

⇒target biopsyの有用性を報告

【問題】

random biopsyの根拠の1つはinvisible flat dysplasia
欧米のリコメンデーションはrandom biopsyになっている
ESGEは盲腸から直腸まで10cmごとに4つの生検+α
BSCは全大腸から10cmごとに2~4個のrandom biopsy+α
⇒flat dysplasiaの頻度、病態等世界中にデータがない

PDD(Photodynamic diagnosis)ー腫瘍部が染まる…病変範囲の視認ができる。蛍光観察/白色観察

【PDDの課題】

ディスプラジア以外もPDDで発見、過形成変化も陽性になる。ファイバースコープのため画像が悪い。5ALA
が高価で前投与必要。

→現在はサーベイランスには使用できず精査用

(例)ディスプラジア陽性例でPDDにて多発病変なら外科手術へ

【結語】

PDDはinvisible flat dysplasiaの病態解明に有用でUCサーベイランスにおける狙撃生検の有用性と限界に
客観的な根拠を与える可能性を秘めた検査法である。

■潰瘍性大腸炎、Crohn病に合併した小腸、大腸癌の特徴と予後ーアンケート集計結果ー

○杉田 昭¹、小金井一隆¹、木村英明²、佐々木巖³ (横浜市立市民病院外科¹、横浜市大市民総合
医療センター難病医療センター²、東北大学生態調節外科³)

【目的】

- ① UCに合併した大腸癌症例の治療と予後を明らかにする
- ② CDに合併した小腸、大腸癌の特徴治療・予後を明らかにする

【対象】

- ① UCに合併した大腸癌症例
- ② CDに合併した象徴、大腸癌症例(痔瘻癌含む)

【IBDに合併した小腸、大腸癌の検討事項】

- ① 本邦例の特徴の分析
小腸・大腸癌を合併したCD(n=35)
痔瘻癌があることが特徴。肛門生検により発見された例が7例。
部位：直腸20例、肛門管16例
- ② 術後生存率を算出 術後生存：19例(54%)、うち再発1例
- ③ 通常の小腸、大腸癌との比較
- ④ 生存率向上に寄与する因子の検討

【結語】

UCに合併した大腸癌

- ① 手術例の生存率は通常の大腸癌と同等であった
- ② 大腸癌の病期は重要な予後規定因子であった
- ③ サーベイランスCFは生存率に寄与する可能性がある

CDに合併した小腸、大腸癌

- ① CDの罹病期間が長い症例が多かった
- ② 直腸、肛門管癌が多くを占めた
- ③ 痔瘻癌の発生に留意する
- ④ 病期が早期の例は長期生存が得られたことから、サーベイランスプログラムの設定が必要

【質疑応答】

・母集団はどうなっているのか(班長)

⇒文献検索で発表された先生方をお願いしたので母数はわからない。

・CDで予後が悪い印象があったが、3bで急に落ちる。かなり進行して発見されている。(渡邊先生)

・痔瘻癌のサーベイランスは何ですればよいのか(伊藤先生)

⇒早期発見が難しい。痔瘻癌を念頭に狭窄例は年に1回は生検を行う。標準化を希望する。

- 潰瘍性大腸炎関連腫瘍の拡大内視鏡検査 —NPUC及びNon-NPUCの所見へのとりくみ—
○工藤進英、大塚和朗、樫田博史、水野研一、伊藤 修、浜谷茂治、児玉健太
(昭和大学横浜市北部病院消化器センター)

【背景】

colitic cancerの早期診断のため長期経過例に対し、大腸癌のstep biopsyが行われてきたが、発見率は高くない。

⇒Pit pattern診断の有効性も報告されており、症例の集積とそれらのPit patternの詳細な検討を行い、Pit pattern診断を用いたtarget biopsyによる効率のよいサーベイランスの可能性を検討した。

【観察方法】

- 拡大観察しpitの十分な観察を行う
indigo carmineのみならず、crystal violetが必要
- dysplasiaの可能性があれば、p 53免疫染色を施行する

【検討】

IV型が多い。NPUC：領域性を持つ Non-NPUC：領域性が不明瞭

【今後】

拡大観察によるPit pattern診断を用いたサーベイランス法の有効性を検討するためprospective studyを行いたいと考えている。

<コーヒーブレイク>

(11) 新しい診断デバイス利用による診療の工夫 (飯田三雄) (14:55~15:15)

総括 飯田三雄 九州大学大学院病態機能内科学

※発表演題のPET/DBE以外にCEやMBI, AFIなどの検討も必要か。

■クローン病に対するPET検査の有用性の検討

○池内浩基¹、中埜廣樹¹、内野 基¹、中村光宏¹、松岡宏樹¹、富田尚裕¹、福田能啓²、松本譽之³
(兵庫医科大学外科学講座¹、兵庫医科大学臨床栄養部²、兵庫医科大学下部消化内科³)

【サーベイランスにおけるCDの問題点】

- 狭窄病変多発
 - 疼痛を伴う直腸肛門病変が多い
 - 小腸病変が多く存在する
- ⇒UCのサーベイランスに威力を発揮した内視鏡検査が十分に活用できない
⇒早期発見が難しい

【目的】 PETはCDのサーベイランスプログラムに組み込むことは可能か

PETは炎症性腸疾患の病変の局在と活動性を評価する診断方法として役立ち、Noninvasiveで特に小児に有効である

【検討】

偽陰性が問題となる 40%~60%の発見率

痔瘻癌→MR

空置直腸からの発癌→特定できない。

直腸腔瘻孔、狭窄→陽性に出してしまう。診断率に問題。

※低侵襲、部位同定には役立つが、診断率に問題があり適さない。

【結語】

- ①直腸肛門病変を有するCDに対するPET検査は低浸襲性で瘻孔の走行、1次口の部位の同定に役立つ。
- ②診断の精度に問題があり、コストも考慮するとサーベイランスプログラムにPET検査を導入することは、有用でないものと思われた。

【質疑応答】

- ・ 空置していると炎症反応がなくてもPETで陽性になることが問題。偽陰性、偽陽性が多くなる。
- ・ PETの利点として全周性に3Dで画像が出るので走行状態がよく分かり、1次口の場所や瘻孔がいくつあるかもわかり、手術に役立つ可能性がある。
- ・ MRでも立体画像が可能であり、医療費的にもよいのでは。

■クローン病の小腸狭窄に対するダブルバルーン内視鏡下バルーン拡張術の有用性

安藤貴文、○大宮直木、後藤秀実 (名古屋大学大学院消化器内科学)

【背景】 消化管狭窄に対するバルーン拡張術の有用性の報告あり

【目的】 クローン病の深部小腸狭窄に対するDBE下バルーン拡張術の有用性を検討
クローン病の小腸狭窄に対するバルーン拡張術の適応

- ① 瘻孔を合併していないこと
- ② 活動性潰瘍を合併していないこと
- ③ 内視鏡が狭窄まで到達し、バルーンカテーテルが狭窄部を通過すること
- ④ 患者本人からインフォームドコンセントが得られていること

