

繁高、松井謙明、原田直彦、荒木 譲、壁村哲平、  
名和田 新：炎症性腸疾患における末梢血制御性  
T細胞の役割の検討。第46回日本消化器病学会  
大会，福岡，2004. 10. 22

- 9) Takahashi M, Nakamura K, Kitamura Y, Mizutani  
T, Honda K, Akiho H, Araki Y, Harada N,  
Kabemura T, Chijiwa Y, Nawata H: Reduction of  
CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory T cells in peripheral  
blood of patients with ulcerative colitis.  
Science and Research Symposium, Nagoya, 2004.  
11. 11
- 10) 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. 4. 15
- 11) 本田邦臣，中村和彦，柿田真一，牟田浩実，松  
井謙明，高橋 誠，水谷孝弘，吉永繁高，秋穂裕  
唯，Podack ER，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. 4. 15

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

特になし

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 関西医科大学内科学第三講座（消化器肝臓内科） 教授

研究要旨

高分子バイオマテリアルの一種であるポリ-L-D 乳酸(PDLLA)マイクロカプセルを用いたデキサメサゾン封入マイクロカプセルを作成した。経口投与による有用性と安全性に関してそれぞれ動物腸炎モデルを用いて確認した。潰瘍性大腸炎患者を対象に、共同研究施設における病院内・学内倫理委員会の承認を得て、今後臨床応用にむけて患者登録準備中である。

共同研究者：

松下光伸、内田一茂、川股聖二、安藤佑吾  
関西医科大学内科学第三講座（消化器肝臓内科）  
廣田育彦 関西医科大学薬剤部  
西尾彰功、仲瀬裕志、千葉 勉  
京都大学 消化器内科  
乾 賢一 京都大学 薬剤部  
田畑泰彦 京都大学 再生医学研究所

（含有デキサメサゾン 1mg/kg）と 100 倍量の Dx-MC 1000mg/kg/day（含有デキサメサゾン 10mg/kg/day）相当量を隔日経口投与した。また蒸留水投与群とデキサメサゾンを含まないマイクロカプセル 1000mg/kg/day 投与群をコントロール群とした。1 週間ごとに血中デキサメサゾンの薬物代謝、血球数、生化学検査（TP、血糖、GOT、GPT、 $\gamma$ -GTP、LDH、ALP、BUN、Cr、CRP）、電解質、尿を検査すると共に、脳下垂体、甲状腺、副腎などの内分泌腺臓器、全消化管、肝、胆、膵、生殖器を病理組織学的に検討する。

A. 研究目的

高分子バイオマテリアルであるポリ-L-D 乳酸(PDLLA)マイクロカプセルを用いたデキサメサゾン封入マイクロカプセルによる新しい炎症性腸疾患の治療法を開発した。また、臨床応用の前段階としてラットを用いた慢性毒性実験を行い、本剤の安全性について検討してきた。本研究では、ヒト潰瘍性大腸炎患者を対象にその有用性について検討する。

B. 研究方法

- 1) デキサメサゾン封入ポリ-L-D 乳酸(PDLLA)マイクロカプセル (Dx-MC) の作成：直径 4 $\mu$  の PDLLA マイクロスフェアを京都大学再生医科学研究所と薬剤部で作成したのち、double emulsion 法にてデキサメサゾンマイクロカプセル内に封入する。経口腸溶カプセルは関西医科大学薬剤部で作成する。
- 2) ラットを用いた長期毒性実験  
ラット 50 匹を用いて上記デキサメサゾンマイクロカプセル (Dx-MC) を用いた 8 週の長期毒性実験を施行する。投与群は臨床投与予定量である Dx-MS 10mg/kg/day（含有デキサメサゾン 0.1mg/kg/day）の 10 倍量の Dx-MC100mg/kg/day

3) 潰瘍性大腸炎患者における有用性に関する検討

①対象：

中等・重症の活動期潰瘍性大腸炎患者（全結腸・左側結腸型）20 例を目標とし、以下の条件を満たした患者を対象とする。

- ステロイド依存性 (PSL:10~25mg/day)、
- 難治性の中等症、重症の活動期患者、
- 相対的手術適応
- 説明文と同意書による同意取得

②方法

- 同意の得られた左側型または全結腸型患者 (n=10) に対し腸溶カプセルに封入した DEX-MC を 1mg/kg (10mg/1mg Dex-MC) を 4 週間隔日経口投与。
- 同意の得られた左側型患者 (n=10) に対し DEX-MC1mg/kg を 4 週間隔日注腸投与。
- 評価項目（前、2 週、4 週）
  - 臨床症状（厚生労働省重症度、ほか）
  - 血液・生化学、尿
  - 大腸内視鏡検査（4 週のみ）
  - 組織中 Dex 濃度測定（HPLC）

(倫理面への配慮)

①動物毒性実験:

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

②臨床試験: 参加施設のそれぞれの臨床研究に関する倫理委員会に申請し審査を経て承認されている。

・関西医科大学付属病院臨床研究承認番号

第40611号

・京都大学医学部倫理審査委員会 承認済

C. 研究結果

1) 一般状態

いずれの群の動物にも異常は認められなかった。

2) 体重

投与4日目以降において MC1000mg/kg, Dx-MC100gm/kg, 1000mg/kg 群において体重の増加の抑制傾向が認められた。

3) 尿検査では特記すべき異常を認めなかった。

4) 血液学的検査、血液生化学的検査 蒸留水投与群と比較して、MC の 1000mg/kg, Dx-MC 100, 1000mg/kg 投与群で中性脂肪の有意な低下が認められた。また、Dx-MC1000mg/kg 投与群で GPT 活性の有意な高値が認められたが、正常範囲内での変動であった。

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

6) デキサメサゾンの血中濃度測定ではいずれの動物にも検出されなかった。

D. 考察

近年、難病である潰瘍性大腸炎(UC)やクローン病(CD)などの炎症性腸疾患は増加の一途にある。その病因は不明であるものの、消化管粘膜免疫異常が病態に深く関わっていることが明らかにされ、治療においてはステロイドなどの有効性が認められている。しかしながら、若年者に好発すること、またその多くは長期投与を余儀なくされる為、ステロイド全身に及ぼす副作用が臨床上大きな問題となることも多い。従って、薬剤の選択的効果に加え、副作用を抑制することは臨床上極めて重要であり、新たな製剤・投与法の開発が強く望まれている。以上を背景にわれわれは高分子バイオマテリアルの一種であるポリ-L-D 乳酸(PDLLA)マイクロカプセルを用いた免疫調節剤封入マイクロカプセルの作成を試み、経口投与による粘膜免疫の選択的制御の有用性をマウス腸炎モデルを用いてその有用性を報告した。本研究では、更に臨床応用を目的として、ラッ

トを用いた慢性毒性実験を行い、本剤の安全性について確認できた。今後、臨床応用に向け計画中である。

E. 結論

- 1) 体重増加の抑制および血清中性脂肪の軽度低が見られたが、Microsphere 自体による影響と考えられた。デキサメサゾンマイクロカプセル(Dx-MC)の無毒性量は1000mg/kg/day を超える量と判断された。
- 2) Dexamethasone の血中への移行は認められなかった。
- 3) Dx-MS の臨床投与量の長期投与は安全と考えられた。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Watanabe N, Ikuta K, Okazaki K, Honjo T, Chiba T: Elimination of local macrophages in intestine prevents chronic colitis in interleukin-10-deficient mice. *Dig Dis Sci.* 48: 408-14, 2003.
- 2) Nakase H, Okazaki K, Tabata Y, Chiba T: Biodegradable microspheres targeting mucosal immune-regulating cells: new approach for treatment of inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol.* 15: 59-62, 2003.
- 3) Nishi T, Okazaki K, Kawasaki K, Fukui T, Tamaki H, Matsuura M, Asada M, Watanabe T, Uchida K, Watanabe N, Nakase H, Ohana M, Hiai H, Chiba T: Involvement of myeloid dendritic cells in the development of gastric secondary lymphoid follicles in *Helicobacter pylori*-infected neonatally thymectomized BALB/c mice. *Infect Immun.* 71: 2153-62, 2003.
- 4) 岡崎和一: 免疫異常からみたクローン病の病因・病態 - クローン病における腸粘膜リンパ球の役割 - *G.I. Research.* Vol.11 no.6: 19-25, 2003.
- 5) Mori S, Matsuzaki K, Yoshida K, Furukawa F, Tahashi Y, Yamagata H, Seki, Okazaki K: TGF-beta and HGF transmit the signals through JNK-dependent Smad2/3 phosphorylation at the linker regions. *Oncogene.* Sep 23;23(44): 7416-29, 2004.
- 6) Fukui T, Okazaki K, Tamaki H, Kawasaki K, Matsuura M, Asada M, Nishi T, Uchida K, Iwano M, Ohana M, Hiai H, Chiba T: Immunogenetic analysis of gastric MALT lymphoma-like lesions induced by *Helicobacter pylori* infection in neonatally thymectomized mice. *Lab Invest.* Apr;84(4): 485-92, 2004.

