

IV. 分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

総合研究報告書

「特定疾患対策研究の企画又は評価に関する研究」

「免疫疾患調査研究」班に関する検討

研究要旨

特定疾患研究事業は、難治性で患者医療負担の大きい原因不明の疾患について、患者の医療費負担を公費により軽減するとともに、当該疾患の原因の究明と診断・治療法の開発を図るものである。対象疾患の内容、研究組織や研究内容の在り方は逐次評価されるが、実際には各分野の専門性、評価期間や評価方法の制約のため、評価の不確実性が問題となっており、本評価班では事業全体および各個の研究班の実績評価を行う目的で、各分野の総括・分担研究報告書および現行の難病の診断・治療指針の策定状況に基づいた研究内容の評価を行った。今回は、3年間に行ってきた事業内容に対する評価について総括した。報告者らは免疫疾患調査研究領域のうちの難治性血管炎、ベーチェット病、皮膚・結合組織性皮膚疾患調査研究領域のうちの強皮症、混合性結合組織病、稀少難治性皮膚疾患、神経皮膚症候群を担当し、採点表を用いた評価および記述的評価を試みた。各分野の疾患はいずれも稀少性が高く、そのために治療方法の未確立なものも多い。これらの問題を解決すべく、疾患概念、診断基準の提示、現状における治療指針策定が積極的になされておりその成果が評価できた。また当該期間に診断・治療および基礎研究領域で業績や貢献がある一方、それぞれに未解決の問題を有しており、研究継続の意義を有すると考えられた。これらも踏まえ今後普遍性・客観性の高い評価システムと評価体制が樹立されていく必要がある。

A. 研究目的

原因不明で治療方法の確立していない難病等は、長期にわたる療養を要し、高額な医療費が必要となる。特定疾患研究事業は、そうした疾患の原因の究明、治療方法の開発等を目的とし、また患者の保険診療の自己負担分を公費により軽減することで、医療の確立・普及を図るべく創設され実施されてきた。しかしながら、長年の本事業の継続の間に内外の医療は長足の進歩を遂げ、予後や QOL が大幅に改善した疾患がある一方で、根本的な治療法が確立していない難治性疾患も多く存在する。調査研究班の研究事業の在り方の現状に関する妥当性の評価は医学的見地のみならず、福祉、医療財政等の側面からも重要であると考えられる。

評価班ではそのためのシステムづくりを抜本的に行うことを目的とし、特に本年度は分担者が各々の専門関連領域を中心に現状に関する評価を行うこととなった。報告者らは免疫疾患および皮膚疾患領域のうち、難治性血管炎、ベー

チェット病、強皮症、混合性結合組織病、稀少難治性皮膚疾患、神経皮膚症候群を担当した

B. 研究方法

評価は主に厚生労働省の評価指針、および厚生労働省健康局史疾病対策課の平成14年2月策定「特定疾患対策研究事業の中間及び事後評価の実施方法に関する指針（案）」を評価事項の参考とし、評価対象試料は「難病の診断と治療指針」改訂版（疾病対策研究会編、六法出版社）、および平成13-15年の各分野の研究実績報告書と関連発行物（診療マニュアル等）とした。まず臨床研究の妥当性と診療へのフィードバックの評価のため、(1) 疾患の定義、(2) 診断基準の策定、(3) 正確な診断方法、(4) 発症率、有病率の把握、(5) 病態の解明の現状、(6) 治療方針ガイドラインの策定と記載状況について評価し、また研究の科学的・社会的メリットと研究報告からみた研究の妥当性につき、記述的評価を行い、研究班への提言に資することとした。

C. 研究結果

年度毎に班会議が開催され、報告者を含む班員による討議が行われた。この際提起された方向性に基づき、報告者は免疫疾患関連分野として下記につき評価を行った。

1. 難治性血管炎について

A. 診断と治療指針の確立状況、妥当性

(1) 対象疾患には結節性動脈周囲炎、大動脈炎症候群、バージャー病、ウェゲナー肉芽腫症、アレルギー性肉芽腫性血管炎、側頭動脈炎、悪性関節リウマチが記載に含まれ、結節性動脈周囲炎、大動脈炎症候群、バージャー病、ウェゲナー肉芽腫症、悪性関節リウマチは公費補助対象である。この中で悪性関節リウマチ(MRA)については、Rheumatoid vasculitis との概念の異同も含め取り扱いの検討が行われたが、症例検討の結果両者はほぼ一致する病型であると考えられた。他の各疾患では疾患の定義に問題を認めない。(2) 診断基準、(3) 診断方法に関しては各疾患とも策定されており国際的なコンセンサスと比較しても実地的である。MRA では rheumatoid vasculitis と比較して組織所見が必須でない点が異なっており、日常臨床では有用な基準であるが今後の疾患の取り扱いについてはさらなる臨床検討を要すると考えられた。(4) 発症率、有病率は 1993-1998 年の数値で有用である。(5) 病態の解明については多くの膠原病と同様不明の点が多いが、ANCA 関連血管炎患者において予後不良群と予後良好群で末梢血遺伝子発現に差を認めたことや、抗内皮細胞抗体の対応抗原の検索で新たな自己抗原が同定されたこと、また、血管炎モデルマウスを用いた疾患感受性遺伝子の同定が進んでいることなど、病態解明に向けた進歩が著しい。

(6) 治療方針については比較的詳細なプロトコールの記載がなされ、さらに 2002 年には研究班による難治性血管炎の診療マニュアルが発行されており参考になる。ただし免疫抑制剤の使用法については副作用低減の観点から

Cyclophosphamide 使用量を年齢や腎機能に応じて減量することが盛り込まれ、ST 合剤の予防投与など感染予防策も具体的に見直された。また、重症例には早期より血漿交換を施行することが方針として加えられた。また、大型血管炎では Burger 病に対する HGF 遺伝子治療のオープントライアルを終了した。今後二重盲検へと移行予定である。また、難治性虚血肢・心に対する自己骨髄細胞移植による血管再生治療に関しても、更に症例を蓄積して良好な結果を得ている。

B. 研究の科学的、社会的メリット

難治性血管炎に含まれる各疾患は、現在も原因に未解明の部分の多い慢性再発性疾患であり、しばしば患者の QOL や生命予後を大きく障害し、かつ比較的稀少性がある。このため班体制で研究を継続するメリットは現在も存在すると思われる。

難治性血管炎研究班の研究報告内容は、ANCA 関連血管炎を含む中小型血管炎を対象とした各種自己抗体やウイルス性因子の解析を含む研究、候補遺伝子アプローチによるゲノム遺伝子解析、動物モデル、大型血管炎における診断・評価手法に関連した研究および遺伝子治療に関する研究、および血管炎全般に関連し感染症対策に関連する研究、各種の調査研究を含み、EBM 確立のための RCT 実施や血管病理等の分科会報告も収載されている。EBM の樹立を既存の治療の改良や新しい治療法の検討を含めた班構成が指向されている。班員構成は基礎領域および臨床領域の研究者を含むが、人数バランスも他の研究班と比較し大きな偏りはない。研究業績も high-class journal への掲載論文等、優れた報告を含んだ内容である。

特に今年度の報告では、中小型血管炎の標準的治療法および活動性評価基準の確立を目指した体制が整ってきたことが特筆される。また、難治性血管炎では重要な予後規定因子である感染症に関する研究もなされ、cyclophosphamide 投与量や投与法の調整、ST 合剤や INH の予防投与の有用性に関するデータも報告された。今後の多施設共同前向き臨床検討により、病型や重傷度に応じた治療法が確立され、日和見感染の予防が適切に行われるようになることが期待さ

