

新しいコンセプトによる治療法開発：

CXCL12/CXCR4 の制御による炎症性腸疾患治療の試み

分担研究者 千葉 勉 京都大学大学院医学研究科消化器内科学講座 教授

研究要旨：近年、IBD 患者の腸組織や、炎症性腸疾患のモデルマウスの腸組織を用いたケモカインの発現に関する多くの研究が行われている。CXCL12・CXCR4 系は造血、免疫系などの器官形成、免疫反応、エイズ、癌転移に必須の生理的、病的に大変重要な制御分子として注目された。しかしながら、現在まで、炎症性腸疾患の病態における CXCL12・CXCR4 系の意義についてはほとんど報告されていない。今回、炎症性腸疾患における末梢 T 細胞における CXCR4 の発現と疾患活動性との関与、および実験腸炎モデルを用いることにより CXCL12・CXCR4 系の制御による腸炎治療効果の検討をおこなった。結果 (1) 潰瘍性大腸炎：再燃時潰瘍性大腸炎患者末梢 T 細胞における CXCR4 の発現は緩解期に比し有意に高いことが示された。CXCR4 発現の強度は Clinical Activity Index と相関が認められた。クローン病および感染性腸炎ではこの傾向は認められなかった。(2) DSS 腸炎における CXCR4 拮抗剤 (TN14003) の効果。TN14003 治療群は無治療群に比べて有意に腸管長が長く、また組織学的にも明らかな腸炎改善が確認された。治療群における腸間膜リンパ球からの炎症性サイトカインの産生 (TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ) は無治療群に比して有意に低下していた。結論 CXCL12・CXCR4 系は人炎症性腸疾患、特に潰瘍性大腸炎の病態に関与することが示された。TN14003 の腸炎モデルにおける治療効果の結果から、CXCL12・CXCR4 の制御は新たな炎症性腸疾患治療の 1 つになりうる可能性が示唆された。

A. 研究目的

ケモカインは特定の白血球サブセットの遊走作用と活性化を支配する一連のサイトカインとして発見されたものの総称である。現在まで、人においては 45 種類のぼるケモカインと 18 種類の受容体が同定されている。腸管内に存在する抗原や病原体に対する防御のため、免疫細胞は常に腸管（主に粘膜固有層）と血管内およびリンパ節などとの間を循環、移動している。非炎症状態でもこれら免疫細胞の移動は認められるが、免疫応答が継続し、腸管内に存在する免疫細胞が増加すると、この通常の生理的な状態では保たれていた免疫防御機構のバランスが崩れ、病的な炎症に発展する。ケモカインはこのような病的な炎症において、血液中から腸管粘膜への異常な白血球の動員に関わる重要なメディエーターであると考えられている。近年、IBD 患者の腸組織や、炎症性腸疾患のモデルマウスの腸組織を用いたケモカインの発現に関する多くの研究

が行われている。

細胞運動と関連が強いサイトカインのファミリーであるケモカインの一つ CXCL12(SDF-1/PBSF)は B リンパ球前駆細胞の増殖を促進する分子として同定された。この分子は、B リンパ球の発生、発生過程における骨髄への血液系細胞のホーミング、心血管形成に必須であり、さらに、CXCL12 の生理的受容体が、エイズウイルスの第二の感染受容体でもある CXCR4 であることが示された。このように CXCL12・CXCR4 系は造血、免疫系などの器官形成、免疫反応、エイズ、癌転移に必須の生理的、病的に大変重要な制御分子として注目された。加えて、慢性関節リウマチなどの慢性炎症などの病態にも関与していることが報告された。しかしながら、現在まで、炎症性腸疾患の病態における CXCL12・CXCR4 系の意義についてはほとんど報告されていない。今回我々は、(1) 人炎症性腸疾患における末梢 T 細胞における CXCR4 の発現と疾患活

動性との関与 (2) 実験腸炎モデルを用いることにより CXCL12・CXCR4 系の制御による治療効果の検討を行った。

## B. 研究方法

### 1. 対象

2006年3月から2007年3月まで、京都大学消化器内科で初発および再燃を来した加療を受けている炎症性腸疾患の患者33名。対象の内訳は(潰瘍性大腸炎:17名、クローン病:9名、感染性腸炎:7名)であった。

### 2. 方法

#### 1. 末梢 T 細胞における CXCR4 の発現の検討

対象全例に対し、末梢血を採取し、抗 CD3 抗体および、抗 CXCR4 抗体による染色を行い、Flow cytometry で T 細胞上の CXCR4 発現の強度を検討した。さらに、CXCR4 の発現と疾患活動性の相関関係を検討した。

#### 2. 実験腸炎モデルにおける CXCR4 antagonist による治療効果

C57BL/6 マウスに 2.5%のデキストラン硫酸 (以下 DSS) を 5 日間投与し腸炎モデルを作成した。CXCR4 拮抗剤である TN14003 100  $\mu$ g を 200  $\mu$ l の PBS に溶解し、DSS 投与開始後から 10 日間連日投与を行い、腸炎改善効果を検討した。評価項目は、(1)末梢リンパ球での CXCR4 の発現(2)腸管における CXCL12 の発現(3)腸管長、組織学的腸炎の程度(4)腸間膜リンパ球からのサイトカイン産生の比較とした。

## C. 研究結果

### 1. 各種炎症性腸疾患における末梢 T リンパ球における CXCR4 の発現

潰瘍性大腸炎:再燃時潰瘍性大腸炎患者末梢 T 細胞における CXCR4 の発現は緩解期に比し有意に高いことが示された。また、再燃時の CXCR4 の発現はクローン病および感染性腸炎の患者に比して有意に増強していた。CXCR4 発現の強度は Clinical Activity Index と相関が認められた。クローン病:再燃時および緩解期との間での末梢 T 細胞における CXCR4 の発現に有意差は認められず、Crohn Disease Activity Index との相関もみとめられなかった。

### 2. DSS 腸炎における CXCR4 拮抗剤 (TN14003) の効果。

(1) DSS 投与後、末梢 T リンパ球における CXCR4 の発現増強が確認され、その発現は DSS 投与 10 日後にピークに達した。(2) 腸管において、DSS による腸炎誘導後 CXCL12 の発現増強が real time PCR 法で確認された。(3) TN14003 治療群は無治療群に比べて有意に腸管長が長く、また組織学的にも明らかに腸炎の改善が確認された。(4) 治療群における腸間膜リンパ球からの炎症性サイトカイン産生 (TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ) は無治療群に比して有意に低下していた。

## D. 考察

今回、我々が検討した結果、CXCL12・CXCR4 系の制御は炎症性腸疾患患者の新しい治療法の 1 つになりうる可能性が示唆された。我々は、まず人炎症性腸疾患における CXCL12・CXCR4 系の関与を検討した。その結果、非常に興味のあることに、末梢 T 細胞における CXCR4 の発現強度は潰瘍性大腸炎患者の臨床的活動性と相関した。さらに、潰瘍性大腸炎活動期における CXCR4 の発現強度はクローン病、感染性腸炎患者および正常コントロール群に比して、有意に高いことが示された。現時点では、潰瘍性大腸炎患者の活動性にのみ、末梢 T 細胞における CXCR4 の発現強度が相関している理由は明らかではない。胸腺においては IL-7 が、CXCR4 発現の増強と関連しているとの報告がある。さらに、潰瘍性大腸炎ではその病態に IL-7 が関与するとの報告もあることから、今回疾患の違いにより CXCR4 の発現の差異が認められた理由の 1 つとして IL-7 の関与が推測される。