【対象と方法】

2003年6月~2007年5月までに小腸イレウスを発症し、DBE下バルーン拡張術を施行したCD16例

【結語】

DBE下バルーン拡張術は深部小腸狭窄に対して外科手術前に選択しうる比較的 안전한治療法と考えられた。

【質疑応答】

- ・ バルーン拡張する場合に圧と時間が問題となるが、どのくらいの圧をかけていますか。
(時間は2分間でコンセンサスあると思うが) (押谷先生)
- ⇒圧というよりバルーン径で決定している。

- ・16例は手技的に成功されているか？小腸用のカテーテルの必要性は？
⇒バルーン拡張が16例、その内1例だけ2回目の狭窄の際に到達できずオペになった。

(12) 外科的治療法の工夫 (佐々木巖) (15:15～15:50)

総括 佐々木巖 東北大学大学院生体調節外科分野

■今後の外科プロジェクト研究について

○佐々木巖¹、福島浩平¹、小川 仁¹、長尾宗紀¹、神山篤史¹、林 啓一¹、三浦 康¹、
小山 淳¹、舟山裕士²、高橋賢一² (東北大学大学院胃腸外科¹、東北労災病院外科²)

【プロジェクト計画案】

- ① CDパウチャイティスの管理と予防
 - ・パウチャイティスにおける診断と重症度判定基準について検討
 - ・診断基準を確立し、治療指針の作成に向けてのプロジェクトを立案する
 - ・治療指針を作成する
- ② CDに対する全国レベルの外科治療成績調査とともに新しい術式の評価と開発に関する研究
 - ・CDに対する術式の現況調査
 - 各術式の問題点を明らかにする
 - 全国レベルで我が国の外科治療成績を明らかにする
 - ・CDに対する外科治療成績に対する多施設共同研究 レトロスペクティブな術式の評価
 - ・プロスペクティブな術式の評価と新しい術式の開発これからの課題 研究計画作成から目標達成へ
 - ◇狭窄形成術の成績を検証
 - ◇各要因毎の詳細な分析を行う
 - ◇再発率、再発様式の検討
 - ◇適応病変の検討
 - ◇CD術式の標準化
 - ◇CD外科治療指針の策定
 - ◇新しい術式の工夫(吻合など)
 - ◇多施設共同プロスペクティブスタディへ
- ③ 腹腔鏡手術の調査
1998年～2002年の5年間 28施設 UC929例中177例(19.1%) CD1364例中170例(12.6%)
腹腔鏡手術の今後の課題
1. 課題の抽出 2. 基準の策定 3. 外科治療指針の策定
- ④ CD肛門病変の診断・治療
1. アトラス作成 [日比班] 2. 実態調査 [渡辺班] 3. 治療指針(案)作成 [渡辺班]
- ⑤ CD術後再発に対するIFX効果の検証
- ⑥ 一時的回腸瘻造設回避への工夫(案)

■クローン病周術期の感染症 (協力←不要では?)

○岩谷 昭、飯合恒夫、松澤岳晃、高橋 聡、寺島哲郎、川原聖佳子、丸山 聡、谷 達夫、
畠山勝義 (新潟大学消化器一般外科)

【目的】

CD手術では術後栄養障害やステロイド治療などにより周術期感染症例発生率が高いことが予想される。当院におけるCD手術症例の周術期感染症、特にsurgical site infection (SSI) について検討。

【対象】

1998年から2006年 CD手術症例 44例

【結果】

SSI発生率47.7% (21例/44例) MRSA腸炎1例 カテーテル感染5例

【まとめ】

SSI発生率47%と高率であった。SSI群は術中出血量、汚染手術例が有意に多く、入院期間が有意に延長。今後SSIを減少させる術前、術後管理、手術手技について検討が必要。

【質疑応答】

- ・欧米の報告ではSHとアルブミン値は穿孔型が高いと言われている。病型での検討はどうか。(二見先生)
⇒汚染手術(穿孔、膿瘍)で高かったのが、相関すると思われる。

■潰瘍性大腸炎患者の周術期における免疫学的問題点と術直後白血球除去療法による外科的感染症予防効果の分子生物学的背景

楠 正人、三木誓雄、○荒木俊光、吉山繁幸、大北喜基、井上幹大、大竹耕平
(三重大学大学院医学系研究科生命医科学専攻病態修復医学講座消化管小児外科学教室)

【背景】

UCに対する大腸全摘、回腸囊肛門吻合術は標準術式として確固たる地位を確立したが、高率にSSIなどの術後合併症を来し、pouch failureを惹起することが最大の問題である。

【目的】

- 手術浸襲下におけるUC患者好中球機能特異性をさらに明らかにする。
- 手術浸襲下、血球成分除去療法の有用性を分子生物学的に検討する。

【対象】

- 術前、術後のUC患者(n32) 内術後LCAP施行UC 17例
- 術前、術後の大腸癌患者(n10)
- 健常人(n30)

【方法】

末梢血を採取し好中球をstandard stem sep protocolにて単離

【結論】

UC手術後のLCAPにより①活性化された好中球を除去②好中球を正常なapoptotic cell deathに誘導
⇒術後局所での好中球の炎症性mediator放出を抑制が可能となり、SSIが抑制できると推察された

【質疑応答】

- ・コスト的かどうか。(佐々木先生)
⇒SSIが1回起こると約100万円弱かかるので、予防的に意義はある。
- ・適応はどうか。(佐々木先生)
⇒現在適応に向けて検討。保険的には制約がある。

(13)外科的治療の予後 (杉田 昭) (15:50~16:30)

総括 杉田 昭 横浜市立市民病院外科

【進行中スタディ】

- UC手術例の術後QOL
- UC手術例の術後長期経過例の検討 術後5年以上経過例
- CD術式別再発術の検討
- CD術後緩解維持に対する栄養療法の有用性検討
- UC, CDに合併した小腸、大腸癌の特徴と予後

【UCの手術成績のデータ収集】

- ① 死亡率、合併症発生率 ②pouch related complication ③pouchitis ④長期予後(SF36)
- ⑤ 大腸癌手術後経過 ⑥回腸人工肛門症例の予後 ⑦salvage surgeryの適応と予後

【CDの手術成績のデータ収集】

- ① 死亡率、合併症発生率 ②合併症の解析(縫合不全、膿瘍など) ③手術後再発危険因子の解析
- ④ 術後再発予防の検討(栄養療法、免疫調節剤、抗TNF- α 抗体)
- ⑤ 人工肛門造設例、直腸切断術の適応と予後 ⑥小腸、大腸癌の予後
- ⑦長期経過例のQOL評価(妊娠、出産含む) ⑧在宅静脈栄養療法の効果と合併症

【質疑応答】

- ・高齢者UCの手術は若い人と同様に扱ってよいのか、内科/外科での検討が必要(二見先生)
⇒手術適応、手術時期、術式など検討の必要あり

■Crohn病術後経腸栄養療法の再発予防効果の検討-RCTの進行状況

○杉田 昭¹、小金井一隆¹、木村英明² (横浜市立市民病院外科¹、横浜市大市民総合医療センター難病医療センター²)

160例目標、97例リクルート済み、あと63例のリクルートが必要。

引き続き症例の集積にご協力いただきたい。

■(内科および外科症例を含めた)潰瘍性大腸炎重症例の長期予後

佐々木巖¹、○福島浩平¹、小川 仁¹、長尾宗紀¹、神山篤史¹、林 啓一¹、三浦 康¹、小山 淳¹、
舟山裕士²、高橋賢一² (東北大学大学院胃腸外科¹、東北労災病院外科²)