れ、社会的にも大きな利益をもたらすことが期待される。

2. ベーチェット病について

A. 診断と治療指針の確立状況、妥当性

(1) 疾患の定義、(2) 診断基準の策定、(3) 正確な診断方法、(4) 発症率、有病率の把握については、現在の記載で普遍性があり正しい。ただし(5) 病態の解明については本疾患も多くの膠原病と同様未解明の点が多い。

(6) 治療方針については記載されている事項は妥当である。また、シクロスポリン感受性に関する遺伝子発現の検討や、ステロイド剤の眼内投与など、治療の進歩に結びつく研究報告がなされた。一方、特殊型ベーチェットや難治例における治療法に関しては、症例も少なく治療法が確立していないため、より具体的な治療指針の作成が重要と考えられた。

B. 報告書に基づく研究の科学的、社会的メリットの評価

本疾患は現在も原因に未解明の部分の多い慢性再発性疾患であり、しばしば患者の QOL を大きく障害し、研究を継続するメリットは現在も存在する。

班員は基礎領域および臨床領域の研究者を含み、全体の人数バランスも他の研究班と比較し大きな偏りはないと思われるが、特殊病態の評価に関しては神経内科領域からの参加が望まれる。

今回の報告において、ベーチェット病診断改定基準をもとに全国的な疫学調査を行い、患者の予後・QOL 調査の分析を行っていることは意義深いと考えられる。病態究明に関しては、口腔内細菌に関連して出現する HSP が T 細胞を刺激することが示された。また、HLA-B51 と関連してベーチェット病の発症、伝播を探る研究もなされている。治療に関しては、低用量ステロイド併用の眼発作抑制作用が示され、ステロイドの眼内投与の有効性も示された。また、シクロスポリン感受性に関与する遺伝子多型に関す

る検討も行われ、将来的に治療薬の選択に役立つことが期待される。

臨床的ニーズの点からみた場合、眼病変の難治例、あるいは内科領域では血管型、腸管型、中枢神経型などの特殊型の重症例に対する診断的・治療的アプローチが臨床の場においてもっとも難渋するが、こうした症例は実際に QOL を強く障害される患者の大きな部分を占めており、治療法の確立が望まれる。

研究業績リストは high-class journal への掲載論文等、優れた報告を含む。病因・病態研究においてはゲノムワイドアプローチによる疾患感受性因子の検索は候補遺伝子領域の絞り込みが進む等、今後の進展が期待される。

3. 強皮症について

A. 診断と治療指針の確立状況、妥当性

(1) 疾患の定義は、現在においても正しい。(2) 診断基準に関しては米国リウマチ学会の基準と 1992 年の厚生省診断基準案を併記しており、相互の位置づけは記載されていないが実用的である。ほか重症度の分類は個人調査票にも収載されるようになったため、普及と Cohort 研究への活用等が期待できる。(3) 診断方法については診断基準、および併記の診断指針は現在も妥当である。(4) 発症率、有病率は 1993 年の数値であるが有用である。(5) 病態の解明については多くの膠原病と同様不明の点が多い。(6) 治療方針については、現状の記載では特に免疫療法の選択肢について満足できるガイドラインにはなっていない。ただし D-ペニシラミンの位置づけが近年大きく変わっており、ステロイドの標準的使用法も専門医により見解が異なる実状による。他に有用かつ普遍性のある選択肢が提示されていない現状では制約も多いが、D-ペニシラミンやステロイド、その他の薬剤のエビデエンスの現況がもう少し記載されてもよいと思われる。現在研究班で治療指針の策定が進められており、改訂時に反映されることが期待される。皮膚病変の局所療法、対症療法については比較的詳細で参考になる。

本年度報告書の時点では、重症症例の長期経

過を観察するために重傷度分類を作製し、多施設共同研究を開始した。臓器合併症である肺・心・消化管・腎・血管・筋・関節病変についても重傷度分類および治療指針案を作製した。これらは、治療法の確立のために非常に有用であると考えられる。

B. 研究の科学的、社会的メリット

強皮症は比較的希少な原因不明の疾患で、しばしば患者の QOL や生命予後を大きく障害するが、現在までエビデンスの確立された系統的治療が存在しない。さらに病態や予後について日本人が白人の場合と異なる点も指摘されており、本邦で班体制で研究を継続するメリットがあると思われる。

強皮症研究班の評価年度報告では、病因研究としてリンパ球、病変皮膚組織構成細胞、モデル動物の解析を、臨床研究としてびまん型の強皮症のデータベースの策定と長期的運用計画、臓器別重傷度指針の策定、治療指針の策定、および個別研究という班構成で、それぞれ報告を収載している。研究業績は high-class journal への掲載論文等、優れた報告を含む。班員は臨床、基礎領域研究者を含み、臨床系ではリハビリテーション領域の研究者も含む構成となっている。これらは研究班としてオーガナイズされた構成と思われる。

病態解明のための研究としては、患者由来メモリーB 細胞の慢性的な活性化とアポトーシスの亢進が認められ、強皮症治療の新たなターゲットとなりうることを示唆された。また、患者抹血における血管内皮前駆細胞の減少と成熟異常が認められ、強皮症における末梢血管病変との関連が示唆された。検査所見に関しては、抗プロトンビン抗体が高率に検出されるとの報告がなされ、病態との関連が注目されている。個別研究において症例報告的な内容も含まれるが、これらについては疾患の比較的希少度と知見の蓄積の意義も考慮すべきと思われる。また治療研究において近年内外で行われている末梢血幹細胞移植が報告書時点で採り上げられていないが、これについては別の研究班で自己免疫疾患に対する自家、同種造血幹細胞移植の安全

性及び有効性に関する研究が立ち上がっている。

全体としてはバランスのとれた班体制と思われる、とくに本邦でのデータベース策定や、現在策定中の新しい治療指針の検討委などの努力は評価できると思われる。また患者向けリーフレットの発行や改訂の努力も評価できる。基礎研究でも病因の解明に関しては動物モデルや細胞を用いた研究が報告および論文で示されている。

4. 混合性結合組織病 (MCTD) について

A. 診断と治療指針の確立状況、妥当性

(1) 疾患の定義は、現在においても正しい。Sharp による疾患概念の提唱当時から本疾患の独立性についての疑義があり、膠原病および類縁疾患中で MCTD に特異的な病理組織所見の記載がないことが一因である。しかし臨床的に本疾患の概念に合致する病態を慢性的に呈する患者があり、また MCTD における肺高血圧症の合併頻度の高さが認識されるようになった近年の動向からは、本疾患を定義しその病態を研究する意義は高いといえる。

(2) 診断基準の策定に関しては平成 8 年に基準が改定されて以後は変化がないが、付記の注意事項も実際的で診断基準は現在も妥当と考えられる。Sharp 自身も本邦の診断基準を高く評価している。(3) 正確な診断方法については、抗 RNP 抗体の検出が ELISA 法で主に行われるようになり、その扱いや複数の検査法の評価は診断基準にも言及されている。しかし MCTD と他の膠原病の鑑別の境界線は時にあいまいな場合が存在し、経過中に病態が移行する例もあること等も踏まえて運用される必要がある。また(4) 発症率、有病率の把握は比較的新しい統計が記載され、かつ実際的である。ただし(5) 病態の解明については多くの膠原病と同様不明の点が多い。

