

200500269A

厚生労働科学研究費補助金

基礎研究成果の臨床応用推進研究事業

ヒト化CD26抗体の難治性免疫疾患（クローン病、GVHDなど）への治療法開発

平成17年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 森本 幾夫

平成18年3月

## 目次

### I. 総括研究報告

ヒト化 CD26 抗体の難治性免疫疾患（クローン病、GVHD など）への治療法開発 .....	1
---	---

主任研究者 森本 幾夫

東京大学医科学研究所先端医療研究センター免疫病態分野・教授

### II. 分担研究報告

CD26 分子陽性 T 細胞を標的とした炎症性腸疾患における治療法の開発 .....	12
--	----

分担研究者 日比 紀文

慶應義塾大学医学部内科・教授

GVHD 発症における CD26 陽性 T 細胞および制御性 T 細胞の役割に関する研究 .....	17
--	----

分担研究者 東條 有伸

東京大学医科学研究所・教授

ヒト化 CD26 抗体 (YS110) の前臨床予備試験について .....	21
--	----

分担研究者 青柳 貞吉

ワイズセラピューティックス株式会社・研究・開発部長

CD26 を分子標的とした対宿主性移植片病 (GVHD) の治療法の開発 .....	27
--	----

研究協力者 山田 健人

慶應義塾大学医学部病理学教室・専任講師

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 .....	32
---------------------------	----

IV. 研究成果の別刷 .....	37
-------------------	----

# 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（基礎研究成果の臨床応用推進研究事業）

総括研究報告書

ヒト化CD26抗体の難治性免疫疾患（クローン病、GVHDなど）への治療法開発

主任研究者 森本幾夫 東京大学医科学研究所 免疫病態分野 教授

**研究要旨** 本研究は、炎症性腸疾患のクローン病および同種幹細胞移植時に発生する重症GVHDなどの難治性免疫疾患の新しい治療法としてヒト化CD26抗体療法を確立し、その実用化を目指す。

本年度はYS110（ヒト化CD26抗体）の前臨床予備試験およびマウスモデルを用いてのin vivoでの有効性、クローン病、GVHD患者の免疫病態を解析した。

カニクイザルを用いたYS110の単回静脈投与で、特記すべき副作用は観察されず、さらに剖検において肉眼的および組織学的にも本剤投与に起因する病理学的異常所見は認められなかった。さらにヒトCD26抗体陽性T細胞株を移植したXenograftマウスおよびヒトPBLをSCIDマウスに投与して発生させた異種GVHDモデルにYS110を投与したところ、そのin vivoでの有効性が明らかになった。またクローン病においてCD26陽性T細胞は、粘膜固有層に局在が強く、炎症性腸疾患の治療ターゲットになりうる可能性が強く示唆された。

分担研究者：

日比紀文：慶応義塾大学内科学教室・教授

東條有伸：東京大学医科学研究所・教授

青柳貞吉：Y's Therapeutics 株式会社・

臨床開発部長

研究協力者：

山田健人：慶応義塾大学医学部病理学教室・

講師

期を止め、CD26 陽性細胞株移植マウスを用いた生体投与実験で、劇的な治療効果があることを見いだした。東大発バイオベンチャー、Y's Therapeutics 社との共同研究で、ヒト化 CD26 抗体を開発し、現在ロンザ社（本社：スイス、バーゼル）にてすでに non-GMP のヒト化抗体を作製し、前臨床のための必要量を確保し、現在第一相試験用の GMP ヒト化抗体の生産に取り掛かっている。

同種幹細胞移植は、血液悪性腫瘍の治療を目指す唯一の治療手段であるが、GVHD や重症感染症の合併がその成功のための重いハードルとなっている。重症急性 Graft versus Host Disease (GVHD)の出現頻度の低い臍帯血幹細胞移植が普及しつつあるが、依然として、骨髄および末梢血幹細胞移植が主体であり、十分な免疫抑制剤の予防投与にも関わらず、特に HLA 不適合移植

#### A.研究目的

CD26 はヒトメモリーT細胞に選択的に発現し、炎症のエフェクターT細胞として重要な役割を果たし、TH1 型 T細胞の信頼できるマーカーである。森本らは CD26 抗体は、T細胞クローンや CD26 陽性 T細胞株の増殖を抑制し、細胞周

ではステロイド抵抗性重症 GVHD が一定の比率で発症する。幹細胞移植が必要であるにも関わらず、HLA 適合ドナーがおらず待機するケースは年間 4000 例以上に上る。ドナー不足を解消するためにも HLA 不適合でも移植ができ、GVHD を克服できる選択的治療法が望まれる。クローン病、GVHD とともに T 細胞を中心とする異常な活性化状態、特に TH1 型細胞の活性化が生じて、TNF- $\alpha$  等の炎症性サイトカインを分泌して、炎症をさらに増悪させている。キメラ型 TNF- $\alpha$  抗体が登場し、難治性クローン病に効果ありとされ、認可されているが、その約 3 割の症例に対して無効とされる。重症 GVHD も大量ステロイドや FK506 などで治療効果が認められるものの、1 割程度の患者で無効とされている。従ってこれら難治性免疫疾患に対して、より選択的かつ有効な治療法の開発が望まれる。

現在癌治療分野における抗体療法としてリツキサンの(抗 CD20 抗体、B 細胞リンパ腫)、ハーセプチン(抗 HER 2/neu 抗体：乳がん)が、本邦でも認可され、その有効性が報告されている。免疫病では、難治性クローン病、関節リウマチで抗サイトカイン療法として抗 TNF- $\alpha$  抗体が認可され、従来の治療薬とは異なる作用メカニズムとしてその有効性が報告されている。難治性免疫疾患では現在その炎症誘導に中心的な役割を果たしている T 細胞等をターゲットにした第二世代の抗体療法の開発に焦点が絞られている。CD26 はメモリー T 細胞の中でも炎症のエフェクター T 細胞および TH1 型細胞のマーカーであることから、CD26 陽性 T 細胞機能制御を目指した CD26 抗体療法の開発は、ステロイドやその免疫抑制剤と比してより選択的かつ根本的療法であり、安全かつ有効な治療法となる事が期待される。

そこで、クローン病、造血幹細胞移植後に合併する GVHD などの難治性免疫疾患を対象としてヒト化 CD26 抗体治療法を開発し、これらの疾患の生命予後の改善や quality of life の質的改

善に寄与することを目的とする。

具体的には、ヒト化 CD26 抗体 (YS110) の動物モデルでの in vivo の有効性の検討、カニクイザルを用いての薬物動態や安全性の確立など前臨床試験および上記患者の免疫病態の解析を行い、平成 19 年度の最終年度に、クローン病や GVHD 患者などの難治性免疫疾患を対照とする安全性および有効性への評価を行うことを目的とする。