- ・ 重症例の治療選択(患者サイド)
 - 浸襲的な治療はできれば回避したい
 - 治ること、社会復帰することを期待
 - 施設間での治療方針の相違に対する不安
 - 内科治療や外科治療に偏らない情報提供が十分されているか
- ・ 重症例の予後調査→内科/外科治療をまとめた長期遠隔成績
 - 調査項目 入院期間、緩解導入、緩解期間、投与薬剤、投与量、合併症、手術率、術後合併症、QOL
 - 期待される成果 共通の土俵で重症例に対する内科治療、外科治療を評価する試み
 - 重症例全体の治療成績
 - 内科治療、外科治療の問題点
 - 手術適応の適正化
 - 治療指針の評価
 - 内科医、外科医の相互理解
 - タイムスケジュール
 - 協力依頼 今回の班会議
 - 症例数の概数調査
 - 限られた施設での成績
 - 調査用紙の発送、集計
 - 中間報告 来年度第1回総会
 - 論文発表 来年度第2回総会

【質疑応答】

- ・ 長期はどのくらいか？レトロの検討でよいか。(杉田先生)
⇒一般的には5年くらいがよいのではないか。レトロで5～10年遡って検討。エンドポイントを何にするか非常に難しい。

■Crohn病手術例の術後妊娠、出産例の検討 (RCTでなくアンケート調査です)

○杉田 昭¹、小金井一隆¹、木村英明²、佐々木巖³ (横浜市立市民病院外科¹、横浜市大市民総合医療センター難病医療センター²、東北大学生態調節外科³)

【背景】

CD女性症例で開腹術が妊娠・出産に与える影響に関する報告はほとんどない。

【目的】

CD手術例の妊娠・出産の現状を明らかにする

【対象】

CD腸管病変に対する手術例 腸管切除、狭窄形成、人工肛門

【検討項目】

妊娠 ①症例数 ②妊娠経過 ③妊娠の異常の有無とその程度

出産 ①症例数 ②出産方法 ③新生児の状況 ④出産後の異常の有無とその程度

CD女性症例数の把握

① 女性症例数 ②女性手術例数 ③妊娠可能年齢(18歳～45歳)症例数 ④既婚or妊娠可能症例数

⑤希望例数 ⑥挙児希望不妊症例数 ⑦結婚の時期(発症前、発症後、術後)

患者基本データ 氏名、生年月日、発症時期、罹患範囲、肛門病変の有無、腸管手術前の妊娠出産有無
腸管手術歴、腸管切除、狭窄形成術、人工肛門増設、術後合併症、妊娠時の状況、
使用薬剤、妊娠経過、出産、新生児

【調査方法】 アンケート調査(エクセルで作成し記入)

【質疑応答】

- ・ 妊娠可能な女性がどのくらい不安に思っているかなど、患者視点の検討も組み込むとよい(佐々木先生)

■潰瘍性大腸炎に対する手術術式別の長期予後の検討（協力←不要では？）

○ 渡邊聡明（帝京大学医学部外科）

①癌化 →術式別癌化例の解析

残存直腸のサーベイランスが必要。

IACAの残存粘膜、パウチ内の発癌

②機能

長期成績

EORTC-30、QLQ-CR29による評価

【質疑応答】

・送付施設は研究班がメインか？（杉田先生）

⇒研究班と大腸癌研究会の双方。

■潰瘍性大腸炎術後患者における骨粗鬆症の現状調査—第2報—

亀岡信悟¹、○板橋道朗¹、番場嘉子¹、廣澤知一郎¹、小川真平¹、飯塚文瑛²、白鳥敬子²
（東京女子医科大学第二外科¹、同消化器内科²）

【女子医大での検討】

骨塩量測定した56例中、23例（41%）が骨粗鬆症、3例（5.4%）が骨障害

骨粗鬆症23例vs非骨粗鬆症33例での比較⇒性差傾向あり

【アンケート結果報告（9施設）】

骨塩量測定した122例中63例（51.6%）が骨粗鬆症、骨障害19例（15.6%）

【まとめ】

性別、発症時年齢、総ステロイド量は、骨粗鬆症発症の有無の関連を認めなかった。

手術時年齢50歳以上で骨粗鬆症発生の頻度増加が認められた。

【質疑応答】

・手術を施行していない症例の検討が必要。

p-E) 病因解明および治療応用ための基礎研究プロジェクト

(14) 日本人特有の疾患関連遺伝子解析（日比紀文）（16:30～16:45）

総括 日比紀文 慶應義塾大学医学部消化器内科（井上先生・代）

遺伝的影響の関与 CD>UC

欧米で発見された感受性遺伝子（NOD2遺伝子変異）を日本人で検証してきたが、日本人および中国人でも患者は認められなかった。疾患感受性遺伝子の人種差の存在が指摘された。感受性候補遺伝子とIBDの相関でTNFSF15は日本人で初めて報告された。

【疾患関連遺伝子解析研究の課題】

①検体収集（IC, 個人情報） ②研究方法（replication study, TDT, DNA chip） ③研究資金（数千万円～）

【質疑応答】

・新しいものを探す資金が集められればよいが、遺伝子研究はなかなか治療に結びつかないので現実には難しい。

■TNFSF15におけるrisk/non-risk haplotype特異的m-RNA発現量の解析

○角田洋一、木内喜孝、根来健一、遠藤克哉、植木紳夫、高橋成一、下瀬川徹
（東北大学消化器病態学分野）

・TNFSF15は特にCDで強い関連があることが報告されている。

・日本人CDで初めて強い疾患感受性が確認された遺伝子である。

【目的】

TNFSF15の遺伝子多型による転写活性の変化をIn vivo or in vivoに近い状態で検討。

これにより、CDの発症、病態にTNFSF15遺伝子多型が関連していることも機能的な面から確認する。

【対象】

TNFSF15 -360C/T多型をヘテロで所有するボランティア13人

【考察】

PHAでTNFSF15の発現量は増加する。

厚生労働科学研究費補助金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」班
平成19年度 第1回総会議事録

PHAによるT-Cellへの刺激によりリスクアレル由来のmRNAの発現が有意に増加し、アレルの比が逆転する。

以上より、T-Cell由来のTNFSF15の発現量はその遺伝子のアレルによって違いがあることが確認された。

事務局連絡

- ・ 次回開催は1月31日(木)、2月1日(金)⇒2月14日(木)15日(金)に変更

(16:55終了予定)

懇親会 (17:00～)

平成19年7月27日（金）

Ⅲ. 研究報告（続）

昨日参加人数200名ほど。

今日のプログラムは基礎的なものを集めたので参加人数が少ないことが事前から予想された。

演題が多く集まったので時間厳守を。

研究班でディスカッションした話はプレリミナリーなので外ではお話ししないようお願いしたい。

p-E) 病因解明および治療応用ための基礎研究プロジェクト

(15) 免疫異常機構の解析と治療応用（千葉 勉）（9:00～10:00）

総括 千葉 勉 京都大学消化器内科

IBDは多因子疾患。

Final Targetは何か？

どこを抑えるのが重要か？（どの分子、どの細胞、どの免疫反応）

- ・ 疾患関連分子の同定 ゲノムワイドな疾患関連遺伝子の同定
NOD2, IL23R, Prostaglandin EP4受容体, ATG16L(Autophagy関連遺伝子) TNFSF15
- ・ 腸炎発症メカニズム
- ・ 免疫異常の解析

