

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
分担研究報告書

分子クローニング法によるクローン病病因解明へのアプローチ

研究協力者 飯塚 政弘 秋田赤十字病院附属あきた健康管理センター 所長

研究要旨：分子クローニング法によりクローン病(CD)病因の解明を試みた。その結果、典型的な患者血清と強い反応を示すクローン(C117)が同定され、遺伝子解析の結果抗酸化酵素 peroxiredoxin 6 と高い相同性が認められた。C117 に対する抗体は CD 患者の 48% に認められ、手術例や小腸型で頻度が高い傾向を示した。Peroxiredoxin 6 は自己免疫のターゲットなどの機序で CD の病因に関与している可能性が示唆された。

共同研究者 相良 志穂
秋田赤十字病院附属あきた健康管理センター

A. 研究目的

本研究の目的は、分子クローニング法によりクローン病(CD)の病因(特に自己抗体、感染因子の同定)を解明することである。

B. 研究方法

CD 患者腸組織より cDNA library を作成し、library に含まれる 150 万個の遺伝子を典型的な CD 患者血清でスクリーニングを行った。陽性クローンが得られた場合、その由来を明らかにするとともに、CD 患者血清に特異的に反応する物質であるのかを Western Blot, ELISA により検討した。さらに、陽性クローンに対して抗体を有する CD 患者の特徴についても明らかにした。

(倫理面への配慮)

本研究は、秋田大学医学部倫理委員会に申請し、その許可のもとに行われた。

C. 研究結果

スクリーニングの結果 9 個の陽性クローンが得られた。遺伝子解析の結果、このうちの 4 個の遺伝子と高い相同性をもつ物質が同定されたが、この中に感染因子は含まれていなかった。このうち患者血清と最も強く反応したのは C117 で、抗酸化酵素 peroxiredoxin 6 と高い相同性を示した。Western Blot の結果、CD 患者の 48% が C117 に対して抗体を有し、ELISA でも C117 に対する高い抗

体価が CD で認められた。抗体所有者は有手術歴者が多く、また小腸型患者は抗体陽性率が高い傾向を示した

D. 考察

同定された C117 は抗酸化酵素 peroxiredoxin 6 と高い相同性を持ち、また約半数の CD 患者(特に有手術歴患者、小腸型患者)に抗体が認められた。以前より CD の病因に酸化ストレスの関与が示唆されており、peroxiredoxin 6 は一部の CD 患者において自己免疫反応のターゲットになるなどの機序で疾患の発症に関与している可能性が示唆された。

E. 結論

Peroxiredoxin 6 は自己免疫反応のターゲットなどの機序により一部の CD の発症に関与している可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし(現在投稿準備中)
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得、2. 実用新案登録、3. その他
すべてなし

潰瘍性大腸炎における pouch 機能率からみた術式選択の妥当性についての検討

研究協力者 池内 浩基 兵庫医科大学下部消化管外科 教授

研究要旨：初回手術時の術式選択基準が明確となった 2000 年 1 月以降の潰瘍性大腸炎（以下 UC）手術症例の手術期別の予後について検討した。3 期分割手術（第 1 期手術は結腸全摘のみ）は激症型および穿孔症例としているため、最も低侵襲な手術にもかかわらず、周術期死亡率は高く、早期 pouch 機能率は不良であった。長期の pouch 機能率と分割手術数の間には関連性はなかった。更なる手術成績の向上には 3 期分割手術が必要となるような症例を減少させるように、重症例の内科的治療の限界を内科医と外科医が緊密に連携しながら決定することが重要であると思われた。

共同研究者

内野 基¹⁾²⁾、松岡宏樹¹⁾²⁾、坂東俊弘¹⁾²⁾、福田能啓²⁾³⁾、中村志郎²⁾⁴⁾、松本誉之²⁾⁴⁾

- 1) 兵庫医科大学下部消化管外科
- 2) 兵庫医科大学炎症性腸疾患センター
- 3) 兵庫医科大学地域総合医療学
- 4) 兵庫医科大学下部消化管科

A. 研究目的

UC に対する手術は 3 期分割手術から 2 期分割、1 期的手術と変遷しているが、術前の状態によっては現在でも 3 期分割手術が必要な症例も存在する。そこで、術前の状態、術式別の予後を検討することとした。

B. 研究方法

1 期的手術を導入して、各術式の選択基準を定めた 2000 年 1 月から 2008 年 12 月までに手術を行った 765 症例を対象にし、術前の状態、周術期死亡率、早期 pouch 機能率、長期 pouch 機能率を retrospective に検討した。なお、術式の選択基準としては以下のように定めている。1 期的手術は術前条件として、UC とクローン病の鑑別診断がついている肛門病変を有しない症例で、インフォームドコンセントの得られた症例。術中条件として pouch が十分に緊張なく肛門まで到達した症例とした。3 期

分割手術（第 1 期目の手術としては結腸全摘のみ）は、激症型と穿孔症例としている。原則としてそれ以外の症例は 2 期分割手術とした。

C. 研究結果

表 1 に対象症例の術式について示した。719 症例（94%）に pouch 手術が行われていた。Pouch 手術を行った症例の術前の臨床的特徴を表 2 に示した。1 期的手術で手術時年齢が有意に若かった。緊急手術の割合、重症・激症型の割合、術前のステロイド使用量は 1 期的手術よりも 2 期分割手術で、さらに 2 期分割手術よりも 3 期分割手術で有意に高いまたは、多い結果であった。

周術期死亡率と術後早期の pouch 機能率を表 3 に示した。3 期分割手術症例の第 1 期手術後の周術期死亡率は 6% と他の 2 群よりも高く、早期の pouch 機能率は 95.6% と他の 2 群よりも低値であった。

術後長期 pouch 機能率を図 1 に示した。累積 5 年の pouch 機能率は 99.7% と良好であった。pouch が機能しなくなった 2 症例はいずれも 2 期分割手術症例でその要因は括約筋機能不全と骨盤内膿瘍の合併である。stage 別の累積 5 年 pouch 機能率は 1 期的手術と 3 期分割手術で 100%、2 期分割手術で 99.3% であった。

D. 考察

UC に対する大腸全摘・J 型回腸囊肛門吻合術が行われるようになった当初は、ほぼ全症例が 3 期分割手術であった。その後、術式の進歩により、2 期分割手術が主流となり、現在では症例を選んで 1 期的手術も行われるようになってきている。3 期分割手術症例は現在では、激症型および穿孔症例に限られているため、緊急手術、術前のステロイド使用量が他群に比して有意に多く、周術期死亡率も高率であった。この中にはやはり手術のタイミングが遅かった症例も含まれている。

近年、免疫調節剤も保険適応となり、使用症例も増加しているが、以前から報告しているように特に高齢者ではその治療効果の判定を 1 週間程度で行わないと、手術のタイミングを逸してしまう可能性がでてくる。3 期分割手術が必要となるような症例をできるだけ減らして、周術期死亡率を減少させるのが今後の検討課題であると思われる。

長期 pouch 機能率は手術の stage によって影響を受けないことが明らかとなった。

E. 結論

1. 3 期分割手術となった症例は、緊急手術と重症・激症型の頻度が有意に高く、術前のステロイド投与量も有意多かった。
2. 3 期分割手術症例の周術期死亡率と早期 pouch 機能率は 1 期的手術、2 期分割手術よりも不良であった。
3. 長期 pouch 機能率は分割手術との関連性はなかった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 池内浩基、内野 基、松岡宏樹、坂東俊宏、富田尚裕、松本誉之・潰瘍性大腸炎術後の長期予後・日本消化器病学会雑誌・106(7)・989-995・2009

表1 手術計画

		症例数
Pouch手術	3期分割	84
	2期分割	
	1期的手術	
	IPAA with ileostomy→SC	365
	IACA with ileostomy→SC	3
	TC→IPAA without ileostomy	10
	IPAA without ileostomy	249
	IACA without ileostomy	8
IRA		8
TPC		36
その他		2

TC: Total Colectomy, SC: Stoma Closure, IRA: Ileo-rectal anastomosis, TPC: Total Proctocolectomy