さらに、我々は、DSS 腸炎マウスに CXCR4 拮抗剤である TN14003 を投与することで、腸炎改善効果を検討した。DSS 投与後、末梢 T 細胞での CXCR4 の発現増強および腸管局所における CXCL12 の発現増強から、DSS 腸炎モデルにおいて CXCL12・CXCR4 系が関与していることが示唆された。さらに CXCR4 拮抗剤である TN14003 投与により、炎症性サイトカインの産生抑制および DSS 腸炎の組織学的改善効果が証明された。今後、他の腸炎モデルにおいて TN14003 の治療効果を検討すべき必要があると考えられるものの、新しい炎症性腸疾患の治療の 1 つになりうると思われる。現在、我々は、人炎症性腸疾患に対する TN14003 の臨床応用へ向けての検討を行っている。

## E. 結論

CXCL12・CXCR4系は人炎症性腸疾患、特に潰瘍性大腸炎の病態に関与することが示された。TN14003の腸炎モデルにおける治療効果の結果から、CXCL12・CXCR4の制御は新たな炎症性腸疾患治療の1つになりうる可能性が示唆された。

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 文献

### 1. 論文発表

1. Nanakin A, Fukui H, Fujii S, Sekikawa A, Kanda N, Hisatsune H, Seno H, Konda Y, Fujimori T, Chiba T. Expression of the REG IV gene in ulcerative colitis. *Lab Invest* 87:304-314:2007.
2. Nakase H, Yoshino T, Ueno S, Uza N, Mikami S, Matsuura M, Chiba T. Importance of early detection of cytomegalovirus infection in refractory inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 13: 364: 2007.
3. Nakase H, Mikami S, Matsuura M, Ueno S, Uza N, Inoue S, Kitamura H, Kasahara K, Yoshino T, Takeda Y, Chiba T. Rescue therapy with Tacrolimus for a patient with severe ulcerative colitis refractory to combination leukocytapheresis and high-dose of corticosteroid therapy. *Int Med* 46:717-720:2007.
4. Inoue S, Nakase H, Matsuura M, Ueno S, Uza N, Kitamura H, Mikami S, Tamaki H, Kasahara K, Chiba T. Open label trial of Clarithromycin therapy in Japanese patients with Crohn's disease. *J Gastroenterol Hepatol* 22: 984-988: 2007.
5. Matsumoto Y, Marusawa H, Kinoshita K, Endo Y, Kou T, Morisawa T, Azuma T, Okazaki IM, Honjo T, Chiba T. Helicobacter pylori infection triggers aberrant expression of activation-induced cytidine deaminase in gastric epithelium. *Nat Med* 13: 470-476: 2007.
6. Saga K, Fukui T, Kato Y, Komeda T, Nakase H, Watanabe N, Nishio A, Chiba T. Localized cytomegalovirus reactivation after radiotherapy for high-grade gastric lymphoma. *Gastrointest Endosc* 65: 545-547: 2007.
7. Mikami S, Nakase H, Ueno S, Matsuura M, Sakurai T, Chiba T. Involvement of cytomegalovirus infection in the ileal lesions of the patient with Behcet's disease. *Inflamm Bowel Dis* 13: 802-803: 2007.
8. Yoshino T, Nakase H, Ueno S, Uza N, Inoue S, Mikami S, Matsuura M, Ohmori K, Sakurai T, Nagayama S, Hasegawa S, Sakai Y, Chiba T. Usefulness of quantitative real-time PCR assay for early detection of cytomegalovirus infection in patients with ulcerative colitis refractory to immunosuppressive therapies. *Inflamm Bowel Dis* 13:1516-1521:2007.
9. Fukumoto A, Tanaka S, Yamamoto H, Yao T, Matsui T, Iida M, Goto H, Sakamoto C, Chiba T, Sugano K. Diagnosis and treatment of small-bowel stricture by double balloon endoscopy. *Gastrointest Endosc* 66:S108-112:2007.
10. Kasahara K, Nakase H, Uza N, Ueno S, Matsuura M, Mikami S, Inoue S, Chiba T. Administration of PEG-interferon to a patient with UC and chronic hepatitis C correlated with reduced colonic inflammation and reversal of peripheral T cell Th1/Th2 ratios. *Case reports in Gastroenterol* 2008 (in press).
11. Uza N, Nakase H, Ueno S, Inoue S, Mikami S, Tamaki H, Matsuura M, Chiba T. The effect of medical treatment on patients with fistulizing Crohn's disease: our experience with a retrospective study. *Intern Med* 2008 (in press).

### 2. 学会発表

1. 吉野琢哉、仲瀬裕志、千葉 勉: 難治性潰瘍性大腸炎におけるサイトメガロウイルス感染 早期診断のための

- real-timePCR 法の有用性について.  
第 104 回日本内科学会講演会・一般演  
題ポスターセッション, 大阪,  
2007. 4. 3.
2. 上野 哲、仲瀬裕志、千葉 勉:  
Bifidobacterium longum(BB-536) の腸  
管上皮バリア機能に対する作用の  
検討. 第 93 回日本消化器病学会総  
会・シンポジウム, 青森, 2007. 4. 19.
  3. 仲瀬裕志、宇座徳光、千葉 勉: 免疫  
抑制剤投与による難治性クローン病  
患者に対する長期緩解維持効果. 第  
93 回日本消化器病学会総会・パネ  
ルディスカッション, 青森, 2007. 4. 21.
  4. 吉野 琢哉、仲瀬 裕志、千葉 勉:  
難治性潰瘍性大腸炎に合併する CMV  
感染の正確な診断を目指してー内視  
鏡か PCR 法か?ー. 第 73 回日本消化  
器内視鏡学会総会・パネルディスカ  
ッション, 東京, 2007. 5. 10.
  5. Takuya Yoshino, Hiroshi Nakase,  
Satoko Inoue, Hiroshi Kitamura,  
Satoru Ueno, Norimitsu Uza, Sakae  
Mikami, Minoru Matsuura, Tsutomu  
Chiba: The usefulness of  
quantitative real-time PCR assay  
for early detection of  
cytomegalovirus in patients with UC  
refractory to immunosuppressive  
therapies. Digestive Disease Week  
and the 108th Annual Meeting of the  
American Gastroenterological  
Association Institute・poster  
sessions, Washington DC,  
2007. 5. 21.
  6. Tadayuki Kou, Hiroyuki Marusawa,  
Yoko Endo, Hiroshi Nakase,  
Shigehiko Fujii, Kazuo Kinoshita,  
Takahiro Fujimori, Tasuku Honjo,  
Tsutomu Chiba: Etopic expression of  
activation-induced cytidine  
deaminase in ulcerative  
colitis-associated colorectal  
cancers. Digestive Disease Week and  
the 108th Annual Meeting of the  
American Gastroenterological  
Association Institute・poster  
sessions, Washington DC,  
2007. 5. 22.
  7. Akiyoshi Nishio, Masanori Asada,  
Keiichi Kiriya, Masahiro Kido,  
Takuji Akamatsu, Kazuyuki Saga,  
Junya Tanaka, Norihiko Watanabe,  
Tsutomu Chiba: Interleukin 10 is  
essential for prevention of murine  
autoimmune pancreatitis induced by  
poly I:C administration. Digestive  
Disease Week and the 108th Annual  
Meeting of the American  
Gastroenterological Association  
Institute・poster sessions,  
Washington DC, 2007. 5. 23.
  8. Hiroshi Kitamura, Hiroshi Nakase,  
Yasuhiro Takeda, Takuya Yoshino,  
Katsuhiko Kasahara, Satoru Ueno,  
Norimitsu Uza, Satoko Inoue, Sakae  
Mikami, Minoru Matsuura, Yoshihiro  
Ishida, Kazuhiro Nagata, Tsutomu  
Chiba: The critical role of heat  
shock protein 47 in intestinal  
fibrosis associated with  
Inflammatory Bowel Diseases.  
Digestive Disease Week and the  
108th Annual Meeting of the  
American Gastroenterological  
Association Institute・oral  
sessions, Washington DC,  
2007. 5. 23.
  9. 三上 栄、山本修司、仲瀬裕志: 難治  
性潰瘍性大腸炎に対するタクロリム  
ス治療の位置づけ. 第 87 回日本消化  
器病学会近畿支部例会, 大阪,  
2007. 9. 8.
  10. 武田康宏、仲瀬裕志、千葉 勉: 粘膜  
免疫制御の観点からみた  
Bifidobacterium longum(BB536) の  
IBD に対する治療機序の解明. 第 49  
回日本消化器病学会大会・シンポジウ  
ム, 神戸, 2007. 10. 18.
  11. 渡邊智裕、千葉 勉: NOD2 の活性化  
による腸管免疫の制御機構. 第 49 回  
日本消化器病学会大会・シンポジウム,  
神戸, 2007. 10. 18.
  12. 吉野琢哉、仲瀬裕志、千葉 勉: 炎症  
性腸疾患に合併する CMV 感染の早期  
診断法の確率に PCR は有用か? 第 49  
回日本消化器病学会大会・ワークショ  
ップ, 神戸, 2007. 10. 18.
  13. TANAKA Junya, WATANABE Norihiko,  
KIDO Masahiro, SAGA Kazuyuki,  
AKAMATSU Takuji, NISHIO Akiyoshi,  
CHIBA Tsutomu: Human TSLP enhances  
TLR-ligand-mediated IL-23  
production by myeloid dendritic