【今後の研究方法】

- ①疾患関連分子の同定とそれをターゲットにした治療法の開発
- ②免疫異常マウスを用いた腸炎発症メカニズムの解明とその治療法の開発
- ③免疫異常の解析（ヒトと動物、in vivo と in vitro）と、その制御法の開発

■炎症性腸疾患におけるTh1/Th17バランスとその制御

○岡本 晋、久松理一、小林 拓、鎌田信彦、新井久美子、長沼 誠、井上 詠、緒方晴彦、岩男 泰、日比紀文（慶應義塾大学医学部消化器内科）

【背景】

CDはTh1 Disease UCはどちらとも言えない

最近、IL12のファミリーであるIL23によって誘導されてIL17というサイトカインを産生する

Th17 の第3のサブセットの存在が分かってきた

動物モデルの検討からRA多発性硬化症IBDなどの慢性炎症性疾患においてIL-12よりむしろIL-23が重要であり、これらの疾患の位置づけがTh1diseaseからTh17diseaseへ変化しつつある。しかしhumanIBDのIL-17/IL-23AXISに関する過去の報告は限られており、今回Th17/Th1バランスの観点からUCとCDを再検討した。

【考察】 新規抗体治療の可能性

抗IL-17抗体

CDにおいてはIL-23が重要であるとする過去の報告に対し、IL-17はむしろUCにおいて強調されていた。（しかしIL-17がIBDにおいてpro-inflammatory or anti-inflammatoryに働くかは確立されていない。）

抗IL-23抗体

Th17はIL-17の他にもTNF α 、IL-6を産生することより、このサブセットを抑制することはCD、UCとも有用である可能性がある。CDにおいてはTh17抑制よりもむしろ他の細胞からTNF γ （TNF- α or IFN- γ どちらかだと思いますが・・・不勉強であつたら済みません）産生を抑制することで抗炎症効果を発揮する可能性もある。

【質疑応答】

- ・ TGF β の発現はUCとCDに差があるか。どの細胞が産生しているか。（吉田）
⇒ヒトではデータなし。

■UCにおける血小板由来TSP-1の機能について

○島谷孝司¹、櫻庭裕丈¹、川口章吾¹、佐藤裕紀¹、山形和史¹、平賀寛人¹、石黒 陽²、棟方昭博¹
(弘前大学医学部消化器血液内科¹、同光学医療診療部²)

【目的】

UCにおけるTSP-1の機能とTGFβシグナル伝達異常について解析し、また血小板由来TSP-1の機能についてステロイド治療抵抗性UCとの関連を検討した。

【対象】

大腸切除標本14例 (UCステロイド治療抵抗例6例、依存例4例、コントロール4例)
末梢血18例 (ステロイド抵抗例5例、ステロイド治療反応例9例、コントロール4例)

【まとめ】

腸管局所においてステロイド抵抗性UCではリン酸化Smad2, 3およびTSP-1の発現は、ステロイド反応性UCと比較し有意に低下しており、ステロイド抵抗性との関連が示唆された。

末梢血血小板において、ステロイド抵抗性UCでは血小板中のTSP-1の発現低下を認めた。

腸管粘膜または末梢血においてTSP-1添加培養によりTNF産生量は減少し、またTGFβ/Smad系のシグナル伝達の回復を認めた。

Jurkat細胞においてステロイド抵抗性UCの血小板を添加培養によりTGFβ/Smad系のシグナル伝達の抑制を認めた。

【結語】

TSP-1はUCの炎症反応に関して促進的作用を有し、またTSP-1の発現低下はステロイド治療抵抗性UCと関連し炎症の持続する病態を形成している可能性が示唆された。

【質疑応答】

- ・ TSP-1は抗炎症効果があるとかTNF-α発現を抑えることは分かっているのか。
⇒抗炎症効果はあるが、TNF-αに関しては分かっていない。
- ・ L-CAPでは血小板を除去するが、LCAP前後で新しく出てきた血小板が機能回復しているというようなデータがあるか。
⇒今後の検討。

■食細胞の貪食を制御するMilk fat globule-E8蛋白の新規機能の解析と炎症性腸疾患治療への応用

○ 石原俊治、Aziz Monowar、三島義之、大嶋直樹、木下芳一 (島根大学医学部消化器内科)

生体内における有害物質の処理にEAT-Meシグナルが関与している。

MFG-E8→アポトーシスの誘導

NF-κBを抑制することが分かった。

UC患者の大腸粘膜におけるMFG-E8の発現がActive粘膜で上がっている。

【質疑応答】

- ・ NFκBを抑える機序は？
⇒まだ詳細不明。インテグリンに依存しているかどうかわからない。
- ・ MFG-E8はムチン系のものか？糖鎖の種類は分かっているのか？
⇒分かっていない。
- ・ Phagocyteする細胞があった場合となかった場合ではどうか？
⇒現在ノックアウトマウスを使って検討中。

- レモングラスのレチノイン酸代謝を介した小腸リンパ球のマイグレーション効果の抑制
○渡辺知佳子、穂苅量太、三浦総一郎（防衛医科大学校第二内科）

【背景】

レチノイン酸は $\alpha 4 \beta 7$ インテグリンやCCR9の発現を誘導または促進することにより、小腸の組織にT細胞を配備するのに大切な役割を担っていることが分かってきた。消化管の免疫機構はリンパ球の腸粘膜へのマイグレーションに依存している。ビタミンA代謝物レチノイン酸は、リンパ球上の接着分子の発現を調節しリンパ球の腸粘膜へのマイグレーションに関与していることが知られてきた。ハーブとして用いられるレモングラスはこのレチノイン酸への代謝変換酵素を阻害するシトラールを多く含むとされる。

【目的】

このレモングラスにより腸粘膜へのリンパ球マイグレーション機構が抑制されるのではないかという仮説を立て、生体観察を行った。

【方法】

1. AKR-Jマウスにレモングラスを2週間飲用させ、脾臓や腸間膜リンパ節よりリンパ球を分離した。
2. リンパ球表面の $\beta 7$ インテグリンの発現について、PACSにより比較した。
3. 蛍光染色にて標識して標識リンパ球を経静脈的に投与し小腸粘膜へのリンパ球マイグレーションを生体蛍光顕微鏡下に観察した。
4. 自然発症回腸炎モデルとしてSAMP1/YItを用い、離乳後よりレモングラスを飲用させ肉眼的さらに組織学的にも比較した。

【まとめ】

1. レモングラスの飲用により自然発症腸炎モデルSAMP1/YItおよびそのコントロール系統AKR-Jにおいてリンパ球表面の接着分子 $\beta 7$ -インテグリンの発現抑制がみられた。
2. レモングラスの飲用により自然発症回腸炎モデルSAMP1/YItにおいて亢進した腸粘膜へのリンパ球マイグレーションが抑制される傾向がみられた。
3. レモングラスの飲用により回腸炎モデルSAMP1/YItの腸炎の改善がみられた。

