

の増生が粘膜固有層から粘膜下層にかけてみられた(図3)。しかし、このような変化がみられたのは一部のマウスであり、またコラーゲン線維の増生は上皮下を中心にバンドを形成する組織像ではなく、主に粘膜固有層下部から粘膜筋板にかけての増生が強くみられた。尚、このようなコラーゲン線維の増生所見はコントロール回腸粘膜では見られなかった。

また腸内細菌叢の検討では、NSAIDs 投与により、バクテロイデス属菌の優位な増加が認められた。

D. 考察

本モデルにおいて、NC/Nga マウスに対し NSAID を連続して投与することにより、回腸末端に Th2 系サイトカイン増加を特徴とする肥厚性の回腸炎を形成した。肥厚性回腸炎を示したマウスの一部では、絨毛でのコラーゲン増生が粘膜固有層に強く観察された。

本モデルにおいては、大腸に肉眼的に変化がみられなかったことより、直接的な Microscopic colitis のモデルとは言えない。しかし、同様に小腸粘膜にコラーゲン線維が増生して慢性下痢と消化吸収障害をきたす Collagenous sprue という病態が報告されているので、小腸病変が主である本モデルが Microscopic colitis とは全く別の病態でなく、病因や病態形成の上から共通点を有した現象であることが想像できる

また、本モデルでは主に粘膜下層の肥厚を特徴としており、コラーゲン線維の増生が粘膜筋板から粘膜下層に及んでいた。このような所見はやはり上皮細胞内への IEL の浸潤と上皮細胞列直下の厚いコラーゲンバンドルの形成を特徴とする Microscopic colitis とはやや異なる様相を呈する。しかし逆に、臨床的に Microscopic colitis の症例において、小腸病変や粘膜下層の病変についての観察や報告はみられないことからして、小腸病変や粘膜下層の線維増生が実際にはある可能性も否定できない。今後の臨床的検索が待たれる。

本モデルにおけるもう一つの問題点は、臨床的

にアトピー性皮膚炎と Microscopic colitis の因果関係についての報告がなされていない点である。したがって、Th2 へのバランスの傾きとコラーゲン線維の増生に直接の因果関係があるという可能性は否定的である。しかし、今回の実験結果は、何らかの理由で腸管局所の粘膜免疫機構に障害が生じ、そこに粘膜透過性の亢進をきたすようなアレルギーあるいは障害がさらに加わると、Microscopic colitis に類似した変化を生じる可能性を示唆している。すなわち、サイトカインバランスの偏奇した個体で、腸内細菌叢に対して異常に感受性の高い宿主においては、NSAIDs の連続投与がこのような形で腸粘膜障害を来してくる可能性はあるといえる。

今後、以上のような知見を礎として、より Microscopic colitis により大腸病変の近い、確実にしかも再現性の高いモデルを作成する必要があると考えられた。

E. 結論

Microscopic colitis に類似したコラーゲンの増生を認める実験的回腸炎モデルをマウスで作成した。しかし、その病像が臨床的な Microscopic colitis と一致しないこと、組織学的に再現性が高くないことがあり、モデルとしては問題が大きいものと思われる。今後この実験成果を踏まえて、より再現性があり、臨床的により類似したモデルの作成が必要と思われる。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表 上記成績のため未発表

