

るには、いかにセルフコントロールできるかが重要である。症状をコントロールし、できるだけ満足感の得られる食事を摂ることができたとき、はじめて「自己管理できている」と感じ、満足感が得られる。それによって疾患を受容し、社会生活の中でより自分らしく生きることによって「病気とうまく付き合っている」と感じることができる。セルフコントロール感はQOLに影響する重要な要因であるという結果は先行文献とも一致する。

セルフコントロール感は、周りのサポートによってさらに高めることができる。サポート項目の中で生活満足度ともっとも相関が高かったのは「治療に満足」($r = 0.483$)で、「心の支えとなる人」($r = 0.284$)よりも強い相関があった。疾患を抱えながら生きる者にとって、医療的サポートはQOLを向上する上で欠かせないものである。

5. まとめ

重回帰分析の結果から、QOL 関連要因をいくつか特定することができた。QOL に最も影響する変数は因子「食生活上の困難さ」であった。始めに予期したとおり、食事はQOLに影響する重要な要因であった。Crohn病患者において、疾患による症状や食生活上の困難さはQOLを低下させるものである。また疾患があるために人との関わりや社会的役割を遂行する上で支障が生じたり、病気の不安や将来の不安を感じるとQOLの低下を引き起こす。一方、医療者のサポートを含めた周囲の支援や疾患をコントロールできるという意識はQOLを向

上させることができる。

参考文献

- 1) 八尾恒良, 櫻井俊弘他:炎症性腸疾患患者のQuality of lifeについての検討・適切な質問項目の選定について, 厚生省特定疾患・難治性炎症性腸管障害調査研究班平成5年度報告書, 74-77
- 2) 今村達也, 岡田光男他: Crohn 病患者の Quality of life に関する研究, 日本大腸肛門病会誌, 46.136-146.1993.
- 3) A Martin, Lucia Leone, W Fries, R nacarato:Quality of life in Inflammatory Bowel Disease. Ital J Gastroenterol 27:540-454.1995
- 4) Geoffrey K Turnbull, T.Michael Vallis. Quality of life in inflammatory bowel disease:The interaction of Disease Activity with Psychosocial Function Am Coll. of gastroenterology.90(9).1995
- 5) 桂島良子, 桶渡信夫他: 外来クローン病患者における Quality of life の評価に関する研究, 日本大腸肛門病学会誌, 52.696-708,1999
- 6) 橋本英樹, 岩男泰他:慢性期クローン病患者QOLのモデル化の試み—臨床・心理・社会的特性の複合的影響について—日本消化器病学会誌,96(11),1258-1265.1998.
- 7) 桶渡信夫, 桂島良子, 島田剛延:クローン病とQOL:臨床消化器内科, 15(1)25-33.2000.

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

慢性腸炎モデル MAIDS 腸炎に対する抗 IP-10 抗体治療の検討

分担研究者 鈴木 健司 新潟大学大学院医歯学総合研究科 消化器内科学分野 助手

研究要旨：潰瘍性大腸炎におけるケモカイン IP-10 を標的とした治療の可能性を検討するため、慢性腸炎モデル MAIDS 腸炎を用いて抗 IP-10 抗体治療効果を検討した。抗 IP-10 抗体は本モデル腸炎において、腸管への炎症細胞浸潤の抑制と、障害腸上皮の再生促進効果を示し、発症を抑制した。

共同研究者

摺木 陽久, 佐々木 俊哉, 渡辺 史郎,
河内 祐介, 朝倉 均り, 米山 博之,
成見 正作, 松島 綱治²⁾
所属 新潟大学大学院医歯学総合研究科
消化器内科学分野¹⁾,
東京大学大学院医学研究科 分子予防医学²⁾

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎患者大腸において Th1 細胞に遊走活性を示すケモカイン、CXCL10/IP-10 の発現が報告されているが、未だその生物学的意義は不明である。潰瘍性大腸炎におけるケモカイン IP-10 を標的とした治療の可能性を検討するため、われわれは急性腸炎モデルの DSS 腸炎マウスに抗 IP-10 抗体治療を行い、本法が治療効果を有することを先に報告した。今回はこの治療法が慢性腸炎においても有効であるかを検証するために、我々が独自に開発した潰瘍性大腸炎の慢性腸炎モデルである MAIDS 腸炎に対し、抗 IP-10 治療を行った。

B. 研究方法

4 週齢の C57BL/6(B6)マウスに LP-BM5 マウス白血病ウイルスを腹腔内接種感染させ 8 週後の MAIDS マウスリンパ節細胞 5×10^7 個を B6 ノードマウスに腹腔内移入し MAIDS 腸炎を惹起した。腸炎惹起時より毎週抗 IP-10 抗体を尾静脈より投与し、腸炎治療効果を検討した。経時的に症状、大腸重量を観察し、定量的 RT-PCR によ

る大腸組織のサイトカインおよびケモカイン mRNA 発現解析、HE 染色による組織学的解析、免疫蛍光染色による浸潤細胞、サイトカインおよびケモカインの発現解析、プロモデオキシウリジン (BrdU) 染色による上皮増殖の解析を検討した。本研究は新潟大学大学院医歯学総合研究科の動物実験倫理規定マニュアルに沿って行われた。

C. 研究結果

抗 IP-10 抗体投与により、症状の改善、大腸重量の増加阻止効果、組織学的大腸炎の発症阻止効果、すなわち、粘膜固有層への炎症細胞浸潤阻止と糜爛形成阻止が見られた。さらに急性 DSS 腸炎に対する抗 IP-10 抗体治療実験で見られた再生陰窩の出現増加も見られた。

D. 考察

MAIDS 腸炎においては抗 IP-10 抗体は炎症細胞の大腸粘膜固有層への浸潤を阻止することにより、腸炎発症阻止効果を発揮したと考えられた。さらに、急性 DSS 腸炎モデルで明らかになった抗 IP-10 抗体の腸管上皮細胞の増殖効果も認められた。抗 IP-10 抗体治療は急性および慢性実験腸炎いずれにおいても治療効果を有しており、ヒト潰瘍性大腸炎に対する新しい治療戦略の選択肢となる可能性が示唆された。

E. 結論

潰瘍性大腸炎の発症機序にケモカイン IP-10 の関与が示唆され、抗 IP-10 抗体治療を用いた新たな治療法開発の可能性が考えられた。

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

抗IP-10抗体による炎症性腸疾患治療の試み

分担研究者 鈴木 健司 新潟大学大学院医歯学総合研究科 消化器内科学分野 助手

研究要旨：潰瘍性大腸炎におけるケモカインIP-10を標的とした治療の可能性を検討するため、急性腸炎モデルDSS腸炎を用いて抗IP-10抗体治療効果を検討した。抗IP-10抗体は本モデル腸炎において、腸管への炎症細胞浸潤の抑制と、障害腸上皮の再生促進効果を示し、発症を抑制した。

共同研究者

摺木 陽久, 佐々木 俊哉, 渡辺 史郎,
河内 祐介, 朝倉 均¹⁾, 米山 博之,
成見 正作, 松島 綱治²⁾

所属 新潟大学大学院医歯学総合研究科
消化器内科学分野¹⁾,

東京大学大学院医学研究科 分子予防医学²⁾

殖の解析を検討した。本研究は新潟大学大学院医歯学総合研究科の動物実験倫理規定マニュアルに沿って行われた。

C. 研究結果

DSS投与によりIP-10およびそのレセプターCXCR3は、大腸上皮増殖帯に発現が増強した。抗IP-10抗体投与により、症状の改善、大腸長の短縮阻止効果、組織学的な大腸炎の発症阻止効果、すなわち、粘膜固有層への炎症細胞浸潤阻止と糜爛形成阻止が見られた。さらに再生陰窩の出現増加も見られた。

