

Florida, USA, 2002年6月16日~20日

- 8) Nishiyama Y, Hamada H, Nonaka S, Ishikawa H: Homeostatic regulation of intestinal villous epithelia by B lymphocytes: The obvious implication of enteric microorganisms in the regulation. The Awaji International Forum on Infection and Immunity, Awaji Island, Hyogo, Japan, 2002年8月24日~27日
- 9) 石川博通: <シンポジウム>粘膜免疫防御システムの特殊性: 腸管粘膜を中心として. 第44回歯科基礎医学会学術大会・総会, 東京, 2002年10月3日~5日
- 10) 石川博通: <特別講演>粘膜免疫防御の特殊性について—腸管粘膜を中心として. 第133回薬学月例セミナー, 静岡, 2002年10月21日
- 11) 野中聡史, 白木文子, 栗原さやか, 保坂奈美, 浜田裕公, 南野昌信, 石川博通: 免疫担当細胞/腸内フローラによる上皮細胞の恒常性統御. 第85回日本細菌学会関東支部総会, 東京, 2002年11月21日・22日
- 12) Ishikawa H: <Symposium: Mucosal immunity> Identification and characterization of gut cryptopatches and isolated lymphoid follicles in the lamina propria of mouse small intestine. 第32回日本免疫学会総会・学術集会, 東京, 2002年12月4日~6日
- 13) 白木文子, 野中聡史, 栗原さやか, 保坂奈美, 浜田裕公, 南野昌信, 石川博通: MyD88 KOマウスの腸管粘膜免疫組織の解析. 第32回日本免疫学会総会・学術集会, 東京, 2002年12月4日~6日
- 14) 浜田裕公, 白木文子, 栗原さやか, 保坂奈美, 野中聡史, 西山康裕, 石川博通: B細胞による腸管上皮細胞の再生・発達分化の統御: 腸内フローラの関与. 第32回日本免疫学会総会・学術集会, 東京, 2002年12月4日~6日
- 15) 野中聡史, 白木文子, 栗原さやか, 保坂奈美, 西山康裕, 浜田裕公, 石川博通:  $\gamma\delta$ 型上皮細胞間T細胞( $\gamma\delta$ -IEL)による腸管上皮細胞の機能統御. 第32回日本免疫学会総会・学術集会, 東京, 2002年12月4日~6日
- 16) Shikina T, Horoi T, Iwatani K, Hamada H, Ishikawa H, Kiyono H: Comparison of IgA isotype class switching between the respiratory and intestinal tracts. 第32回日本免疫学会総会・学術集会, 東京, 2002年12月4日~6日
- 17) Murai M, Yoneyama H, Ishikawa H, Matsushima K: The subepithelial dome of gut mucosa as an initial site for the generation of donor-derived allo-specific cytotoxic T cells in graft-versus-host disease. 第32回日本免疫学会総会・学術集会, 東京, 2002年12月4日~6日

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

特許取得

なし

実用新案登録

なし

その他

特になし

ミラクルビーズを用いた食物性/腸内細菌性抗原・ペプチドに対応する  
生体受容体の単離についての基礎的解析に関する研究

分担研究者 半田 宏 東京工業大学大学院生命理工学フロンティア創造共同研究センター、  
分子生物学 教授

研究要旨

食物アレルギーの発症機構は不明であるが、食餌性抗原が腸管上皮の特異的受容体と結合することを初発段階とし、全身のアレルギー反応を惹起する可能性が想定される。我々が開発した超微小担体「ミラクルビーズ」は、生体内の受容体を単離する強力なツールである。本研究では、食餌性/腸内細菌性抗原受容体を探索するための基礎的検討をおこない、低分子化合物を固定化したビーズを用いることにより、効率的にこの化合物に対する受容体蛋白を単離しうることを示した。また本法を、大腸菌毒素に対する受容体単離に応用した結果、これら高分子蛋白に対してはアフィニティ精製物に多くの夾雑物が含まれるものの、スパーサー構造、毒素の固定化反応条件、および粗抽出液とビーズとの結合反応あるいは洗浄条件を詳細に検討することで、直接、効率よく、しかも活性を保持した状態で目的物を精製しうることを確認した。食物アレルギーの原因となる食餌性抗原の本法による生体内受容体の同定は、特異的受容体阻害剤の開発への応用や、他の疾患にも共通したアレルギー発症機構の解明への展開など、極めて重要な波及効果が得られるものと期待される。

A. 研究目的

食物アレルギーの発症機構は不明である。また、加齢に伴うアレルギー軽快・消失の機序として、腸管粘膜免疫系の成熟、経口免疫寛容等が想定されているもののその詳細もいまだ明らかではない。腸管管腔内抗原の一部は、腸管上皮の受容体に結合し intact macromolecule として細胞内を輸送され血中に至り、全身性アレルギー反応の誘因となる。これら生体応答の誘導には、腸管管腔内抗原が腸上皮に発現する特異的受容体と結合することが必須であると考えられるものの、個々の食餌性/腸内細菌性抗原に対応する生体受容体はほとんど明らかとされておらず、これは生体受容体の単離が従来の方法では極めて困難であったことに起因する。我々が開発した超微小ビーズ担体「ミラクルビーズ」は、従来のアフィニティビーズより単位容積あたり数千倍以上のリガンドを固定化でき、極めて高効率に生体受容体を分離精製することが可能である。今回の研究では、この「ミラクルビーズ」により腸管上皮細胞に発現する食餌性/腸内細菌性抗原の生体受容体を単離するための基礎的知見を蓄積することを目的とした。本研究で得られる成果は、現在ブラックボックスとなって

いる食餌性/腸内細菌性抗原に対する腸管粘膜および全身性免疫の免疫統御機構を解明する端緒を開くと考えられる。

B. 研究方法

食餌性/腸内細菌性抗原・peptide の「ミラクルビーズ」への固定化、およびそれを用いた生体受容体精製の条件設定のためのモデル実験系として、1) 夾雑物が多く混入する粗抽出液から極微量の標的分子を検出できるか否か、NF $\kappa$ B 阻害剤である E3330 の受容体を固定化したビーズを作製し、その結合蛋白の単離および同定を試みた。2) スチレンを芯に持ち表面をグリシジルメタクリレートで覆われた SG ビーズをアフィニティクロマトグラフィの担体として構築した。SG ビーズ表面に組換え大腸菌毒素をリンカーを介して固定化し、これへの結合活性を指標として、毒素に対する生体結合分子を細胞粗抽出液からアフィニティ精製した。