H. 知的所有権の出願・取得状況(予定を含む。)

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

図1. コントロール（上）と NC/Nga マウスに対する NSAID 投与群（下）回腸肉眼所見

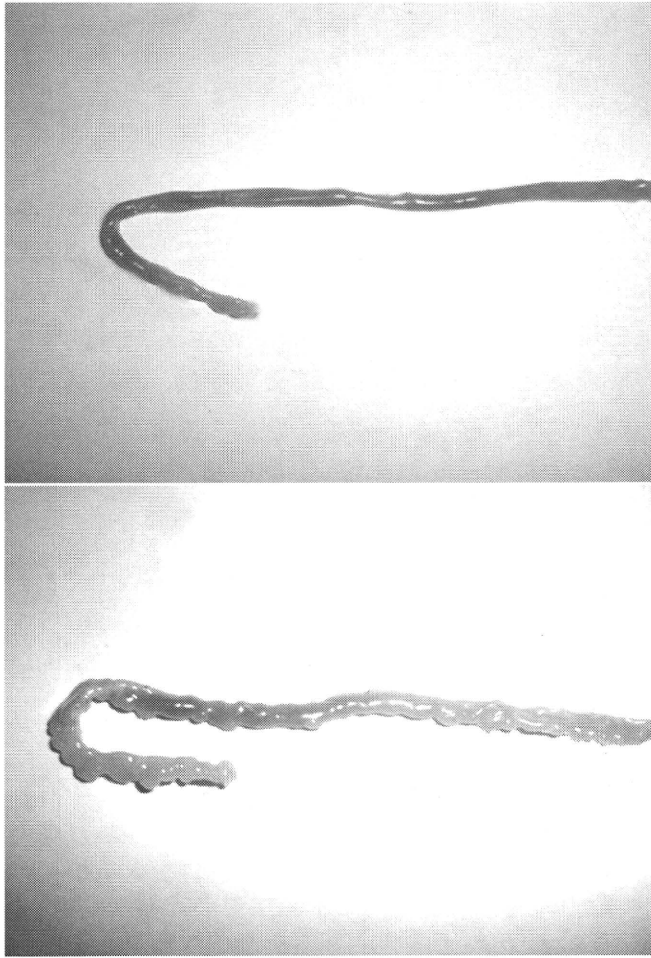


図3 Masson-Trichrome 染色による回腸粘膜の組織像比較（コントロール（上） NSAID 投与群（下）

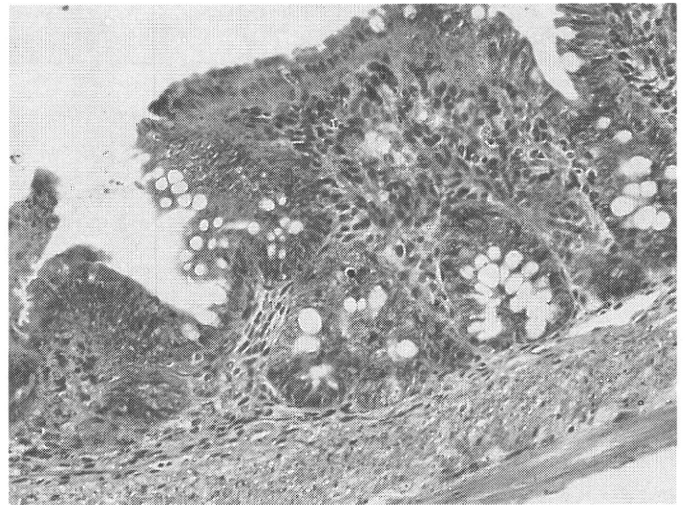
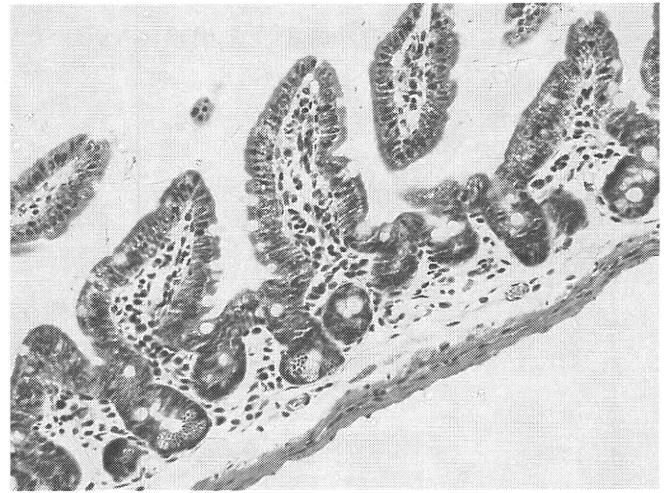
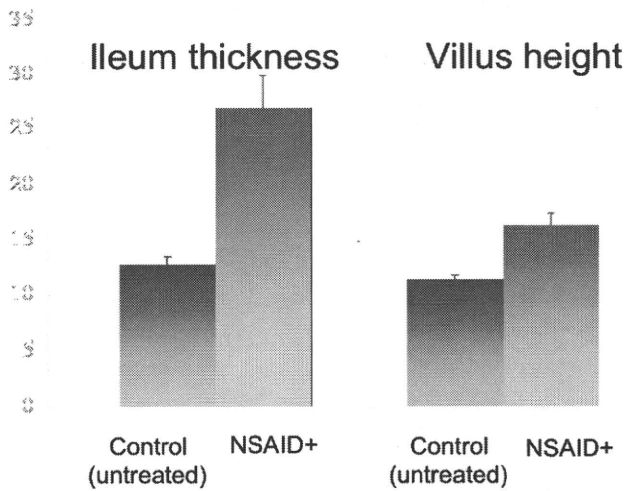


図2 回腸の粘膜の厚さと絨毛高の比較（コントロールと NSAID 投与群）



厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業
難治性腸管吸収障害 Microscopic Colitis に関する調査研究
分担研究報告書

小腸生検検体を用いた Microscopic Colitis 病態解明

研究分担者 土屋 輝一郎 東京医科歯科大学医学部附属病院 消化器内科 講師

研究要旨： Microscopic Colitis (以下 MC) は原因不明の難治性腸疾患であり、症状が重篤な場合でも所見が微細であることから、病因だけでなく疾患概念、診断基準さえも確立されていない。そのため従来と異なり、臨床症状、内視鏡所見などの検査所見から疾患概念を確立することが非常に困難な状況にある。そこで本研究班では、分子生物学的アプローチにより MC の病因、特徴的な病態を解明することで、疾患概念、診断基準、治療法の開発を試みることを目的としている。これまで我々は腸管上皮細胞の分化・機能制御を詳細に解析することで炎症性腸疾患の病態を明らかにしてきたことから同様の手法を用いて MC の病態を解析している。特に小腸病変に関しては MC でも存在することが指摘され、これまで全く明らかにされていないヒト小腸上皮細胞の機能制御を中心に解析を行った。本年度はダブルバルーン内視鏡にて全小腸のマッピング生検を行いヒト小腸上皮細胞の構成制御機構を明らかとした。

A. 研究目的

小腸は全長 6m、表面積はテニスコートと同じ大きさとなり体内で最大の器官であること、器官内の組織は均一でなく部位により細胞構成、機能が異なること、常に異なる食餌抗原、腸内細菌により暴露されていること、パイエル板などの免疫器官も有し体内で最大の免疫装置で有するという非常に複雑な多機能器官である。さらに小腸は「暗黒大陸」と表現されるほど検査法がないため基本的な小腸構造・機能・病態の理解が全くされず、小腸の経時的かつ空間的な機能制御を理解することはこれまで不可能であった。

