

F 健康危険情報

なし

G 研究発表

1 論文発表

- 1 Nagasako T, Sugiyama T, Mizushima T, Miura Y, Kato M, Asaka M Upregulated Smad5 mediates apoptosis of gastric epithelial cells induced by Helicobacter pylori infection J Biol Chem 278 4821-4825, 2003
- 2 Umehara S, Higashi H, Ohnishi N, Asaka M, Hatakeyama M Effects of Helicobacter pylori CagA protein on the growth and survival of B lymphocytes, the origin of MALT lymphoma Oncogene 22 8337-8342, 2003
- 3 Izumiyama K, Nakagawa M, Yonezumi M, Kasugai Y, Suzuki R, Suzuki H, Tsuzuki S, Hosokawa Y, Asaka M, Seto M Stability and subcellular localization of API2-MALT1 chimeric protein involved in t(11;18) (q21;q21) MALT lymphoma Oncogene 22 8085-8092, 2003
- 4 Saito N, Konishi K, Takeda H, Kato M, Sugiyama T, Asaka M Antigen Retrieval Trial for Post-embedding Immunoelectron Microscopy by Heating with Several Unmasking Solutions J Histochem Cytochem 51 989-994, 2003
- 5 Sato F, Saito N, Konishi K, Shoji E, Kato M, Takeda H, Sugiyama T, Asaka M Ultrastructural observation of Helicobacter pylori in glucose-supplemented culture media J Med Microbiol 52 675-679, 2003
- 6 Saito N, Konishi K, Sato F, Kato M, Takeda H, Sugiyama T, Asaka M Plural Transformation-Processes from Spiral to Coccoid Helicobacter pylori and its Viability J Infect 46 49-55, 2003
- 7 Nakagawa S, Kato M, Shimizu Y, Nakagawa M, Yamamoto J, Luis PA, Kodaira J, Kawarasaki M, Takeda H, Sugiyama T, Asaka M Relationship between histopathologic gastritis and mucosal microvasculature Observations with magnifying endoscopy Gastrointest Endosc 58 71-75, 2003
- 8 Asaka M, Kato M, Sugiyama T, Satoh K, Kuwayama H, Fukuda Y, Fujioka T, Takemoto T, Kimura K, Shimoyama T, Shimizu K, Kobayashi S Follow-up survey of a large-scale multicenter, double-blind study of triple therapy with lansoprazole, amoxicillin, and clarithromycin for eradication of Helicobacter pylori in Japanese peptic ulcer patients J Gastroenterol 38 339-347, 2003
- 9 Fujioka T, Arakawa T, Shimoyama T, Yoshikawa T, Itoh M, Asaka M, Ishii H, Kuwayama H, Sato R, Kawai S, Takemoto T, Kobayashi K Effects of rebamipide, a gastro-protective drug on the Helicobacter pylori status and inflammation in the gastric mucosa of patients with gastric ulcer a randomized double-blind placebo-controlled multicentre trial Aliment Pharmacol Ther 18 Suppl 1 146-152, 2003
- 10 Sugiyama T, Asaka M Eradication of Helicobacter pylori infection in patients with intractable gastric ulcer Aliment Pharmacol Ther 18 544-545, 2003

2 学会発表

- 1 Kato M, Ohara S, Asaka M, Takane T 13C-Urea Breath Test Using a New Compact Nondispersive Isotope-Selective Infrared Spectrophotometer Comparison with Mass Spectrometry Digestive Disease Week (Orlando) 2003 5 18
- 2 Nakagawa S, Kato M, Nakagawa M, Yamamoto J, Kawarasaki M, Perez Aldana L, Shimizu Y, Asaka M Diagnosis of H Pylori Infection After Eradication by Using Magnifying Endoscopy Digestive Disease Week (Orlando) 2003 5 20
- 3 Kawarasaki M, Kato M, Asaka M Study on Magnification Endoscopy with Acetic Acid Spraying Digestive Disease Week (Orlando)

2003 5 20

- 4 Ohkawara T, Nishihira J, Takeda H, Sugiyama T, Asaka M Macrophage Migration Inhibitory Factor-Deficient Mice Are Resistant to Dextran Sulfate Sodium-Induced Colitis Digestive Disease Week (Orlando) 2003 5 20
- 5 Asaka M H pylori infection and stomach cancer Asia Pacific Digestive Week 2003 2003 9 29
- 6 Asaka M Prevention of gastric cancer by eradication of H pylori 11th United European Gastroenterology Week 2003 11 3
- 7 浅香正博 胃炎、胃癌との関わり―“ノンポノンウム”ヘリコバクター感染症の新しい展開” 第26回日本医学会 2003 4 4
- 8 東秀明, 堤良平, 横山和之, 中谷彰洋, 倉島庸, 藤井裕美子, 東健, 浅香正博, 畠山昌則 Helicobacter pylori CagA による細胞内シグナル伝達系の脱制御第62回日本癌学会 2003 9 25
- 9 浅香正博 ヘリコバクター・ピロリ除菌と胃癌予防 第62回日本癌学会 2003 9 26
- 10 大川原辰也、宮下憲暢、加藤寛士、古川滋、武田宏司、加藤元嗣、杉山敏郎、浅香正博 DSS 腸炎マウスにおける Macrophage migration inhibitory factor (MIF) の役割 -MIF KO マウスによる検討- 第45回日本消化器病学会 2003 10 16
- 11 河原崎暢, 加藤元嗣, 浅香正博 回腸末端の拡大観察として骨髄移植後の GVHD 腸炎とサイトメガロウイルス感染の鑑別 第66回日本消化器内視鏡学会 2003 10 18

H 知的所有権の出願 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

腸管粘膜免疫および腸上皮幹細胞の解明に基づく分子・細胞療法の開発

分担研究者 高後 裕 旭川医科大学内科学第三講座 教授

研究要旨

小腸粘膜から陰窩を単離し内因性抗菌ペプチド分泌アノセイ系を確立した。ヒト小腸パネート細胞は、*S. typhimurium* への *ex vivo* 曝露によって、殺菌活性を有する顆粒を分泌した。ヒト単離小腸陰窩を用いて、陰窩における alpha-defensin 発現及び Nitric Oxide の局在を検討することにより、腸上皮幹細胞をパネート細胞直上に推定した。

A 研究目的

内因性抗菌ペプチドを分泌するパネート細胞の免疫機構を解析し、それに基づく腸管免疫制御療法の可能性を検討した。さらに、腸上皮細胞分化・再生機構について解明するためにヒト腸上皮幹細胞の同定を目的とした。

B 研究方法

インフォームト コンセントの下に、切除小腸粘膜または内視鏡的回腸生検粘膜材料からヒトの単離小腸陰窩を得た。得られた単離小腸陰窩と各種細菌を *ex vivo* 曝露した群、および細菌に曝露しない群を 37℃で、30 分間培養後に上清を回収した。得られた小腸パネート細胞分泌物またはコントロール上清の defensin-sensitive *S. typhimurium* (*S. typhimurium*) に対する殺菌活性を検討した。分泌物の生化学的性状を Acid-urea 系ゲル電気泳動後の western blot 法により内因性抗菌ペプチド (alpha-defensin) を解析した。さらに、確立したヒト腸陰窩単離法を用いて、単離小腸陰窩における alpha-defensin 発現及び DAF による Nitric Oxide (NO) の局在を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究においては 試料等の提供者、その家族血縁者その他の関係者の人権及び利益の保護には格段の配慮を行った。具体的には、本研究で試料を得

る場合には文書によるインフォームト コンセントを提供者、提供者が未成年の場合には保護者から得た。また、本研究で得られた結果の公表の際には提供者、その家族 血縁者その他の関係者の人権及び利益の保護を十分に配慮して行うこととした。