（倫理面への配慮）

本研究においては、ヒト T 細胞から株化された Jurkat 細胞およびヒト大腸癌由来 HT29 細胞をもちいており、ヒトから採取した臨床材料はもちいて

おらず、また遺伝子情報の解析も行っていないために、倫理面での問題はないと思われる。

### C. 研究結果

1) 低分子化合物 E3330 が標的とする一つの生体分子は、核内レドックス因子 Ref-1 蛋白であることを明らかにした。実際 Ref-1 は転写因子 NFκB の 62 番目のシステイン残基を還元し、DNA 結合能を活性化することで NFκB 機能を修飾しうることが示され、したがって E3330 による抗 NFκB 作用は Ref-1 蛋白を介することが示唆された。実際このことは、E3330 が Ref-1 に結合することでその還元活性を抑制し、NFκB 活性化を阻害することにより明らかになった。

2) 大腸菌毒素のアフィニティ精製画分には多くの夾雑物が含まれ、細菌毒素など高分子物質と特異的に結合する生体分子を単離することは低分子化合物への結合分子を解析する以上に技術的改良が必要であることが示された。実際、毒素と SG 粒子間のスペーサー構造、毒素の固定化量や固定化反応条件、および粗抽出液とビーズとの結合反応条件を改善することで、毒素に結合する複数の候補蛋白質を得ることが可能であった。現在、これら蛋白質と毒素の結合特異性および結合領域に関する解析を施行中である。

### D. 考察

生体受容体単離の成否の鍵を握るのは標的分子と受容体との結合強度、安定性および特異性である。今回の検討により、SG ビーズへの標的分子 E3330 固定化に際しては、その立体構造による受容体の結合阻害の可能性を十分に考慮し、適当な長さのスペーサーを挿入する必要性が示された。これは、食餌性・腸内細菌性抗原・peptide のビーズへの固定化にも適用可能な重要な基礎的知見であった。

また、従来の affinity 精製では、非特異的吸着の影響を排除する目的で煩雑な生成過程を反復し、前もって夾雑物を除去して目的物を濃縮する必要があったが、我々の用いた「ミラクルビーズ」では、一回の反応できわめて効率よく受容体を回収することが可能であった。しかも、その結合はきわめて特異的であり、夾雑物の多い細胞粗抽出液からでも直接精製することが可能であった。特筆すべきは、回収した微量核内蛋白 Ref-1 が、その活性を保持した状態で affinity 精製することが可能であった点である。

一方、実際に細菌毒素を標的分子とした受容体分子単離の試みにおいては、低分子化合物の場合とは異なり、同様の SG ビーズを用いても非特異的結合による夾雑物混入が多く認められた。これはある程度予測されることではあったものの、高分子物質に対する生体分子単離の際に考慮すべき重要な知見であると考えられた。実際これら夾雑物の混入の程度は、毒素と SG 粒子間のスペーサー構造、毒素の固定化量や固定化反応条件、および粗抽出液とビーズとの結合反応条件あるいは洗浄の際の塩濃度により大きく左右されることが明らかとなった。大腸菌毒素の受容体分子単離・解析から得られたこれら知見は、本研究におけるアプローチが食餌性/腸内細菌性抗原受容体の探索にも十分応用可能な、極めて強力な手法であることを示唆すると考えられた。

### E. 結論

食物アレルギーの発症機構、加齢に伴う軽快・消失の機序の詳細は全く不明であるが、腸管内抗原の一部が腸管上皮の特異的な受容体に結合することにより血中に至り、アレルギー反応を惹起すると考えられる。すなわち、食餌性および腸内細菌性抗原に対する受容体はいわばアレルギー反応の最前線にあると考えられ、その解明は食餌性/腸内細菌性抗原に対する腸管粘膜および全身性免疫の免疫統御機構を解明する端緒を開くと考えられる。

我々が開発した超微小 beads 担体「ミラクルビーズ」は、従来の affinity beads と比較し、極めて高効率に生体受容体を分離精製することが可能である。本研究で明らかにしたビーズへの標的分子固定化、ビーズと細胞抽出液との結合反応に影響する因子の詳細な解析、さらには大腸菌毒素の生体受容体単離および解析結果は、種々の食餌性/腸内細菌性抗原に対応する生体受容体単離のために重要な基礎的知見を提供するものと思われる。また、腸管上皮細胞由来の細胞抽出液を用いた今回の検討により、ビーズに固定された標的分子と受容体との結合は極めて特異的であり、夾雑物の多寡を問わず直接、効率よく、活性を保持して精製することが可能であったことから、食餌性/腸内細菌性抗原・peptide の受容体の同定に十分に応用可能であることが確認された。今後この手法の応用により食餌性/腸内細菌性抗原・peptide に対応する受容体を明らかとし、食物アレルギー発症機構を解明することにより食物アレルギーのみならず他のアレルギー疾患の治療に結びつく極めて重要な知見が得られるものと期待される。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Yamaguchi Y, Inukai N, Narita T, Wada T, Handa H: Evidence that negative elongation factor represses transcription elongation through binding to a DRB sensitivity-inducing factor/RNA polymerase II complex and RNA. *Mol Cell Biol* 22 : 2918-2927, 2002
  - 2) Hiramoto M, Shimizu N, Nishi T, Shima D, Aizawa S, Tanaka H, Hatakeyama M, Kawaguchi H, Handa H: High-performance affinity beads for identifying anti-NF- $\kappa$ B drug receptors. *Methods Enzymol* 353 : 81-88, 2002
  - 3) Nishimura K, Hasegawa M, Ogura Y, Nishi T, Kataoka K, Handa H, Abe M : 4 °C preparation of ferrite nanoparticles having protein molecules immobilized on their surfaces. *J Appl Phys* 91 : 8555-8556, 2002
  - 4) Tomohiro T, Sawada J, Sawa C, Nakura H, Yoshida S, Kodaka M, Hatakeyama M, Kawaguchi H, Handa H, Okuno H : Total analysis and purification of cellular proteins binding to cisplatin-damaged DNA using submicron beads. *Bioconjug Chem* 13 : 163-166, 2002
  - 5) Kataoka K, Han S-I, Shioda S, Hirai M, Nishizawa M, Handa H : MafA is a glucose-regulated and pancreatic beta-cell-specific transcriptional activator for the insulin gene. *J Biol Chem* 277 : 49903-49910, 2002
- ### 2. 学会発表
- 1) 山口雄輝, 成田 央, 和田忠士, 半田 宏: RNA ポリメラーゼ II の転写伸長反応を制御する細胞性因子とウイルス性因子. 第 75 回日本生化学会, 京都, 2002.10.15
  - 2) 片岡浩介, 韓松伊, 西澤 誠, 半田 宏: bZip 転写因子 MafA はグルコース濃度依存的/膵 beta 細胞特異的なインスリン発現制御因子である. 第 75 回日本生化学会, 京都, 2002.10.16
  - 3) 和田忠士, 長谷川純, 遠藤正紀, 岡部幸子, 山口雄輝, Reinberg Danny, 半田 宏: クロマチン環境下での転写伸長反応. 第 75 回日本生化学会, 京都, 2002.10.16
  - 4) 長谷川純, 犬飼直人, 遠藤正紀, 山口雄輝, 和田忠士, 半田 宏: 転写伸長段階の分子制御メカニズム. 第 75 回日本生化学会, 京都, 2002.10.17
  - 5) 和田忠士, 長谷川純, 遠藤正紀, 岡部幸子, 山口雄輝, Danny Reinberg, 半田 宏: クロマチンと転写伸長反応. 日本分子生物学会・25 回年会, 横浜, 2002.12.11
  - 6) 中太智義, 嶋田美穂, 田中祐司, 嶋 大輔, 半田 宏, 田村隆明: TLP-TFIIA 結合の反応速度論的解析と TFIIA 結合による TLP の生化学的性質・局在への影響. 日本分子生物学会・25 回年会, 横浜, 2002.12.11
  - 7) 阿川泰夫, 広瀬 進, 半田 宏, 和田忠士, 篠原あづさ, 岩松明彦, 上田 均: ショウジョウバエ FTZ-F1 の転写調節領域に作用する因子 Factor I-4 の解析. 日本分子生物学会・25 回年会, 横浜, 2002.12.11
  - 8) 倉岡 功, 遠藤正紀, 山口雄輝, 和田忠士, 半田 宏, 田中亀代次: ヒト RNA ポリメラーゼ II の転写伸長における内在性 DNA 損傷の影響. 日本分子生物学会・25 回年会, 横浜, 2002.12.13
  - 9) 田所恵子, 東 範行, 山口雄輝, 半田 宏, 山田正夫: PAX family 遺伝子の転写調節相互作用. 日本分子生物学会・25 回年会, 横浜, 2002.12.13
  - 10) 坂東優篤, 長谷川慎, 坪井靖典, 三宅靖延, 椎名雅史, 伊東美佳, 半田 宏, 永井和夫, 片岡孝夫: ペニシリン酸は Fas リガンドによるカスパーゼ 8 の自己限定分解を阻害する. 日本分子生物学会・25 回年会, 横浜, 2002.12.13
  - 11) 大羽玲子, 大津嘉弘, 小林幹央, 羽鳥英孝, 半田 宏: ラテックス微粒子を用いた結合タンパク探索系: レセプター固定化担体を用いたレセプター/リガンド複合体結合タンパクの特異的検出. 日本分子生物学会・25 回年会, 横浜, 2002.12.13

