

IV. 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
Matsumoto T, Okamoto R, Yajima T, Mori T, Okamoto S, Ikeda Y, Mukai M, Yamazaki M, Oshima S, Tsuchiya K, Nakamura T, Kanai T, Okano H, Inazawa J, Hibi T, <u>Watanabe M</u>	Increase of bone marrow-derived secretory lineage epithelial cells during regeneration in the human intestine.	Gastroenterology 128: 1851-1867, 2005
Okada E, Yamazaki M, Tanabe M, Takeuchi T, Nanno M, Oshima S, Okamoto R, Tsuchiya K, Nakamura T, Kanai T, Hibi T, <u>Watanabe M</u>	IL-7 exacerbates chronic colitis with expansion of memory IL-7Rhigh CD4+ mucosal T cells in mice.	Am J Physiol 288: G745-G754, 2005
Namiki S, Nakamura T, Oshima S, Yamazaki M, Sekine Y, Tsuchiya K, Okamoto R, Kanai T, <u>Watanabe M</u>	IRF-1 mediates upregulation of LMP7 by IFN-gamma and concerted expression of immunosubunits of the proteasome.	FEBS Lett 579: 2781-2787, 2005
Totsuka T, Kanai T, Makita S, Fujii R, Nemoto Y, Oshima S, Okamoto R, Koyanagi A, Akiba H, Okumura K, Yagita H, <u>Watanabe M</u>	Regulation of murine chronic colitis by CD4+CD25-programmed death-1+ T cells.	Eur J Immunol 18: 1773-1785, 2005
Okamoto R, <u>Watanabe M</u>	Cellular and molecular mechanisms of epithelial repair in IBD.	Dig Dis Sci 50: S34-S38, 2005
Kanai T, <u>Watanabe M</u>	Clinical application of human CD4+CD25+ regulatory T cells for the treatment of inflammatory bowel diseases.	Expert Opin Biol Ther 5: 451-462, 2005
Tahara T, Inoue N, Hisamatsu T, Kashiwagi K, Takaishi H, Kanai T, <u>Watanabe M</u> , 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: 710-715, 2005
Matsukawa H, Kanai T, Naganuma M, Kamada N, Hisamatsu T, Takaishi H, Ogata H, Mukai M, Ishii H, Mimori T, <u>Watanabe M</u> , Hibi T	A novel apoptosis-inducing monoclonal antibody (anti-LHK) against a cell surface antigen on colon cancer cells.	J Gastroenterol 40: 945-955, 2005
Kanai T, Kawamura T, Dohi T, Makita S, Nemoto Y, Totsuka T, <u>Watanabe M</u>	Th1/Th2-mediated colitis induced by adoptive transfer of CD4+CD45RBhigh T lymphocytes into nude mice.	Inflamm Bowel Dis 12: 89-99, 2006
Kanai T, Tanimoto K, Nemoto Y, Fujii R, Totsuka T, <u>Watanabe M</u>	Naturally arising CD4+CD25+ regulatory T cells suppress the expansion of colitogenic CD4+CD44highCD62L- effector-memory T cells.	Am J Physiol (in press)
Fujii R, Kanai T, Nemoto Y, Makita S, Oshima S, Okamoto R, Tsuchiya K, Totsuka T, <u>Watanabe M</u>	FTY720 suppresses CD4+CD44highCD62L- effector memory T cell-mediated colitis.	Am J Physiol (in press)
Kanai T, Uraushihara K, Totsuka T, Nemoto Y, Fujii R, Kawamura T, Makita S, Yagita H, Okumura K, <u>Watanabe M</u>	Ameliorating effect of saporin-conjugated anti-CD11b monoclonal antibody in a murine T-cell-mediated chronic colitis.	J Gastroent Hepatol (in press)
Kamada N, Inoue N, Hisamatsu T, Okamoto S, Matsuoka K, Sato T, Chinen H, Su Hong K, Yamada T, Suzuki Y, Suzuki T, <u>Watanabe N</u> , 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, <u>Watanabe M</u> , 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, <u>Hibi T</u> , 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, <u>Hibi T</u> , 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, <u>Hibi T</u>	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, <u>Hibi T</u>	Therapeutic efficacy of infliximab on active Crohn's disease under nutritional therapy.	Scand J Gastroenterol 40:1423-1430, 2005
<u>Hibi T</u> 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, <u>日比紀文</u>	インフリキシマブ抗TNF α 抗体療法	G. I. Research 13: 17-23, 2005
緒方晴彦, <u>日比紀文</u>	クロー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
<u>日比紀文</u> , 芳沢茂雄	抗TNF- α 抗体療法	Mebio 22: 108-113, 2005
久松理一, 鎌田信彦, 小林拓, 知念寛, <u>日比紀文</u>	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
Ohkawara T, Takeda H, Kato K, Miyashita K, Kato M, Iwanaga T, <u>Asaka M.</u>	Polaprezinc (N-(3-aminopropionyl)-L-histidinato zinc) ameliorates dextran sulfate sodium-induced colitis in mice.	Scand J Gastroenterol 40: 1321-1327, 2005
Ohkawara T, Takeda H, Miyashita K, Nishiwaki M, Nakayama T, Taniguchi M, Yoshiki T, Takana J, Imamura M, Sugiyama T, <u>Asaka M</u> , Nishihira J.:	Regulation of Toll-like receptor 4 expression in mouse colon by macrophage migration inhibitory factor.	Histochem Cell Biol 7: 1-8, 2005
Ohkawara T, Nishihira J, Takeda H, Miyashita K, Kato K, Kato M, Sugiyama T, <u>Asaka M.</u>	Geranylgeranylacetone protects mice from dextran sulfate sodium-induced colitis.	Scand J Gastroenterol 40: 1049-1057, 2005
Ohkawara T, Takeda H, Nishihira J, Miyashita K, Nishiwaki M, Ishiguro Y, Takeda K, Akira S, Iwanaga T, Sugiyama T, <u>Asaka M.</u>	Macrophage migration inhibitory factor contributes to the development of acute dextran sulphate sodium-induced colitis in Toll-like receptor 4 knockout mice.	Clin Exp Immunol 141: 412-421, 2005
Tanaka J, Toubai T, Iwao N, Tsutsumi Y, Kato N, Miura Y, Shigematsu A, Hirate D, Ota S, <u>Asaka M</u> , Imamura M.:	The immunosuppressive agent FK506 enhances the cytolytic activity of inhibitory natural killer cell receptor (CD94/NKG2A)-expressing CD8 T cells.	Transplantation 80: 1813-1815, 2005
Zhao W, Darmanin S, Fu Q, Chen J, Cui H, Wang J, Okada F, Hamada J, Hattori Y, Kondo T, Hamuro J, <u>Asaka M</u> , Kobayashi M.:	Hypoxia suppresses the production of matrix metalloproteinases and the migration of human monocyte-derived dendritic cells.	Eur J Immunol 35: 3468-3477, 2005
Ohkawara T, Miyashita K, Nishihira J, Mitsuyama K, Takeda H, Kato M, Kondo N, Yamasaki Y, Sata M, Yoshiki T, Sugiyama T, <u>Asaka M.</u>	Transgenic over-expression of macrophage migration inhibitory factor renders mice markedly more susceptible to experimental colitis.	Clin Exp Immunol 140 : 241-248, 2005
Ohkawara T, Nishihira J, Takeda H, <u>Asaka M</u> , Sugiyama T.:	Pathophysiological roles of macrophage migration inhibitory factor in gastrointestinal, hepatic, and pancreatic disorders.	J Gastroenterol 40 :117-122, 2005
Tanaka J, <u>Asaka M</u> , Imamura M.:	Potential role of natural killer cell receptor-expressing cells in immunotherapy for leukemia.	Int J Hematol 81: 6-12, 2005
Toubai T, Tanaka J, Ota S, Fukuhara T, Hashino S, Kondo T, Kasai M, Kakinoki Y, Masauzi N, Morioka M, Kawamura T, Iwasaki H, <u>Asaka M</u> , Imamura M.:	Minimal residual disease (MRD) monitoring using rearrangement of T-cell receptor and immunoglobulin H gene in the treatment of adult acute lymphoblastic leukemia patients.	Am J Hematol 80: 181-187, 2005
Kuwatani M, Ikarashi Y, Mineishi S, <u>Asaka M</u> , Wakasugi H.:	An irradiation-free nonmyeloablative bone marrow transplantation model: importance of the balance between donor T-cell number and the intensity of conditioning.	Transplantation 80: 1145-1152, 2005
Ohkawara T, Nishihira J, Takeda H, Katsurada T, Kato K, Yoshiki T, Sugiyama T, <u>Asaka M.</u>	Protective effect of geranylgeranylacetone on trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis in mice.	Int J Mol Med 17: 229-234, 2006
Ohkawara T, Takeda H, Nishiwaki M, Nishihira J, <u>Asaka M.</u>	Protective effects of heat shock protein 70 induced by geranylgeranylacetone on oxidative injury in rat intestinal epithelial cells.	Scand J Gastroenterol 41: 312-317, 2006
Uto H, Ido A, Kusumoto K, Hasuike S, Nagata K, Hayashi K, Yamagishi T, Gohda E, <u>Tsubouchi H</u>	Development of a rapid semi-quantitative immunochromatographic assay for serum hepatocyte growth factor and its usefulness in acute liver failure.	Hepatol Res. 33: 272-276, 2005

