

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

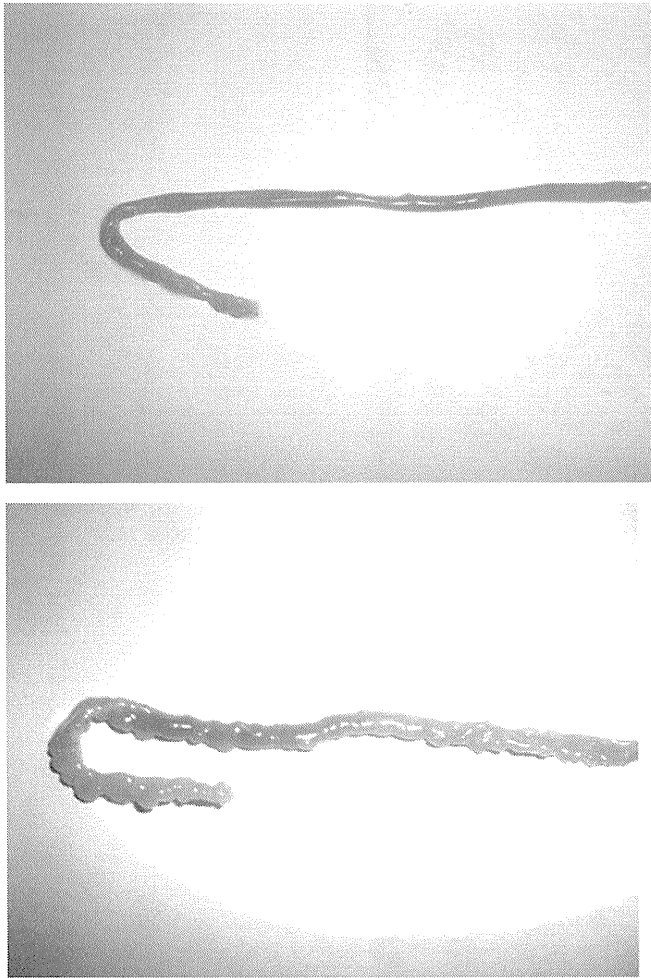


図2 回腸の粘膜の厚さと絨毛高の比較（コントロールと NSAID 投与群）

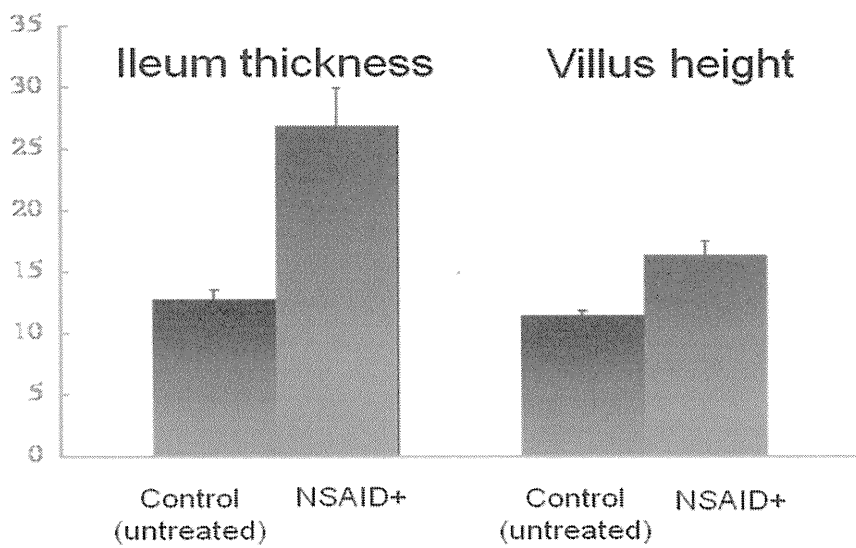


図3 Masson- Trichrome 染色による回腸粘膜の組織像比較 (コントロール (上) NSAID 投与群 (下))

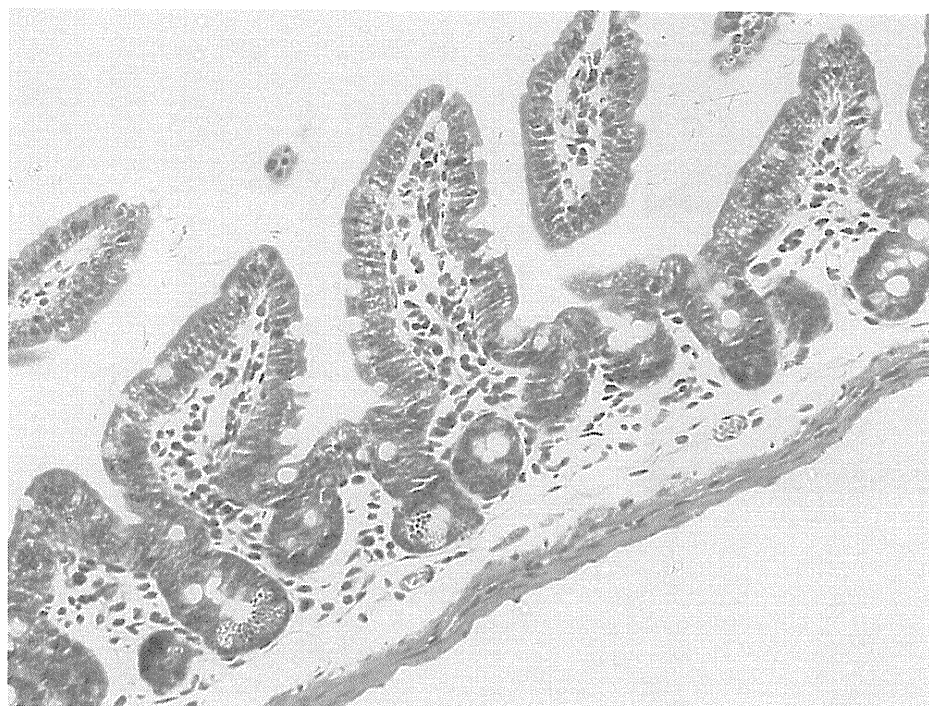
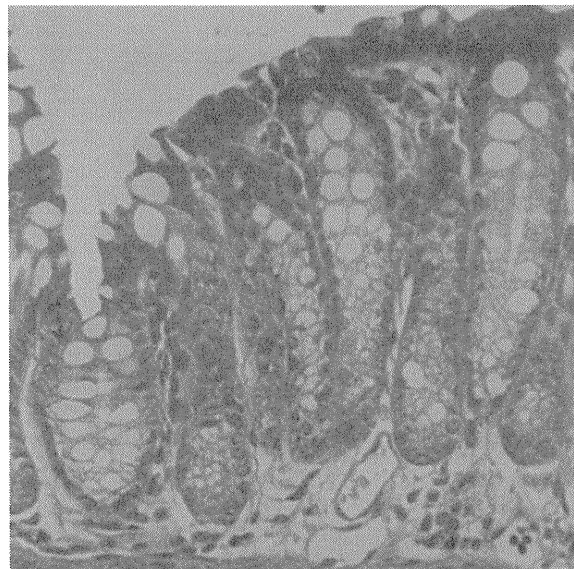
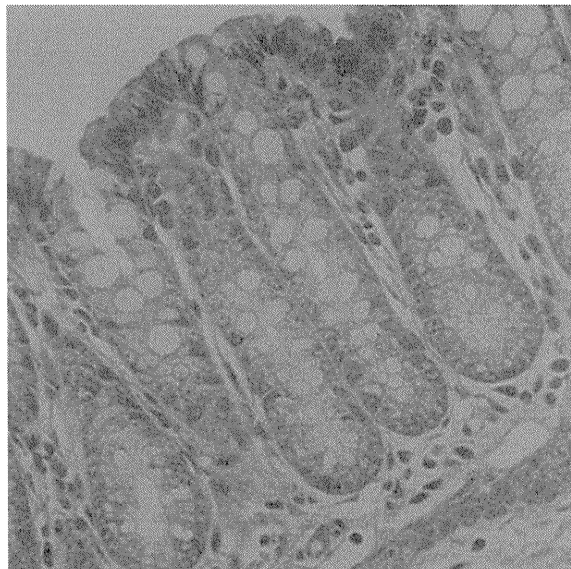