## H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

食物抗原・ペプチドによるアレルギー応答抑制機構の解明と治療応用に関する研究

分担研究者 日比 紀文 慶應義塾大学医学部内科 教授

研究要旨

腸内細菌からの腸管粘膜からの刺激が腸炎発症に重要であり、これらの刺激は Th1 型免疫反応誘導を主体とする。しかし、食物アレルギーでは、Th2 型免疫反応誘導を惹起することに着目し、慢性大腸炎治療へ食物アレルギー反応を応用することを試みた。さらに、アレルギー反応に連動して誘導される Inducible costimulator (ICOS) は Th2 反応のみならず、Th1 型細胞にも発現し、制御性 T 細胞を誘導し、自己免疫反応の抑制に関わることが示唆された。

A. 研究目的

食物アレルギーが成人におけるアレルギー疾患発症の誘因になっている可能性が考えられている。食物アレルギーの軽快・消失は腸管粘膜免疫系の成熟、経口免疫寛容により起こると考えられているが、詳細は不明であり、この機序が解明できればアレルギー疾患の治療そのものに結びつくと考えられる。食物アレルギーにより誘導される Th2 型免疫反応が健常状態に引き起こされるとアレルギーという病態に直結すると考えられる。本研究では、そのプロトタイプとして、経口抗原により誘導された Th2 型免疫反応が Th1 型免疫反応による慢性腸炎治療に可能性かどうかを追究する目的で、マウス慢性腸炎モデルを用いて基礎検討を行った。従来は Th1/Th2 バランスの改善がさまざまな自己免疫疾患の病態改善に相関する考えられていたが、我々は特殊な環境・刺激下において、アレルギー反応においても Th2 型のみならず、Tr1 型調節性 T 細胞の誘導機構が存在するとする仮説に立脚した基礎実験を行った。分担研究者半田らの食物アレルギー、食餌抗原・ペプチド生体側受容体の分離の同定、食餌抗原・ペプチド誘導免疫反応の解析と併行して、食物抗原・ペプチドによるアレルギー応答抑制機構の解明を行うことを目的としている。さらに、Tr1 型調節性 T 細胞と Th2 型 T 細胞との密接性を追求することにより、治療効果の詳細な検討を行った。

B. 研究方法

1) OVA TCR トランスジェニックマウスへ単回の OVA 懸濁液経口投与を行い、経口免疫寛容誘導

を行い、Th1/Th2 型サイトカインの変動を脾細胞、小腸パイエル板細胞にて検討した。

2) 数回の OVA 懸濁液経口投与を行い、Th2 型アレルギーモデルの作製を行い、Th1/Th2 型サイトカインの変動を脾細胞、小腸パイエル板細胞にて検討した。Th1 型慢性大腸炎モデル、CD4+CD45RBhigh 移入モデルの作製を行った。本モデルにおいて、移入直後より、既存未遭遇ペプチド OVA 懸濁液を複数回、経口投与を行った。Th2 型免疫反応の誘導による腸炎発症抑制効果を、体重、組織学的、サイトカイン産生を用いて検定した。

3) OVA 経口摂取と同時に、(1)組み替えマウス IL-10 を腹腔内投与、または(2)ビタミン D 3 および Dexamethason の腹腔内投与を行い、腸管内調節性 T 細胞(Tr1)の誘導を検討した。

4) 慢性大腸炎モデル、CD4+CD45RBhigh T 細胞移入モデルにおける抗 inducible costimulator (ICOS) 抗体の効果。ICOS は Th2 型アレルギー反応に重要とされる分子であるが、本分子の炎症性腸疾患炎症粘膜での発現を解析し、さらに、マウス大腸炎モデルでの抗 ICOS 抗体の効果を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究はヒトの題材を扱っていないので、倫理面では問題がないと思われる。マウスの使用に当たっては、本学動物実験委員会の倫理規定に従った。

C. 研究結果

1) OVA 少数回、経口投与により経口免疫寛容の成立を確認し、OVA ペプチドに対する増殖反応性

およびサイトカイン産生能の低下を認めた。

2) さらに継続投与することにより、Th2 型免疫反応が優位となり、アレルギー性大腸炎の発症を誘導した。

3) VA 経口摂取および(1)組み替えマウス IL-10 を腹腔内投与、または(2)ビタミンD3 および Dexamethasone の腹腔内投与を行うことにより、脾臓、腸間粘膜内に CD4+CD25+ の Tr1 分画の増加を誘導した。

