

cAMP elevating agent による炎症性腸疾患治療の試み

研究分担者 日比 紀文 慶應義塾大学医学部内科 教授

研究要旨：(背景) PDE (phosphodiesterase) は second messenger として多彩な働きを持つ cAMP の分解酵素であり、PDE 4 は好中球以外に T 細胞、単球等の免疫担当細胞に存在する。OPC-6535 は新規の PDE4 阻害剤であるが、炎症抑制効果については好中球の活性酸素抑制効果が確認されているのみであった。(目的) OPC-6535 の免疫細胞に対する効果を検討するとともに炎症性腸疾患における新規治療剤としての可能性につき検討した。(結果) ヒト CD4 陽性細胞からの TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、IL-17 の産生を著明に抑制した。また、LPS 刺激による単球の TNF- $\alpha$ 、IL-12 の産生を抑制し、一方 IL-10 の産生は亢進した。更に、菌刺激時のヒト末梢血中の NK 細胞からの炎症性サイトカイン産生、炎症性腸疾患腸管 NK 細胞からの炎症性サイトカイン産生が抑制された。IL-10 欠損マウス由来のマクロファージにおいても TNF- $\alpha$ 、IL-12 の産生は抑制され炎症抑制効果は IL-10 非依存性であることが示唆された。OPC-6535 の経口投与により IL-10 欠損マウス腸炎の発症が抑制された。(結語) OPC-6535 は炎症性サイトカインの産生抑制ならびに抗炎症性サイトカインの産生増強効果を併せ持ち、ヒト炎症性腸疾患、特に Crohn 病において有効性を示す可能性が示唆された。

共同研究者

岡本 晋<sup>1</sup> 市川仁志<sup>1</sup> 高山哲朗<sup>1</sup> 長沼 誠<sup>1</sup>  
井上 詠<sup>2</sup>

所属

慶應義塾大学消化器内科<sup>1</sup>  
慶應義塾大学包括先進医療センター<sup>2</sup>

A. 研究目的

炎症性腸疾患ははまだ原因不明の難治性疾患であるが、これまでにその病態形成に種々の免疫異常が関わっていることが報告されている。特にクローン病においては病変局所における Th1 優位の過剰な免疫反応が病態の主因をなしていると考えられ、実際に TNF- $\alpha$  に対する抗体(インフリキシマブ)の点滴静注療法は画期的な効果を挙げている。しかしながら、有効例においてもインフリキシマブの効果持続は 2-3 ヶ月程度であり、反復投与を強いられており、新たな治療薬、特に経口薬の開発は必須と考えられる。

OPC-6535 は好中球からの活性酸素の産生抑制を目的にスクリーニングされた化合物であり、その機序の一部は PDE4 阻害効果であることが判明している。PDE (phosphodiesterase) は細胞内で second messenger として多彩な機能を持つ cAMP の分解酵素であり、PDE 4 は好中球以外に T 細胞、単球等の免疫担当細胞や平滑筋などに存在する。

これまでに我々は OPC-6535 が末梢血中の T 細胞に対する炎症抑制効果を示すこと、マウス腸炎モデル

において抑制効果を示すことを報告してきた。また、これまでに我々はクローン病の病態に機能異常をきたした腸管マクロファージが大きく関わること、また、腸管粘膜における natural killer (NK) 細胞が増加していることを報告してきた。クローン病においては局所の NK 細胞からの炎症性サイトカイン産生が著明であり、病態への関与が示唆される。そこで、我々は OPC-6535 の NK 細胞への影響を検討した。

B. 研究方法

①ヒト免疫細胞のサイトカイン産生に対する OPC-6535 の効果 (*in vitro*)

健常者末梢血より単核球分画を採取し、MACS ビーズにて CD4 陽性細胞、CD14 陽性細胞を分離した。CD4 陽性細胞は抗 CD3/CD28 抗体による刺激後の上清中サイトカインを Cytokine Beads Array (CBA) 法にて測定した。CD14 陽性細胞(単球)は各種の TLR リガンドにて刺激を行い 24 時間後の上清中サイトカインを CBA または ELISA 法にて測定した。マクロファージおよび樹状細胞はそれぞれ CD14 陽性細胞を M-CSF, GM-CSF/IL-4 で 7 日間分化誘導した後、単球と同様の刺激実験を行った。NK 細胞については末梢血中に菌刺激を加え、抗 CD3、抗 CD56 抗体により NK 細胞を同定し、同細胞からの炎症性サイトカイン産生への OPC-6535 の影響を Capture system を用いて検証した。

②マウス炎症性腸疾患における OPC-6535 の炎症抑制効果 (*in vivo*)

12 週齢の SPF 飼育下 IL-10 ノックアウトマウスに vehicle または OPC-6535 10 mg/kg を 1 日 1 回 5 週間連日で経口投与し、体重変化、脱肛、組織学的変化、血清 serum amyloid A につき検討した。

③炎症性腸疾患腸管免疫担当細胞への OPC-6535 の炎症抑制効果

炎症性腸疾患患者手術検体から単核球を単離し、菌刺激時の NK 細胞からの炎症性サイトカイン産生能への OPC-6535 の影響を Capture system で検証した。

(倫理面への配慮)

ヒトの検体に関しては、患者の立場を十分に尊重し、プライバシーを厳重に守った。インフォームドコンセントを得るための説明は、患者が理解できるように分かり易く説明し、常に文書で同意を得るものとした。また、協力を拒否しても不利益を受けないことを説明した。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. 研究結果及び考察