(6) 治療方針についての記載は明確なガイドラインの体裁ではないが、おおむね現在も共通である。また近年注目されている肺高血圧症に対する PGI₂ の有用性も言及されているが、近い将来膠原病性肺高血圧症に対しても同剤やほかの経口剤も保険適応になる可能性があり、その際は加筆が必要となろう。

B. 報告書に基づく研究の科学的、社会的メリットの評価

MCTD は比較的希少な原因不明の疾患で、当初は膠原病関連の病態の中でも比較的予後が良好な疾患とされていた。しかしその後肺高血圧症の合併の頻度が膠原病の中でも高いことが知られ、こうした例の予後は不良であることが知られ現在に至っている。よって QOL や生命予後を大きく障害される症例が存在し、かつ現在までエビデンスの確立された系統的治療が存在しないため、疾患の稀少性も考慮すると研究を継続するメリットがあると思われる。

評価年度報告では基礎研究は抗 U1RNP 抗体の機能解析と、疾患の遺伝子異常背景の研究に重点を置いた報告となっている。また、研究班として疾患の予後を研究するためすでに抗 U1RNP 抗体陽性無治療例のデータベースを構築・継続しており、さらに肺高血圧症研究のための新しいプロスペクティブ研究が発足している。班員人数は臨床、基礎領域研究者を含む構成となっている。

研究の方向が基礎・臨床両面で比較的特化されているがその方向性は妥当と思われ、とくにプロスペクティブ研究のためのデータベース策定の努力は評価できると思われる。U1RNP 抗体陽性者の 65%が MCTD であり、肺高血圧症を 10%以上に認めた。今後のフォローアップの結果が期待される。また近年膠原病合併肺高血圧症に対しても PGI2 等の臨床試験が行われてその有用性が示唆され、近い将来保険適応も期待されている。研究班では MCTD 合併肺高血圧症について平成 13 年に治療ガイドラインを発表しており、その評価が今後同班で実施されていくこととなる意義は大きいと思われる。今回の報告で、肺高血圧スクリーニングにおける心エコーの有用性が確認されている。

病態解明を目的とした基礎研究については、U1RNP 抗体産生機序の研究については、U1RNP 自体が炎症性サイトカインの産生を増加させるというアジュバント効果をもつ可能性が示された。また、U1RNP 遺伝子の SNP の検討では抗体陽性者に minor allele の頻度が高いことが示された。

5. 希少難治性皮膚疾患について

A. 診断と治療指針の確立状況、妥当性

天疱瘡、膿疱性乾癬、表皮水疱症、水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症が調査対象疾患である。前者 3 疾患については、(1) 疾患の定義、(2) 診断基準の策定、(3) 正確な診断方法、(4) 発症率、有病率の記載はともに妥当で詳しいが、水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症は難病の治療指針改訂後に研究対象疾患となったため記載されていない。(5) 病態の解明については天疱瘡における DSG-1、DSG-3 と自己抗体の関与に関する知見等は診療においても活用され意義が大きい、膿疱性乾癬等では未解明の部分が多い。(6) 治療方針については各疾患で重傷度分類が記載され、それに応じた治療指針が記載されており有用といえる。

B. 報告書に基づく研究の科学的、社会的メリットの評価

天疱瘡、表皮水疱症、膿疱性乾癬、および報告書年度から研究対象に加わった水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症の各疾患は、ともに比較的希少な疾患で現在も原因に未解明の部分が多い。さらに非常に重篤な経過をとりうる皮膚疾患であり、班体制で研究を継続するメリットは現在も存在すると思われる。

希少難治性皮膚疾患研究班の研究報告は、1) 天疱瘡については、自己抗原分子 DSG とこれに対する自己抗体の意義が確立されており、水疱形成の機序等の研究のためモデルマウスが作成され検討されている。また、本疾患の遺伝的背景を明らかにするためにマイクロサテライト多型の検討を開始した。2) 膿疱性乾癬については重症度分類と治療指針の評価がなされ、全国規模の QOL 調査が開始された。また、ゲノムワイド検索による原因遺伝子の検討も行われている。3) 表皮水疱症における VII 型コラーゲン遺伝子異常の解析と遺伝子治療のための基礎的解析が行われた。また、マウスを用いた HB-EGF 遺伝子導入も行われている。4) 水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症については、患者数推計のため

の一次調査を実施し、二次調査を開始した。また組織学的検討でコルネオデスモゾームの異常を確認した。

班員は臨床、基礎領域研究者を含む。疫学調査も順調にすすんでおり、研究業績は high-class journal への掲載論文等、優れた報告を含むが、当研究課題と関連の薄いものもみられる。

6. 神経皮膚症候群について

A. 診断と治療指針の確立状況、妥当性

神経線維腫症 I 型、II 型、および結節性硬化症が含まれるが、(1) 疾患の定義、(2) 診断基準の策定、(3) 正確な診断方法、(4) 発症率、有病率の記載は妥当である。(5) 病態の解明については神経線維腫症における NF1 と NF2、および結節性硬化症における TSC2 と TSC1 が責任遺伝子とその蛋白産物としてすでに同定・解析され大きく進展している。(6) 治療方針については各疾患の性質上原因療法は存在していないが、てんかん等に対する対症療法や外科的治療は進歩し記載されている。

B. 報告書に基づく研究の科学的、社会的メリットの評価

研究対象疾患は神経線維腫症 I 型、II 型、および結節性硬化症で、責任遺伝子と遺伝様式が明らかになっているが、病変形成の分子細胞生物学的機序等に未解明の問題も残る。診断は確立され遺伝子診断も可能となり、治療でも外科的治療や管理は大きく進歩したが、いずれの疾患でも病態の進行に対し有効な薬物療法はなく遺伝子治療も未だ困難である。

ともに常染色体性優性遺伝性疾患で、疫学的調査はすでに早くからなされている。班員は臨床、基礎領域研究者を含み、疾患の性質上臨床の研究者は皮膚科以外の種々の専門科にわたる。研究業績も high-class journal への掲載論文等、優れた報告を含んだ内容である。これらの研究は原因遺伝子産物の機能の解析とその制御の試みに関するものである。神経線維腫症の原因遺伝子産物である NF1 蛋白及び NF2 蛋白の細胞内

機能の解析を行い、NF1 は Ras-PI3K シグナルの制御によって細胞骨格、細胞運動をコントロールすることが示唆され、NF2 はその結合蛋白の移動や、各種遺伝子の転写調整に関わっていることを示した。また、IFN γ とアポトーシス誘導作用を持つ 2-methoxyestradiol との併用による神経線維腫細胞の増殖抑制が報告され、新しい治療に結びつく可能性を示唆する知見といえる。

D. 考察

特定疾患研究事業は、研究事業と難病患者救済の両方の側面を持って、本邦の医療保険制度の枠組みの中で機能してきたが、研究の進歩により疾患の全貌が明らかになり QOL も改善された疾患もある。今回報告者が担当した各領域の疾患については、神経皮膚症候群の 3 疾患については原因遺伝子が特定されているが、根治的治療法の臨床試行が可能になるにはまだ多くの研究が必要といえ、また他の疾患については診断基準が策定され治療方法もある程度確立されている反面、真の病因が不明であり難治例が少なからず存在するため、原因の究明と治療の開発・改良のための研究がさらに必要と思われる。疾患の稀少性を考慮すると、特定疾患研究事業の枠で研究を推進する意義は現時点でいずれでもあるものと思われる。