C 研究結果

位相差顕微鏡観察下で、すべての単離小腸陰窩の基底部に存在する分泌顆粒に富むパネート細胞の存在によって、小腸陰窩は、その他の小腸絨毛などと容易に判別でき、単離可能であった。小腸パネート細胞は、*S. typhimurium* への *ex vivo* 曝露によって、殺菌活性を有する顆粒をすみやかに分泌した。Western blot 法により、分泌物中に alpha-defensin を検出した。これらの結果から、*Ex vivo* 細菌曝露により単離小腸陰窩から放出される殺菌活性がパネート細胞分泌顆粒由来であることを確認した。

alpha-defensin と NO の小腸陰窩における発現を検討した結果、パネート細胞に特異的なマーカーを検出しない細胞群および NO 非産生細胞群をパネート細胞の直上部近傍に同定した。

D 考察

パネート細胞は腸管粘膜を構成する 4 系統の細胞群の一つであり 小腸陰窩 の最基底部に位置している。マウスやヒトのパネート細胞の顆粒中には、

内因性抗菌ペプチドである alpha-defensin が存在する。ヒトの腸管から陰窩を単離する方法を確立し、単離小腸陰窩を用いてパネート細胞が *ex vivo* 細菌感染により内因性抗菌ペプチドを含む顆粒を分泌することを見出した。これまで、腸管粘膜上皮細胞と微生物との直接作用に関わる分子基盤は不明であった。腸内の微生物については未だに不明の点が多い。自然免疫の主要な作用因子である内因性抗菌ペプチドの機能を解明することによって、腸内微生物に対する自然免疫ハリアの機序を明らかにしたい。

本研究において、腸上皮細胞の機能分子が欠失し、その分布する位置から幹細胞と考えられる細胞を推定した。腸粘膜上皮幹細胞を同定し、単離することは再生医療への臨床応用を進める上で重要であると考えられた。

E 結論

腸管粘膜上皮における自然免疫システムはこれまでよく知られていなかった。本研究により、ヒト腸管粘膜上皮細胞であるパネート細胞由来の内因性抗菌ペプチドが自然免疫に貢献している可能性を示した。今後さらに、われわれが確立した陰窩単離法により、すべての腸管上皮へ分化すると考えられている幹細胞の特徴をさらに解明したい。

F 健康危険情報

特になし

G 研究発表

1 論文発表

- 1 Mirza ZK, Das KK, Slate J, Mapitigama RN, Amenta PS, Griffel LH, Ramsundar I, Watari J, Yokota K, Tanabe H, Sato T, Kohgo Y, Das KM Gastric intestinal metaplasia as detected by a monoclonal antibody is highly associated with gastric adenocarcinoma *Gut* 52 807-812, 2003
- 2 Nagamine M, Okumura T, Tanno S, Sawamukai M, Motomura W, Takahashi N, Kohgo Y PPAR gamma ligand-induced apoptosis through ap53-dependent mechanism in human gastric cancer

cells *Cancer Sci* 94 338-343, 2003

- 3 Kato J, Sato Y, Inui N, Nakano Y, Takimoto R, Takada K, Kobune M, Kuroiwa G, Miyake S, Kohgo Y, Niitsu Y Ethanol induces transforming growth factor-alpha expression in hepatocytes, leading to stimulation of collagen synthesis by hepatic stellate cells *Alcohol Clin Exp Res* 27 58S-63S, 2003
- 4 Motomura W, Takahashi N, Nagamine M, Sawamukai M, Tanno S, Kohgo Y, Okumura T Growth arrest by troglitazone is mediated by p27Kip1 accumulation, which results from dual inhibition of proteasome activity and Skp2 expression in human hepatocellular carcinoma cells *Int J cancer* 108 41-46, 2004
- 5 Watari J, Saitoh Y, Fujiya M, Shibata N, Tanabe H, Inaba Y, Okamoto K, Maemoto A, Ohta T, Yasuda A, Ayabe T, Ashida T, Yokota K, Obara T, Kohgo Y Regulation of syndecan-1 expression in defferentiated type early gastric cancer and background mucosa with gastric cellular phenotype *J Gastroenterol* 39 104-112, 2004
- 6 高後 裕 Crohn 病診療のコン 消化器疾患二頁の秘訣 106-107, 2003
- 7 高後 裕 腸管の虚血性疾患(虚血性大腸炎) 内科学 1025-1028, 2003
- 8 高後 裕、藤谷幹浩 潰瘍性大腸炎 看護のための最新医学講座 第 31 巻 医学と分子生物学 2003 203-208, 2003
- 9 高後 裕、齊藤裕輔 非特異性多発性小腸潰瘍症(慢性出血性小腸潰瘍) 標準消化器病学 272-273, 2003
- 10 高後 裕、齊藤裕輔 腸壁囊状気腫 標準消化器病学 268-269, 2003
- 11 高後 裕、渡 二郎 過敏性腸症候群 標準消化器病学 262-263, 2003
- 12 蘆田知史、高後 裕 潰瘍性大腸炎 標準消化器病学 253-256, 2003
- 13 藤谷幹浩、高後 裕 大腸がんにおけるハリウム診断 日本臨床 2003 61 173-179, 2003

- 14 綾部時芳、高後 裕 免疫異常からみたクローノ病の病因・病態—腸上皮細胞の生体防御機構からみた役割 GI Research 11, 483-488, 2003
- 15 蘆田知史、綾部時芳、高後 裕 消化管と免疫 Annual Review 消化器 2004 67-69
- 16 蘆田知史、高後 裕 若いのに痔 シミュレーションノゾノ内科 下部消化管疾患を探る 67-73, 2004
- 2 学会発表
- 1 綾部時芳 高後 裕 腸粘膜上皮におけるパネート細胞の自然免疫機能と病原体認識機構 第6回北海道生体防御研究会 2003 4 19
- 2 河野 透、綾部時芳、高後 裕 機能マーカーによる腸粘膜幹細胞の同定・単離と分化誘導因子の解析 第89回日本消化器病学会 2003 4 24
- 3 綾部時芳、前本篤男、高後 裕 クローノ病にみられる腸管自然免疫機能異常 第89回日本消化器病学会 2003 4 24
- 4 Ayabe T, Maemoto A, Miyoshi Y, Ashida T, Saitoh Y, Kono T, Ebisawa Y, Ouellette AJ, Kohgo Y The role of human intestinal Paneth cells expressing Toll-like receptors in innate host defense Digestive Disease Week (Orlando) 2003 5 21
- 5 Ayabe T, Kono T, Ito T, Maemoto A, Miyoshi Y, Kobayashi S, Ashida T, Kohgo Y Functional analysis of Paneth cells in patients with inflammatory bowel disease 8th US-Japan GI&Liver Forum 2003 6 13
- 6 綾部時芳、蘆田知史、高後 裕 炎症性腸疾患における小腸パネート細胞の自然免疫学的解析 第40回消化器免疫学会(ノノポノウム) 2003 8 8
- 7 蘆田知史、綾部時芳、高後 裕 クローノ病における腸管自然免疫機能異常とその賦活化 第45回日本消化器病学会 2003 10 15
- 8 Ayabe T, Maemoto A, Ashida T, Kohgo Y Functional analysis of intestinal Paneth cells in innate immunity in patients with Crohn's disease 第33回日本免疫学会 2003 12 8
- H 知的財産権の出願 登録状況
- 1 特許情報 なし
- 2 実用新案登録 なし
- 3 その他
- 社会活動報告
- 1 綾部時芳、高後 裕 ハイオ新時代 大腸難病に新薬研究 旭川医大 小腸の殺菌作用に着目 北海道新聞 第一経済面記事 2003 4 18
- 2 蘆田知史、高後 裕 第13回腸寿会総会(患者会) 炎症性腸疾患の新しい治療法 旭川医科大学 2003 8 30
- 3 高後 裕 旭川市長寿大学(派遣講座)胃腸の病気の診断と治療について 旭川市北星公民館 2003 11 25