Ido A, Numata M, Kodama M, <u>Tsubouchi H</u>	Mucosal repair and growth factors: recombinant human hepatocyte growth factor as an innovative therapy for inflammatory bowel disease.	J Gastroenterol. 40: 925-931, 2005
Hasuike S, Ido A, Uto H, Moriuchi A, Tahara Y, Nagata K, Hori T, Hayashi K, <u>Tsubouchi H</u>	Hepatocyte growth factor accelerates the proliferation and differentiation of hepatic oval cells in a 2-acetylaminofluorene/partial hepatectomy model in rats.	J Gastroenterol Hepatol. 20: 1753-1761, 2005
Numata M, Ido A, Moriuchi A, Kim II, Tahara Y, Yamamoto S, Hasuike S, Nagata K, Miyata Y, Uto H, <u>Tsubouchi H</u>	Hepatocyte growth factor facilitates the repair of large colonic ulcers in 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis in rats.	Inflamm Bowel Dis. 11: 551-558, 2005
Kim ID, Azuma T, Ido A, Moriuchi A, Numata M, Teramukai S, Okamoto J, Tsutsumi Sm Tanaka K, <u>Tsubouchi H</u>	Navigator-echo-based MR provides high resolution images and precise volumetry of swine livers without breath holding or injection of contrast media.	Liver Transplant. 12: 72-77, 2006
Kusumoto K, Ido A, Moriuchi A, Katsura T, Kim ID, Takahama Y, Numata M, Kodama M, Hasuike S, Nagata K, Uto H, Inui K, <u>Tsubouchi H</u>	Repeated intravenous injection of recombinant human hepatocyte growth factor ameliorates liver cirrhosis but causes albuminuria in rats.	Int J Mol Med. 17: 503-509, 2006
Nakanishi C, Moriuchi A, Ido A, Numata M, Kim ID, Kusumoto K, Hasuike S, Abe H, Nagata K, Akiyama Y, Uto H, Kataoka H, <u>Tsubouchi H</u>	Effect of hepatocyte growth factor on endogenous hepatocarcinogenesis in rats fed a choline-deficient, L-amino acid-defined diet.	Oncol Rep. (in press)
井戸章雄、森内昭博、金一徳、沼田政嗣、宇都浩文、坪内博仁	ウイルス性肝炎とサイトカイン -HGFによる病態制御を中心に	臨床消化器内科 20: 295-302, 2005
井戸章雄、森内昭博、金一徳、宇都浩文、坪内博仁	HGFによる劇症肝炎の治療 -トランスレーショナルリサーチの現況-	最新医学 60: 830-836, 2005
井戸章雄、宇都浩文、坪内博仁	肝細胞増殖因子HGFを用いた最新の臨床展開	バイオサイエンスとインダストリー 63: 167-170, 2005
井戸章雄、沼田政嗣、児玉眞由美、坪内博仁	再生医学的アプローチからの新規治療法の開発 -組換えヒトHGFを用いた傷害粘膜再生・修復療法-	日本消化器病学会雑誌 102: 1139-1145, 2005
Mizukami Y, Jo WS, Duerr EM, Gala M, Li J, Zhang X, Zimmer MA, Iliopoulos O, Zukerberg LR, <u>Kohgo Y</u> , Lynch MP, Rueda BR, Chung DC.	Induction of interleukin-8 preserves the angiogenic response in HIF-1alpha-deficient colon cancer cells.	Nat Med 2005, 11: 992-997.
Inoue M, Ohtake T, Motomura W, Takahashi N, Hosoki Y, Miyoshi S, Suzuki Y, Saito H, <u>Kohgo Y</u> , Okumura T.	Increased expression of PPARgamma in high fat diet-induced liver steatosis in mice.	Biochem Biophys Res Commun 2005, 336: 215-222
Motomura W, Tanno S, Takahashi N, Nagamine M, Fukuda M, <u>Kohgo Y</u> , Okumura T.	Involvement of MEK-ERK signaling pathway in the inhibition of cell growth by troglitazone in human pancreatic cancer cells.	Biochem Biophys Res Commun 2005, 332: 89-94.
Watari J, Saitoh Y, Fujiya M, Nakamura K, Inaba Y, Okamoto K, Tanabe H, Yasuda A, Miyokawa N, <u>Kohgo Y</u> .	Spontaneous remission of primary diffuse large B-cell gastric lymphoma.	J Gastroenterol 2005, 40: 414-420.
Matsumoto T, Iida M, <u>Kohgo Y</u> , Imamura A, Kusugami K, Nakano H, Fujiyama Y, Matsu T, Hibi T.	Therapeutic efficacy of infliximab on active Crohn's disease under nutritional therapy.	Scand J Gastroenterol. 2005, 40: 1423-30.
Yamagata H, Matsuzaki K, Mori S, Yoshida K, Tahashi Y, Furukawa F, Sekimoto G, Watanabe T, Uemura Y, Sakaida N, Yoshioka K, Kamiyama Y, Seki T, <u>Okazaki K</u>	Acceleration of Smad2 and Smad3 phosphorylation via c-Jun NH(2)-terminal kinase during human colorectal carcinogenesis.	Cancer Res 1:65(1): 157-65, 2005
Matsuura M, <u>Okazaki K</u> , 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 128(4): 975-86, 2005
Matsushita M, Takakuwa H, Matsubayashi Y, Nishio A, Ikehara S, <u>Okazaki K</u>	Appendix is a priming site in the development of ulcerative colitis.	Gastroenterology 21;11(31): 4869-74, 2005
Nakase H, Nishio A, Tamaki H, Matsuura M, Asada M, Chiba T, <u>Okazaki K</u>	Specific antibodies against recombinant protein of insertion element 900 of Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis in Japanese patients with Crohn's disease.	Inflamm Bowel Dis 12(1): 62-9, 2006
Honda K, <u>Nakamura K</u> , Matsui N, Takahashi M, Kitamura Y, Mizutani T, Harada N, Nawata H, Hamano S, Yoshida H	Th1-inducing property of IL-27/WSX-1 signaling is required for the induction of experimental colitis.	Inflamm Bowel Dis 11: 1044-1052, 2005