以上よりレチノイン酸代謝を阻害するレモングラスがリンパ球表面の接着分子受容体の発現調節を介して腸粘膜へのアベレントマイグレーションを修飾した可能性が示唆された。

【質疑応答】

- ・代謝酵素はパイエル板だけにあるのか？
⇒パイエル板だけに限ったものではない。
- ・飲用量は生理的な量か。コントロールが置きにくいと思うが？
⇒ネズミが飲みたいだけの量。コントロールは水を飲ませている。
- ・衛生仮説と関係あるか？昔、日本人はレモングラスを含む食べ物を多く食していたか？
⇒ハーブには多く含まれている。
- ・レチノイン酸が抑えられているというエビデンスはあるか？
⇒レチノイン酸の測定がHPLCを用いても活性が変化するので難しい。

■炎症性腸疾患の腸管粘膜におけるグレリンおよびグレリンレセプターの発現についての検討

○細見周平、押谷伸英、山上博一、渡辺憲治、荒川哲男
(大阪市立大学大学院医学研究科消化器器管制御内科学)

【背景】

グレリンは主に胃から発現され下垂体視床下部に作用し成長ホルモン産生や摂食に関する内因性のペプチドとして報告されているが、近年抗炎症作用と免疫系の作用というの注目されている。

【目的】

1. 炎症性腸疾患の炎症局所におけるグレリンレセプターの発現を比較検討する。
2. 健常人、クローン病患者の末梢血におけるグレリンレセプターの発現を比較検討する。
3. グレリンの免疫細胞への作用を検討する。

【結語】

1. IBDの炎症局所においてグレリンの発現の増加を認めた。これらを発現する細胞は炎症局所に浸潤したT細胞、マクロファージであった。
2. CD炎症部においてはグレリンレセプター発現の増加を認めた。これらの発現は炎症局所に浸潤したT細胞、マクロファージであった。またCDでは末梢血T細胞のグレリンレセプターの発現も上昇を認めた。
3. 末梢血T細胞へのグレリン刺激培養からグレリンはT細胞に対してTh1サイトカイン産生を抑制し、Th2サイトカイン産生を誘導した。
→しかしCDにおいてはそのTh2誘導への反応性の低下が認められ、CDの免疫異常のひとつである可能性が示唆された。

【質疑応答】

- ・胃における濃度と比べてどうか？
⇒文献的には胃で5～6割、小腸で2～3割、その他大腸など。
- ・胃の場合は上皮細胞がメイン。腸の場合は今回測定に用いている免疫細胞であるがどうか？
⇒上皮細胞よりは浸潤している細胞で免疫染色では認められた。
- ・脂肪細胞との関係は？
⇒今回は検討していない。

■炎症性腸疾患患者における酸化ストレス修飾蛋白質の同定

○高木智久¹、内藤裕二^{1,2}、岡田ひとみ²、抜木弥生²、平田育大¹、尾松達司¹、吉川敏一¹
(京都府立医科大学免疫内科¹、同生体機能分析医学講座²)

- ・プロテオニクスによる潰瘍性大腸炎発現タンパク質の解析で見ると、Yellowは変動なし、Greenは正常組織で発現量増加、Redは潰瘍性大腸炎組織で発現量が増加する。
- ・酸化ストレスが様々な病態に関与していることを報告してきたが、炎症に着目し検討を加えた。酸化ストレスはこれまで活性酸素、活性窒素というものが標的分子(タンパク質、アミノ酸、脂質、核酸)として変性、失活、脂質過酸化、DNA損傷を起こし、最終的には細胞障害、変異タンパク質の蓄積、DNA変異が引き起こされると言われてきている。
- ・近年では酸化ストレスの異なる機能がわかってきた。センサー分子(タンパク質、脂質、核酸、ヘム)に対して配位結合、分子構造変換、化学修飾(酸化、ニトロ化、ニトロ化)などの修飾を行い、第二シグナル(リン酸化、脱リン酸化、転写、翻訳、制御、細胞内プロテアーゼ活性制御)の伝達に寄与していることがわかってきた。
- ・酸化ストレスのターゲットとしてシステインやチロシンが多いがスーパーオキシドが塩酸を作成したり、HNE(アルデヒド)がタンパク質の修飾を起こしたりする。
- ・F型胃粘膜とニトロ化タンパクについて検討した結果、アポトーシスに関連するタンパクがNO修飾を受けることがわかった。
- ・一酸化窒素、過酸化窒素による様々な酸化修飾が起こる⇒ニトロチロシン、p53不活性化

- ・ UCにおけるニトロ化タンパクの検出について、アルデヒドではUCで修飾を受けていることが伺え、何か病態に関与していることが考えられる。
- ・ 今後の展望
活動期UC粘膜における酸化的翻訳後修飾タンパクの検出を行う
⇒システイン酸化、グルタチオン化、過酸化修飾、糖化修飾、ニトロ化

【質疑応答】

- ・ それぞれについてプロテオミクスを使って同定する方法ができていますか？
⇒その方法論ができあがったので、このような解析ができあがるようになりました。
- ・ どのくらいの数を見えていますか。
⇒胃の場合で見ると明らかにNO修飾を受けているのは4つのタンパクがあり、その内の1つがp53である。

■IgGの糖鎖構造解析による炎症性腸疾患の新たな鑑別法

○飯島英樹、新崎信一郎、中島佐知子、柄川悟志、辻井正彦、辻 晋吾、林 紀夫
(大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学)

【背景】

1. ヒト免疫グロブリンIgGのFc (Fcでは) 部分に一对の糖鎖が付着しており、16種類の糖鎖パターンが存在することが明らかになっている。
2. 関節リウマチではIgG付着糖鎖のうちガラクトースを欠損したガラクトース欠損IgGが高率に存在することが知られている。
3. 慢性関節リウマチではガラクトース欠損IgGに反応する抗ガラクトース欠損IgG抗体が高率に陽性となり、関節リウマチの早期診断マーカーとして保険収載されている。
4. 炎症性腸疾患におけるCARFの意義およびIgG糖鎖構造の詳細な検討はない。

【目的】

炎症性腸疾患診断における抗ガラクトース欠損IgG抗体 (CARF) 陽性率およびIgG糖鎖構造解析の有用性を明らかにすること。

【結語】

1. 炎症性腸疾患患者の血清IgGにおいて、フコシル化糖鎖のガラクトースが高率に欠損しており、IBDの新たな疾患マーカーとなることが示唆された。
2. IgGにおけるガラクトース欠損の機序の解明およびガラクトース欠損IgGによる免疫応答異常の誘導の有無について検討を続ける必要がある。

【質疑応答】

- ・ なぜ欠損しているのが多い？
⇒現在検討中。B細胞と形質細胞を分離しガラクトシルトランスフェラーゼ (←不要では) とガラクトシダーゼ
- ・ 活性をみている。ガラクトシダーゼは変化なく、ガラクトシルトランスフェラーゼはクローン病はUCより低い、クローン病と健常人ではあまり差がない。

■腸管炎症におけるFc受容体の役割

○吉田 優、増田充弘、高川哲也、東 健 (神戸大学医学部消化器内科)