腸管粘膜免疫の特殊性解明に基づく炎症抑制療法の開発

分担研究者 石川博通 慶應義塾大学医学部微生物学 免疫学 教授

研究要旨 腸管粘膜は経口的に侵入する食餌由来の外来抗原、アレルゲン、トキシンに加え各種病原微生物が侵入するとともに、膨大な数の常在菌（フローラ）が存在する危険な生体局所である。従って、生体内で最大級の免疫担当細胞が分布し、常に活性化された活動的免疫応答がみられる生体局所でもある。すなわち腸管粘膜には、他の生体部位にはみられない特殊な免疫制御機構が存在する。本研究はこの特殊性の解明を目とし、炎症性腸疾患の治療法開発を可能とする基礎的知見を集積することを目的とする。

A 研究目的

マウス実験的腸炎の一つである dextran sulfate sodium (DSS) 経口投与による colitis (大腸炎) 発症に腸管上皮細胞間 T 細胞 (IEL) が関与 統御するか否かを $\alpha\beta$ 型 T 細胞受容体 (TCR) を保持する $\alpha\beta$ -IEL 及び $\gamma\delta$ -IEL に的をしぼって検索することを目的とした。

B 研究方法

$\alpha\beta$ -IEL を欠損する $\beta^{-/-}$ マウス ($\gamma\delta$ -IEL のみか存在する)、 $\gamma\delta$ -IEL を欠損する $\delta^{-/-}$ マウス ($\alpha\beta$ -IEL のみか存在する) 及び両 IEL を欠損する $\beta\delta^{-/-}$ マウスについて DSS 腸炎の発症・経過を追究した。

(倫理面への配慮)

実験動物取扱い規定に従って行った。

C 研究結果

$\beta\delta^{-/-}$ マウスは無論のこと、 $\beta^{-/-}$ 及び $\delta^{-/-}$ マウスにおいても DSS 腸炎は野生型マウスより重度であることが判明した。 $\beta^{-/-}$ マウスの腸炎局所には主として granulocyte、 $\delta^{-/-}$ マウスの腸炎局所には主として monocyte の集積が顕著であった。

D 考察

DSS 腸炎防御における $\alpha\beta$ -IEL と $\gamma\delta$ -IEL の機能的

な役割が異なることが示唆された。すなわち、腸管粘膜最前線に分布する IEL も、その TCR の違いによって腸炎発症防御機能が異なることを意味する。

E 結論

未だ生体内生理的機能か未解明の $\gamma\delta$ T 細胞が DSS 腸炎発症防御に関与することが明らかとなった。

F 健康危険情報

なし

G 研究発表

1 論文発表

1 Tsuchiya T, Fukuda S, Hamada H, Nakamura A, Kohama Y, Ishikawa H, Tsujikawa K, Yamamoto H Role of $\gamma\delta$ T cells in the inflammatory response of experimental colitis mice J Immunol 171 5507-5513, 2003

1 Ishikawa H, Camerini V Extrathymic T cell development in mucosal tissue Mucosal Immunology Update 11 5-7, 2003

2 Murai M, Yoneyama H, Ezaki T, Suematsu M, Terashima Y, Harada A, 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
- 3 石川博通 腸管防御におけるフローラの役割
【特集編輯 腸管免疫とフローラ】 *Medical Science Digest* 29 11-12, 2003年12月
 - 4 南野昌信, 石川博通 腸管リンパ球の新たな発達分化経路 *現代医療* 35 35-39, 2003年12月
 - 5 南野昌信, 石川博通 腸管粘膜免疫の重要性 *Biotherapy* 18 9-15, 2004年1月
- 2 学会発表
- 1 Murai M, Yoneyama H, Hamada H, Ishikawa H, Matsushima K Peyer's patches is the essential site in initiating murine acute and lethal graft-versus-host reaction 2003 KEYSTONE SYMPOSIA on The regulation of mucosal inflammation 2003 4 1~6
 - 2 Ishikawa H, Nanno M, Kanamori Y <Symposium, The organization and development of the mucosal immune system> Identification of cryptopatches and isolated lymphoid follicles in the mouse small intestine (Plenary Lecture) 2003 KEYSTONE SYMPOSIA on The regulation of mucosal inflammation 2003 4 1~6
 - 3 一松 収, 浜田裕公, 野中聡史, 日比紀文, 石井裕正, 石川博通 ラット腸管粘膜におけるリンパ球集積の組織学的検討 第40回日本消化器免疫学会 2003 8 7~8
 - 4 石川博通 <リンパノウム, 腸管免疫とその周辺>腸管生体防御の特殊性 第15回日本比較免疫学会 2003 8 29~30
 - 5 Galsion DL, Zhao C, Peng L, Laplace C, Bachler MA, Amano H, Aburatani H, Ishikawa H, Wagner EF, Matsuo K A Major c-Fos target gene during osteoclast formation ASBMR 25th Annual Meeting 2003 9 19~23
 - 6 石川博通 <特別講演>腸管生体防御の特殊性 上皮細胞間 T 細胞を中心として 第6回皮膚のアレルギー 免疫疾患研究会 2003 10 4
 - 7 松尾光一, 後藤真一, 石川博通, 松井秀則 *Salmonella typhimurium* のマクロファージ内増殖に関する形態学的検索 第86回日本細菌学会関東支部会 2003 10 30~31
 - 8 石川博通 <記念講演>腸管の驚異的な生理機能を考える 第3回ヤクルト代田カンファレンス 2003 11 5~6
 - 9 石川博通 Distinctive features of intestinal immune surveillance 第10回移植免疫制御21 2003 11 15
 - 10 石川博通 <特別講演>腸管粘膜生体防御の特殊性 第17回Tokyo Gut Club 2003 11 20
 - 11 Ishikawa H Intestinal function and immune surveillance of gut mucosa Understanding and Control of Life's Function via Systems Biology, Yokohama, 2003 11 20~21
 - 12 一松 収, 浜田裕公, 高石官均, 石井裕正, 日比紀文, 石川博通 ラット及びヒト腸管粘膜に分布する c-kit⁺未分化リンパ球集積の検索 第33回日本免疫学会総会 2003 12 8~10
 - 13 山崎健一, 志田寛, 石川博通, 南野昌信 腸内細菌及び食餌量が宿主免疫機能の発達に及ぼす影響 第33回日本免疫学会総会 2003 12 8~10
 - 14 茂呂和世, 野中聡史, 陳昊, 保坂奈美, 浜田裕公, 村井政子, 石川博通 胸腺外発達分化腸管上皮細胞間 T 細胞 (IEL) における TCR 遺伝子再構成 第33回日本免疫学会総会 2003 12 8~10
 - 15 野中聡史, 内藤智昭, 保坂奈美, 森美穂, 浜田裕公, 南野昌信, 石川博通 $\gamma\delta$ 型上皮細胞間 T 細胞 ($\gamma\delta$ -IEL) の腸管粘膜最前線での生理的機能 第33回日本免疫学会総会 2003 12 8~10
 - 16 浜田裕公, 野中聡史, 白木文子, 陳昊, 保坂奈美, 南野昌信, 石川博通 TLR 欠損マウスの腸管粘膜組織の解析 第33回日本免疫学会総会 2003 12 8~10
 - 17 金城武士, 川上和義, 上江洲香織, 宮城一也, 仲松正司, 山城信, 岸原健二, 石川博通, 斎藤厚 クリプトコッカス感染防御における $\gamma\delta$ T 細

胞の役割 NKT 細胞との比較検討 第 33 回日本
免疫学会総会 2003 12 8～10

18 石川博通 <レヒュートーク>粘膜免疫 腸
管粘膜生体防御機構を中心として 第 33 回日
本免疫学会総会 2003 12 8～10

19 Murai M, Ishikawa H, Matsushima K
<Symposium, Leukocyte trafficking from
signal transduction to immunobiology> Peyer's
patch is the essential site in initiating
murine acute and lethal graft-versus-host
reaction 第 33 回日本免疫学会総会
2003 12 8～10