## B.研究方法

### 1. 前臨床試験および in vivo 有効性解析に用いる動物について

YS110 の単回投与の忍容性、毒性の検討のため 0,10,25,50 および 100mg/kg の YS110 を一時間で静脈投与のため、体重 1.5kg~2.5kg のカニクイザル雌、雄、各 1 匹ずつ投与群として準備。

ヒト CD26 陽性株の karpas299 T 細胞株移植マウスとして、Balb/c nu/nu マウス (5 週令) を購入 (チャールズリバー)。

異種 GVHD モデルに用いるマウスとして、Jackson 研究所より供与された NOD/LtSz-Scid(NOD/Scid)マウスおよび NOD/Shi-Scid を用いた。YS110 のラットでの薬物動態、毒性の解析のため約 180g の Sprague Dawley 雌ラットを用いる。

### 2. YS110 の血中濃度の測定

組み換えヒト可溶性 CD26 (R&D システム) を一晚 Nunc プレートに coat して、その後洗浄し、被験血清 (100  $\mu$ l) および YS110 濃度の標準濃度測定のため、100  $\mu$ l (150ng/ml から 2.34ng/ml) をプレートにまく。その後、PBS-0.25% Tween で洗浄し、HRP-結合ラビット抗ヒト IgGFc ポリクローナル抗体を加え、室温で震盪して放置後、洗浄し、HRP Chemiluminescent 基質を加え、暗室で 5 分放置後、ELISA reader で測定する。

### 3. DPPIV 酵素アッセイ

DPPIV 酵素アッセイは DPPIV-Glo™ プロテアーゼアッセイキット (Cat#G8351:promega) を用い、アッセイは製造元のプロトコールに沿って行った。

### 4. ヒト組織における CD26 の発現

インフォームドコンセントを得た種々のヒト正常および癌組織 (パラフィン切片) を市販のマウス型抗 CD26 抗体で免疫染色し、CD26 の発現頻度および強度を検討した。

### 5. 異種 GVHD マウスの作製および YS110 (ヒト化 CD26 抗体) 投与

インフォームドコンセントを得た健常人ドナーから分離したヒト PBL を NOD/SCID マウスあるいは NOG マウス (6-9 週令 雄マウス) へ PBL  $7 \times 10^6$  個/匹を腹腔内投与した。ヒト抗 CD26 抗体 (YS110) 投与は  $200 \mu\text{g}/\text{回} \times 3 \text{ 回/W}$  で計 2mg 投与を腹腔内投与した。対照には、精製ヒト・免疫グロブリンを同量投与した群を用いた。

### 6. 健常人および同種骨髄移植後患者末梢血のリンパ球の Treg および CD26 発現の解析

FOX P3 は末梢血全核細胞から RNA を抽出し、PCR で Fox P3 遺伝子発現の定量化を行った。Treg (CD3+CD4+CD25+) 細胞は、末梢血を使用し、Internal Beads (BD Bioscience) を用いたフローサイトメトリー法により CD45+ 細胞中の CD3+CD4+CD25+ 細胞数を解析し、さらにこの細胞での CD26 の発現解析も試みた。

### 7. 炎症性腸疾患患者の末梢血お世簿 IL-2 腸管局所の T 細胞における CD26 分子の発現解

### 析

文書により同意を得た炎症性腸疾患患者の末梢血および手術検体より得られた粘膜固有層リンパ球、上皮間リンパ球の CD26 分子の発現を Flow Cytometry を用いて解析する。

### 倫理面への配慮について

動物実験は、大学内実験動物委員会及びチャールズリバーラボラトリー、ワイズセラピューテイクス社内の実験動物委員会の承認の下、動物実験ガイドラインに遵守して行われた。

ヒト組織については、ドナーのインフォームドコンセントを得た後に使用した。

## C. 研究結果

### 1. YS110 の前臨床予備試験について (青柳、山田、森本)

ヒト化 CD26 抗体 (YS110) のクローン病、重症 GVHD などの難治性免疫病への新規治療法開発を目指し、第一相臨床試験のための前臨床予備試験及びモデルマウスを用いての YS110 の *in vivo* での有効性試験を施行した。

CD26 陽性 T 細胞株の karpass299 を移植したマウスの Xenograft モデルでは YS110 投与により腫瘍の縮小及び長期生存を得ることができた。

YS110 をカニクイザルに  $10 \sim 100 \text{mg}/\text{kg}$  の量で単回投与して、29 日間観察したところ、特に特記すべき有害事象は観察されず、さらに剖検においても肉眼的及び組織学的にも、YS110 投与に起因する異常所見は認められなかった。また YS110 の血清中での薬物動態は他の治療用ヒト化抗体と同様であった。また YS110 は DPPIV 酵素活性も抑制せず、またマウス型 CD26 抗体でヒト正常組織及び癌組織を免疫染色したとこ

ろ、ほとんどのヒト正常組織は陰性から低レベルでの発現で、胃癌、乳癌、腎癌、前立腺癌などに強発現していた。このようにヒト化 CD26 抗体はカニクイザル単回投与ではその毒性が認められず、Xenograft モデルでもその *in vivo* の有効性が確認された。

## 2. CD26 を分子標的とした GVHD の治療法の開発 (山田、森本)

これまで対宿主性移植片病 (GVHD) の治療として、種々の免疫抑制剤が開発されてきたが、その作用機序が免疫の抑制であることから副作用が強く、またその免疫抑制の調節にも困難を伴っている。この GVHD の新たな治療法を考案するにあたり、重要な点は、その作用機序が狭いことであり、免疫応答全体を抑制せずに拒絶反応を押さえることが出来ることと、その抑制が調節可能であることと考えられる。本研究で開発しているヒト化抗 CD26 モノクローナル抗体 (YS110) は、この GVHD 発症において鍵となる CD26 分子のシグナル系を阻害することで特異的に GVHD 反応を抑制することが期待されている。そこで、この YS110 抗体による GVHD 治療の基礎的検討として、マウスを用いた GVHD モデルの開発と YS110 抗体による GVHD 発症抑制効果や安全性の評価を行った。その結果、NOD/SCID マウスへのヒト PBL 移植により異種 GVHD モデルが可能となった。本モデルへのヒト化抗 CD26 モノクローナル抗体 (YS110) 投与により、異種 GVHD の臨床症状および病理学的変化の顕著な抑制効果が明らかとなった。この結果は、ヒト化抗 CD26 モノクローナル抗体 (YS110) が、GVHD の治療薬として有用であることを強く示唆した。