- ・ IgGのFG (Fcでは) 受容体と腸管炎症について
免疫グロブリンには5つのサブクラスがあり、そのメジャーなものでIgG, IgA, IgMの3つがある。その中でIgGは半減期が長く、母から子へトランスポートされる。
- ・ ヒトの分泌液中の最もドミナントなものはIgAだが、IgGも比較的多量のものが分泌されている。メカニズムと役割はわかっていない。

- ・母から子へトランスポートされるIgGの特異的なレセプターとしてNeonotal (Neonatalでは) Fc receptor for IgG (FcRn)が同定された。
これはclass I related moleculeと $\beta 2m$ と介合している。
最も大きな特徴としてIgGとpH6でくっついて7.4で外す。主に細胞内のエンドゾームで働くレセプターである。
このIgGの機能として知られているものは以下の2つである。①IgGをカタゴリズムから守る (IgGの半減期が長い) ②IgGは双方向性にIgGをトランスポートする (母から子どもにイムノグロブリンを移送するのに役立つ)
- ・母から胎児へのIgG輸はげっ歯類では母乳と小腸上皮細部で、霊長類では胎盤を主に通す。
- ・分泌液中に大量のIgGが存在するが、その分泌機序と役割は細胞内で二両体のIgAはプリメリックイムノグロブリンレセプターとベイサル側でくっつき輸送され、最終的に酵素によってポリメリックイムノグロブリンレセプターの一部が切られ、分泌顆粒として分泌される。
- ・IgAの輸送は単方向性で1回限りである。しかしFcRnを介したIgGの双方向性の場合、IgGは何の修飾も与えない。
- ・今回このFcRn双方向性の移行と病原体大腸菌に対して感染を生じたらどうか？
IgGを輸送することのできないFcRnのノックアウトマウスでは腸管に強い炎症をきたす。
25%のマウスは死亡し、ノックアウトマウスでは便中に沢山の菌量が目立ち、粘膜下に存在する。
また、組織学的にも強い炎症を示す。
- ・IgGが管腔内で分泌されイムノコンプレックスを生成する。
生成されたイムノコンプレックスは取り込まれ、粘膜下の樹状細胞へ取り込まれる。
そしてナイーブなT細胞がTh1やTh2に分化し、進入したバクテリア等を殺す。抗原特異的なIgGを産生し生体防衛に役立っている。

■加齢促進をアイデアとする炎症性腸疾患治療の試み

○戸塚輝治、金井隆典、根本泰宏、渡辺 守 (東京医科歯科大学消化器病態学)

【プロジェクトの仮説】

潰瘍性大腸炎手術症例は発症後数年に集中。潰瘍性大腸炎長期経過例での活動性の減弱
⇒腸炎惹起性免疫記憶細胞の老化？老化した細胞とは？

【プロジェクト課題】

1. 腸炎惹起性CD4記憶細胞の加齢/寿命
2. 加齢による腸炎惹起性から腸炎抑制性へのコンバージョンの追及

【結果と結語】

腸炎惹起性CD4+記憶細胞は細胞分裂を繰り返すことにより加齢が促進され、サイトカイン産生を失い、腸炎惹起性が減弱する。

老化加齢細胞はいかなる機能を有するのか？

【質疑応答】

- ・移入リンパ球の%は同じか？
⇒T細胞レセプターのV β 鎖の違いは調べたが、一世代・三世代・六世代・八世代で大きな差はない。
- ・年寄りのマウスの若い細胞のスプリーンを同じ第一世代で移入した場合に差はあるのか？
⇒CD4+CD25+のところ、CD4+CD25-で年齢を重ねて年をとったマウスのT細胞にはFOXP3+の割合が増えてくるといわれており、モデルとして使用するスキットマウスも6~10週で入れるマウスも6~10週であり、一番初めに老齢マウスを使用してそれを繰り返したということはしていない。

(16) 組織再生修復の解析と治療応用 (今井浩三) (10:00~10:30)

総括 今井浩三 札幌医科大学

【これまでの成果】

1. 腸上皮分化異常の制御 γ -secretase inhibition
2. 骨髄由来細胞の役割 Increase of bone marrow-derived secretory lineage epithelial cells MSC
3. 標的分子の探索 HGF

【これからの展望】

1. 障害腸管局所の再生機構
 - ・腸管上皮幹細胞のシグナル伝達
 - ・間質細胞とのクロストーク
 - ・微小環境（腸内細菌叢・血管新生等）
2. 腸管外細胞による腸管制御機構
 - ・骨髄の役割
 - ・Enteric nervous system (ENS) とCNSの役割⇒障害腸管の再生・修復のblue printを解明し、治療応用を目指した新規標的を探索したい

■ラット実験腸炎において骨髄間葉系幹細胞は腸上皮幹細胞に取って代わる

○田中浩紀¹、田中道寛¹、中垣 卓¹、後藤 啓¹、山本博幸¹、篠村恭久¹、今井浩三²
(札幌医科大学第一内科¹、札幌医科大学²)

ブスルファン20mg 誘導骨髄不全 MSC→腸上皮細胞

【目的】

ブスルファン誘導骨髄不全に誘発した1%DSS腸炎モデルラットに対するMSC治療において、ドナー由来MSCのレシピエント大腸組織における分布の経時的変化を観察する。

ドナー由来MSCが腸上皮にengraftされる機序を検討する。

【方法】

メスのeGFP-labeled MSCをオスのラットの投与するgender-mismatchの移植実験を行った。MSC治療後day3, 7, 28においてレシピエント大腸組織に局在するeGFP陽性細胞を観察した。

【結論】

実験腸炎モデルにおいて、MSCが腸上皮細胞に細胞融合し、腸上皮細胞に分化する可能性を示した。

実験腸炎モデルに対するMSC治療のさらなる検討は、腸管修復過程における骨髄の役割の解明へ寄与するものと考えられた。

【質疑応答】

- ・半年後にstemが残っているのか？半年後にDSSをもう一度やった場合にその28日後に新しいGFPがネガティブになるのか？

⇒経時的にみてstemと証明する上で、クリプトがモノクローナルにEGFP細胞で占められることが証明になると考えるが、3ヶ月、6ヶ月、12ヶ月というところで検討する予定。同じようにブスルファンをDSS腸炎で検討する予定。このシステムで発癌のstemを証明できないか検討予定。

■消化管における膜型増殖因子 (EGF family) の作用機構

○城 卓志¹、佐々木誠人¹、片岡洋望¹、小笠原尚高¹、東山繁樹² (名古屋市立大学大学院医学研究科消化器・代謝内科学¹、愛媛大学大学院医学系研究科生化学分子遺伝学分野²)

- ・IL-8はIL-8レセプターを介し、さらにADAMを介してEGFシグナル伝達する
- ・消化管でも部位によりプロファイルが違う。
- ・すべてがHB-EGFのCTFの標的ではない。→標的となるrepressorの絞込み

【現状と今後】

1. 消化管でも部位によりプロファイルが違う
2. 80-90%はファンクションがわからない
3. 分かっているものには発癌や分化に重要な因子が多い
4. すべてがHB-EGFのCTFの標的ではない

