教授 佐々木 巖
共同研究者	東北大学大学院医学系研究科 外科病態学 生体調節外科 内藤 広郎, 舟山 裕士, 福島 浩平, 柴田 近, 児山 香, 小川 仁, 上野 達也, 橋本 明彦, 北山 卓, 西條 文人
44. 炎症性腸疾患患者における <i>H. pylori</i> 感染率の検討	116
分担研究者	琉球大学 第一内科 助教授 金城 福則
共同研究者	琉球大学 第一内科 仲本 学, 仲地 紀哉, 宮里 史郎, 内間 庸文, 平田 哲生, 座覇 修, 金城 渚, 斎藤 厚
45. <i>Mycobacteria</i> 由来糖脂質を用いた新たな実験的肉芽腫性腸炎モデル	118
分担研究者	大阪市立大学 第三内科 助教授 松本 誉之
共同研究者	大阪市立大学 第二解剖 十河 光栄, 金田 研司 大阪市立大学 感染防御学 小林 和夫 大阪市立大学 第三内科 山上 博一, 稲川 誠, 川島 大知, 神野 良男, 澤 禎徳, 中村 志郎, 押谷 伸英
46. Pouchitis 症例の糞便中細菌叢の検討 (第一報)	120
分担研究者	奈良県立医科大学 内視鏡部 助教授 藤井 久男
共同研究者	奈良県立医科大学 第一外科 小山 文一, 杉森 志穂, 向川 智英, 山内 昌哉, 松本 寛, 西沼 亮 東京医科歯科大学医学部 保健衛生学科 岡村 登, 千田 俊雄
47. クロウン病腸管粘膜透過性亢進の検討 - PIXE 法による動物モデル基礎検討	122
共同研究者	千葉大学医学部 第二内科 鈴木 康夫, 中尾 圭太郎, 齋藤 康
48. Hybrid Logistic Function を用いた消化管運動数式化の試み	124
分担研究者	奈良県立医科大学 内視鏡部 助教授 藤井 久男
共同研究者	奈良県立医科大学 第一外科 杉森 志穂, 山内 昌哉, 畑 倫明, 小山 文一, 榎本 泰三 奈良県立医科大学 第二生理 高木 都
49. デキストラン硫酸誘発大腸炎に対する肝細胞増殖因子の治療効果に関する検討	126
分担研究者	宮崎医科大学 第二内科 教授 坪内 博仁
50. DSS 誘発大腸炎における Transforming Growth Factor - β (TGF- β) の役割	127
分担研究者	弘前大学医学部 第一内科 教授 棟方 昭博
共同研究者	弘前大学医学部 第一内科 桜庭 裕丈, 石黒 陽, 山形 和史 同 細菌学 中根 明夫
51. 潰瘍性大腸炎の新たな免疫調節療法の開発の試み	129
分担研究者	札幌医科大学 第一内科 教授 今井 浩三
52. Butyrate の PPAR- γ を介した大腸上皮に対す抗炎症効果の検討	130
共同研究者	千葉大学医学部 第二内科 鈴木 康夫, 木下 真子, 齋藤 康

厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業
「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班
分担研究報告書

潰瘍性大腸炎と Crohn 病患者の個人調査票について

分担研究者 名川 弘一 東京大学大学院医学系研究科 腫瘍外科 教授

研究要旨：35 都道府県より送付されてきた個人調査票（潰瘍性大腸炎 10719 例，Crohn 病 5405 例）の電子化のための入力作業を行っている。本データの取扱いについて，現在検討されている「個人情報の保護に関する法律」に抵触しないよう，慎重な管理・運営が必要である。

A. 研究目的

厚生労働省特定疾患医療受給者証交付申請における個人調査票のデータを電子化し，昨年度作成した統一書式個人調査表との整合性を図ることを目的とした。

B. 研究方法

医療受給者証交付申請にあたり，担当医が記載する個人調査票を対象とし，炎症性腸疾患患者データベースの基データとして使用できるよう電子化する。また，統一書式との整合性を図るように項目だてを行った。