表2 Pouch手術症例の臨床的特徴

	3期分割 (n=84)	2期分割 (n=378)	1期的手術 (n=257)
手術時年齢	36 (14-81)	38.5 (11-69)	32 (15-69)*
緊急手術(%)	62 (73.8)**	68 (18.0)*	12 (4.7)
重症・激症(%)	56 (66.7)**	73 (19.3)*	16 (6.2)
術前ステロイド投与量(mg)	40 (0-80)**	20 (0-80)*	15 (0-60)
免疫調節剤の使用(%)	10 (11.9)	85 (22.5)*	40 (15.6)
血球成分除去療法(%)	39 (46.4)*	221 (58.5)*	134 (52.1)

表3 周術期死亡率と早期Pouch機能率

	3期分割	2期分割	1期的手術
術後死亡率(%)	5/84(6.0)	4/378(1.1)	0/257(0)
早期Pouch機能率(%)	95.6	98.1	99.6

図1 累積Pouch機能率(長期)

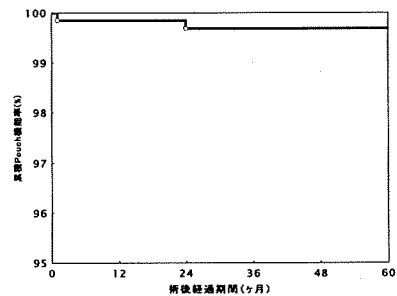
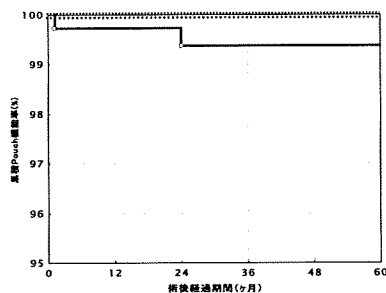


図2 術式別の累積Pouch機能率(長期)



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
分担研究報告書

手術症例からみた潰瘍性大腸炎に合併する大腸癌症例の現状

研究協力者 池内 浩基 兵庫医科大学下部消化管外科 教授

研究要旨：最近増加傾向を示している潰瘍性大腸炎(以下UC)に合併する大腸癌の現状を検討した。サーベイランスの概念が浸透したことにより、比較的早期の癌が多く、予後の改善も認められたが、Dukes C以上の症例の予後は極めて不良で、UC長期経過例に対するサーベイランスの重要性をさらに啓蒙することが必要であると思われた。

共同研究者

内野 基¹⁾³⁾、松岡宏樹¹⁾³⁾、坂東俊弘¹⁾³⁾、中村志郎²⁾³⁾、松本誉之²⁾³⁾

- 1) 兵庫医科大学下部消化管外科
- 2) 兵庫医科大学下部消化管科
- 3) 兵庫医科大学炎症性腸疾患センター

A. 研究目的

UC 癌合併症例はサーベイランスの普及により増加傾向を示している。そのため、当科で経験した症例の進行度および予後を検討し、UC 癌合併症例の現状を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

1984年8月から2009年6月までに当科で手術を行ったUC 1130例のうち、切除標本で癌の合併を証明された72症例、95病変の臨床的特徴、予後について検討した。なお、dysplasiaのみの症例は除外した。

C. 研究結果

1. 臨床的特徴

表1に対象症例の臨床的特徴を示した。対象症例の手術時年齢および、病悩期間の中央値はそれぞれ、52歳、176ヶ月であった。

2. 病理学的特徴

合併した大腸癌の個数を図1に示した。多発症例が21%を占めた。各症例のstage分類を表2に示し

た。大腸癌取り扱い規約でstage II以下、Dukes分類でDukes B以下の症例が82%を占め、比較的早期の症例が多い結果であった。壁深達度(表3)はSM以下の早期癌が58.9%を占めている。病理学的には高分化型腺癌が62.1%と多数を占めるものの、粘液癌が9.5%、扁平上皮癌が3.2%と一般的な大腸癌とは異なる分布であった。

3. 予後

全症例の予後を図2に、Dukes分類別の予後を図3に示した。全症例の累積5年生存率は87%であった。Dukes分類別ではA:100%、B:91%、C:42%、D:0%であった。

D. 考察

UC長期経過例に対するサーベイランスの概念が広く浸透したことにより、癌/Dysplasiaで手術となる症例は増加しており、ここ数年の症例を検討すると約10%を占めている。今回の検討では大腸癌取り扱い規約のstage II以下、Dukes分類のDukes B以下の症例が82%を占め、比較的早期の症例が多い結果であり、これもサーベイランスの効果であると考えられた。UC colitic cancer 症例の予後は不良であるという報告と、stageが同じであれば、一般の大腸癌と同じであるという報告が存在する。今回の検討では全症例の累積5年生存率は87%と良好であった。Dukes分類別の予後を検討すると、症例数が十分ではないが、Dukes AおよびBでは一般の大腸癌よりも予後は良好であるが、Dukes CおよびDでは

不良であった。今後このような症例をさらに少なくさせるために、サーベイランスの重要性をさらに啓蒙する必要があるものと思われた。

E. 結論

1. 潰瘍性大腸炎手術症例の 6.4%に癌の合併を認めた。
2. 82%の症例が大腸癌取扱い規約による stage II 以下、Dukes 分類の B 以下で、比較的早期の症例が多かった。
3. 全症例の予後は良好で、累積 5 年生存率は 87%であった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 池内浩基、内野 基、松岡宏樹、坂東俊宏、竹末芳生、富田尚裕・潰瘍性大腸炎と colitic cancer・外科・71(13)・2009

2. 学会発表

- 1) 池内浩基、内野 基、松岡宏樹、坂東俊宏、松本 蒼之、竹末芳生、福田能啓、富田尚・炎症性腸疾患に合併した発癌症例の臨床的特徴と予後の検討・第 6 回日本消化管学会・福岡国際会議場・2010 年 2 月 19 日

表1 対象症例の臨床的特徴

癌合併 / 全症例	72 / 1130 (6.4%)
病変数	95
性別(男/女)	35 / 37
手術時年齢(歳)	52 (20-74)
病期期間(カ月)	176 (4-486)
罹患範囲	全大腸炎型:59 左側大腸炎型:13
臨床経過	再燃緩解型:70 慢性持続型:2

図1 大腸癌の病変数

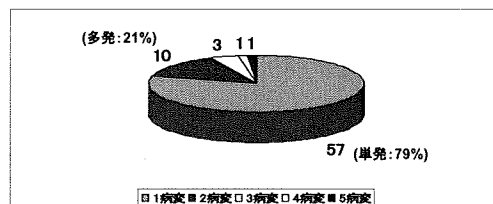


表2 大腸癌の進行度 (n=72)

大腸癌取り扱い規約		Dukes分類	
Stage 0	29 (40.3)	Dukes A	47 (65.3)
I	19 (26.4)	B	12 (16.7)
II	11 (15.3)	C	8 (11.1)
IIIa	5 (6.9)	D	5 (6.9)
IIIb	4 (5.6)		
IV	4 (5.6)		

表3 病理所見 (n=95)

壁深達度		組織型	
M	40 (42.1)	高分化型腺癌	59 (62.1)
SM	16 (16.8) 58.9%	中分化型腺癌	14 (14.7)
MP	10 (10.5)	低分化型腺癌	9 (9.5)
SS/A	14 (14.7)	粘液癌	9 (9.5)
SE	12 (12.6)	扁平上皮癌	3 (3.2)
SI/AI	3 (3.2)	印環細胞癌	1 (1.1)

図2 Colitic cancer症例の累積生存率

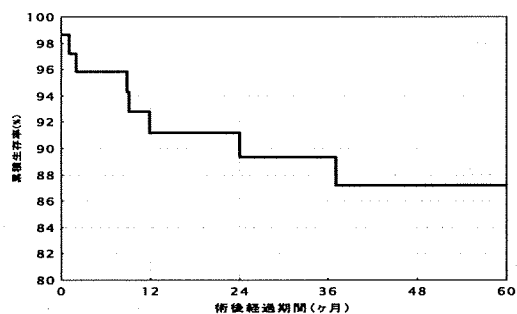
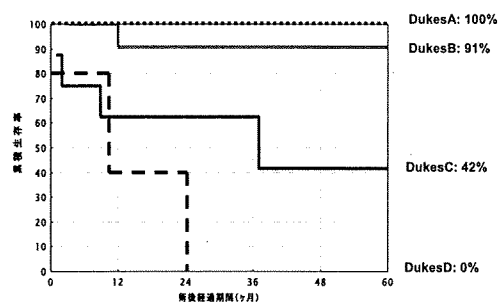