- 7) 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, Okazaki K: 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.
- 8) 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.* 128(4): 975-86, 2005.
- 9) Matsushita M, Takakuwa H, Matsubayashi Y, Nishio A, Ikehara S, Okazaki K: Appendix is a priming site in the development of ulcerative colitis. *World J Gastroenterol.* 21:11(31): 4869-74, 2005.
- 10) Nakase H, Nishio A, Tamaki H, Matsuura M, Asada M, Chiba T, Okazaki K: 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.
2. 学会発表
- 1) Matsuura M, Okazaki K, Tabata Y, Ohana M, Uchida K, Chiba T: Therapeutic Effects of Basic Fibroblast Growth Factor in Dextran Sulfate Sodium-Induced Murine Colitis. AGA, LA, 2003.5.20.
- 2) Kawasaki K, Okazaki K, Tamaki H, Matsuura M, Chiba T: Overexpression of Thioredoxin-1 in Transgenic Mice Prevents *Helicobacter felis* Induced Gastritis. AGA, LA, 2003.5.21.
- 3) Matsuzaki K, Yamagata H, Mori S, Yoshida K, Okazaki K: Acceleration of Smad2 and Smad3 Phosphorylation via JNK-Pathway in Human Colorectal Adenoma-Carcinoma sequence. Colloquium for the Study of Gastrointestinal Defense System, Osaka, 2004.1.14.
- 4) Nishio A, Okazaki K, Chiba T: Sulfate Sodium-Induced Murine Colitis. Colloquium for the Study of Gastrointestinal Defense System, Osaka, 2004.1.14
- 5) Nakase H, Okazaki K, Chiba T: Novel Specific Antibodies Against Insertion Element 900 of *Mycobacterium Paratuberculosis* in Japanese Patients with Crohn's Disease. AGA, New Orleans, LA, 2004.5.20.
- 6) Matsuura M, Nishio A, Okazaki K: Clinical Significance of Magnifying Endoscopy in the Remission Stage of Ulcerative Colitis. AGA, New Orleans, LA, 2004.5.20.
- 7) Fukui T, Nishio A, Nakase K, Okazaki K, Tsutomu Chiba: Gastric Mucosal Hyperplasia via Upregulation of Gastrin Induced by Chronic Activation of Gastric Innate Immunity. *Gastroenterology*, New Orleans, LA, 2004.5.20.
- 8) 河南 知晴、八隈 秀二郎、岡崎 和一: 当院で経験した原発性硬化性胆管炎症例における大腸・膵疾患の合併. 日本消化器病学会, 2004.4.21.
- 9) 玉置 敬之、中村 肇、西尾 彰効、岡崎 和一、千葉 勉、淀井 淳司: Thioredoxin-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, 大津, 2004.7.15.
- 10) 松下 光伸、高嶽 博、岡崎 和一: 潰瘍性大腸炎における虫垂の意義. 第41回日本消化器免疫学会総会, 大津, 2004.7.15.
- 11) 松浦 稔、千葉 勉、岡崎 和一: basic FGFによる粘膜再生を治療戦略とした炎症性腸疾患の治療法の基礎的検討. DDW - Jシンポジウム - 炎症性腸疾患治療の新しい展開 -, 日本消化器病学会, 2004.10.21.
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)
1. 特許取得: 番号 2000 - 143538
  2. 実用新案登録  
なし
  3. その他  
なし

## 新しいコンセプトによる炎症性腸疾患の治療法開発に関する研究

分担研究者 日比紀文 慶應義塾大学医学部消化器内科 教授

研究要旨：本研究は、潰瘍性大腸炎に対して、これまでとは異なる発想による病態機構の解析を行い、それに基づいた画期的治療法および難治化克服のための粘膜再生を促進する治療法の開発を目的とした。まず、粘膜局所における好中球エラスターゼの病態への関与が明らかとなり、好中球エラスターゼを特異的に阻害することで腸炎が抑制されたことより、潰瘍性大腸炎に対する好中球エラスターゼを標的とした新規治療の可能性が示唆された。また、抗炎症薬とはまったく作用機序の異なる粘膜保護剤 rebamipide 注腸を臨床実用化するために、活動期潰瘍性大腸炎患者を対象とした有効性および安全性を示すオープンラベル比較試験を施行し、rebamipide 注腸療法は5-ASA 注腸療法と同様、臨床症状ならびに病変粘膜修復に優れた効果を有することが示唆された。

### 共同研究者

諸星雄一、松岡克善、久松理一、岡本 晋、  
井上 詠、緒方晴彦  
慶應義塾大学消化器内科<sup>1</sup>

### A. 研究目的

本邦において増加の一途をたどる炎症性腸疾患は若年者が罹患することが多く、治療に抵抗性の難治症例や頻回に再燃を繰り返す例が存在することより患者 QOL の低下が問題視され、画期的な治療法開発が急務である。本研究は、潰瘍性大腸炎に対して、これまでとは異なる発想による病態機構の解析を行い、それに基づいた画期的治療法および難治化克服のための粘膜再生を促進する治療法の開発を目的とした。速やかな臨床応用が可能であるという観点で、他疾患に対してすでに承認されている治療薬の本疾患への適応の可能性についても追究した。

### B. 研究方法

#### 1. 好中球エラスターゼ阻害剤を用いた潰瘍性大腸炎急性期における治療法の開発

##### 1) 潰瘍性大腸炎患者の血漿および炎症局所の好中球エラスターゼ活性

活動性潰瘍性大腸炎患者より血液および生検下の大腸粘膜を採取した。得られたサンプルに対し、特異的な基質を用いて好中球エラスターゼ酵素活性を測定した。

##### 2) 動物実験腸炎モデルマウスにおける好中球エラスターゼ酵素活性

本研究では腸炎モデルとして、dextran sulfate

sodium (DSS) 誘発腸炎マウスを用いた。1.5%DSS を5日間自由飲水させ腸炎を惹起した。それぞれの病期における血漿と便中の好中球エラスターゼ活性を測定した。

##### 3) DSS 誘発腸炎における好中球エラスターゼ阻害剤 (sivelestat) の治療効果

1.5%DSS 誘発腸炎マウスにおいて、sivelestat を実験前日より100mg/day 連続投与を行った。体重減少や下血などの臨床症状や病理組織学的所見から腸炎の重症度を評価し治療効果を判定した。また、各腸炎マウスの血漿や大腸粘膜炎症部位の好中球エラスターゼ活性を測定し、治療効果との相関を検討した。

##### 2. 潰瘍性大腸炎患者に対する rebamipide 注腸剤の有用性の検討

登録時の DAI スコアが5点以上の患者を対象に2群に割付し、Rebamipide 注腸あるいは5-ASA 注腸1容器を1日1回原則として就寝前に直腸内に注入投与することとした。製剤は、ムコスタ注腸は1容器中に150mgのRebamipideを含有する60mlの注腸溶液製剤で、5-ASA注腸は1容器中に1gのメサラジンを含有する100mlの注腸溶液製剤(日清キョーリン製薬株式会社販売)とした。投与期間は4週間とし、本試験前から継続している併用治療は試験期間中も一切変更しないこととした。

検討項目は、Disease Activity Index (DAI) スコア、Endoscopic Activity Index (EAI) スコア、Histological Grading、患者の全般評価、安全性評価とし両群を比較した。

(倫理面への配慮)

研究担当医師は試験の実施に先立ち被験者各人に説

明文を用いて書面と口頭で説明し、自由意志による同意を文書にて得た。また、投与した薬の副作用などで健康被害が発生した場合には、保険診療範囲内で最善の治療を実施することとした。動物実験においては動物愛護精神に則り動物を扱った。

### C. 研究結果

#### 1. 好中球エラスターゼ阻害剤を用いた潰瘍性大腸炎急性期における治療法の開発

##### 1) 潰瘍性大腸炎患者の血漿および炎症局所好中球エラスターゼ活性

活動性潰瘍性大腸炎患者では好中球エラスターゼ酵素活性が有意に上昇していた。さらに、活動性大腸炎患者では血漿中においても好中球エラスターゼ酵素活性が検出された。以上の結果より潰瘍性大腸炎の病態に好中球エラスターゼが関与していると考えられ、好中球エラスターゼが潰瘍性大腸炎の治療ターゲットとなりうるのではないかと考えられた。

##### 2) DSS 誘発腸炎モデルマウスにおける好中球エラスターゼ酵素活性

今回の検討では 1.5% の DSS を 5 日間投与したが、病初期である day 4 より局所での好中球エラスターゼ産生が亢進していた。血漿中のエラスターゼ酵素活性は局所とは異なり病極期である day 8 をピークとして検出された。以上の結果より DSS 腸炎においても NE は病態形成に重要な役割を果たしていると考えられ、潰瘍性大腸炎への臨床応用を念頭に NE を標的とした治療を検討するうえで適切なモデルと考えられた。

##### 3) DSS 誘発腸炎における好中球エラスターゼ阻害剤の治療効果

DSS 誘発腸炎マウスに sivelestat 腹腔内投与を行い、投与群において有意に体重減少の抑制を認めた。病理組織学的所見も投与群において、有意にスコアの低下を認めた。また投与群では、血漿中および大腸局所において、DSS 非投与群と同様のレベルに、好中球エラスターゼ酵素活性が抑制されていた。この結果より sivelestat 投与によって血漿および大腸粘膜の好中球エラスターゼ活性が低下し、腸炎が抑制されることが示された。