班員の規模等も他の班と比較して特に多いとはいえない。難治性血管炎では複数の疾患を同じ程度の班員数で検討しているが、対象とするいくつかの疾患間で病態や治療に相互に関連があるため、適切と思われる。これに対してベーチェット病、強皮症や MCTD 等は単一疾患の研究班であるが、前記したようにそれぞれの臨床的問題に対して班内部の研究グループ構成が特化されて問題解決にあたっている。研究の生産性も概して高いと思われる。また、班の構成に関しては、強皮症や混合性結合組織病が皮膚疾患に含まれるなど、必ずしも適切とはいえない点が指摘された。今後再編の機会があれば、その際に考慮されるべき問題と考えられた。

1-6 の各調査研究班の対象疾患群については、それぞれの研究班で疾患の病因の解明度、治療法の確立度に応じて未解決の課題があり、研究の力点も異なっている。これによる報告内

容や業績の多様性、各ジャンルに特有の専門性等をみると、簡易で客観性が高く、かつ普遍性のある評価法の設定は容易ではないと思われる。採点式の評価法も、基準が一部曖昧であったり評価が困難である項目が含まれており、改善の余地があることと、自己評価も併せて行う方法も考慮されるべきと思われる。今後も改良を加えながら特定疾患対策研究の評価に関する本研究が推進され、特定疾患対策研究の充実に繋がることが望まれる。

E. 結論

厚生労働科学研究費補助金・特定疾患研究事業において、事業の現状の問題を整理し、事業の現状を適正に評価するための評価体制の検討の一貫として、免疫疾患調査研究領域および皮膚・結合組織性皮膚疾患調査研究領域の6調査研究につき平成16年時点での研究と診断・治療指針策定の現況を中心に記述的評価を行った。これらとともに普遍性・客観性の高い評価システムと評価体制の樹立をしていく必要がある。

F. 健康危険情報

該当事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- Li, N., Nakamura, K., Jiang, Y., Tsurui, H., Matsuoka, S., Abe, M., Ohtsuji, M., Nishimura, H., Kato, K., Kawai, T., Atsumi, T., Koike, T., Shirai, T., Ueno, H., Hirose, S. Gain-of-function polymorphism in mouse and human Ltk: implications for the pathogenesis of lupus erythematosus. *Hum Mol Genet* 13:(2) 171-179.2004
- Yasuda, S., Atsumi, T., Ieko, M., Matsuura, E., Kobayashi, K., Inagaki, J., Kato, H., Tanaka, H., Yamakado, M., Akino, M., Saitou, H., Amasaki, Y., Jodo, S., Amengual, O., Koike, T. Nicked β 2-glycoprotein I: a marker of cerebral infarct and a novel role in the negative feedback pathway of extrinsic fibrinolysis. *Blood*. 103:10. 3766- 3772.2004
- Amengual, O., Atsumi, T., Koike, T. Antiprothrombin antibodies and the diagnosis of

antiphospholipid syndrome. *Clin Immunol* 112: 144-149.2004

- Bohgaki, M., Atsumi, T., Yamashita, Y., Yasuda, S., Sakai, Y., Furusaki, A., Bohgaki, T., Amengual, O., Amasaki, Y., Koike, T.: The p38 mitogen-activated protein kinase(MAPK) pathway mediates induction of the tissue factor gene in monocytes stimulated with human monoclonal anti- β 2Glycoprotein I antibodies. *Int Immunol* 16:11. 1633- 1641.2004
- Yasuda S, Atsumi T, Matsuura E, Kaihara K, Yamamoto D, Ichikawa K, Koike T. Significance of valine/leucine²⁴⁷ polymorphism of β 2-glycoprotein I in antiphospholipid syndrome: increased reactivity of anti- β 2-glycoprotein I autoantibodies to the valine²⁴⁷ β 2-glycoprotein I variant. *Arthritis Rheum* 52:1 212-218.2004.
- Higuchi, M., Ishizu, A., Ikeda, H., Hayase, H., Fugo, K., Tsuji, M., Abe, A., Sugaya, T., Suzuki, A., Takahashi, T., Koike, T., Yoshiki, T.: Functional alteration of peripheral CD25⁺CD4⁺ immunoregulatory T cells in a transgenic rat model of autoimmune diseases. *J autoimmunity* 20. 43-49.2003.
- Amengual O., Atsumi, T., Koike, T. : Specificities properties and clinical significance of antiprothrombin antibodies. *Arthritis Rheum*. 48:4.886-895. 2003.
- Sakai, Y., Atsumi, T., Itoh, T., Koike, T.: Uveitis, pancreatitis, haemophagocytosis, and abdominal masses. *lancet* 361. 834.2003.
- Oku, K., Atsumi, T., Furukawa, S., Horita, T., Sakai, Y., Jodo, S., Amasaki, Y., Ichikawa, K., Amengual O., Koike, T.: Cerebral imaging by magnetic resonance imaging and single photon emission computed tomography in systemic lupus erythematosus with central nervous system involvement. *Rheumatol*. 42/773-777.2003.
- Kobayashi, k., Kishi, M., Atsumi, T., Bertolaccini, L. M., Makino, H., Sakairi, N., Yamamoto, I., Yasuda, T., Khamashta, A. M., Hughes, R. V. G., Koike, T., Volckraaij, R. D., Matsuura, E. Circulating oxidized LDL forms complexes with β 2-glycoprotein I: implication as an atherogenic autoantigen. *J Liposome Res*. 44. 716-726.2003
- Ieko, M., Nakabayashi, T., Takeda, T., Naitoh, S., Atsumi, T., Koike, T.: The inhibition of protein C anticoagulant activity by anti- β 2-glycoprotein I (β 2GPI) antibodies isolated from patients with antiphospholipid syndrome by chromatography