図3 Dukes分類別の累積生存率



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
分担研究報告書

Allelic expression imbalance を用いた感受性遺伝子機能解析

研究協力者 木内 喜孝 東北大学高等教育開発推進センター 准教授

研究要旨：Genome wide association study で同定されたハプロタイプ ブロックより、疾患感受性遺伝子の同定およびその機能解析を行うために、ヒトサンプルを用いて Allelic expression imbalance 測定を *IL12B* 遺伝子で行った。その結果、*IL12B* 遺伝子のリスクアレル（ハプロタイプ）は、末梢血単球で m-RNA レベルで発現を亢進させ、その疾患感受性に影響を与えていることを示した。

共同研究者

角田洋一、高橋成一、根来健一、植木紳夫、遠藤克哉、志賀永嗣、下瀬川徹
東北大学消化器病態分野

A. 研究目的

クローン病（以下 CD）は、その発症に遺伝因子が関与している。2008 年に報告されたゲノムワイド相関解析（Genome Wide Association Study 以下 GWAS）のメタ解析によって、*IL12B* (*interleukin12B*) 遺伝子上流の一塩基多型（SNP）と CD との相関が確認された。しかし、*IL12B* 遺伝子の詳細な解析はなされておらず、本研究では *IL12B* 遺伝子が日本人 CD の疾患感受性に関わるかどうかを明らかにする目的で、*IL12B* 遺伝子領域について Tag-SNP を用いて相関解析を行うとともに、リスク対立遺伝子と非リスク対立遺伝子由来の m-RNA 発現差を検討した。

B. 研究方法

①欧米の GWAS と日本人で以前相関が報告された *IL12B* 遺伝子 65kb 上流の SNP (rs6887695) について、再現性を確認する相関解析を行った。② *IL12B* 遺伝子について国際ハップマップ計画データベースを基に選択した Tag-SNP 5 個と、そのデータベースに収載されていないアミノ酸置換のある SNP 1 個、5' 領域の insertion/deletion の計 7 多型を追加して、PCR-RFLP 法を用い相関解析を行った。③ *IL12B* リスク対立遺伝子の機能解析として、CD と相関を示した

SNP すべてをヘテロ接合体で保有するボランティアから単球を採取し SNaPshot を用いて、対立遺伝子別に *IL12B* m-RNA の発現量を比較した。

（倫理面への配慮）

臨床検体を用いた遺伝子解析については、国の指針を厳守し、また本研究は東北大学倫理委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

① *IL12B* 遺伝子の 65kb 上流の SNP (rs6887695) と日本人 CD との相関が確認された。② *IL12B* 遺伝子では、exon8 (3' UTR) 領域の SNP (rs3212227)、5' 領域の insertion/deletion の計 2 箇所の多型が、日本人 CD との相関を示すことが確認され、その 2 箇所の多型と①で相関が確認された rs6887695 の、計 3 つの多型で構成されるリスクハプロタイプを同定した。③末梢血単球細胞では LPS 刺激により CD リスク対立遺伝子の *IL12B* m-RNA が非リスク対立遺伝子の mRNA に比べて増加していた。

D. 考察

IL12B 遺伝子のリスクハプロタイプと日本人 CD との相関を確認した。リスク対立遺伝子の mRNA が、非リスク対立遺伝子の m-RNA より刺激時ヒト単球において過剰発現することは、従来からの *IL12B* 高発現が Th1、Th17 優位のクローン病炎症を引き起こす知見と矛盾せず、*IL12B* 遺伝子が日本人 CD の感受性遺伝子である可能性が高いと考えられた。

E. 結論

IL12B 遺伝子のリスクアレル (ハプロタイプ) は、m-RNA レベルで発現を亢進させ、その疾患感受性に影響を与えていると考えられた。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kakuta Y, Ueki N, Kinouchi Y, Negoro K, Endo K, Nomura E, Takagi S, Takahashi S, Shimosegawa T: TNFSF15 transcripts from risk haplotype for Crohn's disease are overexpressed in stimulated T cells. *Hum molecular Genetics* 2009, 18(6):1089-98.

2. 学会発表

- 1) Kimura T, Kakuta Y, Kinouchi Y, Takahashi S, Negoro K, Endo K, Umemura K, Aizawa H, Ueki N, Shiga H, Matsuura M, Arai T, Shimosegawa T: Genotype-Phenotype Analysis of the SNP (Rs6887695) Located Telomeric to *IL12b* Reveals Association with Colonic Disease of Japanese Crohn's Disease. 110thAGA. (31, May, June, Chicago)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

難治性炎症性腸疾患の病態におけるサイトメガロウイルス感染の関与

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：難治性潰瘍性大腸炎（以下 UC）の増悪にサイトメガロウイルス(cytomegalovirus; CMV)感染の関与が注目されている。現在まで我々は、UC 患者における CMV 感染の早期診断に real-time PCR 法（以下 mucosal PCR 法）を応用した腸管粘膜内の CMV-DNA を検出する方法に着目し、その臨床的有用性を報告してきた。今回我々は UC をはじめとしてクローン病（以下：CD）および腸管ベーチェット病（以下：BD）など他の難治性炎症性腸疾患における CMV の関与について mucosal PCR 法を用いて検討した。対象はステロイド剤や免疫抑制剤による治療抵抗性の難治性炎症性腸疾患の患者 60 名対象の内訳は（UC：43 名、CD：9 名、BD：8 名）。（1）UC 患者 43 名中 19 名（51.4%）で mucosal PCR 法にて CMV-DNA が陽性であった。CMV-DNA が陽性 19 名のうち、血中 CMV 抗原または核内封入体が陽性を示した患者は 5 名（26.3%）のみであった。（2）CD 患者 9 名中、CMV-DNA、血中 CMV 抗原、または核内封入体が陽性を示した患者は 0 名であった。（3）BD 患者 8 名中、2 名（25%）で CMV-DNA が陽性であった。CMV-DNA 陽性患者のうち、血中 CMV 抗原または核内封入体が陽性を示した患者は 1 名（50%）であった。今回の結果から、ステロイドを含む免疫調節剤に治療抵抗性を示す炎症性腸疾患患者 CMV 感染の診断において mucosal PCR 法は有用であると考えられた。

共同研究者

仲瀬裕志 京都大学医学部附属病院内視鏡部 講師

A. 研究目的

サイトメガロウイルス(cytomegalovirus; CMV)は日本人の大多数が周産期に初感染し、大多数は不顕性感染の経過をたどり、主に免疫不全患者において再活性化され重篤な合併症を来す。近年、難治性潰瘍性大腸炎 (ulcerative colitis, 以下 UC) における増悪因子として CMV 感染が注目されている。その理由として、難治例においてはステロイドを含めた免疫抑制剤を使用することが多く、このような状況下でしばしば CMV が再活性化し、UC の病態を悪化させ、中毒巨大結腸症や穿孔などの合併症を生じるからである。

UC 患者における CMV 感染の診断は、主として血中 CMV 抗原測定、および生検材料を用いた病理学的診断（核内封入体の有無）により行われてきた。しかし、大腸内視鏡検査にて CMV 感染の合併が疑われる

にも関わらず、上記検査結果が陰性のため治療方針の決定に難渋する症例がしばしば存在する。

近年、血中の CMV 抗原(CMV antigenemia) を用いた診断法が CMV 感染の診断に有用とされている。CMV antigenemia 陽性の意味するところは、CMV に感染した血管内皮細胞や組織の感染細胞などで産生された CMV 抗原を核内に取り込んだものと考えられており、すなわち CMV 抗原血症は、体内のどこかに活動的な CMV 感染巣が存在することを示している。