cells and has a potential to induce Th17 inflammatory responses. 2007 日本免疫学会総会・学術集会, 東京, 2007. 11. 20.

14. KIDO Masahiro, WATANABE Norihiko, TANAKA Junya, AKAMATSU Takuji, NISHIO Akiyoshi, CHIBA Tsutomu: Helicobacter triggers gastric epithelial cells to produce TSLP which induces DC-mediated inflammatory Th2 responses. 2007 日本免疫学会総会・学術集会, 東京, 2007. 11. 20.

H. 知的所有権の取得状況  
該当なし

## IV. 研究成果の刊行に関する一覧

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌	巻号	ページ	出版年
Kiriya K, Watanabe N, Nishio A, <u>Okazaki K</u> , Kido M, Saga K, Tanaka J, Akamatsu T, Ohashi S, Asada M, Fukui T, Chiba T	Essential role of Peyer's patches in the development of Helicobacter-induced gastritis.	Int Immunol	19 (4)	435-446	2007
Matsushita M, Uchida K, <u>Okazaki K</u>	Role of the appendix in the pathogenesis of ulcerative colitis.	Inflammopharmacology	15(4)	154-157	2007
Sekimoto G, Matsuzaki K, Yoshida K, Mori S, Murata M, Seki T, Matsui H, Fujisawa J, <u>Okazaki K</u>	Reversible Smad-dependent signaling between tumor suppression and oncogenesis.	Cancer Res	67(11)	5090-5096	2007
Ando Y, Inaba M, Sakaguchi Y, Tsuda M, Quan GK, Omae M, <u>Okazaki K</u> , Ikehara S	Subcutaneous adipose tissue-derived stem cells facilitate colonic mucosal recovery from 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid (TNBS)-induced colitis in rats.	Inflamm Bowel Dis	In press		2008
Sumimoto K, Matsushita M, <u>Okazaki K</u> , Omiya M, Uchida K, <u>Okazaki K</u>	Crohn's disease accompanied by purulent discitis and psoas abscesses.	Inflamm Bowel Dis	In press		2008
Hachimine D, Uchida K, Asada M, Nishio A, Kawamata S, Sekimoto G, Murata M, Yamagata H, Yoshida K, Mori S, Tahashi Y, Matsuzaki K, <u>Okazaki K</u>	Involvement of Smad3 phosphoisoform-mediated signaling in the development of colonic cancer in IL-10-deficient mice	INTERNATIONAL JOURNAL OF ONCOLOGY	In press		2008
Nemoto Y, Kanai T, Makita S, Okamoto R, Totsuka T, Takeda K, <u>Watanabe M</u>	Bone marrow retaining colitogenic CD4+ T cells may be a pathogenic reservoir for chronic colitis.	Gastroenterology	132	176-189	2007
Tsuchiya K, Nakamura T, Okamoto R, Kanai T, <u>Watanabe M</u>	Reciprocal targeting of Hm1 and $\beta$ -catenin by Wnt-3 in human colon cancer.	Gastroenterology	132	208-220	2007
Kanai T, Makita S, Kawamura T, Nemoto Y, Kubota D, Nagayama K, Totsuka T, <u>Watanabe M</u>	Extracorporeal elimination of TNF- $\alpha$ -producing CD14 <sup>hi</sup> CD16 <sup>+</sup> monocytes in leukocytapheresis therapy for ulcerative colitis.	Inflamm Bowel Dis	13	284-290	2007
Totsuka T, Kanai T, Nemoto Y, Makita S, Okamoto R, Tsuchiya K, <u>Watanabe M</u>	IL-7 is essential for the development and the persistence of chronic colitis.	J Immunol	178	4737-4748	2007
Makita S, Kanai T, Nemoto Y, Totsuka T, Okamoto R, Tsuchiya K, Yamamoto M, Kiyono H, <u>Watanabe M</u>	Intestinal lamina propria retaining CD4+CD25+ regulatory T cells is a suppressive site of intestinal inflammation.	J Immunol	178	4937-4946	2007
Nakamura T, Tsuchiya K, <u>Watanabe M</u>	Crosstalk between Wnt and Notch signaling in intestinal epithelial cell fate decision.	J Gastroenterol	42	705-710	2007
Ito Y, Kanai T, Nemoto Y, Totsuka T, Okamoto R, Tsuchiya K, Sakamoto N, <u>Watanabe M</u>	Blockade of NKG2D signaling prevents the development of murine CD4+ T cell-mediated colitis.	Am J Physiol GI & Live	394	G199-6207	2007