4) 3) によりアレルギー反応にて誘導された Tr1 細胞は CD4+CD45RB<sup>high</sup> 移入モデル腸炎発症抑制効果と Th1 型サイトカイン産生の抑制を認めた。

5) ICOS 分子は潰瘍性大腸炎のみならず、Th1 型免疫反応が主体をなすクローン病炎症粘膜においても、疾患の活動性に相関し発現亢進を認めた。主に、CD4+T 細胞に発現し、活動性を有する炎症性腸疾患患者でも末梢血には全く発現を認めなかった。

6) Th1 腸炎 CD4+CD45RB<sup>high</sup> T 細胞移入モデルにおいて、抗 ICOS 抗体は有意な発症抑制、病態進展抑制効果を認めた。抗 ICOS 抗体投与により、IFN- $\gamma$ 、IL-2 など Th2 サイトカインの産生抑制ばかりではなく、IL-10 産生が逆に増加した。

#### D. 考察

Th1 型免疫反応を主体とする病態にも、Th2 型免疫反応の誘導可能な細胞集団が存在することが明らかとされた。さらに、特殊の刺激下においては Tr1 型免疫反応も選択的に誘導され、腸炎発症抑制効果を認めた。さらに、腸炎発症後での Th1 型反応を Th2 や Tr1 型免疫反応へのシフトを誘導可能であるかは現在、検討中であり、ヒト炎症性腸疾患への応用へのステップとしては極めて重要である。今後、ヒト炎症性腸疾患を含む慢性腸炎における特定の外来抗原（食物抗原、腸内細菌抗原）、自己抗原が明らかでない現状において、食物アレルギーなど有望な Th2 インデューサーを同定し、応用することはアレルギー疾患の治療のみならず、Th1 型優位な慢性大腸炎を含む自己免疫疾患の新規治療法の開発の可能性を示唆された。さらに、Th2 型反応と Tr1 型免疫反応は全く異なる反応であるが、しかし、IL-10 産生などで共通性もあり、Th2 型反応→Tr1 型免疫反応の誘導薬剤の開発はさらなる慢性大腸炎を含む自己免疫疾患治療への応用の可能性を示唆された。

さらに、従来、Th2 型免疫反応に重要とされていた ICOS が Th1 型免疫モデルにおいても発現亢

進を認めたこと、抗 ICOS 抗体が治療効果を発揮したことは ICOS が Th1 モデルにおいても病態進展に対して抑制的に関与することが示唆された。特に、抗 ICOS 抗体投与により Th1 サイトカイン産生は抑制され、IL-10 産生は増加した点は興味深い。最近、Umetsu らのグループからマウス喘息モデルにおいて、ICOS/ICOSL が Th2 のみならず、Tr1 型免疫反応誘導にも極めて重要とする報告があり、我々の見出した Th1 モデルにおいても、Tr1 型免疫反応が誘導された可能性もあり、さらなる検討を有すると考えられた。従来、Th1/Th2 バランスによる免疫バランスが強調されているが、Th1/Th2/Tr1 の精巧なバランスが自己免疫の制御に極めて重要であることが示唆された。さらに、Tr1 細胞は IL-10 のみならず、IL-4 も重要とする報告もある。すなわち、アレルギー (Th2) と制御性 T 細胞 (Tr) とは極めて密接な関連を有することが視され、さらなるアレルギーメカニズムの応用を用いた自己免疫疾患 (Th1) 治療への応用が期待された。

#### E. 結論

Th1 型免疫反応を主体とする病態にも、Th2、Tr1 型免疫反応の誘導可能な細胞集団が存在することが明らかとされた。ヒト炎症性腸疾患を含む慢性腸炎における特定の外来抗原（食物抗原、腸内細菌抗原）、自己抗原が明らかでない現状において、食物アレルギーなど有望な Th2 インデューサーを同定し、応用することはアレルギー疾患の治療のみならず、Th1 型優位な慢性大腸炎を含む自己免疫疾患の新規治療法の開発の可能性を示唆された。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Naganuma M, Hibi T: Do immunosuppressants really work as maintenance of therapy after the achievement of remission of severe ulcerative colitis. *J Gastroenterol* 37: 315-317, 2002
- 2) Inoue N, Tamura K, Kinouchi Y, Fukuda Y, Takahashi S, Ogura Y, Inohara N, Nunez G, Kishi Y, Koike Y, Shimosegawa T, Shimoyama T and Hibi T: Lack of common NOD2 variants in Japanese patients with