H 知的所有権の出願・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

炎症性腸疾患に対する白血球除去療法の新展開

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 潰瘍性大腸炎（UC）に対してより早期の緩解導入と QOL の改善を目的として、週 2～3 回の治療を行うという Intensive な顆粒球単球除去療法（GCAP）を従来週 1 回の治療法との比較を行った。緩解導入率は両群において差が認められなかった（72% 80%）か、緩解導入に要する期間は従来群で 27 日、Intensive 群で 9 8 日と、Intensive 群において有意に短縮された（ $P=0.038$ ）。Intensive 群においては、従来の治療群と比較し急速な QOL の改善が認められ、副作用の発現頻度の増加は認められなかった。

A 研究目的

潰瘍性大腸炎（UC）の病態解明の進歩に比較し、新たな治療法の開発はほとんど認められていないのが現状である。近年 我々は活動期 UC に対する顆粒球単球除去療法（GCAP）の有効性及び安全性について報告し、UC の治療において GCAP の地位はゆるぎないものとなりつつある。当院では現在までに、約 120 例の GCAP と約 20 例の LCAP の使用経験があるが、従来の週 1 回の治療ではいずれも有効率が約 70%で、効果発現に 3～4 週間を要している。

より早期の緩解導入と QOL の改善を目的として、治療開始 2 週間は週 2～3 回の治療を行うという Intensive な治療法を我々は提案し、従来の週 1 回の治療法との比較を行うこととした。

B 研究方法

対象は中等度の活動性を有する活動期 UC 患者で、年齢、性別、入院、外来等は不問とした。対象となった 29 名の患者を従来の週 1 回の治療を受ける群（グループ 1）と週 2～3 回の治療を受けるインテンシブ群（グループ 2）に無作為に割り付けた。

治療開始 2 週間前より 及び治療期間中は他の治療の変更は行わないこととしたか 症状改善に伴うステロイドの減量は可能とした。緩解導入率及び緩解導入に要する

期間の比較を 2 群において行った。内視鏡スコア、治療経過中のステロイド投与量、IBDQ の推移の比較も合わせて行った。

また副作用及びその発現頻度の比較も行った。

（倫理面への配慮）

患者に対する十分な説明を行い、インフォームドコンセントを得た上で実施した。

C 研究結果

緩解導入率はグループ 1 で 10/14（72%）、グループ 2 で 12/15（80%）で両群において差が認められなかった（72% 80%）。緩解導入に要する期間はグループ 1 で 27 日、グループ 2 で 9 8 日と、インテンシブ群において有意に短縮された（ $P=0.038$ ）。インテンシブ群においては、従来の治療群と比較し急速な QOL の改善が認められた。内視鏡改善率、ステロイド減量効果においても優れている傾向が示された。またインテンシブな治療による副作用の発現頻度の増加は認められなかった。

D 考察

なし

E 結論

従来の週 1 回の GCAP は重症および難治の UC に対

して有効であるとされ、緩解導入率が、7割前後で、
緩解導入に要する期間は3～4週とされていた。過去にGCAPの緩解導入に要する期間、従来法とインテンンプ法の比較についての報告はなく、本研究でインテンンプGCAPが、活動期UCに対して有効かつ安全な治療法であることが示された。効果発現が速やかで、副作用も少なく、従来のステロイド治療に代わ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

Naganuma M, Funakoshi S, Sakuraba A, Takagi H, Inoue N, Ogata H, Iwao Y, Ishii H, Hibi T
Granulocyteapheresis is useful as an alterative therapy for steroid refractory and dependent ulcerative colitis *Inflamm Bowel Dis* 2004, in press

2 学会発表

Sakuraba A, Naganuma M, Hibi T, Ishii H Intensive therapy of granulocyte and monocyte adsorption apheresis induces rapid remission in patients with ulcerative colitis *Digestive Disease Week (Orlando)* 2003 5 17～22

H 知的所有権の出願 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

選択的白血球除去療法を目指して ～ヒト末梢血における制御性 T 細胞分画に関する検討～

分担研究者 中村和彦 九州大学大学院病態制御内科学 助手

研究要旨 大腸炎や自己免疫疾患の抑制機能を持つ制御性 T 細胞を、潰瘍性大腸炎に対する血球成分除去療法時に体内に残す（または戻す）「選択的血球成分除去療法」の開発を目指して、我々は潰瘍性大腸炎患者末梢血中の制御性 T 細胞の割合を解析した。また、分離細胞の生体内への返還が可能な細胞分離法である MACS (Magnetic Cell Sorting) システム (Miltenyi Biotec) を用いたマグネティックヒース法で、制御性 T 細胞の有効な分離が可能なかを検討した。

潰瘍性大腸炎患者では健常人に比べて CD4⁺ T 細胞中の制御性 T 細胞分画 (CD45RO⁺CD25⁻) の割合が有為に低下していた。また、同分画は治療前に比べて治療後に有為に増加していた。また、CD45RO⁺分画は CD45RA⁻分画とほぼ同しであるので、CD4⁺ T 細胞のネガティブセレクション、CD45RA⁻ヒース CD25⁻ヒースの組み合わせで CD4⁺ CD45RA⁻CD25⁻分画を分離し、制御性 T 細胞特異的転写因子 FoxP3 の発現を RT-PCR で解析し、同分画に FoxP3 が強発現しており、CD4⁺ T 細胞の他分画に FoxP3 の発現を認めない事を確認した。

潰瘍性大腸炎において末梢血制御性 T 細胞の割合が低下しており、血球成分除去療法時にこの細胞を体内に残す、または、返すことは腸管炎症制御に有用である事が示唆され、また、同分画が臨床応用可能な方法で有効に分離できる事が示された。

A 研究目的

潰瘍性大腸炎に対する血球成分除去療法施行時、制御性 T 細胞を体内に残す、または戻す「選択的血球成分除去療法」の開発を目指して、潰瘍性大腸炎における末梢血制御性 T 細胞の割合を解析し、また、ヒト末梢血より制御性 T 細胞の臨床応用可能な形で分離が可能なかを検討する。

B 研究方法

(1) 潰瘍性大腸炎患者および健常人末梢血白血球を制御性 T 細胞表面マーカー (CD4⁺CD45RO⁺CD25⁻) に対する蛍光標識抗体で染色しフローサイトメトリーにて解析した。
(2) 健常人白血球よりマグネティックヒース法、MACS (Magnetic Cell Sorting) システム (Miltenyi Biotec) を用いて ネガティブセレクションにて CD4⁺ T 細胞を分離し 更に CD45RA⁻ヒースによるネガティブセレクション CD25⁻ヒースによるポジティブセレクションの組み合わせで CD4⁺ CD45RA⁻CD25⁻分

画 (CD4⁺CD45RO⁺CD25⁻分画とほぼ同しと考えられる) を分離し、制御性 T 細胞特異的転写因子 FoxP3 の発現を RT-PCR 法で解析した。

(倫理面への配慮)

患者からの検体採取にあたっては 研究内容を説明し文書での同意を得ている。

C 研究結果

(1) 活動期潰瘍性大腸炎患者 (n=10) において末梢血 CD4⁺ T 細胞中制御性 T 細胞 (CD45RO⁺CD25⁻) の割合は、平均 $1.09 \pm 0.17\%$ で健常人 (平均 $2.83 \pm 0.5\%$, n=8) と比較して有為に低かった。また、活動期潰瘍性大腸炎患者の治療前後の比較 (n=5) で、治療前 ($0.72 \pm 0.2\%$) から治療後 ($2.23 \pm 0.41\%$) に有為に増加していた。

(2) MACS beads を用いて分離された CD4⁺ CD45RA⁻CD25⁻分画は、FoxP3 を強発現しており、CD4⁺ T 細胞における他の分画 (CD45RA⁺, CD45RA⁻CD25⁺) には FoxP3 の発現を認めなかった。