- methods. *Mod Rheumatol.* 12:44-49.2002.
12. Matsuura, E., Kobayashi, K., Kasahara, J., Yasuda, T., Makino, H., Koike, T., Shoenfeld, Y.: anti- β 2-glycoprotein I antibodies and atherosclerosis. *Int. Rev. Immunol.* 21:51-66.2002.
 13. Yasuda, S., Tsustumi, A., Astumi, T., Bertolaccini, M.L., Ichikawa, K., Khamashta, M.A., Huges R. V., Koike, T.: Gene polymorphisms of tissue plasminogen activator and plasminogenactivator inhibitor-1 patients with antiphospholipid antibodies. *J. Rheumatol.* 29:6.1192-1197.2002.
 14. Amborozic, A., Avicin, T., Ichikawa, K., Kveder, T., Mastuur, E., Hojnik, M., Astumi, T., Rozman, B., Koike, T.: Anti- β 2-glycoprotein I antibodies in children with atopic dermatitis. *Int. Immunol.* 14:7.823-830.2002.
 15. Takeuchi, R., Atsumi, T., Ieko, M., Amasaki, Y., Ichikawa, K., Koike, T.: Suppressed intrinsic fibrinolytic activity by monoclonal anti-beta2 glycoprotein I antibodies : possible mechanism for thrombosis in patients with antiphospholipid syndrome. *Brit J hematol.* 119,781-788.2002.
2. 学会発表
1. Koike, T. : " Antiphospholipid Syndrome " 7th International Congress SLE and Related conditions , New York, U.S.A., May 9-13, 2004
 2. Koike, T. : " Antiphospholipid Syndrome, mechanism of thrombus and complication of reproductive system " 11th European Congress on Reproductive Immunology, Pilzen, Czech , June 30-July 3, 2004
 3. Koike, T. : " Antiphospholipid Syndrome " 11th Asia Pacific League Associations for Rheumatology Congress, Jeju, Korea , September 11- September 15, 2004
 4. Atsumi, T., Koike, T. : " Antiprothrombin-is it worth assaying? " 11th International Congress on Antiphospholipid Antibodies, Sydney, Australia, 12-19, November ,2004
 5. Koike, T. : " Pathogenesis of antiprothrombin antibody " 4th International Congress on Autoimmunity, Budapest, Hungary, 3-7, November ,2004
 6. Tatsuya Atsumi, Masahiro Ieko, Satoshi Jodo, Yoshiharu Amasaki, Takao Koike: Sensitivity of semiquantitative lupus anticoagulant test for the diagnosis of antiphospholipid syndrome, 19th Congress of The International Society on Thrombosis and Haemostasis, Birmingham, UK, July 12-18, 2003
 7. Shinsuke Yasuda, Guang W. Wong, Steven A Krilis, Richard L. Stevens: Activation of Urokinase-type Plasminogen Activator (uPA) by Human Tryptase Epsilon/PRSS22, American association of immunology, Denver, CO, May 6-10, 2003
 8. Guang W. Wong, Yi Yanf, Shinsuke Yasuda, Richard L Stevens, Lixin Li. Mouse Mast cells (MCs) Express the Tryptic-like Serine Protease Neuropsin/KLK8/Prss19, American association of immunology, Denver, CO, May 6-10, 2003
 9. Toshiyuki Bohgaki, Yoshiharu Amasaki, Miyuki Bohgaki, Akira Furusaki, Yoshie Sakai, Shin Furukawa, Jun Fukae, Kazuko Matsumura, Tatsuya Atsumi, Takao Koike. Hematopoietic stem cell transplantation for three patients with systemic sclerosis. The 5th Korea-Japan combined meeting of rheumatology (KJCMR), Seoul, Korea, May 22, 2003
 10. Koike, T. : " Anticardiolipin and anti- β 2-glycoprotein I antibodies: application in the clinic " 3rd International Congress on Autoimmunity, Geneva, Switzerland, February, 20~24, 2002.
 11. Koike, T. : " Antiphospholipid antibodies; in arterial thrombosis. " 1st Tuzing Antiphospholipid, Conference, Tuzing, Germany, April , 22~25, 2002.
 12. Koike, T. : " Antiphospholipid antibodies; recent progress and future prospect ". SLE Respons Criteria Meeting, Dusseldorf, Germany, May , 9~11, 2002.
 13. Koike, T. : " Anti-prothronbin antibodies; pathogenesis and specificity. " 6th Dresden symposium on Autoantibodies, Dresden, Germany, September , 4~7, 2002. Kameda H,
- H. 知的財産権の出願・登録状況(予定も含む)
特になし

研究要旨 難治性疾患克服研究の消化器系の研究班について、様々な角度から評価し、最終的に、わが国の指導的立場に立つ消化器病専門医3名の協力を得て客観的評価をおこなった。その結果今後難治性疾患の研究班については、

1. 対象疾患の患者数、重要性と、予算、班員数にアンバランスがあるため、研究班の妥当性、研究の方向性の再検討、それによる再編も必要であること、
2. 研究班の研究に重なりがあるため、複数の研究班の融合も必要であること、
3. さらに各研究班の評価にかなりの隔たりがあること、などが明らかとなった。以上、これら消化器病の研究班については、今後、班の再編、改変にむけての努力がいつそうなされる必要がある。

A. 研究目的

難治性疾患克服研究事業は、本来原因不明でその治療法が確立しておらず、かつ患者数が少ない疾患に対して、患者の経済的救済と同時に、その病因を解明して治療法の開発をおこない、それによって患者の予後やQOLの改善を目指し、さらに国の医療行政に貢献しようとするものである。その結果かなりの疾患において、その病因や病態が解明され、治療法も着実に進歩してきた。また一方、近年の環境因子の変化などによって、患者数が減少してきた疾患もあれば、逆に炎症性腸疾患のように、激増している疾患も見られる。このように疾患の重症度、難治性、患者数などが変化中、難治性疾患克服研究が対象とする疾患、およびその

重要性は大きく変わろうとしている。こうしたことから、本研究事業の各研究班の研究成果について、医学的のみならず、医療財政、医療福祉の観点からも広く客観的に評価し、そのことによってその研究班の今後の必要性を検討することは重要である。

本難治性疾患克服研究事業には現在45の対象疾患が含まれているが、その中でも消化器疾患はわが国では、肝炎ウィルスやヘリコバクタ・ピロリ感染の蔓延もあって、従来からきわめて多い患者数を有してきた。現在本難治性疾患克服研究事業には7つの消化器系の研究班が存在しているが、そのうち臨床調査研究班として、1. 難治性肝疾患、2. 門脈血行異常症、3. 肝内結石症、4. 難治性膵疾患、また

重点研究グループとして、1. 難治性腸疾患における腸管粘膜の修復に関する研究、2. 炎症性腸疾患の画期的治療法の開発に関する臨床研究、さらに3. 難治性自己免疫性肝疾患の画期的治療法の開発に関する臨床研究、が存在している。しかしながらこれらが対象とする疾患の中には、上記のように、すでに治療法が確立された疾患、激減あるいは激増している疾患などが見受けられるし、また各研究班どうしでその研究内容にかなりの重複が見られる疾患も存在している。

そこで本研究者は難治性疾患の中の消化器疾患に照準をあてて、これら研究班について、様々な角度から評価し、最終的に、わが国の指導的立場に立つ消化器病専門医3名の協力を得て客観的評価をおこなった。そしてその中で、1. 対象疾患の患者数、重要性を勘案した、研究班の予算、班員数の妥当性、2. 研究の方向性の再検討、さらにそれによる研究班再編の可能性、3. 研究班間の研究の重複を勘案した、複数の研究班の融合の必要性、などについて評価をおこない、今後の研究のあり方について考案した。

B. 研究方法

(1) 消化器病関連の7研究班について、まず実態を把握し、各研究班が担当する各疾患について、その妥当

性と同時に、研究班相互の関係についても検討する。

- (2) 難治性疾患の患者数の変化、さらに難治性の変化、世界的な研究の進展状況などについて検討し、それによる研究班の対応のあり方を調査する。
- (3) わが国の消化器病研究の指導的立場に立つ3名の専門医に協力を得て、各班の研究に対する客観的評価をおこなった。その際評価項目をI. 研究事業全体と関連した項目、II. 個々の研究課題についての項目、III. 研究発表、の3つに分けて、それぞれの項目をさらに細分化した。各評価者はそれぞれの項目について2点満点で採点し、3人の平均値を算出した。なおI-5, II-5については、項目がそれぞれ5個、4個あるため、合計10点、8点として算出した。

C. 研究結果

(1) 上記7班のうち、各疾患研究を担当するのは臨床調査研究班の4班と、重点研究グループの1班（難治性腸疾患）の5班であり、1. 難治性肝疾患グループが劇症肝炎、原発性胆汁性肝硬変（PBC）、自己免疫性肝炎（AIH）を、2. 門脈血行異常症グループが特発性門脈圧亢進症（IPH）、肝外門脈閉塞症、

Budd-Chiari 症候群を、3. 肝内結石症グループが肝内結石症、肝内胆管障害（原発性硬化性胆管炎、PSC）を、4. 難治性膵疾患グループが膵のう胞繊維症、重症急性膵炎、慢性膵炎を、5. 難治性腸疾患グループがクローン病と潰瘍性大腸炎を担当している。