また、CMV 核酸診断法としての Polymerase chain reaction (PCR) の有用性も報告されている。しかしながら、組織に潜伏感染している CMV ゲノムの存在により、症状に関係なく PCR の結果が陽性になり、結果の解釈が困難な場合がある。

CMV が増殖する際には、前初期遺伝子(immediate early: IE), 初期 (early: E) , 後期 (late: L) の順序で段階的に、また相互依存的に転写、翻訳される。

我々は、CMV 感染をできるだけ早期に診断するこ

とを目的として、IE 遺伝子を特異的に検出する PCR プライマーを設定し、大腸粘膜から生検を行い、炎症部位および非炎症部位の CMV-DNA の存在を比較検討した。その結果、我々の開発した PCR 法が単なる存在診断ではなく、CMV 感染の早期診断治療に有用であることを報告してきた。

そこで、今回我々は、クローン病（以下：CD）および腸管ペーチェット病（以下：BD）を含めた難治性炎症性腸疾患における CMV 感染の関与について、mucosal PCR 法を用いた検討を行った。

B. 研究方法

2003 年 10 月から 2009 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加療を受け中等度以上の活動性を有し、ステロイド剤や免疫抑制剤による治療抵抗性のステロイド剤や免疫抑制剤による治療抵抗性の難治性炎症性腸疾患の患者 60 名。対象の内訳は（UC：43 名、CD：9 名、BD：8 名）であった。

CMV 感染診断法

対象全例に対し、(1) ペルオキシダーゼ標識抗 CMV ヒトモノクローナル抗体（C7-HRP, C10, C11）を用いた免疫染色で CMV antigenemia の検索を測定した。

(2) 同時期に無前処置下で大腸内視鏡を施行した。観察可能であった部位までに存在する炎症部位（潰瘍辺縁や潰瘍底を含む）から組織生検を行い、HE 染色で核内封入体（Cytomegalic inclusion body; CIB）を検索するとともに抗 CMV モノクローナル抗体を用いた免疫組織化学で陽性細胞を検索した。(3) real-time PCR 法による腸管粘膜内の CMV-DNA により CMV 感染の有無を検索した。具体的には、色素散布および拡大内視鏡を使用し、大腸粘膜炎症部位および非炎症部位を判別し生検を行った。生検組織より DNA を抽出し、両部位の CMV-DNA の存在を比較検討した。CMV-DNA の検出には IE 遺伝子に特異的であるプライマーを設定し real-time PCR 法を行い、10copy 以上を陽性と判定した。

上記の 3 つの検索方法うちいずれか 1 つで CMV の存在が確認された場合を陽性例として取り扱った。

（倫理面への配慮）

末梢血および生検組織の解析を行う場合には、各患者に対して informed consent を行った。

C. 研究結果

1. 各種 CMV 感染合併率と臨床像の比較。(1) UC 患者 43 名中 20 名 (46.5%) で、mucosal PCR 法にて CMV-DNA が陽性であった。CMV-DNA が陽性 20 名のうち、血中 CMV 抗原または核内封入体が陽性を示した患者は 5 名 (25%) のみであった。(2) CD 患者 9 名中、CMV-DNA、血中 CMV 抗原、または核内封入体が陽性を示した患者は 0 名であった。(3) BD 患者 8 名中、2 名 (25%) で CMV-DNA が陽性であった。CMV-DNA 陽性患者のうち、血中 CMV 抗原または核内封入体が陽性を示した患者は 1 名 (50%) であった。
2. UC, BD 患者において、CMV-DNA は炎症粘膜部位のみで検出された。
3. UC において、CMV-DNA 陽性群と陰性群間で、各種内視鏡スコア (DAI, Matt's, CAI score) における有意差は認められなかった。
4. UC 患者 CMV-DNA 陽性患者 20 名のうち 14 名 (70%) は抗ウイルス剤投与による治療を行い、全例 CMV-DNA が陰性化した。抗ウイルス剤投与単独で臨床的緩解に到った患者は 6 名、投与後 G-CAP の併用が必要となった患者 6 名、タクロリムスを必要とした患者 1 名、手術にいたった患者 1 名であった。
5. BD 患者においては、CMV-DNA 陽性患者 2 名は下血を主訴としていた。2 名に抗ウイルス剤投与がなされ、大腸粘膜内での CMV-DNA は陰性化し、症状は軽快した。

D. 考察

今回、我々が開発した大腸粘膜生検を用いた PCR 法により、UC をはじめとして、難治性 CD および BD 患者においても CMV 感染の診断に有用であることが示唆された。

今回我々の検討で対象となった CD 患者には、CMV-DNA 陽性例はみとめられなかった。一方、BD 患者

では 25%で認められた。難治性 CD 患者に粘膜内の CMV-DNA が検出されなかった理由は現時点では明らかではない。しかしながら、(1) CD の免疫反応自体が強い Th1 の方向に向いているために CMV 感染が成立しにくい状況にある。(2) CD の病態に強く関連する IFN- γ の発現は、CMV の再活性化を抑制するため検出しにくい可能性がある。(3) ステロイドを内服している CD 患者が、ほとんどいなかった点などが推測される。この点については、今後症例を増やすことで、難治性 CD における CMV 感染の頻度および臨床学的特徴を検討していく必要があると考えられる。BD 患者においては、CMV-DNA 陽性患者では主訴として下血が認められた。下血は抗ウイルス剤の投与にてすみやかに改善していることから、BD の悪化に CMV が関与している可能性は強く示唆される。しかしながら、現在まで、BD の病態における CMV の関与はほとんど報告されていない。臨床上、我々は BD 患者での消化管穿孔などの合併症に遭遇することがまれではない。CMV 感染自体は、一般的に回盲部に生じやすい特徴をもっていること、また BD の消化管病変が回盲部に多いこと、さらに BD はその疾患コントロールのため、ステロイドが維持投与されている点などからも CMV 感染が生じやすい状況下にあると推測される。従って、BD の治療方針を決める上でも、今後は CMV 感染の有無を除外していく必要があると考えられる。

E. 結論

Mucosal PCR 法を応用した腸管粘膜内の CMV-DNA 診断は、ステロイドを含む免疫調節剤に治療抵抗性を炎症性腸疾患患者における CMV 感染の診断において有用であると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nakase H, Chiba T: TNF α is an important pathogenic factor contributing to

reactivation of cytomegalovirus in inflamed mucosa of colon in patients with ulcerative colitis: Lesson from clinical experience.

Inflamm Bowel Dis 2010 (in press).

- 2) Sekikawa A, Fukui H, Suzuki K, Karibe T, Fujii S, Ichikawa K, Tomita S, Imura J, Shiratori K, Chiba T, Fujimori T: Involvement of IL-22/REG1 α axis in ulcerative colitis. *Lab Invest* 2010 (in press).
- 3) Yamamoto S, Nakase H, Yamashita K, Matsuura M, Takada M, Kawanami C, Chiba T: Gastrointestinal follicular lymphoma: Review of the literature. *J Gastroenterol* 2010 (in press)
- 4) Yamamoto S, Nakase H, Matsuura M, Honzawa Y, Masuda S, Inui K, Chiba T: Efficacy and safety of infliximab as rescue therapy for ulcerative colitis refractory to tacrolimus. *J Gastroenterol Hepatol* 2010 (in press).
- 5) Nakase H, Fujiyama Y, Oshitani N, Oga T, Nonomura K, Matsuoka T, Murayama T, Teramukai S, Chiba T, Narumiya S: Effect of EP4 agonist (ONO-4819CD) for patients with mild to moderate ulcerative colitis refractory to 5-aminosalicylates: A randomized phase 2, placebo-controlled trial. *Inflammatory Bowel Disease* 2010 (in press).
- 6) Honzawa Y, Nakase H, Takeda Y, Nagata K, Chiba T: Heat shock protein 47 can be a new target molecule for intestinal fibrosis related to inflammatory bowel disease. *Inflam Bowel Dis* 2010 (in press).
- 7) Tanaka J, Watanabe N, Kido M, Saga K, Akamatsu T, Nishio A, Chiba T: Human TSLP and TLR3 ligand promote differentiation of Th17 cells with central memory phenotype under Th2-polarizing conditions. *Clin Exp Allergy* 39(1):89-100:2009.
- 8) Yamamoto S, Nakase H, Takada M: Clinical challenges and images in GI: Relapsing