D 考察

潰瘍性大腸炎患者において末梢血制御性 T 細胞分画の割合は低下しており、また、治療後、疾患活動性の低下と共に上昇する事から、生体において制御性 T 細胞が大腸炎の制御に重要である事が示唆された。この事より制御性 T 細胞を血球成分除去療法の際に生体内に残す、または戻す治療法か、疾患活動性のコントロールに有用である事が考えられる。

ヒト制御性 T 細胞は CD4⁺CD25⁺ 全分画に存在するのではなくその中で CD45RO⁺(CD45RA⁻) 分画に存在すると報告されている。我々は、MACS ヒースの組み合わせによりこの制御性 T 細胞分画を有効に分離できる事を示した。例えば、FACS sorting 法にて分離された細胞は、蛍光色素が細胞表面に付着しているためその目的に適わないか、MACS ヒースにより分離された細胞は、治療目的に生体に戻す事が可能であると考えられる。ヒト末梢血より治療目的に使用可能な形で制御性 T 細胞の分離が可能である事が示され、「選択的血球成分除去療法」への応用が可能と考えられた。

E 結論

活動期潰瘍性大腸炎患者において制御性 T 細胞分画の割合は健常人に比へて低下しており、また、治療後に上昇した。また、ヒト末梢血より MACS ヒースを用いて制御性 T 細胞を有効に臨床応用可能な状態で分離することかできた。

F 健康危険情報

なし

G 研究発表

1 論文発表

- 1 Kitani A, Fuss I, Nakamura K, Kumaki F, Usui T, Strober W Transforming growth factor (TGF)- β 1-producing regulatory T cells induce Smad-mediated interleukin-10 secretion that facilitates coordinated immunoregulatory activity and amelioration of TGF- β 1-mediated fibrosis *J Exp Med* 198 1179-1188, 2003

- 2 Nakamura K, Kitani A, Fuss I, Pedersen A, Harada N, Nawata H, Strober W TGF- β 1 plays an important role in the mechanism of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cell activity in both humans and mice *J Immunol* 172 834-842, 2004

2 学会発表

- 1 Nakamura K, Kitani A, Fuss I, Nawata H, Strober W Expression of cell surface-bound TGF-beta and TGF-beta-mediated immunosuppression by murine and human CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells Keystone Symposia 2003 4 4
- 2 中村和彦、高橋 誠、本田邦臣、佐々木達、貞元洋二郎、吉村理江、原田直彦、木谷 敦、Fuss Ivan、Strober Warren、名和田新 CD4⁺CD25⁺ immunoregulatory T 細胞の大腸炎抑制作用における TGF-beta1 の役割の検討 第 89 回日本消化器病学会 2003 4 24
- 3 Nakamura K, Kitani A, Fuss I, Takahashi M, Honda K, Harada N, Nawata H, Strober W Importance of TGF-beta1 produced by CD4⁺CD25⁺ immunoregulatory T cells for suppression of Th-1-mediated intestinal inflammation *Digestive Disease (Orlando)* 2003 5 18
- 4 Nakamura K, Kitani A, Fuss I, Harada N, Nawata H, Strober W Importance of TGF-beta expressed by regulatory T cells for immunosuppression at mucosal surface 第 31 回日本臨床免疫学会 2003 10 10

H 知的所有権の出願 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

中村和彦 難病講演会 潰瘍性大腸炎とクローン病の治療について 福岡市南区保健福祉センター 2004 2 17

炎症性腸疾患におけるデキサメサゾン含有ポリ乳酸マイクロカプセルの有用性に関する研究

～ラットにおける長期投与の安全性に関する研究～

分担研究者 岡崎和一 関西医科大学第三内科 教授

研究要旨 高分子バイオマテリアルの一種であるポリ-L-D 乳酸(PDLLA) マイクロカプセルを用いた免疫調節剤封入マイクロカプセルの作成を試み、経口投与による粘膜免疫の選択的制御の有用性をマウス腸炎モデルを用いて報告してきた。本研究では、更に臨床応用を目的として、ラットを用いた慢性毒性実験を行い、本剤の有効性と安全性について検討した。その結果、体重増加の抑制および血清中性脂肪の軽度低下が見られたが、Microsphere 自体による影響と考えられた。デキサメサノンマイクロカプセル (Dx-MC) の無毒性量は 1000mg/kg/day を超える量と判断された。Dexamethasone の血中への移行は認められなかった。以上より、Dx-MC の臨床投与量の長期投与は安全と考えられ、今後臨床応用にむけ、検討中である。

共同研究者

渡辺敏彦、川股聖二、松下光伸

関西医科大学第三内科

西尾彰功 仲瀬裕志、千葉 勉

京都大学消化器内科

田畑泰彦 京都大学再生医学研究所

ラット50匹を用いて上記デキサメサノンマイクロカプセル (Dx-MC) を用いた8週の長期毒性実験を施行する。投与群は臨床投与予定量である Dx-MC 10mg/kg/day (含有デキサメサノン 0.1mg/kg/day) の10倍量の Dx-MC 100mg/kg/day (含有デキサメサノン 1mg/kg) と100倍量の Dx-MC 1000mg/kg/day (含有デキサメサノン 10mg/kg/day) 相当量を隔日経口投与した。また蒸留水投与群とデキサメサノンを含まないマイクロカプセル 1000mg/kg/day 投与群をコントロール群とした。1週間ごとに血中デキサメサノンの薬物代謝、血球数、生化学検査(TP, 血糖, GOT, GPT, γ -GTP, LDH, ALP, BUN, Cr, CRP), 電解質、尿を検査すると共に、脳下垂体、甲状腺、副腎などの内分泌腺臓器、全消化管、肝、胆、脾、生殖器を病理組織学的に検討する。

(倫理面への配慮)

長期毒性実験を委託した株式会社イナリサーチの動物実験に関する社内倫理規定に準じた。

C 研究結果

1) 一般状態

いずれの群の動物にも異常は認められなかった。

A 研究目的

高分子バイオマテリアルであるポリ-L-D 乳酸(PDLLA) マイクロカプセルを用いたデキサメサノン封入マイクロカプセルによる新しい炎症性腸疾患の治療法を開発する。本研究では、臨床応用の前段階としてラットを用いた慢性毒性実験を行い、本剤の安全性について研究する。

B 研究方法

1) デキサメサゾン封入ポリ-L-D 乳酸(PDLLA) マイクロカプセル (Dx-MC) の作成 直径4 μ のPDLLAマイクロスフェアを作成したのち、double emulsion 法にてデキサメサゾンマイクロカプセル内に封入した腸溶カプセルを作成する。

2) ラットを用いた長期毒性実験

2) 体重

投与4日目以降においてMC 1000mg/kg, Dx-MC 100mg/kg, 1000mg/kg 群において体重の増加の抑制傾向が認められた(図1)。

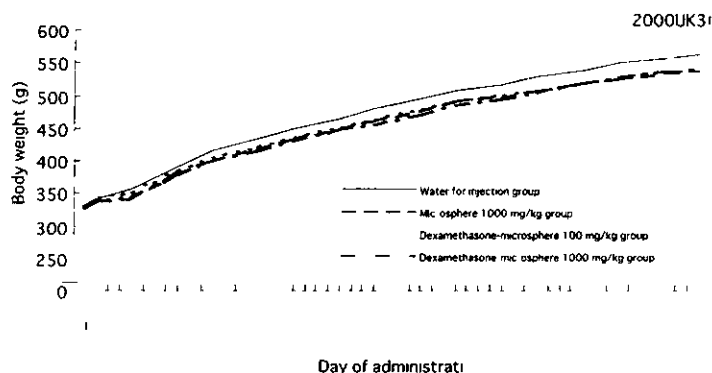


Fig 1 Mean body weight in male rats administered Dexamethasone microsphere ora

3) 尿検査では特記すべき異常を認めなかった。

4) 血液学的検査、血液生化学的検査 蒸留水投与群と比較して、MC の 1000mg/kg, Dx-MC 100, 1000mg/kg 投与群で中性脂肪の有意な低下が認められた。また Dx-MC 1000mg/kg 投与群で GPT 活性の有意な高値が認められたか、正常範囲内での変動であった(表1)。