しかし本邦で開発されたダブルバルーン小腸内視鏡により全小腸の観察、生検、内視鏡的治療等で小腸病変の経時的、空間的評価が可能となりクローン病などの小腸を主座にする疾患に関して診断、治療などに有用されている。その一方で、内視鏡観察にて予想以上に小腸に病変が多く、その背景疾患に関してクローン病以外にもベーチェット病、アミロイドーシス、高安病、SLE、GVHD などの特定難治性疾患に小腸病変が付随し腹痛、下血、吸収不良など患者の QOL に直結する症状を呈することが多いことが指摘されている。さらに MC においても小腸に病変を指摘されて始めている。以上の現況から小腸の構造・機能制御の理解が必要であり病変における制御破綻機構を解明することが急務である。

そこで申請者は小腸疾患患者の全小腸粘膜をマッピングすることで小腸機能を空間的、経時的

に解析することが可能であると考え、本研究計画では 1) 小腸上皮細胞構成成分解析、2) 粘膜内リンパ球解析、3) 遺伝子発現解析を大規模に網羅的に施行することで小腸疾患の病態理解、新規診断法・治療法開発の基盤を創成することを目的とする。具体的には小腸内視鏡にて小腸粘膜を病変部だけでなく全腸のマッピング生検を施行し、採取した検体は部位別に病理学解析、免疫組織学的解析、小腸発現遺伝子発現解析を行うことで、小腸上皮細胞分化、機能制御機構、免疫制御機構を空間的に理解する。

B. 研究方法

研究環境として本研究は東京医科歯科大学施設内の消化器病態学研究室、医学部附属病院、疾患モデルセンターで施行され、研究計画を遂行するための設備は全て整っている。

本研究は研究協力者を組織し遂行する。

1) 生検検体採取および内視鏡所見の集約

当施設光学医療診療部および MC 班員の病院

2) 病理学的解析 当大学 人体病理学講座

3) 遺伝子発現解析 当大学 消化器病態学講座

4) 免疫制御解析 当大学 消化管先端治療学

5) 免疫組織学的解析 当大学消化管先端治療学の分担により各スタッフおよび大学院生が実行する。

具体的な施行方法として内視鏡所見上小腸を 5 区域 (空腸 2 区域、回腸 3 区域) に分けて、それぞれダブルバルーン内視鏡にて生検を施行す

る。病理組織用、免疫染色用、遺伝子発現用に一カ所ごとに3個生検し、それぞれパラフィン固定、ホルマリン固定後 OCT 包埋、RNA 精製試薬処理を行い、室温または冷凍庫に保存する。

目標症例として正常人50例、250検体、MC患者20例、100検体とする。

当該年度は正常小腸検体解析による正常小腸構造、機能制御を理解する。次年度以降は各疾患の検体を解析し正常と比較することで異常点を抽出する。

解析方法としては以下に記載のごとく行う。

1) ヒト小腸粘膜分化・機能機構解析

i) 正常小腸粘膜生検検体による細胞種、機能タンパク発現解析

各部位において下記のごとく発現解析を行う。

○粘膜形態 (HE 染色) 細胞増殖解析 (Ki-67 染色)

○分化マスター遺伝子 (Hath1 染色)

○細胞種類解析

杯細胞、内分泌細胞、パネート細胞、吸収上皮

○細胞の特異蛋白の染色

Wnt シグナル解析 (Wnt 染色、 β -catenin 染色、c-myc 染色)、Notch シグナル解析 (Notch 細胞内ドメイン染色、HES1 染色、Musashi-1 染色)

として評価し、部位別特徴の有無を検討し分化機構、発現タンパクの差異から機能制御機構を理解する。

さらに各検体の RNA を用い、上記遺伝子の発現変化を RT-PCR により確認すると共に、マイクロアレイ解析を施行し網羅的に遺伝子発現を解析し部位別特徴を把握する。

ii) MC 患者における腸管機能評価

MC の症状、病変部位、重症度などの臨床情報を検討し、内視鏡所見と併せ生検検体を採取し上記項目に置いて同様に解析を行い、正常との差異を解明する。またマイクロアレイ解析を用いて、正常人と同部位における網羅的に遺伝子の差異を明らかとする。さらに治療後内視鏡にて再検査し、生検検体を同様に解析し、治療法、治療抵抗性と併せて考慮することで予後予測因子を探索する。

2) 小腸間質及び上皮内リンパ球組成解析

A) 正常小腸組織におけるリンパ球性状解析
上記小腸検体の固定標本を用い、粘膜下及び上皮内リンパ球の組成を下記の染色にて解析する。

T細胞 (CD4, CD8, FoxP3)、 B細胞 (IgG, IgM, IgA, IgE)

マクロファージ (CD11c)、 サイトカイン (IL-7, IL-6, IL-8) についてそれぞれ解析し評価する。さらにパイエル板を生検しリンパ球性状解析を行う。

また小腸生検検体をコラゲナーゼ処理にてリンパ球を分離し、FACSにて表面マーカー解析を行う。Foxp3陽性の抑制性リンパ球を分離し抑制効果を in vitro で確認し、抑制リンパ球の機能制御を解析する。

B) MC 患者における腸管機能評価

小腸疾患患者において同様の解析を行い、正常と比較してリンパ球の組成の差異、機能異常を抽出する。また潰瘍の病変部位の違いにおける性状の差異を明らかとする。

(倫理面への配慮)

申請者らがヒトの細胞および組織を用いた研究にあたっては、厚生科学審議会の「遺伝子解析研究に付随する倫理問題等に対応するための指針」などに準じて、人権及び利益の確保を下記のように行うよう配慮する。検体の提供に関しては「小腸びらん・潰瘍病変に関する研究」として申請し、当学の倫理審査委員会で、研究の適否などを議論・審査し既に承認を得ている。意義と必要性を説明しその自由意志に基づき同意を得られた場合にのみ検体提供を受ける。代諾による同意は今回の研究では無効とする。検体提供の有無により、治療など不利益を被ることはない。個人のプライバシーの保護を厳密に行う。希望に応じ検体提供者やその保護者への研究結果の説明を行う。研究目的でのみ検体を使用し、その他の目的では使用しない。

