

201231004B

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患克服研究事業

難治性炎症性腸疾患のゲノムおよびエピゲノム解析による  
病因・病態・治療抵抗性機序の解明

平成22年度～24年度 総合研究報告書

研究代表者 笹月 健彦

平成25年（2013）4月

## 目 次

I. 総合研究報告		
難治性炎症性腸疾患のゲノムおよびエピゲノム解析による 病因・病態・治療抵抗性機序の解明	-----	1
笹月 健彦		
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	15
III. 研究成果の刊行物・別刷	-----	27

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)  
総合研究報告書

難治性炎症性腸疾患のゲノムおよびエピゲノム解析による病因・病態・治療抵抗性機序の解明

研究代表者 笹月 健彦 九州大学高等研究院特別主幹教授

**研究要旨**

炎症性腸疾患 (IBD) の病因、病態および抗 TNF  $\alpha$  抗体療法抵抗性の遺伝的機序を、ゲノム情報およびエピゲノム情報により解明し、本疾病克服への道を拓く。患者の臨床・病理情報とゲノム情報のみならず、炎症現場のエピゲノム情報を加えて、病因、重症化、抗 TNF  $\alpha$  抗体治療抵抗性に関して統合的に解明しようとする点が本研究の特色である。これまでに、診断や治療過程が明確で質の高い臨床情報を備えた患者群収集の体制を整備し、クローン病 (CD) 208 検体、潰瘍性大腸炎 (UC) 32 検体を収集した。CD 症例 201 検体について、HLA 6 遺伝子座ならび全ゲノム相関解析によって報告された 40 遺伝子の遺伝子多型データを取得し、HLA クラス I を対象とした解析において、A2 グループ (A\*02:01 および A\*02:07)、Cw\*14:02 および B\*51:01 を CD 感受性 HLA クラス I 遺伝子として、また、A\*24:02 および B\*07:02 を CD 抵抗性 HLA クラス I 遺伝子として同定した。さらに SNP 解析では、IL12B、TNFSF15、STAT3 に相関を認めた。抗 TNF  $\alpha$  抗体療法の一次無効の有無が明らかな CD 症例 97 検体を対象とした解析により、上記 3 遺伝子の代表的 SNP のリスクアレル保有数 (リスクアレルスコア) と抗 TNF  $\alpha$  抗体療法応答性との相関を明らかにした。また、UC 組織では、正常大腸と比較して、細胞増殖を制御する Wnt シグナル強度を調節するレオスタット分子のひとつである NLK の発現が有意に低いことを明らかにし、UC で生じているエピゲノム異常が遺伝子発現変化を介して病態を修飾している可能性を示した。エピゲノム解析においては、次世代シーケンサーを用いて微量検体からゲノムワイドにデータを取得する技術を確認し、潰瘍性大腸炎症例の大腸粘膜より得た CD33<sup>+</sup>細胞について、炎症・インフラマソーム関連遺伝子に遺伝子発現促進的ヒストン修飾 (ヒストン 3K4 トリメチル化修飾) を同定した。本研究のゲノム解析成果を基盤として、今後の IBD 症例の抗 TNF  $\alpha$  抗体治療効果と SNP 遺伝子型を検討し、精度の高い結果を得ることによって、治療開始前に抗 TNF  $\alpha$  抗体の効果を見ることが可能となり、臨床医学的インパクトは大きい。

**研究分担者 氏名・所属・職名**

日比 紀文

慶應義塾大学医学部内科学・教授

渡辺 守

東京医科歯科大学大学院

医歯学総合研究科・教授

松本 主之

九州大学病院・講師

土肥 多恵子

国立国際医療研究センター研究所肝炎免

疫研究センター・消化器疾患研究部長

石谷 太

九州大学生体防御医学研究所・准教授

山本 健

九州大学生体防御医学研究所・准教授

**A. 研究目的**

炎症性腸疾患 (IBD) の病因、病態および抗 TNF  $\alpha$  抗体療法抵抗性の遺伝的機序を、ゲノム情報およびエピゲノム解析により解明し、これらと臨床情報を加えた三大情報を統合的に解析することにより、難治性 IBD の病因・病態・抗 TNF  $\alpha$  抗体治療抵抗性機序を解明し、本疾病克服への道を拓く。