Number of animals	Water for injection	Microsphere mg/kg		Dexamethasone mc. osphere mg/kg	
		100	1000	100	1000
CPK	U/L	761 ± 86	778 ± 97	794 ± 68	838 ± 9
GPT	U/L	289 ± 56	326 ± 30	330 ± 61	363 ± 50
AST	U/L	54 ± 9	287 ± 38	290 ± 53	31 ± 44
LDH	U/L	172 ± 18	156 ± 41	13 ± 24	185 ± 2
CPK	U/L	118 ± 1	109 ± 1	116 ± 16	119 ± 1
Ch	mg/dL	139 ± 7	114 ± 12	13 ± 9	129 ± 3
BUN	mg/dL	0.06 ± 0.02	0.07 ± 0.02	0.07 ± 0.01	0.07 ± 0.01
UA	mg/dL	181 ± 14	87 ± 15	1.4 ± 2.4	8.6 ± 1
URE	g/dL	0.48 ± 0.05	0.42 ± 0.05	0.48 ± 0.07	0.48 ± 0.08
HGB	g/dL	84 ± 12	87 ± 8	87 ± 8	84 ± 10
TB	mg/dL	829 ± 250	373 ± 163	493 ± 15.0	4.0 ± 12.5
PL	mg/dL	110 ± 19	87 ± 3	99 ± 9	37 ± 1
F	mg/dL	0.01 ± 0.40	6.35 ± 0.28	6.10 ± 0.39	6.22 ± 0.24
UA	mg/dL	10.15 ± 0.26	9.91 ± 0.77	9.9 ± 0.40	7.08 ± 1.21
FA	mg/dL	183.0 ± 0.6	143.0 ± 1.5	143 ± 1.2	14 ± 0.8
K	(mEq/L)	3.72 ± 0.1	3.65 ± 0.25	3.72 ± 0.23	3.6 ± 0.2
Cl	(mEq/L)	109.2 ± 1.7	105.7 ± 1.7	105.0 ± 5	96.1 ± 1.1
TP	g/dL	6.3 ± 0.22	6.27 ± 0.16	6.17 ± 0.6	6.15 ± 0.24
A/B	g/dL	2.41 ± 0.05	2.22 ± 0.11	2.1 ± 0.14	3.1 ± 0.09
A/G		0.61 ± 0.02	0.9 ± 0.03	0.1 ± 0.08	0.58 ± 0.05

Each value represent M ± SD
Significantly different from water for injection group P<0.05
** Significantly different from water for injection group P<0.01

5) 剖検、器官重量および病理組織学的検査において Dx-MC の影響は認められなかった

6) テキサメサノの血中濃度測定ではいずれの動物にも検出されなかった。

D 考察

近年、難病である潰瘍性大腸炎(UC)やクローン病(CD)などの炎症性腸疾患は増加の一途にある。その病因は不明であるものの、消化管粘膜免疫異常が病態に深く関わっていることが明らかにされ 治療に

おいてはステロイドなどの有効性が認められている。しかしながら、若年者に好発すること、またその多くは長期投与を余儀なくされる為、ステロイド全身に及ぼす副作用が臨床で大きな問題となることも多い。従って、薬剤の選択的効果に加え、副作用を抑制することは臨床で極めて重要であり、新たな製剤・投与法の開発が強く望まれている。以上を背景にわれわれは高分子ハイオマテリアルの一種であるポリ-L-D 乳酸(PDLLA)マイクロカプセルを用いた免疫調節剤封入マイクロカプセルの作成を試み、経口投与による粘膜免疫の選択的制御の有用性をマウス腸炎モデルを用いてその有用性を報告した。本研究では、更に臨床応用を目的として、ラットを用いた慢性毒性実験を行い、本剤の安全性について確認してきた。今後、臨床応用に向け計画中である。

E 結論

1) 体重増加の抑制および血清中性脂肪の軽度低下が見られたか、Microsphere 自体による影響と考えられた。テキサメサノマイクロカプセル(Dx-MC)の無毒性量は 1000mg/kg/day を超える量と判断された。Dexamethasone の血中への移行は認められなかった。

2) Dx-MC の臨床投与量の長期投与は安全と考えられた。

F 健康危険情報

なし

G 研究発表

1 論文発表

1 Watanabe N, Ikuta K, Okazaki K, Nakase H, Tabata Y, Matsuura M, Tamaki H, Kawanami C, Honjo T, Chiba T Elimination of local macrophages in intestine prevents chronic colitis in interleukin-10-deficient mice Dig Dis Sci 48 408-14, 2003

2 Nakase H, Okazaki K, Tabata Y, Chiba T Biodegradable microspheres targeting mucosal immune-regulating cells new approach for

treatment of inflammatory bowel disease J
Gastroenterol 15 59-62, 2003

3 Nishi T, Okazaki K, Kawasaki K, Fukui T, Tamaki
H, Matsuura M, Asada M, Watanabe T, Uchida K,
Watanabe N, Nakase H, Ohana M, Hiai H, Chiba T
Involvement of myeloid dendritic cells in the
development of gastric secondary lymphoid
follicles in Helicobacter pylori-infected
neonatally thymectomized BALB/c mice Infect
Immun 71 2153-62, 2003

4 岡崎和一 免疫異常からみたクローン病の病因
病態 —クローン病における腸粘膜リンパ球の役
割— G I Research 11 19-25, 2003

5 岡崎和一 トラノグデリハリシステムと粘膜
ワクチンの進歩 遺伝子医学別冊 生物医学研
究 先進医療のための最先端テクノロジー トラノグ
デリシステムDDS技術の新たな展開とその活用法 マ
ガジナ 98-103, 2003

2 学会発表

1 Matsuura M, Okazaki K, Tabata Y, Ohana M,
Uchida K, Chiba T Therapeutic Effects of Basic
Fibroblast Growth Factor in Dextran Sulfate
Sodium-Induced Murine Colitis DDW2003
(Orlando) 2003 5 17~22

2 Kawasaki K, Okazaki K Tamaki H, Matsuura M,
Chiba T Overexpression of Thioredoxin-1 in
Transgenic Mice Prevents Helicobacter felis
Induced Gastritis DDW2003 (Orlando) 2003 5 17
~22

3 河南知晴、八隈秀二郎、岡崎和一 当院で経験
した原発性硬化性胆管炎症例における大腸・膵疾
患の合併 第45回日本消化器病学会 2003 10 15
~18

4 松浦 稔、千葉 勉、岡崎和一 basic FGF に
よる粘膜再生を治療戦略とした炎症性腸疾患の治
療法の基礎的検討 (消化器病学会・消化器吸収学
会合同 シンポジウム—炎症性腸疾患治療の新しい
展開—) 第45回日本消化器病学会 2003 10 15
~18

H 知的所有権の出願・登録状況 (予定を含む)