C. 研究結果

1) 小腸粘膜の検体採取

申請者の施設において小腸出血疑いなど、ダブルバルーン内視鏡の適応のある患者に対し十分なインフォームドコンセントを行い(「小腸びらん・潰瘍病変に関する研究」(承認番号 No. 314))、ほとんどの患者から同意を得ることができた。約60例のダブルバルーン内視鏡を施行し、300検体以上の小腸粘膜生検検体を採取した。そのうち MC では2症例の生検検体の採取を行った。

2) 小腸部位別の構造解析

結果的に基礎疾患がなく、内視鏡観察にて正常所見であった患者を健常人とし、それら10例、計50検体を用いて部位別構造解析を行った。

i) 絨毛形態解析 パラフィンブロックからの HE 染色標本ではそれぞれ絨毛の形態及び杯細胞、パネート細胞の構成の評価が可能であった。絨毛の形態は全小腸に渡って絨毛長および幅に変化を認めなかった。

ii) 細胞構成解析 HE 染色にて杯細胞、パネート細胞の細胞数を各部位で計測した。また CgA 染色にて内分泌細胞を描出し絨毛あたりの数を計測した。その3種類以外の細胞を吸収上皮細胞とし

てカウントした。

空腸側では吸収上皮が多く、杯細胞が少ないが、回腸側では逆に吸収上皮は減少し、杯細胞は増加していた。パネート細胞、内分泌細胞は部位別にて数の変化を認めなかった。

iii) 形質遺伝子発現解析

部位別の生検検体からのRNAを用いてPCRを行い、各種形質発現検討を行った。杯細胞の形質発現マーカーであるMucin2の発現は杯細胞数と同様に回腸側で増加していた。吸収上皮形質であるラクターゼは細胞構成と同様に回腸側で発現低下を認めた。内分泌細胞の形質であるCgAおよびパネート細胞の形質であるディフェンシン5の発現は部位による変化を認めなかった。

iv) 分化遺伝子発現解析

回腸側における杯細胞増加機構解析のため、杯細胞への分化遺伝子であるHath1及びKlf4について発現解析を行った。PCRでの遺伝子発現は両者ともに回腸側での発現増加を認めた。免疫染色における局在解析では、興味深いことにHath1は空腸側では絨毛の基底側に発現し回腸になるにつれて管腔側まで徐々に発現細胞の増加を認めた。一方、Klf4は空腸側では管腔側のみに発現していたが、回腸になるにつれて基底側まで発現細胞が増加し結果として回腸側ではHath1とKlf4が共発現することで、杯細胞が回腸側で増加することを明らかとした。

v) Notch シグナル制御

また吸収上皮細胞への分化はNotchシグナルに関わるため、HES1の遺伝子発現、局在を解析したが、全小腸で変化を認めなかった。

以上より同一人物の小腸内では空腸側と回腸側で細胞構成が異なり、それぞれの分化規定遺伝子の発現、局在により長軸方向の細胞構成が制御されていることを解明し得た。

vi) MCでの病態解析

MC患者の検体の一部を解析し、健常人との差異を解析した。その内1症例で病理組織検査にて小腸内にコラーゲンバンドの肥厚を認めた。また驚いたことに、MC患者の小腸遺伝子発現解析においてHath1の発現が健常人と比較して減少していた。Hath1は3種類の腸管上皮細胞の分化に必須のマスター遺伝子であることから上皮細胞の機能異常が予想され、これまでの病理学的検索では発見し得ないことであり、健常人との同部位を比較検討できる本計画でのみ描出可能な結果を得ることができた。

D. 評価

1) 達成度について

本研究の目的に沿って研究計画をほぼ遂行することができた。ダブルバルーン内視鏡の施行数が多い本邦では期待通りの検体数を採取するこ

とが可能であった。その結果健常人における小腸の長軸方向の構造解析を可能とし、分子生物学的な厳密な制御により小腸構造が制御されていることを世界で初めて明らかとできた。また難治疾患における小腸病変に関する解析も開始しており初年度としての達成度としては十分と思われる。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

これまでライブ環境における同一人物の全長小腸を解析できた例はなく、本結果が初めて小腸内環境を解析することができたことから学術的意義は非常に高い。また欧米ではカプセル内視鏡が主な小腸検査となっており、本邦で開発された内視鏡による小腸生検検体は本邦独自の解析手法であることから国際的な評価は高いと考える。小腸はヒトで最大の器官であり、多機能である組織であることから基本構造を理解し病態を解明することは社会的意義も多い。

3) 今後の展望について

健常人における基本構造解析は、分子生物学的解析の進歩により多大な進歩が期待される。その一つとしては次世代シーケンズの登場であり、小腸生検検体内のすべての発現している遺伝子をすべて網羅的に同定することが可能となる。小腸生検検体内には①上皮に付着する腸内細菌、②上皮細胞③上皮内リンパ球、④間質細胞が含まれておりそれらをすべて解析することが可能である。一部解析をスタートさせていることから大きなブレイクスルーとなる機構を解明できると期待される。

また病態に関してもMCの小腸検体収集は進行中であり、本計画の継続により多施設共同研究を含めたさらなる検体の収集が期待できる。

4) 研究内容の効率性について

当初たてた目標を着実に遂行できており、施行件数の多さ、患者へのインフォームド Consent、同意率の高さなどから検体収集の効率は非常に高い。また解析についてもそれぞれ得られた検体の品質の高さから十分な成果が挙げられた。