Nakamura T, Nagahori M, Kanai T, <u>Watanabe M</u>	Current pharmacologic therapies and emerging alternatives in the treatment of ulcerative colitis.	Digestion	77	36-41	2007
Tomita T, Kanai T, Nemoto Y, Totsuka T, Okamoto R, Tsuchiya K, Sakamoto N, <u>Watanabe M</u>	Systemic, but not intestinal, IL-7 is essential for the persistence of chronic colitis.	J Immunol	180	383-390	2008
Aragaki M, Tsuchiya K, Okamoto R, Yoshioka S, Nakamura T, Sakamoto N, Kanai T, <u>Watanabe M</u>	Proteasomal degradation of Atoh1 by aberrant Wnt signaling maintains the undifferentiated state of colon cancer.	Biochem Biophys Res Commun	In press		2008.
Totsuka T, Kanai T, Nemoto Y, Tomita T, Tsuchiya K, Sakamoto N, Okamoto R, <u>Watanabe M</u>	Immunosenescent colitogenic CD4+ T cells convert to regulatory cells and suppress colitis.	Eur J Immunol	In press		2008
Tomita T, Kanai T, Fujii T, Nemoto Y, Okamoto R, Tsuchiya K, Totsuka T, Sakamoto N, Akira S, <u>Watanabe M</u>	MyD88-dependent pathway in T Cells directly modulates the expansion of colitogenic CD4+ T Cells in chronic colitis.	J Immunol	In press		2008
Matsuoka K, Iwao Y, Mori T, Sakuraba A, Yajima T, Hisamatsu T, Okamoto S, Morohoshi Y, Izumiya M, Ichikawa H, Sato T, Inoue N, Ogata H, <u>Hibi T</u>	Cytomegalovirus is frequently reactivated and disappears without antiviral agents in ulcerative colitis patients.	Am J Gastroenterol	102 (2)	331-337	2007
Kobayashi T, Okamoto S, Iwakami Y, Nakazawa A, Hisamatsu T, Chinen H, Kamada N, Imai T, Goto H, <u>Hibi T</u>	Exclusive increase of CX3CRI+CD28-CD4+T cell in inflammatory bowel disease and their recruitment as intraepithelial lymphocytes.	Inflamm Bowel Dis	13 (7)	837-846	2007
Yoshizawa S, Matsuoka K, Inoue N, Takaishi H, Ogata H, Iwao Y, Mukai M, Fujita T, Kawakami Y, <u>Hibi T</u>	Clinical significance of serum p53 antibodies in patients with ulcerative colitis and its carcinogenesis	Inflamm Bowel Dis	13 (7)	865-873	2007
Kobayashi K, Ueno F, Bito S, Iwao Y, Fukushima T, Hiwatashi N, Igarashi M, Iizuka BE, Matsuda T, Matsui T, Matsumoto T, Sugita A, Takeno M, <u>Hibi T</u>	Development of consensus statements for the diagnosis and management of intestinal Behcet's disease using a modified Delphi approach.	J Gastroenterol	42 (9)	737-745	2007
Chinen H, Matsuoka K, Sato T, Kamada N, Okamoto S, Hisamatsu T, Kobayashi T, Hasegawa H, Sugita A, Kinjo F, Fujita J, <u>Hibi T</u>	Lamina propria c-kit+immune precursors reside in human adult intestine and differentiate into natural killer cells.	Gastroenterology	133 (2)	559-573	2007
Ishikawa H, Naito T, Iwanaga T, Takahashi-Iwanaga H, Suematsu M, <u>Hibi T</u> , Nanno M,	Curriculum vitae of intestinal intraepithelial T cells: their developmental and behavioral characteristics.	Immunol Rev	215	154-165	2007



Nanno M, Kanari Y, Naito T, Inoue N, Hisamatsu T, Chinen H, Sugimoto K, Shimomura Y, Yamagishi H, Shiohara T, Ueha S, Matsushima K, Suematsu M, Mizoguchi A, <u>Hibi T</u> , Bhan AK, Ishikawa H	Exacerbating role of gammadelta T cells in chronic colitis of T-cell receptor alpha mutant mice.	Gastroenterology	134 (2)	481- 490	2008
Kamada N, Maeda K, Inoue N, Hisamatsu T, Okamoto S, Hong KS, Yamada T, Watanabe N, Tsuchimoto K, Ogata H, <u>Hibi T</u>	Non-pathogenic Escherichia coli strain Nissle 1917 inhibits signal transduction in intestinal epithelial cells.	Infect Immun	76 (1)	214- 220	2008
Matsumoto T, Iwao Y, Igarashi M, Watanabe K, Otsuka K, Watanabe T, Iizuka B, Hida N, Sada M, Chiba T, Kudo SE, Oshitani N, Nagawa H, Ajioka Y, <u>Hibi T</u>	Endoscopic and chromoendoscopic atlas featuring dysplastic lesions in surveillance colonoscopy for patients with long-standing ulcerative colitis.	Inflamm Bowel Dis	14 (2)	259- 264	2008
Sakuraba A, Sato T, Naganuma M, Morohoshi Y, Matsuoka K, Inoue N, Takaishi H, Ogata H, Iwao Y, <u>Hibi T</u>	A Pilot open-labeled prospective randomized study between weekly and intensive treatment of granulocyte and monocyte adsorption apheresis for active ulcerative colitis	J Gastroenterol	43(1)	51-56	2008
Takaishi H, Matsuki T, Nakazawa A, Takada T, Kado S, Asahara T, Kamada N, Sakuraba A, Yajima T, Higuchi H, Inoue N, Ogata H, Iwao Y, Nomoto K, Tanaka R, <u>Hibi T</u>	Imbalance in intestinal microflora constitution could be involved in the pathogenesis of inflammatory bowel disease.	Int J Med Microbiol	In press		2008
緒方晴彦、 <u>日比紀文</u>	IV. カプセル内視鏡の特徴と診断法	日本大腸肛門病学会雑誌	60 (10)	947- 951	2007
<u>日比紀文</u> 、長沼誠	炎症性腸疾患に対する新しい治療戦略	日本内科学会雑誌	96 (5)	997- 1005	2007
鎌田信彦、久松理一、 <u>日比紀文</u>	腸管粘膜マクロファージによる腸管ホメオスタシスとその破綻	分子消化器病	4 (2)	104- 109	2007
<u>日比紀文</u> 、中澤敦	腸内細菌と腸管免疫	医学のあゆみ	221 (11)	907- 911	2007
佐藤俊朗、伊達昌一、 <u>日比紀文</u>	消化管上皮幹細胞	G. I. Research	15(4)	263- 267	2007
緒方晴彦、 <u>日比紀文</u>	炎症性腸疾患診療の進歩と今後の展望	日本消化器病学会雑誌	104 (8)	1155- 1164	2007

鎌田信彦、久松理一、 日比紀文	IL-10産生性抑制性腸管マクロファージの特殊性とIBD治療へのアプローチ	IBD Research	1 (3)	189-194	2007
日比紀文	特集/炎症性腸疾患におけるAZA/6-MPの役割	臨床消化器内科	22 (10)	1549-1550	2007
鎌田信彦、久松理一、 岡本晋、日比紀文	クローン病の発症と樹状細胞様マクロファージからのIL-23	臨床免疫・アレルギー科	49 (1)	36-41	2008
久松理一、鎌田信彦、 日比紀文	3. 腸管免疫研究の最前線—腸管の恒常性維持と炎症性腸疾患におけるその破綻— 1. 消化管	Annual Review 消化器 2008		13-18	2008
Ohkawara T, Takeda H, Furukawa S, Kato M, Shimizu Y, Asaka M	Changes in the plasma level of macrophage migration inhibitory factor in ulcerative colitis patients treated with selective granulocyte and monocyte apheresis.	Intern Med	46	1821-1822	2007
Ohkawara T, Nishihira J, Kato M, Takeda H, Sugiyama T, Asaka M	Serum level of macrophage migration inhibitory factor in Helicobacter pylori-infected patients.	Intern Med	46	789-790	2007
Ohkawara T, Saito M, Nakagawa S, Ohizumi H, Tamaki T, Yonekawa M, Takeda H, Asaka M, Nishihira J, Kawamura A	A case report of the therapeutic effect of cryofiltration in a patient with glucocorticoid-resistant ulcerative colitis.	Ther Apher Dial	11	159-162	2007
Konishi K, Saito N, Shoji E, Takeda H, Kato M, Asaka M, Ooi HK	Helicobacter pylori: longer survival in deep groundwater and sea water than in a nutrient-rich environment.	APMIS	115	1285-1291	2007
Kuwatani M, Kawakami H, Makiyama H, Onodera M, Matsumoto K, Karasawa G, Asaka M	Autoimmune pancreatitis with retroperitoneal fibrosis which responded to steroid therapy but was complicated with refractory renal dysfunction.	Intern Med	46	1557-1564	2007
Takahata M, Bohgaki M, Tsukiya T, Kondo T, Asaka M, Hatakeyama S	Ro52 functionally interacts with IgG1 and regulates its quality control via the ERAD system.	Mol Immunol	45	2045-2054	2008
Hashino S, Morita L, Takahata M, Onozawa M, Nakagawa M, Kawamura T, Fujisawa F, Kahata K, Izumiya K, Yonezumi M, Chiba K, Kondo T, Asaka M	Administration of micafungin as prophylactic antifungal therapy in patients undergoing allogeneic stem cell transplantation.	Int J Hematol	87	91-97	2008
Toubai T, Hirate D, Shono Y, Ota S, Ibata M, Mashiko S, Sugita J, Shigematsu A, Miura Y, Kato N, Umehara S, Kahata K, Tsutsumi Y, Iwao N, Toyoshima N, Tanaka J, Asaka M, Imamura M	Chimerism and T-cell receptor repertoire analysis after unrelated cord blood transplantation with a reduced-intensity conditioning regimen following autologous stem cell transplantation for multiple myeloma.	Int J Lab Hematol	30	75-81	2008
Chiba K, Hashino S, Izumiya K, Toyoshima N, Suzuki S, Kurosawa M, Asaka M	Multiple osteolytic bone lesions with high serum levels of interleukin-6 and CCL chemokines in a patient with adult T cell leukemia.	Int J Lab Hematol	In press		

