

Tsuchiya K, Okamoto R, Kanai T, <u>Watanabe M</u>	Novel Wnt signaling pathway targeting Hsth1 protein in inverse regulation to β -catenin, suppresses differentiation potency in human colon cancer.	APDW2007	神戸	2007.10.15~18
<u>Watanabe M</u>	Emerging issues in inflammatory bowel diseases.	APDW 2007	神戸	2007.10.15~18
土屋輝一郎、岡本隆一、 <u>渡辺 守</u>	Wnt シグナルによる Hsth1 蛋白分解機構を標的とした大腸癌新規治療法開発	JDDW 2007	神戸	2007.10.18~21
<u>渡辺 守</u>	クローン病治療における Infliximab 維持治療の重要性	JDDW 2007	神戸	2007.10.18~21
<u>渡辺 守</u>	消化器医が知っておきたい下部消化管疾患の最先端— 進歩する病態学・診断学・治療学—炎症性疾患:IBD	JDDW 2007	神戸	2007.10.18~21
Tsuchiya K, Okamoto R, Kanai T, <u>Watanabe M</u>	Reciprocal targeting of Hsth1 and beta-catenin by Wnt- glycogen synthase kinase 3 beta in human colon cancer.	JUCC	東京	2007.11.16
<u>渡辺 守</u>	炎症性腸疾患の病態を新しい側面から繙く	日本消化器病学会東海支部. 第 107 回例会・日本消化器病学会 東海支部. 第 18 回教育講演会	名古屋,	2007.11.17
Nagaishi T, Brozovic S, Yoshida M, Onizawa M, Kanai T, <u>Watanabe M</u> , Blumberg R S	Microsomal triglyceride transfer protein による NKT 細胞介在性肝炎および腸炎の制御	日本免疫学会総会・学術集会	東京	2007.11.20
Tsuchiya K, Okamoto R, Kanai T, <u>Watanabe M</u>	Microsomal triglyceride transfer protein による NKT 細胞の機能調節	日本免疫学会総会・学術集会	東京	2007.11.20~22
Tomita T, Kanai T, Nemoto Y, Fujii T, Shinohara T, Kameyama K, Totsuka T, <u>Watanabe M</u>	Systemic, but not intestinal, IL-7 is essential for the persistence of chronic colitis.	日本免疫学会総会・学術集会	東京	2007.11.22
久松理一、鎌田信彦、 <u>日比紀文</u>	クローン病における腸管マクロファージによる腸内細菌認識異常と Th-1 誘導—マクロファージを中心とした炎症サイクル	第 93 回日本消化器病学会総会	青森	2007.4.19
長沼誠、桜庭篤、 <u>日比紀文</u>	潰瘍性大腸炎に対する白血球除去療法・シクロスポリン A の治療効果の予測因子の検討	第 93 回日本消化器病学会総会	青森	2007.4.21
岩男泰、井上詠、 <u>日比紀文</u>	colitic cancer の内視鏡像と新しいサーベイランスプログラム構築に向けて	第 73 回日本消化器内視鏡学会総会	東京	2007.5.11

長沼誠、市川仁志、 <u>日比紀文</u>	潰瘍性大腸炎に対する白血球除去療法・シクロスポリンAの治療効果の予測因子に内視鏡スコアは有用か？	第73回日本消化器内視鏡学会総会	東京	2007.5.11
新井久美子、小林拓、 岡本晋、久松理一、 鎌田信彦、知念寛、 中澤敦、矢島知治、 井上詠、市川仁志、 高山哲朗、緒方晴彦、 <u>日比紀文</u>	IL-10 ノックアウトマウス腸炎モデルにおけるTh1/Th17 バランスとその制御	第44回日本消化器免疫学会総会	東京	2007.7.9
岡本晋、鈴木康夫、 松本誉之、 <u>日比紀文</u>	潰瘍性大腸炎に対するPC-SODの治療効果の検討	第44回日本消化器免疫学会総会	東京	2007.7.9
和田安代、久松理一、 鎌田信彦、岡本晋、 知念寛、小林拓、 <u>日比紀文</u>	合成 Retinoic acid receptor agonist (AM80) は樹状細胞の分化に作用し IL-12 産生を抑制することでDSS 腸炎を改善させる	第28回日本炎症・再生医学会	東京	2007.8.3
<u>日比紀文</u>	クローン病マクロファージの腸内細菌に対する免疫応答異常	第35回日本臨床免疫学会総会	大阪	2007.10.19
矢島知治、長沼誠、 <u>日比紀文</u>	6-MP/AZA 代謝におけるITPase 遺伝子多型の意義	第49回日本消化器病学会大会	神戸	2007.10.19
長沼誠、井上詠、岩男泰、 <u>日比紀文</u>	シクロスポリンA、インフリキシマブはステロイドより先に行われるべきか？	第62回日本大腸肛門病学会学術集会	東京	2007.11.2
小林拓、岡本晋、 久松理一、鎌田信彦、 新井久美子、知念寛、 井上詠、磯部健一、 <u>日比紀文</u>	IL-10 ノックアウトマウス腸炎におけるTh1/Th17 バランスへの抗原提示細胞の関与	第35回日本臨床免疫学会総会	大阪	2007.10.19
Kobayashi T, Kamada N, Okamoto S, Hisamatsu T, Inoue N, <u>Hibi T</u>	Abnormal innate immune response and Th1/Th17 induction in murine colitis and human inflammatory bowel disease.	94th Annual Meeting of American Association of Immunologists	Miami	May 20 2007
Inoue N, Yoshizawa S, Matsuoka K, 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.	Digestive Disease Week and the 108 th Annual Meeting of the AGA Institute	Washington DC	May 20 2007
Ogata H, Kamada N, Inoue N, <u>Hibi T</u>	Effect of rabamipide on disruption of tight junctional protein, claudin-1, and trans-epithelial electrical resistance induced by oxidative stress in intestinal inflammation.	Digestive Disease Week and the 108 th Annual Meeting of the AGA Institute	Washington, D.C.	May 20 2007