E. 結論

これまで到達できなかった小腸内部をライブ環境で観察しその状態での小腸粘膜の収集、解析が可能となった。また検査、検体収集、保存、解析までの大規模解析に向けたシステムの構築を行うことができた。さらに正常ヒト小腸全長の細胞構造の制御機構を明らかにした。以上から今後本計画の継続により多数の検体収集、保存、解析が期待でき、MCの病態解明に繋がると考える。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Zheng X, Tsuchiya K, Okamoto R, Iwasaki M, Kano Y, Sakamoto N, Nakamura T, Watanabe M: The suppression of Hath1 gene expression directly regulated by Hes1 via Notch signaling is associated with goblet cell depletion in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2011 (in press)
2. Hyun SB, Kitazume Y, Nagahori M, Toriihara A, Fujii T, Tsuchiya K, Suzuki S, Okada E, Araki A, Naganuma M, Watanabe M.: Magnetic resonance enterocolonography is useful for simultaneous evaluation of small and large intestinal lesions in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2010 (in press)
3. Iwasaki M, Tsuchiya K, Okamoto R, Zheng X, Kano Y, Okamoto E, Okada E, Araki A, Suzuki S, Sakamoto N, Kitagaki K, Akashi T, Eishi Y, Nakamura T, Watanabe M: Longitudinal cell formation in the entire human small intestine is correlated with the localization of Hath1 and Klf4. *J Gastroenterol.* 2010 (in press)
4. Akiyama J, Okamoto R, Iwasaki M, Zheng X, Yui S, Tsuchiya K, Nakamura T, Watanabe M: Delta-like 1 expression promotes goblet cell differentiation in Notch-inactivated human colonic epithelial cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 393: 662-667, 2010.
5. Kameyama K, Nemoto Y, Kanai T, Shinohara T, Okamoto R, Tsuchiya K, Nakamura T, Sakamoto N, Totsuka T, Hibi T, Watanabe M: IL-2 is positively involved in the development of colitogenic CD4+ IL-7R alpha high memory T cells in chronic colitis. *Eur J Immunol.* 40: 2423-2436, 2010.

2. 学会発表

1. Tsuchiya K, Kano Y, Zheng X, Okamoto R, Iwasaki M, Nakamura T, Watanabe M: The contribution of Atoh1/Hath1 to phenotypic gene expression for Paneth cells. DDW2010, New Orleans. 2010年5月4日
2. Zheng X, Tsuchiya K, Okamoto R, Iwasaki M, Kano Y, Nakamura T, Watanabe M: Hes1 via Notch signaling directly suppresses Atoh1/Hath1 gene transcription, resulting in the goblet cell depletion of Ulcerative Colitis. DDW2010, New Orleans. 2010年5月4日
3. Tsuchiya K, Okamoto R, Watanabe M: Silencing of Atoh1 gene expression by Hes1 via Notch signaling results in the goblet cell depletion of Ulcerative Colitis. 14th International Congress of Immunology, Kobe. 2010年8月25日
4. 土屋 輝一郎: 小腸疾患の克服を目指して～基礎と臨床からのアプローチ～. 第22回日本消化器内視鏡学会茨城県部会研究会, 2010年9月10日, 筑波.
5. 土屋 輝一郎、岩寄 美智子、鄭 秀、岡本英子、加納嘉人、岡本隆一、中村哲也、荒木昭博、渡辺 守: ダブルバルーン内視鏡による全小腸マッピング生検の有用性. 第28回大腸検査学会総会. 2010年11月28日, 東京.

H. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む。)

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

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧

研究成果の刊行に関する一覧（書籍）

執筆者氏名	論文題名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版地	ページ	出版年
清水 誠治	薬剤性腸炎	日比紀文	からだの科学267	日本評論社	東京	61-65	2010

研究成果の刊行に関する一覧 (論文)