## 3. CD26 分子陽性 T 細胞を標的とした炎症性腸疾患における治療法の開発 (日比)

炎症性腸疾患は原因不明の慢性炎症性腸疾患でその病態には T リンパ球とくにメモリー T 細胞の関与が示唆されている。そこでメモリー T 細胞に特異的に発現している CD26 分子の炎症性腸疾患における病態への関与を明らかにするとともに、同分子を標的とした新たな治療法の開発に取り組んでいる。炎症性腸疾患患者の腸管局所粘膜固有層リンパ球および上皮間リンパ球サブセットの解析の結果 CD26 陽性 T 細胞は末梢血中の T 細胞に比して粘膜固有層リンパ球に局在し、CD4+CD26low と CD4+CD26high の二つの細胞集団を形成していることが判明した。さらに興味深いことに上皮間リンパ球には CD26 陽性細胞はほとんど見られないことが判明した。今後粘膜固有層 CD26 陽性 T 細胞 (CD4+CD26low と CD4+CD26high) の機能解析を行う。

## 4. GVHD 発症における CD26 陽性 T 細胞および制御性 T 細胞の役割に関する研究 (東條)

健常人ならびに同種移植後の慢性 GVHD 患者を対象として末梢血中の Treg 細胞数と Foxp3 の発現レベルを測定し、それぞれの相関性ならびに病態との関連性について解析した。その結果、健常人では Treg 数/白血球数と Foxp3 発現量の間には正の相関を認めた。一方、慢性 GVHD 患者の Treg 数は、健常人平均(45/ml)と比較して低い傾向(29/ml)を認めた(p=0.07)。また、Treg における CD26 の発現レベルを少数例で調べたが、絶対的細胞数が少ないため評価可能な結果は得られなかったが、CD26 と Treg とのさらなる検討を行う予定である。

## D. 考察

我々は、オリジナルのマウス型 CD26 抗体よりも高親和性で、生物学的活性も高いヒト化 CD26 抗体の開発に成功した。ヒト化の過程で

オリジナルのマウス型抗体よりも親和性や生物学的活性が低下するのが普通であるが、今回、非常に高い質のヒト化抗体を作製できた。ロンザ社を通じて、高生産株も樹立し、前臨床試験に必要なヒト化 CD26 抗体 (YS110) も既に確保した。カニクイザルを用いた YS110 の単回投与の予備毒性試験では、100mg/kg 投与まで忍容性を示し、29 日間観察した限りでは、特記すべき副作用など出現しなかった。さらに剖検においても肉眼的及び組織学的にも病理学的異常変化は認められなかった。また、血清中の薬物動態では、他の治療用ヒト化抗体と同様の薬物動態を示した。

CD26 陽性 T 細胞株移植マウスモデルを用いた *in vivo* の YS110 の有効性については、オリジナルマウス型抗体同様にその有効性を示すことができた。さらにヒト正常及び癌組織での CD26 の発現を検討したところ、ほとんどの正常組織では陰性か、低レベルの発現であったが、腎癌、前立腺癌、乳癌などでは高発現しており、GVHD、クローン病などの難治性免疫病以外に YS110 は上記の癌における新規治療薬となりうる可能性が示唆された。

ヒト PBL を投与して誘導した異種 GVHD モデルでは、ヒト T 細胞がエフェクター T 細胞とされている。ヒト化 CD26 抗体 (YS110) による異種 GVHD 抑制効果は、移植後 10 回 (約 3 週以内) の抗体投与によるものであった。この系では、異種移植されたヒト PBL の T, B リンパ球などが、異種抗原刺激を受けてマウス体内で増殖するとともに、マウス NK 細胞やマクロファージによるヒト細胞への反応が加わり、サイトカインストリーム状態を惹起し、それが経時的にヒト PBL の GVHD 効果が優性となり、6 週以降に症状が現れてくるものと推測される。今回、ヒト PBL 移植直後よりヒト化抗 CD26 モノクローナル抗体 (YS110) を投与したため、その抗 GVHD 効果が顕著に発揮されたと推測される。

炎症性腸疾患のクローン病に関して、CD26<sup>high</sup> の細胞集団は、腸管粘膜固有層 CD4 陽性細胞に多く分布している。この CD4+CD26<sup>high</sup>T 細胞は、従来からの報告によれば、エフェクターメモリー T 細胞である可能性が高い。CD26<sup>high</sup> の分布が、腸管局所に高いことは実際の臨床応用の際に極めて大きなアドバンテージとなりうる。これまで抗 CD4 抗体や抗 CD3 抗体が強力な炎症抑制効果を持ちながら、臨床応用されていない理由は、重篤な副作用にあり、CD26 を標的とした治療薬の開発について、CD26 はエフェクターメモリー T 細胞のマーカーであることからクローン病に有効な選択的新規治療法になりうる。

GVHD に関しては、現在 CD4+CD25+陽性 T 細胞 (Treg) は炎症調節の鍵となる細胞群と言われており、その直接測定法を確立したので、CD26 との関連を今後調べていく予定である。

## E. 結論

ヒト化 CD26 抗体 (YS110) はカニクイザルへの静脈注射単回投与では特記すべき副作用も認められず、また、本剤に起因する肉眼的および組織学的病理的变化は認められなかった。さらに *in vivo* での T 細胞株移植マウスおよび異種 GVHD モデルマウスにおいてもその有効性が確認された。

## F. 健康危険情報

現時点では、特記すべき健康危険情報はない。

## G 研究発表

### 1. 論文発表

Inamoto T, Yamochi T, Ohnuma K, Iwata S, Kina S, Inamoto S, Tachibana M, Katsuoka Y, Dang NH, Morimoto C. Anti-CD26 monoclonal antibody-mediated G1/S arrest of human renal



clear cell carcinoma Caki-2 is associated with Rd dephosphorylation, CDK2 reduction, p27<sup>kip1</sup> enhancement, and disruption to the extracellular matrix. *Clin. Cancer Res.*, in press.

Ohumura k, Inoue H, Uchiyama M, Yamochi T, Hosono O, Dang NH, Morimoto C. T-cell activation via CD26 and caveolin-1 in rheumatoid synovium. *Mod Rheumatol.* 16, 3-13, 2006.

Iwata S, Souta-Kuribara A, Yamakawa A, Sasaki T, Shimizu T, Hosono O, Kawasaki H, Tanaka H, Dang NH, Watanabe T, Arima N, Morimoto C. HTLV-I Tax induces and associates with Crk-associated substrate lymphocyte type (Cas-L). *Oncogene*, 2005 ;24:1262-71.

Yamochi T, Yamochi T, Aytac U, Sato T, Sato K, Ohnuma K, McKee KS, Morimoto C, Dang NH. Regulation of p38 phosphorylation and topoisomerase IIalpha expression in the B-cell lymphoma line Jiyoye by CD26/dipeptidyl peptidase IV is associated with enhanced in vitro and in vivo sensitivity to doxorubicin. *Cancer Res.* 2005 ;65:1973-83.