Kamada N, Hisamatsu T, Chinen H, Kobayashi T, Okamoto S, <u>Hibi T</u>	Abnormally differentiated intestinal macrophages in human Crohn's disease produce excess IL-23 in response to the enteric bacteria.	Digestive Disease Week and the 108 th Annual Meeting of the AGA Institute	Washington, D.C.	May 21 2007
Hisamatsu T, Okamoto S, Andou A, Muramatsu T, Kamada N, Takayama T, Takada Y, Ichikawa H, Izumiya M, Sakuraba A, Naganuma M, Nakazawa A, Ogata H, Iwao Y, Ono N Sakai R, Suzuki M, <u>Hibi T</u>	Profiling of amino acids metabolism ("Amino Index") is useful for diagnosis, judgment of clinical activity, and understanding of pathophysiology in inflammatory bowel disease.	Digestive Disease Week and the 108 th Annual Meeting of the AGA Institute	Washington, D.C.	May 21 2007
Naganuma M, Ichikawa H, Hisamatsu T, Okamoto S, Sakuraba A, Ogata H, Iwao Y, <u>Hibi T</u>	Novel Endoscopic activity index is useful to decide treatment options of active ulcerative colitis.	Digestive Disease Week and the 108 th Annual Meeting of the AGA Institute	Washington, D.C.	May 21 2007
Kobayashi T, Kamada N, Hisamatsu T, Okamoto S, Chinen H, Saito R, Goto H, <u>Hibi T</u>	Abnormally differentiated intestinal macrophage causes both Th1 and Th17 induction in IL-10 deficient mice.	Digestive Disease Week and the 108 th Annual Meeting of the AGA Institute	Washington, D.C.	May 21 2007
Kamada N, Hisamatsu T, Okamoto S, Chinen H, <u>Hibi T</u>	Intestinal macrophages in human Crohn's disease produce excess IL-23 in response to commensal bacteria.	13 th International Congress of Mucosal Immunology	Tokyo	July 10 2007
Chinen H, Kamada N, Okamoto S, Hisamatsu T, Kobayashi T, Kinjo F, Fujita J, <u>Hibi T</u>	In situ natural killer cell differentiation from lamina propria c-kit ⁺ immune precursor cells in human adult intestine.	13 th International Congress of Mucosal Immunology	Tokyo	July 11 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 CX3CR1+CD28-CD4 ⁺ T cells in inflammatory bowel disease and their recruitment as intraepithelial lymphocytes.	13 th International Congress of Mucosal Immunology	Tokyo	July 11 2007
Hisamatsu T, Andou A, Okamoto S, Chinen H, Kamada N, Hashimoto M Kihara H, <u>Hibi T</u>	L-histidine ameliorates IL-10 deficient cells transfer murine colitis model by inhibition of pro-inflammatory cytokine production from mononuclear cells.	13 th International Congress of Mucosal Immunology	Tokyo	July 11 2007
Naohisa Y, Akio I, Hitoshi S, Masatsugu N, Akihiro M, Kazuki I, Hiroyuki M, Hirofumi U, Makoto O, Tutomu C, <u>Hirohito T</u>	Two subjects with fulminant hepatic failure who were administered recombinant human hepatocyte growth factor in a phase I/II study.	Digestive Disease Week 2007	Washington, D.C.	2007.5