#### 2. 潰瘍性大腸炎患者に対する rebamipide 注腸剤の有用性の検討

中間報告時点でムコスタ群 7 例、5-ASA 群 9 例の投薬が終了した。患者背景に関してはムコスタ群に proctitis が多かった ( $p < 0.049$ ) もの、それ以外の項目に差は認められなかった。試験成績は、DAI スコアの平均値が Rebamipide 投与 7 例において  $5.2 \pm 0.4$  (mean  $\pm$  SD) が  $1.8 \pm 1.2$  に、5-ASA 投与 9 例で  $5.4 \pm 0.7$  が  $2.7 \pm 1.3$  に減少し、両群とも良好な治療成績が得られた。また、血便に関しても Rebamipide 群は有意に改善することが示された。患

者の全般評価もレバミピド投与 7 例において緩解 3 例 (42.9%)、有効 4 例であった。一方 5-ASA 投与群では 9 例中 緩解 3 例 (33.3%)、有効 5 例であった。なお、両群ともに明らかな有害事象は認められなかった。

### D. 考察

潰瘍性大腸炎の病態に好中球が重要な役割を果たしていることは顆粒球除去療法の有効性からも明らかであるが、エフェクター細胞である好中球のどのような機能が関連あるかに関してはこれまで明らかとされていなかった。そこで細胞外基質蛋白の分解酵素であり、組織傷害において重要な働きをすると推定されている好中球エラスターゼに着目し、本邦で開発された好中球エラスターゼ阻害剤である sivelestat の本症治療薬としての可能性に注目した。sivelestat は本邦で開発され薬剤であり、好中球エラスターゼに非常に特異の高い阻害剤である。また、sivelestat は、systemic inflammatory response syndrome に伴う急性肺障害に対してすでに保険適応されている薬剤である。本研究の最終的な目標は、sivelestat の潰瘍性大腸炎急性期に対する臨床応用であり、今回の研究ではそのための基礎データの蓄積を目的としたが、ヒト潰瘍性大腸炎患者における好中球エラスターゼの病態への関与を明らかとし、潰瘍性大腸炎類似のマウス腸炎モデルにおいて好中球エラスターゼ阻害剤の有効性を示したことにより、当初の目的はほぼ達成できたと考えられる。これにより潰瘍性大腸炎に対する好中球エラスターゼを標的とした新規治療法の可能性が示唆され、潰瘍性大腸炎急性期患者に対する sivelestat の適応拡大のための臨床試験に移行することが可能となる。

Rebamipide 注腸を院内製剤として調製し、潰瘍性大腸炎 (以下 UC) 患者に投与した報告は現在まで 3 施設からある。最初の報告は長崎大学の牧山らが、「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班分担研究報告書」で報告したものであり、ステロイド抵抗性の UC 患者 8 例に投与して 4 例に緩解、6 例に有効以上の効果が見られたとしている。その後 2002 年の消化器病学会総会において、名古屋大学野畑らおよび愛知医大宮田らが、ステロイド抵抗性もしくは依存性の UC 患者に対して Rebamipide 注腸を投与し、それぞれ 50% もしくは 70% の有効性が見られたと報告している。上記 3 研究は、いずれもステロイド抵抗性もしくは依存性であり、他剤でも十分な治癒が得られないケースである。また、以上の試験は 1 日 2 回の投薬で試みている。

今回我々は福岡大学筑紫病院消化器内科松井らとの共同研究で、直腸炎型および左側型で、軽症から中等症の活動期を対象とし、血便が持続する患者を対象に 1 日 1 回の使用で 4 週間という短期の治療効

果を、対象薬において無作為で比較した。Rebamide は胃炎・胃潰瘍で承認され臨床使用されている薬剤で、防御因子の増強作用や抗フリーラジカル作用の他に、組織修復促進作用や上皮細胞の透過性の改善作用を有すると言われている。これらの機序が潰瘍性大腸炎治療でも効果があることがわかれば、新しい治療の選択肢の一つになり得ると考えられた。

#### E. 結論

好中球エラストラーゼを特異的に阻害することで腸炎が抑制されたことより、潰瘍性大腸炎に対する好中球エラストラーゼを標的とした新規治療の可能性が示唆された。今後、潰瘍性大腸炎急性期患者に対する sivelesta の適応拡大のための臨床試験に移行することが可能となる。

また、抗炎症薬とはまったく作用機序の異なる粘膜保護剤 rebamide 注腸を臨床実用化するために、活動期潰瘍性大腸炎患者を対象とした有効性および安全性を示すオープンラベル比較試験を施行し、rebamide 注腸療法は 5-ASA 注腸療法と同様、臨床症状ならびに病変粘膜修復に優れた効果を有することが示唆された。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Ezaki T, Watanabe M, Kanai T, Ogata H, Iwao Y, Ishii H and Hibi T: A specific genetic alteration on chromosome 6 in ulcerative colitis-associated colorectal cancers. *Cancer Res.* 2003. 63: 3747-3749
- 2) Takagi H, Kanai T, Okazawa A, Kishi Y, Takaishi H, Inoue N, Ogata H, Iwao Y, Hoshino K, Takeda K, Akira S, Watanabe M, Ishii H, and Hibi T: Contrasting action of IL-12 and IL-18 in the development of dextran sodium sulphate colitis in mice. *Scand J Gastroenterol* 38(8): 837-844, 2003
- 3) Hibi T, Naganuma M, Kitahora T, Kinjyo F, and Shimoyama T: Low-dose azathioprine is effective and safe for maintenance of remission in patients with ulcerative colitis. *J Gastroenterol* 38(8): 740-746, 2003
- 4) Nohara H, Inoue N, Hibi T, Okita K, and Hinoda

Y: Association between the interleukin-1 receptor antagonist polymorphism and ulcerative colitis with younger age at diagnosis. *Immunol Lett* 90(1): 53-57, 2003

- 5) 矢島知治、日比紀文: 薬の知識 - インフリキシマブ (レミケード) のクローン病における有用性と問題点 -. *臨床消化器内科* 18: 617-619, 2003
- 6) 日比紀文、高石官均: 腸疾患とプロバイオテックス. *アレルギー・免疫* 10: 478-482, 2003
- 7) 船越信介、長沼誠、日比紀文: 潰瘍性大腸炎の病態と治療. *medicina* 40: 1531-1533, 2003
- 8) 日比紀文、岩上祐子、諸星雄一、岡本晋: 抗 TNF- $\alpha$  抗体インフリキシマブを用いたクローン病の治療. *炎症と免疫* 12: 57-62, 2003
- 9) 井上詠、日比紀文: Crohn 病の病態と原因解明の可能性. *医学のあゆみ* 207: 969-972, 2003
- 10) Sato T, Kanai T, Watanabe M, Sakuraba A, Okamoto S, Nakai T, Okazawa A, Inoue N, Totsuka T, Yamazaki M, Kroczeck RA, Fukushima T, Ishii H and Hibi T: Hyperexpression of inducible costimulator and its contribution on lamina propria T cells in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 126: 829-839, 2004
- 11) Ito H, Takazoe M, Fukuda Y, Hibi T, Kusugami K, Andoh A, Matsumoto T, Yamamura T, Azuma J, Nishimoto N, Yoshizaki K, Shimoyama T and Kishimoto T: A pilot randomized trial of a human anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody in active Crohn's disease. *Gastroenterology.* 126: 989-996, 2004
- 12) Naganuma M, Funakoshi S, Sakuraba A, Takagi H, Inoue N, Ogata H, Iwao Y, Ishii H and Hibi T: Granulocytapheresis is useful as an alterative therapy in patients with steroid-refractory or dependent ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 10: 251-257, 2004
- 13) Matsuoka K, Inoue N, Sato T, Okamoto S, Hisamatsu T, Kishi Y, Sakuraba A,

