

学下部消化器外科⁴、大阪労災病院外科⁵、東京女子医大第2外科⁶、新潟大学消化器・一般外科⁷、三重大学消化管・小児外科学⁸、帝京大学外科⁹、東北大学生体調節外科¹⁰)

クローン病患者における大腸癌罹患率の検討 (各個研究)

伊藤壽記¹、○水島恒和¹、中島清一¹、甲斐康之¹、飯島英樹²、玉川浩司³、松田 宙³、根津理一郎⁴、土岐祐一郎¹、森正樹¹ (大阪大学大学院消化器外科学¹、大阪大学大学院消化器内科学²、大阪府立急性期・総合医療センター外科³、大阪労災病院外科⁴)

<コーヒーブレイク>

(12) 外科的治療法の工夫 (佐々木巖) (15:35~16:20)

総括 佐々木巖 東北大学大学院生体調節外科分野

潰瘍性大腸炎、クローン病の累積手術率の時代的変遷についての検討

○渡邊聡明¹、佐々木巖²、福島浩平³、杉田 昭⁴、渡辺 守⁵ (帝京大学医学部外科¹、東北大学大学院医学系研究科生体調節外科分野²、東北大学大学院消化管再建医工学分野・分子病態外科学分野³、横浜市立市民病院外科⁴、東京医科歯科大学消化器内科⁵)

クローン病肛門病変に対する治療方針の作成

○二見喜太郎¹、東大二郎¹、佐々木巖²、杉田 昭³ (福岡大学筑紫病院外科¹、東北大学生体調節外科学分野²、横浜市立市民病院外科³)

回腸囊炎の内視鏡像の検討 (各個研究)

藤井久男¹、小山文一²、中川 正²、○内本和晃²、中村信治²、植田 剛²、錦織直人²、中島祥介²、吉川周作³、稲次直樹³ (奈良県立医科大学中央内視鏡・超音波部¹、奈良県立医科大学消化器・総合外科²、厚生会奈良大腸肛門病センター³)

回腸囊炎調査報告 (各個研究)

○小川 仁、羽根田祥、鈴木秀幸、佐々木巖 (東北大学大学院医学系研究科・生体調節外科学分野)

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 (各個研究)

○池内浩基^{1,3}、内野 基^{1,3}、松岡宏樹^{1,3}、坂東俊宏^{1,3}、中村志郎^{2,3}、松本譽之^{2,3} (兵庫医科大学外科学講座下部消化管外科¹、兵庫医科大学内科学講座下部消化管科²、兵庫医科大学炎症性腸疾患センター³)

潰瘍性大腸炎小児期 (15歳以下) 手術例における術後 catch up growth の検討 (各個研究)

楠 正人、三木誓雄、○内田恵一、荒木俊光、吉山繁幸、井上幹大、大北喜基、大竹耕平、藤川裕之、安田裕美、小池勇樹、松下航平 (国立大学法人三重大学大学院 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)

(13) 外科的治療の予後 (杉田 昭) (16:20~16:50)

総括 杉田 昭 横浜市立市民病院外科

クローン病術後経腸栄養療法の再発予防効果の検討 (RCT) —中間結果—

○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炎症性腸疾患センター²、東北大学生体調節外科³)

クローン病人工肛門造設例の経過と合併症の検討—多施設共同研究—

○杉田 昭¹、小金井一隆¹、二見喜太郎²、池内浩基³、佐々木巖⁴ (横浜市立市民病院外科¹、福岡大学筑紫病院外科²、兵庫医科大学第2外科³、東北大学生体調節外科⁴)

クローン病に対する直腸切断術の適応と術後経過 (各個研究)

○小金井一隆¹、杉田 昭¹、山田恭子¹、木村英明²、福島恒男³ (横浜市市民病院外科¹、横浜市大市民総合医療センター炎症性腸疾患センター²、松島クリニック³)

事務局連絡

(17:00 終了予定)

懇親会 (17:05~)

平成21年7月31日(金)

III. 研究報告(続)

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)(9:00~9:15)

総括 日比紀文 慶應義塾大学医学部消化器内科

潰瘍性大腸炎における疾患感受性候補 *sftpd* 遺伝子の関連解析(各個研究)

○有村佳昭、藤井恭子、渡邊秀平、中垣 卓、細川雅代、永石敏和、篠村恭久、今井浩三(札幌医科大学)
日本人クローン病における IL1B 遺伝子多型およびその発現との関連について(各個研究)

○角田洋一¹、木内喜孝²、木村智哉¹、遠藤克哉¹、根来健一¹、高橋成一¹、下瀬川徹¹(東北大学大学院医学系研究科消化器病態学分野¹、東北大学保健管理センター²)

(15) 免疫異常機構の解析と治療応用(渡辺 守)(9:15~10:05)

総括 千葉 勉 京都大学消化器内科

渡辺 守 東京医科歯科大学消化器病態学

炎症性腸炎に対するシクロスポリン封入ポリ乳酸マイクロカプセルを用いた新規治療の開発—実験腸炎における治療効果の検討—(各個研究)

岡崎和一、○深田憲将、内田一茂、松下光伸、西尾彰功(関西医科大学消化器肝臓内科)

急性期クローン病患者者に対するインフリキシマブの末梢免疫システムに与える長期経過—末梢血制御性T細胞を中心に—(各個研究)

松本蒼之¹、○福永 健¹、上小鶴孝二¹、吉田幸治¹、横山陽子¹、加藤恭一¹、中林志郎¹、池内浩基²(兵庫医科大学内科学下部消化管科¹、兵庫医科大学下部消化管外科²)

マウス慢性大腸炎における生体内 Th1 対 Th17 競合(各個研究)

○三上洋平¹、金井隆典¹、岡沢 啓¹、筋野智久¹、一松 収²、金井康真¹、小野祐一¹、林 篤史¹、北爪美奈¹、鎌田信彦¹、高山哲朗¹、久松理一¹、岡本 晋¹、井上 詠¹、緒方清彦¹、日比紀文¹(慶應義塾大学医学部消化器内科¹、永寿総合病院消化器科²)

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(各個研究)

○戸塚輝治¹、金井隆典²、富田貴之²、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、渡辺 守¹(東京医科歯科大学消化器病態学¹、慶應義塾大学医学部消化器内科²)

クローン病モデルマウスの病態における制御性B細胞の解析(各個研究)

○石原俊治、三島義之、大嶋直樹、大谷 文、岡 明彦、楠 龍策、多田育賢、森山一郎、結城崇文、木下芳一(島根大学医学部内科学講座第二)

ガラクトース転移酵素欠損マウスを用いた炎症性腸疾患における IgG 糖鎖異常の解析(各個研究)

新崎信一郎、○飯島英樹、向井 章、井上隆弘、中島佐知子、柄川悟志、考藤達哉、三善英知、辻井正彦、林 紀夫(大阪大学医学系研究科消化器内科学)

NF- κ B を介した MAdCAM-1 制御機構における Angiotensin type II receptor の役割(各個研究)

○佐々木誠人^{1, 2}、水島隆史¹、溝下 勤¹、谷田論史¹、城 卓志¹(名古屋市立大学大学院医学研究科消化器・代謝内科学¹、愛知医科大学消化器内科²)

Heat Shock Protein(HSP)-70 の抗炎症作用と Geranylgeranylacetone(GGA) による誘導効果(各個研究)

○櫻庭裕丈¹、石黒 陽²、佐藤裕紀¹、川口章吾¹、平賀寛人¹、福田眞作¹(弘前大学消化器血液内科¹、弘前大学光学医療診療部²)

リポカリン型プロスタグランディンD合成酵素の大腸炎への関与(各個研究)

○穂苅量太、三浦総一郎(防衛医科大学校内科)

(16) 疾患特異的バイオマーカーの探索 (坪内博仁) (10:05~10:30)

総括 坪内博仁 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

潰瘍性大腸炎患者血中に上昇する Human Neutrophil Peptide-1 の病態への関与 (各個研究)

坪内博仁¹、○橋元慎一¹、上村修司¹、宇都浩文¹、嵩山敏男¹、井戸章雄¹、指宿和成¹、岩下祐司¹、児玉眞由美²、大井秀久³ (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¹、宮崎医療センター病院消化器器臓病センター²、今村病院消化器内科³)

潰瘍性大腸炎とクローン病の生検診断のための組織学的マーカー (各個研究)

○田中正則¹、日比紀文² (弘前市立病院臨床検査科¹、慶應義塾大学医学部消化器内科²)

潰瘍性大腸炎における Peroxiredoxin-6 (Prx6) の役割 (各個研究)

内藤裕二、○高木智久、内山和彦、尾松達司、岡田ひとみ、八木信明、吉川敏一 (京都府立医科大学消化器内科)

クローン病に対する新規バイオマーカーの検討 (各個研究)

○光山慶一¹、増田淳也¹、山崎 博¹、桑木光太郎¹、竹田津英稔¹、佐田道夫¹、丹羽幹夫² (久留米大学医学部内科学講座消化器内科部門¹、東亜合成(株)先端科学研究所²)

(17) 組織再生修復の解析と治療応用 (今井浩三) (10:30~10:45)

総括 今井浩三 札幌医科大学

MSCの筋線維芽細胞への分化誘導 (各個研究)

○渡邊秀平、有村佳昭、藤井恭子、中垣 卓、細川啓代、永石欽和、篠村恭久、今井浩三 (札幌医科大学)

Notchシグナルによる粘膜再生機構の解析 (各個研究)

○岡本隆一、秋山純子、鄭 秀、水谷知裕、岩寄美智子、油井史郎、土屋輝一郎、中村哲也、渡辺 守 (東京医科歯科大学消化器病態学)

(18) 宿主-微生物相互作用解析と治療応用 (藤山佳秀) (10:45~10:55)

総括 藤山佳秀 滋賀医科大学消化器内科

プロバイオティクス由来の腸管保護活性物資を用いた新規炎症性腸疾患治療の開発 (各個研究)

○藤谷幹浩¹、岡本耕太郎¹、奈田利恵¹、上野伸展¹、盛一健太郎¹、前本篤男^{2,3}、蘆田知史^{2,3}、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、札幌東徳州会病院 ID センター³)

(19) 炎症による発癌メカニズム解析 (味岡洋一) (10:55~11:10)

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

炎症発癌における p53 とアポトーシス-第2報- (各個研究)

○岩永明人、渡辺 順、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)

DNAメチル化異常がもたらす潰瘍性大腸炎粘膜の糖鎖発現異常 (各個研究)

○河村由紀¹、豊田 実²、川島 麗¹、荻原輝記¹、河村 裕³、小西文雄³、斉藤幸夫⁴、矢島知治⁵、日比紀文⁵、松本譽之⁶、今井浩三⁷、土肥多恵子¹ (国立国際医療センター研究所・消化器疾患研究部¹、札幌医科大学学生化学講座²、自治医科大学さいたま医療センター外科³、国立国際医療センター戸山病院外科⁴、慶應義塾大学消化器内科⁵、兵庫医科大学下部消化管科⁶、札幌医科大学⁷)

事務局連絡

閉会挨拶

(11:25 終了予定)

厚生労働科学研究 難治性疾患克服研究事業
「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」
平成 21 年度第 2 回総会プログラム