Takahashi M, <u>Nakamura K</u> , Honda K, Kitamura Y, Mizutani T, Araki Y, Kabemura T, Chijiwa Y, Harada N, Nawata H	An inverse correlation of human peripheral blood regulatory T cell frequency with the disease activity of ulcerative colitis.	Dig Dis Sci in press
Hanawa T, <u>Suzuki K</u> , Kawauchi Y, Takamura M, Yoneyama H, Han GD, Kawachi H, Shimizu F, Asakura H, Miyazaki J, Maruyama H, Aoyagi Y	Attenuation of mouse acute colitis by hepatocyte growth factor gene transfer into the liver.	J Gene Medicine. Published Online:14 Feb 2006
Han GD, <u>Suzuki K</u> , Koike H, Suzuki K, Yoneyama H, Narumi S, Shimizu F, Kawachi H	IFN-inducible protein-10 plays a pivotal role in maintaining slit-diaphragm function by regulating podocyte cell-cycle balance.	J Am Soc Nephrol. Published Online December 28, 2005
河内裕介, 鈴木健司, 塙孝泰, 米山博之, 河内裕, 韓基東, 清水不二雄, 青柳豊	マウスDSS腸炎に対するHGF遺伝子治療の検討.	消化器と免疫, 143-146、マイライフ社、2005年7月
Kuwata, K., Matsumoto, M., Atarashi, K., Morishita, H., Hirotsani, T., Koga, R., and <u>Takeda, K.</u>	IkBNS inhibits induction of a subset of Toll-like receptor-dependent genes and limits inflammation.	Immunity 24:41-51, 2006
Ogawa, A., Tagawa, T., Nishimura, H., Yajima, T., Abe, T., Arai, T., Taniguchi, M., <u>Takeda, K.</u> , Akira, S., Nimura, Y., and Yoshikai, Y.	Toll-like receptors 2 and 4 are differentially involved in Fas-dependent apoptosis in Peyer's patch and liver at an early stage after bile duct ligation in mice.	Gut 5, 105-113 (2006)
Wieland, C. W., Florquin, S., Maris, N. A., Hoebe, K., Beutler, B., <u>Takeda, K.</u> , Akira, S., and van der Poll, T.	The MyD88-dependent, but not the MyD88-independent, pathway of TLR4 signaling is important in clearing nontypeable haemophilus influenzae from the mouse lung.	J. Immunol. 175, 6042-6049 (2005)
Sato, S., Sanjo, H., <u>Takeda, K.</u> , Ninomiya-Tsuji, J., Yamamoto, M., Kawai, T., Matsumoto, K., Takeuchi, O., and Akira, S.	Essential function for the kinase TAK1 in innate and adaptive immune responses.	Nat. Immunol 6:1087-1095, 2005
Yukawa, K., Tanaka, T., Owada-Makabe, K., Tsubota, Y., Bai, T., Maeda, M., <u>Takeda, K.</u> , Akira, S., and Iso, H.	Reduced prepulse inhibition of startle in STAT6-deficient mice.	Int. J. Mol. Med. 16, 673-675 (2005)
Matsukawa, A., Kudo, S., Maeda, T., Numata, K., Watanabe, H., <u>Takeda, K.</u> , Akira, S., and Ito, T.	Stat3 in resident macrophages as a repressor protein of inflammatory response.	J. Immunol. 175, 3354-3359 (2005)
Kato, H., Sato, S., Yoneyama, M., Yamamoto, M., Uematsu, S., Matsui, K., Tsujimura, T., <u>Takeda, K.</u> , Fujita, T., Takeuchi, O., and Akira, S.	Cell type-specific involvement of RIG-I in antiviral response.	Immunity 23, 19-28 (2005)
Ohkawara, T., Takeda, H., Nishihira, J., Miyashita, K., Nihiwaki, M., Ishiguro, Y., <u>Takeda, K.</u> , Akira, S., Iwanaga, T., Sugiyama, T., and Asaka, M.	Macrophage migration inhibitory factor contributes to the development of acute dextran sulphate sodium-induced colitis in Toll-like receptor 4 knockout mice.	Clin. Exp. Immunol. 141, 412-421 (2005)
Weiss, D. S., <u>Takeda, K.</u> , Akira, S., Zychlinsky, A., and Moreno, E.	MyD88, but not Toll-like receptors 4 and 2, is required for efficient clearance of Brucella abortus.	Infect. Immun. 73, 5137-5143 (2005)
Yang, S., Takahashi, N., Yamashita, T., Sato, N., Takahashi, M., Mogi, M., Uematsu, T., Kobayashi, Y., Nakamichi, Y., <u>Takeda, K.</u> , Akira, S., Takada, H., Udagawa, N., and Furusawa, K.	Muramyl dipeptide enhances osteoclast formation induced by lipopolysaccharide, IL-1b, and TNF- α through nucleotide-binding oligomerization domain 2-mediated signaling in osteoblasts.	J. Immunol. 175, 1956-1964 (2005)
Shindou, H., Ishii, S., Yamamoto, M., <u>Takeda, K.</u> , Akira, S., and Shimizu, T.	Priming effect of lipopolysaccharide on acetyl-coenzyme A: lyso-platelet-activating factor acetyltransferase is MyD88 and TRIF independent.	J. Immunol. 175, 1177-1183 (2005)
Kitching, A. R., Turner, A. L., Wilson, G. R., Semple, T., Odobasic, D., Timoshanko, J. R., O'sullivan, K. M., Tipping, P. G., <u>Takeda, K.</u> , Akira, S., and Holdsworth, S. R.	IL-12p40 and IL-18 in crescentic glomerulonephritis: IL-12p40 is the key Th1-defining cytokine chain, whereas IL-18 promotes local inflammation and leukocyte recruitment.	J. Am. Soc. Nephrol. 16, 2023-2033 (2005)
Yang, R., Murillo, F. M., Delannoy, M. J., Blosser, R. L., Yutzy, W. H. 4th, Uematsu, S., <u>Takeda, K.</u> , Akira, S., Viscidi, R. P., Roden, R. B.	B lymphocyte activation by human papillomavirus-like particles directly induces Ig class switch recombination via TLR4-MyD88.	J. Immunol. 174, 7912-7919 (2005)