①OPC-6535 は CD4 陽性細胞からの IFN- $\gamma$ 、IL-4、IL-6、IL-17 の産生を抑制した。単球からのサイトカイン産生に関しては TNF- $\alpha$ 、IL-12 p40、IL-12 p70 の産生を抑制し、IL-10 産生は亢進した。IL-6、IL-23 については有意な変化を認めなかった。マクロファージ、樹状細胞からのサイトカイン産生については単球と同様の結果であった。末梢血中の NK 細胞からの菌刺激時のサイトカイン産生も OPC-6535 により濃度依存性に抑制された。作用機序を検討するため、STAT-3、NF- $\kappa$ B p65、MAPK p38 のリン酸化を Phosflow により検討したが、OPC-6535 による変化は認めなかった。IL-10 欠損マウス由来のマクロファージを用いた実験においても、抑制効果は同様であり、IL-10 非依存性であることが示唆された。また、Protein Kinase A (PKA) inhibitor である H-89 存在下でも認められ、古典的な cAMP/PKA 経路を介さない機序が示唆された。

②OPC-6535 投与群では有意な体重減少の抑制、脱肛発症率の低下、切除大腸標本マクロ所見でも大腸全長の低下抑制を認めた。組織学的検討でも炎症性スコアは低値を示し、炎症マーカーである血中 SAA も有意に低値であった。

③OPC-6535 投与群では菌刺激時の腸管 NK 細胞からの IFN- $\gamma$  産生が抑制された。

#### D. 考察

細胞内 cAMP 濃度の上昇により、免疫担当細胞からのサイトカインの産生に影響を受けることは以前より報告がみられる。OPC-6535 は Th1/Th2 のみならず、炎症性腸疾患の分野でも現在非常に注目を集めている IL-17 の産生についても抑制した。また、単球系

細胞についても TNF- $\alpha$ 、IL-12 の産生を抑制し、IL-10 産生は増強している。また、OPC-6535 とは違ったアプローチで細胞内 cAMP 濃度を上昇させる A2A 受容体の合成リガンドも、OPC-6535 同様のサイトカイン調節パターンを示し、マウス腸炎モデルにおいて炎症抑制効果を示している。この結果から、これら cAMP elevating agent は炎症性腸疾患、サイトカイン調節パターンからはとりわけクローン病の新規治療薬としての可能性を十分にもっていると考えられる。また、我々の検討から NK 細胞の炎症性腸疾患の病態への関与が示唆され、特にクローン病においてその増加がみられることから大きな影響を及ぼしているものと考えられる。今回の検討により NK 細胞に対しても OPC-6535 が炎症抑制効果を示すことからクローン病に対する新規治療薬としての可能性をもつものと考えられる。

#### E. 結語

OPC-6535 は炎症性サイトカインの産生抑制ならびに抗炎症性サイトカインの産生増強効果を併せ持ち、炎症性腸疾患に対する新たな治療法となる可能性が示唆された。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 論文発表

1. Ichikawa H, Okamoto S, Kamada N, Nagamoto H, Kitazume MT, Kobayashi T, Chinen H, Hisamatsu T, Hibi T. Tetomilast suppressed production of proinflammatory cytokines from human monocytes and ameliorated chronic colitis in IL-10-deficient mice. *Inflamm Bowel Dis*. 2008; 14(11): 1483-1490.
2. Kobayashi T, Okamoto S, Hisamatsu T, Kamada N, Chinen H, Saito R, Kitazume MT, Nakazawa A, Sugita A, Koganei K, Isobe K, Hibi T. IL-23 differently regulates Th1/Th17 balance in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut*. 2008; 57(12): 1682-1689.
3. Kamada N, Hisamatsu T, Okamoto S, Chinen H, Kobayashi T, Sato T, Sakuraba A, Kitazume MT, Sugita A, Koganei K, Akagawa KS, Hibi T. Unique CD14-positive intestinal macrophages contribute to the pathogenesis of Crohn's disease via IL-23/IFN-gamma axis. *J Clin Invest*. 2008; 118(6): 2269-2280.
4. 鎌田信彦, 日比紀文: CD14 陽性腸管マクロファージが IL-23/IFN- $\gamma$  を介してクローン病の病態に寄与している. *Intestine*: 2008. in press.
5. 鎌田信彦, 日比紀文: 炎症性腸疾患における腸管マクロファージの病的役割. *日本薬理学会誌*

誌: 2008. In press.

6. 鎌田信彦、日比紀文: 獲得免疫異常による慢性炎症持続. BIO Clinica: 23(13): 27-31, 2008.
7. 鎌田信彦、日比紀文: CD14 陽性腸管マクロファージが IL-23/IFN- $\gamma$  を介してクローン病の病態に寄与している. 分子消化器病学 5 (4): 88-91, 2008.
8. 鎌田信彦、日比紀文 他: 消化管自然免疫破綻と炎症性腸疾患. 細胞工学 27 (8): 770-774, 2008.

#### 学会発表

1. Ichikawa H, Okamoto S, Kamada N, Kobayashi T, Takayama T, Hisamatsu T, and Hibi T: Anti-inflammatory effects of Opc-6535; PDE4 may be a new therapeutic target in inflammatory bowel diseases. Digestive Disease Week and the 109<sup>th</sup> Annual Meeting of the AGA Institute May 17-22, 2008 San Diego, CA.
2. Kamada N, Hibi T et al., IFN- $\gamma$  induces IL-23 producing DC-like macrophage via suppression of endogenous IL-10 signaling. 95th Annual Meeting of American Association of Immunologists, San Diego, 2008.
3. 長沼誠、小林拓、日比紀文: アデノシン受容体をターゲットとした炎症性腸疾患に対する治療法第 94 回日本消化器病学会総会 2008. 5. 9, 福岡 シンポジウム。