図4. Masson- Trichrome 染色による遠位大腸粘膜の組織像比較 (コントロール (左) と OVA 経口投与マウス (右))

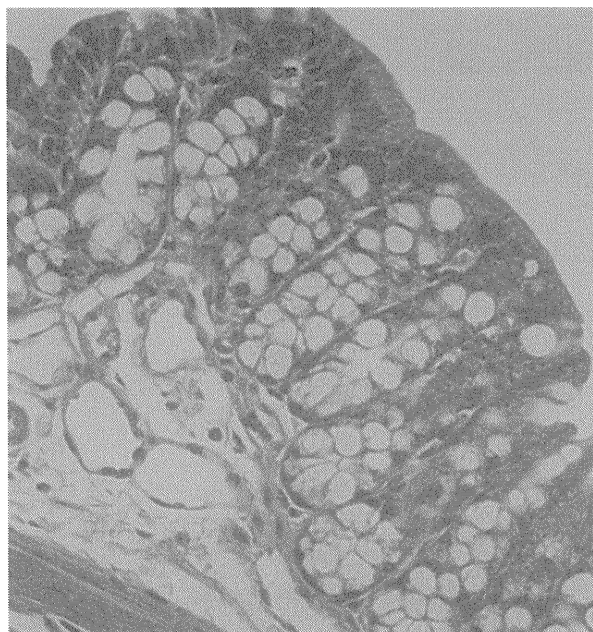


コントロール(遠位大腸)

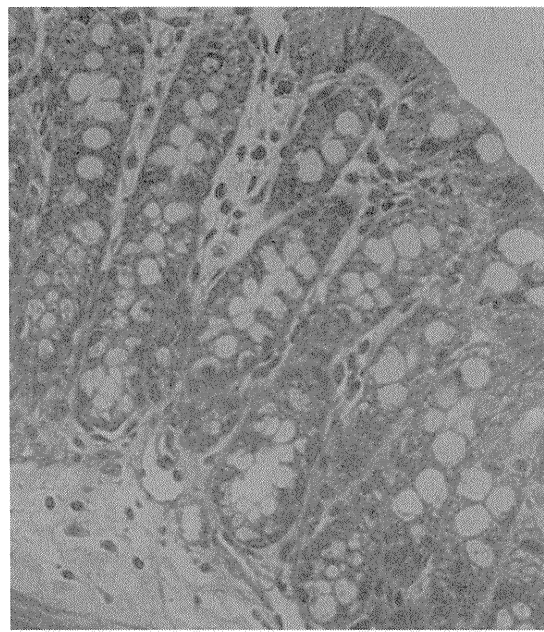


OVA投与群(遠位大腸)

図5. Masson- Trichrome 染色による近位大腸粘膜の組織像比較 (コントロール (左) と OVA 経口投与マウス (右))

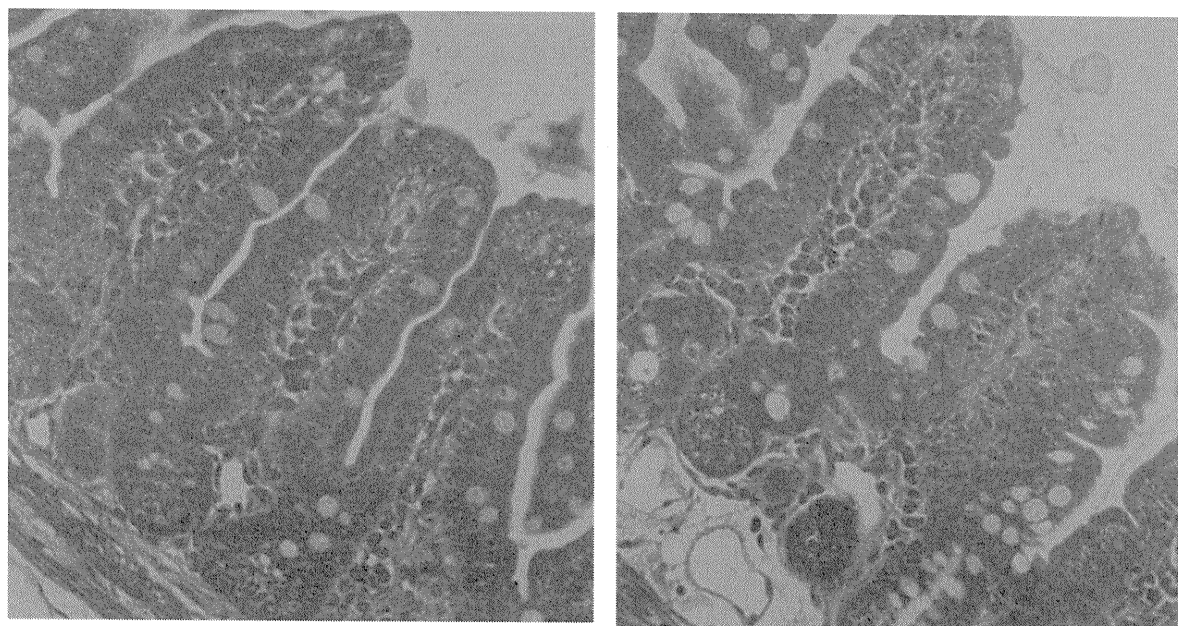


コントロール(近位大腸)