- polychondritis in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 136(7):2064, 2415:2009.
- 9) 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* 15(11):1617-1618:2009.
- 10) 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* 156(1):172-82:2009.
- 11) 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* 15(7):963-4: 2009.
- 12) Matsumura K, Nakase H, Chiba T: Efficacy of Oral Tacrolimus on Inetestinal Behcet' s Disease. *Inflammatory Bowel Disease* 16(2):188-9:2009.
- 13) Matsumura K, Nakase H, Chiba T: The Combination of endoscopic resection and heat ablation therapy is a promising endoscopic therapy for adenoma-like dysplastic lesion in chronic Ulcerative Colitis. *Case Reports in Gastroenterology* 3(1):121-124:2009.
- 3) Ueno S, Nakase H, Chiba T: Activation of immune response by osteopontin prevents onset of spontaneous colitis. Digestive Disease Week and the 110th Annual Meeting of the AGA Institute, Chicago, 2009. 6. 1.
- 4) Yoshino T, Nakase H, Matsumura K, Chiba T, et al: Regulation of activate macrophages by FK506 attenuates immune-mediated colitis. Digestive Disease Week and the 110th Annual Meeting of the AGA Institute, Chicago, 2009. 5. 30.
- 5) Tanaka J, Saga K, Kido M, Aoki N, Iwamoto S, Nishiura H, Chiba T, Watanabe N:3 Proinflammatory Th2 cytokines induce production of thymic stromal lymphopoietin in human colonic epithelial cells. 日本免疫学会総会 学術集会 2009・ワークショップ, 2009. 12. 2.
- 6) 吉野琢哉、仲瀬裕志、千葉勉. FK506 の A20 誘導による活性化マクロファージの制御について. 第 4 6 回日本消化器免疫学会総会・シンポジウム, 2009. 7. 24.
- 7) 中村文保、渡邊智裕、堀貴美子、三上栄、上田佳秀、仲瀬裕志、千葉勉. 骨髄異形成症候群による腸炎の一例とその分子機序の解析. 第 4 6 回日本消化器免疫学会総会・ポスターセッション, 2009. 7. 23.
2. 学会発表
- 1) Seno H: Efficient colonic mucosal wound repair requires Trem2-dependent alternative activation of macrophages. US-Japan GI Ececutive Meeting, Kyoto, 2009. 6. 19.
- 2) Uza N, Nakase H, Chiba T: The Critical role of CXC chemokine ligand 16/scavenger receptor in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. Digestive Disease Week and the 110th Annual Meeting of the AGA Institute, Chicago, 2009. 6. 1.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)
1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし
3. その他
特になし

腸炎惹起性免疫記憶 CD4⁺T 細胞の老化促進を応用した新規治療法の開発

研究代表者 渡辺 守 東京医科歯科大学大学院消化器病態学分野 教授

研究要旨：炎症性腸疾患の原因である腸炎惹起性 CD4⁺T 細胞は、長期生存により、その腸炎惹起性 CD4⁺T 細胞を抑制する制御性 CD4⁺T 細胞に変化し、その制御性 CD4⁺T 細胞は共移入することにより腸炎発症を抑制することを見いだした。

共同研究者

戸塚輝治¹⁾、金井隆典²⁾、富田貴之¹⁾、根本泰宏¹⁾、鬼澤道夫¹⁾、藤井俊光¹⁾、篠原玉子¹⁾、亀山佳織¹⁾、鈴木雅博¹⁾、山地 統¹⁾、永石宇司¹⁾

- 1) 東京医科歯科大学大学院消化器病態学分野
- 2) 慶應義塾大学医学部消化器内科

A. 研究目的

炎症性腸疾患の原因として炎症惹起性 CD4⁺T 細胞が広く知られているが、長期生存した腸炎惹起性 CD4⁺T 細胞がどのような形質を獲得するかは不明である。そこで我々は、CD4⁺CD45RB^{hi} 移入大腸炎を作製し、大腸炎を発症したマウスの大腸より取り出した lamina propria (LP) CD4⁺T 細胞を再度免疫不全マウスの腹腔内に移入、LPCD4⁺T 細胞移入を繰り返す事により長期生存炎症惹起性 CD4⁺T 細胞を作製、この細胞の機能について検討した。

B. 研究方法

大腸炎を発症したマウスの大腸より取り出した LPCD4⁺T 細胞を再度免疫不全マウスの腹腔内に移入、LPCD4⁺T 細胞移入を繰り返し、大腸炎の発症を経時的に検討した。また、同時に IFN- γ 、TNF- α 、IL-17 などの Th1、Th17 サイトカインの産生能を検討した。次に LPCD4⁺T 細胞移入を繰り返し 7 世代で腸炎未発症マウス LPCD4⁺T 細胞、1 世代で腸炎を発症したマウス LPCD4⁺T 細胞を naïve CD4⁺CD45RB^{hi}T 細胞と共移入し、腸炎抑制能を検討した。

(倫理面への配慮)

実験モデルマウスを用いることに関しては東京医科歯科大学実験動物使用に関する規則に準じ承認を受け

ている。

C. 研究結果

LPCD4⁺T 細胞移入を繰り返すことで、腸炎発症までの期間が延長し、6 世代までは全例腸炎を発症したが 7 世代以降は腸炎未発症マウスが出現し大腸炎発症率も減少した。また、7 世代マウスは、Th1、Th17 サイトカイン産生が低下した。1 世代 LPCD4⁺T 細胞を共移入した群は腸炎を発症したが、腸炎未発症 7 世代 LPCD4⁺T 細胞を共移入した群は腸炎を発症しなかった。

D. 考察

炎症性腸疾患の病因となる病的 CD4⁺T 細胞が、その病的 CD4⁺T 細胞を抑制する制御性 CD4⁺T 細胞に変化し、その制御性 CD4⁺T 細胞が腸炎発症を抑制することを見いだした。

E. 結論

炎症性腸疾患の病因となる病的 CD4⁺T 細胞が、その病的 CD4⁺T 細胞を抑制する制御性 CD4⁺T 細胞に変化したことを示した世界初の研究成果である。また、従来の化学合成された薬剤や生物学的製剤とはまったく異なり、患者自らの細胞を抑制性の細胞として応用する細胞治療の試みは、副作用の軽減といった現在の重大な問題点を克服可能な治療として非常に期待がかかるものと考えられ、新規治療方法の開発の基礎研究として画期的な業績である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Okamoto R, Tsuchiya K, Nemoto Y, Akiyama J, Nakamura T, Kanai T, Watanabe M: Requirement of