（倫理面への配慮）

現在検討されている「個人情報の保護に関する法律」に抵触しない配慮をしており，現段階では本データに基づく発表ならびに第三者へのデータの供与は一切行っていない。

C. 研究結果

35都道府県より送付されてきた個人調査票は，潰瘍性大腸炎 10719 例，Crohn 病 5405 例で，現在約 4 割の入力作業が終了している。

D. 考案

個人調査票から得られるデータは，炎症性腸疾患研究の観点から有用な基礎データとなる。一方，本データは個人情報であるため，その取扱いについては，慎重な管理・運営の検討が必要である。

E. 結論

炎症性腸疾患患者の個人調査票を基に，データの電子化作業を継続中である。

厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業
「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班
分担研究報告書

炎症性腸疾患と TNF- α , TNFR2, IL-18 遺伝子多型の相関

分担研究者 田村 和朗 兵庫医科大学 先端医学研究所 家族性腫瘍部門 助教授

研究要旨：炎症性腸疾患である潰瘍性大腸炎（UC）とクローン病（CD）発症に関わる遺伝的背景としてサイトカイン遺伝子の遺伝子型との相関が指摘されてきた。TNF- α 遺伝子、TNFR2 遺伝子さらには IL-18 遺伝子と炎症性腸疾患との関連を遺伝子多型解析により検討した。TNF- α 遺伝子のハプロタイプ AG（-308A, -238G）は UC と有意な相関が認められた（ $P=0.005327$, $OR=5.28$ ）。TNFR2 遺伝子のハプロタイプ AT（1466A, 1493T）保有者は CD と有意な相関が認められた（ $P=0.00811$, $OR=3.14$ ）。瘻孔形成例、直腸病変を伴う例、難治例でより強い相関を示した（ OR はそれぞれ 7.07, 6.53, 13.62）。IL-18 遺伝子のコドン 35 多型で TCC アレル保有と CD との間に相関を認めた（ $P=0.00195$, $OR=2.50$ ）。特に発症率の低い女性患者で強い相関を認め（ $P=0.00004$, $OR=8.76$ ）、IL-18 遺伝子が遺伝的背景として関与していることが示唆された。

共同研究者
指尾 宏子, 古山 順一
所属 兵庫医科大学 遺伝学

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎（UC）あるいはクローン病（CD）は炎症性腸疾患（IBD）と称される原因不明の消化管の慢性炎症性疾患である。推測される原因の一つとして遺伝的要因が重要視されている。IBD 患者の家族内集積性、双生児研究、近親婚での子供の罹患率増加、家族内発症例の病態・病勢の類似等の報告が遺伝的背景の存在を示唆している¹⁻⁵⁾。家族内集積例を中心に連鎖解析を用いた検討が行われてきた⁶⁻⁹⁾。また、組織の免疫応答に重要な役割を演ずる主要組織適合抗原（HLA）や各種サイトカインをコードする遺伝子を候補遺伝子と考え、これらの遺伝子の多型性解析からの連鎖解析進められてきた¹⁰⁻¹⁸⁾。報告者らは潰瘍性大腸炎患者、クローン病の遺伝的背景を探るため、関連すると推測されるサイトカインおよびその受容体をコードしている遺伝子の多型解析による連鎖解析（association study）さらに、これら遺伝子の翻訳領域の DNA 塩基配列解析を行うことで原因となる遺伝子を見いだすことを目的とした。

B. 研究方法

潰瘍性大腸炎患者、クローン病患者の病態、家族集積性、家族構成員の情報収集を行うとともにインフォームドコンセントを得た上で末梢血の採取を行った。得られた末梢血は DNA 抽出、RNA 抽出を行い、さらに可能な限り EB ウィルスを用いたリンパ芽球様細胞株（lymphoblastoid cell line: LCL）樹立を行った。