- (2) 一方これらの研究班の人員をみると、分担研究者、研究協力者について、それぞれ1. 難治性肝疾患が5,20名、2. 門脈血行異常症グループが7,6名、3. 肝内結石症グループが5,10名、4. 難治性膵疾患グループが10,28名、5. 難治性腸疾患グループが21,50名であった。
- (3) 上記のうち、難治性肝疾患グループが担当する疾患については、その病因はいずれも十分解明されておらず、今後も研究の継続が望まれる。肝内結石症グループについては、肝内結石についてはその成因は不明であるものの、内視鏡的治療法の進歩によってその治療成績は格段に向上してきており、今後も難治性疾患として研究が継続されるべきかどうかについては検討が必要と考えられた。さらにPSCについては、その病態などから、むしろPBCと対比させながら研究を進めていくのがより妥当で

あると考えられ、研究グループの再編成の必要性も考えられた。

- (4) 門脈血行異常症については、IPH, Budd-Chiari 症候群、肝外門脈閉塞症、いずれもまれな疾患であり、かつその発症数は減少傾向にある。またこれらの多くはその病因がいまだに不明であるものの、様々な治療法の進歩によってその予後は著明に改善してきている。以上より今後の研究のあり方について再検討が必要と思われる。
- (5) 難治性膵疾患の慢性膵炎については、その病因は様々であるものの、その中で自己免疫性膵炎や家族性膵炎など、ある独立した疾患概念が確立しつつあること、さらに難治性と考えられる膵炎症例が限定されてきていること、などから今後上記のような特定の疾患のみに照準をあてる方策も考えられる。
- (6) 各研究班に対する、3名の評価者の評価点数を表1, 2, 3（別添参照）に示す。
- (7) 研究事業全体と関連した項目については、難治性腸疾患、および難治性膵疾患の2研究班の成績がもっとも良かった。特に診断基準の作成においては、膵疾患研究班では、学会などと協力して統一した診断基準の作成をおこなう努力が見られた。また病態の解明につい

ては、いずれもそれなりの努力が見られるが、肝内結石症などにおいては、その病態解明は必ずしも十分なされていない。一方、各班がとりあつかう疾患のうち、肝内結石症、門脈血行異常症については、特にその疾患単位が明快でなく、かつ扱う疾患も統一性を欠いており、また病因論の面、治療法など臨床面いずれにおいても画一的に検討できるものではないことから、今後の研究方法には工夫が必要と考えられた。また難治性膵疾患の慢性膵炎は様々な病因によって生じるものであり、またその発症数もかなりの数に達しているため、今後慢性膵炎すべてを研究の対象とするかどうか検討する必要がある。

- (8) 個々の研究課題に対する評価については、同様に難治性腸疾患、難治性膵疾患、さらに難治性肝疾患グループの評価が高かった。腸疾患グループでは腸管ペーチェット病の診断基準策定、潰瘍性大腸炎、クローン病の治療ガイドライン策定などいくつかの課題を設けてそれなりに進展が見られていた。一方膵疾患グループでは、自己免疫性膵炎、遺伝性膵炎など、特定の疾患に対する研究、あるいは診断基準づくりには成果がみられるも

の、今後慢性膵炎全体に照準をあてるのか、それとも上記のような特定の疾患に特化して照準をあてていくのか、その方向性を検討する必要があると思われた。

- (9) 研究発表などに関する評価は、やはり難治性腸疾患で高かった。一方、炎症性腸疾患の画期的治療法に関する臨床研究班においては、すぐれた研究成果はえられているものの、いまだ動物実験の段階にとどまっており、ヒトに適応できる段階にはいたっていない。今後早期のヒトへの応用が望まれる。
- (10) 各研究班の重複については、特に難治性肝疾患に関する調査研究班と難治性自己免疫性肝疾患の画期的治療法の開発に関する研究班とで、特に病因病態の解明の領域で、ある程度の重複が認められた。この点については、研究の方向性について再考が必要であると考えられた。

D. 考察

今回の3年間の検討では、消化器病関連の7研究班について、最終年度に3人の専門家による客観的評価をおこなった。その結果その評価は3者でほぼ一定していた。したがって今回の評価法および評価がそれなりに客観性があるものと推測された。このこと

から今後は本方式をもう少し拡大して、より大人数で評価をおこなう妥当性も考えられた。

今回の検討ではまず、現在難治性疾患に指定されている疾患が、難治性疾患研究の対象として適切であるかどうかみてみたが、その結果肝内結石症、慢性膵炎、さらに門脈血行異常症については、それぞれの治療法がすでに進歩していること、今後の研究の発展が期待しがたいこと、さらに患者数がかなり減少してきていること、などの理由から再検討が必要であると考えられた。一方各グループが担当する疾患が、そのグループが扱う疾患として妥当であるかどうかを見てみると、例えば PSC などはその疾患の性質からも、むしろ PBC と同一のグループで研究がすすめられるべきであると考えられた。

つぎにこれら研究班がそれぞれ疾患の定義がしっかりとされている疾患を扱っているかどうかを検討されたが、この点については、特に肝内結石症、難治性膵疾患、門脈血行異常症について、その定義が十分明らかにされていないことが指摘された。個別的には、肝内結石症ではその疾患概念は確立されているものの、肝内結石を生じる病態は様々であり、また総胆管結石症や胆嚢結石症との異同については、その病態、病因などについて明

確に分離する必要性があるかどうか疑問視されることから、画一的な班研究として妥当かどうか疑問が投げかけられた。一方膵疾患においては、その中心をなす慢性膵炎の概念はすでに確立されており、かつ日常診療において頻繁にみられる疾患であるために、難治性疾患としての意義は低下しているとの意見も多かった。今後はむしろその中の遺伝性膵炎、自己免疫性膵炎など、病因、病態の解明がなされておらず、かつひとつの疾患概念として確立しつつある疾患に対して研究を集中させるべきであるとの意見が出された。さらに門脈血行異常症については、肝前、肝後性両方の疾患を扱っているが、これも画一的な班研究としての妥当性に疑問が投げられた。

一方、各研究班どうしの重複については、難治性腸疾患研究班と、炎症性腸疾患の画期的治療法に関する臨床研究においては、後者が治療法の開発に特化しているために、両者のすみわけがそれなりに明瞭であるが、これに対して難治性肝疾患研究班と難治性自己免疫性肝疾患の画期的治療法に関する臨床研究においては、特にその病因病態の解明の研究についてかなりの重複が認められた。したがってこの点については、先にのべた PBC と PSC の研究を同じ研究班でおこなう可能性も含めて、今後改善の余地が十

分に存在するとの意見が大半をしめた。

そのほか、診断基準、治療ガイドラインの作成、さらに研究の方向性、すなわちロードマップの妥当性なども含めて、今回各研究班によってその評価にかなりの格差が生じた。したがって今後この評価方法を継続することによって、研究班の再編成も含めて、難治性疾患研究のさらなる改善発展が期待される。

E. 結論

1. 消化器系の研究班として、肝内結石症、慢性膵炎、門脈血行異常症については、今後これらが難治性疾患研究の対象になりうるかも含めて再検討が必要である。
2. またこれら消化器系の研究班では、肝内結石症としてのPSCと難治性肝疾患としてのPBC、さらには難治性肝疾患と難治性自己免疫性肝疾患など、かなり重複する領域も見られるため、これら研究班の再編成も考慮されうる。
3. これら消化器系研究班の対象疾患の中には、その発症数が非常に減少してきているもの、逆にすでに *common disease* となっており難治性疾患研究の対象とはなりえないもの、またひとつの疾患単位として成立し得ないもの、など