D. 考察

DSS急性腸炎において抗IP-10抗体は治療効果を示したが、その作用機序として、炎症細胞の大腸粘膜固有層への浸潤を阻止することに加え、大腸上皮細胞の増殖効果による腸上皮修復再生機序の多大な関与が示唆された。IP-10は腸管上皮細胞の増殖、分化に対し、抑制的に作用するというケモカインとしては全く新しい生物学的活性をもつ可能性が示唆された。抗IP-10抗体治療はヒト潰瘍性大腸炎の急性期に対する新しい治療戦略の選択肢となる可能性が示唆された。

E. 結論

潰瘍性大腸炎の発症機序にケモカインIP-10の関与が示唆され、抗IP-10抗体治療を用いた新たな治療法開発の可能性が考えられた。

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎患者大腸においてTh1細胞に遊走活性を示すケモカイン、CXCL10/IP-10の発現が報告されているが、未だその生物学的意義は不明である。潰瘍性大腸炎におけるケモカインIP-10を標的とした治療の可能性を検討するため、われわれは急性腸炎モデルのDSS腸炎マウスに抗IP-10抗体治療を行った。

B. 研究方法

8週齢のC57BL/6(B6)マウスに5%DSSを7日間自由飲水させて腸炎を惹起した。抗IP-10抗体を実験開始後0, 2, 4日に尾静脈より投与し、腸炎治療効果を検討した。経時的に症状、大腸長を観察し、定量的RT-PCRによる大腸組織のサイトカインおよびケモカインmRNA発現解析、HE染色による組織学的解析、免疫蛍光染色による浸潤細胞、サイトカインおよびケモカインの発現解析、プロモデオキシウリジン(BrdU)染色による上皮増

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

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

分担研究者 坪内 博仁 宮崎医科大学 第二内科 教授

研究要旨:デキストラン硫酸大腸炎モデルを用いて、肝細胞増殖因子(HGF)の粘膜修復促進効果を検討した。HGF投与群では、統計学的有意差をもって体重減少と大腸の短縮が軽度でびらん面積も縮小しており、病理学的にも強い粘膜再生像が認められた。以上の結果から、炎症性腸管障害に対するHGFを用いた新しい治療法の可能性が示唆された。

A. 研究目的

大腸炎モデルを用いて、大腸炎および粘膜修復過程における増殖因子のかかわりを解析すると共に肝細胞増殖因子(HGF)による粘膜修復促進効果を検討する。

B. 研究方法

Wistar ラットに5%デキストラン硫酸(DSS)溶液を7日間自由飲水させて腸炎を誘発、その後4日間1%DSS溶液にて維持し、DSS飲水5日目より浸透圧ポンプを用いてHGF200 μ g/日を持続腹腔内投与した。DSS飲水11日目に屠殺し、体重、大腸全長、びらん面積、病理組織所見にて治療効果を検討した。また、proliferating cell nuclear antigen(PCNA)に対する免疫組織化学的検討とウエスタンブロット法による大腸粘膜c-Metのチロシンリン酸化を確認した。

C. 研究成果

HGF群では非投与群と比較して、統計学的有意差をもって体重減少が軽度で、大腸全長の短縮も軽く、びらん面積も縮小していた。また、病理組織学的にはHGF群において強い粘膜再生像が認められた。免疫組織学的

検討では再生粘膜の増殖帯におけるPCNA陽性細胞数の増加が認められ、ウエスタンブロット法ではHGF群においてc-Metのリン酸化がより強く認められた。

D. 考察

HGF投与によって、大腸炎の粘膜修復が促進された。今後条件を検討してさらに投与実験を行う一方、粘膜修復過程における他の増殖因子およびサイトカインのプロフィールを明らかにする。

E. 結論

粘膜修復促進という観点から、炎症性腸管障害に対するHGFを用いた新しい治療法の可能性が示唆された。今後、臨床応用に向け、腸管粘膜修復過程の分子機構およびそれにおけるHGFの関わりを明らかにしたい。

F. 研究発表

第9回日本消化器病関連学会週間

G. 知的所有権の取得状況

なし

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

腸管傷害修復過程に於ける TGF β シグナリン Smad3 の役割の検討

協力研究者 鈴木 康夫 千葉大学医学部附属病院 第二内科 助手

研究要旨：マウス皮膚傷害に対して、TGF β 細胞内シグナリング Smad3 遺伝子の抑制が傷害修復を促進させることが明らかにされた。そこで Smad3 遺伝子欠損マウスに対して TNBS 腸炎モデルを作製し正常マウスと比較検討したところ、ヘテロ Smad3 遺伝子欠損マウスでは正常マウスとほぼ同等に腸炎は作製されたが腸炎修復治癒過程が促進される傾向にあった。今後はホモ Smad3 遺伝子欠損マウスの腸炎作製を含め Smad3 遺伝子欠損マウス腸管傷害修復過程を詳細に検討する予定であり、その研究成果は炎症性腸疾患の腸粘膜再生機構の解明のみならず新たな治療薬開発にも寄与すると思われた。

共同研究者
 徳政 敦子, 勝野 達郎, 齋藤 康
 所属 千葉大学大学院医学研究院 細胞治療学

シグナルの腸粘膜修復再生過程の機序を解明に寄与すると共に、新たな炎症性腸疾患治療薬開発へ有益な情報を与えてくれる可能性があると思われた。

A. 研究目的

炎症性腸疾患の病因病態は未だ不明ではあるが、腸管炎症の進展に各種炎症起因性サイトカインの重要性が明らかにされつつあり、サイトカインを標的とした新たな治療法が開発されつつある。一方腸管傷害後の修復再生に到る機序に関しては、現在までのところ炎症進展の機序解明に比較して研究成果が乏しい。しかし炎症性腸疾患の治療にとって、抗炎症治療と共に腸管粘膜修復再生を促進させる治療は緩解導入にとって重要であるばかりでなく再発再燃防止にも寄与する炎症性腸疾患の重要な治療戦略と考えられる。現在まで腸管粘膜の修復再生に於ける重要因子として、TGF β が注目研究されている。TGF β は多種多様な作用を有しており、作用対象や作用条件が異なると発現する作用結果が異なってくることや TGF β のシグナルの下流には他の起因性サイトカインなどのシグナルが干渉影響していることも明らかにされている。従って TGF β の各種作用の機序を明らかにするためには、下流のシグナリングを解明する必要があると思われる。最近、TGF β の細胞内シグナル蛋白として各種 Smad が発見され解明が行われている。図1に示す様に、受容体と各種 Smad を介して核内転写活性が亢進し蛋白合成の進展の結果各種作用を発現すると考えられている。そして最近これら各種 Smad の役割を明らかにする目的で、各種 Smad 遺伝子欠損マウスの作製が試みられている。それらの内 Smad3 遺伝子欠損マウスを用いた皮膚損傷モデルに於て、野生型マウスに比べ皮膚損傷後修復過程の促進が認められることが報告された (図2)。従って腸粘膜に於ても同様な現象が観察されるか否かを検討することは、TGF β あるいは TGF β シグナリ