Masatsugu N, Mayumi K, Fumisato S, Takanobu M, Hirofumi U, Takeshi H, Akio I, <u>Hirohito I</u>	Usefulness of double-balloon endoscopy as a diagnostic and therapeutic method for small-intestinal involvement in patients with inflammatory bowel disease	Digestive Disease Week 2007	Washington, D.C.	2007.5
山路尚久、井戸章雄、瀬戸山仁、沼田政嗣、森内昭博、池田一毅、丸澤宏之、宇都浩文、桶谷真、千葉勉、 <u>坪内博仁</u>	組換えヒト肝細胞増殖因子を投与した劇症肝炎亜急性型の2例	日本肝臓学会総会	東京	2007.5
森内昭博、井戸章雄、山路尚久、瀬戸山仁、重信秀峰、小原一憲、沼田政嗣、長谷川将、宇都浩文、桶谷真、 <u>坪内博仁</u>	網羅的遺伝子発現解析を用いた HGF の抗アポトーシス機構の解明	日本肝臓学会総会	東京	2007.5
沼田政嗣、井戸章雄、 <u>坪内博仁</u>	症例から学ぶ急性肝不全 組換えヒト肝細胞増殖因子を投与した劇症肝炎亜急性型、遅発性肝不全症例	日本肝臓学会大会 (JDDW)	神戸	2007.10
Moriichi K, Watari J, Das KM, Tanabe H, Sato R, Zaky AH, Konno Y, Ishikawa C, Inaba Y, Okamoto K, Maemoto A, Fujiya M, Ashida T, <u>Kohgo Y</u>	Effects of Helicobacter pylori infection on genetic instability and cellular phenotype in intestinal metaplasia in Japanese patients with Barrett's esophagus: a prospective 1-year follow up study	DDW 2007 (AGA)	Washington, D.C.	2007.5.20
Fujiya M, <u>Kohgo Y</u>	Novel organic cation transporter 2 (OCTN2) transports probiotics-produced peptides and modulates intestinal homeostasis	2007 US-Japan GI liver meeting	Kyoto	2007.6.22
Maemoto A, Ayabe T, Tanabe H, Inaba Y, Ashida T, Fukaya R, Sakai N, Kono T, <u>Kohgo Y</u>	Down-regulation of Paneth cell α -defensin expression and function in patients with Crohn's disease.	DDW 2007 (AGA)	Washington, D.C.	2007.5.22
Maemoto A, Tanabe H, Inaba Y, Ito T, Ashida T, Ayabe T, <u>Kohgo Y</u>	Disruption of innate immunity in Crohn's disease	13 th International Congress of Mucosal Immunology	Tokyo	2007.7.10
Tanabe H, Maemoto A, Ayabe T, Kono T, Watari J, Ashida T, <u>Kohgo Y</u>	Human enteric defensin induces acquired immunity through activation processing.	13 th International Congress of Mucosal Immunology	Tokyo	2007.7.10
藤谷幹浩、蘆田知史、 <u>高後 裕</u>	ビデオシンプジウム2 新しい内視鏡診断の可能性—機器進歩—「AFIを用いた新しい炎症性腸疾患診断の可能性と数値化の試み」	第73回消化器内視鏡学会	東京	2007.5.8
盛一健太郎、藤谷幹浩、川内宏仁、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、渡 二郎、蘆田知史、 <u>高後 裕</u>	粘膜微細所見による潰瘍性大腸炎の活動性評価、再燃予測およびAFIによる定量化の試み	第73回消化器内視鏡学会	東京	2007.5.10

藤谷幹浩、蘆田知史、 高後 裕	シンポジウム 18 腸管内環境と消化管機能「腸管保護作用を有するプロバイオティクス産生物質の同定と腸疾患治療への応用」	第 49 回日本消化器病学会大会、 第 38 回日本消化吸収学会総会	神戸	2007. 10. 20
藤谷幹浩、岡本耕太郎、 上野伸展、奈田利恵、蘆田知史、 高後 裕、Eugene B. Chang	シンポジウム「消化器疾患における Translational Research」プロバイオティクス由来の活性物質を用いた新しい腸疾患治療薬の開発	国際科学振興財団フォーラム 分子消化器病学研究会 第 15 回 浜名湖シンポジウム	浜松	2007. 12. 22
前本篤男、藤谷幹浩、 高後裕	炎症性腸疾患と内因性抗菌ペプチドに関する検討	北海道腸内細菌叢研究会	札幌	2007. 9. 11
隅田頼信、中村和彦、金山兼司、 荻野治栄、村尾寛之、 樋口奈緒美、多喜研太郎、 板場壮一、秋穂裕唯、 高柳涼一	潰瘍性大腸炎に対する血球成分除去制御性 T 細胞分離・移入療法の開発： 無菌的細胞分離法の確立	第 49 回日本消化器病学会大会	神戸	2007. 10. 18～ 21
K Suzuki, Y Kawauchi, X Sun, H Asakura, Y Aoyagi	A new drug delivery system for the treatment of inflammatory bowel disease	13 th International congress of mucosal immunology	Tokyo	2007. 7. 11
鈴木健司、河内裕介、 青柳豊	肥満細胞の制御による炎症性腸疾患の治療の試み	第 93 回日本消化器病学会総会	青森	2007. 4. 19
孫曉梅、鈴木健司、 河内裕介、河内裕、青柳豊	DSS 腸炎の肥満細胞膜安定化剤による治療	第 44 回日本消化器免疫学会総会	東京	2007. 7. 9
Takeda K	Regulation of inflammatory responses by nuclear IκB proteins.	8th International Society of Exercise and Immunology Symposium	Sendai	2007. 10. 25
Takeda K	Regulation of innate immune responses.	The 9 th International Colloquium on Paratuberculosis	Tsukuba	2007. 10. 29
Takeda K	Lipocalin 2 mediates host defense against Mycobacterial infection.	2th US-Japan Conference on Tuberculosis and leprosy	Henan, China	2007. 9. 11～ 14
竹田潔	自然免疫系による結核感染防御機構	第 60 回日本細菌学会九州支部総 会	長崎	2007. 10. 12
竹田潔	自然免疫シグナルの制御機構	第 28 回日本炎症・再生医学会	東京	2007. 8. 2
Yoshino T, Nakase H, Inoue S, Kitamura H, Ueno, S Uza N, S. Mikami S, Matsuura M, Chiba T	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, D. C.	2007. 5. 21