Ohnuma K, Yamochi T, Hosono O, Morimoto C. CD26 T cells in the pathogenesis of asthma. *Clin Exp Immunol.* 2005;139:13-6.

Yoshikawa N, Yamamoto K, Shimizu N, Yamada S, Morimoto C, Tanaka H. The distinct agonistic properties of the phenylpyrazolosteroid cortivazol reveal interdomain communication within the glucocorticoid receptor. *Mol Endocrinol.* 2005: 19:1110-24.

Sato K, Nakaoka T, Yamashita N, Yagita H,

Kawasaki H, Morimoto C, Baba M, Matsuyama T. TRAIL-transduced dendritic cells protect mice from acute graft-versus-host disease and leukemia relapse. *J Immunol.* 2005;174:4025-33.

Nakamura H, Makino Y, Okamoto K, Poellinger L, Ohnuma K, Morimoto C, Tanaka H. TCR engagement increases hypoxia-inducible factor-1alpha protein synthesis via rapamycin-sensitive pathway under hypoxic conditions in human peripheral T cells. *J Immunol.* 2005;174:7592-9.

Shimizu N, Ouchida R, Yoshikawa N, Hisada T, Watanabe H, Okamoto K, Kusuhara M, Handa H, Morimoto C, Tanaka H. HEXIM1 forms a transcriptionally abortive complex with glucocorticoid receptor without involving 7SK RNA and positive transcription elongation factor b. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102:8555-60.

Sato T, Yamochi T, Yamochi T, Aytac U, Ohnuma K, McKee KS, Morimoto C, Dang NH. CD26 regulates p38 mitogen-activated protein kinase-dependent phosphorylation of integrin beta1, adhesion to extracellular matrix, and tumorigenicity of T-anaplastic large cell lymphoma Karpas 299. *Cancer Res.* 2005;65:6950-6.

Ohnuma K, Yamochi T, Uchiyama M, Nishibashi K, Iwata S, Hosono O, Kawasaki H, Tanaka H, Dang NH, Morimoto C. CD26 mediates dissociation of Tollip and IRAK-1 from caveolin-1 and induces upregulation of CD86 on antigen-presenting cells. *Mol Cell Biol.* 2005;25:7743-57.

Sasaki T, Iwata S, Okano HJ, Urasaki Y, Hamada J, Tanaka H, Dang NH, Okano H, Morimoto C. Nedd9 protein, a Cas-L homologue, is upregulated after transient global ischemia in rats: possible

- involvement of Nedd9 in the differentiation of neurons after ischemia. *Stroke*.2005;36:2457-62.
- Urasaki Y, Nori M, Iwata S, Sasaki T, Hosono O, Kawasaki H, Tanaka H, Dang NH, Ikeda E, Morimoto C. Roxithromycin specifically inhibits development of collagen induced arthritis and production of proinflammatory cytokines by human T cells and macrophages. *J Rheumatol*. 2005;32:1765-74.
- Kamada N, Inoue N, Hisamatsu T, Okamoto S, Matsuoka K, Sato T, Chinen H, Su Hong K, Yamada T, Suzuki Y, Suzuki T, Watanabe N, Tsuchimoto K, Hibi T. Nonpathogenic *Escherichia coli* Strain Nissle 1917 Prevents Murine Acute and Chronic Colitis. *Inflamm Bowel Dis* 11(5): 455-463, 2005
- Tahara T, Inoue N, Hisamatsu T, Kashiwagi K, Takaishi H, Kanai T, Watanabe M, Ishii H, Hibi T. Clinical significance of microsatellite instability in the inflamed mucosa for the prediction of colonic neoplasms in patients with ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol* 20(5): 710-715, 2005
- Sawada K, Kusugami K, Suzuki Y, Bamba T, Munakata A, Hibi T, Shimoyama T. Leudocytapheresis in ulcerative colitis: results of a multicenter double-blind prospective case-control study with sham apheresis as placebo treatment. *Am J Gastroenterol* 100(6): 1362-1369, 2005
- Hitotsumatsu O, Hamada H, Naganuma M, Inoue N, Ishii H, Hibi T, Ishikawa H. Identification and characterization of novel gut-associated lymphoid tissues in rat small intestine. *J Gastroenterol* 40 : 956-963, 2005
- Kamada N, Hisamatsu T, Okamoto S, Sato T, Matsuoka K, Arai K, Nakai T, Hasegawa A, Inoue N, Watanabe N, Akagawa K, Hibi T. Abnormally Differentiated Subsets of Intestinal Macrophage Play a Key Role in Th1-Dominant Chronic Colitis through Excess Production of IL-12 and IL-23 in Response to Bacteria. *J of Immunol*: 6900-6908, 2005
- Matsumoto T, Iida M, Kohgo Y, Imamura A, Kusugami K, Nakano H, Fujiyama Y, Matsui T, Hibi T. Therapeutic efficacy of infliximab on active Crohn's disease under nutritional therapy. *Scand J Gastroenterol* 40:1423-1430,2005.
- Hibi T and Sakuraba A. Is there a role for apheresis in gastrointestinal disorders? *Nat Clin Pract Gastroenterol & Hepatol* 2(5):200-202, 2005
- 岩上祐子、久松理一、日比紀文 インフリキシマブ抗TNF $\alpha$ 抗体療法 *G.I.Research* 13: 17-23, 2005
- 緒方晴彦、日比紀文 クロウン病に対する抗サイトカイン療法の今後の見通しは？ *分子消化器病* 2(1): 6-12, 2005
- 日比紀文、芳沢茂雄 抗TNF- $\alpha$ 抗体療法 *Mebio* 22: 108-113, 2005
- 久松理一、鎌田信彦、小林拓、知念寛、日比紀文 炎症性腸疾患の病態と粘膜免疫ー最近の動向ー *細胞* 38(1):7-10,2006
- Inoue Y, Tojo A, Sekine R, Soda Y, Kobayashi S, Nomura A, Izawa K, Kitamura T, Okubo T, Ohtomo K. In vitro validation of bioluminescent monitoring

of disease progression and therapeutic response in leukaemia model animals.. Eur J Nucl Med Mol Imaging, in press.

Tomonari A, Takahashi S, Ooi J, Takasugi K, Konuma T, Iseki T, Shirafuji N, Tojo A, Asano S. Human herpesvirus 6 variant A infection with fever, skin rash, and liver dysfunction in a patient after unrelated cord blood transplantation.. Bone Marrow Transplant. 36 , 1109-10, 2005.