- Hitotsumatsu O, Fukushima T, Kanai T, Watanabe M, Ishii H and Hibi T: T-bet up-regulation and subsequent interleukin 12 stimulation are essential for the induction of Th1 mediated immunopathology in Crohn's disease. *Gut*. 53: 1303-1308, 2004
- 14) Okazawa A, Kanai T, Nakamaru K, Sato T, Inoue N, Ogata H, Iwao Y, Ikeda M, Kawamura T, Makita S, Uraushihara K, Okamoto R, Yamazaki M, Kurimoto M, Ishii H, Watanabe M, and Hibi T: Human intestinal epithelial cell-derived interleukin (IL)-18, along with IL-2, IL-7 and IL-15, is a potent synergistic factor for the proliferation of intraepithelial lymphocytes. *Clin Exp Immunol* 136(2): 269-276, 2004
- 15) 日比紀文、芳沢茂雄: TNF $\alpha$ 阻害によるクローン病の治療. *日本臨床免疫学会会誌* 27: 16-21, 2004
- 16) 日比紀文、緒方晴彦: 炎症性腸疾患の病態と治療. *日本内科学会雑誌* 93: 499-504, 2004
- 17) 井上詠、佐藤俊朗、日比紀文: 消化器疾患モデル動物. *分子消化器病* 3: 66-70, 2004
- 18) 久松理一、日比紀文: Crohn病とマクロファージ病態形成におけるマクロファージ・樹状細胞の関与. *医学のあゆみ* 209: 471-475, 2004
- 19) 日比紀文、桜庭 篤: サイトカインの治療への応用 Crohn病に対する抗TNF- $\alpha$ 抗体療法の有用性と問題点. *医学の歩み 別冊サイトカイン-state of arts*- 361-364, 2004
- 20) 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 and Hibi T: Nonpathogenic *Escherichia coli* strain Nissle 1917 prevents murine acute and chronic colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 11: 455-463, 2005
- 21) Tahara T, Inoue N, Hisamatsu T, Kashiwagi K, Takaishi H, Kanai T, Watanabe M, Ishii H and 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
- 22) Sawada K, Kusugami K, Suzuki Y, Bamba T, Munakata A, Hibi T and 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: 1362-1369, 2005
- 23) Hitotsumatsu O, Hamada H, Naganuma M, Inoue N, Ishii H, Hibi T and Ishikawa H: Identification and characterization of novel gut-associated lymphoid tissues in rat small intestine. *J Gastroenterol* 40: 956-963, 2005
- 24) Kamada N, Hisamatsu T, Okamoto S, Sato T, Matsuoka K, Arai K, Nakai T, Hasegawa A, Inoue N, Watanabe N, Akagawa KS and 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 Immunol* 175: 6900-6908, 2005
- 25) Matsumoto T, Iida M, Kohgo Y, Imamura A, Kusugami K, Nakano H, Fujiyama Y, Matsui T, and Hibi T: Therapeutic efficacy of infliximab on active Crohn's disease under nutritional therapy. *Scand J Gastroenterol* 40:1423-1430, 2005
- 26) Hibi T and Sakuraba A: Is there a role for apheresis in gastrointestinal disorders? *Nat Clin Pract Gastroenterol & Hepatol* 2(5):200-202, 2005
- 27) 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
- 28) 緒方晴彦、日比紀文: 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



- 29) 日比紀文、芳沢茂雄：抗 TNF- $\alpha$ 抗体療法. *Mebio* 22: 108-113, 2005
- 30) 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
- 1) Morohoshi Y, Hibi T, Naganuma M, Sakuraba A, Yoshizawa S, Inoue N, Takaisi H, Ogata H, Iwao Y and Ishii H: Switching to oral cyclosporine is unnecessary for patients with ulcerative Colitis upon Induction of remission by intensive intravenous cyclosporine. DDW2003, 2003.5.20 Orland
- 2) Koike Y, Hibi T, Naganuma M, Inoue N, Morohoshi Y, Sakuraba A, Satoh T, Yoshizawa S, Arai J, Hitotsumatsu O, Matsuoka K, Ezaki T, Shiobara N, Hiraishi K, Takaishi H, Ogata H, Iwa Y and Ishii H: Platelet Activation and Interaction with Leukocytes in Patients with Ulcerative Colitis:a Novel Marker for Predication of Efficacy of Granulocyte and Monocyte Adsorption Apheresis. Platelet Activation and Interaction with Leukocytes in Patients with Ulcerative Colitis. DDW2003, Orland, 2003.5.18
- 3) Yoshizawa S, Hibi T, Tanaka K, Morohoshi Y, Sato T, Sakuraba A, Arai J, Koike Y, Hitotsumatu O, Matsuoka K, Ezaki T, Naganuma M, Takaishi H, Inoue N, Ogata H, Iwao Y and Ishii H: Low Does of 6-Mercaptopurine(30mg/day) or Azathioprine(50mg/day) Is Effective for The Maintenance of Remission in IBD. DDW2003, Orland, 2003.5.18
- 4) Sakuraba A, Sato T, Morohoshi Y, Yoshizawa S, Kishi Y, Naganuma M, Inoue N, Ogata H, Iwao Y, Koganei K, Fukushima T, Ishii H and Hibi T: Phenotypic and Functional Analysis of Dendritic Cells Isolated from the Mesenteric Lymph Nodes of Human Inflammatory Bowel Disease. DDW2003, Orland, 2003.5.19
- 5) Hitotsumatsu O, Inoue N, Takaishi H, Ogata H, Iwao Y, Ishii H and Hibi T: Phenotypic and functional analysis of dendritic cells in Crohn's disease. DDW2003, Orland, 2003.5.19
- 6) Takaishi H, Tanaka R, Nomoto K, Asahara T, Matsuki T, Matsuoka K, Naganuma M, Inoue N, Ogata H, Iwao Y, Ishii H and Hibi T: The Bacterial Flora in Inflammatory Bowel Disease: Genus- and Species-specific PCR Primers for the Detecton and Identification of Intestinal Flora. DDW2003, Orland, 2003.5.19
- 7) Sato T, Tamura T, Nakai T, Okamoto S, Hibi T: Statins suppress MHC class II expression on intestinal epithelial cells through chromatin remodeling. AGA Research Forum. DDW2004, New Orleans, 2004.5.15-20
- 8) Sakuraba A, Sato T, Iwagami Y, Izumiya M, Morohoshi Y, Yoshizawa S, Matsuoka K, Hitotsumatsu O, Hisamatsu T, Okamoto S, Takaishi H, Inoue N, Ogata H, Iwao Y, Ishii H, Hibi T: Intermittent therapy with granulocyte and monocyte aphaeresis maintains remission in ulcerative colitis. DDW2004, New Orleans, 2004.5.15-20
- 9) Sakuraba A, Sato T, Inoue N, Ishii H, Hibi T: Interaction between dendritic cells and T cells in the mesenteric lymph nodes of inflammatory bowel disease. DDW2004, New Orleans, 2004.5.15-20
- 10) Kamada N, Inoue N, Yamada T, Suzuki T, Hong KS, Ishii H, Hibi T: Non-pathogenic Escherichia Coli prevents acute and chronic colitis in mice. DDW2004, New Orleans, 2004.5.15-20
- 11) Ogata H, Kamada N, Hitotsumatsu O, Inoue N, Takaishi H, Iwao Y, Ishii H, Kanai T, Watanabe M, Hibi T: The effect of enteric microflora through toll-like receptor 5 on colonic

- epithelial cells in ulcerative colitis. DDW2004, New Orleans, 2004.5.15-20
- 12) Koike Y, Inoue N, Naganuma M, Morohoshi Y, Sakuraba A, Yoshizawa S, Ogata H, Iwao Y, Shiobara N, Hiraishi K, Ishii H, Hibi T: The formation of leukocyte-platelets complex in patients with ulcerative colitis: a novel marker for the disease activity and response to granulocytapheresis. DDW2004, New Orleans, 2004.5.15-20
- 13) Takaishi H, Tanaka R, Nomoto K, Asahara T, Matsuki T, Matsuoka K, Inoue N, Ogata H, Iwao Y, Hibi T: Bacterial flora in inflammatory bowel disease: full-automatic bacterial flora analyzing system with genus or species specific primers based on 16S rDNA gene sequences for the detection and identification of bacterial flora in human feces. DDW2004, New Orleans, 2004.5.15-20
- 14) Fukuda Y, Matsui T, Suzuki Y, Kanke K, Matsumoto T, Takazoe M, Motoya S, Honma T, Sawada K, Fukunaga K, Yao T, Shimoyama T, Hibi T: Adsorptive granulocyte and monocyte apheresis therapy for refractory Crohn's disease: an open multicentre prospective study. DDW2004, New Orleans, 2004.5.15-20
- 15) Hibi T, Ogata H, Matsui T, Nakamura M, Iida M, Takazoe M, Suzuki Y: The effectiveness of oral tacrolimus therapy against refractory ulcerative colitis: a placebo-controlled, double-blinded, randomized study. UEGW 2004, Prague, 2004.9.25-29
- 16) Sakuraba A, Sato T, Morohoshi Y, Iwao Y, Hibi T: Intensive therapy of granulocyte and monocyte adsorption apheresis induces rapid remission in patients with ulcerative colitis. UEGW 2004, Prague, 2004.9.25-29
- 17) Sakuraba A, Sato T, Inoue N, Iwao Y, Ishii H, Hibi T: Intermittent therapy with granulocyte and monocyte apheresis maintains remission in ulcerative colitis. The 69th Annual Scientific Meeting of the American College of Gastroenterology, Orlando, 2004.10.29-11.3
- 18) Inoue N, Yoshizawa S, Matsuoka K, Takaishi H, Ogata H, Iwao Y, Mukai M, Fujita T, Kawakami Y, Hibi T: Serum p53 antibodies in patients with ulcerative colitis are associated with the development of colorectal neoplasia. The 70th Annual Scientific Meeting of the American College of Gastroenterology. Honolulu, 2004.10.30-11.2
- 19) Morohoshi Y, Matsuoka K, Hisamatsu T, Okamoto S, Hibi T: Inhibition of neutrophil elastase prevents the development of murine dextran sulfate sodium-induced colitis. The 70th Annual Scientific Meeting of the American College of Gastroenterology, 10.30-11.2.2004 Honolulu
- 20) Sakuraba A, Inoue N, Kohgo Y, Terano A, Matsui T, Suzuki Y, Hibi T: A multicenter, randomized, controlled trial between weekly and semiweekly treatment with granulocyte and monocyte adsorption apheresis for active ulcerative colitis. The 70th Annual Scientific Meeting of the American College of Gastroenterology. Honolulu, 2004.10.30 - 11.2
- 21) Sato T, Sakuraba A, Inoue N, Hibi T: Dysregulated immune response in mesenteric lymph nodes of Crohn's disease. The 70th Annual Scientific Meeting of the American College of Gastroenterology. Honolulu, 2004.10.30-11.2
- 22) Ogata H, Matsui T, Nakamura M, Iida M, Takazoe M, Suzuki Y and Hibi T: Remission-Induction and Steroid-Sparing Efficacy By Oral Tacrolimus(FK506) Therapy Against Refractory Ulcerative Colitis. DDW2005, CHICAGO, 2005.5.14-19
- 23) Morohoshi Y, Matsuoka K, Kamada N, Chinen H,