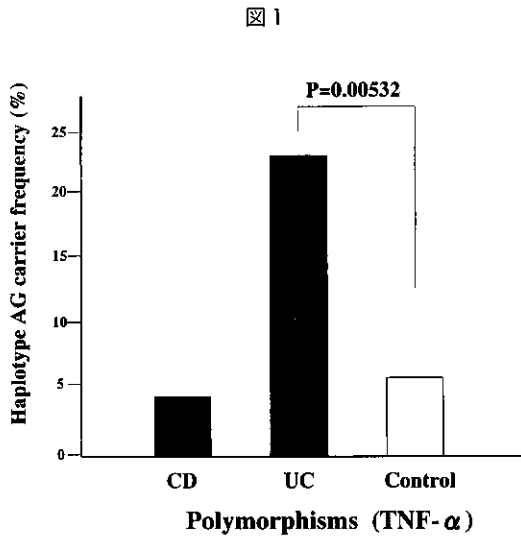
- 1) TNF- α , TNFR 2 遺伝子：クローン病患者 124 例、潰瘍性大腸炎患者 64 例を対象とし、健康成人 73 名を対照群とした。Tumor necrosis factor- α (TNF- α) 遺伝子（MIM 191160, 6p21.3）の 5' 側プロモーター領域に存在する -308G/A と -238G/A 多型とその受容体の一つである tumor necrosis factor receptor 2 (TNFR2) 遺伝子（MIM 191191, 1p36.3-p36.2）の 3' 非翻訳領域に存在する 1466A/G および 1493C/T 多型（Accession number S63368 in GenBank data base）を用いて解析を行った。SNP 解析は DNA シークエンス法による。CD 患者の病型分類は Sachar, S.A. らの分類を用いた¹⁹⁾。対立遺伝子およびハプロタイプの頻度を基に χ^2 法、Mantel-Haenszel 法で統計的解析を行った。TNFR2 遺伝子に関しては全翻訳領域にわたり DNA シークエンス解析を行い、遺伝子変異検出の同定を試みた。
- 2) IL-18 遺伝子：対象はクローン病患者 132 例、潰瘍性大腸炎患者 67 例を、健康成人 106 名を対照群（DFC）とした。Interleukin 18 遺伝子（MIM 600953, 11q22.2-q22.3）のエクソン 5 に存在するコドン 35 TCA/TCC 多型に着目し、疾患との関連を検討した。方法は TNF- α 遺伝子、TNFR 2 遺伝子と同様に SNP 解析と翻訳領域にあたるエクソン 2～7 を DNA シークエンス法で解析した。

C. 研究結果

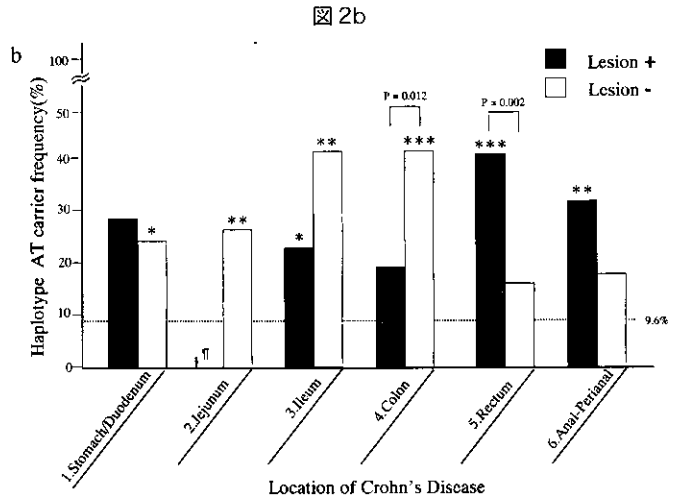
1-1) TNF- α 遺伝子多型との相関

TNF- α 遺伝子の 5' プロモーター領域の -308, -238 の SNP 解析から 4 種類ハプロタイプに分類されるが、群間の頻度の差を統計的に解析すると UC 群は対照群と比較し、AG ハプロタイプ（-308A, -238G）が高頻度で有意な差を認めた（ $P=0.00532$ ）。この要因には -308A アレルが UC 群に高率に認められ、この相関に寄与してい

た ($P=0.00282677$)。Odds ratio (OR) は5.28で、95% Confidential Interval (CI) は1.65-16.88であった (図1)。-308における遺伝子型においてもUC群は対照群と有意差を認めた ($P=0.00282677$)。一方、CD群と対照群には差が認められなかった。