OVA投与群(近位大腸)

図6. Masson- Trichrome 染色による回腸粘膜の組織像比較 (コントロール (左) と OVA 経口投与マウス (右))



コントロール(回腸)

OVA投与群(回腸)

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。本研究で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、さらに網羅的解析にて正常小腸の部位別差異を抽出した。またクローン病の非病変部と健常人での同一部位での比較検討を行うことで病態に直結する遺伝子の同定が可能であることを証明した。

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パーチエット病、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 シグナルが関わるため、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) 小腸部位別発現遺伝子の網羅的解析

昨年度の上皮細胞分化制御因子・形質発現遺伝子発現解析による、正常小腸の長軸方向の構造解析を行った。本年度はさらに長軸方向の細胞構成

制御を網羅的に解析し、新規の長軸方向制御因子を明らかとすることを目的とした。ダブルバルーン内視鏡を施行した患者で内視鏡所見にて異常病変を認めず、生検での病理学的所見も正常であった患者を選択した。空腸2カ所、回腸2カ所の生検検体を用い、まずDNAを抽出したのち、RNAをそれぞれの検体から抽出した。これらの4検体をaffymetrix gene chip arrayを用い網羅的に部位別の発現遺伝子を検索した。これは同一個体での部位別の差になるため個体間の影響を考慮しなくてよい系と考えられた。

網羅的検索により同一人物の空腸と回腸において、空腸側で発現が高い47遺伝子と回腸側で発現が高い61遺伝子が同定できた。これらの遺伝子群の中には幹細胞マーカー、消化管ホルモン、代謝酵素が含まれており、小腸部位ごとに上皮細胞構成が根本的に異なることが示唆された。

vii) クロウン病小腸病変との比較

小腸疾患と健常人との比較を行うため、まずクロウン病患者とのマイクロアレイを同様に施行した。クロウン病患者の小腸内視鏡検査において空腸側には病変部位は存在せず、内視鏡所見、病理所見共に正常であった。回腸部位は縦走潰瘍を認め病変部位であり、病理組織検査にておいても炎症細胞の浸潤を認めている。空腸側と下病変部位である回腸側の検体を用い網羅的解析を行った。健常人とクロウン病患者の回腸検体同士の解析においてはクロウン病患者において有意にサイトカイン、ケモカインの発現上昇を認め、また免疫グロブリンなどのリンパ球発現遺伝子の検出を認めたことから、病変部位での炎症状態をマイクロアレイでも評価可能であった。さらに非病変部である空腸部位同士での比較検討においても健常人と発現の異なる遺伝子の同定が可能であった。非病変部での遺伝子発現差異はマイクロアレイにて微細病変の差異の抽出が可能であるだけでなく、クロウン病病態を炎症のバックグラウンドを考慮せず直接解析出来ることが今明らかとなった。

viii) 健常人における部位別の腸内細菌叢解析

小腸生検検体からDNAを抽出し16SDNAを増幅した後次世代シーケンスにより網羅的に菌叢の同定を行った。腸内細菌叢のシーケンスが得られたことから、腸管粘膜に付着する微量な菌数でも検出可能であった。さらに3名の小腸部位別細菌叢の解析を行ったが、同一人物では小腸部位別の粘膜付着菌は変化無く、ヒト間での菌叢の差の方が大きかった。これまでの空腸側から回腸側での便中の菌叢が変化する知見と大きく異なり、直接影響する粘膜付着菌は部位別で変わらず、各人間での変化が大きいことが明らかとなった。

ix) 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だけでなく、網羅的解析により多くの発現差異遺伝子を同定することが可能であった。さらにクロウン病の非病変部位との比較検討においても発現差異の遺伝子を抽出可能であったことから、MC患者の微細な病変における遺伝子検索も可能であることが示唆された。さらに腸内細菌叢の部位別変化も次世代シーケンスを用いて網羅的に解析することが可能であったことから達成度としては

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。今回初めて同一人物での小腸部位別の遺伝子発現を網羅的に解析することができ、小腸の長軸方向の制御機構の解明への進歩になったと考える。

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スの登場であり、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コンセント、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網羅的に抽出することが可能となり、さらに粘膜付着菌の同定も次世代シーケンスにて可能とした。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. Yui S, Nakamura T, Sato T, Nemoto Y, Mizutani T, Zheng X, Ichinose S, Nagaishi T, Okamoto R, Tsuchiya K, Clevers H, Watanabe M: Functional engraftment of colon epithelium expanded in vitro from a single adult Lgr5+ stem cell. *Nat Med.* (in press), 2012.
2. Mizutani T, Nakamura T, Morikawa R, Fukuda M, Mochizuki W, Yamauchi Y, Nozaki K, Yui S, Nemoto Y, Nagaishi T, Okamoto R, Tsuchiya K, Watanabe M: Real-time analysis of P-glycoprotein-mediated drug transport across primary intestinal epithelium three-dimensionally cultured in vitro. *Biochem Biophys Res Commun* (in press), 2012.
3. Yamaji O, Nagaishi T, Totsuka T, Onizawa M, Suzuki M, Tsuge N, Hasegawa A, Okamoto R, Tsuchiya K, Nakamura T, Arase H, Kanai T, Watanabe M: The development of colitogenic CD4+ T cells is regulated by IL-7 in collaboration with natural killer cell function in a murine model of colitis. *J Immunol* (in press), 2012.
4. Nemoto Y, Kanai T, Shinohara T, Ito T, Nakamura T, Okamoto R, Tsuchiya K, Lipp M, Eishi Y, Watanabe M: Luminal CD4+ T cells penetrate gut epithelial