- Crohn's disease. *Gastroenterology* 123 : 86-91, 2002
- 3) Naganuma M, Watanabe M, Kanai T, Iwao Y, Mukai M, Ishii H, Hibi T : Characterization of structures with T-Lymphocyte aggregates in ileal villi of Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 97:1741-1747, 2002
  - 4) Hibi T, Ogata H, Sakuraba A : Animal models of inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol* 37 : 409-417, 2002
  - 5) Okazawa A, Kanai T, Watanabe M, Yamazaki M, Inoue N, Ikeda M, Kurimoto M, Ishii H, Hibi T : Th1-mediated intestinal inflammation in Crohn's disease may be induced by activation of lamina propria lymphocytes through synergistic stimulation of interleukin-12 and interleukin-18 without T cell receptor engagement. *Am J Gastroenterol* 97:3108-3117, 2002
2. 学会発表
- 1) 井上 詠, 小池祐司, 日比紀文 : 日本人 Crohn 病患者における NOD2 遺伝子多型の解析. 第 88 回日本消化器病学会総会, 旭川, 2002.4.24
  - 2) 一松 収, 井上 詠, 小池祐司, 新井 潤, 船越信介, 岸 祐介, 西谷大輔, 緒方晴彦, 岩男 泰, 石井裕正, 日比紀文 : Crohn病における樹状細胞の性状および機能検討. 第88回日本消化器病学会総会, 旭川, 2002.4.24
  - 3) 松岡克善, 井上 詠, 佐藤俊朗, 桜庭 篤, 芳沢茂雄, 高木英恵, 江崎俊彦, 長沼 誠, 緒方晴彦, 岩男 泰, 小金井隆一, 福島恒男, 金井隆典, 渡辺 守, 石井裕正, 日比紀文 : Th1 特異的転写因子 T-bet の小ローン病の病態への関与. 第 88 回日本消化器病学会総会, 旭川, 2002.4.24
  - 4) 戸塚輝治, 金井隆典, 飯山稜一, 山崎元美, 手塚克成, 八木田秀雄, 佐藤俊朗, 日比紀文, 渡辺 守 : ICOS 分子を標的とした慢性大腸炎治療. 第88回日本消化器病学会総会, 旭川, 2002.4.24
  - 5) 新井 潤, 緒方晴彦, 原 歩, 吉岡政洋, 井上 詠, 小池祐司, 一松 収, 松岡克善, 佐藤俊朗, 岩男 泰, 石井裕正, 日比紀文 : 再発性アフタ性口内炎におけるマレイン酸イルソグラジンの有効性と治癒機転の内視鏡的観察. 第88回日本消化器病学会総会, 旭川, 2002.4.24
  - 6) 緒方晴彦, 井上 詠, 岸 祐介, 岩男 泰, 一松 収, 石井裕正, 金井隆典, 渡辺 守, 日比紀文 : 潰瘍性大腸炎の炎症粘膜における ubiquitin-proteasome 系と I $\kappa$ B の病態への関与. 第 88 回日本消化器病学会総会, 旭川, 2002.4.24
  - 7) Hibi T : Genetic alterations in ulcerative colitis-associated colorectal. 26th International Congress of Internal Medicine, 京都, 2002.5.29
  - 8) 長沼 誠, 船越信介, 緒方晴彦, 岩男 泰, 石井裕正, 日比紀文 : ステロイド抵抗・依存性潰瘍性大腸炎に対する顆粒球除去療法 (GCAP) の有用性. 第74回日本消化器内視鏡学会関東地方会, 宇都宮, 2002.6.7
  - 9) 緒方晴彦, 井上 詠, 岸 祐介, 一松 収, 新井 潤, 小池祐司, 岩男 泰, 石井裕正, 金井隆典, 渡辺 守, 日比紀文 : 潰瘍性大腸炎の炎症粘膜上皮における NF- $\kappa$ B 活性化機構の解析. 第44回日本消化器病学会, 横浜, 2002.10.25
  - 10) 桜庭 篤, 佐藤俊朗, 岸 祐介, 一松 収, 芳沢茂雄, 井上 詠, 小金井一隆, 福島恒男, 石井裕正, 日比紀文 : 炎症性腸疾患における腸間膜リンパ節樹状細胞の解析. 第44回日本消化器病学会, 横浜, 2002.10.25
  - 11) 今枝博之, 熊井浩一郎, 緒方晴彦, 相浦浩一, 長沼 誠, 鈴木秀和, 岩男 泰, 日比紀文, 石井裕正 : 早期胃癌 EMR の工夫. 第75回日本消化器内視鏡学会関東地方会, 横浜, 2002.12.6
  - 12) 岩瀬恭子, 早川恵子, 矢島知治, 常松 令, 芹澤 宏, 渡辺憲明, 熊谷直樹, 土本寛二, 日比紀文, 石井裕正 : エタノール散布療法にて軽快した術後再発ステロイド. 第75回日本消化器内視鏡学会関東地方会, 横浜, 2002.12.6
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)
1. 特許取得  
なし
  2. 実用新案登録  
なし
  3. その他  
特になし

## 研究成果の刊行および学会発表に関する一覧表



研究成果の刊行に関する一覧表

執筆者氏名	題名	雑誌名(書名) 巻、頁、西暦年号
Kobayashi K, Ogata H, Morikawa M, Iijima S, Harada N, Yoshida T, Brown W R, Inoue N, Hamada Y, Ishii H, Watanabe M, Hibi T	Distribution and partial characterisation of IgG Fc binding protein in various mucin producing cells and body fluids.	Gut 51 : 169-176, 2002
Sasazuki T, Sawada T, Sakon S, Kitamura T, Kishi T, Okazaki T, Katano M, Tanaka M, Watanabe M, Yagita H, Okamura K, Nakano H	Identification of a Novel Transcriptional activator, BSAC, by a Functional Cloning to Inhibit Tumor Necrosis Factor-induced Cell Death.	J Biol Chem 277 : 28853-28860, 2002
Kanai T, Iiyama R, Ishikura T, Uraushihara K, Totsuka T, Yamazaki M, Nakamura T, Watanabe M	Role of the innate immune system in the development of chronic colitis.	J Gastroenterol 37 : 38-42, 2002
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
Totsuka T, Kanai T, Iiyama R, Uraushihara K, Yamazaki M, Okamoto R, Hibi T, Tezuka K, Azuma M, Akiba H, Yagita H, Okumura K, Watanabe M	Ameliorating Effect of Anti-Inducible Costimulator Monoclonal Antibody in a Murine Model of Chronic Colitis.	Gastroenterology 124 : 410-421, 2002
Onai N, Kitabatake M, Zang Y-U, Ishikawa H, Ishikawa S, Matsushima K	Pivotal role of CCL25 (TECK)/CCR9 in the formation of gut crypto-patches and consequent appearance of intestinal intraepithelial T lymphocytes.	Int Immunol 14 : 687-694, 2002
Murai M, Yoneyama H, Ezaki T, Suematsu M, Terashima Y, Harada A, Hamada H, Asakura H, Ishikawa H, Matsushima K	Peyer's patch is the essential site in initiating murine acute and lethal graft-versus-host reaction.	Nature Immunol 4 : 154-160, 2003
南野昌信, 石川博通	腸管上皮細胞間T細胞の発達分化.	アレルギー・免疫 9 : 74 (810) -76 (812), 2002
南野昌信, 小内伸幸, 石川博通	腸管上皮細胞間リンパ球 (IEL) の腸管粘膜における生理的機能と発達分化.	蛋白質 核酸 酵素 (12月号増刊 免疫研究の最前線) 47 : 2318-2324, 2002
南野昌信, 石川博通	胸腺外T細胞の発達・分化.	標準免疫学 第2版 172-18, 医学書院, 2002年12月
Yamaguchi Y, Inukai N, Narita T, Wada T, Handa H	Evidence that negative elongation factor represses transcription elongation through binding to a DRB sensitivity-inducing factor/RNA polymerase II complex and RNA.	Mol Cell Biol 22 : 2918-2927, 2002
Hiramoto M, Shimizu N, Nishi T, Shima D, Aizawa S, Tanaka H, Hatakeyama M, Kawaguchi H, Handa H	High-performance affinity beads for identifying anti-NF- $\kappa$ B drug receptors.	Methods Enzymol 353 : 81-88, 2002
Nishimura K, Hasegawa M, Ogura Y, Nishi T, Kataoka K, Handa H, Abe M	4°C preparation of ferrite nanoparticles having protein molecules immobilized on their surfaces.	J Appl Phys 91 : 8555-8556, 2002
Tomohiro T, Sawada J, Sawa C, Nakura H, Yoshida S, Kodaka M, Hatakeyama M, Kawaguchi H, Handa H, Okuno H	Total analysis and purification of cellular proteins binding to cisplatin-damaged DNA using submicron beads.	Bioconjug Chem 13 : 163-166, 2002
Kataoka K, Han S-I, Shioda S, Hirai M, Nishizawa M, Handa H	MafA is a glucose- regulated and pancreatic beta-cell-specific transcriptional activator for the insulin gene.	J Biol Chem 277 : 49903-49910, 2002
Naganuma M, Hibi T	Do immunosuppressants really work as maintenance of therapy after the achievement of remission of severe ulcerative colitis.	J Gastroenterol 37 : 315-317, 2002
Inoue N, Tamura K, Kinouchi Y, Fukuda Y, Takahashi S, Ogura Y, Inohara N, Nunez G, Kishi Y, Koike Y, Shimosegawa T, Shimoyama T, Hibi T	Lack of common NOD2 variants in Japanese patients with Crohn's disease.	Gastroenterology 123 : 86-91, 2002
Naganuma M, Watanabe M, Kanai T, Iwao Y, Mukai M, Ishii H, Hibi T	Characterization of structures with T-Lymphocyte aggregates in ileal villi of Crohn's disease.	Am J Gastroenterol 97 : 1741-1747, 2002
Hibi T, Ogata H, Sakuraba A	Animal models of inflammatory bowel disease.	J Gastroenterol 37 : 409-417, 2002
Okazawa A, Kanai T, Watanabe M, Yamazaki M, Inoue N, Ikeda M, Kurimoto M, Ishii H, Hibi T	Th1-mediated intestinal inflammation in Crohn's disease may be induced by activation of lamina propria lymphocytes through synergistic stimulation of interleukin-12 and interleukin-18 without T cell receptor engagement.	Am J Gastroenterol 97 : 3108-3117, 2002