Kou T, Marusawa H, Endo Y, Nakase H, Fujii S, Kinoshita K, Fujimori T, Honjo T, <u>I Chiba</u>	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, D.C.	2007. 5. 22
Nishio A, M Asada, Kiriya K, Kido M, Akamatsu T, Saga K, Tanaka J, Watanabe N, <u>Chiba I</u>	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, D.C.	2007. 5. 23
Kitamura H, Nakase H, Y Takeda, Yoshino T, Kasahara K, Ueno S, Uza N., S Inoue, Mikami S, Matsuura M, Ishida Y, Nagata K, <u>Chiba I</u>	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, D.C.	2007. 5. 23
Tanaka J, Watanabe N, Kido M, Saga K, Akamatsu T, Nishio A, <u>Ciba I</u>	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
吉野琢哉、仲瀬裕志、 <u>千葉 勉</u>	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
上野 哲、仲瀬 裕志、 <u>千葉 勉</u>	Bifidobacterium longum (BB-536) の腸管上皮バリアー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
仲瀬 裕志、宇座徳光、 <u>千葉 勉</u>	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
吉野 琢哉、仲瀬 裕志、 <u>千葉 勉</u>	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
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
武田 康宏、仲瀬裕志、 <u>千葉 勉</u>	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
渡邊 智裕、 <u>千葉 勉</u>	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
吉野 琢哉、仲瀬裕志、 <u>千葉 勉</u>	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

VI. 研究成果による特許権等の知的財産権の 出願・登録状況

研究成果による特許権等の知的財産権の出願・登録状況

種 類	受付（識別）番号	出願日
国内特許	PCT/JP2008/050942	2008. 1. 24
国際特許	PCT/JP2008/050942	2008. 1. 24
国内特許	2003-192514 炎症性腸疾患の予防・治療剤	2003. 7. 7
国際特許	PCT/JP2004/09657 炎症性腸疾患の予防・治療剤	2004. 7. 7
国内特許 (出願中)	特願 2008-012009	2008. 1. 22
国際特許 (出願中準備中)	Small bacteria-derived signaling molecules that mediate intestinal mucosal homeostasis.	(出願準備中)
国内特許	2007-171361 生理活性物質を定着および発現させる方法（炎症性腸疾患の新規治療法）	2007. 6. 29

VII. 社会活動報告

社会活動報告

活動者名 (所属施設)	会の名称および講演演題等	会場および 新聞名等	活動年月日
岡崎 和一 (関西医科大学内科学第三講座 消化器肝臓内科)	第30回 ヒューマンサイエンス総合研究セミナー(「炎症性腸疾患 治療の現状と展望」-新たな内科的治療法の開発を目指して-) 粘膜免疫制御と粘膜再生を旨とした治療	全社協・灘尾 ホール	2007.12.5
渡辺 守 (東京医科歯科大学消化器内科)	日医生涯教育協力講座「話題の医学」増加している炎症性腸疾患 の最近の話題 (特に内科的薬物療法の進歩)	テレビ東京	2007.7.1
渡辺 守 (東京医科歯科大学消化器内科)	第30回 ヒューマンサイエンス総合研究セミナー(「炎症性腸疾患 治療の現状と展望」-新たな内科的治療法の開発を目指して-) 炎症性腸疾患の病因・病態	全社協・灘尾 ホール	2007.12.5
渡辺 守 (東京医科歯科大学消化器内科)	オレンジページムック「元気がでるからだの本」冬号(12/7掲載) 女性に増えている気になる病気ファイル 第28回「潰瘍性大腸炎」	(株)オレンジ ページ	2007.12.7
渡辺 守 (東京医科歯科大学消化器内科)	第1回厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 市民公開講座 IBD診療の進歩と近未来像 - 治る時代へ -	札幌市北区民 センター・区民 ホール	2008.1.19
渡辺 守 (東京医科歯科大学消化器内科)	「腸内のヘルスバイオサイエンスシンポジウム」第2回 神戸統合 医療研究会合同講演会 腸管上皮の再生・分化の制御-炎症から癌まで-	臨床研究情報 センター(TRI)	2008.2.1
渡辺 守 (東京医科歯科大学消化器内科)	ラジオ NIKKEI「医学講座」クローン病の最近の話題	日経ラジオ社	2008.2.12
高後 裕 (旭川医科大学内科学分野 消化器血液腫瘍制御内科学分野)	静岡市民公開講座	静岡	2007.5.20
高後 裕 (旭川医科大学内科学分野 消化器血液腫瘍制御内科学分野)	吉田病院肝臓病センター講演会	旭川	2007.6.15
高後 裕 (旭川医科大学内科学分野 消化器血液腫瘍制御内科学分野)	肝癌撲滅講演会	釧路	2007.6.23
高後 裕 (旭川医科大学内科学分野 消化器血液腫瘍制御内科学分野)	北海道新聞社主催健康講座「知ろう 治そう C型肝炎」 (新聞掲載あり)	旭川	2007.8.25
高後 裕 (旭川医科大学内科学分野 消化器血液腫瘍制御内科学分野)	日本消化器病学会市民公開講座	函館	2007.11.3