- monolayers and egress from lamina propria to blood circulation. *Gastroenterology*. 141:2130-2139, 2011.
5. Shinohara T, Nemoto Y, Kanai T, Kameyama K, Okamoto R, Tsuchiya K, Nakamura T, Totsuka T, Ikuta K, Watanabe M: Upregulated IL-7R α expression on colitogenic memory CD4+ T cells may participate in the development and persistence of chronic colitis. *J Immunol*. 186:2623-2632, 2011.
 6. Zheng X, Tsuchiya K, Okamoto R, Iwasaki M, Kano Y, Sakamoto N, Nakamura T, Watanabe M: Suppression of *hath1* gene expression directly regulated by *hes1* via notch signaling is associated with goblet cell depletion in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 17:2251-2260, 2011.
 7. 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*. 46:191-202, 2011.
 8. Funaoka Y, Sakamoto N, Suda G, Itsui Y, Nakagawa M, Kakinuma S, Watanabe T, Mishima K, Ueyama M, Onozuka I, Nitta S, Kitazume A, Kiyohashi K, Murakawa M, Azuma S, Tsuchiya K, Watanabe M. Analysis of interferon signaling by infectious hepatitis C virus clones with substitutions of core amino acids 70 and 91. *J Virol*. 85:5986-94, 2011.
 9. 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*. 17:1063-72, 2011.
 10. Watanabe T, Sakamoto N, Nakagawa M, Kakinuma S, Itsui Y, Nishimura-Sakurai Y, Ueyama M, Funaoka Y, Kitazume A, Nitta S, Kiyohashi K, Murakawa M, Azuma S, Tsuchiya K, Oooka S, Watanabe M. Inhibitory effect of a triterpenoid compound, with or without alpha interferon, on hepatitis C virus infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 55:2537-2545, 2011.
 11. 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. *Biochem Biophys Res Commun*. 393: 662-667, 2010.
 12. 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.
 13. 土屋輝一郎、渡辺 守: IBS と IBD. *G.I. Research*. 19:119-124, 2011.
 14. 土屋輝一郎: ユビキチン-プロテアソーム システム . *G.I. Research*. 19:600-601, 2011.
 15. 土屋輝一郎: Microscopic Colitis のすべて. 病態解明に向けて . 大腸疾患 NOW2012:63-67, 2011
2. 学会発表
 1. Tsuchiya K, Zheng X, Kano Y, Okamoto R, Nakamura T, Watanabe M: Flagellin via TLR5 on basolateral membrane of primary

- intestinal epithelial cells (IEC) shows the role of IEC in the response to bacteria. UEGW2011, Stockholm. 2011年10月26日
2. Kano Y, Tsuchiya K, Horita N, Zheng X, Okamoto R, Nakamura T, Watanabe M: Stabilization of Atoh1 protein in colorectal cancer cells promotes the malignant potential. UEGW2011, Stockholm. 2011年10月25日
 3. Zheng X, Tsuchiya K, Okamoto R, Iwasaki M, Kano Y, Nakamura T, Watanabe M: Cdx2 and Hes1 regulate Hath1 gene expression independently of each other, associating with goblet cell content in Ulcerative Colitis. DDW 2011. Chicago. 2011年5月9日
 4. 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
 5. 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
 6. 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
 7. 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
 8. 土屋輝一郎: 小腸上皮細胞初代培養による生理的フラジェリン応答解析. 第49回小腸研究会. 2011年11月21日, 東京
 9. 加納 嘉人、土屋輝一郎、渡辺 守: Atoh1発現大腸癌における悪性形質獲得機構解析. JDDW2011. 2011年10月23日, 福岡
 10. 鄭 秀、土屋輝一郎、岩寄 美智子、岡本隆一、加納 嘉人、中村 哲也、渡辺 守: 初代培養小腸上皮細胞による生理的フラジェリン応答解析. JDDW2011 2011年10月20日
 11. 土屋輝一郎、加納嘉人、渡辺 守: The stabilization of Atoh1 protein in colorectal cancer mimics mucinous adenocarcinoma. 第70回日本癌学会学術総会. 2011年10月4日, 名古屋
 12. 加納嘉人、土屋輝一郎、渡辺 守: Atoh1 protein stabilization in colorectal cancer promotes not only the differentiation but also the malignancy. 第70回日本癌学会学術総会. 2011年10月4日, 名古屋
 13. 土屋輝一郎: IBDにおける消化管上皮の分化制御と免疫応答. 第39回日本臨床免疫学会総会. 2011年9月17日, 東京
 14. 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
- 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

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

Microscopic Colitis 患者由来腸管上皮細胞培養の確立とその薬剤応答性の解析

研究分担者 緒方 晴彦 慶應義塾大学医学部内視鏡センター 教授

研究要旨：Microscopic Colitis (MC) はプロトンポンプ阻害薬などの薬剤服用後に認めることが多い。我々は、MC 患者由来の腸管粘膜から上皮細胞培養を行うことで、薬剤に対する応答性の解析、さらには MC の病態解明に迫れると考え本研究を行った。

A. 研究目的

内視鏡的に採取したヒト腸管上皮細胞の培養を目指し、既に確立されているマウス腸管上皮細胞培養の改変を行った。

B. 研究方法

内視鏡検体から EDTA キレーション法を用い、腸管上皮を抽出した。腸管上皮をマトリジェルに包埋し、マウス大腸上皮培養液を基に様々な因子のスクリーニングを行った

(倫理面への配慮)

診療において、大腸内視鏡と生検が必要な患者より、本研究の主旨を説明し、文書による同意を得た患者を対象に研究を行った。本研究は慶應義塾大学医学部倫理委員会に承認されている。

C. 研究結果

マウス大腸上皮培養と同様の培養法ではヒト大腸上皮細胞培養は困難であった。マウス大腸上皮培養液に加え、ALK (アクチビン様キナーゼ) 阻害薬、p38 阻害薬、ニコチンアミドを加えることにより、効率的なヒト大腸上皮細胞培養が可能であることがわかった。

D. 考察

世界で初めて、ヒト腸管上皮細胞培養に成功した。本培養方法により、MC 患者腸管上皮細胞培養を樹立し、プロトンポンプ阻害薬など、MC の原因となった薬剤の腸管上皮細胞に対する作用を解析していきたい。

E. 結論

たった一つの大腸内視鏡検体から永続的に維持可能な腸管上皮細胞培養を確立した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Sakuraba A, Sato T, Matsukawa H, Okamoto S, Takaishi H, Ogata H, Iwao Y, Hibi T. The use of infliximab in the prevention of postsurgical recurrence in polysurgery Crohn's disease patients: a pilot open-labeled prospective study. *Int J Colorectal Dis.* 2012. [Epub ahead of print]
2. Rey JF, Ogata H, Hosoe N, Ohtsuka K, Ogata N, Ikeda K, Aihara H, Pangtay I, Hibi T, Kudo SE, Tajiri H: Blinded nonrandomized comparative study of gastric examination with a magnetically guided capsule endoscope and standard videoendoscope. *Gastrointest Endosc.* 75(2): 373-81, 2012
3. Hosoe N, Rey JF, Imaeda H, Bessho R, Ichikawa R, Ida Y, Naganuma M, Kanai T, Hibi T, and Ogata H: Evaluations of capsule endoscopy software in reducing the reading time and the rate of false negatives by inexperienced endoscopists. *Clin Res Hepatol*