学会発表に関する一覧表

発表者名	演題名	研究学会名	会場	年月日
Kanai T, Totsuka T, Iiyama R, Yamazaki M, Uraushihara K, Nomura T, Tezuka K, Yagita H, <u>Watanabe M</u>	Ameliorating Effect of Anti-ICOS Monoclonal Antibody in a Murine Model of Chronic Colitis.	DDW 2002	San Francisco	2002年5月19日
Ogata H, Kishi Y, <u>Watanabe M</u> , Kanai T, Ishii H, Iwao Y, Inoue N, Hitotsumatsu O, Hibi T	The Role of Epithelial Cells in Inflammatory Process of Ulcerative Colitis : Ubiquitin-Proteasome System and IκB Degeneration.	DDW 2002	San Francisco	2002年5月19日
Matsuoka M, Inoue N, Sato T, Sakuraba A, Naganuma M, Ogata H, Iwao Y, Koganei K, Fukushima T, Kanai T, <u>Watanabe M</u> , Ishii H, Hibi T	T-bet Is Indispensable for Intestinal Inflammation Crohn's Disease.	DDW 2002	San Francisco	2002年5月20日
Totsuka T, Kanai T, Iiyama R, Uraushihara K, Yamazaki M, Yagita H, <u>Watanabe M</u>	Chronic Murine Colitis is Dependent on the OX40/OX40L Pathway and Can Be Attenuated by Anti-OX40L.	DDW 2002	San Francisco	2002年5月20日
Iiyama R, Kanai T, Totsuka T, Yamazaki M, Uraushihara K, Makita S, Ishikura T, Takeda K, Shizuo A, <u>Watanabe M</u>	Role of Toll-Like Receptor Signaling in the Development of Mouse Gut-Associated Lymphoid Tissue.	DDW 2002	San Francisco	2002年5月21日
Yamazaki M, Okada E, Matsumoto T, Okamoto R, Nakamura T, Kanai T, Tanabe M, Takeuchi T, <u>Watanabe M</u>	Transfer of Highly Interleukin-7 Receptor Expressing Mucosal T Cells into Immunodeficient Mice Induced Chronic Severe Colitis.	DDW 2002	San Francisco	2002年5月22日
Yamazaki M, Okada E, Matsumoto T, Okamoto R, Nakamura T, Kanai T, Tanabe M, Takeuchi T, Ishikawa H, <u>Watanabe M</u>	Transfer of highly interleukin-7 receptor expressing mucosal T cells into immunodeficient mice induced chronic severe colitis.	11th International Congress of Mucosal Immunology	Orlando	2002年6月17日
Kanai T, Totsuka T, Uraushihara K, Yamazaki M, Iiyama R, Tezuka K, Hibi T, Yagita H, <u>Watanabe M</u>	Amelioratin effect of anti-ICOS MAB in a murine model of chronic colitis.	11th International Congress of Mucosal Immunology.	Orlando	2002年6月18日
<u>Watanabe M</u> , Yamazaki M, Ohshima S, Namiki S, Nakamura T, Kanai T, Ishikawa H, Yajima T, Hibi T	Mucosal IL-1/IL-7 receptor dependent signals in the development of chronic intestinal inflammation; therapeutic approaches by specific targeting of highly IL-7 receptor expressing mucosal lymphocytes.	11th International Congress of Mucosal Immunology.	Orlando	2002年6月20日
<u>Watanabe M</u>	Mucosal IL-7/IL-7 receptor dependent signals in the development of chronic intestinal inflammation.	The Awaji International Forum on Infection and Immunity.	淡路島	2002年8月25日
<u>Watanabe M</u>	Epithelial regeneration by bone marrow-derived cells in the human gastrointestinal tract.	Colloquium for the Study of Gastrointestinal Defense System.	大阪	2003年1月11日
飯山稜一, 金井隆典, 石倉隆宏, 蒔田 新, 戸塚輝治, 山崎元美, 竹田 潔, 審良静男, 渡辺 守	バイエル板の形成に対するMyD88分子を介するTLRシグナルの役割.	第88回日本消化器病学会	旭川	2002年4月25日
蒔田 新, 金井隆典, 松本 敏, 飯山稜一, 石倉隆宏, 野村哲也, 山崎元美, 石川博通, 渡辺 守	SAMP1/Yitマウスにおける小腸炎とCryptosporidiumとの関連性.	第88回日本消化器病学会	旭川	2002年4月25日
岡本隆一, 矢島知治, 渡辺 守	ヒト骨髄由来細胞による腸管上皮の再生.	第88回日本消化器病学会	旭川	2002年4月26日
石倉隆宏, 金井隆典, 浦牛原幸治, 戸塚輝治, 蒔田 新, 山崎元美, 竹田 潔, 審良静男, 渡辺 守	マウスDSS腸炎における自然免疫系の関与 - MyD88欠損マウスを用いて -.	第88回日本消化器病学会	旭川	2002年4月26日
浦牛原幸治, 金井隆典, 戸塚輝治, 山崎元美, 竹田 潔, 審良静男, 日比紀文, 渡辺 守	マウスクローン病モデルにおけるT細胞内IL-18・MyD88シグナルの関与.	第88回日本消化器病学会	旭川	2002年4月26日
戸塚輝治, 金井隆典, 飯山稜一, 山崎元美, 手塚克也, 八木田秀雄, 佐藤俊朗, 日比紀文, 渡辺 守	ICOS分子を標的とした慢性大腸炎治療.	第88回日本消化器病学会	旭川	2002年4月26日
檀 直彰, 金井隆典, 戸塚輝治, 浦牛原幸治, 山崎元美, 飯山稜一, 八木田秀雄, 渡辺 守	マウス慢性大腸炎モデルにおけるFas/FasL分子の関与と治療戦略.	第88回日本消化器病学会	旭川	2002年4月26日