Ooi J, Iseki T, Takahashi S, Tomonari A, Takasugi K, Uchiyama M, Konuma T, Fukuno K, Soda Y, Ohno N, Nagamura F, Uchimaruk K, Tojo A, Asano S. Unrelated cord blood transplantation after myeloablative conditioning for adult patients with refractory anemia. Int J Hematol. 81: 424-7, 2005.

Tomonari A, Takahashi S, Shimohakamada Y, Ooi J, Takasugi K, Ohno N, Konuma T, Uchimaruk K, Tojo A, Odawara T, Nakamura T, Iwamoto A, Asano S. Unrelated cord blood transplantation for a human immunodeficiency virus-1-seropositive patient with acute lymphoblastic leukemia. Bone Marrow Transplant. 36: 261-2, 2005.

Tomonari A, Takahashi S, Ooi J, Iseki T, Takasugi K, Uchiyama M, Konuma T, Futami M, Ohno N, Uchimaruk K, Tojo A, Asano S. Human herpes virus 6 variant B infection in adult patients after unrelated cord blood transplantation. Int J Hematol. 81: 352-5, 2005.

Establishment of Perineural Invasion Models and Analysis of Gene Expression Revealed an Invariant Chain (CD74) as a Possible Molecule involved in Perineural Invasion in Pancreatic Cancer

Koide N, Yamada T, Shibata R, Mori T, Fukuma M, Yamazaki K, Aiura K, Shimazu M, Hirohashi S, Nimura Y, Sakamoto M  
Clin Cancer Res (in press)

Genomic structure of swine taste receptor family 1 member 3, TAS1R3, and its expression in tissues  
Kiuchi S, Yamada T, Yasue H  
Cytogenetic and Genome Research (in press)

Early embryonic death-associated changes in genome-wide gene expression profiles in the fetal placenta of the cow carrying somatic nuclear-derived cloned embryo.

Oishi M, Gohma H, Hshizume K, Taniguchi Y, Yasue H, Takahashi S, Yamada T, Sasaki Y  
Molecular Reproduction and Development (in press)

Primary bone carcinosarcoma: Chondrosarcoma and squamous cell carcinoma with keratin pearl formation.

Shiraishi J, Mukai M, Yabe H, Shibata R, Yamada T, Miura K, Anazawa U, Morioka H, Sakamoto M.  
Pathol Int. 55(8):504-9, 2005 Aug;

1'-acetoxychavicol acetate is a novel nuclear factor- $\kappa$ B inhibitor with significant activity against multiple myeloma in vitro and in vivo.

Ito K, Nakazato T, Xian MJ, Yamada T, Hozumi N, Murakami A, Ohigashi H, Ikeda Y, Kizaki M  
Cancer Res 65(10):4417-4424, 2005 May 15

Expression of Cre recombinase in the mouse developing chondrocytes driven by the mouse  $\alpha 2(XI)$  collagen promoter.

Fujimaki R, Hayashi K, Watanabe N, Yamada T, Toyama Y, Tezuka K, Hozumi N

J Bone Miner Metab. 23(3):270-273, 2005

Catechin, a green tea component, rapidly induces apoptosis of myeloid leukemic cells via modulation of reactive oxygen species (ROS) production in vitro and inhibits tumor growth in vivo.

Nakazato T, Ito K, Miyakawa Y, Kinjo K, Yamada T, Hozumi N, Ikeda Y, Kizaki M

Hematologica 90(3), 317-325, 2005

Establishment of Perineural Invasion Models and Analysis of Gene Expression Revealed an Invariant Chain (CD74) as a Possible Molecule involved in Perineural Invasion in Pancreatic Cancer

Koide N, Yamada T, Shibata R, Mori T, Fukuma M, Yamazaki K, Aiura K, Shimazu M, Hirohashi S, Nimura Y, Sakamoto M

Clin Cancer Res (in press)

Genomic structure of swine taste receptor family 1 member 3, TAS1R3, and its expression in tissues

Kiuchi S, Yamada T, Yasue H

Cytogenetic and Genome Research (in press)

Early embryonic death-associated changes in genome-wide gene expression profiles in the fetal placenta of the cow carrying somatic nuclear-derived cloned embryo.

Oishi M, Gohma H, Hshizume K, Taniguchi Y, Yasue H, Takahashi S, Yamada T, Sasaki Y

Molecular Reproduction and Development (in press)

Primary bone carcinosarcoma: Chondrosarcoma and squamous cell carcinoma with keratin pearl

formation.

Shiraishi J, Mukai M, Yabe H, Shibata R, Yamada T, Miura K, Anazawa U, Morioka H, Sakamoto M.

Pathol Int. 55(8):504-9, 2005 Aug;

1'-acetoxychavicol acetate is a novel nuclear factor- $\kappa$ B inhibitor with significant activity against multiple myeloma in vitro and in vivo.

Ito K, Nakazato T, Xian MJ, Yamada T, Hozumi N, Murakami A, Ohigashi H, Ikeda Y, Kizaki M

Cancer Res 65(10):4417-4424, 2005 May 15

Expression of Cre recombinase in the mouse developing chondrocytes driven by the mouse  $\alpha 2(XI)$  collagen promoter.

Fujimaki R, Hayashi K, Watanabe N, Yamada T, Toyama Y, Tezuka K, Hozumi N

J Bone Miner Metab. 23(3):270-273, 2005

Catechin, a green tea component, rapidly induces apoptosis of myeloid leukemic cells via modulation of reactive oxygen species (ROS) production in vitro and inhibits tumor growth in vivo.

Nakazato T, Ito K, Miyakawa Y, Kinjo K, Yamada T, Hozumi N, Ikeda Y, Kizaki M

Hematologica 90(3), 317-325, 2005

## 2. 学会発表

Ogata H, Kumai K, Imaeda H, Aiura K, Hisamatsu T, Okamoto S, Iwao Y, Sugino Y, Kitajima M, Hibi T. The experience of a newly-developed capsule endoscope. World Congress of Gastroenterology 2005. Canada. 2005年9月10日-14日

Ogata H, Matsui T, Nakamura M, Iida M, Takazoe M, Suzuki Y and Hibi T. #489

Remission-Induction and Steroid-Sparing Efficacy By Oral Tacrolimus (FK506) Therapy Against Refractory Ulcerative Colitis. DDW 2005. CHICAGO. 2005年5月14日-19日

Kamada N, Inoue N, Hirayama K, Itoh K, Yamada T, Suzuki T and Hibi T. Breakdown of the Intestinal Bacterial Balance Increases the Susceptibility To Intestinal Inflammatory Stimuli. DDW 2005. CHICAGO. 2005年5月14日-19日