高後 裕 (旭川医科大学内科学分野 消化器血液腫瘍制御内科学分野)	日本炎症性腸疾患研究会・市民公開講座	東京	2007.12.2
高後 裕 (旭川医科大学内科学分野 消化器血液腫瘍制御内科学分野)	厚生労働科学研究 難治性疾患克服研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」第1回市民公開講座	札幌	2008.1.19
高後 裕 (旭川医科大学内科学分野 消化器血液腫瘍制御内科学分野)	BioIron2007京都フォローアップシンポジウム市民公開講座	東京	2008.2.19
蘆田知史 (旭川医科大学内科学分野 消化器血液腫瘍制御内科学分野)	(新聞掲載) IBDニュース Vol.34 「クローン病治療において抗TNF α 抗体がもたらすもの」		2007.6
蘆田知史 (旭川医科大学内科学分野 消化器血液腫瘍制御内科学分野) 司会：高後 裕 (旭川医科大学内科学分野 消化器血液腫瘍制御内科学分野)	炎症性腸疾患 (IBD) に関する市民公開講座 「炎症性腸疾患の基礎知識」	札幌市北区民 センター (札幌)	2008.1.19
藤谷幹造 (旭川医科大学内科学分野 消化器血液腫瘍制御内科学分野)	北海道内視鏡技師会 機器取り扱い講習会 「内視鏡の近未来 (IBD, 腫瘍)」	北海道大学 (札幌)	2007.9.23
藤谷幹造 (旭川医科大学内科学分野 消化器 血液腫瘍制御内科学分野)	第17回日本消化器内視鏡学会北海道セミナー 「大腸腫瘍の肉眼所見－内視鏡・X線所見の対比からみた診断と 実際」	札幌医科大学 (札幌)	2007.12.1
藤谷幹造 (旭川医科大学内科学分野 消化器血液腫瘍制御内科学分野)	くにもと病院講演会 「内視鏡の最先端と近未来 (IBD, 腫瘍)」	くにもと病院 (旭川)	2008.1.24
鈴木健司 (新潟大学歯学総合病院第三内科)	新潟県医師会生涯教育講座第12回中越地区消化器病研究会;炎症 性腸疾患の治療と新規治療法開発の動向	長岡グランド ホテル	2007.10.26
仲瀬裕志 (京都大学大学院医学研究科 消化器内科学講座)	京都市委託 潰瘍性大腸炎 クローン病講演会・相談会 「炎症性腸疾患と環境因子」	ラポール京都	2007.12.9

VIII. 研究事業報告

厚生科学研究補助金難治性疾患克服研究事業
「炎症性腸疾患の画期的治療法に関する臨床研究」
平成19年度第1回総会プログラム

(敬称略)

開会 (13:00)

I. 厚生労働省健康局疾病対策課御挨拶

II. 主任研究者挨拶・研究の進め方 班長：岡崎和一

III. 研究報告

◎ 上皮細胞の再生・修復のための分子療法の確立 (13:20~14:50)

1) 腸管上皮再生の分子基盤と治療への応用 (分担研究者：渡辺 守)

○ 土屋輝一郎、岡本隆一、中村哲也、金井隆典、渡辺 守 (東京医科歯科大学大学院消化器病態学)

2) 炎症性腸疾患に対する薬剤の内視鏡的粘膜下注入療法の開発 (分担研究者：鈴木健司)

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

3) 炎症性腸疾患に対する組換えヒトHGFの臨床応用 (分担研究者：坪内博仁)

坪内博仁^{1,2}、○井戸章雄^{1,2}、沼田政嗣²、山路尚久²、瀬戸山仁¹、森内昭博¹、藤田 浩¹
(¹鹿児島大学大学院医歯学総合研究科消化器疾患・生活習慣病学、²京都大学医学部附属病院探索医療センター)

4) 皮下脂肪組織由来幹細胞によるTNBS腸炎の治癒促進 (分担研究者：岡崎和一)

岡崎和一^{1,3,4}、○安藤祐吾^{1,2}、稲葉宗夫^{2,4}、坂口雄次^{1,2}、内田一茂¹、松下光伸¹、池原進^{2,4}
(¹関西医科大学内科学第三講座、²同 第一病理、³同 再生医学難病治療センター、⁴同 癌治療センター)

◎ 腸管特異的免疫調節を応用した治療法の開発 (14:50~15:20)

5) 自然免疫系による炎症性腸疾患の制御機構 (分担研究者：竹田 潔)

○ 竹田 潔 (大阪大学大学院医学系研究科感染免疫医学講座免疫制御学)

6) 抗菌ペプチドを用いた炎症性腸疾患治療法の開発 (分担研究者：高後 裕)

- 前本篤男²、田邊裕貴²、稲場勇平¹、金野陽高¹、石川千里¹、伊藤貴博¹、藤谷幹浩¹、
蘆田知史¹、高後 裕¹

(¹旭川医科大学内科学講座消化器・血液腫瘍制御内科学分野、²旭川医科大学消化管再生修復医学講座)

7) プロバイオティクス産生ペプチドを用いた新しい炎症性腸疾患治療の開発

(分担研究者：高後 裕)

- 藤谷幹浩¹、岡本耕太郎¹、上野伸展¹、盛一健太郎¹、佐藤 龍¹、田邊裕貴²、前本篤男²、
渡 二郎¹、高後 裕¹

(¹旭川医科大学内科学講座消化器・血液腫瘍制御内科学分野、²旭川医科大学消化管再生修復医学講座)

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

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

◎ 選択的細胞除去・移入療法の開発 (15 : 20~15 : 35)

9) 潰瘍性大腸炎に対する血球成分除去・制御性T細胞移入療法の開発：臨床試験に向けて (分担研究者：中村和彦)