松本智子, 山崎元美, 岡田英理子, 岡本隆一, 戸塚輝治, 浦牛原幸治, 中村哲也, 金井隆典, 矢島知治, 日比紀文, 田邊得信, 竹内勲, 渡辺 守	慢性大腸炎発症における腸管粘膜浸潤IL-7レセプター陽性細胞の役割.	第88回日本消化器病学会	旭川	2002年4月26日
澤田泰輔, 渡辺 守	E-セレクトインの大腸癌細胞接着による血管内皮細胞の剥離現象抑制 -E-セレクトインシグナル伝達抑制による血行性転移予防の可能性-	第44回日本消化器病学会	横浜	2002年10月24日
岡本隆一, 矢島知治, 渡辺 守	骨髄由来細胞による腸管上皮の再生機構.	第44回日本消化器病学会	横浜	2002年10月25日
戸塚輝治, 金井隆典, 飯山稜一, 浦牛原幸治, 八木田秀雄, 渡辺 守	マウス慢性大腸炎モデルにおける、抗TNF抗体と抗OX40L抗体によるコンビネーション治療の可能性.	第44回日本消化器病学会	横浜	2002年10月25日
大島 茂, 中村哲也, 金井隆典, 渡辺 守	腸管上皮細胞におけるIL-7産生機構の解析.	第32回日本免疫学会	東京	2002年12月4日
中村哲也, 渡辺 守, 渡辺すみ子, 北村俊雄, 森本幾夫, 田中廣壽	common $\beta$ subunitによる転写因子NF- $\kappa$ B活性化機構	第32回日本免疫学会	東京	2002年12月5日
石川博通	<特別講演>腸管免疫防御の特殊性.	第75回日本細菌学会総会	横浜	2002年4月4日~6日
石川博通	<特別講演>腸管粘膜生体防御の特殊性.	第6回腸内細菌学会	東京	2002年5月30日~31日
石川博通	<ランチョンセミナー>腸管粘膜防御の特殊性(上皮内T細胞を中心として).	第23回癌免疫外科研究会	東京	2002年6月7日~8日
Ishikawa H, Nishiyama Y, Nonaka S, Hamada H	<Symposium ; Extrathymic T cell development in mucosal tissue> Extrathymic development of precursor intraepithelial T cells in the mouse gut cryptopatches.	11th International Congress of Mucosal Immunology	Orlando	2002年6月16日~20日
Hamada H, Nishiyama Y, Nonaka S, Ishikawa H	<Symposium ; Mucosal B cell development and function>Multiple isolated lymphofollicles are aligned at roughly regular intervals along the antimesenteric wall of the mouse small intestine.	11th International Congress of Mucosal Immunology	Orlando	2002年6月16日~20日
Murai M, Matsushima K, Ishikawa H	The subepithelial dome of gut mucosa as an initial site for the generation of donor-derived allo-specific cytotoxic T cells in graft-versus-host disease.	11th International Congress of Mucosal Immunology	Orlando	2002年6月16日~20日
Nishiyama Y, Hamada H, Katayama Y, Takahashi H, Ishikawa H	B cell-mediated downregulation of intestinal epithelial cell turnover by controlling the activity of enteric microorganisms.	11th International Congress of Mucosal Immunology	Orlando	2002年6月16日~20日
Nishiyama Y, Hamada H, Nonaka S, Ishikawa H	Homeostatic regulation of intestinal villous epithelia by B lymphocytes: The obvious implication of enteric microorganisms in the regulation.	The Awaji International Forum on Infection and Immunity	Awaji Island	2002年8月24日~27日
石川博通	<シンポジウム>粘膜免疫防御システムの特殊性: 腸管粘膜を中心として.	第44回歯科基礎医学会学術大会・総会	東京	2002年10月3日~5日
石川博通	<特別講演>粘膜免疫防御の特殊性について-腸管粘膜を中心として.	第133回薬学月例セミナー	静岡	2002年10月21日
石川博通	免疫担当細胞/腸内フローラによる上皮細胞の恒常性統御.	第85回日本細菌学会関東支部総会	東京	2002年11月21日・22日
Ishikawa H	<Symposium : Mucosal immunity> Identification and characterization of gut cryptopatches and isolated lymphoid follicles in the lamina propria of mouse small intestine.	第39回日本消化器免疫学会総会	東京	2002年12月4日~6日
白木文子, 野中聡史, 栗原さやか, 保坂奈美, 浜田裕公, 南野昌信, 石川博通	MyD88 KOマウスの腸管粘膜免疫組織の解析.	第32回日本免疫学会総会・学術集会	東京	2002年12月4日~6日
浜田裕公, 白木文子, 栗原さやか, 保坂奈美, 野中聡史, 西山康裕, 石川博通	B細胞による腸管上皮細胞の再生・発達分化の統御: 腸内フローラの関与.	第32回日本免疫学会総会・学術集会	東京	2002年12月4日~6日
野中聡史, 白木文子, 栗原さやか, 保坂奈美, 西山康裕, 浜田裕公, 石川博通	gd型上皮細胞間T細胞( $\gamma\delta$ -IEL)による腸管上皮細胞の機能統御.	第32回日本免疫学会総会・学術集会	東京	2002年12月4日~6日
Shikina T, Horoi T, Iwatani K, Hamada H, Ishikawa H, Kiyono H	Comparison of IgA isotype class switching between the respiratory and intestinal tracts.	第33回日本免疫学会総会・学術集会	東京	2002年12月4日~6日
Murai M, Yoneyama H, Ishikawa H, Matsushima K	The subepithelial dome of gut mucosa as an initial site for the generation of donor-derived allo-specific cytotoxic T cells in graft-versus-host disease.	第34回日本免疫学会総会・学術集会	東京	2002年12月4日~6日