IBD は、緩解再燃を繰り返し重症化すること、高発癌性であること、さらに治療抵抗性を示す頻度が高いことが問題である。その解決のためには、(1) 発症および進展に寄与する遺伝子群の解明、(2) TNF  $\alpha$  抗体治療抵抗性に関与する遺伝子群の解明、(3) 大腸発癌のリスクに関与する遺伝子変異の解明、および (4) これらのエピゲノム変化の解明を行うことが必須であり、それに基づいた、患者負担

の軽減を図る治療法の開発は喫緊の課題である。

患者の臨床・病情報とゲノム情報のみならず、炎症現場のゲノム・エピゲノム情報を加えて、病因、激症化、抗TNF $\alpha$ 抗体治療抵抗性、癌化に関して統合的に解明しようとする点が本研究の特色である。特にエピゲノム解析はこれまで行われておらず、極めて独創的な切り口である。治療抵抗性の解明は、不要な治療をあらかじめ回避することに繋がり、患者負担の軽減とともに医療経済的な効果が得られ重要である。

## B. 研究方法

**体制と役割分担**：笹月健彦を研究代表者とし、研究分担者として日比紀文、渡辺守、松本主之、土肥多恵子、石谷太、山本健に加え、研究協力者に久松理一（慶応義塾大学）、土屋輝一郎（東京医科歯科大学）、河村由紀（国立国際医療センター）、中島直樹（九州大学病院医療情報部）の9名の体制で研究を推進する。役割分担を下記に示す。

・笹月健彦：研究の統括、拡大HLA8Mb領域のゲノム解析およびHLAタイピング

・日比紀文および研究協力者久松理一、渡辺守および研究協力者土屋輝一郎、松本主之：UCおよびCD患者の臨床情報収集とDNA収集、UCおよびCD患者の炎症部位、異型部位、がん部位のサンプル収集、臨床情報とゲノム情報の統合的解析

・土肥多恵子および研究協力者河村由紀：患者大腸組織由来のDNA、RNAのゲノム変異、エピゲノム変化解析、患者大腸組織由来のDNA、RNAを用いたレトロトランスポゾン解析

・石谷太：NLKを含む、消化管上皮の再生分化を調節する分子群の機能解析

・山本健および研究協力者中島直樹：UCおよびCD患者由来DNAを対象とした候補遺伝子解析および治療抵抗性患者選択アルゴリズムの開発を目指した治療抵抗性遺伝背景の解析

**臨床検体の収集**：抗TNF $\alpha$ 抗体治療反応性に関わる遺伝要因を解明するため、バイアスがかからない前向き研究を実施するための抗TNF $\alpha$ 抗体新規投与群を収集する組織構築が必須である。このための倫理審査承認を得た後、共通のインフォームドコンセン特的のもと、慶応義塾大学、東京医科歯科大学、九州大学を中心に組織を整備して検体収集を行う。

**ゲノム解析**：これまでに全ゲノム相関解析によって報告された遺伝子多型を文献より抽出し、これらを本研究の解析対象遺伝子とする。一塩基多型遺伝子型の決定はTaqMan法を用いる。またHLAについては、強い相関が期待されることからHLA-A, C, B, DRB1, DQB1およびDPB1の6座について別途解析する。遺伝子型や対立遺伝子頻度の差異を治療抵抗性の有無において検討する。ゲノム統計遺伝学解析にはPLINK、SAS、Rなどのプログラムを用いる。

### エピゲノム解析：

抗TNF $\alpha$ 抗体治療の対象症例をエントリーし、治療応答性によってグループ分けした生検試料を解析する。また、生検試料から上皮細胞と粘膜固有層細胞を分取し、セルソーターを用いてマクロファージ分画を精製した後、次の解析を行う。

✓ RNAを用いたマイクロアレイ解析またはSAGE解析による網羅的遺伝子発現解析。

✓ メチル化CpG結合蛋白MBDを用いたMeDIPシーケンス。L-1のメチル化解析を含む。

✓ 抗ヒストン3K4抗体を用いたChIPシーケンス（遺伝子発現促進的修飾）

✓ 抗ヒストン3K9、抗ヒストン3K27抗体を用いたChIPシーケンス（発現低下修飾）

**消化管上皮細胞分化因子の解析**：ヒト腸上皮由来細胞株とモデル脊椎動物ゼブラフィッシュを用い、腸上皮の再生分化を制御する分子群の分子・細胞・組織レベルの機能を解明する。また、ヒトゲノム解析により、腸上皮の再生分化を制御する分子群の腸疾患発症との関連性を解析する。