が含まれているため、対象疾患の再考が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Watanabe T, Yoshida M, Shirai Y, Yamori M, Yagita H, Chiba T, Kita T, Wakatsuki Y: Administration of an antigen at a high dose generates regulatory CD4+ T cells expressing CD95 ligand and secreting IL-4 in the liver. *J Immunol* 168: 2188-2199:2002.
2. Nakase H, Okazaki K, tabata Y, Ozeki M, Watanabe N, Uose S, Ohana M, Uchida K, Nishi T, Itoh T, Kawanami C, Chiba T: New cytokine delivery system using gelatin microspheres containing interleukin-10 for experimental inflammatory bowel disease. *J Pharmacol Exp Ther* 301:59-65:2002.
3. Nakase H, Okazaki K, Ohana M, Ikeda K, Uchida K, Uose S, Itoh T, Iwano M, Watanabe N, Yazumi S, Kawanami C, Inoue F, Chiba T: The possible involvement of microorganisms, other than *Helicobacter pylori* in the development of rectal MALT lymphoma in patients negative for *H.pylori*. *Endoscopy* 34:343-346:2002.
4. Watanabe N, Okazaki K, Yazumi S, Nishi T, Matsuura M, Chiba T: Acute graft-versus-host disease in the small intestine. *Gastrointest Endosc*

- 55:716:2002.
5. Okazaki K, Nakase H, Watanabe N, Tabata Y, Ikada Y, Chiba T: Intestinal drug delivery systems with biodegradable microspheres targeting mucosal immune-regulating cells for chronic inflammatory colitis. *J Gastroenterol* 37(Suppl IV):44-52:2002.
 6. Katsurada A, Marusawa H, Uemoto S, Kaburagi A, Tanaka K, Chiba T: Circulating antibody to hepatitis B core antigen does not always reflect the latent hepatitis B virus infection in the liver tissue. *Hepatology Res* 25:105-114:2003.
 7. Asada M, Yazumi S, Hisatsune H, Kodama Y, Hasegawa K, Okazaki K, Egawa H, Tanaka K, Chiba T: Endoscopic retrieval of broken external biliary stents from common bile duct after right-lobe living-donor liver transplantation. *Gastrointest Endoscopy* 57:611-614:2003.
 8. Watanabe N, Okazaki K, Matsuura M, Chiba T: Elimination of local macrophages in the intestine prevents chronic colitis in interleukin-10 deficient mice. *Dig Dis Sci* 48:408-414:2003.
 9. Uchida K, Okazaki K, Asada S, Yazumi T, Inoue T, Chiba T: A case of chronic pancreatitis involving an autoimmune mechanism that extended to retroperitoneal fibrosis. *Pancreas* 26:92-94:2003.
 10. Chin K, Nakamura T, Ogawa Y, Masuzaki H, Muro S, Hattori N, Matsumoto H, Niimi A, Chiba T, Nakao K, Mishima M, Ohi M, Nakamura T: Effects of obstructive sleep apnea syndrome on aminotransferase levels in obese subjects. *Am J Med* 114:370-376:2003.
 11. Hasegawa K, Yazumi S, Kodama Y, Hisatsune T, Okazaki K, Egawa H, Tanaka K, Chiba T: Endoscopic management of postoperative biliary complication in donors for living-donor liver transplantation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 1:183-188:2003.
 12. 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 BALB/c mice with neonatal thymectomy. *Infect Immun* 71:2153-2162:2003.
 13. Ohana M, Okazaki K, Oshima C, Nishi T, Uchida K, Uose S, Nakase H, Matsushima Y, Chiba T: Prevention of the development of autoimmune gastritis by *Helicobacter pylori* infection in neonatal thymectomized mice. *Gut* 52:1102-1110:2003.

14. Fujii S, Fujimori T, Chiba T: usefulness of analysis of p53 alteration and observation of surface microstructure for diagnosis of ulcerative colitis-associated colorectal neoplasia. *J Exp Clin Cancer Res* 22:421-429:2003.
15. Hosotani A, Kawanami C, Watanabe T, Okazaki K, Chiba T: A role of *Helicobacter pylori* infection in the development of duodenal ulcer after adult living-related liver transplantation. *Transplantation* 76:702-704:2003.
16. Hisatsune Y, Yazumi S, Egawa H, Asada M, Hasegawa K, Kodama H, Okazaki K, Itoh K, Takakusa H, Tanaka K, Chiba T: Endoscopic management of biliary strictures after duct-to-duct biliary reconstruction in right-lobe living-donor liver transplantation. *Transplantation* 76:810-815:2003.
17. Taniguchi T, Okazaki K, Okamoto M, Seko S, Tanaka J, Uchida K, Nagashima K, Kurose T, Yamada Y, Chiba T, Yutaka S: High prevalence of autoantibodies against carbonic anhydrase II and lactoferrin in type 1 diabetes: Concept of autoimmune exocrinopathy and endocrinopathy of the pancreas. *Pancreas* 27:26-30:2003.
18. Fukui T, Okazaki K, Tamaki H, Kawasaki K, Matsuura M, Asada M, Nishi T, Uchida K, Iwano M, Ohana M, Hiai H, Chiba T: Immuno-genetic analysis of gastric MALT lymphoma-like lesions induced by *Helicobacter pylori* infection in neonatally thymectomized mice. *Lab Invest* 84: 485-492: 2004.
19. Fujii S, Fujimori T, Chiba T, Terano A: Efficacy of surveillance and molecular markers for detection of ulcerative colitis-associated colorectal neoplasia. *J Gastroenterol* 38:1117-1125:2004.
20. Okazaki K, Ohana M, Oshima C, Uchida K, Nishi T, Iwano M, Fukui T, Kawasaki K, Matsuura M, Asada M, Tamaki H, Hiai H, Chiba T: Interaction of *Helicobacter pylori*-induced follicular gastritis and autoimmune gastritis in BALB/c mice with post-thymectomy autoimmune gastritis. *J Gastroenterol* 38:1131-1137:2004.
21. Iwano M, Okazaki K, Matsushima Y, Inagaki H, Chiba T: Characteristics of gastric B cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type involving multiple organs. *J Gastroenterol* 39: 739-746: 2004.
22. Takeda J, Kitajima K, Fujii S, Horiuchi H, Hori H, Chibana Y, Okuyama T, Tominaga K, Ichikawa K, Ono U, Teramoto T, Ohkura Y, Imura J, Shinoda M, Chiba T, Sakamoto C, Kawamata H, Fujimori T: Inhibitory effects of etodolac, a selective COX-2 inhibitor, on the occurrence of tumors in colitis-induced