Yang, R., Wheeler, C. M., Chen, X., Uematsu, S., <u>Takeda, K.</u> , Akira, S., Pastrana, D. V., Viscidi, R. P., and Roden, R. B.	Papillomavirus capsid mutation to escape dendritic cell-dependent innate immunity in cervical cancer.	J. Virol. 79, 6741-6750 (2005)
Xu, A. W., Kaelin, C. B., <u>Takeda, K.</u> , Akira, S., Schwartz, M. W., and Barsh, G. S.	PI3K integrates the action of insulin and leptin on hypothalamic neurons.	J. Clin. Invest. 115, 951-958 (2005)
Yukawa, K., Iso, H., Tanaka, T., Tsubota, Y., Owada-Makabe, K., Bai, T., <u>Takeda, K.</u> , Akira, S., and Maeda, M.	Down-regulation of dopamine transporter and abnormal behavior in STAT6-deficient mice.	Int. J. Mol. Med. 15, 819-825 (2005)
Kumanogoh, A., Shikina, T., Suzuki, K., Uematsu, S., Yukawa, K., Kashiwamura, S., Tsutsui, H., Yamamoto, M., Takamatsu, H., Ko-Mitamura, E. P., Takegahara, N., Marukawa, S., Ishida, I., Morishita, H., Prasad, D. V., Tamura, M., Mizui, M., Toyofuku, T., Akira, S., <u>Takeda, K.</u> , Okabe, M., and Kikutani, H.	Nonredundant roles of Sema4A in the immune system: Defective T cell priming and Th1/Th2 regulation in Sema4A-deficient mice.	Immunity 22, 305-316 (2005)
Hirofumi, T., Lee, P. Y., Kuwata, H., Yamamoto, M., Matsumoto, M., Kawase, I., Akira, S., and <u>Takeda, K.</u>	The nuclear I κ B protein I κ BNS selectively inhibits lipopolysaccharide-induced IL-6 production in macrophages of the colonic lamina propria.	J. Immunol 174:3650-3657, 2005
Araki, A., Kanai, T., Ishikura, T., Makita, S., Uraushihara, K., Iiyama, R., Totsuka, T., <u>Takeda, K.</u> , Akira, S., and Watanabe, M.	MyD88-deficient mice develop severe intestinal inflammation in dextran sodium sulfate colitis.	J. Gastroenterol. 40, 16-23 (2005)
Kamezaki, K., Shimoda, K., Numata, A., Haro, T., Kakumitsu, H., Yoshie, M., Yamamoto, M., <u>Takeda, K.</u> , Matsuda, T., Akira, S., Ogawa, K., and Harada, M.	Roles of Stat3 and ERK in G-CSF Signaling.	Stem Cells 23, 252-263 (2005)
Yukawa, K., Kishino, M., Goda, M., Liang, X. M., Kimura, A., Tanaka, T., Bai, T., Owada-Makabe, K., Tsubota, Y., Ueyama, T., Ichinose, M., Maeda, M., <u>Takeda, K.</u> , and Akira, S.	STAT6 deficiency inhibits tubulointerstitial fibrosis in obstructive nephropathy.	Int. J. Mol. Med. 15, 225-230 (2005)
Akamine, M., Higa, F., Arakaki, N., Kawakami, K., <u>Takeda, K.</u> , Akira, S., and Saito, A.	Differential roles of Toll-like receptors 2 and 4 in in vitro responses of macrophages to Legionella pneumophila.	Infect. Immun. 73, 352-361 (2005)
Yukawa, K., Kishino, M., Hoshino, K., Shirasawa, N., Kimura, A., Tsubota, Y., Owada-Makabe, K., Bai, T., Tanaka, T., Ueyama, T., Ichinose, M., <u>Takeda, K.</u> , Akira, S., and Maeda, M.	The kinase domain of death-associated protein kinase is inhibitory for tubulointerstitial fibrosis in chronic obstructive nephropathy.	Int. J. Mol. Med. 15, 73-78 (2005)
Vossenkämper, A., Went, T., Alvarado-Esquivel, C., <u>Takeda, K.</u> , Akira, S., Pfeffer, K., Alber, G., Lochner, M., Förster, I. and Liesenfeld, O	Both IL-12 and IL-18 contribute to small intestinal Th1-type immunopathology following oral infection with Toxoplasma gondii but IL-12 is dominant over IL-18 in parasite control.	Eur. J. Immunol. 34, 3197-3207 (2004)
Yokozeiki, H., Wu, M. H., Sumi, K., Awad, S., Satoh, T., Katayama, I., <u>Takeda, K.</u> , Akira, S., Kaneda, Y., and Nishioka, K.	In vivo transfection of a cis element 'decoy' against signal transducers and activators of transcription 6 (STAT6)-binding site ameliorates IgE-mediated late-phase reaction in an atopic dermatitis mouse model.	Gene Ther. 11, 1753-1762 (2004)
Sumi, K., Yokozeiki, H., Wu, M. H., Satoh, T., Kaneda, Y., <u>Takeda, K.</u> , Akira, S., and Nishioka, K.	In vivo transfection of a cis element 'decoy' against signal transducers and activators of the transcription 6 (STAT6) binding site ameliorates the response of contact hypersensitivity.	Gene Ther. 11, 1763-1771 (2004)
Yukawa, K., Kishino, M., Hoshino, K., Shirasawa, N., Kimura, A., Tsubota, Y., Owada-Makabe, K., Bai, T., Tanaka, T., Ueyama, T., Ichinose, M., <u>Takeda, K.</u> , Akira, S., and Maeda, M.	The kinase domain of death-associated protein kinase is inhibitory for tubulointerstitial fibrosis in chronic obstructive nephropathy.	Int. J. Mol. Med. 15, 73-78 (2005)
<u>Takeda, K.</u>	Toll-like receptors and their adaptors in innate immunity.	Cur. Med. Chem. AIAA. 4, 3-11 (2005)
<u>Takeda, K.</u> , and Akira, S.	Toll-like receptors in innate immunity.	Int. Immunol. 17, 1-14 (2005)
<u>Takeda, K.</u>	Evolution and integration of innate immune recognition systems: the Toll-like receptors.	J. Endotoxin Res. 11, 51-55 (2005)

V. 学会発表に関する一覧表

学会発表に関する一覧表

発表者名	演題名	研究学会名	会場	日時
Oshima S, Nakamura T, Namiki S, 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.	DDW 2005	Chicago	2005年5月15日
Namiki S, Nakamura T, Oshima S, Yamazaki M, Tsuchiya K, Okamoto R, Kanai T, <u>Watanabe M</u>	Identification of Novel IRF-1-Regulated Genes and the Role of IRF-1 in Immuno Proteasome Subunit Expression in Intestinal Epithelial Cells.	DDW 2005	Chicago	2005年5月15日
Totsuka T, Kanai T, Makita S, Fujii R, Nemoto Y, <u>Watanabe M</u>	Regulation of Murine Chronic Colitis by CD4+CD25- PD-1+ Regulatory T Cells.	DDW 2005	Chicago	2005年5月16日
Tsuchiya K, Nakamura T, Kanai T, <u>Watanabe M</u>	The Bhlh Transcription Factor Math-1 is Posttranslationally Regulated by the Ubiquitin-Proteasome Pathway in the Intestine-Specific Mechanism.	DDW 2005	Chicago	2005年5月16日
Kawamura T, Kanai T, Kodama H, Totsuka T, Makita S, Nemoto Y, <u>Watanabe M</u>	Leukocyt- apheresis Therapy for Ulcerative Colitis; Extracorporeal Anti-TNF-A Therapy for Selective Elimination of TNF-A-Producing CD14+CD16+ Monocytes.	DDW 2005	Chicago	2005年5月18日
Kanai T, Makita S, Oshima S, Totsuka T, Fukushima T, <u>Watanabe M</u>	Regulation of intestinal immune homeostasis by human lamina propria CD4+ CD25bright regulatory T cells.	12th International Congress of Mucosal Immunology	Boston	2005年6月25日-30日
Makita S, Kanai T, <u>Watanabe M</u>	Control of intestinal homeostasis by human intestinal lamina propria CD4+CD25bright T cells.	12th International Congress of Mucosal Immunology	Boston	2005年6月25日-30日
Nemoto Y, Kanai T, Makita S, Totsuka T, Fujii R, Kawamura T, <u>Watanabe M</u>	Murine lamina propria CD4+ T cells suppress the development of chronic colitis.	12th International Congress of Mucosal Immunology	Boston	2005年6月25日-30日
Okada E, Yamazaki M, Tanabe M, Takeuchi T, Nanno M, Nakamura T, Kanai T, Ishikawa H, Hibi T, <u>Watanabe M</u>	IL-7 exacerbates chronic colitis with expansion of memory IL-7Rhigh CD4+ mucosal T cells in mice.	12th International Congress of Mucosal Immunology	Boston	2005年6月25日-30日
土屋輝一郎, 中村哲也, 渡辺守	転写因子Math-1活性化の分子機構と腸管上皮分化制御.	第91回日本消化器病学会	東京	2005年4月14日
岡本隆一, 中村哲也, 渡辺守	活性型Notchの発言調節によるヒト腸管上皮再生の可能性.	第91回日本消化器病学会	東京	2005年4月14日
根本泰宏, 金井隆典, 蒔田新, 藤井玲, 河村貴広, 戸塚輝治, 渡辺守	マウス腸管粘膜内CD4+T細胞は制御性T細胞として慢性大腸炎発症を抑制する.	第91回日本消化器病学会	東京	2005年4月14日
蒔田新, 金井隆典, 戸塚輝治, 河村貴広, 根本泰宏, 大島茂, 小金井一隆, 福島恒男, 渡辺守	ヒト腸粘膜内CD4+CD25bright制御性T細胞の存在と機能.	第91回日本消化器病学会	東京	2005年4月14日
戸塚輝治, 金井隆典, 根本泰宏, 蒔田新, 浦牛原幸治, 飯山稜一, 八木田秀雄, 渡辺守	慢性大腸炎モデルにおけるCD4+PD-1+制御性T細胞の役割.	第91回日本消化器病学会	東京	2005年4月14日
渡辺守	治療抵抗性の炎症性腸疾患に対する治療戦略.	第91回日本消化器病学会	東京	2005年4月15日
金井隆典, 河村貴広, 渡辺守	腸内細菌からTLR9+B220+B細胞をトリガーとした慢性腸炎発症機序.	第91回日本消化器病学会	東京	2005年4月15日