山口雄輝, 成田 央, 和田忠士, 半田 宏	RNAポリメラーゼIIの転写伸長反応を制御する細胞性因子とウイルス性因子.	第75回日本生化学会	京都	2002年10月15日
片岡浩介, 韓松伊, 西澤 誠, 半田 宏	bZip転写因子MafAはグルコース濃度依存的/膵beta細胞特異的なインスリン発現制御因子である.	第75回日本生化学会	京都	2002年10月16日
和田忠士, 長谷川純, 遠藤正紀, 岡部幸子, 山口雄輝, Reinberg Danny, 半田 宏	クロマチン環境下での転写伸長反応.	第75回日本生化学会	京都	2002年10月16日
長谷川純, 犬飼直人, 遠藤正紀, 山口雄輝, 和田忠士, 半田 宏	転写伸長段階の分子制御メカニズム.	第75回日本生化学会	京都	2002年10月17日
和田忠士, 長谷川純, 遠藤正紀, 岡部幸子, 山口雄輝, Danny Reinberg, 半田 宏	クロマチンと転写伸長反応.	日本分子生物学会・25回年会	横浜	2002年12月11日
中太智義, 嶋田美穂, 田中祐司, 嶋 大輔, 半田 宏, 田村隆明	TLP-TFIIA結合の反応速度論的解析とTFIIA結合によるTLPの生化学的性質・局在への影響.	日本分子生物学会・25回年会	横浜	2002年12月11日
阿川泰夫, 広瀬 進, 半田 宏, 和田忠士, 篠原あづさ, 岩松明彦, 上田 均	ショウジョウバエFTZ-F1の転写調節領域に作用する因子Factor I-4の解析.	日本分子生物学会・25回年会	横浜	2002年12月11日
倉岡 功, 遠藤正紀, 山口雄輝, 和田忠士, 半田 宏, 田中龜代次	ヒトRNAポリメラーゼIIの転写伸長における内在性DNA損傷の影響.	日本分子生物学会・25回年会	横浜	2002年12月13日
田所恵子, 東 純行, 山口雄輝, 半田 宏, 山田正夫	PAX family遺伝子の転写調節相互作用.	日本分子生物学会・25回年会	横浜	2002年12月13日
坂東優篤, 長谷川慎, 坪井晴典, 三宅靖延, 椎名雅史, 伊東美佳, 半田 宏, 永井和夫, 片岡孝夫	ペニシリン酸はFasリガンドによるカスパーゼ8の自己限定分解を阻害する.	日本分子生物学会・25回年会	横浜	2002年12月13日
大羽玲子, 大津嘉弘, 小林幹央, 羽鳥英孝, 半田 宏	ラテックス微粒子を用いた結合タンパク探索系: レセプター固定化担体を用いたレセプター/リガンド複合体結合タンパクの特異的検出.	日本分子生物学会・25回年会	横浜	2002年12月13日
井上 詠, 小池祐司, 日比紀文	日本人Crohn病患者におけるNOD2遺伝子多型の解析.	第88回日本消化器病学会総会	旭川	2002年4月24日
一松 収, 井上 詠, 小池祐司, 新井 潤, 船越信介, 岸 祐介, 西谷大輔, 緒方晴彦, 岩男 泰, 石井裕正, 日比紀文	Crohn病における樹状細胞の性状および機能検討.	第88回日本消化器病学会総会	旭川	2002年4月24日
松岡克善, 井上 詠, 佐藤俊朗, 桜庭 篤, 芳沢茂雄, 高木英恵, 江崎俊彦, 長沼 誠, 緒方晴彦, 岩男 泰, 小金井隆一, 福島恒男, 金井隆典, 渡辺 守, 石井裕正, 日比紀文	Th1特異的転写因子T-betの小ローン病の病態への関与.	第88回日本消化器病学会総会	旭川	2002年4月24日
戸塚輝治, 金井隆典, 飯山駿一, 山崎元美, 手塚克成, 八木田秀雄, 佐藤俊朗, 日比紀文, 渡辺 守	ICOS分子を標的とした慢性大腸炎治療.	第88回日本消化器病学会総会	旭川	2002年4月24日
新井 潤, 緒方晴彦, 原 歩, 吉岡政洋, 井上 詠, 小池祐司, 一松 収, 松岡克善, 佐藤俊朗, 岩男 泰, 石井裕正, 日比紀文	再発性アフタ性口内炎におけるマレイン酸イルソグラジンの有効性と治療機転の内視鏡的観察.	第89回日本消化器病学会総会	旭川	2002年4月24日
緒方晴彦, 井上 詠, 岸 祐介, 岩男 泰, 一松 収, 石井裕正, 金井隆典, 渡辺 守, 日比紀文	潰瘍性大腸炎の炎症粘膜におけるubiquitin-proteasome系とI $\kappa$ Bの病態への関与.	第88回日本消化器病学会総会	旭川	2002年4月24日
Hibi T	Genetic alterations in ulcerative colitis-associated colorectal.	26th International Congress of Internal Medicine	京都	2002年5月29日
長沼 誠, 船越信介, 緒方晴彦, 岩男 泰, 石井裕正, 日比紀文	ステロイド抵抗・依存性潰瘍性大腸炎に対する顆粒球除去療法 (GCAP) の有用性.	第74回日本消化器内視鏡学会関東地方会	宇都宮	2002年6月7日
緒方晴彦, 井上 詠, 岸 祐介, 一松 収, 新井 潤, 小池祐司, 岩男 泰, 石井裕正, 金井隆典, 渡辺 守, 日比紀文	潰瘍性大腸炎の炎症粘膜上皮におけるNF- $\kappa$ B活性化機構の解析.	第44回日本消化器病学会	横浜	2002年10月25日
桜庭 篤, 佐藤俊朗, 岸 祐介, 一松 収, 芳沢茂雄, 井上 詠, 小金井隆一, 福島恒男, 石井裕正, 日比紀文	炎症性腸疾患における腸間膜リンパ節樹状細胞の解析.	第44回日本消化器病学会	横浜	2002年10月25日
今枝博之, 熊井浩一郎, 緒方晴彦, 相浦浩一, 長沼 誠, 鈴木秀和, 岩男 泰, 日比紀文, 石井裕正	早期胃癌EMRの工夫.	第75回日本消化器内視鏡学会関東地方会	横浜	2002年12月6日
岩瀬恭子, 早川恵子, 矢島知治, 常松 令, 芹澤 宏, 渡辺憲明, 熊谷直樹, 土本寛二, 日比紀文, 石井裕正	エタノール散布療法にて軽快した術後再発ステロイド.	第75回日本消化器内視鏡学会関東地方会	横浜	2002年12月6日

20020815

以降は雑誌/図書に掲載された論文となりますので、  
P.25-P.28の「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。