- Hisamatsu T, Iwao Y and Hibi T: Inhibition of Neutrophil Elastase Prevents the Development of Murine Dextran Sulfate Sodium-Induced Colitis. DDW2005, CHICAGO, 2005.5.14-19
- 24) 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. DDW2005, CHICAGO, 2005.5.14-19
- 25) 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 of Granulocyte and Monocyte Adsorption Apheresis Therapy. DDW2005, CHICAGO, 2005.5.14-19
- 26) 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. DDW2005, CHICAGO, 2005.5.14-19
- 27) 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, 2005.6.25-30
- 28) Inoue N, Yoshizawa S, Matsuoka K, Takaishi H, Ogata H, Iwao Y, Mukai M, Fujita T, Kawakami Y, Hibi T: Screening of serum p53 antibodies by ELISA is useful for surveillance of colorectal cancer in patients with ulcerative colitis. World Congress of Gastroenterology 2005, Montreal, 2005.9.10-14
- 29) 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. UEGW2005, Copenhagen, 2005.10.15-19
- 30) Ogata H, Kumai K, Imaeda H, Aiura K, Hisamatsu T, Okamoto S, Iwao Y, Sugino Y, Kitajima M, and Hibi T: The experience of a newly-developed capsule endoscope. UEGW2005, Copenhagen, 2005.10.15-19
- 31) 高石官均、田中隆一郎、且比紀文: 腸内菌種自動分析器を用いた炎症性腸疾患患者腸内フローラの検討. 第89回日本消化器病学会総会, 大宮, 2003年4月24日-25日
- 32) 新井 潤、矢島知治、井上 詠、一松 収、小池祐司、松岡克善、高石官均、緒方 晴彦、岩男 泰、小野ひろみ、林 篤、北洞哲治、末松誠、且比紀文、石井裕正: フリーラジカルスカベンチャー (エダラボン) のマウスDSS腸炎に対する有効性の検討. 第89回日本消化器病学会総会, 大宮, 2003年4月24日-25日
- 33) 前田謙一、井上 詠、鎌田信彦、洪 卿秀、石井裕正、且比紀文: 非病原性大腸菌 Nissle1917 による炎症性サイトカイン産生抑制効果の検討. 第89回日本消化器病学会総会, 大宮, 2003年4月24日-25日
- 34) 鎌田信彦、井上 詠、山田高也、鈴木由美子、鈴木達夫、前田謙一、洪 卿秀、石 井裕正、且比紀文: マウス実験腸炎モデルに対する非病原性大腸菌の治療効果. 第89回日本消化器病学会総会, 大宮, 2003年4月24日-25日
- 35) 緒方晴彦、鎌田信彦、岸 祐介、一松収、井上詠、岩男 泰、石井裕正、金井隆 典、渡辺 守、且比紀文: 潰瘍性大腸炎の炎症粘膜局所における腸内細菌叢の関与. 第45回日本消化器病学会大会 大阪, 2003年10月15日
- 36) 佐藤俊朗、且比紀文、田村家康、石井裕正: S t a i n 系薬剤による腸管上皮細胞 I N F  $\gamma$  誘導性 MHC class II 発言の制御機構. 第31回日本実験潰瘍学会, 名古屋, 2003年11月28日-29日
- 37) 一松 収、浜田裕公、高石官均、石井裕正、且

- 比紀文、石川博通：ラット及びヒト 腸管粘膜に分布するc-kit+ 未分化リンパ球集積の検索。第33回日本免疫学会総会，福岡，2003年12月8日-10日
- 38) 鎌田信彦、井上 詠、山田高也、鈴木達夫、洪 卿秀、且比紀文：マウス慢性腸炎モデルに対する非病原性大腸菌の腸炎発症抑制効果。第90回日本消化器病学会総会，仙台，2004年4月21日-23日
- 39) 諸星雄一、松岡克善、久松理一、岡本晋、高石官均、井上詠、且比紀文：好中球エラストラーゼ阻害剤によるマウス DSS 腸炎治療効果の検討。日本消化器免疫学会 2004
- 40) 鎌田信彦、井上 詠、久松理一、岡本 晋、山田高也、鈴木達夫、洪 卿秀、且比紀文：マウス実験腸炎モデルに対する非病原性大腸菌の腸炎発症抑制効果。第41回日本消化器免疫学会総会，大津，2004年7月15日-16日
- 41) 芳沢茂雄、井上詠、松岡克善、高石官均、岡本晋、久松理一、岩男泰、岡田勉、藤田信、河上裕、且比紀文：潰瘍性大腸炎合併Colitic cancerのサーベイランスとしての抗 p53 抗体測定の有効性。第63回日本癌学会学術総会，福岡，2004年9月29日-10月1日
- 42) 松岡克善、岩男 泰、且比紀文：colitic cancerの内視鏡診断とサーベイランス。第68回日本消化器内視鏡学会総会，福岡，2004年10月21日-23日
- 43) 佐藤俊朗、桜庭 篤、松岡克善、且比紀文：腸間膜リンパ節樹状細胞による Crohn 病病態への関与。腸間膜リンパ節樹状細胞による Crohn 病病態への関与。第12回浜名湖シンポジウム，浜松，2004年12月23日-24日
- 44) 鎌田信彦、井上 詠、且比紀文：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
- 45) 小林 拓、岩上祐子、久松理一、岡本 晋、今井俊夫、且比紀文：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
- 46) 佐藤俊朗、且比紀文：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
- 47) 鎌田信彦、久松理一、岡本 晋、赤川清子、且比紀文：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
- 48) 矢島知治、渡辺守、且比紀文：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
- 49) 桜庭篤、井上詠、且比紀文：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
- 50) 鎌田信彦、久松理一、岡本晋、新井久美子、赤川清子、且比紀文：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
- 51) 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、且比紀文：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
- 52) 仲居貴明、佐藤俊朗、且比紀文：クロー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 s 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
- 53) 仲居貴明、佐藤俊朗、且比紀文：炎症性腸疾患における核内レプター LXR<sub>α</sub> の発現と免疫調節作用についての検討。日本免疫学会・学術集会，横浜，2005年12月13日-15日
- 54) 鎌田信彦、久松理一、赤川清子、且比紀文：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13回浜名