金井隆典, 蒔田 新, 渡辺 守	制御性T細胞からみた炎症性腸疾患の病態と治療応用.	第91回日本消化器病学会	東京	2005年4月15日
蒔田 新, 金井隆典, 戸塚輝治, 根本泰宏, 伊藤ゆみ, 藤井玲, 渡辺 守	制御性T細胞を用いた炎症性腸疾患治療の可能性.	第47回日本消化器病学会	神戸	2005年10月6日
根本泰宏, 金井隆典, 蒔田 新, 藤井 玲, 伊藤ゆみ, 戸塚輝治, 渡辺 守	マウス腸管粘膜内CD4+T細胞の免疫トレンランスへの関与.	第47回日本消化器病学会	神戸	2005年10月6日
岡本隆一, 渡辺 守	骨髄由来細胞による小腸粘膜防御機構の再生.	第36回日本消化器病学会・第47回日本消化器病学会合同	神戸	2005年10月8日
渡辺 守	ヒト腸管上皮細胞由来IL-7による粘膜免疫および上皮分化・再生の制御.	第33回日本臨床免疫学会	京都	2005年10月28日
Yoshioka A, Oshima S, Tsuchiya K, Namiki S, Okamoto R, Nakamura T, Kanai T, Watanabe M	Functional roles of intestinal epithelial cells through transcription factor IRF-1.	第35回日本免疫学会	横浜	2005年12月15日
Kanai T, Makita S, Nemoto Y, Totsuka T, Watanabe M	Regulation of intestinal inflammation by lamina propria CD4+ CD25+/bright T cells.	第6回 Colloquium for the Study of Gastrointestinal Defense System (日本消化器免疫学会サテライトシンポジウム)	大阪	2006年1月14日
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
Kamada N, Hisamatsu T, Okamoto S, Inoue N, and Hibi T	Dysfunction of anti-inflammatory macrophages polarized by M-CSF causes Th1 bias upon the enteric bacteria stimuli in interleukin-10 deficient mice.	12th International Congress—From Fundamental Biology to Human Disease	Boston	2005年6月25日 - 30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
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Th1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抗体測定の有効性の検討	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	クローン病腸管局所におけるLXRα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
井戸章雄、森内昭博、坪内博仁	劇症肝炎に対する組換えヒト肝細胞増殖因子による第I・II相臨床試験への取り組み	第9回日本肝臓学会大会	神戸	2005年10月5日
井戸章雄、森内昭博、金一徳、坪内博仁	組み換え型ヒトHGFの臨床応用-医師主導型試験としての取り組み	第41回日本肝臓学会総会	大阪	2005年6月17日
沼田政嗣、中西千尋、宇都浩文、安倍弘生、上村修司、黒木穰二、森内昭博、児玉眞由美、林克裕、井戸章雄、坪内博仁	ラット大腸発癌モデルの腫瘍発生に及ぼすHGFの影響	第16回日本消化器癌発生学会総会	鹿児島	2005年10月14日
Ito T, Ayabe T, Kono T, Tanabe H, Maemoto A, Watari J, Ashida T, Hira Y, Watanabe T, Ouellette AJ, Kohgo Y.	Innate Intestinal Immunity Stimulated By the Crosstalk Between Bacteria and Paneth Cells Which Express Toll-Like Receptors.	DDW/AGA 2005	Chicago, USA	2005年5月17日
Ayabe T, Tanabe H, Kono T, Ito T, Maemoto A, Watari J, Ashida T, Ouellette AJ, Kohgo Y.	The Innate Intestinal Immunity By Paneth Cells and Their Alpha-Defensins in Patients With Crohn's Disease.	DDW/AGA 2005	Chicago, USA	2005年5月17日
Tanabe H, Ayabe T, Maemoto A, Ito T, Ashida T, Kohgo Y.	Paneth cell defensin deficiency in Crohn's disease.	11th. US-Japan GI&Liver Meeting	Tokyo, Japan	2005年6月24日
河野 透、綾部時芳、高後 裕	ヒト腸上皮幹細胞の同定、分離から培養へのプロセス	第91回 日本消化器病学会総会シンポジウム	東京	2005年4月14日
綾部時芳、蘆田知史、高後 裕	Innate immunityからみた炎症性腸疾患の病態と最新の治療の評価-炎症性腸疾患における内因性抗菌ペプチドの病態への関与-	第91回 日本消化器病学会総会シンポジウム	東京	2005年4月15日
伊藤貴博、綾部時芳、高後 裕	消化管疾患における腸管内細菌叢の攪乱とBiotherapyの意義-クローン病患者における抗菌ペプチドによる腸内細菌制御の攪乱の可能性-	第91回 日本消化器病学会総会ワークショップ	東京	2005年4月15日
前本篤男、綾部時芳、伊藤貴博、田邊裕貴、蘆田知史、高後 裕	クローン病におけるPaneth細胞とその抗菌ペプチドによるinnate immunityの破綻	第42回日本消化器免疫学会総会シンポジウム	東京	2005年8月5日
Maemoto A, Ito T, Tanabe H, Ashida T, Kohgo Y, Ayabe T	Down-regulation of Paneth cell α-defensin expression and function in patients with Crohn's disease	第35回日本免疫学会総会・学術集会	横浜	2005年12月15日
Nakamura K, Honda K, Matsui N, Takahashi M, Mizutani T, Yoshinaga S, Akiho H, Harada N, Nawata H, Hamano S, Yoshida H	Role of WSX-1 (IL27 receptor) in dextran sulfate sodium induced colitis.	DDW 2005	Chicago	2005年5月15日
Somada S, Muta H, Podack ER, Honda K, Nakamura K, Nakagawa S, Nawata H, Tani K	Defining the role of CD30 signals in T cell induced mucosal damage in the mouse intestine.	DDW 2005	Chicago	2005年5月15日
Takahashi M, Nakamura K, Kitamura Y, Mizutani T, Honda K, Yoshinaga S, Matsui N, Akiho H, Araki Y, Harada N, Kabemura T, Chijiwa Y, Nawata H	Analysis of human peripheral blood regulatory T (Treg) cell frequency in inflammatory bowel disease: Reverse correlation between Treg cell frequency and disease activity of ulcerative colitis.	DDW 2005	Chicago	2005年5月17日