期日 平成 22 年 1 月 21 日 (木) 9:00~17:00

1 月 22 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 中村 哲也・長堀 正和・長沼 誠

TEL: 03-5803-5877 FAX: 03-5803-0268

E-mail: ibd.gast@tmd.ac.jp

第2回総会について

1) 演題発表について

- (1) スライドは、Power Point で作成し、USB フラッシュメモリディスクまたは CD-ROM に保存したものをお持ち下さい。(Windows, Macintosh どちらも対応可能ですが、御自分の PC 以外の機器でも試写してからお持ち下さい。)
- (2) 発表 30 分前までに B1 会場スライド受付までご提出下さい。その際、試写（出力確認）も必ず行ってください。使用したメディアは、画面確認後その場でご返却いたします。
- (3) 総括は 5 分・スライド 1 枚、プロジェクト責任者によるプロジェクト計画・研究成果の発表・報告は 5 分、討論 3 分・スライド 5 枚以内、各個研究発表は 2 分、討論 2 分・スライド 3 枚以内、 でお願い致します。 演題登録数が多いため、時間厳守でお願いします。
- (4) 資料を配布される場合には、150 部を 1 月 20 日午前中必着で IBD 班事務局までお送りいただくか当日 8 時 40 分までに B1 会場までお持ち下さい。

2) 発表データについて

厚生労働省への報告の必要上、発表スライドファイルを当日複製させていただきますことをご了承下さい。
不都合のある先生におかれましては、事前に事務局まで御連絡をお願いします。

3) 会場セキュリティについて

- (1) 一階玄関ホール総会受付にて芳名録へご署名後、セキュリティカードをお受け取りいただき、改札を通過して地下一階会場へお進みください。
- (2) 館内はセキュリティ制ですのでセキュリティカードを必ず常時携帯してください。 退出される際にはカードをご返却ください。 カードの紛失があると全館内のセキュリティに支障を来いたしますので、くれぐれも紛失ならびにお持ち帰りにならないようご注意ください。

4) 懇親会について

1 月 21 日会議終了後、12 階カフェテリアにて懇親会を予定しております。

5) 駐車場について

駐車スペースはご用意しておりませんので、公共の交通機関をご利用ください。

6) 会場案内図 味の素(株)本社ビル 東京都中央区京橋 1-15-1 / Tel. 03-5250-8111



- ① JR「東京駅」八重洲中央口 (徒歩 10 分)
- ② 東京メトロ銀座線「京橋駅」6 番出口 (徒歩 5 分)
- ③ 都営浅草線「宝町駅」A-2 出口 (徒歩 3 分)
- ④ 東京メトロ日比谷線「八丁堀駅」北口 (徒歩 10 分)

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21年度第2回総会プログラム

(敬称略)

平成22年1月21日(木)

開会(9:00)

- I. 厚生労働省健康局疾病対策課挨拶 厚生労働省健康局疾病対策課:中田 勝巳先生
II. 主任研究者挨拶・研究の進め方 主任研究者:渡辺 守
III. 研究報告

P-A)啓発・広報・専門医育成プロジェクト

- (1)国民・患者・一般臨床医に対する啓発活動・広報活動・情報企画 (渡辺 守、高後 裕) (9:20~9:35)

総括 高後 裕 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

国民・患者・一般臨床医に対する啓発活動・広報活動・情報企画

渡辺 守¹、長堀正和¹、○高後 裕²、蘆田知史²、藤谷幹浩²、松本譽之³、中村志郎³、佐々木巖⁴、福島浩平⁵、松井敏幸⁶、岩男 泰⁷(東京医科歯科大学消化器病態学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、兵庫医科大学内科学下部消化管科³、東北大学大学院医学系研究科外科病態学生態調節外科学⁴、東北大学大学院消化管再建医工学分野・分子病態外科学分野⁵、福岡大学筑紫病院消化器科⁶、慶應義塾大学包括先進医療センター⁷)

- (2)専門医育成プログラムの創成 (高後 裕、松本譽之) (9:35~10:00)

総括 高後 裕 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

専門医育成プログラムの創成

渡辺 守¹、中村哲也¹、○高後 裕²、蘆田知史²、藤谷幹浩²、松本譽之³、佐々木巖⁴、松井敏幸⁵、岩男 泰⁶、藤山佳秀⁷、辻川知之⁷(東京医科歯科大学消化器病態学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、兵庫医科大学内科学下部消化管科³、東北大学大学院医学系研究科外科病態学生態調節外科学⁴、福岡大学筑紫病院消化器科⁵、慶應義塾大学包括先進医療センター⁶、滋賀医科大学消化器内科)

潰瘍性大腸炎とクローン病の鑑別診断アトラスについて

○大川清孝¹、清水誠治²(大阪市立総合医療センター消化器内科¹、大阪鉄道病院消化器内科²)

P-B)総括的疫学解析プロジェクト

- (3)特定疾患研究30年の総括的疫学解析による疾患構造変化の追究 (武林 亨、廣田良夫) (10:00~10:30)

総括 武林 亨 慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学

炎症性腸疾患の記述疫学—臨床調査個人票データより—

○桑原絵里加¹、朝倉敬子¹、井上 詠²、渡辺 守³(慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学¹、慶應義塾大学医学部消化器内科・包括先進医療センター²、東京医科歯科大学消化器病態学³)

臨床調査個人票改訂ワーキンググループ報告

○岩男 泰¹、松本主之²、小金井一隆³、樋田信幸⁴、久部高司⁵、桑原絵里加⁶、長堀正和⁷、渡辺 守⁷(慶應義塾大学内視鏡センター¹、九州大学大学院病態機能内科学²、横浜市立市民病院外科³、兵庫医科大学内科学下部消化管科⁴、福岡大学筑紫病院消化器科⁵、慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学⁶、東京医科歯科大学消化器病態学⁷)

潰瘍性大腸炎のリスク因子に関する多施設共同・症例対照研究(進捗状況)

○大藤さとこ¹、福島若葉¹、廣田良夫¹、押谷伸英²、渡辺憲治²、長堀正和³、渡辺 守³(大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学¹、大阪市立大学大学院医学研究科消化器器官制御内科²、東京医科歯科大学消化器病態学³、For the Japanese Case-Control Study Group for Ulcerative Colitis)

p-C)多施設間情報ネットワークプロジェクト

(4)研究班を基盤とした多施設臨床研究ネットワーク整備 (日比紀文、武林 亨) (10:30~11:00)

総括 日比紀文 慶應義塾大学医学部消化器内科

潰瘍性大腸炎に対する癌サーベイランス法の確立

○渡邊聡明¹、味岡洋一²、松本譽之³、武林 亨¹、井上永介⁵、飯塚文瑛⁶、五十嵐正広⁷、岩男 泰⁸、大塚和朗⁹、工藤進英⁹、小林清典¹⁰、佐田美和¹⁰、田中信治¹¹、友次直輝¹²、樋田信幸¹³、平田一郎¹³、松本主之¹⁴、渡辺憲治¹⁵、上野文昭¹⁶、渡辺 守¹⁷、日比紀文⁸ (帝京大学医学部外科¹、新潟大学大学院医歯学総合研究科分子・診断病理学分野²、兵庫医科大学下部消化管科³、慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学⁴、北里大学薬学部臨床統計⁵、東京女子医科大学消化器病センター⁶、癌研有明病院内科⁷、慶應義塾大学内科⁸、昭和大学横浜市北部病院消化器センター⁹、北里大学東病院内科¹⁰、広島大学病院内視鏡診療科¹¹、慶應義塾大学クリニカルリサーチセンター¹²、藤田保健衛生大学消化管内科¹³、九州大学大学院病態機能内科学¹⁴、大阪市立大学医学部消化器内科¹⁵、大船中央病院・消化器肝臓病センター¹⁶、東京医科歯科大学消化器病態学¹⁷、慶應義塾大学医学部・消化器内科¹⁸)

術後レミケード併用による寛解維持効果

佐々木巖¹、羽根田祥¹、小川 仁¹、渡辺和宏¹、鈴木秀幸¹、武林 亨²、渡辺 守³、○福島浩平⁴、岡崎和一⁵、吉岡和彦⁶、仲瀬裕志⁷、長沼 誠⁸、井上 詠⁸、日比紀文⁸、千葉俊美⁹、本谷 聡¹⁰、小澤平太¹¹、荒木靖三¹²、太田章比古¹³、亀岡信悟¹⁴、加賀谷尚史¹⁵、山本隆行¹⁶、吉川周作¹⁷、寄山敏男¹⁸、高木智久¹⁹、吉田 優²⁰、木内喜孝²¹、松田耕一郎²²、二見喜太郎²³、石黒 陽²⁴、後藤秀実²⁵、国崎玲子²⁶、木村英明²⁶、正木忠彦²⁷、伊藤裕章²⁸、渡邊聡明²⁹、上野義隆³⁰、鈴木康夫³¹、池内浩基³²、高橋賢一³³、舟山裕士³³、杉田 昭³⁴、友次直輝³⁵、井上永介³⁶、樋渡信夫³⁷、飯島英樹³⁸、中村好宏³⁹ (東北大学大学院生体調節外科学分野¹、慶應義塾大学公衆衛生学²、東京医科歯科大学大学院消化器病態学分野³、東北大学大学院消化管再建医工学・分子病態外科学分野⁴、関西医科大学第三内科⁵、関西医科大学付属枚方病院外科⁶、京都大学医学部附属病院内視鏡科⁷、慶応大学消化器内科⁸、岩手医科大学内科学講座⁹、札幌厚生病院消化器科¹⁰、北里大学医学部外科¹¹、大腸肛門病センターくるめ病院¹²、家田病院肛門科¹³、東京女子医科大学第二外科¹⁴、金沢大学消化器内科¹⁵、四日市社会保険病院内科¹⁶、医療法人健全会土庫病院奈良大腸肛門病センター¹⁷、鹿児島大学病院消化器内科¹⁸、京都府立医科大学消化器内科¹⁹、神戸大学消化器内科²⁰、東北大学大学院消化器病態学分野²¹、富山県立中央病院内科²²、福岡大学筑紫病院外科²³、弘前大学光学医療診療部²⁴、名古屋大学消化器内科²⁵、横浜市立大学附属市民総合医療センター炎症性腸疾患 (IBD) センター²⁶、杏林大学消化器一般外科²⁷、北野病院消化器センター²⁸、帝京大学消化器外科²⁹、広島大学光学医療診療部³⁰、東邦大学医療センター佐倉病院消化器センター³¹、兵庫医科大学外科³²、東北労災病院大腸肛門外科³³、横浜市民病院外科³⁴、慶應義塾大学クリニカルリサーチセンター³⁵、北里大学臨床統計部門³⁶、いわき市立総合磐城共立病院³⁷、大阪大学消化器内科³⁸、防衛医科大学数学教室³⁹)