Toubai T, Shono Y, Nishihira J, Ibata M, Suigita J, Kato N, Okawara T, Tone S, Lowler KP, Ota S, Tanaka J, <u>Asaka M</u> , Reddy P, Imamura M	Serum macrophage migration inhibitory factor (MIF) levels after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.	Int J Lab Hematol	In press		
Oridate N, Takeda H, <u>Asaka M</u> , Nishizawa N, Mesuda Y, Mori M, Furuta Y, Fukuda S	Acid-suppression Therapy Offers Varied Laryngopharyngeal and Esophageal Symptom Relief in Laryngopharyngeal Reflux Patients.	Dig Dis Sci	In press		
Abe H, Uto H, Takami Y, Takahama Y, Hasuike S, Kodama M, Nagata K, Moriuchi A, Numata M, Ido A, <u>Tsubouchi H</u>	Transgenic expression of osteoactivin in the liver attenuates hepatic fibrosis in rats	Biochem Biophys Res Commun	356(3)	610-615	2007
井戸章雄、沼田政嗣、森内昭博、桶谷真、坪内博仁	HGFを用いた肝再生療法はどのくらい有効か?	分子消化器病	4(4)	327-332	2007
井戸章雄、宇都浩文、桶谷真、 <u>坪内博仁</u>	肝再生誘導のスイッチとそれを妨げる因子	Surgery Frontier	14(2)	133-137	2007
<u>坪内博仁</u> 、井戸章雄	HGFの発見から臨床応用	Frontiers in Gastroenterology	12(2)	109-122	2007
井戸章雄、 <u>坪内博仁</u>	新しい治療 組換えヒトHGFによる劇症肝炎の治療	治療学	41(4)	401-402	2007
井戸章雄、森内昭博、宇都浩文、桶谷真、 <u>坪内博仁</u>	【ウイルス性肝硬変診療の進歩】 治療 非代償性肝硬変、肝不全 再生医療	肝・胆・膵	54(1)	133-138	2007
井戸章雄、桶谷真、 <u>坪内博仁</u>	肝臓 劇症肝炎の治療	Annual Review消化器2007		196-200	2007
Zaky A, Watari J, Tanabe H, Sato R, Moriichi K, Tanaka A, Maemoto A, Fujiya M, Ashida T, <u>Kohgo Y</u> , Am	Clinicopathological implications in genetic instability in intestinal type gastric cancer and intestinal metaplasia as a precancerous lesion: Proof of field cancerization in the stomach.	J Clin Pathol (in press)			
Fujiya M, Musch MW, Nakagawa Y, Hu S, Alverdy J, <u>Kohgo Y</u> , Schneewind O, Jabri B, Chang EB	The Bacillus subtilis quorum-sensing molecule CSF contributes to intestinal homeostasis via OCTN2, a host cell membrane transporter.	Cell Host Microbe	1(4)	299-308	2007
Tanabe H, Ayabe T, Maemoto A, Ishikawa C, Inaba Y, Sato R, Moriichi K, Okamoto K, Watari J, Kono T, Ashida T, <u>Kohgo Y</u>	Denatured human alpha-defensin attenuates the bactericidal activity and the stability against enzymatic digestion	Biochem Biophys Res Commun	358(1)	349-355	2007
Watari J, Tanaka A, Tanabe H, Sato R, Moriichi K, Zaky A, Okamoto K, Maemoto A, Fujiya M, Ashida T, Das KM, <u>Kohgo Y</u>	K-ras mutations and cell kinetics in Helicobacter pylori associated gastric intestinal metaplasia: a comparison before and after eradication in patients with chronic gastritis and gastric cancer.	J Clin Pathol	60(8)	921-926	2007
Ohhira M, Motomura W, Fukuda M, Yoshizaki T, Takahashi N, Tanno S, Wakamiya N, <u>Kohgo Y</u> , Kumei S, Okumura T	Lipopolysaccharide induces adipose differentiation-related protein expression and lipid accumulation in the liver through inhibition of fatty acid oxidation in mice	J Gastroenterol	42(12)	969-978	2007