秋穂裕唯, 水谷孝弘, 高橋誠, 本田邦臣, 吉永繁高, 松井謙明, 中村和彦, 名和田新, Collins SM	感染後過敏性大腸炎モデル-Transforming Growth Factor(TGF) β とCyclooxygenase(COX)-2の役割-	第91回日本消化器病学会	東京	2005年4月15日
本田邦臣, 中村和彦, 柚田真一, 牟田浩実, 松井謙明, 高橋誠, 水谷孝弘, 吉永繁高, 秋穂裕唯, Eckhard R, Podack, 谷憲三郎, 名和田新	CD30 ligand(CD30L)のDSS腸炎における役割の検討	第91回日本消化器病学会	東京	2005年4月15日
Kawauchi Y, Suzuki K, Hanawa T, Yoneyama H, Maruyama H, Han GD, Kawachi H, Shimizu F, Miyazaki J, Asakura H, Aoyagi Y	The effect of local administration of HGF naked DNA by enema on DSS-induced acute colitis.	DDW 2005	Chicago	2005年5月15日
Suzuki K, Kawauchi Y, Hanawa T, Yoneyama H, Hiroki M, Han GD, Kawachi H, Shimizu F, Miyazaki J, Asakura H, Aoyagi Y	Treatment of acute colitis of mice by repeated hepatocyte growth factor gene transfer to the liver via tail vein.	DDW 2005	Chicago	2005年5月15日
鈴木健司, 河内裕介, 青柳豊	HGF遺伝子導入による炎症性腸疾患に対する粘膜再生療法の開発.	第91回日本消化器病学会	東京	2005年4月14日
河内裕介, 鈴木健司, 埴孝泰, 韓基東, 河内裕, 清水不二雄, 青柳豊	マウスDSS腸炎に対するHGF遺伝子治療の検討.	第42回日本消化器免疫学会	東京	2005年8月4日
Kiyoshi Takeda	The roles of STATs in inflammatory responses: Lessons from the knockout mouse. (symposium, invited)	American Thoracic Society 2005	San Diego, USA	2005年5月20日-25日
Kiyoshi Takeda, Makoto Matsumoto	Toll-like receptor-dependent innate immune responses in mycobacterial infection.	40th Tuberculosis and Leprosy Research Conference	Seattle, USA	2005年7月28日-30日
Kiyoshi Takeda	Regulation of Toll-like receptor-mediated gene expression by nuclear I κ B proteins.	The 6th EMBL Mouse Molecular Genetics Meeting	Heidelberg, Germany	2005年9月28日-10月2日
竹田潔	Toll-like receptors and pathogen recognition (Symposium, invited)	第78回日本細菌学会総会	東京	2005年4月4日-6日
竹田潔	Toll-like receptorと結核感染 (シンポジウム)	第80回日本結核病学会	埼玉	2005年5月12日-13日
竹田潔	自然免疫シグナルの制御機構 (ワークショップ, 招待講演)	第5回日本蛋白質科学会年会	福岡	2005年7月1日
竹田潔	Toll-like receptorを介した自然免疫系の制御 (特別講演)	第45回日本リンパ網内系学会総会	福岡	2005年7月14-15日
竹田潔	自然免疫系と炎症性腸疾患 (シンポジウム, 招待講演)	第42回日本消化器免疫学会総会	東京	2005年8月4-5日
Kiyoshi Takeda	Regulation of innate immune responses against intracellular pathogen infection (Symposium)	第35回日本免疫学会学術集会	横浜	2005年12月13日-15日
桑田啓貴, 竹田潔	Regulation of Toll-like receptor dependent gene induction by nuclear I κ B protein I κ BNS.	第35回日本免疫学会学術集会	横浜	2005年12月13日-15日
古賀律子, 濱野真二郎, 松本真琴, 久枝一, 審良静男, 姫野國介, 竹田潔	Involvement of Toll-like receptor-dependent activation of innate immunity in Trypanosoma cruzi infection.	第35回日本免疫学会学術集会	横浜	2005年12月13日-15日
松本真琴, 桑田啓貴, 山本雅裕, 審良静男, 吉開泰信, 竹田潔	The role of Toll-like receptor signaling in mycobacterial infection.	第35回日本免疫学会学術集会	横浜	2005年12月13日-15日

VI. 社会活動報告

社会活動報告

活動者名 (所属施設)	会の名称および講演演題等	会場および 新聞名等	活動年月日
渡辺 守 (東京医科歯科大学消化器内科)	日経ラジオ社「ドクターサロン」 炎症性腸疾患患者の服薬指導	日経ラジオ社	2005年5月4日
渡辺 守 (東京医科歯科大学消化器内科)	日経ラジオ社「特別医学講座」 潰瘍性大腸炎の治療の進歩(日比紀文教授との対談)	日経ラジオ社	2005年5月8日
渡辺 守 (東京医科歯科大学消化器内科)	平成17年度 日本内科学会生涯教育講演会Aセッション(第2回) 炎症性腸疾患Update	東京国際 フォーラム	2005年5月22日
渡辺 守 (東京医科歯科大学消化器内科)	第7回 日本消化器病学会関東支部教育講演会 炎症性腸疾患の内科的治療update	都市センター ホテル	2005年6月4日
渡辺 守 (東京医科歯科大学消化器内科)	第49回 社会保険指導者講習会 わかりやすい免疫疾患：自己免疫性消化器疾患	日本医師会 大講堂	2005年8月25日
渡辺 守 (東京医科歯科大学消化器内科)	第23回日本ヒト細胞学会大会 市民公開シンポジウム 消化器再生：分泌型上皮細胞への分化抑制	エポカルつくば (つくば国際会議場)	2005年8月27日
渡辺 守 (東京医科歯科大学消化器内科)	平成17年度 日本内科学会生涯教育講演会Aセッション(第3回) 炎症性腸疾患Update	札幌コンベン ションセンター	2005年9月4日
渡辺 守 (東京医科歯科大学消化器内科)	第19回 東京医科歯科大学医師会講演会 第二の脳「腸」を守る	東京医科歯科 大学歯学部 特別講堂	2005年12月10日
渡辺 守 (東京医科歯科大学消化器内科)	財団法人難病医学研究財団 市民公開シンポジウム「炎症性腸疾患の理解と克服」 潰瘍性大腸炎・Crohn病の病態・疫学	よみうりホール	2006年2月19日
日比紀文 (慶應義塾大学医学部消化器内科)	財団法人難病医学研究財団 市民公開シンポジウム「炎症性腸疾患の理解と克服」	よみうりホール	2006年2月19日
綾部時芳、高後 裕 (旭川医科大学第三内科)	第16回日本生体防御学会学術集会 ランションセミナー	国立感染症 研究所	2005年8月6日
蘆田知史、高後 裕 (旭川医科大学第三内科)	第15回腸寿会総会講演会(炎症性腸疾患患者会) - 炎症性腸疾患の新しい治療 -	層雲閣 グランドホテル	2005年8月27日
綾部時芳、高後 裕 (旭川医科大学第三内科)	旭川市緑が丘中学校総合的学習－「再生医療」	旭川医科大学 実験実習 機器センター	2005年10月12日

VII. 研究事業報告

厚生科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業
「炎症性腸疾患の画期的治療法に関する臨床研究」
平成17年度第1回総会プログラム

(敬称略)

開会 (13:00)

I. 主任研究者挨拶・研究の進め方 班長：渡辺 守

II. 研究報告

◎ 上皮細胞の再生・修復のための分子療法の確立 (13:10~14:10)