大腸に重要なrepressorは何か？分化、増殖、発癌における意義

クローニング、発現ペクター、siRNA、抗体の調整 CTFの標的となるrepressor絞込み

【質疑応答】

- ・ADAM10の阻害剤はそこだけ落とすのは知られているのか？
- ⇒特異的なものは発見されていない

■炎症性腸疾患における上皮再生機構の解析

○岡本隆一、吉岡篤史、新垣美都代、井上和成、村山巖一、吉岡早苗、秋山純子、土屋輝一郎、中村哲也、金井隆典、渡辺 守（東京医科歯科大学消化器病態学）

パネート細胞は通常大腸で見られないが、UC病変部では杯細胞が減少しパネート細胞が見られる。

Notchシグナルはヒト腸管上皮で活性化されている。

活性型Notch→杯細胞分化抑制・パネート特異的遺伝子発現促進。

【質疑応答】

活動期の粘膜と再生上皮が出てくるときの粘膜では差があるのか？

⇒比較はしていない。今後検討する必要あり。

(17) 宿主-微生物相互作用解析と治療応用（藤山佳秀）（10:30～11:00）

総括 藤山佳秀 滋賀医科大学・消化器内科

多施設のIBD発症に特異的な菌叢プロファイル

日本特有の腸内細菌調節薬の検討→アンケート調査

■難治性炎症性腸疾患におけるCMV感染症の関与

○ 仲瀬裕志、吉野琢弥、西尾彰功、千葉 勉（京都大学消化器内科）

CMV感染の診断法

Real-time PCR法（炎症部位と非炎症部位の2点から組織採取）

抗原が低ければ抗ウイルス剤は必要ない？

抗ウイルス剤ではUCの炎症自体は治癒しない。

CMVは炎症部位において再活性化

【背景】

大腸粘膜生検組織（非炎症部位と炎症部位からの2点生検法）を用いたPCR法に注目し、その有用性について検討してきた。

・UCとCMV

⇒抗ウイルス剤で治療が必要

⇒CMVは血中で容易に再活性化している

CMV抗原が低ければ抗ウイルス剤不要

CMVの増殖部位

CMVは炎症部位において再活性化する可能性が高いと推察される

【重要なポイント】

1. 顆粒球およびマクロファージはCMVのリザーバーとして働く

2. 粘膜局所への顆粒球および単球の遊走を阻止することはCMVの炎症局所での再活性化を防ぐのに役立つ

3. リンパ球は感染細胞を除去するのに必要

⇒局所粘膜での再活性化は免疫抑制に強い関係がある

【今後の課題】

1. UC患者におけるCMV再活性化の機序 CMV感染が問題となるUC患者の見極めが可能か？ガンシクロビルが必要かどうか？

2. 他の炎症性腸疾患のCMVの関与？ クローン病はどうか？ベーチェット病はどうか？

PCR法をはじめとした各診断のmodalityを用いて、クローン病をはじめとした他の炎症性疾患における消化管局所粘膜におけるCMV再活性化の病態への関与を検討する。

【質疑応答】

・単球・顆粒球の遊走が起こったときに局所で起き易いとすれば、そこを抑えることを考えているのか？治療として局所を抑える治療をするべきと考えているのか？

⇒治療として、遊走を抑えるのであればCAP療法は一つの選択肢である。局所粘膜での炎症を抑えるのであれば、ステロイド以外の何かで抑えるものがあれば、治療法になる（例：免疫抑制剤、TNF- α 抗体製剤、INF- γ ）。

・CMVはDNAにインテグレートされるのか？

⇒基本的にはされていない

・局所でCMVが増えているという証拠はあるのか？

⇒PCR法なので直接増えているという証拠はない。増えて好中球やマクロファージが出て行って腸管粘膜局所で悪さをしているということは言える。

- ・臨床的トライアルを検討されていると思うが、具体的にはどういう方向性か？PCRが陽性であった場合に？
⇒ステロイドは避けたい。ベースはGCAPで、ガンシクロビルの投与なしでいけるかどうかを今後検討する。

■ヒトPaneth細胞ディフェンシンは抗菌活性をもつプロペプチドとして分泌され、活性化された後に interleukin-8分泌誘導能を獲得する

- 田辺裕貴²、石川千里¹、前本篤男²、田辺裕貴²、稲場勇平¹、金野陽高¹、伊藤貴博¹、藤谷幹浩¹、
蘆田知史¹、高後 裕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¹、旭川医科大学消化管再生修復医学講座²)
自然免疫担当細胞として腸管ではPaneth細胞が有名であるが、バクテリア等に対する病変に対して分泌顆粒を放出し免疫担当に応じている。
その顆粒に含まれる主要なものとしてディフェンシンがありプロディフェンシンとして産生され、それがマチュアなディフェンシンになる。その活性化がマウスでは重要となる。
ヒトでは抗体染色でディフェンシンはPaneth細胞に発現。腸管粘膜を用いて生成した場合、プロフォームとして分泌が認められ、マウスと異なり抗菌活性を有している。
プロディフェンシンとプロHD-5とHD-5に違いがあるかをサイトカインの分泌能で検討した結果、IL-8がプロHD-5では活性化されないのに対してHD-5マチュアフォームでは活性化される。
HD-5、プロHD-5への治療への応用をDSS腸炎モデルで検討したところ、HD-5を2回腹腔内投与したところ、HD-5は特に有意な差を認めなかったが、プロHD-5でわずかに改善が認められた。

【質疑応答】

- ・プロ体の産生シグナルをどのようにレギュレートするのか？(藤山先生)
⇒実際はまだ詳しくわかっていないが、基本的にはPaneth細胞ではconstitutiveに発現している。
Stimulationもわずかな報告はあるが、一部にはNF κ BやMAPカインシグナルでインデュースされるという報告がある。

■大腸全摘術後の腸内細菌叢の経時的変動

- 神山篤史¹、佐々木巖¹、福島浩平¹、小川 仁¹、長尾宗紀¹、林 啓一¹、三浦 康¹、小山 淳¹、
舟山裕士²、高橋賢一² (東北大学大学院胃腸外科¹、東北労災病院外科²)

【目的/方法】

回腸囊炎の発症と腸内細菌には関連性があると推察されるが、関連菌種の同定は未だされていない。一方でUCにおける大腸全摘術後の大腸囊炎に腸内細菌叢の経時変化の詳細は不明であり、その変動を調べることで病態を知る鍵となる可能性がある。

本研究では、腸内細菌叢の経時変動を糞便を用いて調べることとし、大腸全摘術後に経時的に採取したUC患者34人の回腸瘻便、pouch便および健常成人31人の大腸便からDNAを採取し、T-RFLP法を用いて解析を行った。

【まとめ】

- ①回腸囊内の腸内細菌叢は経時的変化の過程においては個人間の差よりも時期による差の方が大きかった。
- ②回腸囊内は細菌の多様性においては大腸には及ばないものの、経時的変化に従って大腸に近い腸内細菌叢を形成していくことが推測された。

【質疑応答】

- ・ pouchitisに対する検討はどうか？(藤山先生)
⇒抗生物質を使用していない検体の採取がほとんどできていないので検討できていない。
できれば回腸囊炎の治療前の検体をいただきたい。
- ・大腸上皮過性が起こって細菌叢が変化するのか、細菌叢が変わって大腸上皮過性が起こるのか？
⇒今後の課題である。