Yoshizawa S, Inoue N, Matsuoka K, Ogata H, Iwao Y, Fujita T, Kawakami Y and Hibi T. Clinical Importance of Serum p53 Antibodies in Surveillance Program for Colorectal Cancer in Patients With Ulcerative Colitis. DDW 2005. CHICAGO. 2005年5月14日-19日

Sakuraba A, Inoue N, Kohgo Y, Terano A, Matsui T, Suzuki Y, and Hibi T. A Multicenter, randomized, controlled trial between weekly and semiweekly treatment with granulocyte and monocyte adsorption apheresis for active ulcerative colitis. 13th United European Gastroenterology Week. Copenhagen. 2005年10月15日-19日

佐藤俊朗、桜庭 篤、久松理一. Crohn 病における腸間膜リンパ節樹状細胞による病態形成機序の検討 第 91 回日本消化器病学会総会 東京 2005年4月14日-16日

鎌田信彦、井上 詠、日比紀文. マウスモデルを用いたプロバイオティクス Nissle1917 の腸炎抑制メカニズムの解明 第 91 回日本消化器病学会総会 東京 2005年4月14日-16日

小林 拓、岩上祐子、久松理一、岡本 晋、今井俊夫、日比紀文. 炎症性腸疾患における fractalkine/CX3CR1 の役割 第 91 回日本消化器病学会総会 東京 2005年4月14日-16日

佐藤俊朗、日比紀文. 腸管上皮幹細胞の純化とその機能解析 第 91 回日本消化器病学会総会 東京 2005年4月14日-16日

緒方晴彦、熊井浩一郎、日比紀文. 当院における国産新型カプセル内視鏡の使用経験 第 69 回日本消化器内視鏡学会総会 東京 2005年5月26日-28日

久松理一、緒方晴彦、日比紀文. 難治性潰瘍性大腸炎に対する CsA 持続静注療法による緩解導入率および累積手術率と内視鏡スコアの関係 第 69 回日本消化器内視鏡学会総会 東京 2005年5月26日-28日

鎌田信彦、久松理一、岡本 晋、赤川清子、日比紀文. IL-10 ノックアウトマウスにおける抑制性マクロファージの分化異常と IL-12 過剰産生 第 42 回日本消化器免疫学会総会 東京 2005年8月4日-5日

岩男泰、松岡克善、日比紀文. colitic cancer の内視鏡所見とサーベイランスの実際 第 70 回日本消化器内視鏡学会総会 神戸 2005年10月5日-8日

矢島知治、渡辺守、日比紀文. ヒト同種骨髄移植後消化管粘膜における cell fusion の証明 第 47 回日本消化器病学会大会 神戸 2005年10月5日-7日

桜庭篤、井上詠、日比紀文. 潰瘍性大腸炎に対する顆粒球単球除去療法の新しい治療展開

～従来法との Randomized Control Study～  
第 47 回日本消化器病学会大会 神戸 2005  
年 10 月 5 日－7 日

鎌田信彦、久松理一、岡本晋、新井久美子、  
赤川清子、日比紀文. IL-10 ノックアウトマ  
ウスにおける抑制性マクロファージの分化異  
常と Th 1 誘導 第 47 回日本消化器病学会大  
会 神戸 2005 年 10 月 5 日－7 日

芳沢茂雄、井上詠、松岡克善、高石官均、岡  
本晋、久松理一、緒方晴彦、岩男泰、藤田知  
信、河上裕、向井萬起男、日比紀文. 潰瘍性  
大腸炎に合併する大腸癌の早期発見における  
抗 p 53 抗体測定の有用性の検討 第 47 回日  
本消化器病学会大会 神戸 2005 年 10 月 5  
日－7 日

仲居貴明、佐藤俊朗、日比紀文. クロウン病  
腸管局所における LXR<sub>α</sub> の発現と免疫調節作用  
についての検討 第 33 回日本潰瘍学会 東京  
2005 年 12 月 2 日－3 日

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

## 分担研究報告

CD26 分子陽性 T 細胞を標的とした炎症性腸疾患における治療法の開発

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

炎症性腸疾患は原因不明の慢性炎症性腸疾患でその病態には T リンパ球とくにメモリー T 細胞の関与が示唆されている。そこで我々はメモリー T 細胞に特異的に発現している CD26 分子の炎症性腸疾患における病態への関与を明らかにするとともに、同分子を標的とした新たな治療法の開発に取り組んでいる。炎症性腸疾患患者の腸管局所粘膜固有層リンパ球および上皮間リンパ球サブセットの解析の結果 CD26 陽性 T 細胞は末梢血中の T 細胞に比して粘膜固有層リンパ球に局在し、CD4+CD26low と CD4+CD26high の二つの細胞集団を形成していることが判明した。さらに興味深いことに上皮間リンパ球には CD26 陽性細胞はほとんど見られないことが判明した。今後粘膜固有層 CD26 陽性 T 細胞（CD4+CD26low と CD4+CD26high）の機能解析を行い、さらに動物モデルを用いて抗 CD26 抗体を用いた治療法の確立を目指す。

共同研究者

知念 寛、久松理一、岡本 晋、  
井上 詠

慶應義塾大学消化器内科

性化メモリー T 細胞を標的とした新たな炎症性腸疾患に対する治療法の確立が可能ではないかと考えるに至った。

本研究では第一段階として炎症性腸疾患患者の末梢血および腸管局所リンパ球（粘膜固有層リンパ球と上皮間リンパ球）における CD26 の発現解析を行い、病態への関与を明らかにする。さらに最終目標として CD45RBhigh T 細胞移入腸炎マウスモデルを用いて抗 CD26 抗体を用いた治療実験を行い臨床応用を目指す。

B. 研究方法

1) 炎症性腸疾患患者の末梢血および腸管局所の T 細胞における CD26 分子の発現解析

文書により同意を得た炎症性腸疾患患者の末梢血、および手術検体より得られた粘膜固有層リンパ球、上皮間リンパ球の CD26 分子の発現を Flow Cytometry を用いて解析する。

2) 粘膜固有層 CD4+CD26low および CD4+CD26high T 細胞の機能解析

これまでの検討で粘膜固有層 CD4+T 細胞には CD26 の発現が高い細胞集団と低い細胞集団、そして発現を認めない細胞群の 3 群が存在することが確認された。我々は CD26high の細胞集団がおそらくは活性化メモリー T 細胞として治療標的になりうることを考え、sorting を行いそれぞれの細胞集団に

A. 研究目的

炎症性腸疾患は原因不明の慢性炎症性腸疾患でわが国では潰瘍性大腸炎で 7 万人、クローン病で 2 万人を超え増加の一途をたどっている。その病態には活性化したメモリー T 細胞の関与が示唆されている。たとえば AIDS を合併し CD4 陽性 T 細胞が減少したクローン病患者では症状が軽快し、また既に臨床応用されている抗 TNF $\alpha$  抗体