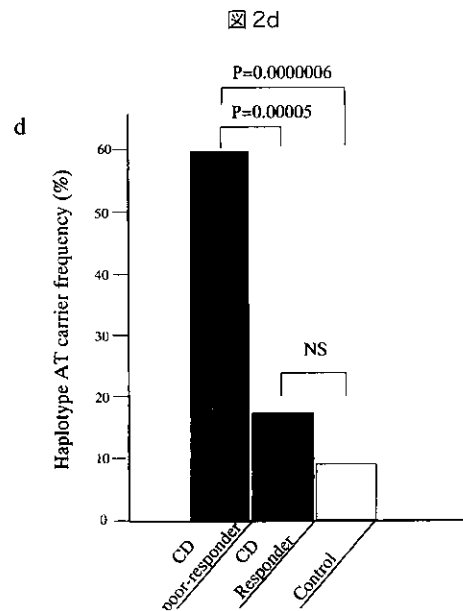
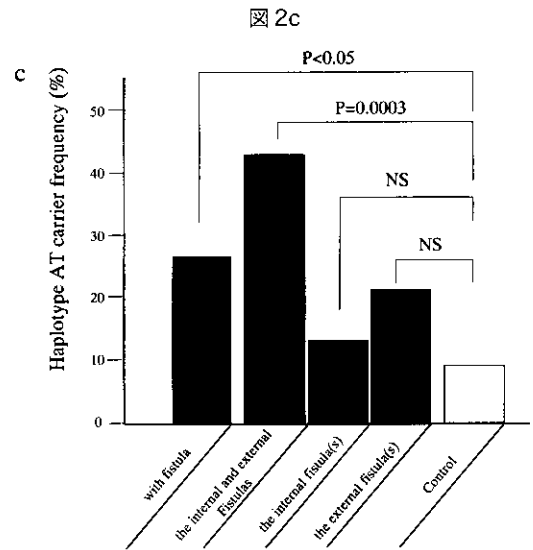
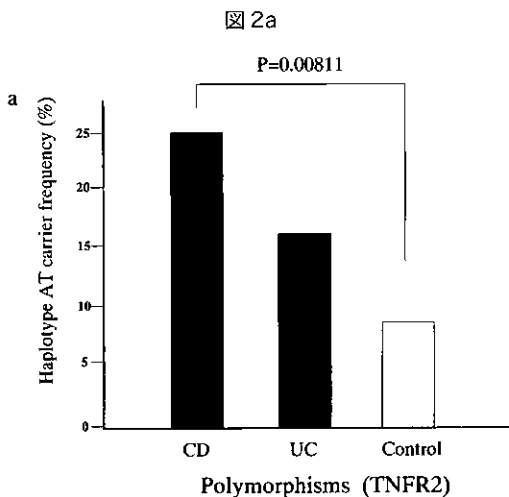


13.62, 95% CI 4.30-43.14) であった。TNFR2 遺伝子の全翻訳領域のDNAシーケンス解析を行ったが、アミノ酸置換をきたす遺伝子変異は認めなかった。



1-2) TNFR2 遺伝子多型との相関

TNFR2 遺伝子の3'非翻訳領域の nt.1466, nt.1493 の SNP 解析で4種類のハプロタイプが識別される。CD群でATハプロタイプ (1466A, 1493T) 頻度が高い傾向が認められた ($P=0.0068973$)。ATハプロタイプ保有者頻度がCD群で有意な相関が認められた ($P=0.0081076$)。そのORは3.14であり、95%CIは1.31-7.57であった (図2a)。回腸・結腸に病変を有するCD患者にATハプロタイプ保有率が低く、逆に直腸・肛門に病変を有するCD患者ではATハプロタイプ保有率が有意に高いことが明らかとなった。瘻孔形成を伴うCD患者群、特に内瘻・外瘻を共に有するCD患者で明らかにATハプロタイプ保有率が高く有意差が認められた (図2c)。内外瘻CD患者のATハプロタイプ頻度は23.8% ($P=0.0001527$)、ATハプロタイプ保有者頻度は42.9% ($P=0.0003505$, OR7.07, 95% CI 2.21-22.64) であった。栄養療法と薬物による治療に抵抗するCD患者22例においてATハプロタイプ頻度が31.8%と高く ($P=0.00000054$)、ATハプロタイプ保有者頻度は59.1% ($P=0.0000006$, OR