JIREAT 研究中間解析結果について

土方康孝¹、佐々木誠人¹、水野真理¹、国崎玲子²、木村英明²、千葉俊美³、山本章二郎⁴、三上 栄⁵、松浦 稔⁵、仲瀬裕志⁵、奥山祐右⁶、阪上順一⁷、内藤裕二⁷、保田宏明⁷、加賀谷尚史⁸、岡本 晋⁹、久松理一⁹、長沼 誠⁷、岩男 泰⁹、緒方晴彦⁹、石黒 陽¹⁰、櫻庭裕丈¹¹、伊藤裕章¹²、細川雅代¹³、山下健太郎¹³、下立雄一¹⁴、寺門洋平¹⁴、本谷 聡¹⁴、前本篤男¹⁵、○蘆田知史¹⁵、荒木俊光¹⁶、辻川知之¹⁷、飯塚政弘¹⁸、福田勝之¹⁹、垂水研一²⁰、柿本一城²¹、阿部洋介²²、石田久美²²、川上 研²²、村野実之²²、森田英次郎²²、十河光栄²³、渡辺憲治²⁴、飯島英樹²⁵、野澤慶次郎²⁶、石原俊治²⁶、久保田大輔²⁷、金井隆典²⁸、玄 世鋒²⁷、長堀正和²⁷、渡辺 守²⁷、猿田雅之²⁸、須藤訓様²⁹、有廣誠二²⁸、谷島麻利亜²⁹、飯塚文瑛²⁹、鈴木康夫³⁰、舟山裕士³¹、小島康弘³¹、長坂光夫³²、渡邊 真³²、中井勝彦³³、渡辺文利³⁴、花井洋行³⁴、竹内 健³⁴、飯田貴之³⁴、高津典孝³⁵、中村志郎³⁶、吉田幸治³⁶、小坂 正³⁶、松本譽之³⁶、富田寿彦³⁷、穂苅量太³⁸、三浦総一郎³⁸、永尾重昭³⁹、久保田美和⁴⁰、小林清典⁴⁰、谷田諭史⁴¹、前田 修⁴²、安藤貴文⁴²、荒川大吾⁴³、三宅忍幸⁴³、大宮直木⁴⁴、中村正直⁴⁴、渡辺 修⁴⁵、本田 亘⁴⁵、後藤秀実⁴⁶、金城福則⁴⁶、高後 裕⁴⁶、日比紀文⁴⁷ (愛知医科大学消化器内科¹、横浜市立大学総合医療センター²、岩手医科大学附属病院第一内科³、宮崎大学医学部消化器血液内科⁴、京都大学医学部附属病院消化器内科⁵、京都第一赤十字病院消化器科⁶、京都府立医科大学附属病院⁷、金沢大学附属病院消化器内科⁸、慶應義塾大学病院内視鏡センター⁹、弘前大学医学部附属病院光学医療診療部¹⁰、弘前大学医学部附属病院消化器・血液・膠原病内科¹¹、財団法人田附興風会北野病院消化器内科¹²、札幌医科大学医学部内科学第一講座¹³、札幌東徳洲会病院消化器IBDセンター¹⁴、三重大学医学部附属病院¹⁵、滋賀医科大学医学部附属病院消化器内科¹⁶、秋田日赤病院¹⁷、聖路加国際病院¹⁸、川崎医科大学病院食道・胃腸内科¹⁹、大阪医科大学第二内科²⁰、大阪医科大学内視鏡センター²¹、大阪市立大学消化器内科²²、大阪大学消化器内科²³、帝京大学病院外科²⁴、島根大学医学部附属病院消化器内科²⁵、東京医科歯科大学医学部附属病院消

化器内科⁷、東京慈恵会医科大学⁸、東京女子医科大学病院 消化器内科⁹、東邦大学医療センター佐倉病院内科¹⁰、東北労災病院¹¹、藤田保健衛生大学消化管内科¹²、浜松松田病院IBDセンター¹³、浜松南病院消化器病・IBDセンター¹⁴、福岡大学筑紫病院消化器科¹⁵、兵庫医科大学下部消化管科¹⁶、兵庫医科大学病院上部消化管科¹⁷、防衛医科大学内科学¹⁸、防衛医科大学光学医療診療部¹⁹、北里大学東病院消化器内科²⁰、名古屋市立大学病院消化器代謝内科²¹、名古屋大学医学部附属病院消化器内科²²、琉球大学光学医療診療部²³、旭川医科大学消化器・血液腫瘍制御内科学分野²⁴、慶応義塾大学内科学²⁵)

pD)臨床プロジェクト

(5)潰瘍性大腸炎の診断基準および重症度基準の改変 (松井敏幸) (11:00~11:20)

総括 松井敏幸 福岡大学筑紫病院消化器科

潰瘍性大腸炎診断基準案の改訂について

○松井敏幸、久部高司(福岡大学筑紫病院消化器科)

炎症性腸疾患の疾患活動性評価指標集の出版計画(各個研究)

松井敏幸¹、○平井郁仁¹、鈴木康夫²、田中信治³、花井洋行⁴、押谷伸英⁵、蘆田知史⁶、大草敏史⁷、井上 詠⁸(福岡大学筑紫病院消化器科¹、東邦大学附属佐倉病院内科²、広島大学病院内視鏡診療科³、浜松南病院消化器病・IBDセンター⁴、泉大津市立病院消化器科⁵、札幌東徳州会病院 IBDセンター⁶、東京慈恵医科大学附属柏病院消化器・肝臓内科⁷、慶応義塾大学消化器内科⁸)

(6)クローン病の診断基準の改変 (飯田三雄) (11:20~11:35)

総括 飯田三雄 九州大学大学院病態機能内科学

クローン病診断基準の改変

○飯田三雄(九州大学大学院病態機能内科学)

(7)新しい診断デバイス利用による診療の工夫 (飯田三雄) (11:35~11:55)

総括 飯田三雄 九州大学大学院病態機能内科学

クローン病の小腸狭窄に対するバルーン拡張療法

○平井郁仁¹、松井敏幸¹、飯田三雄²(福岡大学筑紫病院消化器科¹、九州大学大学院病態機能内科学²)

炎症性腸疾患に対する炭酸ガスを用いたCT colonography (enterography) の検討(各個研究)

○竹内 健、飯田貴之、新井 修、渡辺文利、小山繁彰、日比智弘、小泉雅廣、和田 健、花井洋行(浜松南病院 消化器病・IBDセンター)

<昼食・幹事会> (12:00~13:00)

pD)臨床プロジェクト

(8)治療の標準化を目指した指針案改訂 (松本譽之) (13:00~13:30)

総括 松本譽之 兵庫医科大学内科下部消化管科

潰瘍性大腸炎治療指針改訂について

○松本譽之¹、安藤 朗²、伊藤裕章³、岡本 晋⁴、押谷伸英⁵、鈴木康夫⁶、長堀正和⁷、松井敏幸⁸、杉田 昭⁹、佐々木巖¹⁰、余田 篤¹¹、友政 剛¹²、中村志郎¹³、福永 健¹⁴、樋田信幸¹⁵、應田義雄¹⁶(兵庫医科大学内科学下部消化管科¹、滋賀医科大学消化器内科²、北野病院消化器内科³、慶応義塾大学消化器内科⁴、泉大津市立病院消化器内科⁵、東邦大学佐倉病院消化器病センター⁶、東京医科歯科大学消化器内科⁷、福岡大学筑紫病院消化器内科⁸、横浜市民病院外科⁹、東北大学生態調節外科¹⁰、大阪医科大学小児科¹¹、パルこどもクリニック¹²)

クローン病治療指針改訂について

○松本譽之¹、安藤 朗²、伊藤裕章³、岡本 晋⁴、押谷伸英⁵、鈴木康夫⁶、長堀正和⁷、松井敏幸⁸、杉田 昭⁹、佐々木巖¹⁰、余田 篤¹¹、友政 剛¹²、中村志郎¹³、福永 健¹⁴、樋田信幸¹⁵、應田義雄¹⁶(兵庫医科大学内科学下部消化管科¹、滋賀医科大学消化器内科²、北野病院消化器内科³、慶応義塾大学消化器内科⁴、泉大津市立病院消化器内科⁵、東邦大学佐倉病院消化器病センター⁶、東京医科歯科大学消化器内科⁷、福岡大学筑紫病院消化器内科⁸、横浜市民病院外科⁹、東北大学生態調節外科¹⁰、大阪医科大学小児科¹¹、パルこどもクリニック¹²)

クローン病肛門病変に対する治療指針の作成

○二見喜太郎¹、東大二郎¹、佐々木巖²、杉田 昭³ (福岡大学筑紫病院外科¹、東北大学生体調節外科学分野²、横浜市立市民病院外科³)

(9) 診療ガイドライン作成・改訂 (上野文昭) (13:30~13:55)

総括 上野文昭 大船中央病院消化器肝臓病センター

潰瘍性大腸炎診療ガイドライン改訂の進捗状況

○上野文昭¹、松本譽之²、伊藤裕章³、井上 詠⁴、小林清典⁵、小林健二⁶、杉田 昭⁷、鈴木康夫⁸、野口善令⁹、渡邊聡明¹⁰、松井敏幸¹¹、渡辺 守¹²、正田良介¹³、樋渡信夫¹⁴、尾藤誠司¹⁵、日比紀文⁴、中山健夫¹⁶ (大船中央病院¹、兵庫医科大学下部消化管科²、北野病院炎症性腸疾患センター³、慶應義塾大学消化器内科⁴、北里大学東病院消化器内科⁵、大船中央病院内科⁶、横浜市立市民病院外科⁷、東邦大学医療センター佐倉病院内科⁸、名古屋第2赤十字病院総合内科⁹、帝京大学医学部外科¹⁰、福岡大学筑紫病院消化器科¹¹、東京医科歯科大学消化器内科¹²、国立国際医療センター総合外来部¹³、いわき市立総合磐城共立病院¹⁴、独立行政法人国立病院機構本部研究課臨床疫学推進室¹⁵、京都大学健康情報学¹⁶)

日本消化器病学会と共同開発したクローン病診療ガイドライン—自己評価による問題点と今後の展望

○上野文昭¹、松本譽之²、伊藤裕章³、井上 詠⁴、小林清典⁵、小林健二⁶、杉田 昭⁷、鈴木康夫⁸、野口善令⁹、渡邊聡明¹⁰、松井敏幸¹¹、渡辺 守¹²、正田良介¹³、樋渡信夫¹⁴、尾藤誠司¹⁵、日比紀文⁴、中山健夫¹⁶ (大船中央病院¹、兵庫医科大学下部消化管科²、北野病院炎症性腸疾患センター³、慶應義塾大学消化器内科⁴、北里大学東病院消化器内科⁵、大船中央病院内科⁶、横浜市立市民病院外科⁷、東邦大学医療センター佐倉病院内科⁸、名古屋第2赤十字病院総合内科⁹、帝京大学医学部外科¹⁰、福岡大学筑紫病院消化器科¹¹、東京医科歯科大学消化器内科¹²、国立国際医療センター総合外来部¹³、いわき市立総合磐城共立病院¹⁴、独立行政法人国立病院機構本部研究課臨床疫学推進室¹⁵、京都大学健康情報学¹⁶)

(10) 内科的治療法の工夫—再発予防の観点から— (鈴木康夫) (13:55~15:00)

総括 鈴木康夫 東邦大学医療センター佐倉病院内科

炎症性腸疾患の内科的治療の進歩と累積手術率の時代的変遷についての検討

○渡邊聡明¹、佐々木巖²、福島浩平³、杉田 昭⁴、渡辺 守⁵ (帝京大学医学部外科¹、東北大学大学院医学系研究科 生体調節外科学分野²、東北大学大学院消化管再建医工学分野・分子病態外科学分野³、横浜市立市民病院外科⁴、東京医科歯科大学消化器内科⁵)

タクロリムス使用時における投与初期トラフ濃度の推移 (多施設研究)