#### H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

## ケモカインの制御を目指した炎症性腸疾患治療の試み

研究分担者 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：炎症性腸疾患（inflammatory bowel disease:以下 IBD）は、わが国において増加の一途をたどっているものの、いまだにその原因は明らかとなっていない。しかしながら、自己腸内細菌が IBD の発症に深く関与していることが報告されている。申請者らは IBD 患者において、腸管内フローラに対する抗原提示細胞による免疫監視機構の異常がその病態に中心的な役割を果たすと考えてきた。近年、抗原提示細胞に特異的に発現する CXCL16 というケモカインが報告された。CXCL16 はそのドメインを介して、グラム陽性および陰性菌の食食に関与している。本研究の目的は自己腸管内フローラに対する腸管内抗原提示細胞における CXCL16 の発現が炎症性腸疾患の病態にいかに関与するかを検討し、この制御を応用した IBD の新規治療開発を試みた。その結果、腸炎マウスの抗原提示細胞では CXCL16 の発現が増強しており、この抗体を投与することにより腸炎の発症が軽減されることが証明された。さらに、CXCL16 ノックアウトマウスを作成し、デキストラン硫酸投与による腸炎を誘導したところ、野生型マウスに比べて優位にその発症が抑制された。これらの結果より、CXCL16 は炎症性腸疾患の治療標的となる分子であることが示唆された。

共同研究者

仲瀬裕志

所属

京都大学医学部附属病院内視鏡部

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。

中でも CXCL16 は CXC ケモカインに属する 1 つであり、樹状細胞およびマクロファージなどの抗原提示細胞に主として発現するとされている。きわめて興味深い点は、CXCL16 は分泌型のみならず膜型として存在し、CXCL16 自身のドメインを介して、グラム陽性および陰性菌の食食にも関与しているということが示されている。また、CXCL16 のリガンドである

### 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 種類に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

CXCR6 は Th1 型の免疫反応を有する T 細胞で発現が増強していることも知られている。そこで、本研究ではその中で特に抗原提示細胞における CXCL16 の役割に着目し、IBD ではその発現が T 細胞などの活性化に影響して病態形成に関与している可能性と、CXCL16 制御による IBD に対する新規治療開発を目指すものである。今回我々は、CXCL16 ノックアウトマウスおよび抗 CXCL16 抗体を作成ことにより CXCL16 制御による腸炎治療効果の検討を行った。

## B. 研究方法

- (1) CXCL16 ノックアウトマウスの作製: 129SV を遺伝子背景とする CXCL16 ノックアウトマウスおよび CXCL16 抗体についても作製した。
- (2) 野生型マウスに 3% のデキストラン硫酸を 5 日間投与することにより、潰瘍性大腸炎類似の腸炎モデルを作製する。さらに、トリニトロベンゼンスルホン酸を経直腸的に投与することによりクローン病類似の腸炎モデルを作製する。その後、腸炎の誘導と同時に 500  $\mu$ g の抗 CXCL16 抗体を 5 日間投与する。治療経過中は、体重の測定、血便の有無などを評価する。治療終了後に大腸組織を取り出し、肉眼的、顕微鏡学的に組織の炎症の程度を評価する。また、腸間膜リンパ節からリンパ球を単離し、CD4, CD8, CD69, CD25 にて二重染色を行い、FACS 解析を行う。さらに単離されたリンパ球を CD3 抗体および後述する腸管内抗原にて刺激を行い、培養上清中のサイトカ

イン (IFN- $\gamma$ , IL-10, TGF- $\beta$ ) の測定を行う。さらに、CXCL16 ノックアウトマウスに上記と同様の腸炎誘発を行い、その臨床経過および *ex vivo* におけるサイトカイン産生能について検討する。

- (3) 腸炎マウスから腸管を取り出し、以下のように細胞を抽出する。具体的には採取した腸管組織の内容物を洗浄後、滅菌した PBS により洗浄し、さらに抗生加 RPMI1640 により洗浄を行う。約 5mm 幅に細切した後、10mM dithiothreitol (DTT) を含む 2.5% Hanks-medium 30ml にて 37°C 30 分間振とうする。上記 DTT 処理をもう一度施行した後、2.5% FCS-Hanks にて 2 回洗浄した腸管組織を、0.02% collagenase と 0.01% DNase を含む 2.5% FCS-Hanks 中で 37°C 60 分間振とうする。溶液をナイロンメッシュに通した後、1500rpm, 5 分間の遠心にて回収された細胞をもちいる。樹状細胞については、MACS カラムを用いて、樹状細胞は CD11c 抗体ビーズを使用して単離する。同様の方法にて、CD4 陽性細胞を分離する。採取された樹状細胞 ( $1 \times 10^6$ ) に対して腸内フローラ抗原を加え、1 から 100  $\mu$ g/ml の濃度で刺激を行う。24 時間後、樹状細胞を回収し、RNA および蛋白を抽出し、Real time-PCR 法、および Western blot 法にて CXCL16 の発現を評価する。各腸炎マウスについても同様のことを行う。マウスから単離した樹状細胞 ( $1 \times 10^6$ ) を粘膜内リンパ球 CD4 陽性細胞  $1 \times 10^5$  と RPMI 中で培養する。また、この細胞に対して腸内フローラ抗原を加えて 1 から 100  $\mu$ g/ml の濃度

で刺激を行う。さらに CXCL16 抗体を加えることにより 3 日、および 5 日間の培養後、上清とリンパ球を各々回収する。培養上清中のサイトカイン (IFN- $\gamma$ , IL-4, IL-5, IL-10) の測定を ELISA で行う。回収したリンパ球から、TRIzol 法にて RNA を抽出する。