### （倫理面への配慮）

本研究はヒトゲノム・遺伝子解析を含む臨床研究であることから、夫々の指針を遵守してインフォームド・コンセントを得て研究を推進する。また、診断・治療の際に採取される患者由来の資料を用いることから、手術標本、生検標本などヒト生体資料を用いる実験については、侵襲ができるだけ少なく、診断および治療に影響を与えない採取方法による計画を立て、個人の自由意思を尊重する方法で研究協力を依頼し、インフォームド・コンセントを得る。「ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針」（文部科学省、厚生労働省、経済産業省、平成13年3月29日（平成20年12月1日一部改正））に則り、各検体採取機関、およびゲノム解析機関においては倫理

委員会の承認のもと研究を遂行する。

## C. 研究結果

### ゲノム解析

検体収集機関においては、外来および入院患者の臨床情報から、ゲノム解析に供する詳細な臨床情報を備えた患者群を選択する体制が整った。これまでに、CD208検体、UC32検体が収集された。これらのうちCD症例に焦点をあて、201検体についてHLA解析、候補遺伝子SNP解析を実施した。

#### ✓ HLA解析

これまでの日本人CDのHLA解析はクラスII遺伝子座を対象としており、本研究では、まずクラスI遺伝子座 (HLA-A, C, B) 解析を行った。健常人対照群384名とのHLA抗原頻度比較によって、感受性アレルならびに抵抗性アレルの同定を同定した。感受性アレルとしてA2グループは、OR=1.77, P=0.0012を示したが、そのアレル成分は、A\*02:01 (OR=1.60, P=0.019) およびA\*02:07 (OR=2.23, P=0.007) であった。また異なる遺伝子座であるHLA-B およびC座にも感受性アレルを同定した (B\*51:01, OR=1.65, P=0.033; Cw\*14:02, OR=1.98, P=0.0058)。また抵抗性アレルとしてHLA-A座にA\*24:02 (OR=0.64, P=0.01) を、B座にB\*07:02 (OR=0.50, P=0.023) を同定した。

#### ✓ SNP解析

これまでに全ゲノム相関解析にて報告されたIBD感受性遺伝子より、HLAを除く40個の解析候補遺伝子を抽出した (ATG16L1, ATG5, C11orf30, CARD9, CCL2, CCR6, CDKAL1, CEP72, CUL2, DLD, FCGR2A, GCKR, ICOSLG, IFNG, IKZF1, IL10, IL12B, IL18RAP, IL23R, IRGM, ITLN1, JAK2, KIF21B, LRRK2, LYRM4, MST1, NKX2-3, ORMDL3, PSMG1, PTGER4, PTPN2, PTPN22, PUS10, REL, RNF186, SLC22A23, SLC26A3, STAT3, TNFSF15, ZNF365)。これらの遺伝子の中には、日本人を対象とした全ゲノム相関解析によって同定された遺伝子も含まれており、本研究における治療抵抗性に関わる遺伝子および治療感受性の個体差を解明する上での重要な標的遺伝子群である。これらについてCD201検体の遺伝子型を取得し、まず一般集団384名を対照とした相関解析を実施した。その結果、IL12B, TNFSF15 およびSTAT3などの遺伝子領域に位置する6SNPにおいて、補正後も相関を示すSNPを認めた (アレルテストP=7.4x10<sup>-4</sup>~2.9x10<sup>-10</sup>,

OR=1.53~2.50)。有意な相関が再現されたこれらの遺伝子は、日本人CD発症の極めて重要な遺伝素因であると考えられた。

抗TNF $\alpha$ 抗体治療には不応答例が知られる。その遺伝背景を解明するために、現時点で一次無効の有無が明らかな97 CD症例を対象として、SNP遺伝子型を解析した。一次無効を、初回投与が単回投与の場合その4週後、0, 2, 6週でのローディング投与の場合、最終投与から4週後の時点でCDAIが150以上の場合、または投与前より70以上低下していない場合、と定義した。一次無効症例は11症例 (11%) であった。CD感受性3遺伝子座 (IL12B, TNFSF15, STAT3) の代表3SNPを選択し、そのリスクアレル保有数 (最小値0、最大値6) をリスクスコアとし、その分布を検討した。その結果、一次無効あり群では、リスクスコア=5が最頻値であり、一次無効無し群に比べて、分布はリスクスコアが高いほうに偏っていた。リスクスコア5を基準にし、以下の結果が得られた。