○長沼 誠¹、仲瀬裕志²、千葉 勉²、斉藤理子³、井上 詠³、日比紀文³、飯田三雄⁴、松本主之⁴、坪内博仁⁵、崙山敏男⁵、本谷 聡⁶、藤山佳秀⁷、安藤 朗⁷、松井敏幸⁸、高津典孝⁸、鈴木康夫⁹、松本譽之⁹、石黒 陽⁹、加藤 順⁹、佐々木誠人⁹、猿田雅之¹⁰、城 卓志¹⁰、谷田諭史¹⁰、杉村一仁¹⁰、高添正和¹⁰、吉村直樹¹⁰、田中信治¹⁰、上野義隆¹⁰、内藤裕二¹⁰、内山和彦¹⁰、松山竜三¹⁰、平田一郎¹⁰、藤井久男¹⁰、三浦総一郎¹⁰、光山慶一¹⁰、吉岡真一郎¹⁰、渡辺憲治¹⁰、国崎玲子¹⁰、渡辺 守¹⁰ (東京医科歯科大学消化器内科¹、京都大学消化器内科²、慶應義塾大学消化器内科³、九州大学病態機能内科学⁴、鹿児島大学消化器疾患・生活習慣病学⁵、札幌厚生病院IBDセンター⁶、滋賀医科大学消化器内科⁷、福岡大学筑紫病院消化器科⁸、東邦大学医療センター佐倉病院内科 消化器センター⁹、兵庫医科大学内科学下部消化管科¹⁰、弘前大学医学部光学医療診療部¹¹、岡山大学消化器内科¹²、愛知医科大学消化器内科¹³、東京慈恵会医科大学消化器・肝臓内科¹⁴、名古屋市立大学消化器内科¹⁵、新潟市民病院消化器科¹⁶、社会保険中央総合病院内科¹⁷、広島大学病院内視鏡診療部¹⁸、京都府立医科大学消化器内科¹⁹、藤田保健衛生大学消化管内科²⁰、奈良県立医科大学消化器・総合外科²¹、防衛医科大学校第2内科²²、久留米大学病院消化器内科²³、大阪市立大学大学院医学研究科消化器内科学²⁴、横浜市立大学附属市民総合医療センター・IBDセンター²⁵)

日本人におけるチオプリン感受性亢進とMRP4、ITPase 遺伝子多型との関連 (各個研究)

○安藤 朗¹、伴 宏充²、今枝広丞²、児堀綾子²、馬場重樹²、辻川知之²、藤山佳秀² (滋賀医科大学大学院感染症応答・免疫調節部門¹、滋賀医科大学消化器内科²)

小児炎症性腸疾患症例におけるプリン代謝拮抗薬代謝酵素の遺伝子多型と副反応に関する検討 (各個研究)

○田尻 仁¹、大野 雅子²、今野武津子³、蛇川大樹⁴、西浦博史⁵、鍵本聖一⁶、豊田 茂⁷、米沢俊一⁸、窪田 満⁹、虫明聡太郎¹⁰、友政 剛¹¹ (大阪府立急性期総合医療センター小児科¹、大阪大学大学院薬学研究科臨床薬効解析学分

野²、札幌厚生病院小児科³、宮城県立こども病院総合診療科⁴、久留米大学医療センター小児科⁵、埼玉県立小児医療センター総合診療科⁶、神奈川県立汐見台病院小児科⁷、もりおかこども病院小児科⁸、手稲溪仁会病院小児科⁹、大阪大学大学院医学系小児科学¹⁰、パルこどもクリニック¹¹)

潰瘍性大腸炎寛解維持における顆粒球吸着除去療法の有用性の検討 (各個研究)

○渡辺憲治、伊藤良恵、森本謙一、細見周平、高塚正樹、鎌田紀子、十河光栄、山上博一、荒川哲男 (大阪市立大学大学院医学研究科消化器内科学)

顆粒球単球吸着除去療法(Granulocyte/ Monocyte Adsorption Apheresis)によるステロイド抵抗性難治性潰瘍性大腸炎患者の長期維持治療：シャムカラムを用いた無作為2重盲検試験の結果から (各個研究)

松本譽之¹、○福永健¹、樋田信幸¹、應田毅雄¹、飯室正樹¹、武田直久¹、吉田幸台¹、上川鶴孝²、横山陽子¹、加藤恭一¹、河野友彰¹、河合幹夫¹、菊山俊孝¹、長瀬子¹、中村志郎¹、池内浩基² (兵庫医科大学内科学下部消化管科¹、兵庫医科大学下部消化管外科²)

長期治療経過の予測法としての白血球除去療法の位置づけ (各個研究)

○高山哲朗¹、岡本 晋¹、長沼 誠²、斎藤理子¹、筋野智久¹、三上洋平¹、井上 詠¹、松岡克善¹、久松理一¹、矢島知治¹、岩男 泰¹、緒方晴彦¹、金井隆典¹、日比紀文¹ (慶應義塾大学医学部消化器内科¹、東京医科歯科大学医学部消化器内科²)

Infliximab 計画的維持投与によるクローン病の癒良治癒率と「完全寛解」率 (各個研究)

○本谷 聡、田中浩紀、下立雄一、今村哲理 (札幌厚生病院第一消化器科・IBDセンター)

クローン病免疫調節剤併用によるインフリキシマブ血中濃度変動の検討 (各個研究)

○鈴木康夫、山田哲弘 (東邦大学医療センター佐倉病院内科)

クローン病上部消化管病変の特徴と治療反応性に関する研究 (各個研究)

○岡本耕太郎¹、伊藤貴博¹、上野伸展¹、盛一健太郎¹、前本篤男^{2, 3}、藤谷幹浩¹、蘆田知史^{2, 3}、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、札幌東徳州会 IBDセンター³)

炎症性腸疾患の急性増悪(再燃)における腸管細菌感染症の実態 (各個研究)

○飯田貴之、竹内 健、新井 修、渡辺文利、高田弥生、氏次初枝、藤田桂、花井洋行 (浜松南病院消化器病・IBDセンター)

炎症性腸疾患手帳(厚労省渡辺班版)作成：日常診療における効率の良い情報収集 (各個研究)

○飯塚文瑛¹、長堀正和²、長沼 誠²、国崎玲子³、樋田信幸⁴ (東京女子医科大学 IBDセンター¹、東京医科歯科消化器内科²、横浜市大付属市民総合医療センターIBDセンター³、兵庫医科大消化器内科⁴)

<コーヒーブレイク>

(11)癌サーベイランス法の確立 (渡邊聡明) (15:10~15:35)

総括 渡邊聡明 帝京大学医学部外科

XX3による潰瘍性大腸炎合併癌ハイリスク例の選別 (各個研究)

○渡邊聡明¹、小武内尚¹、池内浩基²、松本譽之³、樋田信幸³、渡辺憲治⁴、大毛宏喜⁵、味噌洋一⁶ (帝京大学医学部外科¹、兵庫医科大学外科²、兵庫医科大学下部消化管科³、大阪市立大学医学部消化器内科⁴、広島大学第一外科⁵、新潟大学大学院医歯学総合研究科分子・診断病理学分野⁶)

炎症性腸疾患関連腫瘍の早期発見に向けて (各個研究)

○池田晴夫、大塚和朗、工藤進英 (昭和大学横浜市北部病院・消化器センター)

クローン病に合併した大腸癌の surveillance program の検討—直腸狭窄、痔瘻長期経過例の surveillance— (各個研究)

○杉田 昭¹、小金井一隆¹、二見喜太郎²、舟山裕士³、池内浩基⁴、根津理一郎⁵、板橋道朗⁶、飯合恒夫⁷、荒木俊光⁸、渡邊聡明⁹、佐々木 巖¹⁰ (横浜市立市民病院外科¹、福岡大学筑紫病院外科²、東北労災病院大腸肛門外科³、兵庫医科大学下部消化管外科⁴、大阪労災病院外科⁵、東京女子医大第2外科⁶、新潟大学消化器・一般外科⁷、三重大学消化管・小児外科学⁸、帝京大学外科⁹、東北大学生体調節外科¹⁰)

クローン病に合併した直腸肛門管癌と非クローン病直腸肛門管癌の検討—クローン病における cancer surveillance に向けて (各個研究)

藤井久男¹、○植田 剛²、小山文一²、中川 正²、内本和晃²、中村信治²、錦織直人²、中島祥介²、吉川周作³、稲次直樹³ (奈良県立医科大学中央内視鏡・超音波部¹、奈良県立医科大学消化器・総合外科²、厚生会奈良大腸肛門病センター³)

(12)外科的治療法の工夫 (佐々木巖) (15:35～15:55)

総括 佐々木巖 東北大学大学院生体調節外科分野

炎症性腸疾患の周術期における深部静脈血栓症・肺血栓症に関する研究 (各個研究)

亀岡信悟¹、○板橋道明¹、小川真平¹、廣澤知一郎¹、橋本拓造¹、番場嘉子¹、河野 透²、佐々木巖³、舟山裕士⁴、渡邊聡明⁵、長谷川博俊⁶、渡辺昌彦⁷、杉田 昭⁸、木村英明⁹、畠山勝義¹⁰、中村利夫¹¹、楠 正人¹²、藤井久男¹³、根津理一郎¹⁴、吉岡和彦¹⁵、池内浩基¹⁶、大毛広喜¹⁷、二見喜太郎¹⁸ (東京女子医科大学IBDセンター・第二外科¹、旭川医科大学外科²、東北大学大学院生体調節外科学分野³、東北労災病院外科・大腸肛門外科⁴、帝京大学医学部外科消化器外科⁵、慶應義塾大学外科⁶、北里大学医学部外科⁷、横浜市立市民病院外科⁸、横浜市立大学炎症性腸疾患センター⁹、新潟大学大学院医歯学総合研究科消化器・一般外科¹⁰、浜松医科大学外科¹¹、三重大学医学部外科学第2¹²、奈良県立医科大学中央内視鏡・超音波部¹³、大阪労災病院外科¹⁴、関西医科大学外科¹⁵、兵庫医科大学第二外科¹⁶、広島大学外科¹⁷、福岡大学筑紫病院外科¹⁸)

プロバイオティクスによる回腸囊炎発症予防および緩解維持を目的とする臨床研究について (各個研究)

○福島浩平¹、佐々木巖²、小川 仁²、羽根田祥²、渡辺和宏²、鈴木秀幸²、高橋賢一³、舟山裕士³ (東北大学大学院消化管再建医工学・分子病態外科学分野¹、東北大学大学院生体調節外科学分野²、東北労災病院大腸肛門外科³)

潰瘍性大腸炎術後感染性合併症の調査・研究 (各個研究)

楠 正人、三木誓雄、内田恵一、○荒木俊光、吉山繁幸、井上幹大、大北喜基、大竹耕平、藤川裕之、小池勇樹、松下航平、川村幹雄 (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)

(13)外科的治療の予後 (杉田 昭) (15:55～16:35)

総括 杉田 昭 横浜市立市民病院外科

Crohn病術後経腸栄養療法の再発予防効果の検討(RCT)

○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炎症性腸疾患センター²、東北大学生態調節外科³)

Crohn病人工肛門造設例の経過と合併症の検討—多施設共同研究—

○杉田 昭¹、小金井一隆¹、二見喜太郎²、池内浩基³、佐々木巖⁴ (横浜市立市民病院外科¹、福岡大学筑紫病院外科²、兵庫医科大学第2外科³、東北大学生態調節外科⁴)