### C. 研究結果

- (1) CXCL16 の腸炎発症における役割経時的体重変化: 3%DSS 腸炎に伴う体重減少は野生型マウスに比較して CXCL16 ノックアウトマウス群で有意に抑制された。

組織学的検討: 腸管長: DSS 腸炎誘導後の野生型マウスに比べ CXCL16 ノックアウトマウス群の腸管は有意に長いことが示された。組織学的スコア: 野生型マウスに比べ、CXCL16 ノックアウトマウスでは比較的 crypt が保たれておりさらに、炎症細胞浸潤の軽減が認められた。CXCL16 ノックアウトマウスで有意に Histological score の低下が認められた。

- (2) CXCL16 抗体の DSS 腸炎に対する治療効果: 3%DSS 腸炎マウスに対し、CXCL16 抗体を 5 日間連続投与した結果、治療群においては腸炎の改善傾向が認められ Histological score も有意に低下していた。同様の結果は TNBS 腸炎においても確認された。

- (3) 腸間膜リンパ節における CD4<sup>+</sup> T 細胞数および CD4<sup>+</sup> CD69<sup>+</sup> T 細胞数の検討:  
腸間膜リンパ節における CD4<sup>+</sup> T 細胞数および CD4<sup>+</sup> CD69<sup>+</sup> T 細胞数について、無治

療群と CXCL16 抗体治療群の間には有意な差が認められた。また、CD4<sup>+</sup> T 細胞全体に占める CD4<sup>+</sup> CD69<sup>+</sup> T 細胞の割合についても、両群間に有意差を認めた。

- (4) 腸間膜リンパ節におけるリンパ球からのサイトカイン産生:

無治療群と CXCL16 抗体治療群における腸間膜リンパ節のリンパ球を CD3 抗体で刺激した結果、CXCL16 抗体投与群では無治療群に比して IFN- $\gamma$ , IL-10, TGF- $\beta$  などのサイトカイン産生は明らかに低下していた。

- (5) CXCL16 発現のサイトカイン産生に及ぼす影響作用機序についての検討:

- (a) 樹状細胞における CXCL16 の発現誘導  
野生型マウスの腸管から採取された樹状細胞を腸内フローラ抗原にて刺激した結果、コントロール群と比較し、樹状細胞における CXCL16 の発現は Real time-PCR 法、および Western blot 法にて増強するのが確認された。さらに MG132 の添加により、樹状細胞の CXCL16 の発現増強は抑制された。
- (b) APC (抗原提示細胞)-T cell interaction  
における CXCL16 の役割。樹状細胞 ( $1 \times 10^6$ ) と粘膜内リンパ球 CD4 陽性細胞に CXCL16 抗体を添加した場合、コントロール群に比して、リンパ球からの IFN- $\gamma$  産生が有意に低下した。

### D. 考察

クローン病や潰瘍性大腸炎をはじめとする炎症性腸疾患 (IBD) は腸管特異的に炎症が生じ、生涯治療の継続が必要とされる難治性疾

患である。本邦において、IBD 疾患患者数は増加の一途をたどっており、これに伴い治療抵抗例や重症例も増加しつつある。その原因については明らかではなく、いまだ根本的治療は確立されてはいない。現在、IBD は自己免疫異常の1種と考えられ、ステロイドおよび免疫抑制剤などの治療が行われる。しかしながら、薬剤による副作用も少なからず存在するため、病態に基づいた IBD に対する新規治療開発が望まれている。一方、IBD の病態に関しては、一定の遺伝背景のもと消化管粘膜に何らかの免疫学的異常が惹起され、その結果腸内細菌などに対する免疫反応異常が生じて、慢性の腸管病変が形成されると考えられている。実際、遺伝子操作により作製された IBD モデル動物が、無菌状態では腸炎を発症しないこと、およびヒト IBD 患者において抗生物質による治療効果が認められることなどから、腸管内抗原が IBD 発症に重要な役割を果たしていると推測されている。こうした点から、申請者らは IBD 患者において、抗原提示細胞の腸内細菌に対する免疫応答の異常が病態に大きく関与しているのではないかと考えてきた。その結果、Drug-delivery-system を用いて粘膜局所に存在する抗原提示細胞を標的とした治療方法の開発にとりくみ、実験的腸炎モデルに対する治療効果を証明してきた。抗原提示細胞である樹状細胞は生体内で抗原未感作ナイーブT細胞を活性化する細胞であり、微生物など外来異物に対する免疫応答だけでなく、自己抗原に対する免疫寛容の成立にかかわっている。つまり、樹状細胞は人の免疫ネットワークに

おける自然免疫系および獲得免疫系のいずれにも極めて重要な役割を果たす細胞と考えられている。したがって、樹状細胞は免疫関連疾患の病態形成に深くかかわっており、IBD の治療において樹状細胞の制御はブレイクスルーとなりうる重要な治療戦略の1つである。様々なケモカインが免疫関連疾患に関与することが報告されており、現在では、免疫疾患および炎症性疾患に対する治療標的分子の1つとされている。そのため IBD の分野において、白血球の腸管局所へ遊走抑制またはT細胞制御に関するケモカインに対する抗体治療の開発が試みられてきた。しかしながら、樹状細胞特異的に発現するケモカインの報告はほとんどない。そのため、抗原提示細胞の制御を目的とした樹状細胞特異的なケモカインを標的とする IBD 治療開発は現在まで行われていなかった。新規ケモカイン CXCL16 は CXC ケモカインに属する1つであり、樹状細胞をはじめとする抗原提示細胞に主として発現するとされている。きわめて興味深い点は、CXCL16 は分泌型のみならず膜型として存在し、CXCL16 自身のドメインを介して、グラム陽性および陰性菌の貪食にも関与していることが示されている。したがって、人腸管内の抗原提示細胞では Toll-like receptor (TLR) による病原体構成成分の認識以外に、この CXCL16 を介した腸内細菌抗原の貪食による抗原提示およびサイトカイン産生が、自然免疫系に重要な役割を果たしているものと推測される。本研究では、IBD 類似腸炎モデルの樹状細胞を用いて、IBD の病態における CXCL16 の重要性について検討した。まず我々は