- Gastroenterol. 2011 [Epub ahead of print]
4. Ogata H, Kato J, Hirai F, Hida N, Matsui T, Matsumoto T, Koyanagi K, Hibi T: Double-blind, placebo-controlled trial of oral tacrolimus (FK506) in the management of hospitalized patients with steroid-refractory ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2011 [Epub ahead of print]
 5. Imaeda H, Hosoe N, Suzuki H, Saito Y, Ida Y, Nakamura R, Iwao Y, Ogata H, Hibi T: Effect of lansoprazole versus roxatidine on prevention of bleeding and promotion of ulcer healing after endoscopic submucosal dissection for superficial gastric neoplasia. *J Gastroenterol*. 46(11):1267-1272, 2011
 6. Bessho R, Kanai T, Hosoe N, Kobayashi T, Takayama T, Inoue N, Mukai M, Ogata H, Hibi T: Currelation between endocytoscopy and conventional histopathology in microstructural features of ulcerative colitis. *J Gastroenterol*. 46(10):1197-1202, 2011
 7. Miyoshi J, Yajima T, Okamoto S, Matsuoka K, Inoue N, Hisamatsu T, Shimamura K, Nakazawa A, Kanai T, Ogata H, Iwao Y, Mukai M, Hibi T: Ectopic expression of blood type antigens in inflamed mucosa with higher incidence of FUT2 secretor status in colonic Crohn's disease. *J Gastroenterol*. 46(9): 1056-63, 2011
 8. Sujino T, Kanai T, Ono Y, Mikami Y, Hayashi A, Doi T, Matsuoka K, Hisamatsu T, Takaishi H, Ogata H, Yoshimura A, Littman DR, Hibi T: Regulatory T Cells Suppress Development of Colitis, Blocking Differentiation of T-Helper 17 Into Alternative T-Helper 1 Cells. *Gastroenterology*. 141(3): 1014-23, 2011
 9. Yahagi N, Uraoka T, Ida Y, Hosoe N, Nakamura R, Kitagawa Y, Ogata H, Hibi T: Endoscopic submucosal dissection using the Flex and the Dual knives. *Techniques in Gastrointestinal Endoscopy*. 13(1): 74-78, 2011
 10. Hosoe N, Imaeda H, Okamoto S, Bessho R, Ida Y, Kobayashi S, Kanai T, Hibi T, Ogata H. A case of beef tapeworm (*Taenia saginata*) infection observed by using video capsule endoscopy and radiography. *Gastrointest Endosc*. 74(3): 690-691, 2011
 11. Ichikawa R, Hosoe N, Imaeda H, Takabayashi K, Bessho R, Ida Y, Naganuma M, Hisamatsu T, Inoue N, Kanai T, Iwao Y, Mukai M, Hibi T, Ogata H. Evaluation of small-intestinal abnormalities in adult patients with Henoch-Schönlein purpura using video capsule. *Endoscopy*. 43(2): 162-163, 2011
 12. Nakamura S, Imaeda H, Sujino T, Hosoe N, Naganuma M, Ebinuma H, Okamoto S, Nishizawa T, Takahashi M, Iwao Y, Kameyama K, Mukai M, Ogata H, Hibi T. Successful treatment of a large hyperplastic polyp in the jejunum by using single-balloon enteroscopy. *Gastrointest Endosc*. 73(5):1041-2, 2011
 13. 井上詠、松岡克善、緒方晴彦、岩男泰、日比紀文: 免疫調節薬投与中に遭遇する腸病変 - IBD 患者における腸管感染症. *INTESTINE* 16(1): 47-52, 2012
 14. 岩男泰、井上詠、橋本統、松岡克善、久松理一、金井隆典、緒方晴彦、日比紀文: IBD 患者における出血の対処法. *消化器内視鏡* 23(11): 1969-1975, 2011

15. 井上詠、岩男泰、松岡克善、三好潤、三上洋平、筋野智久、久松理一、岡本晋、金井隆典、日比紀文、緒方晴彦：難治性潰瘍性大腸炎に対する新しい内科治療ーインフリキシマブの効果と位置づけ。胃と腸 46(13)：1981-1991, 2011
 16. 岩男泰、井上詠、筋野智久、細江直樹、柏木和弘、緒方晴彦、松岡克善、矢島知治、久松理一、金井隆典、長沼誠、日比紀文：治療面からみた腸管 Behcet 病・単純性潰瘍の経過、抗 TNF- α 抗体 (インフリキシマブ) 投与例の検討。胃と腸 46(7)：1051-1059, 2011
 17. 井田陽介、細江直樹、今枝博之、緒方晴彦、日比紀文：NSAIDs による上部・下部消化管傷害の内視鏡像とその特徴。日本臨床 69(6)：972-975, 2011
 18. 細江直樹、小林拓、井上詠、今枝博之、岩男泰、緒方晴彦、日比紀文：症例から学ぶ IBD 鑑別診断のコツ。IBD Research5(1)：58-62, 2011
 19. 細江直樹、小林拓、井上詠、今枝博之、岩男泰、緒方晴彦、日比紀文：知っておくべき腸管感染症。Intestine15(1)：73-76, 2011
 20. 金井隆典、緒方晴彦、細江直樹、岩男泰、日比紀文：画像所見に基づく潰瘍性大腸炎治療の変遷。日本消化器内視鏡学会雑誌 53(10)：3261-3271, 2011
 21. 岩男泰、井上詠、筋野智久、細江直樹、柏木和弘、緒方晴彦、松岡克善、矢島知治、久松理一、金井隆典、長沼誠、日比紀文：治療面からみた腸管 Behcet 病・単純性潰瘍の経過。胃と腸 46(7)：1051-1059, 2011
 22. 細江直樹、小林拓、井上詠、今枝博之、岩男泰、緒方晴彦、日比紀文：アマーバ性大腸炎。INTESTINE15(1)：73-76, 2011
 23. 丸山悠里子、松岡克善、岩男泰、矢島知治、井上詠、久松理一、筋野智久、高林馨、米野和明、三上洋平、三好潤、水野慎大、木村佳代子、金井隆典、緒方晴彦、日比紀文：難治性潰瘍性大腸炎における cytomegalovirus 再活性化例の検討。日本消化器病学会雑誌 108：857, 2011
 24. 今枝博之、細江直樹、諸星雄一、小松弘一、井田陽介、岩男泰、緒方晴彦、日比紀文：アスピリンによる大腸の消化管粘膜傷害。消化器内視鏡 23(7)：1214-1218, 2011
2. 学会発表
1. Inoue N, Ichikawa R, Miyoshi J, Matsuoka K, Hisamatsu T, Okamoto S, Ogata H, Iwao Y, Kanai T, Hibi T: Oral tacrolimus therapy is useful for patients with intractable ulcerative colitis: A result of post-marketing analysis. 15th International Congress of Mucosal Immunology, 2011年7月5日-9日, Paris France
 2. Hisamatsu T, Uo M, Miyoshi J, Yoneno K, Inoue N, Ogata H, Kanai T, Hibi T: Intestinal CXCR4+IgG+ immature plasma cells contribute to the pathogenesis of ulcerative colitis through IgG immune complex-Fc γ R signaling. 15th International Congress of Mucosal Immunology. 2011年7月5日-9日, Paris France
 3. Miyoshi J, Yajima T, Okamoto S, Matsuoka K, Inoue N, Hisamatsu T, Shimamura K, Nakazawa A, Kanai T, Ogata H, Iwao Y, Mukai M, Hibi T: Ectopic expression of blood type antigens in inflamed mucosa with higher incidence of FUT2 secretor status in colonic Crohn's disease. 15th International Congress of Mucosal Immunology, 2011年7月5日-9日, Paris France
 4. Kimura K, Kanai T, Bessho R, Hosoe