(a) 一次無効あり症例の約73%はリスクスコア5または6であるが、一次無効なし症例では約30%である (オッズ比6.2, P=0.0054)。なお、健常人においても約15%はリスクスコア5以上である。

(b) CD全体では約11%が一無効症例であったが、リスクスコア5以上を保有するCD患者では約24%に上昇する。リスクスコア5未満CD症例では約5%である。

このように、CDと相関するする遺伝要因が、抗TNF $\alpha$ 抗体治療に対する抵抗性を規定する要因のひとつであることが強く示唆された。本研究班で得られたすべての症例について同様の解析を実施し、また、今後の症例の集積により、精度の高い結果を得ることが出来れば、抗TNF $\alpha$ 抗体治療開始前にある程度効果を予見することが可能となり、臨床医学的インパクトは大きい。

### エピゲノム解析

#### ✓ 微量検体からの次世代シーケンサー用ライブラリー作製法の確立

生検試料からEpCAM<sup>+</sup>上皮細胞、マクロファージ/樹状細胞であるCD33<sup>+</sup>細胞およびCD3<sup>+</sup> T細胞をセルソーターを用いて分離する条件を確立した。さらに生検組織より調整した少数の細胞を用いて網羅的解析を施行するため、SAGE-シーケンス、網羅的メチル化解析 (MBD2)、ヒストン修飾解析 (H3K4me3, H3K9me3 と H3K27me3) それぞれの解析を1x10<sup>5</sup>個の細胞で行える条件を検討した。ChIPのための細

胞固定および破碎条件は細胞ごとに異なるため、EpCAM<sup>+</sup>上皮細胞、CD3<sup>+</sup>細胞、CD33<sup>+</sup>細胞を用いて条件決定を行った。また、ChIP後にはGAPDH（遺伝子発現促進的修飾）およびSAT2（遺伝子発現抑制的修飾）のPCRを行い、目的の領域が濃縮されていることを確認した。ChIP-DNA、MeDIP-DNAを用い、数十〜数百nMの次世代シーケンサーを用いた解析に十分なサイズのライブラリーを得ることが出来、小スケールライブラリー作製に成功した。

✓ 潰瘍性大腸炎におけるエピゲノム変化  
難治例の潰瘍性大腸炎の手術摘出標本病変組織から粘膜固有層単核細胞を分離し、DNAメチル化修飾、ヒストン3K4トリメチル化修飾、ヒストン3K9トリメチル化修飾、ヒストン3K27トリメチル化修飾の網羅的解析を行った。上記方法によって、各群わずか $1 \times 10^5$ 個の細胞を用い次世代シーケンサーSOLiD4解析のためのライブラリーを作製した。ChIP後にはGAPDH（遺伝子発現促進的修飾）およびSAT2（遺伝子発現抑制的修飾）のPCRにより目的領域が濃縮されていることを確認し、数十〜数百nMの次世代シーケンサーを用いた解析に十分なサイズのライブラリーを得た。得られたライブラリーをSOLiD4でシーケンスし、ミスマッチ2許容、マルチプルアライメントなしの条件でゲノムマッピングした。新規にマッピングされるタグがほぼ出現しなくなることを目安にシーケンス深度を決定した結果、DNAメチル化修飾解析ではヒストン修飾解析と比べて3倍以上のタグ数が必要であった。相関解析を行った結果、ゲノムワイドな変化としては細胞種間の違いよりもエピゲノム修飾種の違いの方が大きく、また遺伝子発現抑制的ヒストン修飾（ヒストン3K9トリメチル化修飾とヒストン3K27トリメチル化修飾）間の類似性は、DNAメチル化修飾や遺伝子発現促進的ヒストン修飾（ヒストン3K4トリメチル化修飾）とよりも高かった。しかしながら個々の遺伝子に着目すると、CD3e遺伝子座におけるヒストン3K4トリメチル化修飾（遺伝子発現促進的修飾）はCD3<sup>+</sup>細胞では認められるもののCD33<sup>+</sup>細胞には無く、逆にCD33<sup>+</sup>細胞ではみられるCD33遺伝子座におけるヒストン3K4トリメチル化修飾は、CD3<sup>+</sup>細胞では認められず、細胞特異的エピゲノム修飾の存在が見られた。そこで、バイオインフォマティクス解析を行った結果、潰瘍性大腸炎症例のCD33<sup>+</sup>細胞においては炎症・インフラマソーム関連遺伝子に遺伝子発現促進的ヒストン修飾（ヒスト