CXCL16 ノックアウトマウスを作製し、腸炎抑制効果があるか否かを検討し、さらに CXCL16 抗体投与による治療効果を検討した。臨床的にも組織学的にも 3%DSS 腸炎に伴う体重減少および腸炎の程度は野生型マウスに比較して CXCL16 ノックアウトマウス群で有意に抑制されており、腸間膜リンパ節からの炎症性サイトカイン産生も抑制されていた。野生型マウスに生じた DSS 腸炎に対し、CXCL16 抗体を投与したところ、腸炎は改善した。さらに、樹状細胞の CXCL16 の発現は腸管内フローラにより増強し、NF- $\kappa$ B inhibitor でその発現が抑制された。また、樹状細胞と T 細胞との共培養に CXCL16 抗体を投与したところ、IFN- $\gamma$  の産生が低下した。今回の我々の実験結果から CXCL16 を制御することは、直接樹状細胞と T 細胞との間のイムノシナプスの制御につながり、Th1 免疫反応の抑制に結びつくものと考えられた。さらに CXCL16 抗体投与は樹状細胞による腸管内抗原認識を抑制し、その結果炎症性サイトカイン分泌抑制、しいては腸炎の改善につながる可能性が極めて高いと推測される。以上のことから、CXCL16 の制御が IBD 患者に対する新しい治療方法の 1 つになりうると考えられた。

#### E. 結論

新規ケモカイン CXCL16 は炎症性腸疾患の治療標的となる分子であることが示唆された。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 論文発表

1. Inoue S, Nakase H, Matsuura M, Mikami S, Ueno S, Uza N, Chiba T: The effect of proteasome inhibitor MG-132 on experimental inflammatory bowel disease. Clin Exp Immunol 2009(in press).
2. Matsumura K, Nakase H, Yamamoto S, Yoshino T, Takeda Y, Kasahara K, Ueno S, Uza N, Chiba T: Modulation of the Th1/Th2 balance by infliximab improves hyperthyroidism associated with flare-up of ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis 2009 (in press).
3. Takeda Y, Nakase H, Chiba T: Up-regulation of T-bet and tight junction molecules by *Bifidobacterium longum* improves colonic inflammation of ulcerative colitis: Inflamm Bowel Dis 2009 (in press).
4. Kuwabara A, Tanaka K, Tsugawa N, Nakase H, Tsuji H, Shide K, Kamao M, Chiba T, Inagaki N, Okano T, Kido S. High prevalence of vitamin K and D deficiency and decreased BMD in inflammatory bowel disease. Osteoporos Int. 2009(in press).
5. Yamamoto S, Nakase H, Takada M. Clinical Challenges and Images in GI: Relapsing polychondritis in ulcerative colitis. Gastroenterology 2009(in press)
6. Nakase H, Mikami S, Chiba T: Alteration of CXCR4 expression and Th1/Th2 balance of peripheral CD4 positive T cells can be a biomarker for leukocytapheresis therapy for patients with refractory ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis 2009 (in press).
7. Matsumoto T, Iida M, Motoya S, Haruma K, Suzuki Y, Kobayashi K, Ito H, Miyata M, Kusunoki M, Chiba T, Yamamoto S, Hibi T: Therapeutic efficacy of infliximab on patients with short duration of Crohn's disease: A Japanese multicenter survey. Dis Colon Rectum 51:916-923, 2008.
8. 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 47:193-199:2008.
9. Endo Y, Marusawa H, Kou T, Nakase H, Fujii S, Fujimori T, Kinoshita K, Honjo T, Chiba T: Activation-induced cytidine deaminase links between inflammation to colitis-associated colorectal cancers. Gastroenterology 135:889-898:2008.
  10. Yoshino T, Nakase H, Mikami S, Nio M, Ueno S, Uza N, Ohmori K, Manabe T, Chiba T: Importance of diagnosis of concomitant cytomegalovirus infection in patients with intestinal Behcet's disease. Inflamm Bowel Dis 14:877-878:2008.
  11. Yamamoto S, Nakase H, Mikami S, Inoue S, Yoshino T, Takeda Y, Kasahara K, Ueno S, Uza N, Kitamura H, Tamaki H, Matsuura M, Inui K and Chiba T: Long-term effect of tacrolimus therapy in patients with refractory ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Therapeutics 28: 589-597, 2008.
  12. Mikami S, Nakase H, Yamamoto S, Takeda Y, Yoshino T, Kasahara K, Ueno S, Uza N, Oishi S, Fujii N, Nagasawa T, Chiba T: Blockade of CXCR12/CXCR4 axis ameliorates murine experimental colitis. J Pharmaceut Exp Therapeut 327:383-392:2008.
  13. Tamaki H, Nakase H, Matsuura M, Inoue S, Mikami S, Ueno S, Uza N, Kitamura H, Kasahara K, Chiba T: The effect of tacrolimus (FK-506) on Japanese patients with refractory Crohn's disease. J Gastroenterol 43:774-779:2008.
  14. Nakase H, Matsumura K, Yoshino T, Chiba T: Systematic review: cytomegalovirus infection in inflammatory bowel disease. J Gastroenterol 43:735-740:2008.
  15. Takeda Y, Nakase H, Mikami S, Inoue T, Satou S, Sakai Y, Chiba T: Possible link Between Ulcerative Colitis and In situ Adenocarcinoma of an Appendiceal Mucocoele: Importance of Inflammation in the Appendiceal Orifice Related to UC. Inflamm Bowel Dis 14:873-874:2008.
  16. 仲瀬裕志、千葉 勉: 炎症性腸疾患の治療 知っておきたい炎症性腸疾患の合併症とその治療 皮膚、関節病変、肛門部病変の診かた. Medicina 45(5):833-838:2008.
  17. 仲瀬裕志、千葉 勉: 消化器疾患 (炎症性腸疾患). 炎症と免疫 16(3):299-303:2008.  
学会発表
1. Shuji Yamamoto, Hiroshi Nakase, Satoko Inoue, Sakae Mikami, Norimitsu Uza, Satoru Ueno, Tsutomu Chiba: Long-Term Outcome of Treatment with Tacrolimus Therapy in Patients with Ulcerative Colitis. Digestive Disease Week and the 109th Annual Meeting of the AGA Institute, San Diego(U.S.A.), 2008. 5. 17.
  2. Takuya Yoshino, Hiroshi Nakase, Shuji Yamamoto, Yasuhiro Takeda, Katsuhiko Kasahara, Satoru Ueno, Norimitsu Uza, Sakae Mikami, Tsutomu Chiba: The Involvement of Cytomegalovirus in Patients with Intestinal Behcet's Disease. Digestive Disease Week and the 109th Annual Meeting of the AGA Institute, San Diego(U.S.A.), 2008. 5. 17.
  3. 三上貴生、秋武玲子、上野哲、宮本心一、千葉 勉: 下痢・下血・発熱の原因がメサラジンの薬剤性アレルギーであった潰瘍性大腸炎の一例. 日本消化器病学会近畿支部第90回例会, 大阪, 2009. 2. 14.
  4. Watanabe Tomohiro, Asano Naoki, Chiba Tsutomu, Strober Warren: Muramyl Dipeptide Activation of NOD2 Inhibits Multiple Toll-like Receptor Pathways via Induction of IRF4. 2008 日本免疫学会総会・学術集会, 京都, 2008. 12. 1.
  5. 遠藤容子、丸澤宏之、木下和生、高忠之、藤井茂彦、藤盛孝博、千葉 勉: 炎症性腸疾患からの大腸発癌過程における Activation-induced cytidine deaminase(AID)の役割. 第67回日本癌学会学術総会・ワークショップ, 名古屋, 2008. 10. 28.
  6. 玉置将司、三上 栄、上野 哲、秋武玲