クローン病の術後症例におけるintestinal failure (short bowel syndrome) についての調査研究と対策

佐々木 巖¹、○渡辺和宏¹、羽根田祥¹、小川 仁¹、福島浩平²、舟山裕士³、高橋賢一³、杉田 昭⁴、渡邊聡明⁵、池内浩基⁶、亀岡信悟⁷、楠 正人⁸、畠山勝義⁹、藤井久男¹⁰、二見喜太郎¹¹、吉岡和彦¹²、渡邊昌彦¹³ (東北大学大学院生体調節外科学分野¹、東北大学大学院消化管再建医工学研究分野²、東北労災病院外科・大腸肛門外科³、横浜市立市民病院外科⁴、帝京大学医学部消化器外科⁵、兵庫医科大学外科学⁶、東京女子医科大学第二外科⁷、三重大学大学院消化管・小児外科学⁸、新潟大学大学院消化器・一般外科⁹、奈良県立医科大学中央内視鏡・超音波部¹⁰、福岡大学筑紫病院外科¹¹、関西医科大学附属枚方病院外科¹²、北里大学医学部外科¹³)

クローン病肛門病変活動指数(Perineal CDAI) (案) (各個研究)

○辺見英之¹、福島恒男¹、田中良明¹、松島 誠¹、杉田 昭²、小金井一隆² (大腸肛門病センター松島病院¹、横浜市立市民病院外科²)

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 (各個研究)

○池内浩基^{1, 2}、内野 基^{1, 2}、松岡宏樹^{1, 2}、坂東俊宏^{1, 2}、福田能啓^{2, 3}、中村志郎^{2, 4}、松本誉之^{2, 4} (兵庫医科大学下部消化管外科¹、兵庫医科大学炎症性腸疾患センター²、兵庫医科大学地域総合医療学講座³、兵庫医科大学下部消化管科⁴)

事務局連絡

(16:45 終了予定)

懇親会 (17:00～)

平成22年1月22日(金)

III. 研究報告(続)

D) 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(渡辺 守) (9:00~9:20)

総括 渡辺 守 東京医科歯科大学消化器内科

日本人特有のUC関連遺伝子の発見(各個研究)

○有村佳昭¹、飯田三雄²、下瀬川徹³、篠村恭久¹、久保充明⁴、中村祐輔⁴、今井浩三⁵(札幌医科大学第一内科¹、九州大学大学院病態機能内科学²、東北大学大学院消化器病態学分野³、理化学研究所ゲノム医科学研究センター⁴、札幌医科大学⁵)

日本人炎症性腸疾患におけるNKX2-3遺伝子の候補遺伝子解析(各個研究)

○角田洋一¹、木内喜孝²、荒井 壮¹、遠藤克哉¹、根来健一¹、高橋成一¹、下瀬川徹¹(東北大学大学院医学系研究科消化器病態学分野、東北大学保健管理センター)

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—第3報—(各個研究)

○飯塚政弘、相良志穂(秋田赤十字病院附属あきた健康管理センター・消化器科)

(15) 免疫異常機構の解析と治療応用(千葉 勉) (9:20~9:55)

総括 千葉 勉 京都大学消化器内科

自然免疫系による腸管炎症の制御機構(各個研究)

○竹田 潔(大阪大学大学院医学系研究科)

IL-7/IL-7Rシグナルによる炎症性腸疾患記憶CD4+T細胞維持機構の解明(各個研究)

○根本泰宏¹、金井隆典²、戸塚輝台¹、渡辺 守¹(東京医科歯科大学消化器内科¹、慶應義塾大学医学部消化器内科²)
クローン病におけるオートタキシンの関与(各個研究)

○八月朔日秀明、穂苅量太、三浦総一郎(防衛医科大学校第2内科)

腸管Th17細胞発生におけるLT α シグナル系の重要性(各個研究)

○筋野智久、金井隆典、金井康真、三上洋平、小野祐一、林篤、高山哲朗、松岡克善、久松理一、岡本晋、井上詠、緒方晴彦、日比紀文(慶應義塾大学医学部消化器内科)

クローン病モデル腸炎における病態抑制性樹状細胞の同定(各個研究)

○岡崎和一¹、○星野勝一¹、稲葉宗夫²、池原 進²(関西医科大学内科学第三講座¹、関西医科大学第一病理学講座²)

炎症性腸疾患の病態における制御性B細胞の関与(各個研究)

○三島義之、石原俊治、岡 明彦、楠 龍策、多田育賢、大谷 文、大嶋直樹、森山一郎、結城崇史、木下芳一(島根大学医学部内科学講座第二)

シクロスポリンによる上皮細胞Apoptosis抑制効果機序(各個研究)

○櫻庭裕丈¹、石黒 陽²、佐藤裕裕¹、川口章吾¹、平賀寛人¹、福田眞作¹(弘前大学消化器血液内科¹、弘前大学 光学医療診療部²)

(16) 疾患特異的バイオマーカーの探索(坪内博仁) (9:55~10:20)

総括 坪内博仁 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

プロテオーム解析から同定したHuman Neutrophil Peptide-1の消化管粘膜に及ぼす影響(各個研究)

坪内博仁¹、○上村修司¹、嵩山敏男¹、宇都浩文¹、指宿和成¹、岩下祐司¹、児玉真由美²、大井秀久³(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¹、宮崎医療センター病院 消化器肝臓病センター²、今村病院 消化器内科³)

糖鎖解析に基づく炎症性腸疾患のバイオマーカーの開発(各個研究)

○飯島英樹、新崎信一郎、向井 章、井上隆弘、中島佐知子、柄川悟志、考藤達哉、三善英知、和田芳直、辻井正彦、林 紀夫(大阪大学大学院医学系研究科・消化器内科学)

潰瘍性大腸炎におけるPeroxisredoxin-6(Prx6)の役割(各個研究)

○内藤裕二、高木智久、内山和彦、水島かつら、岡田ひとみ、春里暁人(京都府立医科大学医学部内科学生体機能分析医学講座)

質量分析計を用いたメタボローム解析による炎症性腸疾患のバイオマーカー探索 (各個研究)

○西海 信¹、大井 充¹、塩見優紀¹、吉江智郎¹、長瀬和子²、福永 健²、中村志郎²、松本譽之²、吉田 優¹、東健¹ (神戸大学大学院医学研究科内科学講座消化器内科学分野¹、兵庫医科大学内科学下部消化管科²)

(17)組織再生修復の解析と治療応用 (今井浩三) (10:20~10:35)

総括 今井浩三 札幌医科大学

腸上皮細胞とMSCの相互作用 (各個研究)

○渡邊修平¹、有村佳昭¹、細川雅代¹、永石欽和²、苗代康可³、中垣 卓¹、今井浩三⁴ (札幌医科大学第一内科¹、札幌医科大学第二解剖²、札幌医科大学医療人育成センター³、札幌医科大学⁴)

炎症性腸疾患における上皮再生機構の解明と治療応用 (各個研究)

○岡本隆一、秋山純子、鄭 秀、水谷知裕、加納嘉人、油井史郎、岩寄美智子、土屋輝一郎、中村哲也、渡辺 守 (東京医科歯科大学消化器内科)

(18)宿主-微生物相互作用解析と治療応用 (藤山佳秀) (10:35~10:55)

総括 藤山佳秀 滋賀医科大学消化器内科

クローン病の腸内細菌叢プロファイル (tRFLP) : 多施設共同研究

松井敏幸¹、松本譽之²、鈴木康夫³、○藤山佳秀⁴ (福岡大学筑紫病院・消化器科¹、兵庫医科大学内科学・下部消化管科²、東邦大学医療センター佐倉病院・消化器内科³、滋賀医科大学・消化器内科⁴)

新規乳酸菌を用いた炎症性腸疾患治療の開発に関する研究 (各個研究)

○藤谷幹浩¹、岡本耕太郎¹、奈田利恵¹、上野伸展¹、盛一健太郎¹、前本篤男^{2, 3}、蘆田知史^{2, 3}、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、札幌東徳州会病院 IBD センター³)

(19)炎症による発癌メカニズム解析 (味岡洋一) (10:55~11:20)

総括 味岡洋一 新潟大学院医歯学総合研究科分子診断病理学分野

炎症性発癌における p53 とアポトーシス-病理診断への応用- (各個研究)

○岩永 明人、渡辺 順、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)

マイクロアレイによる遺伝子発現からみた、潰瘍性大腸炎合併癌と一般大腸癌の相違点 (各個研究)

○渡邊聡明、小武内尚、池内浩基²、松本譽之³、樋田信幸³、渡辺憲治⁴、大毛宏喜⁵、味岡洋一⁶ (帝京大学医学部外科¹、兵庫医科大学外科²、兵庫医科大学下部消化管科³、大阪市立大学医学部消化器内科⁴、広島大学第一外科⁵、新潟大学大学院医歯学総合研究科分子・診断病理学分野⁶)

潰瘍性大腸炎局所のサイトカイン応答異常が引き起こす DNA メチル化亢進と糖鎖発現異常 (各個研究)

○河村由紀¹、豊田 実²、河村 裕³、小西文雄³、斉藤幸夫⁴、矢島知治⁵、日比紀文⁵、松本譽之⁶、今井浩三⁷、土肥多恵子⁸ (国立国際医療センター研究所・消化器疾患研究部・病態修飾機序解明・制御研究室¹、札幌医科大学学生化学講座²、自治医科大学さいたま医療センター外科³、国立国際医療センター戸山病院外科⁴、慶應義塾大学消化器内科⁵、兵庫医科大学内科学下部消化管科⁶、札幌医科大学⁷、国立国際医療センター研究所・消化器疾患研究部⁸)

腸炎関連発癌と MSC (各個研究)

○中垣 卓¹、有村佳昭¹、細川雅代¹、永石欽和²、苗代康可³、渡邊修平¹、今井浩三⁴ (札幌医科大学第一内科¹、札幌医科大学第二解剖²、札幌医科大学医療人育成センター³、札幌医科大学⁴)

潰瘍性大腸炎における DMBT1 発現の意義 (各個研究)

○関川 昭¹、福井広一¹、藤盛孝博¹、千葉 勉² (獨協医科大学 病理学 (人体分子)、京都大学大学院医学研究科消化器内科学)

事務局連絡

閉会挨拶

(12:00 終了予定)

VII. 研究成果の別刷

nature genetics

A genome-wide association study identifies three new susceptibility loci for ulcerative colitis in the Japanese population

Kouichi Asano¹⁻³, Tomonaga Matsushita^{1,2}, Junji Umeno^{1,2}, Naoya Hosono¹, Atsushi Takahashi⁴, Takahisa Kawaguchi⁵, Takayuki Matsumoto², Toshiyuki Matsui⁶, Yoichi Kakuta⁷, Yoshitaka Kinouchi⁷, Tooru Shimosegawa⁷, Masayo Hosokawa⁸, Yoshiaki Arimura⁸, Yasuhisa Shinomura⁸, Yutaka Kiyohara³, Tatsuhiko Tsunoda⁵, Naoyuki Kamatani⁴, Mitsuo Iida², Yusuke Nakamura⁹ & Michiaki Kubo¹⁻³

Reprinted from *Nature Genetics*, Volume 41, December 2009

A genome-wide association study identifies three new susceptibility loci for ulcerative colitis in the Japanese population

Kouichi Asano¹⁻³, Tomonaga Matsushita^{1,2}, Junji Umeno^{1,2}, Naoya Hosono¹, Atsushi Takahashi⁴, Takahisa Kawaguchi⁵, Takayuki Matsumoto², Toshiyuki Matsui⁶, Yoichi Kakuta⁷, Yoshitaka Kinouchi⁷, Tooru Shimosegawa⁷, Masayo Hosokawa⁸, Yoshiaki Arimura⁸, Yasuhisa Shinomura⁸, Yutaka Kiyohara³, Tatsuhiko Tsunoda⁵, Naoyuki Kamatani⁴, Mitsuo Iida², Yusuke Nakamura⁹ & Michiaki Kubo¹⁻³

Ulcerative colitis is one of the principal forms of inflammatory bowel disease with complex manifestations. Although previous studies have indicated that there is a genetic contribution to the pathogenesis of ulcerative colitis, the genes influencing susceptibility to the disease have not been fully determined. To identify genetic factors conferring risk of ulcerative colitis, here we conducted a two-stage genome-wide association study and subsequent replication study using 1,384 Japanese individuals with ulcerative colitis and 3,057 control subjects. In addition to the expected strong association with the major histocompatibility complex (MHC) region, we identified three new susceptibility loci: the immunoglobulin receptor gene *FCGR2A* (rs1801274, $P = 1.56 \times 10^{-12}$), a locus on chromosome 13q12 (rs17085007, $P = 6.64 \times 10^{-8}$) and the glycoprotein gene *SLC26A3* (rs2108225, $P = 9.50 \times 10^{-8}$). rs1801274 is a nonsynonymous SNP of *FCGR2A* that is reported to have a critical effect on receptor binding affinity for IgG and to be associated with other autoimmune diseases. Our findings provide insight into the molecular pathogenesis of ulcerative colitis.