ン3K4トリメチル化修飾）が認められた。同様な解析の結果、本年度に解析した潰瘍性大腸炎3症例中1例において、CD33<sup>+</sup>細胞におけるゲノムワイドな低メチル化が認められた。この症例におけるゲノムワイドな低メチル化は、レトロトランスポゾンL-1とは異なる特定のリピート配列における低メチル化に起因していた。一方で、遺伝子特異的DNAメチル化の亢進ならびに低下も認められ、オントロジー解析の結果、Positive regulation of inflammatory response等が有意に関連する領域であった。さらに上皮細胞を用いたDNAメチル化解析では、細胞増殖を制御するWntシグナル強度を調節するレオスタット分子の中で、Nemo-like kinase (NLK)のプロモーター領域のDNAメチル化がUCにおいて亢進していることを見出した。DNAメチル化酵素DNMT1およびDNMT3bダブルノックアウト細胞においてNLK mRNAの発現が回復したことから、NLKの発現はDNAメチル化により制御されることが示された。実際に潰瘍性大腸炎組織では正常大腸と比較してNLKの発現が有意に低いことが確認でき、潰瘍性大腸炎で生じているエピゲノム異常が遺伝子発現変化を介して病態を修飾している可能性が明らかとなった。

#### IBD病態形成における消化管上皮細胞分化因子の役割

消化管上皮細胞分化因子の分子・細胞・組織レベルの機能を、培養細胞株、ヒト消化管がん検体、およびモデル動物を用いて解析し、以下の成果を得た。

✓ 消化管上皮の再生分化を制御するシグナルであるWntシグナルの新たな制御機構の発見

タンパク質リン酸化酵素NLKが転写因子TCF/LEFの保存された二つのセリン・スレオニン残基をリン酸化することでTCF/LEFとヒストン脱アセチル化酵素HDAC1の結合を弱め、これによりTCF/LEFの転写活性を増強することを見いだした。また、NLKが細胞の状況に応じてTCF/LEFの転写活性を減弱させる能力を発揮すること、すなわち、NLKがWntシグナルを正にも負にも制御していることを見いだした。さらに、ヒト大腸がん検体を用いた解析により、がん組織におけるNLKの発現レベルが患者ごとに亢進する場合と低下する場合があることがわかった。また、腸上皮細胞株においてNLKを強制的に活性化させた場合と機能阻害した場合の双方でWntシグナルの亢進が起きることがわかった。

✓ NLK標的遺伝子Gli1の同定

NLKがGli1をリン酸化することによりヘッジホッグシグナルを負に制御することを見いだした。また、腸上皮細胞株においても内在性のNLKがヘッジホッグシグナルの活性を負に制御することを発見した。

✓ Notchシグナルの消化管上皮再生分化への関与

NLKは転写制御因子Notch1をリン酸化し、Notchシグナルを負に制御する。生体組織におけるNLKの活性化状態、NLKによるWnt・Notchシグナルの制御状態をモニターするために、活性化NLK (Thr-291リン酸化状態のNLK) 及び、リン酸化TCF/LEF、リン酸化Notch1を特異的に認識する抗体を作製した。消化管上皮の再生分化機構の解明、及び炎症性腸疾患の病因・病態解明への貢献が期待される。

✓ 大腸がんにおけるタンパク質リン酸化酵素HIPK2の発現低下

腸上皮細胞株においてHIPK2を機能阻害したところ、Wntシグナルの活性が亢進した。おそらく、HIPK2の発現レベルの低下はWntシグナルの活性を増強し、がんの進行を促進するのではないかと考えている。今後、腸上皮組織におけるHIPK2と細胞運命の関係をより詳細に解析する必要がある。