Motomura W, Yoshizaki T, Ohtani K, Okumura T, Fukuda M, Fukuzawa J, Mori K, Jang SJ, Nomura N, Yoshida I, Suzuki Y, <u>Kohgo Y</u> , Wakamiya N	Immunolocalization of a Novel Collectin CL-K1 in Muri ne Tissues	J Histochem Cytochem	In press		
Inagaki M, Goto J, Suzuki S, Ishizaki A, Tanno S, <u>Kohgo Y</u> , Tokusashi Y, Miyokawa N, Kasai S.	Gallbladder carcinoma associated with occult pancreaticobiliary reflux in the absence of pancreaticobiliary maljunction	J Hepatobiliary Pancreat Surg	14(5)	529-533	2007
Mizukami Y, <u>Kohgo Y</u> , Chung DC	Hypoxia inducible factor-1 independent pathways in tumor angiogenesis	Clin Cancer Res.	13(19)	5670-5674	2007
<u>Kohgo Y</u> , Ikuta K, Ohtake T, Torimoto Y, Kato J	Iron overload and cofactors with special reference to alcohol, hepatitis C virus infection and steatosis/insulin resistance	World J Gastroenterol	13(35)	4699-4706	2007
Tanno S, Nakano Y, Nishikawa T, Nakamura K, Sasajima J, Minoguchi M, Mizukami Y, Yanagawa N, Fujii T, Obara T, Okumura T, <u>Kohgo Y</u>	Natural History of Branch Duct Intraductal Papillary-Mucinous Neoplasms of the Pancreas without Mural Nodules: Long-term Follow-up Results	Gut	In press		
Takahashi N, Nagamine M, Tanno S, Motomura W, <u>Kohgo Y</u> , Okumura T	A diacylglycerol kinase inhibitor, R59022, stimulates glucose transport through a MKK3/6-p38 signaling pathway in skeletal muscle cells	Biochem Biophys Res Commun	360(1)	244-250	2007
Takahashi H, Hashimoto Y, Ishida-Yamamoto A, Ashida T, <u>Kohgo Y</u> , Iizuka H	Psoriasiform and pustular eruption induced by infliximab	J Dermatol	34(7)	468-472	2007
Kato J, Kobune M, Ohkubo S, Fujikawa K, Tanaka M, Takimoto R, Takada K, Takahari D, Kawano Y, <u>Kohgo Y</u> , Niitsu Y	Iron/IRP-1-dependent regulation of mRNA expression for transferrin receptor, DMT1 and ferritin during human erythroid differentiation	Exp Hematol.	35(6)	879-887	2007
Inagaki M, Obara M, Kino S, Goto J, Suzuki S, Ishizaki A, Tanno S, <u>Kohgo Y</u> , Tokusashi Y, Miyokawa N, Kasai S	Pylorus-preserving total pancreatectomy for an intraductal papillary-mucinous neoplasm of the pancreas	J Hepatobiliary Pancreat Surg	14(3)	264-269	2007
Nakano Y, Tanno S, Koizumi K, Nishikawa T, Nakamura K, Minoguchi M, Izawa T, Mizukami Y, Okumura T, <u>Kohgo Y</u>	Gemcitabine chemoresistance and molecular markers associated with gemcitabine transport and metabolism in human pancreatic cancer cells	Br J Cancer	96(3)	457-463	2007
Hu S, Ciancio MJ, Lahav M, Fujiya M, Lichtenstein L, Anant S, Musch MW, Chang EB	Translational Inhibition of Colonic Epithelial Heat Shock Proteins by IFN- $\gamma$ and TNF- $\alpha$ in Intestinal Inflammation	Gastroenterology	133(6)	1893-1904	2007
田邊裕貴、前本篤男、綾部時芳、河野透、蘆田知史、高後 裕	【消化器病とInnate Immunity】クローン病におけるPaneth細胞由来抗菌ペプチドの産生異常	分子消化器病	4巻2号	110-115	2007
藤谷幹浩、斉藤裕輔、野村昌史、稲場勇平、佐藤 龍、岡本耕太郎、田邊裕貴、前本篤男、渡 二郎、垂石正樹、蘆田知史、高後 裕	各論 4. 大腸 8) 炎症性腸疾患の拡大内視鏡観察	胃と腸	42(5)	833-841	2007
藤谷幹浩、高後 裕	Q&A 専門医に聞くIBD クローン病の小腸病変の評価法について教えてください	J of Inflammatory Bowel Disease Research (IBD Reseach)	1(3)	230-233	2007

渡 二郎、佐藤 龍、田邊裕貴、今野陽高、石川千里、稲場勇平、Amen H. Zaky、盛一健太郎、岡本耕太郎、前本篤男、藤谷幹浩、蘆田知史、高後 裕、横田欽一、斉藤裕輔	Crohn病の上部消化管病変の臨床と経過-胃・十二指腸病変を中心に	胃と腸	42	417-428	2007
藤谷幹浩、盛一健太郎、渡 二郎、川内宏仁、野村好紀、奈田利恵、上野伸展、金野陽高、石川千里、伊藤貴博、佐藤 龍、岡本耕太郎、田邊裕貴、前本篤男、蘆田知史、高後 裕、垂石正樹、斉藤裕輔	潰瘍性大腸炎における易再発例の予測 "粘膜治癒"における内視鏡的微小構造の特徴と再燃の予測	胃と腸	42(13)	1894-1902	2007
Sun X, Somada S, Shibata K, Muta H, Yamada H, Yoshihara H, Honda K, Nakamura K, Takayanagi R, Tani K, Podack ER, Yoshikai Y	A critical role of CD30 ligand/CD30 in controlling inflammatory bowel diseases in mice.	Gastroenterology	134	447-458	2008
Yoshinaga M, Muraio H, Kitamura Y, Koga K, Tsuruta S, Igarashi H, Nakamura K, Takayanagi R	The 15-lipoxygenase-1 expression may enhance the sensitivity to NSAID-induced apoptosis in CRCs from patients who are treated with the compounds.	Journal of Gastroenterology and Hepatology	22	2324-2329	2007
Takamura M, Matsuda Y, Yamagiwa S, Tamura Y, Honda Y, Suzuki K, Ichida T, Aoyagi Y	An inhibitor of c-Jun NH2-terminal kinase, SP600125, protects mice from D-galactosamine/lipopolysaccharide-induced hepatic failure by modulating BH3-only proteins	Life Sciences	80	1335-1344	2007
Asakura H, Suzuki K, Honma T	Recent advances in basic and clinical aspects of inflammatory bowel disease: Which steps in the mucosal inflammation should we block for the treatment of inflammatory bowel disease?	World J Gastroenterol	13	2145-2149	2007
Fujii M, Suzuki K, Suzuki M, and Hosono M	Different pathological phenotypes of autoimmune gastritis induced by neonatal thymectomy between BALB/c and (BALB/c x DBA/2)F1 mice: role of eosinophils in hypertrophic autoimmune gastritis	J Gastroenterol	42	433-443	2007
Suzuki K, Yusuke Kawauchi Y, Suresh S. Palaniyandi, Punniyakoti T. Veeraveedu, Fujii M, Yamagiwa S, Yoneyama H, Gi Dong Han, Kawachi H, Okada Y, Ajioka Y, Watanabe K, Hosono M, Hitoshi Asakura H, Aoyagi Y, Narumi S	Blockade of interferon-g-inducible protein-10 attenuates chronic experimental colitis by blocking cellular trafficking and protecting intestinal epithelial cells	Pathol International	57	413-420	2007
Hokari M, Matsuda Y, Wakai T, Shirai Y, Sato M, Tsuchiya A, Masaki Takamura M, Satoshi Yamagiwa S, Suzuki K, Ohkoshi S, Ichida T, Kawachi H, Aoyagi Y	Tumor suppressor carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 1 potentiates the anchorage-independent growth of human hepatoma HepG2 cells	Life Sciences	81	336-345	2007
Punniyakoti T. Veeraveedu, Watanabe K, Meilei Ma, Suresh S. Palaniyandi, Yamaguchi K, Suzuki K, Kodama M, Aizawa Y	Effects of nonpeptide vasopressin V2 antagonist tolvaptan in rats with heart failure	Biochemical pharmacology	74	1466-1475	2007
Yoneyama H, Kai Y, Koyama J, Suzuki K, Kawachi H, Narumi S, Ichida T	Neutralization of CXCL10 accelerates liver regeneration in carbon tetrachloride-induced acute liver injury	Med Mol Morphol	40	191-197	2007