- 子、仲瀬裕志、千葉 勉：大腸全摘後に十二指腸炎および小腸炎をきたした潰瘍性大腸炎の 1 例。日本消化器病学会近畿支部第 89 回例会，大阪，2008.9.27.
7. 渡邊智裕、千葉 勉：NOD2 の活性化を用いたクローン病の新たな免疫制御療法。第 45 回日本消化器免疫学会総会，京都，2008.7.3.
8. Tomohiro Watanabe, Naoki Asano, Tsutomu Chiba, Warren Strober: Muramyl Dipeptide Activation of Nucleotide Binding Oligomerization Domain 2 Protects Mice from Experimental Colitis. 13th US-Japan GI & Liver Meeting in 21st Century, 東京，2008.6.13.
9. 武田康宏、仲瀬裕志、千葉 勉：IL-10 は分子シャペロン Hsp47 の発現を制御し、腸管炎症に伴う線維化を抑制する。第 94 回日本消化器病学会総会，福岡，2008.5.8.

#### H. 知的所有権の取得状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

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
Sumimoto K, Matsushita M, Okazaki T, 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
Matsushita M, Ando Y, Omiya M, Uchida K, Nishio A, <u>Okazaki K</u>	Association of "ulcerative appendicitis" and appendiceal adenocarcinoma.	Inflamm Bowel Dis			2008
Ando Y, Matsushita M, Kawamata S, Shimatani M, Fujii T, <u>Okazaki K</u>	Infliximab for severe gastrointestinal bleeding in Crohn's disease.	Inflamm Bowel Dis			2008
Toyonaga T, Matsushita M, Matsumoto T, Fukui T, Omiya M, Uchida K, <u>Okazaki K</u>	Endoscopic injection therapy for a bleeding exposed vessel in Crohn's disease.	Gastrointestinal Endoscopy	68(3)	572-573	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.	Int J Oncol	32(6)	1221-1226	2008
Ando Y, Inaba M, Sakaguchi Y, Tsuda M, Quan GK, Omasa 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	14(6)	826-838	2008
Sumimoto K, Matsushita M, Okazaki T, Omiya M, Uchida K, <u>Okazaki K</u>	Crohn's disease accompanied by purulent discitis and psoas abscesses.	Inflamm Bowel Dis	14(5)	728-730	2008
島谷 昌明, 松下 光伸, 若松 隆宏, 大宮 美香, 内田 一茂, 高岡 亮, 関 寿人, 岡崎 和一	バルミチン酸デキサメタゾンとの静注が有効であった単純性潰瘍の1例	Gastroenterological Endoscopy	別刷 50巻4号	1109-1114	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	368	923-929	2008
Nemoto Y, Kanai T, Tohda S, Totsuka T, Okamoto R, Tsuchiya K, Nakamura T,	Negative feedback regulation of colitogenic CD4+ T cells by increased granulopoiesis.	Inflamm Bowel Dis	14	1491-1503	2008