2) IL-18遺伝子コドン35多型解析の結果、CD群でTCCアレル頻度が高いことが明らかで ($P=0.008448$)、遺伝子型解析でも同様の結果であった (Table 1, Table 2). TCCアレル保有者頻度がCD群で有意な相関が認められた ($P=0.003348$). そのORは2.5であり、95% CIは1.34-4.66であった (Table 3). 特に女性でTCCアレル保有者頻度が高く顕著であった ($P=0.000039$, OR 8.76, 95% CI 2.88-26.66). 発症年齢や異なる病態間での差は認めなかった. 全翻訳領域のDNAシーケンス解析を行ったが、アミノ酸置換をきたす遺伝子変異は認めなかった.

Table1. Allele frequency of the codon 35 TCA/C polymorphism of the IL18 gene

	Controls	CD patients	P - value	OR	95%CI	UC patients	P - value	OR	95%CI
Total subjects									
Allele no.	210	204				134			
TCA	191 (91.0)	218 (82.6)				125 (93.3)			
TCC	19 (9.0)	46 (17.4)	<0.001 (0.008448)	2.12	1.20 - 3.45	9 (6.7)	NS	0.72	0.32 - 1.65
Female subjects									
Allele no.	104	60				60			
TCA	98 (94.2)	43 (71.7)				57 (95.0)			
TCC	6 (5.8)	17 (28.3)	<0.0001 (0.000066)	6.46	2.38 - 17.51	3 (5.0)	NS	0.86	0.21 - 3.57
Male subjects									
Allele no.	106	204				74			
TCA	93 (87.7)	175 (85.8)				191 (91.9)			
TCC	13 (12.3)	29 (14.2)	NS	1.19	0.59 - 2.39	6 (8.1)	NS	0.63	0.23 - 1.74

Statistical analyses were undergone by chi-square test from 2 x 2 contingency table.
NS = not significant.

Table2. Genotype frequency of the codon 35 polymorphism of the IL-18 gene

	Controls	CD patients	P - value	UC patients	P - value
Total subjects					
No. of individuals	105	132		67	
TCA / TCA	87 (82.9)	87 (65.9)		58 (86.6)	NS*
TCA / TCC	17 (16.2)	44 (33.3)	<0.05* (0.01648)	9 (13.4)	
TCC / TCC	1 (1.0)	1 (0.8)		0 (0.0)	
Female subjects					
No. of individuals	52	30		30	
TCA / TCA	46 (88.5)	14 (46.7)		27 (90.0)	NS
TCA / TCC	6 (11.5)	15 (50.0)	<0.01* (0.00119)	3 (10.0)	
TCC / TCC	0 (0.0)	1 (3.3)		0 (0.0)	
Male subjects					
No. of individuals	53	102		37	
TCA / TCA	41 (77.4)	73 (71.6)		31 (83.8)	NS*
TCA / TCC	11 (20.8)	29 (28.4)	NS*	6 (16.2)	
TCC / TCC	1 (1.9)	0 (0.0)		0 (0.0)	

Statistical analyses were undergone by chi-square test from 2 x 2 contingency table.
* P - values were calculated by chi-square test with William's correction.

Table3. TCC-allele-carrier frequency of the IL-18 gene

	Controls	CD patients	P - value	OR	95%CI	UC patients	P - value	OR	95%CI
Total subjects									
No. of individuals	105	132				67			
TCC-allele carrier	18 (17.1)	45 (34.1)	0.003348	2.5	1.34 - 4.66	9 (13.4)	0.515247	0.75	0.32 - 1.28
None of TCC-allele	87 (82.9)	87 (65.9)				58 (86.6)			
Female subjects									
No. of individuals	52	30				30			
TCC-allele carrier	6 (11.5)	16 (53.3)	0.000039	8.76	2.88 - 26.66	3 (10.0)	0.679141	0.86	0.21 - 3.57
None of TCC-allele	46 (88.5)	14 (46.7)				27 (90.0)			
Male subjects									
No. of individuals	53	102				37			
TCC-allele carrier	12 (22.6)	29 (28.4)	0.438207	1.36	0.63 - 2.94	6 (16.2)	0.371919	0.66	0.22 - 1.96
None of TCC-allele	41 (77.4)	73 (71.6)				31 (83.8)			

Statistical analyses were undergone by chi-square test from 2 x 2 contingency table.