Nakamura K, Miyazato A, Gang X, Hatta M, Inden K, Aoyagi, T, Takeda K, Akira S, Saijo S, Iwakura Y, Adachi Y, Ohno N, Suzuki K, Fujita J, Kaku M, and Kawakami K	Deoxynucleic acids from <i>Cryptococcus neoformans</i> activate myeloid dendritic cells via a TLR9-dependent pathway	J. Immunol	In press		
Nishimura J, Saiga H, Sato S, Okuyama M, Kayama H, Kuwata H, Matsumoto S, Nishida T, Sawa Y, Akira S, Yoshikai Y, Yamamoto M and Takeda K	Potent antimycobacterial activity of mouse secretory leukocyte protease inhibitor	J. Immunol	In press		
Hisaeda H, Tetsutani, K, Imai T, Moriya C, Tu L, Hamano S, Duncan X, Chou B, Ishida, H, Aramaki A, Shen J, Ishii K, J Coban C, Akira S, Takeda, K, Yasutomo K, Torii M and Himeno K	Malaria parasites require TLR9 signaling for immune evasion by activating regulatory T cells	J. Immunol	In press		
Yamamoto M, Uematsu S, Okamoto T, Matsuura Y, Sato S, Kumar H, Satoh T, Saitoh T, Takeda K, Ishii K J, Takeuchi O, Kawai T and Akira S	Enhanced TLR-mediated NF-IL6 dependent gene expression by Trib1 deficiency	J. Exp. Med	204	2233-2239	2007
Sakamori R, Takehara T, Ohnishi C, Tatsumi T, Ohkawa K, Takeda K, Akira S, Hayashi N	STAT3 signaling within hepatocytes attenuates systemic inflammatory response and lethality in septic mice	Hepatology	46	1564-1573	2007
Nemoto Y, Kanai T, Makita S, Okamoto R, Totsuka T, Takeda K and Watanabe M	Bone marrow retaining colitogenic CD4 <sup>+</sup> T cells may be a pathogenic reservoir for chronic colitis	Gastroenterology	132	176-189	2007
Yamamoto M, Uematsu S, Okamoto T, Matsuura Y, Sato S, Kumar H, Satoh T, Saitoh T, Takeda K, Ishii Ken J, Takeuchi O, Kawai T and Akira S	Enhanced TLR-mediated NF-IL6 dependent gene expression by Trib1 deficiency	J. Exp. Med	204	2233-2239	2007
Nanakin A, Fukui H, Fujii S, Sekikawa A, Kanda N, Hisatsune H, Seno H, Konda Y, Fujimori T, Chiba T	Expression of the REG IV gene in ulcerative colitis.	Lab Invest	87	304-314	2007
Nakase H, Yoshino T, Ueno S, Uza N, Mikami S, Matsuura M, Chiba T	Importance of early detection of cytomegalovirus infection in refractory inflammatory bowel disease.	Inflamm Bowel Dis	13	364	2007
Nakase H, Mikami S, Matsuura M, Ueno S, Uza N, Inoue S, Kitamura H, Kasahara K, Yoshino T, Takeda Y, Chiba T	Rescue therapy with Tacrolimus for a patient with severe ulcerative colitis refractory to combination leukocytapheresis and high-dose of corticosteroid therapy.	Int Med	46	717-720	2007
Inoue S, Nakase H, Matsuura M, Ueno S, Uza N, Kitamura H, Mikami S, Tamaki H, Kasahara K, Chiba T	Open label trial of Clarithromycin therapy in Japanese patients with Crohn's disease.	J Gastroenterol Hepatol	22	984-988	2007
Matsumoto Y, Marusawa H, Kinoshita K, Endo Y, Kou T, Morisawa T, Azuma T, Okazaki IM, Honjo T, Chiba T	<i>Helicobacter pylori</i> infection triggers aberrant expression of activation-induced cytidine deaminase in gastric epithelium.	Nat Med	13	470-476	2007
Saga K, Fukui T, Kato Y, Komeda T, Nakase H, Watanabe N, Nishio A, Chiba T	Localized cytomegalovirus reactivation after radiotherapy for high-grade gastric lymphoma.	Gastrointest Endosc	65	545-547	2007

Mikami S, Nakase H, Ueno S, Matsuura M, Sakurai T, <u>Chiba I</u>	Involvement of cytomegalovirus infection in the ileal lesions of the patient with Behcet's disease.	Inflamm Bowel Dis	13	802-803	2007
Yoshino T, Nakase H, Ueno S, Uza N, Inoue S, Mikami S, Matsuura M, Ohmori K, Sakurai T, Nagayama S, Hasegawa S, Sakai Y, <u>Chiba I</u>	Usefulness of quantitative real-time PCR assay for early detection of cytomegalovirus infection in patients with ulcerative colitis refractory to immunosuppressive therapies.	Inflamm Bowel Dis	13	1516-1521	2007
Fukumoto A, Tanaka S, Yamamoto H, Yao T, Matsui T, Iida M, Goto H, Sakamoto C, <u>Chiba I</u> , Sugano K	Diagnosis and treatment of small-bowel stricture by double balloon endoscopy.	Gastrointest Endosc	66	108-112	2007
Kasahara K, Nakase H, Uza N, Ueno S, Matsuura Mikami S, Inoue S, <u>Chiba I</u>	Administration of PEG-interferon to a patient with UC and chronic hepatitis C correlated with reduced colonic inflammation and reversal of peripheral T cell Th1/Th2 ratios.	Case reports in Gastroenterol	in press		2008
Uza N, Nakase H, Ueno S, Inoue S, Mikami S, Tamaki H, Matsuura M, <u>Chiba I</u>	The effect of medical treatment on patients with fistulizing Crohn's disease: our experience with a retrospective study.	Intern Med	in press		2008

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
		Hibi T	Recent Advances in Inflammatory Bowel Disease	Elsevier Japan	Tokyo	2007	
佐藤一也、 鳥本悦宏、 高後 裕	濾胞性リンパ腫に対する自家末梢血幹細胞移植後の血球回復遅延時に出現し自然消失したdel (13q)	堀田知光、押味和夫、監修、大屋敷一馬、小澤敬也、高後裕、中尾眞二編集	血液フロンティア. 17	医薬ジャーナル社	大阪	2007	1382-1388
高後 裕	腎性貧血およびがんに伴う貧血のエリスロポイエチン治療 -目標とするヘモグロビン濃度	高久史磨、溝口秀昭、坂田洋一、金倉讓、小島勢二	Annual Review 血液 2008	中外医学社	東京	2008	
高後 裕	第 6 章 貧血	押味和夫	カラーテキスト血液病学	中外医学社	東京	2007	
高後 裕		堀田知光、押味和夫監修、大屋敷一馬、小澤敬也、高後 裕、中尾眞二編集	Iron Overloadと鉄キレート療法	メディカルレビュー社	大阪	2007	
鈴木健司	HGFによる炎症性腸疾患の治療		医学のあゆみ	医歯薬出版	東京	2007	320-321



## V. 学会発表に関する一覧表

学会発表に関する一覧

発表者名	演題名	学会名	会場	日時
Hachimined, Uchida K, Matsuzaki K, Seki T, Okazaki k	Smad3 pahasphoisoform-mediated signaling during colorectal cancer using chronic colitis mice model	Asian Pacific Digestive Week (APDW) 2007	Kobe	2007. 10
Okazaki K	Current Diagnosis and management of ulcerative colitis in Japan	Asian Pacific Digestive Week (APDW) 2007	Kobe	2007. 10
Kiriya K, Watanabe N, Nishio A, Kido M, Saga K, Tanaka J, Akamatsu T, Ohashi S, Asada M, Fukui T, Okazaki K, Chiba T	Essential role of peyer's patches in the development of Helicobacter-induced gastritis	International Congress of Mucosal Immunity (ICMI)2007	Tokyo	2007. 7
根本泰宏、金井隆典、 渡辺 守	腸炎惹起性骨髄 CD4+メモリーT細胞は骨髄自然免疫を攪乱する	第93回 日本消化器病学会	青森	2007. 4. 19
戸塚輝治、金井隆典、富田貴之、 篠原玉子、藤井俊光、鬼澤道夫、 根本泰宏、伊藤ゆみ、蒔田 新、 渡辺 守	慢性大腸炎の発症と維持における IL-7 の役割	第93回 日本消化器病学会	青森	2007. 4. 19
富田貴之、金井隆典、藤井俊光、 篠原玉子、蒔田 新、根本泰宏、 戸塚輝治、 渡辺 守	慢性大腸炎維持における腸炎惹起性メモリーCD4+T細胞の再循環の意義	第93回 日本消化器病学会	青森	2007. 4. 19
伊藤ゆみ、金井隆典、蒔田 新、 土屋輝一郎、戸塚輝治、八木田 秀雄、渡辺 守	慢性大腸炎治療における NKG2D 阻害系の意義	第93回 日本消化器病学会	青森	2007. 4. 19
鬼澤道夫、金井隆典、大島 茂、 根本泰宏、蒔田 新、岡本隆一、 戸塚輝治、 土屋輝一郎、渡辺 守	炎症性腸疾患合併大腸癌動物モデルにおける抗 TNF $\alpha$ 抗体維持療法の有用性	第93回 日本消化器病学会	青森	2007. 4. 19
荒木昭博、土屋輝一郎、 渡辺 守	原因不明の消化管出血に対するダブルバルーン内視鏡の有効性	第93回 日本消化器病学会	青森	2007. 4. 20
蒔田 新、金井隆典、根本泰宏、 戸塚輝治、渡辺 守	慢性大腸炎発症・維持・制御における腸間膜リンパ節の非必須性	第93回 日本消化器病学会	青森	2007. 4. 20