Ulcerative colitis is a major phenotype of inflammatory bowel disease (IBD) that is characterized by repeated chronic inflammation of the gastrointestinal tract¹. Although the incidence and prevalence of ulcerative colitis have reached a plateau in northern Europe and North America, they continue to rise in southern Europe and Asia².

Twin studies have indicated that genetic factors are involved in the development of ulcerative colitis³. Although genome-wide association studies (GWAS) have identified many genes linked to susceptibility for Crohn's disease⁴⁻⁸, there have been few GWAS of ulcerative colitis^{9,10}. In studies examining whether loci linked to Crohn's disease

susceptibility are also associated with ulcerative colitis, only a few loci have been shown to be associated with both diseases^{9,11,12}. In addition, there are population differences in Crohn's disease susceptibility loci. For example, *CARD15* (also called *NOD2*), *IL23R* and *ATG16L1* are consistently implicated in European and North American populations, but have shown no association in Japanese populations^{13,14}. Although an aberrant response of the intestinal immune system is important in the pathogenesis of IBD, typical features of Crohn's disease and ulcerative colitis differ with respect to disease localization and endoscopic and histological findings¹. These results suggest that

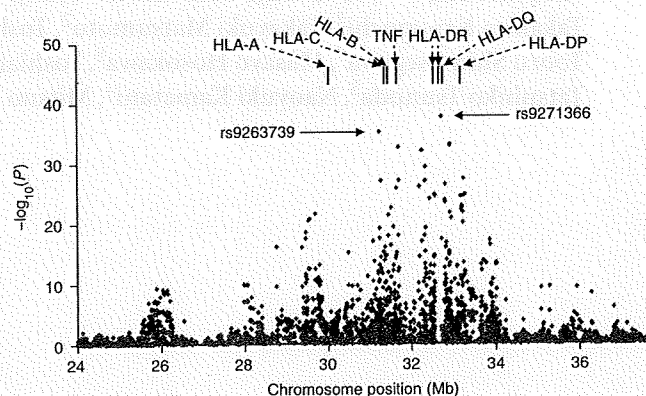


Figure 1 Results for association of the extended MHC region (Chr. 6, 24–38 Mb) with ulcerative colitis. Values of $-\log_{10}(P)$ are plotted against chromosome position, which is based on NCBI Build 36 coordinates. Blue diamonds represent Cochran-Armitage P values in the first set; red diamonds represent Cochran-Armitage P values in the combined analysis of the first and second sets. All P values were corrected by the method of genomic control.

¹Laboratory for Genotyping Development, Center for Genomic Medicine, RIKEN, Yokohama Institute, Yokohama, Japan. ²Department of Medicine and Clinical Science and ³Department of Environmental Medicine, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan. ⁴Laboratory for Statistical Analysis and ⁵Laboratory for Medical Informatics, Center for Genomic Medicine, RIKEN, Yokohama Institute, Japan. ⁶Department of Gastroenterology, Fukuoka University Chikushi Hospital, Fukuoka, Japan. ⁷Division of Gastroenterology, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, Japan. ⁸First Department of Internal Medicine, Sapporo Medical University School of Medicine, Sapporo, Japan. ⁹Laboratory of Molecular Medicine, Human Genome Center, Institute of Medical Science, University of Tokyo, Tokyo, Japan. Correspondence should be addressed to M.K. (mkubo@src.riken.jp).

Received 3 March; accepted 25 August; published online 15 November 2009; doi:10.1038/ng.482

Table 1 Summary of the GWAS and replication study results

SNP	Minor allele	Chr. location	Gene(s) or locus	Study	No. of samples		MAF		P value	OR	95% CI
					Case	Ctrl	Case	Ctrl			
rs9263739	T	6: 31,219,335	HLA	First set	373	934	0.295	0.143	3.07×10^{-18}	2.51	(2.05–3.08)
				Second set	376	1,097	0.310	0.153	2.83×10^{-19}	2.51	(2.07–3.05)
				Combined GWAS	749	2,031			6.95×10^{-36}	2.51	(2.17–2.90)
				Replication set 1	259	650	0.284	0.114	1.58×10^{-18}	3.18	(2.42–4.18)
				Replication set 2	376	376	0.273	0.104	7.25×10^{-17}	3.23	(2.43–4.29)
				Combined rep	635	1,026			9.17×10^{-34}	3.15	(2.61–3.79)
				Combined all	1,384	3,057			4.15×10^{-67}	2.73	(2.43–3.07)
rs1801274	G	1: 159,746,369	FCGR2A	First set	373	934	0.157	0.214	1.55×10^{-3}	0.68	(0.54–0.85)
				Second set	376	1,091	0.144	0.216	6.86×10^{-5}	0.61	(0.49–0.77)
				Combined GWAS	749	2,025			4.62×10^{-7}	0.65	(0.54–0.77)
				Replication set 1	259	649	0.162	0.206	3.39×10^{-2}	0.75	(0.57–0.98)
				Replication set 2	372	374	0.134	0.231	1.05×10^{-6}	0.52	(0.39–0.68)
				Combined rep	631	1,023			6.87×10^{-7}	0.62	(0.51–0.75)
				Combined all	1,380	3,048			1.56×10^{-12}	0.63	(0.55–0.72)
rs17085007	C	13: 26,429,267	No gene	First set	373	933	0.284	0.208	8.15×10^{-5}	1.51	(1.24–1.84)
				Second set	375	1,095	0.269	0.226	2.86×10^{-2}	1.26	(1.04–1.51)
				Combined GWAS	748	2,028			1.46×10^{-5}	1.38	(1.19–1.60)
				Replication set 1	258	649	0.285	0.226	7.21×10^{-3}	1.38	(1.09–1.75)
				Replication set 2	375	375	0.275	0.231	5.98×10^{-2}	1.26	(1.00–1.60)
				Combined rep	633	1,024			1.16×10^{-3}	1.32	(1.11–1.56)
				Combined all	1,381	3,052			6.64×10^{-8}	1.35	(1.21–1.51)
rs2108225	A	7: 107,240,339	SLC26A3	First set	373	933	0.288	0.363	6.09×10^{-4}	0.71	(0.59–0.86)
				Second set	376	1,096	0.306	0.354	2.42×10^{-2}	0.80	(0.67–0.96)
				Combined GWAS	749	2,029			6.16×10^{-5}	0.76	(0.65–0.87)
				Replication set 1	259	650	0.301	0.358	2.34×10^{-2}	0.78	(0.63–0.97)
				Replication set 2	375	375	0.300	0.365	6.73×10^{-3}	0.74	(0.60–0.92)
				Combined rep	634	1,025			4.24×10^{-4}	0.76	(0.65–0.89)
				Combined all	1,383	3,054			9.50×10^{-8}	0.76	(0.68–0.84)
rs10975003	C	9: 5,203,687	JAK2, INSL6, INSL4	First set	373	934	0.217	0.175	1.84×10^{-2}	1.31	(1.06–1.61)
				Second set	376	1,094	0.254	0.192	8.24×10^{-4}	1.43	(1.17–1.73)
				Combined GWAS	749	2,028			5.05×10^{-5}	1.38	(1.17–1.61)
				Replication set 1	259	647	0.230	0.182	2.42×10^{-2}	1.32	(1.04–1.69)
				Replication set 2	373	376	0.227	0.191	9.70×10^{-2}	1.24	(0.96–1.59)
				Combined rep	632	1,023			5.68×10^{-3}	1.29	(1.07–1.54)
				Combined all	1,381	3,051			1.09×10^{-6}	1.34	(1.18–1.51)

some genetic factors may be common between ulcerative colitis and Crohn's disease, whereas others are specific to either ulcerative colitis or Crohn's disease. In addition, ulcerative colitis susceptibility loci may also differ between European and Japanese people.

To identify genetic factors influencing ulcerative colitis susceptibility in the Japanese population, we performed a two-stage GWAS of 752 individuals with ulcerative colitis and 2,062 control subjects. In the first stage, 561,466 SNPs were genotyped for 376 individuals with ulcerative colitis (cases), and their allele frequencies were compared with those of 934 unaffected controls. Of these SNPs, we selected the top 12,000 SNPs and further genotyped them in independent samples. After the quality control process, the genotypes of 9,665 SNPs in an additional 376 cases and 1,097 controls were obtained in the second stage of the GWAS. Principal component analysis (PCA) showed no evidence of genetic heterogeneity in either the first or second set; however, the genomic control inflation factor (λ_{GC}) was 1.118 in the first set and 1.148 in the second set, suggesting the possibility of genotype misclassification or the existence of a population substructure. We applied stringent quality control criteria in each step, and the concordance rates among genotypes in the different

platforms were extremely high; therefore, we considered that genotype misclassification might not be the cause of the difference in λ_{GC} . Because we have previously reported the existence of a population substructure in the Japanese population¹⁵, we performed PCA using only the Japanese in Tokyo, Japan (JPT) and Han Chinese in Beijing, China (CHB) HapMap samples as references. However, this analysis revealed no clear population substructure (Supplementary Fig. 1). We therefore used λ_{GC} -corrected P values (P_{GC}) to adjust for the unknown genetic heterogeneity of the GWAS results¹⁶.