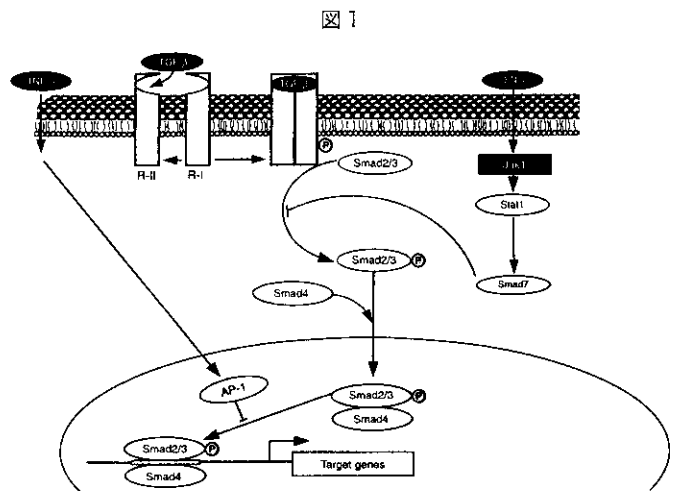
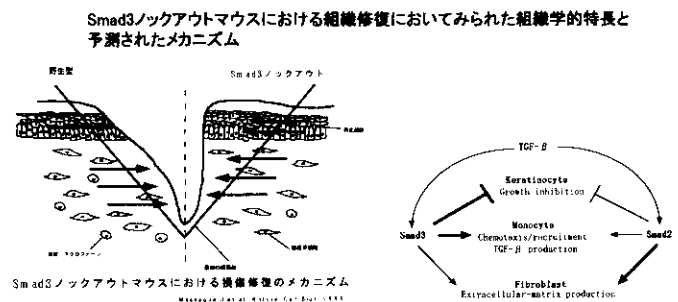


図2 背景



B. 方法

8週齢の野生型、完全型および不完全型Smad3遺伝子欠損C57BL/6マウスそれぞれに対して、50%エタノールに溶解した2.5mgのTrinitrobenzene Sulfonic Acid(TNBS)溶解液を肛門から約2.5cmの部位に単回注入投与して腸炎の作製を試みた

上記方法にて作製したそれぞれのマウス腸炎モデルに於ける腸管粘膜の肉眼所見および腸管粘膜の病理学的所見を表1に示した評価方法に従い経時的に比較検討した。

表1

【評価方法】

①体重の経時変化

②腸管の長さ・腸管壁の厚さ

③肉眼的評価(Chin et al. Dig Dis Sci 1994)

【肉眼的スコア】

0	損傷なし	4	潰瘍・炎症が2カ所
1	浮腫(+)潰瘍(-)	5	潰瘍・炎症が2カ所以上・範囲が0.5cm以上
2	壁肥厚(+)潰瘍(-)	6	範囲が0.5cmから1cm広がるごとに1スコア増加
3	壁肥厚(-)潰瘍単発		(~10まで)

④組織学的評価(Dieleman L.A. et al. Amer J. Physiology 1996)

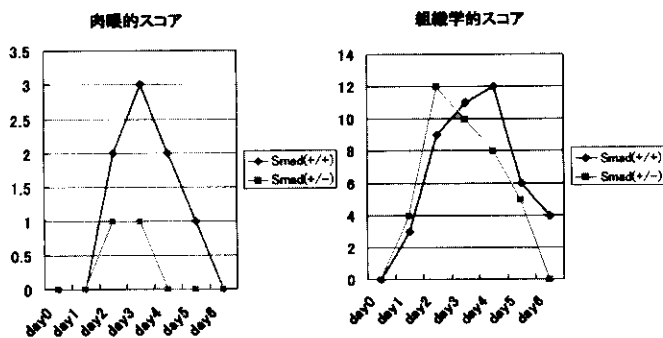
【組織学的スコア】(H&E stain)

炎症範囲	深達度
0	なし
1	限局性
2	単発
3	多発
炎症細胞浸潤	粘膜再生
0	なし
1	軽度
2	中等度
3	高度

C. 結果

- Smad3遺伝子完全欠損型、不完全欠損型マウスに於ては生後自然発生的に腸炎を生ずることはなかった。
- 野生型に比較して、Smad3遺伝子完全欠損型、不完全欠損型マウス共に生理的腸管構造に違いは認められなかった。
- TNBSによる腸炎作製時の比較検討では、野生型に比べ不完全型Smad3遺伝子欠損マウスでは肉眼的には軽度であったが病理学的検索では同等に腸炎が生じていた(図3)。
- 腸炎作製後の修復過程の検討では、野生型に比べ不完全型Smad3遺伝子欠損マウスでは早期に修復再生し治癒に要する日数が短縮していることが観察された(図3)。

図3 TNBS colitis



D. 考察

TGF β には抗炎症作用と共に粘膜修復作用を有していることが知られ、粘膜傷害後の修復再生促進を目指した治療研究が進められている。しかし一方で、TGF β の各種作用は細胞の種類や各種条件によって異なる作用を発揮することも知られている。また、TGF β の作用発現の過程には他の様々な刺激やサイトカインが直接影響を与えていることが明らかにされつつある。従ってTGF β そのものよりもTGF β のシグナリングとそれによって生じる作用を解析することが詳細で正確なTGF β の作用解析に必要である。その意味で最近明らかにされたSmadを遺伝子的に欠損させたマウスを用いて解析することは重要と思われる。最近Smadには直接Jak, Stat系シグナルやNF κ Bからの炎症起因性シグナルが抑制SmadであるSmad7の活性化を介してSmad3の抑制化を生じる新たな炎症起因性シグナルとの相互作用の存在も明らかにされ重要性が益々増している。今回の我々の検討で、皮膚傷害モデル同様にSmad3を抑制することによって腸管粘膜傷害後の修復再生を促進させる可能性が示された。即ち腸炎の治癒促進療法の新たな可能性を示すことを意味している点で本研究の意義は大きい。現段階では、十分な病理学的検索並びにサイトカインの発現を含めた免疫学的検索には到っておらず、詳細な検索が必要であり現在進行中である。またさらに完全型欠損マウスに於ける腸炎の作製とその修復過程の検討比較も必要である。完全型は不完全型に比べ誕生の確率が低く研究の進展を遅らせているが、不完全型同様完全型の腸炎作製を試みる予定である。