執筆者氏名	論文題名	雑誌名	巻 (号)	ページ	出版年
Hyun SB, Kitazume Y, Nagahori M, Akira T, Fujii T, <u>Tsuchiya K</u> , Suzuki S, Okada E, Araki A, Naganuma M, <u>Watanabe M</u>	MR enterocolonography is useful for simultaneous evaluation of small and large intestinal lesions in Crohn's disease	Inflam Bowel Dis		in press	2010
Naganuma M, <u>Watanabe M</u> , Hibi T	Safety and usefulness of balloon endoscopy in Crohn's disease patients with postoperative ileal lesions	J Crohn's Colitis		in press	2010
Iwasaki M, <u>Tsuchiya K</u> , <u>Okamoto R</u> , Zheng X, Kano Y, Okamoto E, Okada E, Araki A, Suzuki S, Sakamoto N, Kitagaki K, Akashi T, Eishi Y, Nakamura T, <u>Watanabe M</u>	Longitudinal cell formation in the entire human small intestine is correlated with the localization of Hath1 and Klf4	J Gastroenterol		in press	2010
Zheng X, <u>Tsuchiya K</u> , <u>Okamoto R</u> , Iwasaki M, Kano Y, Sakamoto N, Nakamura T, <u>Watanabe M</u>	The suppression of Hath1 gene expression directly regulated by Hes1 via Notch signaling is associated with goblet cell depletion in ulcerative colitis	Inflammatory Bowel Diseases		in press	2010
Shinohara S, Nemoto Y, Kanai T, Kameyama K, <u>Okamoto R</u> , <u>Tsuchiya K</u> , Nakamura T, Totsuka T, Ikuta K, <u>Watanabe M</u>	Upregulated IL-7R α expression on colitogenic memory CD4+ T cells may participate in the development and persistence of chronic colitis	J Immunol		in press	2010
Nagahori M, Hyun SB, Totsuka T, <u>Okamoto R</u> , Kuwahara E, Takebayashi T, Naganuma M, <u>Watanabe M</u>	Prevalence of metabolic syndrome is comparable between inflammatory bowel disease patients and the general population	J Gastroenterol	45	1008-1013	2010
Ishige T, Tomomasa T, Takebayashi T, Asakura K, <u>Watanabe M</u> , Suzuki T, Miyazawa R, Arakawa H	Inflammatory bowel disease in children: epidemiological analysis of the nationwide IBD registry in Japan	J Gastroenterol	45	911-917	2010
Naganuma M, Ichikawa H, Inoue N, Kobayashi T, Okamoto S, Hisamatsu T, Kanai T, Ogata H, Iwao Y, Hibi T	Novel endoscopic activity index is useful for choosing treatment in severe active ulcerative colitis patients	J Gastroenterol	45	936-943	2010
Kameyama K, Nemoto Y, Kanai T, Shinohara T, <u>Okamoto R</u> , <u>Tsuchiya K</u> , Nakamura T, Sakamoto N, Totsuka T, Hibi T, <u>Watanabe M</u>	Il-2 is positively involved in the development of colitogenic CD4(+) Il-7R α (high) memory T cells in chronic colitis	Eur J Immunol	40	2423-2436	2010
Akiyama J, <u>Okamoto R</u> , Iwasaki M, Zheng X, Yui S, <u>Tsuchiya K</u> , Nakamura T, <u>Watanabe M</u>	Delta-like 1 expression promotes goblet cell differentiation in Notch-inactivated human colonic epithelial cells	Biochemical and Biophysical Research Communications	393	662-667	2010
<u>田中正則</u>	Basal plasmacytosis	病理と臨床	28	132-133	2010
<u>田中正則</u>	IBDのスコア化生検診断基準	臨床消化器内科	25	731-734	2010

IV. 学会発表に関する一覧

学会発表に関する一覧

発表者名	演題名	学会名	会場	日時
Fujii T, Kanai T, Tomita T, Nemoto Y, Totsuka T, Naganuma M, Nagahori M, <u>Watanabe M</u>	FTY720 suppresses the Development of Colitis by Modulating the Trafficking of Colitogenic CD4+ T cells in Bone Marrow	2010 Advances in Inflammatory Bowel Diseases Crohn's & Colitis Foundation's Clinical & Research Conference	Florida	2010年12月10日
Naganuma M, <u>Watanabe M</u>	How do we treat with apheresis, tacrolimus and infliximab for refractory ulcerative colitis?	China-Japan IBD Forum 2010	Tokyo	2010年11月12日
Naganuma M, <u>Watanabe M</u>	A Case of Refractory Ulcerative Colitis	5th Japan-Korea IBD Symposium	Seoul	2010年10月2日
Murano T, <u>Okamoto R</u> , Shimizu H, Akiyama J, <u>Tsuchiya K</u> , Nakamura T, <u>Watanabe M</u>	TNF- α and notch signaling synergistically up-regulate OLFM4 expression in human intestinal epithelial cells	The 1st JSGE International Topic Conference -Stem Cells in Digestive Organs-	Kamakura	2010年9月26日
Zheng X, <u>Tsuchiya K</u> , <u>Okamoto R</u> , Okamoto E, Iwasaki M, Kano Yoshihito, Nakamura T, <u>Watanabe M</u>	HES1 via notch signaling directly suppresses ATOH1/HATH1 gene transcription, resulting in the undifferentiated state of intestinal epithelial cells	The 1st JSGE International Topic Conference -Stem Cells in Digestive Organs-	Kamakura	2010年9月26日
Akiyama J, <u>Okamoto R</u> , <u>Tsuchiya K</u> , Nakamura T, <u>Watanabe M</u>	Up-regulation of DELTA1 expression is required for goblet cell differentiation in human intestinal epithelial cells	The 1st JSGE International Topic Conference -Stem Cells in Digestive Organs-	Kamakura	2010年9月26日
Yui S, Nakamura T, Nemoto Y, Mizutani T, Zheng X, Ichinose S, Nagaishi T, <u>Okamoto R</u> , <u>Tsuchiya K</u> , <u>Watanabe M</u>	A well-defined culture system for colonic epithelial cells that allows efficient enrichment of LGR5+ stem cells	The 1st JSGE International Topic Conference -Stem Cells in Digestive Organs-	Kamakura	2010年9月26日
Nakamura T, <u>Watanabe M</u>	A long-term, fully-defined culture system for colonic epithelial cells that allows efficient expansion of stem cell compartment	The 1st JSGE International Topic Conference -Stem Cells in Digestive Organs-	Kamakura	2010年9月25日
Zheng X, <u>Tsuchiya K</u> , <u>Okamoto R</u> , Iwasaki M, Kano Y, Nakamura T, <u>Watanabe M</u>	Hes1 via Notch signaling directly suppresses Atoh1/Hath1 gene transcription, resulting in the undifferentiated state of intestinal epithelial cells	The 1st JSGE International Topic Conference	Kamakura	2010年9月25日
Kano Y, <u>Tsuchiya K</u> , <u>Watanabe M</u>	The induction of the differentiation of colorectal cancer cells indicated by the visualization of Atoh1 protein	第69回 日本癌学会学術総会	Osaka	2010年9月23日
<u>Tsuchiya K</u> , <u>Watanabe M</u>	Silencing of Atoh 1 gene expression by Hes1 via Notch signaling results in the goblet cell depletion of Ulcerative Colitis	ICI 2010 (14th International Congress of Immunology)	Kobe	2010年8月25日