- 中村和彦¹、隅田頼信¹、金山兼司¹、荻野治栄¹、秋穂裕唯¹、豊嶋崇徳²、赤司浩一²、
高柳涼一¹ (¹九州大学大学院医学研究院病態制御内科学、²九州大学病院遺伝子・細胞療法部)

◎ バイオマテリアルを用いたドラッグデリバリーシステムによる炎症性腸疾患の治療

(15 : 35~16 : 05)

10) ポリ乳酸マイクロカプセルを用いたステロイド封入カプセルによる難治性潰瘍性大腸炎治療の臨床試験 (分担研究者：岡崎和一)

- 岡崎和一¹、○松下光伸¹、深田憲将¹、内田一茂¹、安藤祐吾¹、鉢嶺大作¹、川股聖二¹、
大宮美香¹、藤井寿仁¹、大植謙一²、廣田育彦²、田畑泰彦³、仲瀬裕志⁴、千葉 勉⁴

(¹関西医科大学内科学第三講座、²同 薬剤部、³京都大学再生医科学研究所、⁴同 医学研究科消化器内科学)

11) リポ化ステロイドを用いたドラッグデリバリーシステムによる難治性炎症性腸疾患の治療：多施設共同による無作為化並行群間試験案 (分担研究者：岡崎和一)

- 岡崎和一、○松下光伸、深田憲将、内田一茂、安藤祐吾、鉢嶺大作、川股聖二、大宮美香、
藤井寿仁 (関西医科大学内科学第三講座)

◎ 新しいコンセプトによる治療法開発 (16:05~16:35)

12) 合成 Retinoic acid receptor agonist の樹状細胞分化に対する影響 : IL-12 低産生性樹状細胞の誘導 (分担研究者 : 日比紀文)

○ 久松理一、和田安代、岡本 晋、鎌田信彦、小林 拓、井上 詠、日比紀文

(慶應義塾大学医学部消化器内科)

13) CXCR4 阻害剤の炎症性腸疾患治療への応用 (分担研究者 : 千葉 勉)

○ 仲瀬裕志、三上 栄、西尾彰功、千葉 勉 (京都大学大学院医学研究科消化器内科学)

事務局連絡

閉会の挨拶

(16:45 終了予定)

平成19年度第1回総会出席者名簿

平成19年7月27日(金)

参加者 52名(敬称略)

班 長	岡崎和一(関西医科大学内科学第三講座)
分担研究者	渡辺 守(東京医科歯科大学大学院消化器病態学分野) 日比紀文(慶應義塾大学医学部内科学) 浅香正博(北海道大学大学院消化器内科学分野) 坪内博仁(鹿児島大学大学院医歯学総合研究科健康科学専攻 人間環境学講座消化器疾患・生活習慣病学) 高後 裕(旭川医科大学消化器血液腫瘍制御内科学) 中村和彦(九州大学大学院医学研究院病態制御内科学) 鈴木健司(新潟大学歯学総合病院第三内科) 竹田 潔(大阪大学大学院医学系研究科(C6)感染免疫医学講座免疫制御学) 千葉 勉(京都大学大学院医学研究科消化器内科学講座)
参加協力者	武田宏司、桂田武彦(北海道大学第三内科) 前本篤男、藤谷幹浩(旭川医科大学第三内科) 井上 詠、久松理一(慶應義塾大学消化器内科) 金井隆典、土屋輝一郎、中村哲也、岡本隆一、永石宇司 (東京医科歯科大学大学院消化器病態学) 井戸章雄、藤田 浩(鹿児島大学大学院医歯学総合研究科健康科学専攻人間環 境学講座消化器疾患・生活習慣病学) 伊藤壽記(大阪大学大学院医学系研究科生体機能補完医学講座) 渡辺憲治(大阪市立大学大学院消化器器官制御内科学) 年名 謙(大阪医科大学第二内科) 根津理一郎(大阪労災病院外科) 高川哲也、塩見英之、吉田 優、大井 充、田中心和 (神戸大学大学院医学系研究科講座消化器内科学分野) 隅田頼信(九州大学大学院医学研究院病態制御内科学) 辻川知之(滋賀医科大学消化器内科・血液内科) 西尾彰功、仲瀬裕志(京都大学大学院医学研究科消化器内科学講座) 清水香代子(川崎医科大学内科学) 相澤菜穂、金山慎一、稲場昭喜、大澤裕之(日清キョーリン製薬) 桶谷 清(エーザイ) 細井栄治、石井哲男、佐藤順一(JIMRO) 桜井伸也(UCBジャパン) 安藤祐吾、深田憲将、内田一茂、大宮美香(関西医科大学内科学第三講座)
事務局	松下光伸、長谷川也真(関西医科大学内科学第三講座)

厚生労働科学研究 難治性疾患克服研究事業
「炎症性腸疾患の画期的治療法に関する臨床研究」
平成19年度第1回総会議事録

(敬称略)

主任研究者 岡崎 和一 (関西医科大学消化器肝臓内科)

期日：平成19年7月27日(金) 13:00~16:45

場所：味の素㈱本社 B1大会議室 (東京都中央区京橋1-15-1)

I. 主任研究者挨拶・研究の進め方 班長：岡崎 和一

II. 研究報告

【上皮細胞の再生・修復のための分子療法の確立】

- ・腸管上皮再生の分子基盤と治療への応用
分担研究者：渡辺 守
- ・炎症性腸疾患に対する薬剤の内視鏡的粘膜下注入療法の開発
分担研究者：鈴木 健司
- ・炎症性腸疾患に対する組換えヒトHGFの臨床応用
分担研究者：坪内 博仁
- ・皮下脂肪組織由来幹細胞によるTNBS腸炎の治療促進
分担研究者：岡崎 和一