- 1 特許取得
番号 2000-143538
- 2 実用新案登録
なし
- 3 その他
特になし

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

執筆者氏名	題名	雑誌名(書名) 巻頁 西暦年号
Totsuka T Kanai T Iiyama R Uraushihara K Yamazaki M Okamoto R Hibi T Tezuka K, Azuma M, Akiba H, Yagita H Okumura K <u>Watanabe M</u>	Ameliorating effect of anti-inducible co-stimulator monoclonal antibody in a murine model of chronic colitis	Gastroenterology 124 410-421 2003
<u>Watanabe M</u> Yamazaki M Kanai T	Mucosal T Cells as a target for treatment of IBD	J Gastroenterol 38 48-50 2003
Tsuchiya K Kawano Y Kojima T Nagata K Takao T Okada M Shinohara H Maki K Toyama-Sorimachi N Miyasaka N <u>Watanabe M</u> Karasuyama H	Molecular cloning and characterization of TPP36 and its isoform TPP32, novel substrates of Abl tyrosine kinase	FEBS Lett 537 203-209 2003
Totsuka T Kanai T Uraushihara K Iiyama R Yamazaki M Akiba H Yagita H Okumura K <u>Watanabe M</u>	Therapeutic effect of anti-OX40L and anti-TNF- α MAbs in a murine model of chronic colitis	Am J Physiol 284 G595-G603 2003
Iiyama R Kanai T Uraushihara K Totsuka T Nakamura T Miyata T Yagita H Tezuka K <u>Watanabe M</u>	The role of Inducible Co-stimulator (ICOS)/B7 related protein-1 (B7RP-1) interaction in the germinal center formation in Peyer's patches	Immunol Lett 88 63-70 2003
Ishikura T Kanai T Uraushihara K Iiyama R Makita S Totsuka T Yamazaki M Sawada T Nakamura T Miyata T, Kitahora T Hibi T Hoshino T, <u>Watanabe M</u>	Interleukin-18 overproduction exacerbates the development of colitis with markedly infiltrated macrophages in interleukin-18 transgenic mice	J Gastroenterol Hepatol 18 960-969 2003
<u>Watanabe M</u> Yamazaki M Okamoto R Ohoka S Araki A Nakamura T Kanai T	Therapeutic approaches to chronic intestinal inflammation by specific targeting of mucosal IL-7/IL-7R signal pathway	Curr Drug Targets Inflamm Allergy 2 119-123 2003
Kanai T Uraushihara K Totsuka T Okazawa A Hibi T Oshima S Miyata T Nakamura T <u>Watanabe M</u>	Macrophage-derived IL-18 targeting for the treatment of Crohn's disease	Curr Drug Targets Inflamm Allergy 2 131-136 2003
Okamoto R <u>Watanabe M</u>	Prospects for regeneration of gastrointestinal epithelia using bone-marrow cells	Trends Mol Med 9 286-290 2003
Uraushihara K Kanai T Ko K Totsuka T Makita S Iiyama R Nakamura T <u>Watanabe M</u>	Regulation of murine inflammatory bowel disease by CD25+ and CD25-CD4+ glucocorticoid-induced TNF receptor family-related gene+ regulatory T cells	J Immunol 171 708-716 2003
Ezaki T, <u>Watanabe M</u> Inoue N Kanai T, Ogata H Iwao Y Ishii H Hibi T	A specific genetic alteration on chromosome 6 in ulcerative colitis-associated colorectal cancers	Cancer Res 63 3747-3749 2003
Iiyama R Kanai T Uraushihara K Ishikura T Makita S Totsuka T Yamazaki M, Nakamura T Miyata T Yoshida H, Takeuchi O Hoshino K Takeda K Ishikawa H Akira S <u>Watanabe M</u>	Normal development of the gut-associated lymphoid tissue except Peyer's patch in MyD88-deficient mice	Scand J Immunol 58 620-627 2003
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 <u>Watanabe M</u>	Mucosal T cells expressing high levels of IL-7 receptor are potential targets for treatment of chronic colitis	J Immunol 171 1556-1563 2003
Dan N Kanai T Totsuka T Iiyama R Yamazaki M Sawada T Miyata T Yagita H Okumura K <u>Watanabe M</u>	Ameliorating effect of anti-Fas ligand Mab on wasting disease in a murine model of chronic colitis	Am J Physiol 285 G754-G760 2003

Makita S Kanai T, Matsumoto S Iiyama R, Uraushihara K Totsuka T Yamazaki M Nakamura T Ishikawa H <u>Watanabe M</u>	The role of cryptopatch-derived intraepithelial lymphocytes in the development of chronic ileocolitis	Scand J Immunol 58 428-435 2003
Takagi H, Kanai T Okazawa A, Kishi Y Sato T Takaishi H Inoue N Ogata H, Iwao Y Hoshino K Takeda K Akira S <u>Watanabe M</u> Ishii H, Hibi T	Contrasting action of IL-12 and IL-18 in the development of dextran sodium sulphate colitis in mice	Scand J Gastroenterol 38 837-844 2003
Kanai T Totsuka T, Uraushihara K Makita S Nakamura T, Koganei K Fukushima T Akiba H, Yagita H Okumura K Machida U Iwai H Azuma M Chen L <u>Watanabe M</u>	Blockade of B7-H1 suppresses the development of chronic intestinal inflammation	J Immunol 171 4156-4163 2003
Okamoto R <u>Watanabe M</u>	Molecular and clinical basis for the regeneration of human gastrointestinal epithelia	J Gastroenterol 39 1-6 2004
Sato T Kanai T <u>Watanabe M</u> Sakuraba A Okamoto S Nakai T Okazawa A Inoue N, Totsuka T Yamazaki M Kroczeck RA Fukushima T Ishii H Hibi T	Hyperexpression of inducible costimulator and its contribution on lamina propria T cells in inflammatory bowel disease	Gastroenterology 126 829-839 2004
Ishii K, Kanai T Totsuka T, Uraushihara K Ishikura T Yamazaki M, Okamoto R Araki A Miyata T Tezuka K Nakamura T <u>Watanabe M</u>	Hyperexpression of inducible costimulator (ICOS) on lamina propria mononuclear cells in rat dextran sulfate sodium (DSS) colitis	J Gastroenterol Hepatol 19 174-181, 2004
Kanai T Kawamura T Uraushihara K Dohi T Totsuka T, Iiyama R Taneda C Yamazaki M Higuchi T, Aiba Y Okumura K Tsubata T <u>Watanabe M</u>	Ectopic CD40 ligand expression on B cell triggers intestinal inflammation	J Immunol (in press)
Oshima S Nakamura T Namiki S Okada E Tsuchiya K Okamoto R Yamazaki M Yokota T Kanai T <u>Watanabe M</u>	IRF-1 and IRF-2 distinctively up-regulate gene expression and production of IL-7 in human intestinal epithelial cells	Mol Cell Biol (in press)
Ezaki T Watanabe M Kanai T Ogata H Iwao Y Ishii H <u>Hibi T</u>	A specific genetic alteration on chromosome 6 in ulcerative colitis-associated colorectal cancers	Cancer Research 63 3747-3749 2003
Takagi H Kanai T, Okazawa A Kishi Y Takaishi H Inoue N Ogata H Iwao Y, Hoshino K Takeda K Akira S Watanabe M Ishii H, <u>Hibi T</u>	Contrasting action of IL-12 and IL-18 in the development of dextran sodium sulphate colitis in mice	Scand J Gastroenterol 38 837-844 2003
<u>Hibi T</u> Naganuma M Kitahara T Kinjyo F Shimoyama T	Low-dose azathioprine is effective and safe for maintenance of remission in patients with ulcerative colitis	J Gastroenterol 38 740-746 2003
<u>Hibi T</u> Inoue N Ogata H Naganuma M	Introduction and overview recent advances in the immunotherapy of inflammatory bowel disease	J Gastroenterol 38 36-42 2003
Ogata H <u>Hibi T</u>	Cytokine and anti-cytokine therapies for inflammatory bowel disease	Current Pharmaceutical Design 9 1107-1113 2003
Sato T Kanai T Watanabe M, Sakuraba A, Okamoto S Nakai T Okazawa A Inoue N Totsuka T Yamazaki M Kroczeck RA Fukushima T, Ishii H <u>Hibi T</u>	Hyperexpression of inducible costimulator and its contribution on lamina propria T cells in inflammatory bowel disease	Gastroenterology 126 829-839 2004
矢島知治 日比紀文	薬の知識 - インフリキシマブ(レミケート)のクローン病における有用性と問題点 -	臨床消化器内科 18 617-619 2003
日比紀文 高石官均	腸疾患とプロバイオティクス	アレルギー 免疫 10 478-482 2003