We found that the major histocompatibility (MHC) region had a strong effect on ulcerative colitis susceptibility in the Japanese population as compared with European populations^{9,10}. Combined analysis using the first and second sets identified 231 SNPs with highly significant association ($P_{GC} < 5 \times 10^{-7}$) located from 25.8 to 36.3 Mb on chromosome 6 (Fig. 1). Among these broad and strong associations, a peak of association was located between *HLA-DRB1* and *HLA-DQA1* (rs9271366; $P_{GC} = 2.13 \times 10^{-38}$). A second peak lay close to *HLA-B* (rs9263739; $P_{GC} = 6.95 \times 10^{-36}$). We speculate that these results might reflect the reported association of the *HLA-DRB1*1502* or *HLA-B*52* allele with ulcerative colitis in Japanese individuals¹⁷. Because we did

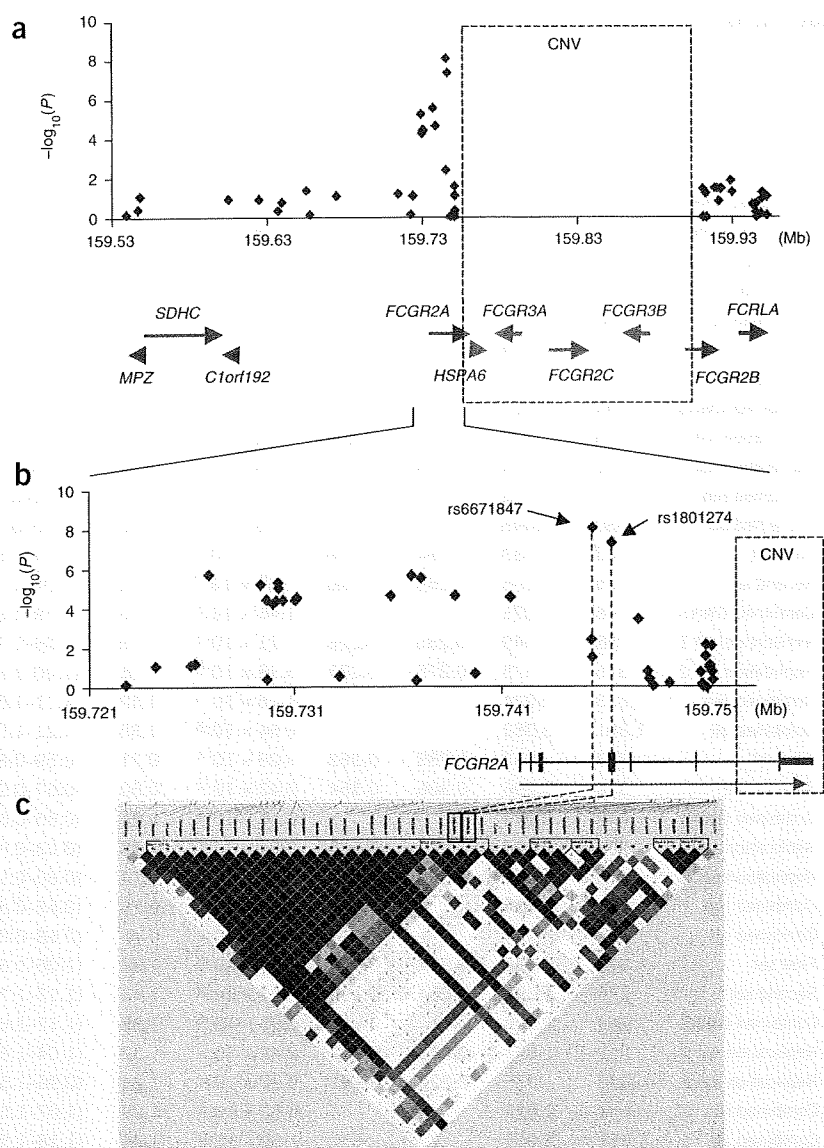


Figure 2 Association mapping and LD structure of the ulcerative colitis-associated region around *FCGR2A*. (a) Fine mapping using screening samples. Arrows indicate the positions of known genes. We could not genotype SNPs in the region of copy number variation (CNV) (see main text). (b) Resequencing using screening samples. (c) LD structure of the ulcerative colitis critical region. Shown are D' estimates for 44 common SNPs in cases and controls, where increasing shades of red indicate higher D' values.

not genotype HLA alleles, we could not clarify the linkage disequilibrium (LD) relationship between these HLA alleles and the associated SNPs. Because of the complex LD pattern in this region, however, it was difficult to determine precisely where the susceptibility genes are located. In addition, it is possible that the presence of a strong MHC association might obscure association signals elsewhere. Comprehensive experiments will be required to clarify these issues.

To identify susceptibility loci outside the MHC region, we selected the top 15 SNPs after considering LD (Supplementary Table 1) and genotyped them using two independent sets. After excluding two SNPs with a call rate of < 0.98 , we analyzed 13 SNPs and replicated four loci (Table 1 and Supplementary Table 2). Among them, rs1801274, rs17085007 and rs2108225 showed a significant level of replication even after Bonferroni correction ($P < 0.0038$).

The most significant association was observed at rs1801274, a nonsynonymous SNP (H131R) of *FCGR2A* ($P_{GC} = 1.56 \times 10^{-12}$, odds ratio (OR) = 0.63, 95% confidence interval (c.i.) = 0.55–0.72). This nonsynonymous SNP is considered to be important in the elimination of immune complexes¹⁸. The affinity of the Arg131 variant of Fc γ RIIa for all human IgG subclasses is lower than that of the His131 variant¹⁸. The Arg131 variant of Fc γ RIIa has also been reported to be functionally causative in systemic lupus erythematosus (SLE)^{19,20}, Guillain-Barré syndrome¹⁸, multiple sclerosis¹⁸ and type 1 diabetes²¹. Our study showed, however, that the His131 variant is the susceptibility allele for ulcerative colitis, a reversal of the genetic effect observed in other autoimmune diseases. According to the NCBI database, the His131 variant of Fc γ RIIa is conserved in *Pan troglodytes* and *Mus musculus*, but not in *Rattus norvegicus*. The susceptibility allele frequency differs among populations (0.491 in the CEPH Utah residents with ancestry from northern and western Europe sample (CEU); 0.496 in the HapMap Yoruba in Ibadan, Nigeria (YRI) sample; 0.685 in CHB; and 0.831 in JPT).

To define further SNPs associated with the disease, we performed fine mapping of the region including the *FCGR2A* gene using 51 tag SNPs (Fig. 2a and Supplementary Table 3). Of the 50 SNPs successfully genotyped, rs6671847 located at intron 3 showed the strongest association with ulcerative colitis ($P = 8.50 \times 10^{-9}$). LD analysis showed that rs1801274 represents a block of LD spanning from upstream of the 5' UTR to intron 5 of *FCGR2A*. We resequenced a 27-kb region including this LD block using 94 individuals with ulcerative colitis and detected 29 new SNPs in addition to 62 known SNPs. We additionally genotyped 44 SNPs with a minor allele frequency of ≥ 0.05 , but no SNP showed a stronger association than rs1801274 (Fig. 2b). Haplotype analysis indicated that a two-marker haplotype (rs1801274-

rs6671847) had a similar degree of association with ulcerative colitis ($P = 9.37 \times 10^{-9}$). Logistic regression analysis demonstrated a weak association signal of rs6671847 after adjustment for rs1801274 ($P = 0.035$). Because rs1801274 is known as the functional variant affecting immune response¹⁸, we considered that rs1801274 is probably the true causative variant and that rs6671847 might have an additional effect on ulcerative colitis susceptibility. However, functional analysis will be needed to clarify this issue.

During fine mapping, we identified a copy number variant (CNV) lying close to rs1801274. This CNV spans a 160-kb region and includes *FCGR* gene family members (Fig. 2). We therefore developed four TaqMan assays covering the whole *FCGR2A* gene (Supplementary Fig. 2) and found that the CNV was located in a region downstream of intron 6 of *FCGR2A* that did not include rs1801274. In addition, we

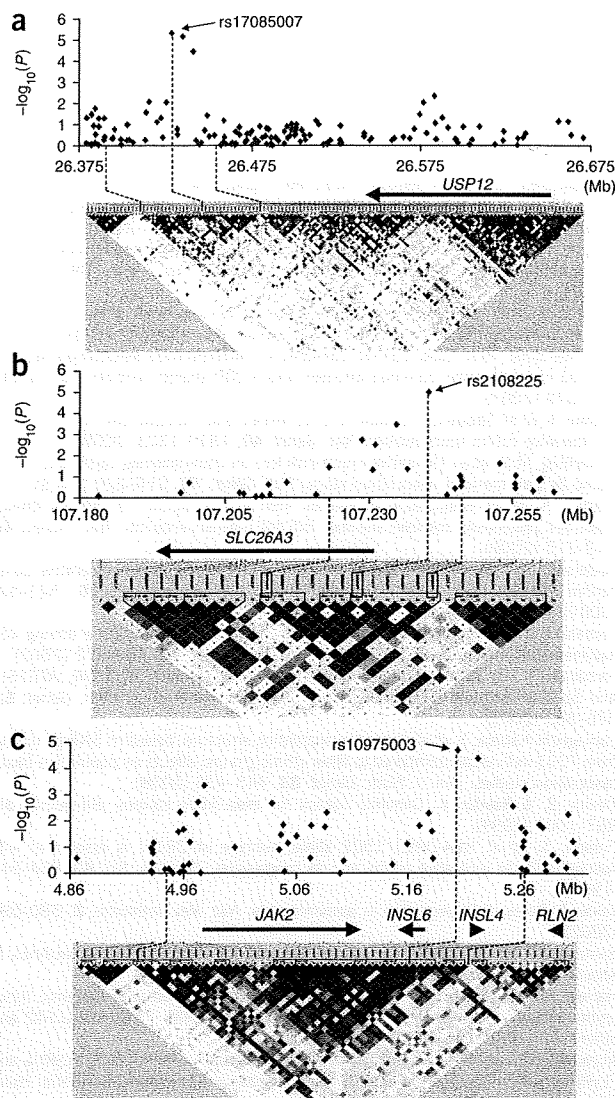


Figure 3 Fine mapping of ulcerative colitis-associated regions across 13q12.13, 7q31.1 and 9p24.1 using screening samples. (a) Chromosome 13q12.13. (b) *SLC26A3*. (c) The *JAK2-INSL6-INSL4* locus. Top, values of $-\log_{10}$ Cochran-Armitage P are plotted against chromosome position. Bottom, LD analyses (D') using SNPs with a minor allele frequency of >0.05 are shown by Haploview.

revealed that a haplotype (TAGGA) showed a stronger association than rs2108225 ($P = 4.58 \times 10^{-6}$). Because resequencing the exons of *SLC26A3* revealed no associated SNPs, we suggest that functional variants that alter *SLC26A3* transcriptional activity might exist in this haplotype.

A fourth locus (rs10975003) included three genes in the same block of LD (Fig. 3c). This block included a previously identified locus for susceptibility to ulcerative colitis⁹ (rs10974944; $D' = 0.92$ to rs10975003) and Crohn's disease⁷ (rs10758669; $D' = 0.70$ to rs10975003), indicating that this region is a shared genetic risk locus for IBD.

We also evaluated the association of SNPs previously identified from European GWAS^{9,10} (Supplementary Table 5). SNPs in the MHC region showed a strong association with ulcerative colitis in our Japanese subjects, but this association was weaker than the other associations identified in this study. We also replicated the association of chromosome 1p36 and *JAK2* with ulcerative colitis, but other loci showed no association. Some SNPs in *IL10* and *IL23R* were not polymorphic in our Japanese samples.

We also tested the association of the four SNPs identified in this study with subphenotypes of ulcerative colitis. When the cases were stratified by age of onset or disease extension, the four SNPs were associated similarly with every subphenotype (Supplementary Table 6). We could not estimate the effects of a history of colectomy or smoking habit at onset due to the small number of cases of each subphenotype.