湖シンポジウム，浜松，2005年12月23日－24  
日

H. 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）

1 特許取得

なし

2 実用新案登録

なし

3 その他

特になし

#### 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
Totsuka T, Kanai T, Iiyama R, Uraushihara K, Yamazaki M, Okamoto R, Hibi T, Tezuka K, Azuma M, Akiba H, Yagita H, Okumura K, <u>Watanabe M</u>	Ameliorating effect of anti-inducible co-stimulator monoclonal antibody in a murine model of chronic colitis.	Gastroenterology. 124 : 410-421, 2003
<u>Watanabe M</u> , Yamazaki M, Kanai T	Mucosal T Cells as a target for treatment of IBD.	J Gastroenterol. 38 : 48-50, 2003
Tsuchiya K, Kawano Y, Kojima T, Nagata K, Takao T, Okada M, Shinohara H, Maki K, Toyama-Sorimachi N, Miyasaka N, <u>Watanabe M</u> , Karasuyama H	Molecular cloning and characterization of TPP36 and its isoform TPP32, novel substrates of Abl tyrosine kinase.	FEBS Lett. 537 : 203-209, 2003
Totsuka T, Kanai T, Uraushihara K, Iiyama R, Yamazaki M, Akiba H, Yagita H, Okumura K, <u>Watanabe M</u>	Therapeutic effect of anti-OX40L and anti-TNF- $\alpha$ MAbs in a murine model of chronic colitis.	Am J Physiol. 284: G595-G603, 2003
Iiyama R, Kanai T, Uraushihara K, Totsuka T, Nakamura T, Miyata T, Yagita H, Tezuka K, <u>Watanabe M</u>	The role of Inducible Co-stimulator (ICOS)/B7 related protein-1 (B7RP-1) interaction in the germinal center formation in Peyer's patches.	Immunol Lett. 88: 63-70, 2003
Ishikura T, Kanai T, Uraushihara K, Iiyama R, Makita S, Totsuka T, Yamazaki M, Sawada T, Nakamura T, Miyata T, Kitahara T, Hibi T, Hoshino T, <u>Watanabe M</u>	Interleukin-18 overproduction exacerbates the development of colitis with markedly infiltrated macrophages in interleukin-18 transgenic mice.	J Gastroenterol Hepatol. 18 : 960-969, 2003
<u>Watanabe M</u> , Yamazaki M, Okamoto R, Ohoka S, Araki A, Nakamura T, Kanai T	Therapeutic approaches to chronic intestinal inflammation by specific targeting of mucosal IL-7/IL-7R signal pathway.	Curr Drug Targets Inflamm Allergy. 2: 119-123, 2003
Kanai T, Uraushihara K, Totsuka T, Okazawa A, Hibi T, Oshima S, Miyata T, Nakamura T, <u>Watanabe M</u>	Macrophage-derived IL-18 targeting for the treatment of Crohn's disease.	Curr Drug Targets Inflamm Allergy. 2: 131-136, 2003
Okamoto R, <u>Watanabe M</u>	Prospects for regeneration of gastrointestinal epithelia using bone-marrow cells.	Trends Mol Med. 9: 286-290, 2003
Uraushihara K, Kanai T, Ko K, Totsuka T, Makita S, Iiyama R, Nakamura T, <u>Watanabe M</u>	Regulation of murine inflammatory bowel disease by CD25+ and CD25-CD4+ glucocorticoid-induced TNF receptor family-related gene+ regulatory T cells.	J Immunol. 171: 708-716, 2003
Ezaki T, <u>Watanabe M</u> , Inoue N, Kanai T, Ogata H, Iwao Y, Ishii H, Hibi T	A specific genetic alteration on chromosome 6 in ulcerative colitis-associated colorectal cancers.	Cancer Res. 63: 3747-3749, 2003
Iiyama R, Kanai T, Uraushihara K, Ishikura T, Makita S, Totsuka T, Yamazaki M, Nakamura T, Miyata T, Yoshida H, Takeuchi O, Hoshino K, Takeda K, Ishikawa H, Akira S, <u>Watanabe M</u>	Normal development of the gut-associated lymphoid tissue except Peyer's patch in MyD88-deficient mice.	Scand J Immunol. 58: 620-627, 2003
Yamazaki M, Yajima T, Tanabe M, Fukui K, Okada E, Okamoto R, Oshima S, Nakamura T, Kanai T, Uehira M, Takeuchi T, Ishikawa H, Hibi T, <u>Watanabe M</u>	Mucosal T cells expressing high levels of IL-7 receptor are potential targets for treatment of chronic colitis.	J Immunol. 171: 1556-1563, 2003
Dan N, Kanai T, Totsuka T, Iiyama R, Yamazaki M, Sawada T, Miyata T, Yagita H, Okumura K, <u>Watanabe M</u>	Ameliorating effect of anti-Fas ligand Mab on wasting disease in a murine model of chronic colitis.	Am J Physiol. 285: G754-G760, 2003
Makita S, Kanai T, Matsumoto S, Iiyama R, Uraushihara K, Totsuka T, Yamazaki M, Nakamura T, Ishikawa H, <u>Watanabe M</u>	The role of cryptopatch-derived intraepithelial lymphocytes in the development of chronic ileocaetitis.	Scand J Immunol. 58: 428-435, 2003
Takagi H, Kanai T, Okazawa A, Kishi Y, Sato T, Takaishi H, Inoue N, Ogata H, Iwao Y, Hoshino K, Takeda K, Akira S, <u>Watanabe M</u> , Ishii H, Hibi T	Contrasting action of IL-12 and IL-18 in the development of dextran sodium sulphate colitis in mice.	Scand J Gastroenterol. 38: 837-844, 2003
Kanai T, Totsuka T, Uraushihara K, Makita S, Nakamura T, Koganei K, Fukushima T, Akiba H, Yagita H, Okumura K, Machida U, Iwai H, Azuma M, Chen L, <u>Watanabe M</u>	Blockade of B7-H1 suppresses the development of chronic intestinal inflammation.	J Immunol. 171: 4156-4163, 2003
Oshima S, Nakamura T, Namiki S, Okada E, Tsuchiya K, Okamoto R, Yamazaki M, Yokota T, Kanai T, <u>Watanabe M</u>	IRF-1 and IRF-2 distinctively up-regulate gene expression and production of IL-7 in human intestinal epithelial cells.	Mol Cell Biol. 24: 6298-6310, 2004
Okamoto R, <u>Watanabe M</u>	Molecular and clinical basis for the regeneration of human gastrointestinal epithelia.	J Gastroenterol 39: 1-6, 2004

Sato T, Kanai T, <u>Watanabe M</u> , Sakuraba A, Okamoto S, Nakai T, Okazawa A, Inoue N, Totsuka T, Yamazaki M, Kroczeck RA, Fukushima T, Ishii H, Hibi T	Hyperexpression of inducible costimulator and its contribution on lamina propria T cells in inflammatory bowel disease.	Gastroenterology. 126: 829-839, 2004.
Ishii K, Kanai T, Totsuka T, Uraushihara K, Ishikura T, Yamazaki M, Okamoto R, Araki A, Miyata T, Tezuka K, Nakamura T, <u>Watanabe M</u>	Hyperexpression of inducible costimulator (ICOS) on lamina propria mononuclear cells in rat dextran sulfate sodium (DSS) colitis.	J Gastroenterol Hepatol. 19: 174-181, 2004
Kawamura T, Kanai T, Dohi T, Uraushihara K, Totsuka T, Iiyama R, Taneda C, Yamazaki M, Nakamura T, Higuchi T, Aiba Y, Tsubata T, <u>Watanabe M</u>	Ectopic CD40 ligand expression on B cells triggers intestinal inflammation.	J Immunol. 172: 6388-6397, 2004
Okazawa A, Kanai T, Nakamaru T, Sato T, Inoue N, Ogata H, Iwao Y, Ikeda M, Kawamura T, Makita S, Uraushihara K, Okamoto R, Yamazaki M, Kurimoto M, Ishii H, <u>Watanabe M</u> , Hibi T	Human intestinal epithelia-derived IL-18 is a proliferative factor for intraepithelial lymphocytes synergistically with IL-2, IL-7 and IL-15.	Clin Exp Immunol. 136: 269-276, 2004
Makita S, Kanai T, Oshima S, Uraushihara K, Totsuka T, Iiyama R, Sawada T, Nakamura T, Koganei K, Fukushima T, <u>Watanabe M</u>	CD4+CD25bright T cells in human intestinal lamina propria as regulatory cells.	J Immunol. 173: 3119-3130, 2004
Matsuoka K, Inoue N, Sato T, Okamoto S, Hisamatsu T, Kishi Y, Sakuraba A, Hitotsumatsu O, Fukushima T, Kanai T, <u>Watanabe M</u> , Ishii H, Hibi T	T-bet up-regulation and subsequent interleukin 12 stimulation are essential for the induction of Th1 mediated immunopathology in Crohn's disease.	Gut. 53: 1303-1308, 2004
Araki A, Kanai T, Ishikura T, Makita S, Uraushihara K, Iiyama R, Totsuka T, Takeda K, Akira S, <u>Watanabe M</u>	MyD88 deficient mice develop severe intestinal inflammation in dextran sodium sulfate colitis.	J Gastroenterology. 40: 16-23, 2005
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)
Ezaki T, Watanabe M, Kanai T, Ogata H, Iwao Y, Ishii H and <u>Hibi T</u>	A specific genetic alteration on chromosome 6 in ulcerative colitis-associated colorectal cancers	Cancer Res. 2003. 63: 3747-3749
Takagi H, Kanai T, Okazawa A, Kishi Y, Takaishi H, Inoue N, Ogata H, Iwao Y, Hoshino K, Takeda K, Akira S, Watanabe M, Ishii H, and <u>Hibi T</u>	Contrasting action of IL-12 and IL-18 in the development of dextran sodium sulphate colitis in mice.	Scand J Gastroenterol 38(8): 837-844, 2003
<u>Hibi T</u> , Naganuma M, Kitahara T, Kinjyo F, and Shimoyama T	Low-dose azathioprine is effective and safe for maintenance of remission in patients with ulcerative colitis.	J Gastroenterol 38(8): 740-746, 2003
Nohara H, Inoue N, <u>Hibi T</u> , Okita K, and Hinoda Y	Association between the interleukin-1 receptor antagonist polymorphism and ulcerative colitis with younger age at diagnosis.	Immunol Lett 90(1): 53-57, 2003
矢島知治、 <u>日比紀文</u>	薬の知識 - インフリキシマブ (レミケード) のクローン病における有用性と問題点 -	臨床消化器内科 18: 617-619, 2003
<u>日比紀文</u> 、高石官均	腸疾患とプロバイオテックス	アレルギー・免疫 10: 478-482, 2003
船越信介、長沼誠、 <u>日比紀文</u>	潰瘍性大腸炎の病態と治療	medicina 40: 1531-153, 2003
<u>日比紀文</u> 、岩上祐子、諸星雄一、岡本晋	抗TNF- $\alpha$ 抗体インフリキシマブを用いたクローン病の治療	炎症と免疫 12: 57-62, 2003
井上詠、 <u>日比紀文</u>	Crohn病の病態と原因解明の可能性	医学のあゆみ 207: 969-972, 2003
Sato T, Kanai T, Watanabe M, Sakuraba A, Okamoto S, Nakai T, Okazawa A, Inoue N, Totsuka T, Yamazaki M, Kroczeck RA, Fukushima T, Ishii H and <u>Hibi T</u>	Hyperexpression of inducible costimulator and its contribution on lamina propria T cells in inflammatory bowel disease.	Gastroenterology. 126: 829-839, 2004
Ito H, Takazoe M, Fukuda Y, <u>Hibi T</u> , Kusugami K, Andoh A, Matsumoto T, Yamamura T, Azuma J, Nishimoto N, Yoshizaki K, Shimoyama T and Kishimoto T	A pilot randomized trial of a human anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody in active Crohn's disease.	Gastroenterology. 126: 989-996, 2004
Naganuma M, Funakoshi S, Sakuraba A, Takagi H, Inoue N, Ogata H, Iwao Y, Ishii H and <u>Hibi T</u>	Granulocytapheresis is useful as an alternative therapy in patients with steroid-refractory or dependent ulcerative colitis.	Inflamm Bowel Dis. 10: 251-257, 2004
Matsuoka K, Inoue N, Sato T, Okamoto S, Hisamatsu T, Kishi Y, Sakuraba A, Hitotsumatsu O, Fukushima T, Kanai T, Watanabe M, Ishii H and <u>Hibi T</u>	T-bet up-regulation and subsequent interleukin 12 stimulation are essential for the induction of Th1 mediated immunopathology in Crohn's disease.	Gut. 53: 1303-1308, 2004
Okazawa A, Kanai T, Nakamaru K, Sato T, Inoue N, Ogata H, Iwao Y, Ikeda M, Kawamura T, Makita S, Uraushihara K, Okamoto R, Yamazaki M, Kurimoto M, Ishii H, Watanabe M, and <u>Hibi T</u>	Human intestinal epithelial cell-derived interleukin (IL)-18, along with IL-2, IL-7 and IL-15, is a potent synergistic factor for the proliferation of intraepithelial lymphocytes.	Clin Exp Immunol 136(2): 269-276, 2004
<u>日比紀文</u> 、芳沢茂雄	TNF $\alpha$ 阻害によるクローン病の治療	日本臨床免疫学会誌 27: 16-21, 2004
<u>日比紀文</u> 、緒方晴彦	炎症性腸疾患の病態と治療	日本内科学会雑誌 93: 499-504, 2004
井上詠、佐藤俊朗、 <u>日比紀文</u>	消化器疾患モデル動物	分子消化器病3: 66-70, 2004
久松理一、 <u>日比紀文</u>	Crohn病とマクロファージ 病態形成におけるマクロファージ・樹状細胞の関与	医学のあゆみ 209: 471-475, 2004
<u>日比紀文</u> 、桜庭 篤	サイトカインの治療への応用 Crohn病に対する抗TNF- $\alpha$ 抗体療法の有用性と問題点	医学の歩み 別冊サイトカイン-state of arts- 361-364, 2004
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 and <u>Hibi T</u>	Nonpathogenic Escherichia coli strain Nissle 1917 prevents murine acute and chronic colitis.	Inflamm Bowel Dis. 11: 455-463, 2005
Tahara T, Inoue N, Hisamatsu T, Kashiwagi K, Takaishi H, Kanai T, Watanabe M, Ishii H and <u>Hibi T</u>	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