E. 結語

本研究によって、腸粘膜再生機序解明にとって重要な示唆を与えると共にTGF β シグナルSmad3が炎症性腸疾患治療の重要な標的であることが示された。

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

DSS 誘発大腸炎における
Transforming Growth Factor- β (TGF- β) の役割

分担研究者 棟方 昭博 弘前大学医学部 第一内科 教授

研究要旨：〈目的〉TGF- β は IL-10 とともに抗炎症作用を示すサイトカインであり、またその多様な機能について最近報告されているが^{1), 2), 3)} まだ不明な点も多い。DSS 腸炎粘膜障害発症における TGF- β の役割について明らかにすることを目標とする。〈方法〉Balb/c, C57BL/6, IFN- γ ^{-/-} (C57BL/6xSv129), TNF- α ^{-/-} (C57BL/6xSv129) マウスに 4% DSS を自由飲水させ腸炎を誘発。抗 TGF- β 抗体の効果についてそれぞれ経時的に H.E. 染色による病理組織学的粘膜障害の評価及び TUNEL 法による腸管上皮アポトーシス細胞の検出を行った。さらに抗 IFN- γ 抗体投与下においても同様の検討を行った。〈結果〉コントロール群に比し抗 TGF- β 抗体投与群でより早期に粘膜障害の発症が誘導できた。TUNEL 法による経時的な腸管粘膜上皮アポトーシス細胞数の検討より粘膜障害発症に先行するアポトーシス細胞数の増加を認め、さらにコントロール群に比し抗 TGF- β 抗体投与群でより早期の上皮のアポトーシス細胞数増加を認めた。IFN- γ ^{-/-} マウス、抗 IFN- γ 抗体投与下においては腸管粘膜上皮のアポトーシス細胞数増加、病理組織学的粘膜障害の早期発症といった TGF- β ブロックによる効果がともに抑制された。しかし TNF- α ^{-/-} マウスにおいては TGF- β ブロックによる効果の抑制は認めなかった。〈総括〉DSS 誘発大腸粘膜障害はその発症に先行する粘膜上皮アポトーシス細胞の増加を介していること、またその過程において TGF- β は抑制的に働いていることが示唆された。さらに抗 TGF- β 抗体投与による早期粘膜障害発症には IFN- γ のシグナルが必須であると推測された。

共同研究者

櫻庭 裕丈, 石黒 陽, 山形 和史¹⁾,
中根 明夫²⁾
所属 弘前大学医学部 第一内科¹⁾,
同 細菌学²⁾

NRG(normal rat globulin)をそれぞれ用いた。マウス腸管切除標本の H.E. 染色による病理組織学的粘膜障害の評価(炎症細胞浸潤, びらん, 杯細胞減少, 腺管の減少, 腸管壁の肥厚)⁴⁾, TUNEL 法(ApoTA Qkit)による腸管上皮アポトーシス細胞の検出を経時的に行った。

A. 研究目的

前回までに DSS 誘発大腸炎において TGF- β をブロックすることでより早期に高度な粘膜障害を誘導できること、さらにその効果は、腸管局所のサイトカイン産生のパターンから免疫担当細胞を介したサイトカインバランスの調節というよりは、粘膜上皮に対しての直接的効果である可能性が高いことを報告した。今回さらに粘膜障害発症機序およびその過程における TGF- β のブロックの効果について更に検討したので報告する。

B. 研究方法

DSS 腸炎：Balb/c, C57BL/6, IFN- γ ^{-/-} (C57BL/6xSv129), TNF- α ^{-/-} (C57BL/6xSv129) マウスに 4% DSS を自由飲水させ腸炎を誘発。抗体投与：抗 TGF- β 抗体 2mg, 抗 IFN- γ 抗体 1mg を腹腔内投与した。コントロールとして NMG(normal mouse globulin)及び

C. 研究結果

コントロール群に比し抗 TGF- β 抗体投与群でより早期に粘膜障害の発症 (4日目 Histological Score, コントロール群：2.55 \pm 0.176, 抗 TGF- β 抗体投与群：9.44 \pm 1.20, n=9) が誘導できた。TUNEL 法による経時的な腸管粘膜上皮のアポトーシス細胞数の検討より粘膜障害発症に先行するアポトーシス細胞数の増加を認め、さらにコントロール群に比し抗 TGF- β 抗体投与群でより早期の上皮のアポトーシス細胞数増加を認めた (Apoptosis Index, 3日目, コントロール群：6.3 \pm 0.31, 抗 TGF- β 抗体投与群：9.75 \pm 0.48, 4日目, コントロール群：13.8 \pm 1.68, 抗 TGF- β 抗体投与群：35.4 \pm 7.2)。

さらに抗 IFN- γ 抗体投与下及び IFN- γ ^{-/-} マウス, TNF- α ^{-/-} マウスにおいても同様に腸管粘膜上皮のアポトーシス細胞数に続く粘膜障害発症について検討した。抗 IFN- γ 抗体投与下においては腸管粘膜上皮のアポトーシス細胞数増加, 病理組織学的粘膜障害の早期発症といった TGF- β ブロックによる効果がともに抑制され

た(4日目, Apoptosis Index : 5.2 ± 1.31 , Histological Score : 1.83 ± 0.40). また, IFN- γ $^{-/-}$ マウスにおいては抗体投与と同様の結果でTGF- β ブロックによる効果が抑制されたが(5日目, Histological Score, コントロール群 : 2.33 ± 0.33 , 抗TGF- β 抗体投与群 : 2.83 ± 0.52), TNF- α $^{-/-}$ マウスにおいてはTGF- β ブロックによる効果の抑制は認めなかった(5日目, Histological Score, コントロール群 : 2.33 ± 0.33 , 抗TGF- β 抗体投与群 : 6.0 ± 0.66).

D. 考察

DSS誘発大腸粘膜障害はその発症に先行する粘膜上皮アポトーシス細胞の増加を介していること, またその過程においてTGF- β は抑制的に働いていることが示された. また, IFN- γ のシグナルをブロックすることで抗TGF- β 抗体投与による粘膜上皮アポトーシス細胞増加とそれに続く粘膜障害の早期発症がほぼ完全に抑制されることから, 抗TGF- β 抗体投与による早期粘膜障害発症にはIFN- γ のシグナルが必須であるといえる. 腸管上皮細胞のアポトーシスを介した粘膜障害およびその抑制機構については, Fasのシグナルを介したアポトーシス誘導⁵⁾, Bax/Bcl バランスの制御⁶⁾によるものなど *in vitro*の系においての解析が報告されている. 今回の研究結果では, DSS誘発大腸粘膜障害発症においてTGF- β はTNF-TNFRを介した経路以外で, アポトーシス抑制に働いていることが示された.

TGF- β の上皮細胞に対する直接的な作用は*in vitro*において再生増強作用, 増殖抑制分化促進などこれまでも多く報告されている^{7), 8)}. また, 最近IEL(Intraepithelial Lymphocytes)による腸管粘膜上皮の恒常性維持についての解析もいくつか報告されており⁹⁾粘膜免疫防御機構における上皮細胞の重要性が示されている. 今後さらにTGF- β のIFN- γ のシグナルを介した上皮細胞のアポトーシス抑制効果についての詳細な機序, 及びその効果がより上皮に直接的であることの検討が必要であると考えられた.

E. 参考文献

1) Kitani, A. et al. Treatment of experimental (trinitrobenzene sulfonic acid) colitis by intranasal ad-

ministration of transforming growth factor (TGF)- β plasmid: TGF- β -mediated suppression of T helper cell type 1 response occurs by interleukin (IL) -10 induction and IL-12 receptor beta2 chain downregulation. *J Exp Med* 192, 41-52 (2000).

2) Akbari, O., DeKruyff, R.H. & Umetsu, D.T. Pulmonary dendritic cells producing IL-10 mediate tolerance induced by respiratory exposure to antigen. *Nat Immunol* 2, 725-731 (2001).

3) Monteleone, G. et al. Blocking Smad7 restores TGF- β signaling in chronic inflammatory bowel disease. *J Clin Invest* 108, 601-609 (2001).

4) Cooper, H.S., Murthy, S.N., Shah, R.S. & Sedergran, D.J. Clinicopathologic study of dextran sulfate sodium experimental murine colitis. *Lab Invest* 69, 238-249 (1993).