- N, Kobayashi T, Takayama T, Inoue N, Mukai M, Ogata H, and Hibi T: In vivo visualization and evaluation of colorectal inflammation in ulcerative colitis by a newly integrated endocytoscopy. Digestive Disease Week 2011, 2011年5月7日-10日, Chicago
5. 細江直樹、柏木和弘、井上詠、岩男泰、緒方晴彦、今枝博之、碓井真吾、日比紀文：内視鏡的小腸ポリープ切除におけるアンカークリップの有用性 第93回日本消化器内視鏡学会関東地方会 2011年12月10日, 東京
 6. 村田宏子、石橋由佳、木村佳代子、米野和明、碓井真吾、日比紀文、細江直樹、柏木和弘、緒方晴彦、今枝博之：複数回のバルーン内視鏡、カプセル内視鏡により病変を同定し得た Pyogenic granuloma の一例 第93回日本消化器内視鏡学会関東地方会 2011年12月9日, 東京
 7. 柏木和弘、細江直樹、井上詠、岩男泰、緒方晴彦、梅田瑠美子、高林馨、日比紀文、今枝博之：大腸内視鏡挿入困難例に対するバルーン内視鏡の臨床的有用性 第93回日本消化器内視鏡学会関東地方会 2011年12月9日, 東京
 8. 水上健、今井仁、今村論、清水智樹、長久保秀一、諸星雄一、藤田由里子、小松弘一、今枝博之、緒方晴彦、日比紀文：挿入困難例における先端柔軟構造大腸鏡の有用性—コロンモデルにおけるヘアピン通過と深部挿入性の提示— 第93回日本消化器内視鏡学会関東地方会 2011年12月9日, 東京
 9. 三好潤、松岡克善、井上詠、久松理一、米野和明、金井隆典、緒方晴彦、岩男泰、日比紀文：難治性潰瘍性大腸炎に対するタクロリスム経口投与の治療効果 第66回日本大腸肛門病学会学術集会 2011年11月26日, 東京
 10. 松岡克善、岩男泰、井上詠、久松理一、金井隆典、緒方晴彦、日比紀文：潰瘍性大腸炎に合併する大腸癌/dysplasia の臨床的検討 第66回日本大腸肛門病学会学術集会 2011年11月26日, 東京
 11. 水上健、緒方晴彦、日比紀文：先端柔軟構造大腸鏡の『浸水法』による運用 第82回日本消化器内視鏡学会総会 2011年10月23日, 福岡
 12. 細江直樹、緒方晴彦、日比紀文：大腸用カプセル内視鏡による潰瘍性大腸炎患者の病勢評価 第82回日本消化器内視鏡学会総会 2011年10月22日, 福岡
 13. 米野和明、久松理一、岡本晋、松岡克善、市川理子、筋野智久、三好潤、三上洋平、高山哲朗、矢島知治、井上詠、岩男泰、金井隆典、緒方晴彦、日比紀文：クローン病インフリキシマブ投与症例における長期治療成績の検討. 第53回日本消化器病学会大会 2011年10月20日, 福岡
 14. 丸山悠里子、松岡克善、岩男泰、矢島知治、井上詠、久松理一、筋野智久、高林馨、米野和明、三上洋平、三好潤、水野慎大、木村佳代子、金井隆典、緒方晴彦、日比紀文：難治性潰瘍性大腸炎における cytomegalovirus 再活性化例の検討. 第53回日本消化器病学会大会 2011年10月20日, 福岡
 15. 松岡克善、長沼誠、市川仁志、井上詠、小林拓、岡本晋、久松理一、金井隆典、緒方晴彦、岩男泰、日比紀文：潰瘍性大腸炎治療における Endoscopic activity (EAI) の有用性. 第29回日本大腸検査学会総会 2011年9月18日, 東京
 16. 細江直樹、松岡克善、今枝博之、石橋由佳、木村佳代子、岡田佐和子、米野和明、碓井真吾、井田陽介、久松理一、井上詠、岩男泰、日比紀文、緒方晴彦：大腸用カプセル内視鏡による潰瘍性大腸炎患者のスクリーニング 第29回日本大腸検査学会総