学会発表に関する一覧

発表者名	演題名	学会名	会場	日時
<u>Watanabe M</u>	Novel insight into the pathogenesis of inflammatory bowel disease	International Symposium of Advances in Medical and Surgical Treatment of Colorectal disorders 10-13 de august 2010	Chile	2010年8月12日
<u>Watanabe M</u> , Sambuelli A, Kessler H, Alvarez M, Zuniga A, Quera R, Kronberg U	Panel discussion	International Symposium of Advances in Medical and Surgical Treatment of Colorectal disorders 10-13 de august 2010	Chile	2010年8月12日
<u>Watanabe M</u>	Double balloon enteroscopy as superb diagnostic and research tool	International Symposium of Advances in Medical and Surgical Treatment of Colorectal disorders 10-13 de august 2010	Chile	2010年8月12日
<u>Watanabe M</u> , Sambuelli A, Kesler H, Errazuriz G, M.T. Vergara, Suarez J	Panel discussion	International Symposium of Advances in Medical and Surgical Treatment of Colorectal disorders 10-13 de august 2010	Chile	2010年8月12日
<u>Okamoto R</u> , <u>Watanabe M</u>	TNF- α and Notch signaling synergistically up-regulate OLFM4 expression in human intestinal epithelial cells	DDW2010	New Orleans	2010年5月5日
Zheng X, <u>Tsuchiya K</u> , <u>Okamoto R</u> , Iwasaki M, Kano Y, Nakamura T, <u>Watanabe M</u>	Hes1 via Notch signaling directly suppresses Atoh1/Hath1 gene transcription, resulting in the goblet cell depletion of Ulcerative Colitis	DDW2010	New Orleans	2010年5月3日
<u>Watanabe M</u>	Key issues in the pathogenesis of UC: How much do we know?	第96回日本消化器病学会総会	Niigata	2010年4月23日
Naganuma M, <u>Watanabe M</u>	Conception and pregnancy outcome in women with inflammatory bowel disease	United European Gastroenterology week	Barcelona	2010年10月23日-27日
<u>土屋輝一郎</u> 、 <u>岩寄美智子</u> 、 <u>鄭秀</u> 、 <u>岡本英子</u> 、 <u>加納嘉人</u> 、 <u>岡本隆一</u> 、 <u>中村哲也</u> 、 <u>荒木昭博</u> 、 <u>渡辺 守</u>	ダブルバルーン内視鏡による全小腸マッピング生検の有用性	第28回日本大腸検査学会総会	東京	2010年11月28日
玄 世鋒、 <u>渡辺 守</u>	MR enterocolonographyによる小腸大腸病変の同時評価と前処置の工夫	第28回日本大腸検査学会総会	東京	2010年11月28日
長沼 誠、 <u>渡辺 守</u>	難治性潰瘍性大腸炎に対する Calcineurin inhibitorの位置づけ	日本大腸肛門病学会総会	浜松	2010年11月26日
<u>渡辺 守</u>	ここまでわかった腸疾患	文京区医師会学術講演会	東京	2010年11月9日
<u>渡辺 守</u>	IBDからIBSを繙く／IBSからIBDを繙く	第9回 静岡県消化器科医会総会学術講演会	静岡市	2010年11月6日
<u>渡辺 守</u>	Opening Remarks	Clinical Round Table Discussion on IBD (CRT)	東京	2010年11月6日

学会発表に関する一覧

発表者名	演題名	学会名	会場	日時
渡辺 守	新しい時代に入ったIBD治療を 考える	藤田保健衛生大学 レミケー ド200例投与記念講演会	名古屋	2010年11月4日
渡辺 守	新しい時代に入ったクローン病 治療を考える	日本消化器病学会関東支部 第17回教育講演会 ランチョンセミナー	大宮	2010年11月3日
渡辺 守	IBDからIBSを考える／IBSから IBDを考える	第1回 Japan Gut Forum (第10回 IBS Forum)	東京	2010年10月30日
加納嘉人、土屋輝一郎、渡辺 守	Hath1蛋白可視化による未分化 大腸がん分化誘導機構解析	JDDW2010	横浜	2010年10月15日
鄭 秀、土屋輝一郎、岩崎 美智子、岡本隆一、中村哲 也、渡辺 守	Notchシグナル下のHes1は直接 Hath1遺伝子発現を抑制し腸管 上皮の未分化形質を維持する	JDDW2010	横浜	2010年10月15日
油井史郎、中村哲也、渡辺 守	正常大腸上皮幹細胞の培養法と そのin vitroにおける挙動の可 視化	JDDW2010	横浜	2010年10月14日
長沼 誠、渡辺 守	難治性潰瘍性大腸炎に対するタ クロリムス初期投与量と血中ト ラフ値の推移の検討（多施設協 同研究）	JDDW2010	横浜	2010年10月14日
根本泰宏、金井隆典、渡辺 守	腸炎惹起性メモリーCD4+T細胞 再循環経路をターゲットとした 炎症性腸疾患の治療戦略	JDDW2010	横浜	2010年10月14日
長堀正和、玄 世鋒、渡辺 守	クローン病におけるthioprienes 併用infliximab計画的維持投与 例の検討と、維持困難例での methotrexateの有用性	JDDW2010	横浜	2010年10月13日
藤井俊光、長沼 誠、玄 世 鋒、長堀正和、渡辺 守	難治性潰瘍性大腸炎に対する Calcineurin inhibitorの位置 づけ	JDDW2010	横浜	2010年10月13日
渡辺 守	新しい時代に入った炎症性腸疾 患を考える	山梨IBD講演会	山梨	2010年9月22日
長沼 誠、渡辺 守	若年女性の腸炎にチャレンジャー 妊娠可能年齢の女性に、検査・ 治療をどう選ぶ？	第3回 Gut Challenge Meeting	東京	2010年9月11日
渡辺 守	生体センサーとしての腸上皮	Bio Japan 2010	横浜	2010年9月3日
長沼 誠、佐藤亜沙香、国 崎玲子、吉村直樹、山本章二 朗、松井敏幸、日比紀文、渡 辺 守	IBD患者の妊娠・出産に関する 臨床研究－性差による相違－	第6回 消化器病における性差 医学・医療研究会	東京	2010年7月17日
渡辺 守	ここまでわかった腸疾患	杉並内科医会学術講演会	東京	2010年7月9日
根本泰宏、金井隆典、松本 敏、渡辺 守	炎症性腸疾患メモリーCD4+T細胞 は腸内細菌非依存的/IL-7依 存的に維持される	第47回日本消化器免疫学会総 会	大津	2010年7月9日
渡辺 守	生物学的製剤が炎症性腸疾患に 与えたインパクト	第34回 埼玉大腸疾患研究会	埼玉	2010年7月3日
渡辺 守	炎症性腸疾患を新しい視点で捌 く	第16回 千葉エキスパートミー ティング【確定版】	千葉	2010年7月2日
渡辺 守	治りにくい炎症性腸疾患 新 しい視点で繙く	第3回 Atago IBD Conference	東京	2010年6月29日
渡辺 守	新しい時代に入ったIBD治療を 考える	第10回 IBDフォーラムin札幌	札幌	2010年6月26日