Sakamoto N, Fukuda T, Miura O, Yagita H, <u>Watanabe M</u>					
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
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 and survival of colitogenic CD4 <sup>+</sup> T cells in chronic colitis.	J Immunol	180	5291-5299	2008
Tomita T, Kanai T, Nemoto Y, Fujii T, Okamoto R, Tsuchiya K, Nakamura T, Sakamoto N, Totsuka T, <u>Watanabe M</u>	Colitogenic CD4 <sup>+</sup> effector-memory T cells actively recirculate in chronic colitic mice.	Inflamm Bowel Dis	14	1630-1640	2008
岡本隆一, 土屋輝一郎, <u>渡辺 守</u>	特集 潰瘍性大腸炎・クローン病診療の進歩 16「腸管上皮の分化・再生」	診断と治療	in press		2008
<u>渡辺 守</u>	特集：炎症性腸疾患の分子医学 総論：炎症性腸疾患の病態を新しい側面から深く	BIO Clinica	23	16-17	2008
<u>渡辺 守</u>	序 消化管の増殖制御と機能制御の分子メカニズム	細胞工学	27	758-760	2008
土屋輝一郎, <u>渡辺 守</u>	I. 消化管 2. 消化管上皮の分化再生機構	Annual Review 消化器2008		11-17	2008
土屋輝一郎, <u>渡辺 守</u>	腸上皮分化における細胞内シグナル制御	細胞工学	27	766-769	2008
Okamoto R, Tsuchiya K, Nemoto Y, Akiyama J, Nakamura T, Kanai T, <u>Watanabe M</u>	Requirement of Notch activation during regeneration of the intestinal epithelia.	Am J Physiol GI & Liver	296	23-35	2009
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, Bhan AK, Ishikawa H</u>	Exacerbating role of $\gamma\delta$ 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
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	298 (5-6)	463-472	2008
Kamada N, Hisamatsu T, Okamoto S, Chinen H, Kobayashi T, Sato T, Sakuraba A, Kitazume M, T, Sugita A, Koganei K, Akagawa K, S, <u>Hibi T</u>	Unique CD 14+ intestinal macrophages contribute to the pathogenesis of Crohn disease via IL-23/IFN- $\gamma$ axis.	J Clin Invest	118(6)	2269-2280	2008

Ichikawa H, Okamoto S, Kameda N, Nagamoto H, Kitazume T M, Kobayashi T, Chinen H, Hisamatsu T, <u>Hibi T</u>	Tetomilast suppressed production of proinflammatory cytokines from human monocytes and ameliorated chronic colitis in IL-10-Deficient mice.	Inflamm Bowel Dis	14(11)	1483-1490	2008
<u>鎌田信彦</u> , 久松理一, 岡本晋, <u>日比紀文</u>	クローン病の発症と樹状細胞産生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, <u>鎌田信彦</u> , <u>日比紀文</u>	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発症— 1. 消化管	Annual Review 消化器 2008		13-18	2008
<u>鎌田信彦</u> , 久松理一, 岡本晋, <u>日比紀文</u>	消化管自然免疫破綻と炎症性腸疾患	細胞工学	27(8)	770-774	2008
久松理一, <u>日比紀文</u>	機能性食品と薬理栄養 アミノ酸と腸管免疫	J. JSMJFF	5(2)	47-51	2008
Ishihara T, Tanaka K, Tasaka Y, Namba T, Suzuki J, Ishihara T, Okamoto S, <u>Hibi T</u> , Takonaga M, Igarashi R, Sato K, Mizushima Y, Mizushima T	Therapeutic Effect of Lecithinized Superoxide Dismutase against Colitis.	J Pharmacol Exp Ther	328(1)	152-164	2009
高山哲朗, 久松理一, <u>日比紀文</u>	腸管免疫の分子機構 消化管疾患の分子医学—基礎医学から臨床へ—	臨床消化器内科	24(2)	217-223	2009
金井隆典, 久松理一, 渡辺守, <u>日比紀文</u>	II. 炎症性腸疾患の病理・病態生理 1. 腸管免疫抑制機構の発症による炎症性腸疾患の発症	日本内科学会雑誌	98(1)	12-17	2009
<u>日比紀文</u>	腸管局所免疫機構の解明に基づく炎症性腸疾患に対する新しい治療法の開発	日本医師会雑誌	137 (10)	60-64	2009
Okawara T, Mitsuyama K, Takeda H, Asaka M, Fujiyama Y, Nishihira J	Lack of macrophage migration inhibitory factor suppresses innate immune response in murine dextran sulfate sodium-induced colitis.	Scand J Gastroenterol	29	1-9	2008

Sakiyama T, Fujita H, Tsubouchi H	Autoantibodies against ubiquitination factor EAA (UBE4A) are associated with severity of Crohn's disease.	Inflamm Bowel Dis	14	310-307	2008
Kamura S, Uto H, Numata M, Hashimoto S, Moriuchi A, Fujita H, Oketani M, Ido A, Kodama M, Ohi H, Tsubouchi H	Human neutrophil peptides 1-3 are useful biomarkers in patients with active ulcerative colitis.	Inflamm Bowel Dis		Epub ahead of print	2008
高後裕, 蘆田知史, 本谷聡, 武田宏司, 板牧純夫	新しいIBD診療の飛躍に向かって 北海道地区臨床研究プロジェクト「啓蒙活動」のモデルケースとして	IBD Research	2巻2号	100-111	2008
蘆田知史, 高後裕	【炎症性腸疾患治療のup to date】炎症性腸疾患における新規治療	臨床消化器内科	23巻 5号	633-638	2008
藤谷幹浩, 高後裕	腸細胞の有機カチオントランスポーターとその解析法	分子消化器病	5(3)	64-72	2008
Sumida Y, Nakamura K, Karayama K, Akiho H, Teshima T, Ryoichi T	Preparation of functionally preserved CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>hi</sup> regulatory T cells from leukapheresis products from ulcerative colitis patients, applicable to regulatory T-cell-transfer therapy.	Cytherapy	10 (7)	698-710	2008
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 (2)	447-458	2008
Atarashi, K., Nishimura, J., Shima, T., Umesaki, Y., Yamamoto, M., Onoue, M., Yagita, H., Ishii, N., Evans, R., Honda, K., and Takeda, K	ATP drives lamina propria TH17 cell differentiation.	Nature	455	808-812	2008
Kayama, H., Rairrez-Carrozzini, V. R., Yamamoto, M., Mizutani, T., Kusata, H., Iba, H., Matsumoto, M., Honda, K., Smale, S. T., and Takeda, K	Class-specific regulation of pro-inflammatory genes by MyD88 pathways and IRBz.	J. Biol. Chem.	283	12468-12477	2008
Matsumoto T, Iida M, Motoya S, Haruma K, Suzuki Y, Kobayashi K, Ito H, Miyata M, Kusunoki M, Chiba T, Yamamoto S, Hibi T	Therapeutic efficacy of infliximab on patients with short duration of Crohn's disease: A Japanese multicenter survey.	Dis Colon Rectum	51	916-923	2008