会 2011年9月17日, 東京

17. 細江直樹、緒方晴彦、日比紀文：慢性維持透析患者における小腸病変のサーベイランス 第81回日本消化器内視鏡学会総会 2011年8月17日, 名古屋
 18. 久松理一、鶴尾道秀、米野和明、井上詠、緒方晴彦、金井隆典、日比紀文：粘膜内CXCR4+lgG産生型形質細胞はlgG免疫複合体を介して潰瘍性大腸炎病態に関与する 第48回日本消化器免疫学会総会 2011年7月21日, 金沢
 19. 金井隆典、筋野智久、松岡克善、米野和明、三上洋平、三好潤、高林馨、丸山ゆり子、水野慎太、木村佳代子、佐藤俊朗、久松理一、矢島知治、井上詠、緒方晴彦、岩男泰、日比紀文：高齢者下部消化管疾患の診療ガイドライン作成に向けて 高齢者炎症性腸疾患のガイドライン作成に向けて. 第14回日本高齢消化器病学会学術大会 2011年7月2日, 東京
 20. 八島史明、丸山悠里子、船越信介、松岡克善、山岸由幸、中村雄二、久松理一、鈴木秀和、金井隆典、岩男泰、日比紀文、細江直樹、緒方晴彦、亀山香織、林雄一郎、三上修治、向井万起男：原因不明の炎症反応高値、腹痛、便通異常をみとめ、診断に難渋した消化管アミロイドーシスの一例 第315回日本消化器病学会関東支部例会 2011年7月2日, 東京
 21. 瀧田麻衣子、関恵理、鳩貝健、岸野竜平、岩崎栄典、泉谷幹子、前田憲男、中澤敦、塚田信廣、福原誠一郎、細江直樹、緒方晴彦、日比紀文：カプセル内視鏡の再検により出血所見を捉えた Meckel 憩室の一例 第315回日本消化器病学会関東支部例会 2011年7月2日, 東京
 22. 和田安代、久松理一、長沼誠、丸山悠里子、松岡克善、井上詠、岡本晋、矢島知治、米野和明、高林馨、筋野智久、三好潤、三上洋平、水野慎太、緒方晴彦、岩男泰、金井隆典、日比紀文：炎症性腸疾患における骨塩量減少の実態調査とリスク因子の解析 第97回日本消化器病学会総会 2011年5月15日, 東京
 23. 高林馨、金井隆典、筋野智久、小野祐一、水野慎太、木村佳代子、三上洋平、林篤史、土井知光、松岡克善、久松理一、緒方晴彦、日比紀文：Th17細胞はTh17/Th1細胞を介し腸炎惹起性Th1細胞へと変換する 第97回日本消化器病学会総会 2011年5月14日, 東京
 24. 筋野智久、金井隆典、三上洋平、小野祐一、松岡克善、久松理一、緒方晴彦、日比紀文：炎症性腸管におけるROR γ t陽性細胞の関与 第97回消化器病学会総会 2011年5月14日, 東京
 25. 米野和明、岡本晋、久松理一、松岡克善、市川理子、筋野智久、三好潤、三上洋平、高山哲朗、矢島知治、井上詠、岩男泰、金井隆典、緒方晴彦、日比紀文：膿腫合併がクローン病インフリキシマブ治療に与える影響 第97回日本消化器病学会総会 2011年5月13日, 東京
 26. 三好潤、矢島知治、岡本晋、松岡克善、井上詠、中澤敦、久松理一、島村克好、金井隆典、緒方晴彦、岩男泰、日比紀文：糖鎖抗原に着目した炎症性腸疾患の病態への新規アプローチ腸管上皮における血液型抗原の発現についての検討 第97回日本消化器病学会総会 2011年5月13日, 東京
 27. 細江直樹、緒方晴彦、日比紀文：カプセル内視鏡による成人発症Henoch-Schoenlein紫斑病の小腸病変の検討 第97回日本消化器病学会総会 2011年5月13日, 東京
- H. 知的財産権の出願・登録状況（
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
岡本隆一、渡辺 守	わが国における実態～研究班による全国調査の結果から	武藤徹一郎・杉原健一・藤盛孝博・五十嵐正広・渡邊聡明・渡辺守	大腸疾患NOW 2012	日本メディカルセンター	東京	25-31	2012
平田一郎	Microscopic Colitisのすべて～新しい疾患概念と定義の策定に向けて	武藤徹一郎・杉原健一・藤盛孝博・五十嵐正広・渡邊聡明・渡辺守	大腸疾患NOW 2012	日本メディカルセンター	東京	13-24	2012
石原裕士、松井敏幸	Microscopic colitis のすべて、診断基準・重症度評価の策定に向けて～臨床像・内視鏡像	渡辺守	大腸疾患NOW 2012	日本メディカルセンター	東京	38-42	2012
石原裕士、松井敏幸	Collagenous colitis	斉藤裕輔、田中信治、渡邊聡明	大腸疾患診療の Strategy	日本メディカルセンター	東京	185-189	2011
石原裕士、松井敏幸、宗祐人	Microscopic colitis、症例の病態と診断・治療のポイント		IBD Research	先端医学社	東京	272-277	2011
清水誠治	Microscopic colitisのすべて3. わが国における実態 - Collagenous colitisを対象とした実態調査の結果から	武藤徹一郎・杉原健一・藤盛孝博・五十嵐正広・渡邊聡明・渡辺守	大腸疾患NOW 2012	日本メディカルセンター	東京	32-37	2012
清水誠治	下部消化管感染症	林 紀夫, 日比紀文, 上西紀夫, 下瀬川徹	Annual Reeviw 2012 消化器	中外医学社	東京	65-72	2012
梅野淳嗣, 松本主之	Collagenous colitis	赤松泰次, 斉藤裕輔, 清水誠治	炎症性腸疾患鑑別診断アトラス	南江堂	東京	155-157	2010
松本主之、梅野淳嗣、飯田三雄	collagenous colitisの病態と臨床像		日消誌			107: 1916-1926	2010
松本主之	Microscopic colitis		月刊レジデント			4: 95-101	2011
松本主之、梅野淳嗣	Microscopic colitisの新知見	林 紀夫, 日比紀文, 上西紀夫, 下瀬川徹	Annual Reeviw 2012 消化器	中外医学社	東京	58-64	2012
松本主之	Microscopic colitisの治療指針策定にむけて	武藤徹一郎・杉原健一・藤盛孝博・五十嵐正広・渡邊聡明・渡辺守	大腸疾患NOW 2012	日本メディカルセンター	東京	52-57	2012