- Notch activation during regeneration of the intestinal epithelia. *Am J Physiol GI & Liver*. 296:G23-G35, 2009.
- 2) Totsuka T, Kanai T, Nemoto Y, Tomita T, Okamoto R, Tsuchiya K, Nakamura T, Sakamoto N, Akiba H, Okumura K, Yagita H, Watanabe M: RANK-RANKL signaling pathway is critically involved in the function of CD4+CD25+ regulatory T Cells in chronic colitis. *J Immunol*. 182: 6079-6087, 2009.
 - 3) Tomita T, Kanai T, Totsuka T, Nemoto Y, Okamoto R, Tsuchiya K, Sakamoto N, Ohteki T, Hibi T, Watanabe M: IL-7 is essential for lymphopenia-driven turnover of colitogenic CD4+ memory T cells in chronic colitis. *Eur J Immunol*. 39: 2737-2747, 2009.
 - 4) Onizawa M, Nagaishi T, Kanai T, Nagano K, Oshima S, Nemoto Y, Yoshioka A, Totsuka T, Okamoto R, Nakamura T, Sakamoto N, Tsuchiya K, Aoki A, Ohya K, Yagita H, Watanabe M: Signaling pathway via TNF α /NF κ B in intestinal epithelial cells may be directly involved in colitis-associated carcinogenesis. *Am J Physiol GI & Liver*. 296:G850-G859, 2009.
 - 5) Nemoto Y, Kanai T, Kameyama K, Shinohara T, Sakamoto N, Totsuka T, Okamoto R, Tsuchiya K, Nakamura T, Sudo T, Matsumoto S, Watanabe M: Long-Lived colitogenic CD4+ Memory T Cells residing outside the intestine participate in the perpetuation of chronic colitis. *J Immunol*. 183: 5059-5068, 2009.
2. 学会発表
- 1) Watanabe M: Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease: Current Understanding. Asia Pacific Working Group Inaugural Meeting on IBD, 2009年3月7日, China.
 - 2) Okamoto R: Notch1 activation promotes goblet cell depletion and expression of PLA2G2A in the inflamed mucosa of ulcerative colitis. DDW2009, 2009年6月1日, Chicago.
 - 3) Tsuchiya K, Okamoto R, Nakamura T, Watanabe M: GSK3 inhibitor induces the intestinal differentiation by the protein stabilization of Atoh1. DDW2009, 2009年6月2日, Chicago.
 - 4) Nemoto Y, Kanai T, Matsumoto S, Watanabe M: Long-lived colitogenic CD4+ Memory T cells can be maintained outside the intestine in the absence of commensal bacteria. JUCC, 2009年11月20日, Tokyo.
 - 5) Tsuchiya K, Okamoto R, Nakamura T, Watanabe M: Colon carcinogenesis is divided into the undifferentiation and proliferation regulated by Atoh1 and Beta-Catenin on wnt signaling, respectively. GASTRO 2009, 2009年11月23日, London.
 - 6) 渡辺 守: 炎症性腸疾患と発癌. 第106回日本内科学会総会・講演会, 2009年4月10日, 東京.
 - 7) 玄 世峰: 潰瘍性大腸炎の長期予後—重症潰瘍性大腸炎に対するサイクロスポリン持続静注療法の長期成績—. 第95回日本消化器病学会総会, 2009年5月7日, 札幌.
 - 8) 渡辺 守: IBD 診療のシンポと近未来像—治る時代へ—. 第6回市民公開講座—炎症性腸疾患の治療をめぐる—, 2009年5月17日, 徳島.
 - 9) 根本泰宏、金井隆典、渡辺 守: 腸内細菌から直接的な自然免疫と抗原刺激を受ける炎症性腸疾患メモリーCD4+T細胞の維持機構. 第51回日本消化器病学会大会 (JDDW2009), 2009年10月15日, 京都.
 - 10) 岡本隆一、土屋輝一郎、渡辺 守: 炎症性腸疾患における上皮分化・増殖機構の解析と粘膜再生治療への応用. JDDW2009, 2009年10月16日, 京都.
 - 11) 渡辺 守: 炎症性腸疾患におけるNotchシグナル異常と分子標的の可能性. 第37回日本臨床免疫学会総会. 2009年11月14日, 東京.
- H. 知的所有権の出願・登録状況 (予定を含む)
なし

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
分担研究報告書

炎症性腸疾患における Th17 免疫応答の関与

研究分担者 日比 紀文 慶應義塾大学医学部内科学 教授

研究要旨：炎症性腸疾患においては、従来、クローン病では Th1 型の免疫応答を示すと報告され、IL-17 が双方の疾患で増加していることも既に報告されているが、Th17 免疫応答が炎症性腸疾患における慢性炎症にどのように関与しているかについての検討は不十分である。そこで今回、マウスモデルを用いて正常腸管粘膜および慢性炎症腸管における Th17 の免疫病態を追究した。CD4+CD45RB^{high} T 細胞移入大腸炎モデル炎症大腸においては IFN- γ 産生細胞の優位性を明らかとした。一方、IL-10 欠損マウス炎症大腸では Th1 細胞 (IFN- γ 産生細胞) および Th17 細胞 (IL-17 産生細胞) が混在するモデルであった。また、Lymphotoxin α 欠損マウスを用いて正常マウスに存在する Th17 細胞の役割について検討したところ、腸管 Th17 細胞は LT α 発現 LTi 細胞によって誘導されることが示唆された。以上より、これまで病的と考えられてきた新たな Th17 細胞にはまだ未解決な複雑性が潜在すると考えられた。

共同研究者

金井隆典 1、三上洋平 1、筋野智久 1、
井上 詠 2、緒方晴彦 2、岩男 泰 2
慶應義塾大学医学部消化器内科 1
同 内視鏡センター 2

A. 研究目的

炎症性腸疾患の免疫病態に Th1 と Th2 細胞とは独立して Th17 細胞の関与が他の免疫疾患同様に示唆されている。我々は、これまで Th1/Th2 バランスを中心に論じられてきた炎症性腸疾患免疫病態に突如現われた Th17 生物学がいかなる関連性をもって関与するか否かに焦点化し本研究を行った。

B. 研究方法

(1) 腸炎惹起性 Th1 と Th17 の関係

CD4+CD45RB^{high} T 細胞移入モデルと IL-10 欠損マウスという異なるマウスモデルより、Ly5.1/Ly5.2 マーカーの相違で識別可能なシステムで、RAG-2 欠損マウスに共移入する方法を考案し、実施した。

(2) 正常マウス腸管 Th17 細胞の性質

GALT は存在しないが、ROR γ t を正常に発現する LT α 欠損マウスに着目し、LT α が欠損した LTi 細胞が Th17

細胞産生にいかなる作用を及ぼすかを追求した。

C. D. 研究結果および考察

(1) 腸炎惹起性 Th1 と Th17 の関係

クローン病モデル、CD4+CD45RB^{high} T 細胞移入大腸炎モデルでは Th1 細胞が必須であるというグループと Th17 細胞が必須であるというグループと分かれ、時代の変遷も含め混沌としている。このような状況の中で、我々は以下の点を明らかとした。

CD4+CD45RB^{high} T 細胞移入大腸炎モデル炎症大腸においては IFN- γ 産生細胞の優位性を明らかとした。もう一つのクローン病モデルである、IL-10 欠損マウス炎症大腸では Th1 細胞 (IFN- γ 産生細胞) および Th17 細胞 (IL-17 産生細胞) が混在するモデルであった。CD4+CD45RB^{high} T 細胞移入大腸炎モデル (Ly5.1 由来 T 細胞移入) および IL-10 欠損マウス (Ly5.2 由来) 炎症大腸より分離した CD4 T 細胞を同一の RAG-2 欠損マウスへ移入したところ、CD4+CD45RB^{high} T 細胞移入大腸炎の Th1 減弱および IL-10 欠損マウスの Th1 と Th17 減弱を認め、腸炎惹起性の Th1 と Th17 細胞が生体内で競合していることを *in vivo* で明らかとした。

(2) 正常マウス腸管 Th17 細胞の性質

Th17 細胞が炎症性腸疾患に関与するという報告がある中で、正常腸管にも IL-17 産生細胞が存在することが知られている。正常マウスに存在する Th17 細胞はいかなる役割を担っているのかについて、リンパ節、腸管 GALT の存在しない Lymphotoxin α 欠損マウス (LT α KO マウス) を用いて検討した。LT α KO マウスでは腸管 Th17 細胞が欠損するにも関わらず、IL-17 産生 CD3 陰性細胞が著明に増加していることが明らかとなった。また、IL-17 産生 CD3 陰性細胞は CD3-B220⁻ CD 11 c-NK1.1⁻ の lymphoid tissue inducer (LTi) 細胞であることが証明され、腸管 Th17 細胞は LT α 発現 LTi 細胞によって誘導されることが示唆された。

E. 結論

以上、今回の研究では、これまで病的と考えられてきた新たな Th17 細胞にはまだ未解決な複雑性が潜在し、今後の研究の推移により慎重にその役割を見極め、炎症性腸疾患の病態解明へと展開するべきであると結論した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ishihara T, Tanaka K, Tasaka Y, Namba T, Suzuki J, Ishihara T, Okamoto S, Hibi T, Takenaga M, Igarashi R, Sato K, Mizushima Y, and Mizushima T: Therapeutic Effect of Lecithinized Superoxide Dismutase against Colitis. *J Pharmacol Exp Ther* 328(1):152-164, 2009
- 2) Kanai T, Nemoto Y, Kamada N, Totsuka T, Hisamatsu T, Watanabe M, Hibi T: Homeostatic (IL-7) and effector (IL-17) cytokines as distinct but complementary target for an optimal therapeutic strategy in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol.*