5) Abreu, M.T., Palladino, A.A., Arnold, E.T., Kwon, R.S. & McRoberts, J.A. Modulation of barrier function during Fas-mediated apoptosis in human intestinal epithelial cells. *Gastroenterology* 119, 1524-1536 (2000).

6) Mandal, M., Olson, D.J., Sharma, T., Vadlamudi, R.K. & Kumar, R. Butyric acid induces apoptosis by up-regulating Bax expression via stimulation of the c-Jun N-terminal kinase/activation protein-1 pathway in human colon cancer cells. *Gastroenterology* 120, 71-78 (2001).

7) Dignass, A.U. & Podolsky, D.K. Cytokine modulation of intestinal epithelial cell restitution: central role of transforming growth factor beta. *Gastroenterology* 105, 1323-1332 (1993).

8) Ciacci, C., Lind, S.E. & Podolsky, D.K. Transforming growth factor beta regulation of migration in wounded rat intestinal epithelial monolayers. *Gastroenterology* 105, 93-101 (1993).

9) Leishman, A.J. et al. T cell responses modulated through interaction between CD8 α and the nonclassical MHC class I molecule, TL. *Science* 294, 1936-1939 (2001).

Prebiotics 投与による 腸内細菌環境改善作用が潰瘍性大腸炎におよぼす影響について

分担研究者 馬場 忠雄 滋賀医科大学 第二内科 教授

研究要旨：Prebiotics として発芽大麦(Germinated Barley Foodstuff; GBF)を用い、活動期の潰瘍性大腸炎患者に対して臨床症状の緩和を試みる目的で、外来通院中の潰瘍性大腸炎患者に従来の治療は継続しながら、無作為に对照群(無投与群)と GBF 群に割り付け、GBF を 1 日 20 - 30g を連続 4 週間経口投与し、臨床症状、内視鏡像などを測定した。GBF 投与は对照群と比較して臨床症状の有意な改善が認められ、問題となる副作用は確認されなかった。これらの結果から、GBF は潰瘍性大腸炎患者の臨床症状緩和作用を有する Adjunctive な治療選択肢の 1 つとなることが示唆された。

A. 研究目的

活動期の潰瘍性大腸炎(UC)患者は頻回な下血を伴う下痢などから日常生活に難渋することが少なくない。Germinated barley foodstuff(GBF)は食物繊維とタンパク質からなる食品素材であり、高い水分膨潤能と有用菌に対する良好な資化性からUC患者において、便の性状改善作用を有する食品として開発されたものである。本研究では、活動期のUC患者において臨床症状を中心にその効果を对照を設定した Control 試験にて検討した。

B. 研究方法

外来通院中で活動期の軽症～中等症の UC 患者 18 名を対象(平均年齢 36.5 歳、男女各 9 例、いずれの病型も含む)に実施した。併用治療は、5-ASA または SASP、ステロイドが併用されていた。患者には全例担当医師による説明の後、文章による同意を得た。4 週間の観察期間で症状が不変であることを確認した後、中央症例登録法により無作為に GBF 群(1 日 20-30g 経口投与)と对照群(GBF 無投与)に割り付け、4 週間ごとに臨床症状、血液生化学検査を実施し、可能な症例においては内視鏡検査、便中の腸内細菌検索を実施した。

C. 研究結果

試験開始前の臨床症状や患者背景は両群に有意差は認められなかった。GBF 群では投与開始 4 週間後に、对照群と比較して有意な臨床症状の改善が観察された。また、問題となる副作用は観察されなかった。血清 CRP 値は試験期間を通して群間に有意差は認められなかった。一部の症例において実施した腸内細菌の検索において、GBF 投与により、*Bifidobacterium*、*Eubacterium Limosum* の増加と *Bacteroides* の減少が観察された。現在、さらに症例を増やして詳細な検討を継続するとともに、試験終了後に長期連続投与を行い、緩解維持効果に

関しても検討を継続中である。

D. 考察

GBF は非常に Bulky な性状を有し、適切な偽薬の設定が困難であることから、对照を無投与として無作為割付試験で評価した。GBF は活動期の UC 患者の臨床症状、特に下痢の改善効果を示すことが明らかとなった。この作用は GBF の高い水分膨潤能によってもたらされることが推定される。既報で GBF 摂取が UC 患者の便中酪酸濃度を有意に上昇させることを明らかにしているが、今回の一部の患者における腸内細菌検索においても、酪酸産生能を示す *Eubacterium Limosum* の増加が確認された。今回の検討では問題となる副作用は報告されなかったが、手術例や狭窄のある症例では、GBF の便量を増加させる作用などから、慎重な投与が望ましいと考えられる。今後さらに詳細に検討するために症例を増やすとともに、GBF の長期服用が緩解維持に及ぼす影響などについても検討を行う予定である。

E. 結論

軽症～中等症の UC 患者に対する GBF の経口投与は、問題となる副作用なしに臨床症状の改善作用を示した。ただし、狭窄を有する患者では慎重な投与が望ましい。

F. 研究発表

論文発表：今後報告の予定
学会発表：第 9 回日本消化器病関連学会週間において発表した。

G. 知的所有権の取得状況
なし

研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

雑 誌

執筆者氏名	刊行書籍又は雑誌名	刊行書店名	巻, 頁 (西暦年号)
1) <u>Shimoyama, T.</u> <u>Sawada, K.</u> <u>Hiwatashi, N.</u> <u>Sawada, T.</u> <u>Matsueda, K.</u> <u>Munakata, A.</u> <u>Asakura, H.</u> <u>Tanaka, T.</u> <u>Kasukawa, R.</u> <u>Kimura, K.</u> <u>Suzuki, Y.</u> <u>Nagamachi, Y.</u> <u>Muto, T.</u> <u>Nagawa, H.</u> <u>Iizuka, B.</u> <u>Baba, S.</u> <u>Nasu, M.</u> <u>Kataoka, T.</u> <u>Kashiwagi, N.</u> <u>Saniabadi, A. R.</u>	Safety and Efficacy of Granulocyte and Monocyte Adsorption Apheresis in Patients With Active Ulcerative Colitis: A Multicenter Study.	Journal of Clinical Apheresis	16,1-9 (2001)
2) 樋田 信幸 里見 匡迪 下山 孝	潰瘍性大腸炎の診断と病態.	Pharma Medica	19,19-24 (2001)
3) 福永 健 澤田 康史 下山 孝	炎症性腸疾患の白血球系細胞吸着・除去療法ー新たな治療選択肢としてー.	最新医学	56,936-940 (2001)
4) 奥井 雅憲 福田 能啓 下山 孝	経腸栄養における経鼻チューブ.	日本臨牀	55(増刊,310-312) (2001)
5) 福永 健 澤田 康史 里見 匡迪 下山 孝	潰瘍性大腸炎の治療 白血球除去療法の立場から.	Frontiers in Gastroenterology	6,203-208 (2001)
6) 福井 信 下山 孝	潰瘍性大腸炎治療のガイドライン.	診断と治療	89,1612-1624 (2001)
7) 福永 健 澤田 康史 里見 匡迪 下山 孝	重症潰瘍性大腸炎の治療戦略 (3) 白血球系細胞吸着除去療法ー難治性潰瘍性大腸炎患者への新しいアプローチ.	臨牀消化器内科	16,1407-1414 (2001)
8) 福田 能啓 山村 誠 田村 和民 里見 匡迪 下山 孝	クローン病におけるセロトニン5-HT1Aアゴニスト・クエン酸タンドスピロン投与の意義.	消化器心身医学	8,44-50 (2001)