Sawada K, Kusugami K, Suzuki Y, Bamba T, Munakata A, <u>Hibi T</u> and 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: 1362-1369, 2005
Hitotsumatsu O, Hamada H, Naganuma M, Inoue N, Ishii H, <u>Hibi T</u> and 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 KS and <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 Immunol 175: 6900-6908, 2005
Matsumoto T, Iida M, Kohgo Y, Imamura A, Kusugami K, Nakano H, Fujiyama Y, Matsui T, and <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 $\alpha$ 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- $\alpha$ 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
Nagasako T, Sugiyama T, Mizushima T, Miura Y, Kato M, <u>Asaka M</u> .	Upregulated Smad5 mediates apoptosis of gastric epithelial cells induced by Helicobacter pylori infection.	J Biol Chem 278:4821-4825, 2003
Umehara S, Higashi H, Ohnishi N, <u>Asaka M</u> , Hatakeyama M.	Effects of Helicobacter pylori CagA protein on the growth and survival of B lymphocytes, the origin of MALT lymphoma.	Oncogene. ; 22:8337-8342, 2003
Izumiyama K, Nakagawa M, Yonezumi M, Kasugai Y, Suzuki R, Suzuki H, Tsuzuki S, Hosokawa Y, <u>Asaka M</u> , Seto M.	Stability and subcellular localization of API2-MALT1 chimeric protein involved in t(11;18) (q21;q21) MALT lymphoma	Oncogene 22:8085-8092, 2003
Saito N, Konishi K, Takeda H, Kato M, Sugiyama T, <u>Asaka M</u> .	Antigen Retrieval Trial for Post-embedding Immunoelectron Microscopy by Heating with Several Unmasking Solutions.	J Histochem Cytochem. 51:989-994, 2003
Sato F, Saito N, Konishi K, Shoji E, Kato M, Takeda H, Sugiyama T, <u>Asaka M</u> .	Ultrastructural observation of Helicobacter pylori in glucose-supplemented culture media.	J Med Microbiol. 52:675-679, 2003
Saito N, Konishi K, Sato F, Kato M, Takeda H, Sugiyama T, <u>Asaka M</u> .	Plural Transformation-Processes from Spiral to Coccoid Helicobacter pylori and its Viability.	J Infect 46:49-55, 2003
Torii N, Nozaki T, Masutani M, Nakagama H, Sugiyama T, Saito D, <u>Asaka M</u> , Sugimura T, Miki K.	Spontaneous mutations in the Helicobacter pylori rpsL gene	Mutat Res 535:141-145, 2003
Nakagawa S, Kato M, Shimizu Y, Nakagawa M, Yamamoto J, Luis PA, Kodaira J, Kawarasaki M, Takeda H, Sugiyama T, <u>Asaka M</u> .	Relationship between histopathologic gastritis and mucosal microvasculature: Observations with magnifying endoscopy.	Gastrointest Endosc. 58:71-75, 2003
<u>Asaka M</u> , Kato M, Sugiyama T, Satoh K, Kuwayama H, Fukuda Y, Fujioka T, Takemoto T, Kimura K, Shimoyama T, Shimizu K, Kobayashi S.	Follow-up survey of a large-scale multicenter, double-blind study of triple therapy with lansoprazole, amoxicillin, and clarithromycin for eradication of Helicobacter pylori in Japanese peptic ulcer patients.	J Gastroenterol. 38:339-347, 2003
Fujioka T, Arakawa T, Shimoyama T, Yoshikawa T, Itoh M, <u>Asaka M</u> , Ishii H, Kuwayama H, Sato R, Kawai S, Takemoto T, Kobayashi K.	Effects of rebamipide, a gastro-protective drug on the Helicobacter pylori status and inflammation in the gastric mucosa of patients with gastric ulcer: a randomized double-blind placebo-controlled multicentre trial.	Aliment Pharmacol Ther. 18 Suppl 1:146-152, 2003
Sugiyama T, <u>Asaka M</u> .	Eradication of Helicobacter pylori infection in patients with intractable gastric ulcer.	Aliment Pharmacol Ther. 18: 544-545, 2003
Chuma M, Sakamoto M, Yamazaki K, Ohta T, Ohki M, <u>Asaka M</u> , Hirohashi S	Expression profiling in multistage hepatocarcinogenesis: identification of HSP70 as a molecular marker of early hepatocellular carcinoma.	Hepatology 37:198-207, 2003
Yamamoto Y, Sakamoto M, Fujii G, Tsuiji H, Kenetaka K, <u>Asaka M</u> , Hirohashi S.	Overexpression of orphan G-protein-coupled receptor, Gpr49, in human hepatocellular carcinomas with beta-catenin mutations.	Hepatology. 37: 528-533, 2003