【腸管特異的免疫調節を応用した治療法の開発】

- ・自然免疫系による炎症性疾患の制御機構
分担研究者：竹田 潔
- ・抗菌ペプチドを用いた炎症性疾患治療法の開発
分担研究者：高後 裕
- ・プロバイオティクス産生ペプチドを用いた新しい炎症性腸疾患治療の開発
分担研究者：高後 裕
- ・MIF (macrophage migration inhibitory factor) の制御による炎症性腸疾患の新しい治療法の開発
分担研究者：浅香 正博

【選択的細胞除去・移入療法の開発】

- ・潰瘍性大腸炎に対する血球成分除去・制御性T細胞移入療法の開発：臨床試験に向けて
分担研究者：中村 和彦

【バイオマテリアルを用いたドラッグデリバリーシステムによる炎症性腸疾患の治療】

- ・ポリ乳酸マイクロカプセルを用いたステロイド封入カプセルによる難治性潰瘍性大腸炎治療の臨床試験
分担研究者：岡崎 和一
- ・リポ化ステロイドを用いたドラッグデリバリーシステムによる炎症性腸疾患の治療：
多施設共同による無作為化並行群間試験案
分担研究者：岡崎 和一

【新しいコンセプトによる治療法開発】

- ・合成Retinoic acid receptor agonistの樹状細胞分化に対する影響：IL-12低産生性樹状細胞の誘導
分担研究者：日比 紀文
- ・CXCR4阻害剤の炎症性腸疾患治療への応用
分担研究者：千葉 勉

事務局連絡

I. 主任研究者挨拶・研究の進め方 班長：岡崎和一

◆経緯・背景と現況

- ・潰瘍性大腸炎、クローン病の両疾患は経年的に増加。特に潰瘍性大腸炎は8万人を超え稀な疾患（5万人未満）とは言えない状況にある。
- ・難治例が増加している。20～30%は難治例；UC：2万人、CD：1万人以上
- ・現在の難治例治療の主体である免疫抑制療法には限界がある。
- ・現在の難治例は患者のQOLを著しく悪くする。（CD：栄養療法はコンプライアンスが悪く再燃多い、手術後の再燃率70%）
- ・現在の難治例治療の主体の免疫抑制療法には限界がある。（難治例は炎症が良くなっても、腹痛が良くならない、医療費が高額）
- ・全く新しい考え方の治療法が是非とも必要である ⇒画期的治療法に関する研究班発足（渡辺班）

◆岡崎班の考え方

【グループの構成】 平成19年度（2年目）

渡辺班のメンバーを継承し発展させる。新規プロジェクト（臨床系研究者9名・基礎系研究者1名 計10名）

主任研究者 岡崎和一（関西医科大学内科学第三講座教授）

分担研究者 渡辺 守（東京医科歯科大学消化器内科教授）

日比紀文（慶應義塾大学消化器内科教授）

浅香正博（北海道大学分子病態制御教授）

坪内博仁（鹿児島大学消化器疾患・生活習慣病学教授）

高後 裕（旭川医科大学第3内科教授）

中村和彦（九州大学病態制御内科教授）

鈴木健司（新潟大学消化器内科）

竹田 潔（九州大学生体防御研究所発生工学教授）・・・基礎的研究の中心

千葉 勉（京都大学大学院医学研究科消化器内科学）・・・本年度から

【グループの目標】

- ①これまでの概念とは異なる機序＝基礎的研究の遂行
- ②治療法の開発に直結する研究
- ③臨床応用の出来る研究
- ④患者QOLに役立つ治療法
- ⑤医療経済に貢献するため既存の安価な薬剤による治療
- ⑥Quality Journal への発表、社会的なインパクトも必要

【進行中の5プロジェクト】（平成18年度～）

プロジェクト（1）：「上皮細胞の再生・修復のための分子療法の確立」

プロジェクト（2）：「腸管特異的免疫調節を応用した治療法の開発」

プロジェクト（3）：「選択的細胞除去・移入療法の開発」

プロジェクト（4）：「腸管デリバリーシステムを用いた治療法確立」

プロジェクト（5）：「既存の薬剤を新しいコンセプトで適応外応用した治療法の開発」

【平成18年度における成果】

・58編の学術雑誌／インパクトファクター5以上の論文11

・10件の臨床応用（9件が各大学の倫理委員会／IRB委員会への申請：申請済5件、申請予定4件）

⇒既に基礎研究に基づいた治療の早期臨床応用をグループとして開始している

【平成18年度の本研究班に対する評価】

<学術的評価>（10点満点）

☆7.17点（平均：6.90点）⇒学術的な評価は高いと認識している

<行政的評価>（10点満点）いかに国民に還元できるか・・・

☆6.00点（平均：6.67点）⇒平均より若干低い。学術的評価と相反する評価であり双方を上げるのは難しい

【評価委員会のコメント】<評価できる点、推進できる点>

- ・基礎研究効果が臨床応用に結びついていく点
- ・実績のある研究者をそろえているので、一部のプロジェクトでも臨床応用までいくことが期待される
- ・IBDの「腸管免疫調節の破綻」「粘膜上皮の再生不全」に対する基礎的研究の成果は評価できる
- ・基礎的研究は進んでいるのは評価できる
- ・患者数が急激に増加しており研究の進展が期待される