執筆者氏名	刊行書籍又は雑誌名	刊行書店名	巻,頁 (西暦年号)
9) 小坂 正 田中 淳二 富田 寿彦 堀 和敏 福田 能啓 田村 和民 下山 孝	メサラジン注腸により著明な改善がみられたクローン病Cavitating ulcerの1例.	日本消化器病学会雑誌	98,650-654 (2001)
10) Chikano,S. Sawada,K. Ohnishi,K. Fukunaga,K. Tanaka,J. Shimoyama,T.	Interstitial pneumonia accompanying ulcerative colitis.	Int.Med	40,883-886 (2001)
11) 五月女隆男 安藤 朗 辻川 知之 佐藤 晴久 新谷 寛 嶋田 光恵 高谷 宏樹 佐々木雅也 藤山 佳秀 馬場 忠雄	潰瘍性大腸炎患者病変粘膜におけるcaveolin-2の過剰発現.	消化と免疫	37,89-91 (2001)
12) 辻川 知之 伊藤 明彦 五月女隆男 安岡 貴志 福永 哲也 佐藤 仁 宇田 勝弘 伊原 隆史 佐々木雅也 藤山 佳秀 馬場 忠雄	ラット小腸切除後と腸上皮細胞株のAquaporin発現変化とその調節機序.	消化と吸収	23(2),26-28 (2001)
13) Ito,M. Yamamoto,K. Fujiyama,Y. Bamba,T.	Inhibitory effect of troglitazone on glucuronidation catalyzed by human uridine diphosphate-glucuronosyltransferase 1A6.	Eur.J.Clin.Pharmacol	56,893-895 (2001)
14) 辻川 知之 馬場 忠雄	マーカー抗体発現の違いによりクローン病の臨床像を免疫学的な類似性をもつサブグループ化する試み.	Frontiers in Gastroenterology	6(2), 54-55(154-155) (2001)
15) Araki,Y. Andoh,A. Fujiyama,Y. Hata,K. Makino,J. Okuno,T. Nakamura,F. Bamba,T.	Application of 2-aminopyridine fluorescence labeling in the analysis of in vivo and in vitro metabolism of dextran sulfate sodium by size-exclusion high-performance liquid chromatography.	J.Chromatography	B753,209-215 (2001)

執筆者氏名	刊行書籍又は雑誌名	刊行書店名	巻,頁 (西暦年号)
16) Araki,Y. Fujiyama,Y. Andoh,A. Nakamura,F. Shimada,M. Takayama,H. Bamba,T.	Hydrophilic and hydrophobic bile acids exhibit different cytotoxicities through cytolysis,interleukin-8 synthesis and apoptosis in the intestinal epithelial cell lines.IEC-6 and Caco-2 cell.	Scand.J.Gastroente-rology	36,533-539 (2001)
17) 馬場 忠雄 安藤 朗	炎症性腸疾患治療薬の動向と投与指針.	医学のあゆみ	197(1),89-95 (2001)
18) 辻川 知之 馬場 忠雄	特集:炎症性腸疾患の病態と治療戦略 炎症性腸疾患における免疫抑制剤.	Pharma Medica	19(4),35-39 (2001)
19) Bamba,T. Sugihara,H. Kushima,R. Okada,K. Tsukashita,S. Horinouchi,M. Hattori,T.	Time-dependent expression of intestinal phenotype in signet ring cell carcinomas of the human stomach.	Virchows Arch	438,49-56 (2001)
20) 馬場 忠雄	特集:加齢と消化管(消化器機能) 高齢者の大腸機能.	老年消化器病	13(1),37-40 (2001)
21) Amakata,Y. Fujiyama,Y. Andoh,A. Hodohara,K. Bamba,T.	Mechanism of NK cell activation induced by coculture with dendritic cells derived from peripheral blood monocytes.	Clin.Exp.Immunol	124,214-222 (2001)
22) Ihara,t. Tsujikawa,T. Fujiyama,Y. Ueyama,H. Bamba,T. Ohkubo,I.	Enhancement of brush border peptidase activity in rat jejunum during starvation.	Cell-surface Aminopeptidases: Basic and Clinical Aspects	389-393 (2001)
23) 馬場 忠雄 安藤 朗	IBDのメカニズム.	Year note 2002別冊 SELECTED ARTICLES	107-112 (2001)
24) Sasaki, M. Fitzgerald,A.J. Mandir,N. Sasaki,K. Wright,N.A. Goodlad,R.A	Glicentin, an active enteroglucagon, has a significant trophic role on the small intestine but not on the colon in the rat	Aliment Pharmacol Ther	15,1681-1686 (2001)

執筆者氏名	刊行書籍又は雑誌名	刊行書店名	巻,頁 (西暦年号)
25) Tujikawa,T. Ohta,N. Nakamura,T. Yasuoka,T. Sato,J. Fukunaga,T. Itoh,A. Uda,K. Ihara,T. Andoh,A. Fujiyama,Y. Bamba,T.	Medium-chain triglyceride-rich enteral nutrition is more effective than low-fat enteral nutrition in rat colitis, but is equal in enteritis.	J.Gastroenterology	36(10),673-680 (2001)
26) 辻川 知之 馬場 忠雄	特集：重症潰瘍性大腸炎に対する最新の戦略 重症潰瘍性大腸炎の地腸戦略(7)(重症) 潰瘍性大腸炎に対する新しい治療の試み.	臨牀消化器内科	6(10),1435-1440 (2001)
27) 馬場 忠雄 安藤 朗	潰瘍性大腸炎の治療 薬剤治療の立場から	Frontiers in Gastroenterology	6(3),21(201)-26 (214) (2001)
28) Sasaki,A. Tsujikawa,T. Fujiyama,Y. Bamba,T.	Evaluation of intestinal mucosal function by measuring expired ¹⁴ CO ₂ after oral administration on ¹⁴ C-putrescine.	J.Gastroenterology	16,986-990 (2001)
29) Shimada,M. Andoh,A. Araki,Y. Fujiyama,Y. Bamba,T.	Ligation of Fas antigen stimulates chemokine secretion in pancreatic cancer cell line PANC-1.	J.Gastroenterology and Hepatology	16,1060-1067 (2001)
30) Hata,K. Andoh,A. Sato,H. Araki,Y. Tanaka,M. Tsujikawa,T. Fujiyama,Y. Bamba,T.	Sequential changes in luminal microflora and mucosal cytokine expression during developing of colitis in HLA-B27/ β 2-microglobulin transgenic rats.	Scand.J.Gastroenterology	36,1185-1192 (2001)
31) Minamiguchi,H. Kimura,T. Urata,Y. Miyazaki,H. Bamba,T. Abe,T. Sonoda,Y.	Simultaneous signaling through c-mpl,c-kit and CXCR4 enhances the proliferation and differentiation of human megakaryocyte progenitors:possible roles of the PI3-K,PKC and MAPK pathways.	British J.Hasmatology	115,175-185 (2001)
32) 伊原 隆史 辻川 知之 馬場 忠雄	絶食時再摂食時のラット小腸における転写因子の機能変化についての検討.	日本消化吸収学会雑誌	24(1),49-51 (2001)