岡田英理子、荒木昭博、陳 正 新、土屋輝一郎、渡辺 守	ESDにおける容易な剥離層確認のために	第93回 日本消化器病学会	青森	2007.4.20
久保田大輔、金井隆典 渡辺 守	クローン病再発に関与する因子の検討	第93回 日本消化器病学会	青森	2007.4.21
金井隆典、蒔田 新、 渡辺 守	白血球除去療法の体外抗TNF- $\alpha$ 療法としての位置付け	第93回 日本消化器病学会	青森	2007.4.21
渡辺 守	Ulcerative colitis: A disorder of epithelial cell differentiation?	第93回 日本消化器病学会(4th Joint Meeting of the Japanese Society of Gastroenterology and the American Gastroenterological Association)	青森	2007.4.21
荒木昭博、土屋輝一郎、 渡辺 守	ひとりのできるダブルバルーン内視鏡-Grip and pinch techniqueによるOne man method-	第73回 日本消化器内視鏡学会	東京	2007.5.10
Onizawa M, Kanai T, Nemoto Y, Oshima S, Makita S, Okamoto R, Totsuka T, Yagita H, Watanabe M	Blockade of TNF- $\alpha$ inhibits tumor progression in colitis-associated cancer.	DDW 2007	Washington, D. C.	2007.5.20
Okamoto R, Tsuchiya K, Kanai T, Watanabe M	Activated notch signaling suppresses generation of goblet cells in the human intestinal mucosa.	DDW 2007	Washington, D. C.	2007.5.20
Araki A, Tsuchiya K, Oshima S, Okada E, Yoshioka S, Suzuki S, Kubota D, Kanai T, Watanabe M	Development of one man method for double balloon endoscopy.	DDW 2007	Washington, D. C.	2007.5.20
Ito Y, Kanai T, Fujii Y, Nemoto Y, Makita S, Totsuka T, Tsuchiya K, Yagita H, Watanabe M	Ameliorating effect of anti-NKG2D in CD4+ cell-mediated murine model of chronic colitis.	DDW 2007.	Washington, D. C.	2007.5.20
Tomita T, Kanai T, Fujii Y, Nemoto Y, Makita S, Totsuka T, Watanabe M	Continuous recirculation of colitogenic CD4+ T cells may be required for perpetuation of chronic colitis.	DDW 2007	Washington, D. C.	2007.5.21
Totsuka T, Kanai T, Nemoto Y, Tomita T, Makita S, Totsuka T, Watanabe M	IL-7 is essential for the development and persistence of chronic colitis.	DDW 2007	Washington, D. C.	2007.5.22
Nemoto Y, Kanai T, Nemoto Y, Makita S, Okamoto R, Totsuka T, Watanabe M	Bone marrow retaining colitogenic CD4+ T cells may be a pathogenic reservoir for chronic colitis.	DDW 2007	Washington, D. C.	2007.5.22

Aragaki M, Tsuchiya K, Yoshioka A, Okamoto R, Kanai T, <u>Watanabe M</u>	Identification of Hath-1 target genes using ChIP-on-chip analysis.	DDW 2007	Washington, D.C.	2007. 5.23
Tsuchiya K, Okamoto R, Kanai T, <u>Watanabe M</u>	Stabilization of Atoh1 protein induces Mucin2 gene expression in human colon cancer cells.	DDW 2007	Washington, D.C.	2007. 5.23
Okamoto R, Tsuchiya K, Nakamura T, Kanai T, <u>Watanabe M</u>	Role of Notch signaling in inflammatory bowel diseases.	12th US-Japan GI&Liver Meeting in 21st Century.	京都	2007. 6.22
永石宇司、Brozovic Suzana、 吉田 優、鬼澤道夫、金井隆典、 <u>渡辺 守</u> 、Blumberg Richard S	Microsomal triglyceride transfer proteinによるNKT 細胞介在性肝炎および腸炎の制御	第44回 日本消化器免疫学会総会	東京	2007. 7.8
永石宇司、Brozovic Suzana、 吉田 優、鬼澤道夫、金井隆典、 <u>渡辺 守</u> 、Blumberg Richard S	腸管上皮細胞におけるTLRを介したIL-7産生抑制機構 の解析	第44回 日本消化器免疫学会総会	東京	2007. 7.8
Kanai T, Nemoto Y, Shinohara T, Fujii T, Ito Y, Tomita T, Okamoto R, Tsuchiya K, Totsuka T, <u>Watanabe M</u>	: Uniqueness of colitogenic lamina propria CD4+ T cells for the perpetuation of colitis.	ICMI2007	東京	2007. 7.11
Okamoto R, Tsuchiya K, Nakamura T, Kanai T, <u>Watanabe M</u>	Role of Notch signaling in inflammatory bowel diseases.	ICMI2007	東京	2007. 7.11
Nemoto Y, Kanai T, Makita S, Totsuka T, <u>Watanabe M</u>	Bone marrow is a reservoir for persistent colitogenic CD4+TEM cells in IL-7 dependent manner.	ICMI2007.	東京	2007. 7.11
Nagaishi T, Pao L, Lin S, Najjar S, Iijima H, Kaser A, Qiao S, Nakajima A, <u>Watanabe</u> <u>M</u> , Neel B, Blumberg R	Carcinoembryonic antigen cell adhesion molecule 1-4L isoform represses antigen specific CD4+ T cell function.	ICMI2007	東京	2007. 7.11
Nagaishi T, Pao L, Lin S, Najjar S, Iijima H, Kaser A, Qiao S, Nakajima A, <u>Watanabe</u> <u>M</u> , Neel B, Blumberg R	Wnt-GSK3 $\beta$ targets Hath1 in colonocyte proliferation and differentiation.	ICMI2007	東京	2007. 7.11
Totsuka T, Kanai T, Nemoto Y, Tomita T, Makita S, <u>Watanabe M</u>	IL-7 is essential for the development and the persistence of chronic colitis.	ICMI2007	東京	2007. 7.11
<u>渡辺 守</u>	潰瘍性大腸炎の病態を内視鏡検体を用いて繙く	第25回 日本大腸検査学会総会	東京	2007. 9.8 ~9
Tsuchiya K, Kanai T, <u>Watanabe M</u>	Degradation of Hath1 protein in inverse $\beta$ -catenin by novel Wnt-GSK3 axis suppresses differentiation potency in human colon cancer.	第66回 日本癌学会学術総会	横浜	2007. 10.3 ~5