Uza N, Nakase H, Ueno S, Inoue S, Mikami S, Tamaki H, Matsuura M, <u>Chiba T</u>	The effect of medical treatment on patients with fistulizing Crohn's disease: our experience with a retrospective study.	Intern Med	47	193-199	2008
Endo Y, Marusawa H, Kou T, Nakase H, Fujii S, Fujimori T, Kinoshita K, Honjo T, <u>Chiba T</u>	Activation-induced cytidine deaminase links between inflammation to colitis-associated colorectal cancers.	Gastroenterology	135	889-898	2008
Yoshino T, Nakase H, Mikami S, Nio M, Ueno S, Uza N, Ohmori K, Manabe T, <u>Chiba T</u>	Importance of diagnosis of concomitant cytomegalovirus infection in patients with intestinal Behcet's disease.	Inflamm Bowel Dis	14	877-878	2008
Yamamoto S, Nakase H, Mikami S, Inoue S, Yoshino T, Takeda Y, Kasahara K, Ueno S, Uza N, Kitamura H, Tamaki H, Matsuura M, Inui K, <u>Chiba T</u>	Long-term effect of tacrolimus therapy in patients with refractory ulcerative colitis.	Aliment Pharmacol Therapeutics	28	589-597	2008
Mikami S, Nakase H, Yamamoto S, Takeda Y, Yoshino T, Kasahara K, Ueno S, Uza N, Oishi S, Fujii N, Nagasawa T, <u>Chiba T</u>	Blockade of CXCR12/CXCR4 axis ameliorates murine experimental colitis.	J Pharmaceut Exp Therapeut	327	383-392	2008
Tamaki H, Nakase H, Matsuura M, Inoue S, Mikami S, Ueno S, Uza N, Kitamura H, Kasahara K, <u>Chiba T</u>	The effect of tacrolimus (FK-506) on Japanese patients with refractory Crohn's disease.	J Gastroenterol	43	774-779	2008
Nakase H, Matsuura K, Yoshino T, <u>Chiba T</u>	Systematic review: cytomegalovirus infection in inflammatory bowel disease.	J Gastroenterol	43	735-740	2008

Takeda Y, Nakase H, Mikami S, Inoue T, Satou S, Sakai Y, <u>Chiba T</u>	Possible link Between Ulcerative Colitis and In situ Adenocarcinoma of an Appendiceal Mucolece: Importance of Inflammation in the Appendiceal Office Related to UC.	Inflam Bowel Dis	14	873-874	2008
仲瀬裕志, 千葉 勉	炎症性腸疾患の治療 知っておきたい炎症性腸疾患の合併症とその治療 皮膚、関節病変、肛門部病変の診かた	Medicina	45(5)	833-838	2008
仲瀬裕志, 千葉 勉	消化器疾患 (炎症性腸疾患)	炎症と免疫	16(3)	299-303	2008
Inoue S, Nakase H, Matsuura M, Mikami S, Ueno S, Uza N, <u>Chiba T</u>	The effect of proteasome inhibitor MG-132 on experimental inflammatory bowel disease.	Clin Exp Immunol	in press		2009
Matsumura K, Nakase H, Yamamoto S, Yoshino T, Takeda Y, Kasahara K, Ueno S, Uza N, <u>Chiba T</u>	Modulation of the Th1/Th2 balance by infliximab improves hyperthyroidism associated with flare-up of ulcerative colitis.	Inflam Bowel Dis	in press		2009
Takeda Y, Nakase H, <u>Chiba T</u>	Up-regulation of T-bet and tight junction molecules by /Bifidobacterium longum/ improves colonic inflammation of ulcerative colitis.	Inflam Bowel Dis	in press		2009
Kuwabara A, Tanaka K, Tsugawa N, Nakase H, Tsuji H, Shide K, Kamao M, <u>Chiba T</u> , Inagaki N, Okano T, Kido S	High prevalence of vitamin K and D deficiency and decreased BMD in inflammatory bowel disease.	Osteoporos Int	in press		2009

Yamamoto S, Nakase H, Takada M	Clinical Challenges and Images in GI: Relapsing polychondritis in ulcerative colitis.	Gastroneterology	in press		2009
Nakase H, Mikami S, <u>Chiba T</u>	Alteration of CXCR4 expression and Th1/Th2 balance of peripheral CD4 positive T cells can be a biomarker for leukocytapheresis therapy for patients with refractory ulcerative colitis.	Inflamm Bowel Dis	in press		2009

## V. 学会発表に関する一覧表