執筆者氏名	刊行書籍又は雑誌名	刊行書店名	巻, 頁 (西暦年号)
33) 佐藤 仁 辻川 知之 安岡 貴志 福永 哲也 伊藤 明彦 宇田 勝弘 伊原 隆史 佐々木雅也 藤山 佳秀 馬場 忠雄	Cyclophosphamide投与における小腸粘膜障害に対する グルタミンジペプチド経口投与の有効性.	日本消化吸収学会雑誌	24(1),49-51 (2001)
34) Kanai,T. Watanabe,M. Okazawa,A. Sato,T. Hibi,T.	Interleukin-18 and Crohn's Disease.	Digestion	63,37-42 (2001)
35) 長沼 誠 岩男 泰 緒方 晴彦 船越 信介 高木 英恵 中野 雅 一松 収 江崎 俊彦 久松 理一 井上 詠 日比 紀文 石井 裕正	ステロイド抵抗性・依存性遠位潰瘍性大腸炎に対する メサラミン注腸の有効性.	日本消化器病学会雑誌	98(2),151-156 (2001)
36) Inoue,N. Watanabe,M. Sato,T. Okazawa,A. Yamazaki,M. Kanai,T. Ogata,H. Iwao,Y. Ishii,H. Hibi,T.	Restricted VH gene usage in lamina propria B cells producing anticolon antibody from patients with ulcerative colitis.	Gastroenterology	121,15-23 (2001)
37) Nagayama,M. Iwao,T. Ogata,H. Inoue,N. Funakoshi,S. Yamamoto,S. Nakamura,Y. Ishii,H. Hibi,T.	Measurement of colonic mucosal concentration of 5-aminosalicylic acid is useful for estimating its therapeutic efficacy in distal ulcerative colitis : Comparison of orally administered mesalamine and sulfasalazine.	Inflammatory Bowel Diseases	7(3),221-225 (2001)

執筆者氏名	刊行書籍又は雑誌名	刊行書店名	巻, 頁 (西暦年号)
38) Asakura,H. Yao,T. Matui,T. Koganei,K. Fukushima,T. <u>Takazoe,M.</u> Hobara,R. Nakano,H. Okamura,S. Matsubara,K. Kashida,H. <u>Makiyama,K.</u> <u>Hiwatashi,N.</u> Kashiwagi,K. <u>Hibi,T.</u>	Colonic inflammation and tumors : Clinical and clinicopathological studies.	Journal of Gastroenterology and Hepatology	16,763-769 (2001)
39) Kanai,T. Watanabe,M. Okazawa,A. Sato,T. Yamazaki,M. Okamoto,S. Ishii,H. Totsuka,T. Iiyama,R. Okamoto,R. Ikeda,M. Kurimoto,M. Takeda,K. Akira,S. <u>Hibi,T.</u>	Macrophage-derived IL-18-mediated intestinal inflammation in the murine model of Crohn's disease.	Gastroenterology	121,875-888 (2001)
40) Kanauchi,O. Iwanaga,T. Andouh,A. Araki,Y. Nakamura,T. Mitsuyama,K. Suzuki,A. <u>Hibi,T.</u> <u>Bammba,T.</u>	Dietary fiber fraction of germinated barley foodstuff attenuated mucosal damage and diarrhea, and accelerated the repair of the colonic mucosa in an experimental colitis.	Journal of Gastroenterology and Hepatology	16,160-168 (2001)
41) Naganuma,M. Iizuka,B. Torii,A. Ogihara,T. Kawamura,Y. Ichinose,M. Kojima,Y. <u>Hibi,T.</u>	Appendectomy protects against the development of ulcerative colitis and reduces its recurrence : Results of a multicenter case-controlled study in Japan.	American Journal of Gastroenterology	96(4),1123-1126 (2001)
42) <u>日比 紀文</u>	潰瘍性大腸炎の発症機序と治療.	日本医師会雑誌	125(2),161-165 (2001)

執筆者氏名	刊行書籍又は雑誌名	刊行書店名	巻, 頁 (西暦年号)
43) 岩男 泰 長沼 誠 井上 詠 細田 泰雄 緒方 晴彦 日比 紀文	Crohn病の内視鏡診断のポイントー初期病変から典型病変まで.	消化器内視鏡	13(2),147-155 (2001)
44) 今枝 博之 岩男 泰 井上 詠 長沼 誠 緒方 晴彦 日比 紀文	注目される病態 潰瘍性大腸炎とCrohn病.	診断と治療	89,464-470 (2001)
45) 長沼 誠 日比 紀文 緒方 晴彦 井上 詠 細田 泰雄 岩男 泰 石井 裕正 今井 裕 杉野 吉則 向井萬起男	Crohn病診断基準の問題点ー臨床の立場からー.	胃と腸	36(2),149-158 (2001)
46) 日比 紀文 井上 詠	免疫機序から見た炎症性腸疾患の病態.	日本消化器病学会雑誌	4,390-398 (2001)
47) 日比 紀文 長沼 誠	炎症性腸疾患.	日本内科学会雑誌	3,15-21 (2001)
48) 高木 英忠 日比 紀文	クローン病の病態における炎症性サイトカインと治療戦略.	Pharma Medica	19,49-53 (2001)
49) 松岡 克善 日比 紀文	クローン病とサイトカイン.	G.I.Research	9(2),67-70 (2001)
50) 中澤 敦 日比 紀文	Crohn病での在宅栄養.	日本臨牀	59(5),884-888 (2001)
51) 一松 収 長沼 誠 日比 紀文	潰瘍性大腸炎.	臨床医	27,303-310 (2001)
52) 緒方 晴彦 日比 紀文	炎症性腸疾患とサイトカイン.	内科	6,1139-1145 (2001)
53) 小池 祐司 日比 紀文	潰瘍性大腸炎とクローン病.	臨牀と研究	78(8),26-30 (2001)
54) 長沼 誠 日比 紀文	重症潰瘍性大腸炎の治療戦略(2)免疫抑制剤の適応.	臨牀消化器内科	16(10),1399-1405 (2001)
55) 日比 紀文 緒方 晴彦	クローン病の病態と抗TNF- α 抗体(インフリキシマブ)療法.	日本病院薬剤師会雑誌	37(9),54-55 (2001)
56) 矢島 知治 日比 紀文	炎症性腸疾患の病因・病態にかかわる粘膜免疫の破綻.	医学のあゆみ	199(1),89-92 (2001)