1) 腸管上皮分化の分子機構を利用した上皮再生治療の可能性 (分担研究者：渡辺 守)

○岡本隆一、新垣美郁代、村山巖一、吉岡篤史、大島 茂、土屋輝一郎、渡辺 守
(東京医科歯科大学大学院消化器病態学)

2) 炎症性腸疾患発症進展における自然免疫系とくに内因性抗菌ペプチドの役割と
その賦活化による治療 (分担研究者：高後 裕)

○綾部時芳¹⁾、蘆田知史²⁾、森山雅美³⁾、前本篤男¹⁾、田邊裕貴²⁾、高後 裕²⁾
(¹⁾ 旭川医科大学消化管再生修復医学、²⁾ 旭川医科大学第三内科、³⁾ 慶應義塾大学医学部微生物学・免疫学)

3) HGF およびHGF 遺伝子大腸粘膜下注入療法の開発 (分担研究者：鈴木健司)

○鈴木健司、河内裕介、朝倉 均、青柳 豊 (新潟大学大学院医歯学総合研究科消化器内科学分野)

4) 組換えヒト HGF の非臨床試験と臨床応用への問題点 (分担研究者：坪内博仁)

坪内博仁¹⁾、○井戸章雄²⁾、沼田政嗣³⁾、中西千尋³⁾、児玉真由美³⁾、宇都浩文³⁾
(¹⁾ 鹿児島大学消化器疾患・生活習慣病学、²⁾ 京都大学病院探索医療センター、³⁾ 宮崎大学第二内科)

◎ 腸管特異的免疫調節を応用した治療法の開発 (14:10~14:40)

5) 自然免疫系による炎症性腸疾患の制御機構の解析 (分担研究者：竹田 潔)

○竹田 潔 (九州大学生体防御医学研究所発生工学分野)

6) MIF (macrophage migration inhibitory factor) の制御による炎症性腸疾患の
新しい治療法の開発 (分担研究者：浅香正博)

○武田宏司、大川原辰也、浅香正博 (北海道大学大学院医学研究科消化器内科学)

◎ 選択的細胞除去・移入療法の開発 (14 : 40～15 : 10)

- 7) 細胞治療としての炎症性腸疾患における免疫抑制性T細胞移入療法 -第3報-
(分担研究者：渡辺 守)

○金井隆典、河村貴広、根本泰宏、伊藤ゆみ、蒔田 新、戸塚輝治、渡辺 守
(東京医科歯科大学大学院消化器病態学)

- 8) 潰瘍性大腸炎に対する白血球除去・制御性T細胞移入療法の開発 (分担研究者：中村和彦)

○中村和彦、隅田頼信、金山兼司、本田邦臣、水谷孝弘、吉永繁高、樋口奈緒美、
板場壮一、秋穂裕唯 (九州大学大学院病態制御内科学)

◎ 分子デリバリーシステムを用いた治療法確立 (15 : 10～15 : 25)

- 9) 潰瘍性大腸炎患者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効性に
関する臨床研究 (分担研究者：岡崎和一)

○岡崎和一¹⁾、松下光伸¹⁾、内田一茂¹⁾、川股聖二¹⁾、安藤佑吾¹⁾、廣田育彦²⁾、仲瀬裕志³⁾、
西尾彰功³⁾、千葉 勉³⁾ (¹⁾ 関西医科大学消化器内科、²⁾ 関西医科大学薬剤部、³⁾ 京都大学消化器内科)

◎ 新しいコンセプトによる治療法開発 (15 : 25～15 : 40)

- 10) Crohn 病における核内受容体LXRの発現と機能解析，治療標的としての検討
(分担研究者：日比紀文)

○佐藤俊朗¹⁾、仲居隆明¹⁾、日比紀文¹⁾、杉田 昭²⁾、福島恒男³⁾、槇島 誠⁴⁾
(¹⁾ 慶應義塾大学医学部消化器内科、²⁾ 横浜市民病院外科、³⁾ 横浜市民病院脳血管医療センター、
⁴⁾ 日本大学医学部生化学)

事務局連絡

閉会の挨拶

(16 : 00 終了予定)

平成17年度第1回総会出席者名簿

平成17年7月6日(水)
参加者 81名(敬称略)

班 長
分担研究者

渡辺 守(東京医科歯科大学大学院消化器病態学)
日比紀文(慶應義塾大学医学部消化器内科)
坪内博仁(鹿児島大学消化器疾患・生活習慣病学)
高後 裕(旭川医科大学第3内科)
岡崎和一(関西医科大学内科学第三講座(消化器肝臓内科))
中村和彦(九州大学大学院病態制御内科)
鈴木健司(新潟大学大学院医歯学総合研究科消化器内科学分野)
竹田 潔(九州大学生体防御医学研究所発生工学分野)

参加協力者

岩男 泰、井上 詠、緒方晴彦、鎌田信彦、小林 拓、長谷川 彰、佐藤俊郎、仲居貴明
(慶應大学医学部消化器内科)
杉田 昭(横浜市立市民病院外科)
武田宏司(北海道大学第三内科)
高木智久(京都府立医大生体安全医学講座)
井戸章雄(京都大学医学部附属病院探索医療センター)
沼田政嗣(宮崎大学医学部第2内科)
綾部時芳、蘆田知史、前本篤男(旭川医科大学消化管再生修復医学)
安藤裕吾、松下光伸(関西医科大学第三内科)
西尾彰功(京都大学消化器内科)
金山兼司、秋穂裕唯、隅田頼信(九州大学病態制御内科)
河内裕介(新潟大学第三内科)
有村佳昭(札幌医科大学第一内科)
田中浩紀(札幌厚生病院第1消化器科)
渡辺和宏(東北大学大学院生体調節外科学)
水島恒和(市立泉佐野病院外科)
茂木健太、鮫島伸一(群馬県立がんセンター消化器外科大腸グループ)
鈴木康夫(東邦大学佐倉病院内科)
味村俊樹(帝京大学医学部外科)
土肥多恵子(国立国際医療センター研究所)
飯塚文瑛(東京女子医大消化器内科)
渡辺聡明(東京大学大腸・肛門外科)
大塚和朗(昭和大学横浜市北部病院消化器センター)
古賀秀樹、垂水研一(川崎医科大学消化器内科)
清水香代子(川崎医科大学食道胃腸内科)
北洞哲治(国際医療福祉大学)
宮田充樹(愛知医科大学消化器内科)
高本智久(京都府立大医科大学生体安全医学講座)
渡辺憲治(大阪市立大学第三内科)
長谷川順一、伊藤壽記、松田 宙(大阪大学生体機能補完医学)
松本誉之、福田能啓、高川哲也(兵庫医科大学下部消化管科)
牧山和也(長崎大学光学医療診療部)
藤田 浩、鮫島朝之(鹿児島大学消化器疾患)
知念 寛(琉球大学第一内科)
岩元俊朗(アステラス製薬株)
植村真理、石田美紀、上山直樹、楠 敦、長村健次、山崎康昭、星野信男(大塚製薬株)
辻井勝哉(田辺製薬株)
丸田展久、菅原慎一郎(日清キョーリン製薬)
細井栄治(日本抗体研究所)
鈴木貴幸(ユージービージャパン)
岡本隆一、大島 茂、鬼澤道夫、戸塚輝治(東京医科歯科大学消化器病態学)

事 務 局

山崎元美、辻 泰子、伊藤裕子(東京医科歯科大学消化器病態学)

厚生労働科学研究 難治性疾患克服研究事業
「炎症性腸疾患の画期的治療法に関する臨床研究」
平成17年度第1回総会議事録

(敬称略)

主任研究者 渡辺 守 (東京医科歯科大学大学院消化器病態学)