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
Yui S, Nakamura T, Sato T, Nemoto Y, Mizutani T, Zheng X, Ichinose S, Nagaishi T, Okamoto R, Tsuchiya K, Clevers H, Watanabe M	Functional engraftment of colon epithelium expanded in vitro from a single adult Lgr5+stem cell	Nat Med		in press	2012
Yamaji O, Nagaishi T, Totsuka T, Onizawa M, Suzuki M, Tsuge N, Hasegawa A, Okamoto R, Tsuchiya K, Nakamura T, Arase H, Kanai T, Watanabe M	The development of colitogenic CD4+ T cells is regulated by IL-7 in collaboration with natural killer cell function in a murine model of colitis	J Immunol		in press	2012
Mizutani T, Nakamura T, Morikawa R, Fukuda M, Mochizuki W, Yamauchi Y, Nozaki K, Nemoto Y, Nagaishi T, Okamoto R, Tsuchiya K, Watanabe M	Real-time analysis of P-glycoprotein drug transport across primary intestinal epithelium three-dimensionally cultured in vitro	Biochem Biophys Res Commun		in press	2012
Watanabe M, Hibi T, Lomax KG, Paulson SK, Chao J, Alam M. S, Camez AC	Adalimumab for the Induction and Maintenance of Clinical Remission in Japanese Patients With Crohn's Disease	J Crohns Colitis	6	160-173	2012
Hibi T, Sakuraba A, Watanabe M, Motoya S, Ito H, Motegi K, Kinouchi Y, Takazoe M, Suzuki Y, Matsumoto T, Kawakami K, Matsumoto T, Hirata I, Tanaka S, Ashida T, Matsui T	Retrieval of serum infliximab level by shortening the maintenance infusion interval is correlated with clinical efficacy in Crohn's disease	Inflamm Bowel Dis		[Epub ahead of print]	2011
Nemoto Y, Kanai T, Shinohara T, Ito T, Nakamura T, Okamoto R, Tsuchiya K, Lipp M, Eishi Y, Watanabe M	Luminal CD4+ T cells penetrate gut epithelial monolayers and egress from lamina propria to blood circulation	Gastroenterology	141(6)	2130-2139	2011
Watanabe T, Ajioka Y, Matsumoto T, Tomotsugu N, Takebayashi T, Inoue E, Iizuka B, Igarashi M, Iwao Y, Ohtsuka K, Kudo SE, Kobayashi K, Sada M, Matsumoto T, Hirata I, Murakami K, Nagahori M, Watanabe K, Hida N, Ueno F, Tanaka S, Watanabe M, Hibi T	Target biopsy or step biopsy? Optimal surveillance for ulcerative colitis: a Japanese nationwide randomized controlled trial	J Gastroenterol	46	11-16	2011
Watanabe T, Kobunai T, Yamamoto Y, Ikeuchi H, Matsuda K, Ishihara S, Nozawa K, Iinuma H, Kanazawa T, Tanaka T, Yokoyama T, Konishi T, Eshima K, Ajioka Y, Hibi T, Watanabe M, Muto T, Nagawa H	Predicting ulcerative colitis-associated colorectal cancer using reverse-transcription polymerase chain reaction analysis	Clin Colorectal Cancer	10	134-141	2011
Watanabe T, Kobunai T, Ikeuchi H, Yamamoto Y, Matsuda K, Ishihara S, Nozawa K, Iinuma H, Kanazawa T, Tanaka T, Yokoyama T, Konishi T, Eshima K, Ajioka Y, Hibi T, Watanabe M, Muto T, Nagawa H	RUNX3 copy number predicts the development of UC-associated colorectal cancer	International Journal of Oncology	38	201-207	2011
Hyun SB, Kitazume Y, Nagahori M, Toriihara A, Fujii T, Tsuchiya K, Suzuki S, Okada E, Araki A, Naganuma M, Watanabe M	MR enterocolonography is useful for simultaneous evaluation of small and large intestinal lesions in Crohn's disease	Inflam Bowel Dis	17	1063-1072	2011
Watanabe T, Sasaki I, Sugita A, Fukushima K, Futami K, Hibi T, Watanabe M	Interval of less than 5 years between the first and second operation is a risk factor for a third operation for Crohn's disease	Inflamm Bowel Dis	18(1)	17-24	2011
Naganuma M, Kunisaki R, Yoshimura N, Nagahori M, Yamamoto H, Kimura H, Sako M, Kawaguchi T, Takazoe M, Yamamoto S, Matsui T, Hibi T, Watanabe M	Conception and pregnancy outcome in women with inflammatory bowel disease: A multicentre study from Japan	Journal of Crohn's and Colitis	5	317-323	2011
Naganuma M, Watanabe M, Hibi T	The use of traditional and newer calcineurin inhibitors in inflammatory bowel disease	J Gastroenterol	46	129-137	2011
Zheng X, Tsuchiya K, Okamoto R, Iwasaki M, Kano Y, Sakamoto N, Nakamura T, Watanabe M	Suppression of hahl gene expression directly regulated by hes1 via notch signaling is associated with goblet cell depletion in ulcerative colitis	Inflamm Bowel Dis	11	2251-2260	2011

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
D' Haens GR, Panaccione R, Higgins PD, Vermeire S, Gassull M, Chowers Y, Hanauer SB, Herfarth H, Hommes DW, Kamm M, Löfberg R, Quary A, Sands B, Sood A, Watermayer G, Lashner B, Lémann M, Plevy S, Reinisch W, Schreiber S, Siegel C, Targan S, <u>Watanabe M</u> , Feagan B, Sandborn WJ, Colombel JF, Travis S	The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD With the European Crohn's and Colitis Organization: When to Start, When to Stop, Which Drug to Choose, and How to Predict Response?	Am J Gastroenterol	106(2)	199-212	2011
Shinohara T, 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	186(4)	2623-2632	2011
Naganuma M, <u>Watanabe M</u> , Hibi T	Safety and usefulness of balloon endoscopy in Crohn's disease patients with postoperative ileal lesions.	J Crohns Colitis	5(1)	73-74	2011
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 Hahl1 and Klf4	J Gastroenterol	46(2)	191-202	2011
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	Biochem Biophys Res Commun	393	662-667	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
Sato A, Naganuma M, Asakura K, Nishiwaki Y, Yajima T, Hisamatsu T, Iwao Y, Takebayashi T, <u>Watanabe M</u> , Hibi T	Conception outcomes and opinions about pregnancy for men with inflammatory bowel disease	J Crohns Colitis	4	183-188	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
平田一郎	潰瘍性大腸炎，クローン病における5-ASA製剤の使い方	臨床消化器内科	27	9-16	2012
平田一郎	難治性潰瘍性大腸炎に対する最新の治療法—本邦と欧米の現況	胃と腸	46	1913-1920	2011
平田一郎	小腸炎症性疾患の最新の診断と治療	Gastroenterological Endoscopy	53	3494-3509	2011
平田一郎	IBDとCT enterography・CT colonography	IBD Research	5	185-190	2011
平田一郎, 村野実之, 村野直子	腸型バーチエット病と単純性潰瘍の内視鏡診断—他疾患との鑑別	Modern Physician	30	926-929	2010
清水誠治, 川浦由起子, 南 竜起, 三宅清花, 横溝千尋, 森 敬弘	血便をきたす感染性大腸炎	消化器内視鏡	23(11)	1962-1968	2011
清水誠治, 川浦由起子, 南 竜起, 三宅清花, 森本泰隆, 清水香代子	エルシニア腸炎	臨床消化器内科	26(7)	192-198	2011
清水誠治	偽膜性大腸炎・抗生物質関連腸炎	Medicina	48(11)	230-233	2011
清水誠治	下痢・便秘をきたす疾患 感染性腸炎	月刊レジデント	4(11)	83-94	2011
清水誠治	臨床で遭遇するその他の小腸疾患	日本内科学会雑誌	100(1)	119-125	2011
清水誠治, 川浦由起子, 南 竜城, 内藤達志, 三宅清花, 森本泰隆, 清水香代子, 光本保英, 森 敬弘	知っておくべき腸管感染症 - 腸結核	INTESTINE	15(1)	49-53	2011