執筆者氏名	刊行書籍又は雑誌名	刊行書店名	巻, 頁 (西暦年号)
57) 船越 信介 井上 詠 日比 紀文	炎症性腸疾患と関節炎.	リウマチ科	26,483-488 (2001)
58) 松岡 克善 日比 紀文	炎症性腸疾患の食事指導.	治療	83(11),98-100 (2001)
59) Kanazawa,H. Ishiguro,Y. Munakata,A. Morita,T.	Multiple accumulation V δ z+ γ δ T-cell clonotypes in the intestinal mucosa from patients with Crohn's disease.	Dig.Dis.Sci.	46(2),410-416 (2001)
60) 坂本 十一 棟方 昭博 福田 真作	クローン病と診断の病態.	Phama Medica	19(4),25-30 (2001)
61) 棟方 昭博 坂本 十一	日本と欧米の潰瘍性大腸炎診断基準の比較.	胃と腸	36(4),497-505 (2001)
62) 三上 達也 福田 真作 宇野 良治 田中 正則 佐々木賀広 齊藤 博 棟方 昭博	胃のびまん性炎症性変化を伴った潰瘍性大腸炎の1例.	胃と腸	36(4),575-279 (2001)
63) 棟方 昭博 石黒 陽	重症潰瘍性大腸炎の治療戦略(1) 副腎皮質ステロイド剤の使い方.	臨床消化器内科	16(10),1391-1398 (2001)
64) 織内 竜夫 樋渡 信夫 他	Crohn病診断基準の問題点ー臨床の立場から.	胃と腸	36,35-147 (2001)
65) 樋渡 信夫	潰瘍性大腸炎診断基準の歴史と現状の問題点.	胃と腸	36,495-496 (2001)
66) 樋渡 信夫	Common diseaseの治療法ー併用薬剤の注意点:炎症性腸疾患.	臨床成人病	31,756-758 (2001)
67) Arihiro,S. Hiwatashi,N. et al	Vascular smooth muscle cells and pericytes express MMP-1,MMP-9,TIMP-1 and type I procollagen in inflammatory bowel disease.	Histopathology	39,50-59 (2001)
68) Asakura,H. Hiwatashi,N. et al	Efficacy of treatment with chimeric monoclonal antibody (infliximab) to tumor necrosis factor-alpha for Crohn's disease in Japan:Evaluation by rapid turnover proteins,and radiologic and endoscopic findings.	J.Gastroenterol. Hepatl.	16,763-769 (2001)
69) 樋渡 信夫 他	潰瘍性大腸炎の治療戦略ー腸管外合併症に対する対策.	臨床消化器内科	16,1427-1433 (2001)
70) 樋渡 信夫	Crohn病の病態治療ー栄養療法とサイトカイン療法ー.	医学のあゆみ	198,1069-1073 (2001)
71) 高橋 成一 樋渡 信夫 他	虚血性大腸病変(静脈硬化性大腸炎も含む).	日本大腸肛門病学会誌	54,926-931 (2001)

執筆者氏名	刊行書籍又は雑誌名	刊行書店名	巻, 頁 (西暦年号)
72) Kumagai,S. <u>Hiwatashi,N.</u> et al	Platelet-derived growth factor and its receptors are expressed in arears of both active inflammation and active fibrosis in inflammatory bowel disease.	Tohoku J Exp Med	195,21-33 (2001)
73) <u>Hiwatashi,N.</u> et al	Ulcerative colitis is associated with a promoter polymorphism of lipopolysaccharide receptor gene, CD14	Scandinavian journal of Gastroenterology	37(5) (2002)
74) Sashio,H. <u>Tamura,K.</u> Ito,R. Yamamoto,Y. Banba,H. Kosaka,T. Fukui,S. Sawada,K. <u>Fukuda,Y.</u> Tamura,K. Satomi,M. <u>Shimoyama,T.</u> Furuyama,J.	Polymorphisms of TNF gene and TNF receptor superfamily, member 1B gene are associated with susceptibility to ulcerative colitis and Crohn's disease, respectively.	Immunogenetics	53,1020-1027 (2002)
75) <u>田村 和朗</u> <u>下山 孝</u> 他	炎症性腸疾患の疾患感受性遺伝子：潰瘍性大腸炎、クローン病の候補遺伝子多型とのassociation study	炎症と免疫	9,399-407 (2001)
76) Yamagami,H. <u>Matsumoto,T.</u> Kobayashi,K. et al	Trehalose 6,6' -dimycolate/cord factor of Mycobacterium tuberculosis induces foreign-body and hypersensitivity granulomas in mice	Infect Immun	69,810-815 (2001)
77) Oshitani,N. <u>Matsumoto,T.</u> Kitagawa,S. et al	IgG subclass of anti saccharomyces cerviciae antibody in inflammatory bowel disease	Eur J Clin Invest	31,21-225 (2001)
78) <u>Nagura,H.</u> <u>Matsumoto,T.</u> et al	The immuno-inflammatory mechanism for tissue injury in inflammatory bowel disease and Helicobacter pylori-infected chronic active gastritis	Digestion	63,12-21 (2001)
79) <u>Matsumoto,T.</u> Otani,H. et al	Role of granuloma in the immunopathogenesis of Crohn's disease	Digestion	63,43-47 (2001)
80) Oshitani,N. <u>Matsumoto,T.</u> Kitano,T. et al	Three cases of primary sclerosing cholangitis associated with ulcerative colitis; diagnostic usefulness of magnetic resonane cholngiopancreatographty	Hepato Gastroenterol	49,325-329 (2002)
81) Tomobuchi,M. Oshitani,N. <u>Matsumoto,T.</u> Kitano,A. Seki,S. Arakawa,T.	In situ generation of nitric oxide by myenteric neurons but not by mononuclear cells of the human colon	Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology	28,13-18 (2001)

執筆者氏名	刊行書籍又は雑誌名	刊行書店名	巻, 頁 (西暦年号)
82) 八尾 恒良 櫻井 俊弘 他	Crohn病の診断基準 欧米の基準と本邦の基準(案)の問題点	胃と腸	36,127-133 (2001)
83) 蒲池 紫乃 櫻井 俊弘 他	Crohn病の診断基準 病理の立場から 生検における非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を中心に	胃と腸	36,175-182 (2001)
84) 平井 郁仁 櫻井 俊弘 他	腸管囊腫様気腫症を合併した潰瘍性大腸炎の1例	Gastroenterol Endosc	43,945-950 (2001)
85) 西村 拓 櫻井 俊弘 他	発病初期に非典型的病像を呈した潰瘍性大腸炎の1例	胃と腸	36,545-552 (2001)
86) 頼岡 誠 櫻井 俊弘 他	Crohn病十二指腸病変の内視鏡所見	胃と腸	36,1481-1487 (2001)
87) 高添 正和	Crohn病治療—抗TNFの抗体療法を中心に—	日本内科学会雑誌	90,12,146-154 (2002)
88) 高添 正和 他	大腸病変が著明に進行し下大静脈血栓を認めたクローン病の1例	日本大腸肛門病学会	54,557-261
89) Takaku,H. Ajioka,Y. Hatakeyama,K et al	Mutations of p53 in Morphologically Non-neoplastic Mucosa of Long-standing Ulcerative Colitis	Japanese Journal of Cancer Research	92,119-126 (2001)
90) Yamada,S. Ajioka,Y. Asakura,H. et al	Heterogeneity of p53 Mutational Status in Intramucosal Carcinoma of the Colorectum	Japanese Journal of Cancer Research	92,161-166 (2001)
91) 石本 結子 味岡 洋一 他	初回発作時に潰瘍性大腸炎様所見を呈し非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を認め、6年間経過を追えた1例	胃と腸	36,223-229 (2001)
92) 味岡 洋一 他	特殊な大腸癌(3) Colitic cancer	早期大腸癌	5,269-274 (2001)
93) 大城 則子 金城 福則 他	当院における大腸内視鏡検査成績の検討	全日本病院協会	12(2),499-501 (2001)
94) 亀岡 信悟 他	潰瘍性大腸炎における緊急・準緊急手術	手術	54,6,747-752
95) Yonezawa,H. Sasaki,I. et al	Epithelial gene induction of the scavenger receptor cystein-rich (SRCR) superfamily in experimental and human inflammatory bowel disease (IBD)	Gastroenterology	120,A695 (2001)
96) 米澤 仁志 佐々木 巖 他	炎症性腸疾患 (IBD) 上皮細胞特異的発現遺伝子同定の試み; SRCR superfamily遺伝子の発現亢進	日本消化器外科学会雑誌	34,1191 (2001)