学会発表に関する一覧

発表者名	演題名	学会名	会場	日時
渡辺 守	抗TNF- α 抗体が炎症性腸疾患治療に与えたインパクト	第75回 インターフェロン・サイトカイン学会学術集会	北九州	2010年6月25日
渡辺 守	新しい時代に入ったIBD治療を考える	西埼玉IBDセミナー	埼玉	2010年6月21日
渡辺 守	生物製剤がクローン病治療に与えたインパクト	第6回 城北消化器病研究会	東京	2010年6月19日
渡辺 守	炎症性腸疾患を新しい視点で説明する	第8回 広島消化器免疫研究会	広島	2010年5月2日
玄 世鋒、渡辺 守	クローン病の小腸における内視鏡と比較したSatic MR Enterographyの重症度と狭窄病変の評価とCine MREの狭窄病変に対する付加的価値の検討	第96回 日本消化器病学会総会	新潟	2010年4月24日
土屋輝一郎、加納嘉人、渡辺 守	大腸がんの未分化形質維持機構による分化誘導療法の検討	第96回 日本消化器病学会総会	新潟	2010年4月23日
中村哲也、油井史郎、渡辺 守	幹細胞を含む正常マウス大腸上皮細胞の長期培養法の確立	第96回 日本消化器病学会総会	新潟	2010年4月23日
長沼 誠、長堀正和、渡辺 守	Infliximab時代における免疫調節剤の有用性	第96回 日本消化器病学会総会	新潟	2010年4月22日
福島浩平、渡辺 守、佐々木 巖	Crohn病の長期予後改善を目的とした臨床研究体制の構築とその推進	第96回 日本消化器病学会総会	新潟	2010年4月22日
渡辺 守	新しい時代に入った炎症性腸疾患治療を考える	第152回 愛媛消化器疾患懇話会	松山	2010年4月10日
渡辺 守	IBDを新しい視点で緋く	第1回群馬消化器アフェレーション研究会学術講演会	前橋	2010年4月2日

V. 社会活動報告

VI. 研究事業報告

〈改訂版〉

厚生労働科学研究難治性疾患克服研究事業
「難治性腸管吸収機能障害Microscopic Colitisに関する調査研究」
平成 22 年度第 1 回総会

期日 平成 22 年 7 月 30 日（金） 16 時～

場所 味の素株本社ビル（東京都中央区京橋 1-15-1）

研究代表者 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 岡本隆一

TEL : 03-5803-5974 FAX : 03-5803-0268

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

第1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込み下さい。(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) 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) 研究成果の発表・報告は7分、討論3分でお願い致します。

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お願い致します。

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行してください。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します。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) 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。

5) 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



- 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）

厚生労働科学研究難治性疾患克服事業
「難治性腸管吸収障害 Microscopic Colitis に関する調査研究」
平成 22 年度第 1 回総会プログラム

(敬称略)

平成22年7月30日 (金)

開会 (16 : 00)

I. 研究代表者挨拶 (16 : 00～16 : 10)

渡辺 守 (東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科消化器病態学)

II. 実態調査 (16 : 10～16 : 30)

岡本隆一 (東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科消化器病態学)

清水誠治 (JR 大阪鉄道病院消化器内科)

III. 診断基準の作成に向けて～現状と問題点～ (16 : 30～17 : 00)

臨床 (16 : 30～16 : 40)

平田一郎 (藤田保健衛生大学医学部消化管内科学)

内視鏡 (16 : 40～16 : 50)

松井敏幸 (福岡大学筑紫病院消化器科)

病理 (16 : 50～17 : 00)

田中正則 (弘前市立病院臨床検査科)

IV. 治療指針の作成に向けて～現状と問題点～ (17 : 00～17 : 10)

松本主之 (九州大学大学院医学研究院病態機能内科学)

V. 病態の解明に向けて (17 : 10～17 : 30)

三浦総一郎 (防衛医科大学校内科学)

岡本隆一／土屋輝一郎

(東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科消化器病態学)

閉会の挨拶