期日:平成17年7月6日(水)13:00~16:00

場所:味の素㈱本社 B1大会議室(東京都中央区京橋1-15-1)

I. 主任研究者挨拶・研究の進め方 班長:渡辺守 2

II. 研究報告

【上皮細胞の再生・修復のための分子療法の確立】

- ・腸管上皮分化の分子機構を利用した上皮再生治療の可能性
分担研究者:渡辺 守 3
- ・炎症性腸疾患発症進展における自然免疫系とくに内因性抗菌ペプチドの役割とその賦活による治療
分担研究者:高後 裕 4
- ・HGF および HGF 遺伝子大腸粘膜下注入療法の開発
分担研究者:鈴木健司 5
- ・組換えヒト HGF の非臨床試験と臨床応用への問題点
分担研究者:坪内博仁 6-7

【腸管特異的免疫調節機構を応用した治療法の開発】

- ・自然免疫系による炎症性腸疾患の制御機構の解析
分担研究者:竹田 潔 8-9
- ・MIF (macrophage migration inhibitory factor) の制御による炎症性腸疾患の新しい治療法の開発
分担研究者:浅香正博 10

【選択的細胞除去・移入療法の開発】

- ・細胞治療としての炎症性腸疾患における免疫抑制性 T 細胞移入療法 -第3報-
分担研究者:渡辺 守 11
- ・潰瘍性大腸炎に対する白血球除去・制御性 T 細胞移入療法の開発
分担研究者:中村和彦 12

【分子デリバリーシステムを用いた治療法確立】

- ・潰瘍性大腸炎患者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効性に関する臨床研究
分担研究者:岡崎和一 13

【新しいコンセプトによる治療法開発】

- ・Crohn 病における核内受容体 LXR の発現と機能解析, 治療標的としての検討
分担研究者:日比紀文 14

I. 主任研究者挨拶・研究の進め方 班長：渡辺守

【厚生労働省からの課題・要求】

- 1) 患者の治療法開発に直結する研究
- 2) これまでとは異なる概念の新しい治療法開発
- 3) 3年以内に、臨床応用への見込みが立つ
- 4) Quality Journal への発表も必要
- 5) 社会的インパクトも必要

【具体的なプロジェクト】

プロジェクト(1): 「上皮細胞の再生・修復のための分子療法の確立」

宮崎医科大学第2内科	坪内博仁	教授	新潟大学消化器内科	鈴木健司	先生
旭川医科大学第3内科	高後 裕	教授	東京医科歯科大学消化器内科	渡辺 守	教授

プロジェクト(2): 「腸管特異的免疫調節を応用した治療法の開発」

北海道大学分子病態制御	浅香正博	教授	九州大学生体防御研究所発生工学	竹田 潔	教授
-------------	------	----	-----------------	------	----

プロジェクト(3): 「選択的細胞除去・移入療法の開発」

九州大学病態制御内科	中村和彦	教授	東京医科歯科大学消化器内科	渡辺 守	教授
------------	------	----	---------------	------	----

プロジェクト(4): 「分子デリバリーシステムを用いた治療法確立」

関西医科大学第3内科	岡崎和一	教授	(京都大学消化器内科)	千葉 勉	教授)
------------	------	----	-------------	------	-----

その他のプロジェクト: 「新しいコンセプトによる治療法開発」

慶應義塾大学消化器内科	日比紀文	教授
-------------	------	----

【中間報告】

・学術的評価点数：7.80点 行政的評価点数：6.50点

・評価委員会のコメント

(評価できる点、推進できる点)

- 基礎的研究成果は十分に認められる
- 消化管免疫学で実績のあるメンバーで研究が進められている
- 今までの研究成果、今後の研究方向は評価できる

(問題点、改善すべき点)

- 画期的治療法が早く臨床で活用されることを期待
- 今後、大きな成果が期待できる
- HGF、GM-CSF、ステロイド封入カプセル、選択的白血球除去療法などの臨床試験が計画されているが、安全性、有効性についてEBMが確立できるようなプロトコールで研究を進めて欲しい
- 主任研究者のエフォートについて正しく記載されたい

II. 研究報告

上皮細胞の再生・修復のための分子療法の確立

腸管上皮分化の分子機構を利用した上皮再生治療の可能性

(分担研究者：渡辺 守)

[背景 1]

- ・腸管上皮は上皮幹細胞から増殖分化し、小腸においては 4 種類の細胞に分化するが、最終的な分化に至る過程については、近年いくつか報告なされているものの段階的な分化における詳細はわかっていない。
- ・腸管「分泌型」上皮は粘膜防御と修復に重要な機能を有する
 - ～杯細胞 : 粘液産生、TFF3 産生、IL-7 産生
 - 内分泌細胞 : GLP-2 産生
 - パネート細胞 : 抗菌ペプチド産生、sPLA-2 産生
- ・その一方で、炎症性腸疾患では「分泌型」上皮の異常、すなわち分化あるいは増殖の異常が起こっている事が病理学的（杯細胞の減少、パネート細胞化生など）に示されている。
- ・マウス「分泌型」上皮細胞は共通の前駆細胞から分化することが報告されており、それには Notch シグナルが重要ということが示唆されている。
- ・Notch signal はマウス腸管上皮細胞の分化を制御すると考えられており、Notch リガンドが Notch 受容体に結合すると、 γ -secretase により分解され、活性型 Notch として腸管では主に転写因子である Hes1 産生を促し、標的遺伝子の発現調節を行い、吸収上皮型細胞となる。一方、リガンド側の細胞は分泌型へ分化すると推測されている。

[方法 1]

- ・シグナルが働いている部位を調べる為には、活性型 Notch と Hes1 の発現を検証することが適切と考えた。

[結果 1]

- ・ヒト培養細胞 3 種 (SW480, LS174T, Caco2) にて検証を行ったところ、全てに Notch 受容体とそのリガンドが確認され、その下流の Math1 は分泌型上皮、Hes1 は吸収型上皮で認められた。このような発現パターンから、ヒト腸管上皮における Notch 関連分子の発現は分化形質と密接な関係が見られることが示唆された。
- ・活性型 Notch1 及び Hes1 はヒト小腸において、幹細胞があると言われている Crypt 内の細胞核に発現しており、幹細胞からの分化の過程で、このシグナルが何らかの役割を果たしていることが示唆された。

[方法 2]

- ・この機構をより詳細に確認する為に杯細胞の性質を有する LS174T にテトラサイクリンを添加し、その粘膜産生能の変化を調べた。

[結果 2]

- ・杯細胞の性質を有する LS174T の粘膜産生能は恒常的に Notch 活性化され、粘膜産生が抑制された。
- これらの結果からヒト小腸・大腸内では活性型 Notch が杯細胞の分化を抑制することが示された。
- ・また、潰瘍性大腸炎患者の粘液産生減少部の上皮細胞のクリプトでは活性型 Notch1 の染色が認められ、つまり異常な粘液産生の減少が起こっているクリプト内でこのシグナルが何らかの機能を果たしているのではないかと考えられた。

[背景 2]

- ・Notch を活性化させるために必要な γ -secretase に対する阻害剤があり、以前アルツハイマー病治療薬として開発されていたが、腸管への悪影響が認められた為に開発が中止されたという経緯があった。
- ・ γ -secretase 阻害剤はマウス小腸上皮の杯細胞の分化を促進することが知られており、これが、アルツハイマー病に対する開発が中断された理由の一つでもある。
- ・最近の報告では、アデノーマに対してこの薬剤を使用したところ、アデノーマが杯細胞に分化したとの報告がなされた。

→ γ -secretase 阻害剤による分化調節が上皮再生治療につながる可能性を検討している