D. 考案

炎症に関わるサイトカインであるTNF- α とその受容体であるTNFR2の遺伝子多型を用いて連関解析 (association study) を行ったところ次のことが明らかとなった. TNF- α 遺伝子の5'プロモーター領域の-308G/A, -238G/A多型でAGハプロタイプ (-308A, -238G) はUC群と有意な相関がみられた. また, -308A単独でも強い相関が認められた. しかし, PlevyらはTNF- α 遺伝子の-308G/A多型において-308A頻度に群間の統計的有意差はない. ただし, CD群で低頻度であると報告している¹⁵⁾. Negoroらは5'プロモーター領域の更に上流の多型部位を用い, 連関解析を行い, CD群との相関を報告している¹⁷⁾. 報告者のデータと文献報告例との相違は対象の偶然の偏りや人種差等のbiasも考えられ, 対象数の増加と遺伝子産物の機能的解析等で確認していく必要があると考えられる.

TNFR2遺伝子の多型解析からはCD群との強い相関が示唆された. ATハプロタイプ (1466A, 1493T) 頻度がCD群で高率であり, 直腸・肛門病変を有する患者, 瘻孔形成を伴う患者でより強い相関を示した. また, 標準的治療 (ED療法と5-ASA, ステロイド, メトロニダゾールなどの薬物療法) に抵抗性を示し, 緩解に至らない22症例においてはATハプロタイプ保有者頻度が59.1%と極めて高く, TNFR2が炎症の継続性や治療難治原因に関わっていることが示唆された. 現在, 抗TNFキメラ抗体を用いた治療が開始されている²⁰⁻²²⁾, その奏功と遺伝情報との関連が明らかになれば治療方針の選択を容易にすることが可能となり, QOLを向上に通じるものと考えられ, TNFR2遺伝子多型もその指標としての候補の一つと考えられる.

しかし, 相関を認められたにもかかわらずTNF- α 遺伝子, TNFR2遺伝子の変異は未だ認められていない. 今後は翻訳領域を中心にDNAシーケンス解析を進める必要がある. さらに, アレル毎の発現解析やTNF- α , TNFR2と会合する分子を解析できるシステムの構築が必要となろう.

Interleukin 18はIL-12との共同作用によりIFN- γ を誘導する因子として単離された18kDのサイトカインである²³⁻²⁹⁾. その生物学的活性はIFN- γ 産生誘導, Fasリガンド発現増強, GM-CSF誘導など多様であるが, 慢性炎症に深く関わっていることが明らかとなってきた³⁰⁾. ヒトIL-18遺伝子は11番染色体にマップされ³¹⁾, 7個のエクソンから構成されると考えられ, CDSは579bpで193アミノ酸からなるIL-18前駆体をコードする. N末端の36アミノ酸はカスパーゼ1により切断され, 成熟型IL-18を形成し, 生物活性を有する³²⁻³³⁾. マウスIL-18遺伝子のプロモーター領域はIFN consensus sequence binding protein (ICSBP) とPU.1が存在するがIL-18の恒常的発現に寄与しているものと考えられている³⁴⁻³⁵⁾. IL-18遺伝子多型はエクソン5, コドン35に存在するTCA (Ser) /TCC (Ser) である. この部位はカスパーゼ1により切断されるprepeptideのC末端にあたり, 特に33~36残基はLeu-Glu-Ser-Aspでヒト, マウス, ラットで保存されている領域である. また, IL-18は腸管粘膜で発現されており³⁶⁾, CD患者の腸管粘膜で発現の増強が認められると共に, 粘膜内のリンパ球増殖に寄与していることが明らかとなり, CDの病態形成に重要な役割を演じていることが示唆された³⁷⁻³⁹⁾. IL-18遺伝子多型解析の結果, クローン病 (CD) 患者群でTCCアレル保有率が高く, 遺伝子頻度・遺伝子型に有意差が認め