(18)炎症による発癌メカニズム解析 (味岡洋一) (11:00~11:45)

総括 味岡洋一 新潟大学大学院医歯学総合研究科、分子・診断病理学分野

炎症性粘膜に異型化生が起きる→p53遺伝子変異
どの段階での異常を捉えていくかを明確にする。

発癌のどの段階でのメカニズムの研究か
普遍的な多数例のデータ集積
材料の共有

DNAマイクロアレイを用いたcolitic cancer/dysplasia遺伝子異常の網羅的解析

- ①多施設共同研究
- ②遺伝子解析責任者: 帝京大学 渡辺聡明
- ③病理探索責任者: 新潟大学 味岡洋一

■炎症発癌の機序解明と癌早期発見のための包括的(分子生物学的および病理学的形態学的)検討

○味岡洋一¹、○渡辺聡明²(共同発表形式)

(新潟大学大学院医歯学総合研究科分子診断病理学分野¹、帝京大学医学部消化器外科²)

癌合併例、癌非合併例の非腫瘍性粘膜を採取し検討

190遺伝子についてLDA(RT-PCR)で癌合併症例の予測を検討

【まとめ】

- ・UCカード(A, B)による測定によりGene Chip解析で得られた癌化予防遺伝子の検証ができた。
- ・Gene Chip解析とならなかった遺伝子についても新たな癌化予防遺伝子として抽出できた。
- ・今後は潰瘍性大腸炎の癌化におけるこれらの遺伝子の意義についての検討が必要。

【質疑応答】

- ・predictionが外れた場合はどうなるか?いわゆる偽陽性では?
⇒まだまだ症例数が少なく、リーブアウトの予測なので別のバリデーションが必要。
偽陽性はサーベイランスを積極的にやればよいが、偽陰性が問題となる。

■炎症と発がんにおける骨髄の役割

○有村佳昭¹、田中道寛¹、中垣 卓¹、後藤 啓¹、山本博幸¹、篠村恭久¹、今井浩三²
(札幌医科大学第一内科¹、札幌医科大学²)

【目的】

colitis associated cancerにおける骨髄(特にMSC)の役割を明らかにする。

【仮説】

- ①発癌物質(AOM, DMH, ENU)の標的細胞をMSCはレスキューし発癌を予防できる
- ②Cell fusionを起こした幹細胞は遺伝的に不安定であり、発癌しやすい⇒cancer stem cells?

【方法】

発癌物質(AOM, DMH, ENU)投与後eGFP labeled MSCを移植する。

【結果】

AOM, DMH, ENU いずれもレスキューされている。
MSCはケモプロベンションとして使える可能性がある。

【今後の予定】

現システムを継続して5ヶ月で100%大腸に腫瘍ができる系であり、予防できるかということと共にどのような腫瘍ができるのか確認したい。

【質疑応答】

- ・腸管に入った細胞が分裂していくという証拠はあるのか。
⇒100%の証拠はないがそれを示すデータはあり、単回投与のMSCにより1ヶ月程度の経過でクリプトの中で陽性細胞が増えているので、恐らく機能している。
- ・MSCは骨髄にエンングラフトしてるのか。
⇒詳細はわからないが、データの的にはそれほどエンングラフトしていないと考える。

■炎症性腸疾患病変粘膜におけるアンフィレグリン、エピレグリン発現: 発癌への関与の可能性

藤山佳秀¹、○西村貴士¹、小川敦弘¹、馬場重樹¹、辻川知之¹、安藤 朗¹、佐々木雅也²
(滋賀医科大学消化器内科¹、同附属病院栄養治療部²)

【背景および方法】

アンフィレグリン、エピレグリンはチロシンキナーゼ領域を含む膜貫通型受容体EGFRsに結合する細胞増殖因子EGFファミリーに属し、さまざまな上皮や間質系細胞の増殖作用を示す。
近年アンフィレグリン、エピレグリンの大腸上皮細胞の増殖作用から腸管創傷治癒機転への関与が示唆

されている。しかし、腸管局所における発現細胞や作用機序についての詳細は未だ十分に検討されていない。今回炎症性腸疾患病変粘膜、大腸腫瘍性病変におけるアンフィレグリン、エピレグリン発現を免疫組織化学的に検討し、ヒト大腸筋線維芽細胞におけるmRNAの発現をノーザンブロット法にて確認した。

【結論】

- ①ヒト大腸腫瘍組織および炎症性疾患病変粘膜においてアンフィレグリン、エピレグリンの発現が確認され、アンフィレグリン、エピレグリンが腫瘍増殖(発癌)において重要な役割を担っている可能性が示唆された。
- ②大腸筋線維芽細胞においてIL-1 β , TNF α , EGFの刺激によりアンフィレグリン、エピレグリンのmRNAの発現の誘導を認めた。これは炎症性腸疾患病変粘膜におけるアンフィレグリン、エピレグリンの粘膜修復機転における意義を示唆する。

■IL-10ノックアウトマウス腸炎の大腸発癌におけるsmad3シグナル伝達の意義

岡崎和一、○内田一茂、鉢嶺大作、川股聖二、松崎恒一
(関西医科大学内科学第三講座(消化器肝臓内科))

【目的】

大腸癌においてSmad3のC末端のリン酸化が細胞増殖抑制に働き、リンカー部のリン酸化が癌細胞の増殖浸潤に深くかかわっている可能性があることを報告してきた。そこで今回自然発症大腸炎モデルであるIL-10ノックアウトマウスの癌化過程においてSmad3のリン酸化について検討した。

【方法】

IL-10ノックアウトマウスを4週～32週に渡り経時的にと殺し、大腸粘膜をSmad3のリン酸化について免疫染色を用いて検討した。

【まとめ】

- ①IL-10ノックアウトマウスは7週齢より腸炎を発症し8週齢よりディスプラジア、12週にて半数で癌が認められ、16週以降は全例が癌を有していた。
- ②Smad3Lのリン酸化はディスプラジアの12例中5例に認められ、癌部では全例に認められたが、腸炎においては発現は認められなかった。
- ③p53は腸炎・ディスプラジアでは全例陰性であったが、癌部では11例中5例で認められた。

【結語】

慢性炎症の発癌においてSmad3のリン酸化がバイオマーカーとなり得る可能性を秘めているものと推測された。

【質疑応答】

- ・マウスの組織でのディスプラジアとcancerはどういう基準で診断されているか。
⇒浸潤癌までには至らないが、人の組織であればということから病理医にて判断
- ・ディスプラジアの周囲の粘膜にはSmad3のリン酸化は認められたか。
⇒認められなかった。

事務局連絡

閉会挨拶

(11:50終了予定)

厚生労働科学研究 難治性疾患克服研究事業
「難治性炎症性腸疾患障害に関する調査研究」
平成19年度第2回総会プログラム

期日 平成20年 2月14日（木）9：00～17：00

2月15日（金）9：00～12：00

場所 味の素(株)本社ビル（東京都中央区京橋1-15-1）

主任研究者 渡辺 守

（東京医科歯科大学消化器病態学）

事務局 東京医科歯科大学消化器病態学

担当 金井 隆典・中村 哲也・長堀 正和

TEL：03-5803-5877 FAX：03-5803-0268

E-mail：ibd.gast@tmd.ac.jp