- tumorigenesis model in rats. *Oncology Rep* 11:981-985:2004.
23. Fujii S, Fujimori T, Kawamata H, Takada J, Kitajima K, Omotehara F, Kaihara T, Kusaka T, Ichikawa K, Ohkura Y, Ono Y, Imura J, Yamaoka S, Sakamoto C, Ueda Y, Chiba T: Development of colonic neoplasia in p53 deficient mice with experimental colitis induced by dextran sulfate sodium. *Gut* 53:710-716:2004.
24. Fukui H, Fujii S, Takeda J, Kayahara T, Sekikawa A, Nanakin A, Suzuki K, Hisatsune H, Seno H, Sawada M, Fujimori T, Chiba T: Expression of RegI α protein in human gastric cancer. *Digestion* 69:177-184:2004.
25. Suzuki K, Meek B, Doi Y, Muramatsu M, Chiba T, Honjo T, Fagarasan F: Aberrant expansion of segmented filamentous bacteria in IgA-deficient gut. *Proc Natl Acad Sci USA* 101:1981-1986:2004.
26. Suzuki K, Fukui H, Kayahara T, Sawada M, Seno H, Hiai H, Kageyama R, Okano H, Chiba T: Hes1-deficient mice show precocious differentiation of Paneth cells in the small intestine. *Biochem Biophys Res Commun* 328: 348-352: 2005.
27. Fukuda A, Nakase H, Seno H, Chiba T. Successful treatment for pseudoperforating colonic fistula in a patient with Crohn's disease with tacrolimus. *J Gastroenterol* 2005 (in press).
28. Matsuura M, Okazaki K, Nishio A, Nakase H, Tamaki H, Uchida K, Nishi T, Asada M, Kawasaki K, Fukui T, Yoshizawa H, Ohashi S, Inoue S, Kawanami C, Hiai H, Tabata Y, Chiba T: Therapeutic effects of rectal administration of basic fibroblast growth factor on experimental murine colitis. *Gastroenterology* 2005 (in press).
2. 学会発表
1. 松浦 稔、河南智晴、岡崎和一：潰瘍性大腸炎における治癒過程期粘膜拡大観察の臨床的意義：第63回日本消化器内視鏡学会総会・シンポジウム、2002.4.18
2. Chiba T, Nakase H, Watanabe N, Okazaki K : Development of an oral drug delivery system targeting immunoregulating cells in inflammatory bowel disease: A new therapeutic strategy: International Symposium, 2002.4.25
3. M Matsuura, K Okazaki, H Nakasae, Y Tabata, M Ohana, T Nishi, T Watanabe, H Tamaki K Uchida, T Chiba: Rectal Immunization with Antigen-Containing Microspheres Induces Stronger Th2 Responses Than Oral Immunization: A New Method for Vaccination: Digestive Disease Week and the 103rd Annual Meeting of the American Gastroenterological Association, 2002.5.19

4. N Watanabe, K Ikuta, K Okazaki, H Nakase, Y Tabata, M Matsuura, H Tamaki, T Honjo, T Chiba: Elimination of Local Macrophages in the Intestine Prevents Chronic Colitis in Interleukin-10 Deficient Mice: Digestive Disease Week and the 103rd Annual Meeting of the American Gastroenterological Association, 2002.5.19
5. Y Wakatsuki, M Yoshida, Y Shirai, T Watanabe, M Yamori, T Kita, T Chiba: Differential Localization of Colitogenic CD4 T Cell Subsets Monospecific to a Micro Flora-Associated Antigen in a SCID-Transfer Model: Digestive Disease Week and the 103rd Annual Meeting of the American Gastroenterological Association, 2002.5.19
6. 松浦 稔、玉置敬之、岡崎和一: 腸管粘膜内マクロファージをターゲットにした IBD 治療の開発 -Microsphere を用いた drug delivery system-: 第 77 回日本消化器病学会近畿支部例会, 2002.9.7
7. 西 俊希、玉置敬之、岡崎和一: 骨髄移植直後の急性 GVHD 消化管病変に対する内視鏡的診断の有用性: 第 69 回日本消化器内視鏡学会近畿地方会, 2002.10.5
8. 萱原隆久、澤田光孝、千葉 勉: 小腸粘膜における幹細胞の同定とその維持・分化に関わる転写因子・RNA 結合蛋白の解析: 第 89 回日本消化器病学会総会 シンポジウム, 2003.4.24
9. 岩野正宏、岡崎和一、千葉 勉: 胃 MALT リンパ腫にたいする H.pylori 除菌治療の有効性: 第 89 回日本消化器病学会総会 パネルディスカッション, 2003.4.24
10. 若月芳雄、千葉 勉: 管腔内微生物性抗原特異的 T 細胞の移入により怠起される潰瘍性大腸炎様モデルの確立と腸炎抑止機構の解明: 第 89 回日本消化器病学会総会 ワークショップ, 2003.4.24
11. 玉置敬之、松浦 稔、千葉 勉: ヒトマクロファージに対する Mycobacterium paratuberculosis の感染と血中 GST-IS900 抗体価の意義: 第 89 回日本消化器病学会総会 一般演題, 2003.4.25
12. 浅田全範、岡崎和一、千葉 勉: 実験例より見た自己免疫性肺炎の実態と病態生理の解析: 第 89 回日本消化器病学会総会 ワークショップ, 2003.4.26
13. 鍋島紀滋、田中紘一、千葉 勉: 肝移植後に再発した C 型肝炎に対する治療経験: 第 39 回日本肝臓学会総会 セッション, 2003.5.22
14. 鍋島紀滋、田中紘一、千葉 勉: C 型肝炎肝硬変に対する生体肝移植後のグラフト肝に発生した結節: 第 39 回日本肝臓学会総会 特別企画, 2003.5.22
15. 松浦 稔、岡崎和一、千葉 勉: 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：
第45回日本消化器病学会 シンポジウム，2003.10.15
16. 鍋島紀滋、田中紘一、千葉 勉：C型肝硬変に対する生体肝移植と移植後C型肝炎の再発：第35回日本肝臓学会西部会・パネルディスカッション，2003.11.28
17. 川崎公男、西尾彰功、岡崎和一：
Helicobacter 感染胃粘膜障害におけるチオレドキシンの防御作用の検討：第90回日本消化器病学会・パネルディスカッション，2004.4.21
18. 井上聡子、仲瀬裕志、西尾彰功：炎症性腸疾患における上皮再生および炎症からみた転写因子NF- κ Bの重要性：第90回日本消化器病学会・ワークショップ，2004.4.21
19. H Nakase, K Okazaki, T Chiba: Novel Specific Antibodies Against Insertion Element 900 of Mycobacterium Paratuberculosis in Japanese Patients with Crohn's Disease: Digestive Disease Week and the 105th Annual Meeting of the American Gastroenterological Association, 2004.5.15
20. 木下 芳一、千葉 勉：高齢者消化性潰瘍の治療 -胃潰瘍治療ガイドラインから学ぶ-：2004年度 第46回日本老年医学会学術集会，2004.6.16
21. 松浦 稔、西尾彰功、仲瀬裕志、玉置敬之、井上聡子、田畑泰彦、千葉 勉：
basic FGFによる腸炎改善効果の作用機序に関する基礎的検討：第41回日本消化器免疫学会総会，2004.7.15
22. 玉置敬之、中村 肇、西尾彰功、岡崎和一、千葉 勉、淀井淳司：
Thiredoxin-1 (TRX) 投与は炎症性腸疾患の分子標的治療の一つになりうるか？：第41回日本消化器免疫学会総会，2004.7.15
23. 玉置敬之、仲瀬裕志、西尾彰功：難治性クローン病に対するtacrolimus投与-自験例10例における有効性の検討：第46回日本消化器病学会大会・シンポジウム，2004.10.21
24. 大橋真也、西尾彰功、井上聡子、北村浩、桐谷景一、吉澤はづき、浅田全範、玉置敬之、松浦 稔、川崎公男、福井寿朗、仲瀬裕志、中村 肇、千葉 勉：
実験的急性膵炎モデルにおけるチオレドキシンの防御作用についての検討：第46回日本消化器病学会大会，2004.10.21
25. 藤井茂彦、富永圭一、武川賢一郎、堀宏成、知花洋子、喜多嶋和晃、武田 純、藤田幹夫、市川一仁、富田茂樹、小野祐子、大倉康男、千葉 勉、藤盛孝博：
大腸粘液癌におけるBRFA遺伝子変異：第46回日本消化器病学会大会，2004.10.21

G. 知的財産権の出願・登録状況

特許取得、実用新案登録は現在のところおこなっていない。