Ishikawa T, Chen J, Wang J, Okada F, Sugiyama T, Kobayashi T, Shindo M, Higashino F, Katoh H, <u>Asaka M</u> , Kondo T, Hosokawa M, Kobayashi M.	Adrenomedullin antagonist suppresses in vivo growth of human pancreatic cancer cells in SCID mice by suppressing angiogenesis	Oncogene. 22: 1238-1242, 2003
Hatanaka K, Ohnami S, Yoshida K, Miura Y, Aoyagi K, Sasaki H, <u>Asaka M</u> , Terada M, Yoshida T, Aoki K.	A simple and efficient method for constructing an adenoviral cDNA expression library.	Mol Ther. 8:158-166, 2003
Ohnishi S, Ohnami S, Laub F, Aoki K, Suzuki K, Kanai Y, Haga K, <u>Asaka M</u> , Ramirez F, Yoshida T.	Downregulation and growth inhibitory effect of epithelial-type Kruppel-like transcription factor KLF4, but not KLF5, in bladder cancer.	Biochem Biophys Res Commun. 308:251-256, 2003
浅香正博	ヘリコバクター・ピロリ感染の診断と治療のガイドライン (日本ヘリコバクター学会)	日本臨床増刊 新世紀の感染症学 Page703-708, 2003年2月
浅香正博	消化器疾患 H. pylori感染の診断と治療のガイドライン	からだの科学増刊 EBM診療ガイドライン解説集 192-197, 2003年7月
浅香正博	胃・十二指腸潰瘍	下条文武、斉藤 康編 ダイナミックメディスン 14-57-61 西村書店、2003年7月
大川原辰也, 加藤元嗣, 浅香正博	欧米におけるColitic Cancer診療の現状	Modern Physician23:103-105, 2003
浅香正博編	ヘリコバクター・ピロリ診断除菌実践マニュアル	文光堂、2003年
浅香正博	H. pylori感染症の本邦疫学統計	日本臨床 61:19-24, 2003
浅香正博	Helicobacter pylori研究の新しい展開	BIO Clinica 18:296-297, 2003
Yamamoto F, Nakada K, Zhao S, Satoh M, <u>Asaka M</u> , Tamaki N.	Gastrointestinal uptake of FDG after N-butylscopolamine or omeprazole treatment in the rat.	Ann Nucl Med. Oct;18(7):637-40, 2004
Inagaki H, Nakamura T, Li C, Sugiyama T, <u>Asaka M</u> , Kodaira J, Iwano M, Chiba T, Okazaki K, Kato A, Ueda R, Eimoto T, Okamoto S, Sasaki N, Uemura N, Akamatsu T, Miyabayashi H, Kawamura Y, Goto H, Niwa Y, Yokoi T, Seto M, Nakamura S. :	Gastric MALT Lymphomas Are Divided Into Three Groups Based on Responsiveness to Helicobacter Pylori Eradication and Detection of API2-MALT1 Fusion.	Am J Surg Pathol. 28 : 1560-1567, 2004
Chiba K, Zhao W, Chen J, Wang J, Cui HY, Kawakami H, Miseki T, Satoshi H, Tanaka J, <u>Asaka M</u> , Kobayashi M.	Neutrophils secrete MIP-1beta after adhesion to laminin contained in basement membrane of blood vessels.	Br J Haematol. 127 : 592-597, 2004
Tanaka J, Toubai T, Miura Y, Tsutsumi Y, Kato N, Umehara S, Toyoshima N, Ohta S, <u>Asaka M</u> , Imamura M.	Differential expression of natural killer cell receptors (CD94/NKG2A) on T cells by the stimulation of G-CSF-mobilized peripheral blood mononuclear cells with anti-CD3 monoclonal antibody and cytokines: A study in stem cell donors	Transplant Proc. 36 : 2511-2512, 2004
Yamamoto F, Tsukamoto E, Nakada K, Takei T, Zhao S, <u>Asaka M</u> , Tamaki N.	18F-FDG PET is superior to 67Ga SPECT in the staging of non-Hodgkin's lymphoma.	Ann Nucl Med. 18 : 519-526, 2004.
Shimizu Y, Kato M, Yamamoto J, Nakagawa S, Komatsu Y, Tsukagoshi H, Fujita M, Hosokawa M, <u>Asaka M</u> .	Endoscopic clip application for closure of esophageal perforations caused by EMR.	Gastrointest Endosc 60 : 636-639, 2004
Sugiyama T, <u>Asaka M</u> .	Helicobacter pylori infection and gastric cancer.	Med Electron Microsc 37 :149-157, 2004
<u>Asaka M</u> , Dragosics BA.	Helicobacter pylori and gastric malignancies.	Helicobacter 9 :35S-41S, 2004
Kato M, <u>Asaka M</u> , Shimizu Y, Nobuta A, Takeda H, Sugiyama T; Multi-Centre Study Group.	Relationship between Helicobacter pylori infection and the prevalence, site and histological type of gastric cancer.	Aliment Pharmacol Ther 20 :85S-89S, 2004
Nobuta A, <u>Asaka M</u> , Sugiyama T, Kato M, Hige S, Takeda H, Kato T, Ogoshi K, Keida Y, Shinomura J.	Helicobacter pylori infection in two areas in Japan with different risks for gastric cancer.	Aliment Pharmacol Ther 20 :1S-6S, 2004
Kato M, Saito M, Fukuda S, Kato C, Ohara S, Hamada S, Nagashima R, Obara K, Suzuki M, Honda H, <u>Asaka M</u> , Toyota T.	13C-Urea breath test, using a new compact nondispersive isotope-selective infrared spectrophotometer: comparison with mass spectrometry.	J Gastroenterol 39 : 629-634, 2004
Kondo T, Kobayashi M, Tanaka J, Yokoyama A, Suzuki S, Kato N, Onozawa M, Chiba K, Hashino S, Imamura M, Minami Y, Minamino N, <u>Asaka M</u> .	Rapid degradation of Cdt1 upon UV-induced DNA damage is mediated by SCF <sup>Skp2</sup> complex.	J Biol Chem 279 : 27315-27319, 2004
Tanaka J, Toubai T, Tsutsumi Y, Miura Y, Kato N, Umehara S, Kahata K, Mori A, Toyoshima N, Ota S, Kobayashi T, Kobayashi M, Kasai M, <u>Asaka M</u> , Imamura M.	: Cytolytic activity and regulatory functions of inhibitory NK cell receptor-expressing T cells expanded from granulocyte colony-stimulating factor-mobilized peripheral blood mononuclear cells.	Blood 104 :768-774, 2004

Shimizu Y, Kato M, Yamamoto J, Nakagawa S, Tsukagoshi H, Fujita M, Hosokawa M, <u>Asaka M.</u>	EMR combined with chemoradiotherapy: a novel treatment for superficial esophageal squamous-cell carcinoma.	Gastrointest Endosc 59 :199-204, 2004
Nakaya H, Ishizu A, Ikeda H, Tahara M, Shindo J, Itoh R, Takahashi T, <u>Asaka M.</u> , Ishikura H, Yoshiki T.	In vitro model of suicide gene therapy for alpha-fetoprotein-producing gastric cancer.	Anticancer Res. 23 :3795-800, 2004.
浅香正博	胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍	山口 徹、北原光夫編 今日の治療指針2004 医学書院、2004年
浅香正博、加藤元嗣	Helicobacter pyloriによる胃・十二指腸病変	林 紀夫、日比紀文、坪内博仁編標準消化器病学 医学書院、2004年
加藤元嗣, 中川宗一, 清水勇一, 森康明, 小野尚子, 小野雄司, 中川学, 山本純司, 浅香正博	ヘリコバクター学会改訂ガイドラインはどこが変わったのか	臨床消化器内科 20 : 55-64, 2004
浅香正博	H. pylori除菌により萎縮性胃炎は改善するのか 両論文に対するコメント	Frontiers in Gastroenterology 9: 312, 2004
加藤元嗣, 清水勇一, 武田宏司, 浅香正博	胃がんの化学予防	最新医学 59 : 2415-2423, 2004
加藤元嗣, 浅香正博	治療をめぐる最近の進歩 消化性潰瘍の治療薬と臨床エビデンス	医学のあゆみ 210 : 449-454, 2004
加藤元嗣, 清水勇一, 小松嘉人, 武田宏司, 杉山敏郎, 浅香正博	胃潰瘍の大規模臨床試験とエビデンス	最新医学 59 : 1481-1491, 2004
浅香正博	H. pylori感染の診断と治療のガイドライン-2003年改訂版	Medical Technology32 : 782-785, 2004
加藤元嗣, 中川宗一, 清水勇一, 小路えり子, 津田弓子, 杉山敏郎, 浅香正博	H. pylori感染診断法 尿素呼気試験	Medical Technology32 : 813-817, 2004
武田宏司, 浅香正博	GERDとHelicobacter pylori感染	JOHNS 20 : 943-946, 2004
小平純一, 小野尚子, 森康明, 山本純司, 中川学, 河原崎暢, 武田宏司, 杉山敏郎, 浅香正博, 中川宗一, 清水勇一, 加藤元嗣	低用量アスピリンによる胃粘膜障害 H. pylori陰性健常者による前向き比較試験	消化器科 38 : 466-470, 2004
山本純司, 清水勇一, 加藤元嗣, 小野尚子, 森康明, 布施望, 結城敏志, 武居正明, 中川学, 小平純一, 中川宗一, 河原崎暢, 小松嘉人, 武田宏司, 杉山敏郎, 浅香正博	内視鏡陰性逆流性食道炎に対する拡大内視鏡観察の有用性	消化器科 38 : 172-176, 2004
杉山敏郎, 浅香正博	治療学の進歩 現状・評価と課題 H. pylori感染潰瘍 一次除菌療法(LAC療法)	日本臨床 62 : 483-488, 2004
加藤元嗣, 中川宗一, 清水勇一, 結城敏志, 布施望, 武居正明, 古川滋, Perez-Aldana LA, 鄭日男, 小松嘉人, 斎藤永仁, 武田宏司, 杉山敏郎, 浅香正博	診断学の進歩 H. pylori感染診断・評価 ガイドライン後の新しい検査法 免疫学的迅速ウレアーゼ試験法	日本臨床 62 : 470-476, 2004
小平純一, 結城敏志, 布施望, 武居正明, 小野尚子, 森康明, 山本純司, 中川学, 古川滋, 河原崎暢, 小松嘉人, 武田宏司, 杉山敏郎, 浅香正博, 中川宗一, 清水勇一, 加藤元嗣	H. pylori陰性胃MALTリンパ腫の治療方針	消化器科 38 : 6-12, 2004
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