Our GWAS identified a strong association between ulcerative colitis and SNPs in *FCGR2A*, which encodes an activating-type Fc γ receptor (Fc γ RIIa). Fc γ RIIa is expressed on the surface of several immune cells and binds immunoglobulins to induce various functions¹⁸. Accumulating evidence suggests that an aberrant response to intestinal microbes has a crucial role in the pathogenesis of ulcerative colitis¹. High populations of mucosal B cells and plasma cells, which are associated with increases in autoantibodies, are frequently found in ulcerative colitis²³. Engagement of Fc γ RIIa with IgG antibodies is reported²⁴ to induce secretion of tumor necrosis factor- α . In addition, abnormal IgG function in response to pathogens can trigger aberrant immune manifestations. Our findings indicate that antibody-mediated adaptive immunity mediated through Fc γ RIIa may have a pivotal role in, and account for part of the mechanism of, the type 2 T-helper cell-polarized immune response in ulcerative colitis.

FCGR2A is reported to be a susceptibility gene for other autoimmune diseases, and the H131R substitution in Fc γ RIIa is considered to have functional significance. His131 is located at the IgG-binding site of Fc γ RIIa¹⁸. The H131R amino acid change affects the receptor's recognition of immunoglobulins²⁵ and increases its binding affinity for immune complexes, resulting in an increase in both the phagocytic capacity of polymorphonuclear leukocytes and cytokine production. In SLE, individuals with the Arg131 variant of Fc γ RIIa have weaker binding affinity for human IgG and are thought to have a lower capacity for immune complex elimination, which might lead to the glomerular immune complex deposition observed in lupus nephritis¹⁹. By contrast, a higher capacity for immune complex handling in subjects with the His131 variant would lead to hyperactivation of immune cells. Such hyperactivation could induce

found no association of *FCGR2A* copy number with either rs1801274 or susceptibility to ulcerative colitis ($P = 0.29$; Supplementary Table 4). Among the FCGR genes in this CNV region, copy numbers of both the F158V variant of *FCGR3A* (rs396991) and *FCGR3B* have been associated with several immune diseases^{21,22}. However, rs396991 showed no association with ulcerative colitis among individuals with two copies of *FCGR3A* ($P = 0.19$). *FCGR3B* copy number showed a weak association with ulcerative colitis ($P = 0.001$), but this association was not significant ($P = 0.08$) after adjustment for rs1801274.

We mapped a second locus (rs17085007) on chromosome 13q12.13. Fine mapping of a 290-kb region revealed that the associated region is 74 kb and contains no known genes (Fig. 3a and Supplementary Table 3). The gene nearest to this region is *USP12* (encoding ubiquitin-specific peptidase-12), but SNPs within or around *USP12* showed no association with ulcerative colitis. We propose that this region might contain regulatory sequences or might express a transcript that is not yet identified.

We mapped a third locus (rs2108225) 9.5 kb upstream of *SLC26A3*. Fine mapping revealed that rs2108225 had the strongest association with ulcerative colitis, and the associated region was located in *SLC26A3* (Fig. 3b). Haplotype analyses of five SNPs (rs17154444, rs7810937, rs7785539, rs2108225 and rs6951457) in this block of LD

a higher capacity for antigen presentation to T cells and activation of B cells, as well as the overproduction of cytokines. We therefore speculate that individuals with the His131 variant of Fc γ RIIa may experience the hyperactivation of multiple immune cells, resulting in perpetual inflammation of the colorectal mucosa after immune complex production from some antigens. Our findings imply that the immune complex pathway mediated through Fc γ RIIa is important in the etiology of ulcerative colitis.

The SLC26A3 protein is a transmembrane glycoprotein that is reported to be localized in the mucosal epithelium of the lower intestinal tract and is known to function mainly as a sulfate transporter that reabsorbs Cl⁻ ions into the epithelium and excretes HCO₃⁻ into the intestinal lumen²⁶. Mutations in SLC26A3 have been reported to cause congenital chloride diarrhea²⁷. Expression of the glycoprotein is reduced in the surface epithelium of individuals with ulcerative colitis and in animal models of spontaneous colitis²⁸. In addition, enteropathogenic *Escherichia coli* infection reduces intestinal Cl⁻-OH⁻ exchange activity after decreasing SLC26A3 transcripts²⁹. These results suggest that ulcerative colitis susceptibility alleles in SLC26A3 may act as a silencer, and the reduction in transcripts might contribute to ulcerative colitis susceptibility.

In summary, our GWAS identified three new ulcerative colitis susceptibility loci by using 1,384 cases and 3,057 controls. Our findings should shed light on the pathogenesis of ulcerative colitis and other autoimmune diseases.

METHODS

Methods and any associated references are available in the online version of the paper at <http://www.nature.com/naturegenetics/>.

Accession codes. JSNP: genotype data of the 934 controls in the first set, JSNP550typed.

Note: Supplementary information is available on the Nature Genetics website.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank all of the patients who participated in this study. We are grateful to F. Hirai, K. Aoyagi, T. Fuchigami, M. Miyazaki, S. Yada, M. Esaki, H. Koga, S. Nakamura, S. Motoya, M. Nomura and T. Sonoda for collecting samples. We thank R. Nakamichi and T. Morizono for help with statistical analysis; participants of the Midouji and other related Rotary Clubs, Hisayama residents and staff of the Division of Health and Welfare of Hisayama for cooperation in this study; and K. Ashikawa, H. Amitani and other staff of the Laboratory for Genotyping Development, Center for Genomic Medicine, for contributions to this study. This work was supported in part by the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Y.N., N.K., M.K. and K.A. designed the study. K.A., T. Matsushita and N.H. performed the genotyping. A.T., T.K., T.T. and N.K. performed the data analyses. J.U., T. Matsumoto, T. Matsui and Y. Kiyohara managed the DNA samples and clinical information of the GWAS. Y. Kakuta, Y. Kinouchi and T.S. performed the genotyping in the first replication study. M.H., Y.A. and Y.S. performed the genotyping in the second replication study. Y.N., M.K., J.U. and K.A. wrote the manuscript. M.I., Y.N. and M.K. supervised the study.

Published online at <http://www.nature.com/naturegenetics/>.

Reprints and permissions information is available online at <http://npg.nature.com/reprintsandpermissions/>.

- Podolsky, D.K. Inflammatory bowel disease. *N. Engl. J. Med.* **347**, 417–429 (2002).
- Loftus, E.V. Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* **126**, 1504–1517 (2004).
- Halme, L. *et al.* Family and twin studies in inflammatory bowel disease. *World J. Gastroenterol.* **12**, 3668–3672 (2006).
- Yamazaki, K. *et al.* Single nucleotide polymorphisms in *TNFSF15* confer susceptibility to Crohn's disease. *Hum. Mol. Genet.* **14**, 3499–3506 (2005).
- Duerr, R.H. *et al.* A genome-wide association study identifies *IL23R* as an inflammatory bowel disease gene. *Science* **314**, 1461–1463 (2006).
- Hampe, J. *et al.* A genome-wide association scan of nonsynonymous SNPs identifies a susceptibility variant for Crohn disease in *ATG16L1*. *Nat. Genet.* **39**, 207–211 (2007).
- Barrett, J.C. *et al.* Genome-wide association defines more than 30 distinct susceptibility loci for Crohn's disease. *Nat. Genet.* **40**, 955–962 (2008).
- The Wellcome Trust Case Control Consortium. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature* **447**, 661–678 (2007).
- Franke, A. *et al.* Sequence variants in *IL10*, *ARPC2* and multiple other loci contribute to ulcerative colitis susceptibility. *Nat. Genet.* **40**, 1319–1323 (2008).
- Silverberg, M.S. *et al.* Ulcerative colitis-risk loci on chromosomes 1p36 and 12q15 found by genome-wide association study. *Nat. Genet.* **41**, 216–220 (2009).
- Franke, A. *et al.* Replication of signals from recent studies of Crohn's disease identifies previously unknown disease loci for ulcerative colitis. *Nat. Genet.* **40**, 713–715 (2008).
- Anderson, C.A. *et al.* Investigation of Crohn's disease risk loci in ulcerative colitis further defines their molecular relationship. *Gastroenterology* **136**, 523–529 (2009).
- Yamazaki, K. *et al.* Absence of mutation in the *NOD2/CARD15* gene among 483 Japanese patients with Crohn's disease. *J. Hum. Genet.* **47**, 469–472 (2002).
- Yamazaki, K. *et al.* Association analysis of genetic variants in *IL23R*, *ATG16L1* and 5p13.1 loci with Crohn's disease in Japanese patients. *J. Hum. Genet.* **52**, 575–583 (2007).
- Yamaguchi-Kabata, Y. *et al.* Japanese population structure, based on SNP genotypes from 7003 individuals compared to other ethnic groups: effects on population-based association studies. *Am. J. Hum. Genet.* **83**, 445–456 (2008).
- Devlin, B. & Roeder, K. Genomic control for association studies. *Biometrics* **55**, 997–1004 (1999).
- Futami, S. *et al.* HLA-DRB1*1502 allele, subtype of DR15, is associated with susceptibility to ulcerative colitis and its progression. *Dig. Dis. Sci.* **40**, 814–818 (1995).
- Takai, T. Roles of Fc receptors in autoimmunity. *Nat. Rev. Immunol.* **2**, 580–592 (2002).
- Salmon, J.E. *et al.* Fc γ RIIA alleles are heritable risk factors for lupus nephritis in African Americans. *J. Clin. Invest.* **97**, 1348–1354 (1996).
- Harley, J.B. *et al.* Genome-wide association scan in women with systemic lupus erythematosus identifies susceptibility variants in *ITGAM*, *PXK*, *KIAA1542* and other loci. *Nat. Genet.* **40**, 204–210 (2008).
- Alizadeh, B.Z. *et al.* Association analysis of functional variants of the Fc γ RIIa and Fc γ RIIIa genes with type 1 diabetes, celiac disease and rheumatoid arthritis. *Hum. Mol. Genet.* **16**, 2552–2559 (2007).
- Fanciulli, M. *et al.* FCGR3B copy number variation is associated with susceptibility to systemic, but not organ-specific, autoimmunity. *Nat. Genet.* **39**, 721–723 (2007).
- Farrell, R.J. & Peppercorn, M.A. Ulcerative colitis. *Lancet* **359**, 331–340 (2002).
- Clavel, C. *et al.* Induction of macrophage secretion of tumor necrosis factor α through Fc γ receptor IIa engagement by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies to citrullinated proteins complexed with fibrinogen. *Arthritis Rheum.* **58**, 678–688 (2008).
- Lu, J. *et al.* Structural recognition and functional activation of Fc γ R by innate pentraxins. *Nature* **456**, 989–992 (2008).
- Hoglund, P. *et al.* Mutations of the Down-regulated in adenoma (DRA) gene cause congenital chloride diarrhoea. *Nat. Genet.* **14**, 316–319 (1996).
- Moseley, R.H. *et al.* Downregulated in adenoma gene encodes a chloride transporter defective in congenital chloride diarrhea. *Am. J. Physiol.* **276**, G185–G192 (1999).
- Yang, H. *et al.* Intestinal inflammation reduces expression of DRA, a transporter responsible for congenital chloride diarrhea. *Am. J. Physiol.* **275**, G1445–G1453 (1998).
- Gill, R.K. *et al.* Mechanism underlying inhibition of intestinal apical Cl/OH exchange following infection with enteropathogenic *E. coli*. *J. Clin. Invest.* **117**, 428–437 (2007).