(Infliximab) の作用機所として膜型 TNF を有した T 細胞のアポトーシス誘導などが明らかとなっている。このように CD4 陽性 T 細胞は炎症性腸疾患の治療標的であるが、一方で非特異的な CD4 陽性 T 細胞の除去は過去の抗 CD4 抗体のように重篤な免疫不全を合併するため臨床応用は困難である。すなわちいかに活性化した局所の T 細胞を選択的に排除できるかがポイントとなる。

CD26 分子はこれまでの森本らの研究で活性化メモリー T 細胞に選択的に発現する表面マーカーであることが報告されており、我々は本分子を標的とすることで選択的活



おけるサイトカイン産生能などについて比較検討する（予定）。

### 3) CD45RB<sup>high</sup>T 細胞移入腸炎マウスモデルを用いた抗 CD26 抗体の治療効果の検討

CD45RB<sup>high</sup>T 細胞移入腸炎マウスモデルは Th1 型腸炎マウスモデルとして知られており活性化 T 細胞を標的とした分子の治療効果の検討に最もふさわしいとされている。我々は同モデルを用い抗 CD26 抗体による腸炎抑制効果の検討を行う（現在準備中）。

### C. 研究結果および考察

#### 1) 炎症性腸疾患患者の末梢血および腸管局所の T 細胞における CD26 分子の発現解析

図 1 クロウン病患者腸管粘膜 T リンパ球における CD26 陽性細胞

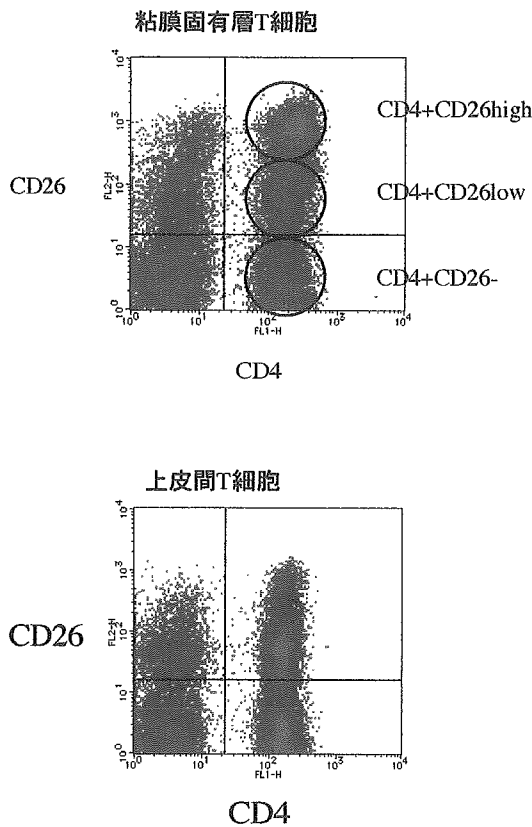
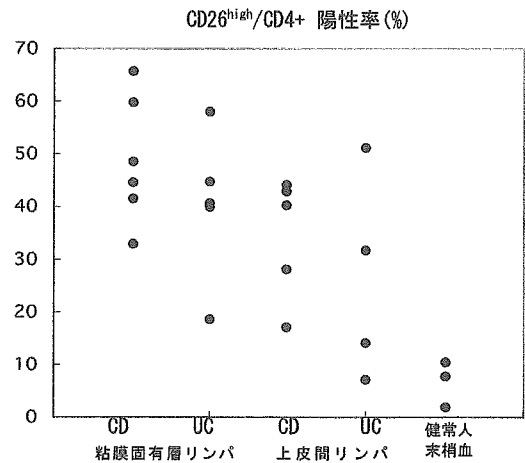


図 1 に示すように、炎症性腸疾患（提示例はクローン病）の手術検体より得られた粘膜固有層リンパ球の解析（CD3 でゲート）では CD26 の発現は CD4 陽性細胞および CD4 陰性細胞（CD8 陽性細胞と考えられる）の両者に認められたが特に CD4 陽性細胞で優位であった。CD4 陽性細胞中の CD26 陽

性細胞は単一の細胞集団ではなく CD26<sup>high</sup> と CD26<sup>low</sup> の 2 群を形成していた。この CD26<sup>high</sup>T 細胞は特に CD4 陽性細胞に多く、また上皮間 T 細胞よりも粘膜固有層リンパ球で多かった。（図 1 および図 2）。また末梢血リンパ球では腸管局所に比べて CD26<sup>high</sup>CD4<sup>+</sup>T 細胞は少ないことが明らかとなった。

図 2 炎症性腸疾患腸管局所リンパ球における CD26<sup>high</sup>/CD4<sup>+</sup>細胞の比率



このように CD26 陽性細胞のなかでも CD26<sup>high</sup> の細胞集団は腸管粘膜固有層 CD4 陽性細胞に多く分布している。現在他のマーカー（CD45RA, CD45RO など）との相関を調べているが、この CD4+CD26<sup>high</sup>T 細胞がエフェクターメモリー T 細胞である可能性が高いと考えている。CD26<sup>high</sup> の分布が腸管局所に高いことは実際の臨床応用の際に極めて大きなアドバンテージとなりうる。これまで抗 CD4 抗体や抗 CD3 抗体が強力な炎症抑制効果を持ちながら臨床応用されていない理由は重篤な副作用にあり、CD26 を標的とした治療法の開発はより局所に有効な新規治療法になりうると考えられる。

### E. 結語

CD26 陽性 T 細胞は主に腸管粘膜固有層 CD4 陽性細胞に認められ、CD26<sup>high</sup> と CD26<sup>low</sup> の二つの細胞集団として確認された。特に CD4+CD26<sup>high</sup> は粘膜固有層に局在が強く、

新たな炎症性腸疾患の治療ターゲットになりうると考えられた。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Kamada N, Inoue N, Hisamatsu T, Okamoto S, Matsuoka K, Sato T, Chinen H, Su Hong K, Yamada T, Suzuki Y, Suzuki T, Watanabe N, Tsuchimoto K, Hibi T. Nonpathogenic *Escherichia coli* Strain Nissle 1917 Prevents Murine Acute and Chronic Colitis. *Inflamm Bowel Dis* 11(5): 455-463, 2005

Tahara T, Inoue N, Hisamatsu T, Kashiwagi K, Takaishi H, Kanai T, Watanabe M, Ishii H, Hibi T. Clinical significance of microsatellite instability in the inflamed mucosa for the prediction of colonic neoplasms in patients with ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol* 20(5): 710-715, 2005