【評価委員会のコメント】<疑問点、改善すべき点>

- ・多くの治療法を試みているが、その科学的根拠と効果のつながりが期待できない
- ・目的が多岐にわたり、焦点が明確でない
- ・未だ臨床応用の段階ではない
- ・臨床応用がどの程度、可能かが問題

【評価委員会のコメント】<倫理性について改善点>

- ・問題なし

【本研究班今後進行予定の主なプロジェクト】

- ・プログラム参照

【本研究班プロジェクトの展開】

- ・早期の臨床応用に向けての展開が必要
 - ・特に遂行中の臨床試験の有効性に関するEBM確立、更なる安全性の確認
- ⇒治験の実現に向けての展開
- ・展望：既存の安価な薬剤の適応拡大
- 新規治療法により、手術、入院を減らす
- ⇒医療経済に貢献する

II. 研究報告

上皮細胞の再生・修復のための分子標的の確立

腸管上皮分化の分化制御機構の解明と粘膜再生治療への応用

(分担研究者：渡辺 守)

発表：土屋輝一郎

[背景]

- ・腸管上皮細胞は幹細胞、パネート細胞、杯細胞、吸収上皮細胞、内分泌細胞と分化していくが杯細胞の分化、再生に注目している。
- ・普通の大腸粘膜では杯細胞は豊富であるが潰瘍性大腸炎の病変部では杯細胞が減少してしまうことは以前より認められていたがその原因についてははっきり解っていない。
- ・近年、杯細胞が増減する遺伝子が解明された。分化機構は今まで、全く言われていなかったが、近年、2つのノックアウトマウスの報告がある。
- ・Math1、Hath1 遺伝子：この転写因子をノックアウトすることで杯細胞が消失する。
- ・Notch シグナル下の Hes1 欠損マウスで逆に杯細胞が増える。
- ⇒このことから、Notch シグナルの下流 Hath1 欠損マウスにおいては Math1 遺伝子が増える事が解っていて、Notch シグナルと分化に必要な Math1 遺伝子は相反して制御されているのではないかと考えられている。
- ・Notch シグナルと Hath1 の位置関係を解析した。その結果 Notch 陽性細胞は MUC2 で杯細胞以外の細胞に Notch の陽性細胞があり杯細胞には Notch シグナルが陰性になっている。逆に Hath1 タンパクと MUC2 の関係を見てみると、杯細胞には Hath1 タンパクが陽性となっており、それ以外の杯細胞ではない細胞では Hath1 遺伝子が Hath1 タンパクが検出できないという現象が得られた。詳細に解析したところ、大腸癌細胞株 LS174T に強制的に Notch シグナルをいれると Notch の細胞内ドメインを強制発現させたところ Hath1 遺伝子が Notch 発現に際して抑制されることが解った。
- ・潰瘍性大腸炎の組織においては正常粘膜よりも比較して Notch の細胞内ドメインの核内の染色がかなり多くなることが解った。
- ⇒Notch の活性化によって潰瘍性大腸炎では杯細胞が減るということが解った。
- ・幹細胞から最初に Hath1 陽性細胞、もしくは Hes1 陽性細胞が出ることで杯細胞と吸収上皮側の細胞の細胞運命決定因子と考え、潰瘍性大腸炎のように Hath1 遺伝子のシグナルが強制的に発現している場合には Notch 阻害剤を用いることによってむりやり Hath1 陽性細胞を増やすことで杯細胞を増やせるのではないかと考えた。
- ・マウス実験であるが Notch 阻害剤を正常マウスに投与したところアルシンプルー染色によって明らかに杯細胞の増加を認めることができた。注意しなければいけないのは K167 で細胞増殖を見たところ Notch 阻害剤を用いたところクリプトの低部の増殖帯の細胞は K167 陰性となり細胞増殖がスピアされてしまった。つまり、Notch 阻害剤は増殖を抑制して分化を促進することで杯細胞をたくさん発現できるようなタイプであることが解った。

[検討 1]

- ・Notch 阻害薬は治療として結びつかないか解析を進めていたが、次にマウスの腸炎によって Notch 阻害がどのように影響を与えるか解析した。マウスの腸炎モデルは DSS 腸炎モデル。DSS を飲ませた群、それ以外に DSS にさらに Notch 阻害剤を経口で飲ませた群で細胞の再生の修復を検討。

[結果 1]

- ・腸管のエロージョン現象を見た腸管再生は DSS 投与群で見られた。そこではさらに KI 陽性細胞の細胞増殖がかなり活発に起こっていることが解った。しかし、残念ながら Notch 阻害剤を入れたところ粘膜の構築が殆ど無く、表層に一層残っているのみで正常部分を見ても増殖帯はスピアされてしまっている。
- ⇒Notch 阻害剤は増殖を抑制することにより DSS 腸炎をさらに悪化させてしまうことが解った。つまり Notch シグナルは細胞増殖と細胞分化を同時におこしているが為に分化を促進しようとする増殖が犠牲にして分化を促進することになって腸炎や再生時には Notch シグナルを落としてしまうという事は逆に粘膜構築には良くないことが解った。非常に残念な結果となってしまった。