船越信介 長沼 誠 日比紀文	潰瘍性大腸炎の病態と治療	medicina 40 1531-153, 2003
諸星雄一 日比紀文	炎症性腸疾患の病因解明と治療	現代医療35 2573-2580 2003
日比紀文 高石官均	炎症性腸疾患とプロバイオティクス	医学のあゆみ 207 885-888 2003
井上 詠 日比紀文	Crohn病の病態と原因解明の可能性	医学のあゆみ 207 969-972 2003
日比紀文 芳沢茂雄	抗TNF- α 抗体 Crohn病 関節リウマチ	最新医学 58 2843-2849 2003
Nagasako T Sugiyama T Mizushima T Miura Y Kato M <u>Asaka M</u>	Upregulated Smad5 mediates apoptosis of gastric epithelial cells induced by Helicobacter pylori infection	J Biol Chem 278 4821-4825 2003
Sato F Saito N Konishi K Shoji E Kato M Takeda H Sugiyama T <u>Asaka M</u>	Ultrastructural observation of Helicobacter pylori in glucose-supplemented culture media	J Med Microbiol 52 675-679 2003
Saito N Konishi K Sato F Kato M Takeda H Sugiyama T <u>Asaka M</u>	Plural Transformation-Processes from Spiral to Coccoid Helicobacter pylori and its Viability	J Infect 46 49-55 2003
<u>Asaka M</u> Kato M Sugiyama T Satoh K Kuwayama H Fukuda Y Fujioka T Takemoto T Kamura K Shimoyama T Shimizu K Kobayashi S	Follow-up survey of a large-scale multicenter double-blind study of triple therapy with lansoprazole amoxicillin and clarithromycin for eradication of Helicobacter pylori in Japanese peptic ulcer patients	J Gastroenterol 38 339-347 2003
Sugiyama T <u>Asaka M</u>	Eradication of Helicobacter pylori infection in patients with intractable gastric ulcer	Aliment Pharmacol Ther 18 544-545 2003
Ishikawa T Chen J Wang J Okada F Sugiyama T Kobayashi T Shindo M Higashino F Katoh H <u>Asaka M</u> , Kondo T Hosokawa M Kobayashi M	Adrenomedullin antagonist suppresses in vivo growth of human pancreatic cancer cells in SCID mice by suppressing angiogenesis	Oncogene 22 1238-1242 2003
Ohnishi S Ohnami S Laub F Aoki K Suzuki K Kanai Y Haga K <u>Asaka M</u> Ramirez F Yoshida T	Downregulation and growth inhibitory effect of epithelial-type Kruppel-like transcription factor KLF4 but not KLF5 in bladder cancer	Biochem Biophys Res Commun 308 251-256 2003
大川原辰也 加藤元嗣 浅香正博	欧米におけるColitic Cancer診療の現状	Modern Physician 23 103-105 2003
浅香正博	H pylori感染症の本邦疫学統計	日本臨床 61 19-24 2003
浅香正博	Helicobacter pylori研究の新しい展開	BIO Clinica 18 296-297 2003
浅香正博	ヘリコバクター ピロリ診断除菌実践マニュアル	文光堂 2003年
浅香正博	消化器疾患 H pylori感染の診断と治療のガイドライン	からだの科学増刊 EBM診療ガイドライン解説集 192-197 2003年7月
浅香正博	胃 十二指腸潰瘍	下条文武 斉藤 康編 ダイナミックメディン 14-57-61 西村書店 2003年7月
浅香正博	胃潰瘍 十二指腸潰瘍, 吻合部潰瘍	山口 徹 北原光夫編 今日の治療指針2004 医学書院 2004年

浅香正博 加藤元嗣	Helicobacter pyloriによる胃 十二指腸病変	林 紀夫 日比紀文 坪内博仁 編標準消化器病学 医学書院 2004年
Tahara Y, Ido A Yamamoto S Miyata Y, Uto H, Hori T, Hayashi K Tsubouchi H	Hepatocyte growth factor facilitates colonic mucosal repair in experimental ulcerative colitis in rats	J Pharmacol Exp Ther 307 146-151 2003
井戸章雄, 森内昭博 蓮池 悟 宇都浩文, 坪内博仁	肝疾患の分子生物学-治療への応用-HGFを用いた肝再生療法	最新医学 58 2023-2029, 2003
井戸章雄, 田原良博 山本章二郎 沼田政嗣 宮田義史, 坪内博仁	炎症性腸疾患に対するHGFを用いた新しい治療法の開発	臨床消化器内科 18 797-802 2003
Kato J, Sato Y, Inui N Nakano Y Takimoto R, Takada K, Kobune M Kuroiwa G Miyake S Kohgo Y Nitsui Y	Ethanol induces transforming growth factor- α expression in hepatocytes, leading to stimulation of collagen synthesis by hepatic stellate cells	Alcohol Clin Exp Res 27 58S-63S 2003
Nagamine M Okumura T Tanno S Sawamukai M Motomura W, Takahashi N, Kohgo Y	PPAR gamma ligand-induced apoptosis through ap53-dependent mechanism in human gastric cancer cells	Cancer Sci 94 338-343 2003
Mirza ZK Das KK Slate J, Mapitigama RN Amenta PS Griffel LH, Ramsundar L Watari J Yokota K, Tanabe H, Sato T Kohgo Y, Das KM	Gastric intestinal metaplasia as detected by a monoclonal antibody is highly associated with gastric adenocarcinoma	Gut 52 807-812 2003
Watari J Saitoh Y Fujiya M Shibata N Tanabe H Inaba Y, Okamoto K Maemoto A Ohta T Yasuda A Ayabe T Ashida T Yokota K Obara T, Kohgo Y	Regulation of syndeca-1 expression in defferentiated type early gastric cancer and background mucosa with gastric cellular phenotype	J Gastroenterol 39 104-112 2004
Motomura W Takahashi N Nagamine M Sawamukai M Tanno S Kohgo Y Okumura T	Growth arrest by troglitazone is mediated by p27Kip1 accumulation which results from dual inhibition of proteasome activity and Skp2 expression in human hepatocellular carcinoma cells	Int J cancer 108 41-46 2004
高後 裕 藤谷幹浩	潰瘍性大腸炎	看護のための最新医学講座 第31巻 医学と分子生物学 203-208 中山書店 2003年4月
高後 裕	Crohn病診療のコノ	消化器疾患二頁の秘訣 106-107 金原出版 2003年4月
藤谷幹浩 高後 裕	大腸がんにおけるハリウム診断	日本臨床 61 173-179 2003
綾部時芳, 高後 裕	免疫異常からみたクローン病の病因 病態-腸上皮細胞の生体防御機構からみた役割	G I Research 11 483-488 2003
蘆田知史 綾部時芳 高後 裕	消化管と免疫	Annual Review 消化器 2004 67-69 中外医学社 2003年12月
蘆田知史 高後 裕	若いのに痔	ノミュレーション内科 下部消化管疾患を探る 67-73 永井書店 2004年2月
Watanabe N Ikuta K, Okazaki K Nakase H Tabata Y Matsuura M Tamaki H Kawanami C Honjo T Chiba T	Elimination of local macrophages in intestine prevents chronic colitis in interleukin-10-deficient mice	Dig Dis Sc 48 408-14 2003
Nakase H Okazaki K, Tabata Y Chiba T	Biodegradable microspheres targeting mucosal immune-regulating cells new approach for treatment of inflammatory bowel disease	J Gastroenterol 15 59-62 2003
Nishi T Okazaki K, Kawasaki K Fukui T Tamaki H Matsuura M Asada M Watanabe T Uchida K Watanabe N Nakase H Ohana M Hiai H Chiba T	Involvement of myeloid dendritic cells in the development of gastric secondary lymphoid follicles in Helicobacter pylori-infected neonatally thymectomized BALB/c mice	Infect Immun 71 2153-62 2003