Sawada K, Kusugami K, Suzuki Y, Bamba T, Munakata A, Hibi T, Shimoyama T. Leucocytapheresis in ulcerative colitis: results of a multicenter double-blind prospective case-control study with sham apheresis as placebo treatment. *Am J Gastroenterol* 100(6): 1362-1369, 2005

Hitotsumatsu O, Hamada H, Naganuma M, Inoue N, Ishii H, Hibi T, Ishikawa H. Identification and characterization of novel gut-associated lymphoid tissues in rat small intestine. *J Gastroenterol* 40: 956-963, 2005

Kamada N, Hisamatsu T, Okamoto S, Sato T, Matsuoka K, Arai K, Nakai T, Hasegawa A, Inoue N, Watanabe N, Akagawa K, Hibi T. Abnormally Differentiated Subsets of Intestinal Macrophage Play a Key Role in Th1-Dominant Chronic Colitis through

Excess Production of IL-12 and IL-23 in Response to Bacteria. *J of Immunol*: 6900-6908, 2005

Matsumoto T, Iida M, Kohgo Y, Imamura A, Kusugami K, Nakano H, Fujiyama Y, Matsui T, Hibi T. Therapeutic efficacy of infliximab on active Crohn's disease under nutritional therapy. *Scand J Gastroenterol* 40:1423-1430, 2005.

Hibi T and Sakuraba A. Is there a role for apheresis in gastrointestinal disorders? *Nat Clin Pract Gastroenterol & Hepatol* 2(5): 200-202, 2005

岩上祐子、久松理一、日比紀文 インフリキシマブ抗TNF $\alpha$ 抗体療法 *G.I. Research* 13: 17-23, 2005

緒方晴彦、日比紀文 クロウン病に対する抗サイトカイン療法の今後の見通しは？ *分子消化器病* 2(1): 6-12, 2005

日比紀文、芳沢茂雄 抗TNF- $\alpha$ 抗体療法 *Mebio* 22: 108-113, 2005

久松理一、鎌田信彦、小林拓、知念寛、日比紀文 炎症性腸疾患の病態と粘膜免疫—最近の動向— *細胞* 38(1):7-10, 2006

### 2. 学会発表

Ogata H, Kumai K, Imaeda H, Aiura K, Hisamatsu T, Okamoto S, Iwao Y, Sugino Y, Kitajima M, Hibi T. The experience of a newly-developed capsule endoscope. *World Congress of Gastroenterology 2005, Canada, 2005年9月10日-14日*

Ogata H, Matsui T, Nakamura M, Iida M, Takazoe M, Suzuki Y and Hibi T. #489 Remission-Induction and Steroid-Sparing Efficacy By Oral Tacrolimus(FK506) Therapy Against Refractory Ulcerative

Colitis. DDW 2005. CHICAGO. 2005年5月14日-19日

Kamada N, Inoue N, Hirayama K, Itoh K, Yamada T, Suzuki T and Hibi T. Breakdown of the Intestinal Bacterial Balance Increases the Susceptibility To Intestinal Inflammatory Stimuli. DDW 2005. CHICAGO. 2005年5月14日-19日

Yoshizawa S, Inoue N, Matsuoka K, Ogata H, Iwao Y, Fujita T, Kawakami Y and Hibi T. Clinical Importance of Serum p53 Antibodies in Surveillance Program for Colorectal Cancer in Patients With Ulcerative Colitis. DDW 2005. CHICAGO. 2005年5月14日-19日

Sakuraba A, Inoue N, Kohgo Y, Terano A, Matsui T, Suzuki Y, and Hibi T. A Multicenter, randomized, controlled trial between weekly and semiweekly treatment with granulocyte and monocyte adsorption apheresis for active ulcerative colitis. 13th United European Gastroenterology Week. Copenhagen. 2005年10月15日-19日

佐藤俊朗、桜庭 篤、久松理一. Crohn 病における腸間膜リンパ節樹状細胞による病態形成機序の検討 第91回日本消化器病学会総会 東京 2005年4月14日-16日

鎌田信彦、井上 詠、日比紀文. マウスモデルを用いたプロバイオティクス Nissle1917 の腸炎抑制メカニズムの解明 第91回日本消化器病学会総会 東京 2005年4月14日-16日

小林 拓、岩上祐子、久松理一、岡本 晋、今井俊夫、日比紀文. 炎症性腸疾患における fractalkine/CX3CR1 の役割 第91回日本消化器病学会総会 東京 2005年4月14日-16日

佐藤俊朗、日比紀文. 腸管上皮幹細胞の純

化とその機能解析 第91回日本消化器病学会総会 東京 2005年4月14日-16日

緒方晴彦、熊井浩一郎、日比紀文. 当院における国産新型カプセル内視鏡の使用経験 第69回日本消化器内視鏡学会総会 東京 2005年5月26日-28日

久松理一、緒方晴彦、日比紀文. 難治性潰瘍性大腸炎に対する CsA 持続静注療法による緩解導入率および累積手術率と内視鏡スコアの関係 第69回日本消化器内視鏡学会総会 東京 2005年5月26日-28日

鎌田信彦、久松理一、岡本 晋、赤川清子、日比紀文. IL-10 ノックアウトマウスにおける抑制性マクロファージの分化異常と IL-12 過剰産生 第42回日本消化器免疫学会総会 東京 2005年8月4日-5日

岩男泰、松岡克善、日比紀文. colitic cancer の内視鏡所見とサーベイランスの実際 第70回日本消化器内視鏡学会総会 神戸 2005年10月5日-8日

矢島知治、渡辺守、日比紀文. ヒト同種骨髄移植後消化管粘膜における cell fusion の証明 第47回日本消化器病学会大会 神戸 2005年10月5日-7日

桜庭篤、井上詠、日比紀文. 潰瘍性大腸炎に対する顆粒球単球除去療法の新しい治療展開 ~従来法との Randomized Control Study~ 第47回日本消化器病学会大会 神戸 2005年10月5日-7日

鎌田信彦、久松理一、岡本晋、新井久美子、赤川清子、日比紀文. IL-10 ノックアウトマウスにおける抑制性マクロファージの分化異常と Th 1 誘導 第47回日本消化器病学会大会 神戸 2005年10月5日-7日

芳沢茂雄、井上詠、松岡克善、高石官均、岡本晋、久松理一、緒方晴彦、岩男泰、藤田知信、河上裕、向井萬起男、日比紀文. 潰

瘍性大腸炎に合併する大腸癌の早期発見における抗 p53 抗体測定の有用性の検討 第 47 回日本消化器病学会大会 神戸 2005 年 10 月 5 日-7 日

仲居貴明、佐藤俊朗、日比紀文. クロウン病腸管局所における LXR<sub>1</sub> の発現と免疫調節作用についての検討 第 33 回日本潰瘍学会 東京 2005 年 12 月 2 日-3 日

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

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