25(4):306-313, 2009

- 3) Kamada N, Hibi T et al: Human CD14⁺ macrophages in intestinal lamina propria exhibit potent antigen presenting ability” *J. Immunol.* 183(3):1724-1731. 2009
- 4) Sakuraba A, Motoya S, Watanabe K, Nishishita M, Kanke K, Matsui T, Suzuki Y, Oshima T, Kunisaki R, Matsumoto T, Hanai H, Fukunaga K, Yoshimura N, Chiba T, Funakoshi S, Aoyama N, Andoh A, Nakase H, Mizuta Y, Suzuki R, Akamatsu T, Iizuka M, Ashida T, Hibi T: Open-Label Prospective Randomized Multicenter Study Shows Very Rapid Remission of Ulcerative Colitis by Intensive Granulocyte and Monocyte Adsorptive Apheresis as Compared with Routine Weekly Treatment. *Am J Gastroenterol* 104(12):2990-2995, 2009
- 5) 小林 拓、日比紀文: 炎症性腸疾患 診断と治療の進歩 I. 炎症性腸疾患の概念・定義と疫学 日本内科学会雑誌 98 (1) :5-11, 2009
- 6) 久松理一、日比紀文: ヒト炎症性腸疾患において重要なのは Th1 か Th17 か? 第 37 回日本臨床免疫学 32(5):360, 2009
- 7) 高山哲朗、久松理一、日比紀文: 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
- 8) 小林 拓、日比紀文: I. 炎症性腸疾患の概念・定義と疫学 日本内科学会雑誌 98(1) :5-11, 2009
- 9) 金井隆典、久松理一、渡辺 守、日比紀文: II. 炎症性腸疾患の病理・病態生理 1. 腸管免疫抑制機構の破綻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
- 10) 緒方晴彦、日比紀文: IV. 潰瘍性大腸炎の管理・治療 3. 免疫抑制剤 日本内科学会雑誌 98(1) :68-74, 2009
- 11) 日比紀文: 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
- 12) 鎌田信彦、日比紀文: CD14 陽性腸管マクロファ

ージが IL-23/IFN- γ を介してクローン病の病態に寄与している 特集 大腸癌画像診断の最先端 INTESTINE13 (2) : 218-221, 2009

- 13) 高山哲朗、久松理一、岡本 晋、高田康裕、小林拓、矢島知治、長沼 誠、緒方晴彦、岩男 泰、日比紀文 : 炎症性腸疾患 (IBD) における血漿アミノ酸プロファイルを用いた臨床マーカー (アミノインデックス) の確立 日本内科学会雑誌 98 臨時増刊号 : 119, 2009
 - 14) 鎌田信彦、日比紀文 : 腸管マクロファージの治療標的としての可能性は? 分子消化器病 6(2) : 35(145)-40(150), 2009
 - 15) 久松理一、日比紀文 : ヒスチジンの経口投与がマクロファージからの炎症性サイトカインを抑えることでマウス腸炎を抑制する 分子消化器病 6 (2) : 83 (193)-85(195), 2009
 - 16) 長沼 誠、岩男 泰、日比紀文 : 大腸の内視鏡診療 【診断】 炎症性腸疾患の内視鏡診 Medicina 46(7) : 1113-1117, 2009
 - 17) 日比紀文 : IBD 診療の新展開と今後 日本大腸検査学会雑誌 26(1) : 29-39, 2009
 - 18) 久松理一、日比紀文 : 炎症性腸疾患治療における生物製剤の現状 日本臨床免疫学会会誌 32(3) : 168-179, 2009
 - 19) 長沼 誠、岩男 泰、日比紀文 : 診断 炎症性腸疾患の内視鏡診断 Medicina 46(7) : 1113-1117, 2009
 - 20) 長沼 誠、日比紀文 : 腸型ベーチェット病の寛解導入・維持に対するインフリキシマブの有用性 INTESTINE13 (4) : 434-436, 2009
 - 21) 日比紀文、小林 拓 : 消化管症候群 (第 2 版) 下— その他の消化管疾患を含めて— 炎症性腸疾患 : 総論 別冊日本臨床 新領域別症候シリーズ No.12 : 291-293, 2009
 - 22) 三好 潤、矢島知治、日比紀文 : 特集 消化器疾患に対する分子標的治療の最前線! 炎症性腸疾患治療の最前線— 生物学的製剤の特徴と今後の展望 G. I Research 17 (5) : 42(434)- 48(440), 2009
2. 学会発表
 - 1) Hibi T, Watanabe M, Camez A, and Khan M: Efficacy and Safety of Adalimumab for the Treatment of Japanese Patients with Moderately to Severely Active Crohn's Disease: Results from a Randomized Controlled Trial. Annual Scientific Meeting and Postgraduate Course the American College of Gastroenterology Oct3-8 Florida, 2009
 - 2) Sakuraba A, Iwakami Y, and Hibi T: Granulocyte and monocyte adsorption apheresis therapy modulates monocyte derived dendritic cell function in patients with ulcerative colitis. 16th United European Gastroenterology Week Oct18-22, Austria, 2009
 - 3) Ogata H, Kato J, Hirai F, Hida N, Matsui T, Matsumoto T, and Hibi T: Oral administration of tacrolimus (FK506) enhances mucosal healing in refractory, moderate/severe ulcerative colitis. 16th United European Gastroenterology Week Oct18-22, Austria, 2009
 - 4) Inoue N, Hisamatsu T, Takayama T, Kamada N, Okamoto S, Yamada T, Hosono O, Morimoto C, and Hibi T: D4+ T lymphocytes with high CD26 surface expression are involved in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. 16th United European Gastroenterology Week Oct18-22, Austria, 2009
 - 5) Takazoe M, Watanabe M, Kawaguchi T, Matsumoto T, Oshitani N, Matsui T, Hiwatashi N, Hibi T: A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED TRIAL OF ORAL ALPHA-4 INTEGRIN INHIBITOR (AJM300) IN PATIENTS WITH ACTIVE CROHN'S DISEASE. GASTRO 2009 UEGW/WCOG, Nov21-25, London, 2009
 - 6) Ogata H, Ito H, Motoya S, Takazoe M, Suzuki Y, Matsumoto T, Hirata I, Matsui T, Hibi T: CERTOLIZUMAB PEGOL IS EFFECTIVE AT INDUCING AND MAINTAINING RESPONSE AND REMISSION IN

- JAPANESE PATIENTS WITH CROHN' S DISEASE: RESULTS FROM INDUCTION AND MAINTENANCE STUDIES. GASTRO 2009 UEGW/WCOG, Nov21-25, London
- 7) Mizukami T, Komatsu H, Hibi T: SIMPLE COLONOSCOPIC TECHNIQUE COMBINING WATER INFUSION AND COMPLETE AIR REMOVAL FROM THE RECTOSIGOMOID COLON: COLLAPSE- SUBMERGENCE METHOD. GASTRO 2009 UEGW/WCOG, Nov21-25, London
- 8) Inoue N, Hisamatsu T, Takayama T, Kamada N, Okamoto S, Yamada T, Hosono O, Morimoto C, Hibi T: CD26+ LYMPHOCYTES AND SERUM SOLUBLE CD26/DIPEPTIDYL PEPTIDASE IV ARE INVOLVED IN THE PATHOGENESIS OF CROHN' S DISEASE. GASTRO 2009 UEGW/WCOG, Nov21-25, London
- 9) Fukunaga K, Matsumoto T, Matsui T, Fujiyama Y, Takayama T, Ashida T, Kohgo Y, Hibi T, Watanabe M: The perceptions of risks and benefits of infiximab and Leukocytapheresis by Japanese patients with Inflammatory Bowel Disease inflammatory bowel disease Nov3-6, Florida, 2009
- 10) Inoue N, Hisamatsu T, Takayama T, Okamoto S, Ogata H, Iwao Y, Yamada T, Hosono O, Morimoto C, Hibi T: CD26+ Lymphocytes and serum soluble CD26/ Dipeptidyl peptidase IV are involved in the pathogenesis of Crohn' s Disease. inflammatory bowel disease Nov3-6, Florida, 2009
- 11) Okamoto S, Kamada N, Hibi T: Human CD14(+) macrophages in intestinal lamina propria exhibit potent antigen- presenting ability inflammatory bowel disease Nov3-6, Florida, 2009
- 12) 丸山悠里子、小林 拓、長沼 誠、岩崎栄典、山岸由幸、久松理一、岡本 晋、金井隆典、日比紀文、高石官均、岩男 泰、緒方晴彦：潰瘍性大腸炎に対しシクロスポリン持続静注で緩解導入した後の再燃に対し2度目の投与を行った2症例 第304回日本消化器病学会 2009. 5. 16 東京 特別講演
- 13) 小林 拓、長沼 誠、日比紀文：重症潰瘍性大腸炎におけるサイクロスポリン持続静注療法の長期成績 第95回日本消化器病学会 2009. 5. 7 北海道 シンポジウム
- 14) 長沼 誠、今枝博之、日比紀文：バルーン小腸内視鏡による術後再燃の評価は治療方針の変更に有用か？ 第95回日本消化器病学会 2009. 5. 8 北海道 パネルディスカッション
- 15) 高田康裕、久松理一、鎌田信彦、知念 寛、岡本 晋、日比紀文：MCP-1 依存性腸管マクロファージサブセットの腸管免疫恒常性における役割 第95回日本消化器病学会 2009. 5. 8 北海道 一般演題
- 16) 高山哲朗、知念 寛、鎌田信彦、久松理一、北爪美奈、本田治樹、大嶋洋佑、高田康裕、斎藤理子、岡本 晋、金井隆典、日比紀文：腸管NK細胞は腸管マクロファージとの IL-23, CD48 を介した相互作用により過剰な IFN- γ を産生する 第95回日本消化器病学会 2009. 5. 8 北海道 一般演題
- 17) 齋藤理子、久松理一、高山哲朗、鎌田信彦、日比紀文：胆汁酸による IL-12 低産生型樹状細胞の誘導機序 第95回日本消化器病学会 2009. 5. 8 北海道 一般演題
- 18) 樋渡信夫、日比紀文、棟方昭博：中毒症活動期大腸炎に対するペンタサ錠 4, 000mg / 日の有用性—多施設二重盲検比較試験の成績より— 第77回日本消化器内視鏡学会総会 2009. 5. 22 名古屋 シンポジウム
- 19) 緒方晴彦、松井敏幸、日比紀文：難治性潰瘍性大腸炎に対する Tacrolimus の緩解導入効果—多施設共同試験 (Phase-III) 成績報告 第77回日本消化器内視鏡学会総会 2009. 5. 22 名古屋 シンポジウム
- 20) 長沼 誠、緒方晴彦、日比紀文：炎症性腸疾患の小腸病変評価・治療にカプセル内視鏡・バルーン小腸内視鏡は有用か？ 第77回日本消化器内視鏡学会総会 2009. 5. 22 名古屋 ビデオシンポ

ジウム

- 21) 長沼 誠、細江直樹、別所理恵子、井田陽介、日比紀文、緒方晴彦、今枝博之：炎症性腸疾患の小腸病変に対するカプセル内視鏡の有用性 第88回日本内視鏡学会関東地方会 2009. 6. 12 東京シンポジウム
- 22) Hisamastu T, Hibi T: INTESTINAL MACROPHAGES AND NK CELLS PLAY A CRUCIAL ROLE FOR THE PATHOGENESIS OF CROHN' S DISEASE The 9th World Congress on Inflammation July 9, 2009 Tokyo
- 23) 成瀬浩史、久松理一、鎌田信彦、岡本 晋、井上詠、金井隆典、日比紀文：IL-10KO マウスにおけるマクロファージからの IL-12 過剰産生機序の解明 第46回日本消化器免疫学会総会 2009. 7. 23 愛媛 一般口演
- 24) 久松理一、鎌田信彦、本田治樹、北爪美奈、井上詠、岡本 晋、金井隆典、日比紀文：クローン病における CD14⁺腸管マクロファージの抗原提示能について 第46回日本消化器免疫学会総会 2009. 7. 23 愛媛 シンポジウム
- 25) 安藤 摂、鎌田信彦、久松理一、日比紀文：M-CSF 誘導性マクロファージの抑制性機能獲得における分子メカニズムの解明～マクロファージの分化における STAT3Ser リン酸化の重要性～ 第46回日本消化器免疫学会総会 2009. 7. 23 愛媛 一般演題
- 26) 高山哲朗、鎌田信彦、知念 寛、本田治樹、大嶋洋祐、北爪美奈、小林 拓、高田康裕、斎藤理子、岡本 晋、金井隆典、久松理一、日比紀文：クローン病において腸管 CD56⁺NKp46⁺NK 細胞は腸管マクロファージとの相互作用を介し著明な IFN- γ を産生し病態に関与する 第46回日本消化器免疫学会総会 2009. 7. 24 愛媛 シンポジウム
- 27) 三上洋平、金井隆典、日比紀文：IL-10^{-/-}; Th1/Th17 間で相互干渉する腸炎惹起性メモリーCD4⁺ T 細胞の生存を阻害する治療薬としての可能性 第51回日本消化器病学会大会 2009. 10. 16 京都シンポジウム
- 28) 久松理一、高山哲朗、日比紀文：クローン病では腸管マクロファージと腸管NK細胞の interaction が INF γ 産生に関与する 第51回日本消化器病学会大会 2009. 10. 15 京都 パネルディスカッション
- 29) 岡本 晋、井上 詠、日比紀文：シクロスポリン投与後の再燃防止を目的とした6MP/AZAの役割 第51回日本消化器病学会大会 2009. 10. 14 京都 ワークショップ
- 30) 佐藤亜沙香、長沼 誠、朝倉敬子、西脇祐司、矢島知治、久松理一、岡本 晋、井上 詠、金井隆典、緒方晴彦、岩男 泰、武林 亨、日比紀文：男性炎症性腸疾患患者の妊娠に対する意識調査と配偶者の妊娠・出産経過の検討 第51回日本消化器病学会大会 2009. 10. 15 京都 ポスターセッション
- 31) 森谷弘乃介、長谷川博俊、石井良幸、遠藤高志、岡林剛史、飯田修史、林 竜平、内田 寛、平田玲、代永和秀、岡本 晋、長沼 誠、日比紀文、北川雄光：大腸全摘術後に広範な小腸虚血を生じ、大量小腸切除を施行した全大腸炎型潰瘍性大腸炎1例 第51回日本消化器病学会大会 2009. 10. 15 京都 ポスターセッション
- 32) 岡本 晋、高山哲郎、井上 詠、長沼 誠、緒方晴彦、岩男 泰、日比紀文：クローン病における Infliximab 計画的投与の長期成績とその位置づけ 第64回日本大腸肛門病学会学術集会 2009. 11. 6 福岡 シンポジウム
- 33) 井上 詠、長沼 誠、岡本 晋、今枝博之、緒方晴彦、岩男 泰、日比紀文：クローン病術後再燃に対するインフリキシマブの有効性に関する内視鏡的検討 第64回日本大腸肛門病学会学術集会 2009. 11. 7 福岡 ワークショップ
- 34) Tuzuki N, Takayama T, Hisamatsu T, Kamada N, Chinen H, Kitazume T M, Saito R, Okamoto S, Kanai T, Hibi T: TL1A and IL-23 synergistically activate intestinal NK cells to produce IFN- γ and play the crucial role in the pathogenesis of Crohn' s disease . 第39回日本免疫学会総会 2009. 12. 3 大阪 ワークショップ
- 35) Takayama T, Kamada N, Chinen H, Hisamatsu T,