このように、消化管組織の再生分化と疾患を制御するシグナルの新たな制御機構を発見し、消化管疾患に関わる新たな因子としてHIPK2を発見することに成功した。

## D. 考察

治療低応答および抵抗性の問題こそが難治性疾患の本質的な問題である。本研究により、TNF $\alpha$ 抗体治療反応性および抵抗性に関連する因子が明らかとなれば、現在約30%が治療抵抗性を示す抗TNF $\alpha$ 抗体治療の際、応答する患者をあらかじめ選択することができ、患者の負担軽減とともに医療経済的な効果が期待される。

HLA解析については、A2グループのCD感受性は欧米において報告されているが、人種を越えてCD発症に寄与する重要なHLAアレルであることが本研究で明らかとなった。また、Cw\*14:02およびB\*51:01がCD発症に関与するHLAとして新たに同定された。さらにHLAクラスI領域に、CD発症に防御的に機能するHLAアレル (A\*24:02およびB\*07:02) が存在することが明らかとなり、CD発症機序を免疫学的に解明する上での重要な情報と考えられた。

SNPを用いたIBDの全ゲノム解析が日本人

もふくめほぼ終了し、現段階では、そこで同定された遺伝子がIBDのどのような病態に特異的に関連するのかが問われている。診断や治療過程が明確で質の高い臨床情報を備えた患者群の収集と、それを対象としたIBD感受性遺伝子を網羅した中規模ゲノム解析により、IBD感受性遺伝子群の中から、本研究が目的とする治療応答性に関わる遺伝子の同定が期待される。

これまでに検体収集グループによりIBD240検体が収集された。主としてCD症例が収集され、これまでのCD201検体についてHLA以外の候補遺伝子について40遺伝子座の多型情報を取得した。対照384検体を用いて、疾患感受性について相関解析を実施したところ、TNFSF15をはじめとして複数の遺伝子座において相関を確認した。検出力の問題はあるものの、少なくともこれら3遺伝子は、確実に日本人CDの感受性遺伝子であると結論できた。上記遺伝子多型のリスクアレル保有数をスコア化し、抗TNF $\alpha$ 抗体治療抵抗性との関連を解析したところ、有意な相関を認め、感受性アレルの集積が治療抵抗性を規定する遺伝素因となる可能性が示唆された。全収集検体の治療抵抗性情報を取得し新たに解析を加え、最終的な結論を導く。

エピゲノム解析においては、潰瘍性大腸炎変部より分離した細胞を解析対象とした。バイオインフォ解析の結果、細胞種特異的に疾患で変化するエピゲノム変化を見出した。本研究で見出したエピゲノム変化が、治療応答性や疾患の重症化に関連するか否かは今後多数検体を用いて評価する必要があるが、そのためにも小数の細胞を用いたエピゲノム解析法を確立したことは大きな成果である。ゲノムワイドなDNAメチル化状態と病態との関連についても、今後更なる症例の蓄積が必要であるが、炎症性腸疾患で見られたエピゲノム変異が治療法選択の一助になるのではないかと期待している。

消化管上皮細胞分化因子の解析においては、大腸がんの形成・進行にWntシグナルが関わることが知られており、おそらく、NLKの発現レベルが増えても減ってもWntシグナルの活性を増強し、がんの進行を促進するのではないかと考えている。今後、腸上皮組織におけるNLKと細胞運命の関係をより詳細に解析する必要がある。また、ヘッジホッグシグナルは腸上皮組織においてWntシグナルと競合的に働いて細胞運命を制御することが知られており、今後、NLKによるヘッジホッ

グシグナルの腸上皮における機能も解析を進めていく必要がある。

## E. 結論

IBD240 検体を収集し、HLA クラス I 遺伝子を含む全ゲノム相関解析によって報告された 42 遺伝子の遺伝子多型データを取得した。健常人 384 名を対照とした相関解析により、CD 病感受性 HLA クラス I アレルとして HLA-A2 グループ (A\*02:01 および A\*02:07)、Cw\*14:02 および B\*51:01 を、抵抗性アレルとして HLA-A\*24:02 および B\*07:02 を同定した。SNP 解析においては、多重検定後も有意を示す SNP を、IL12B、STAT3、TNFSF15 遺伝子座に同定した。CD における抗 TNF  $\alpha$  抗体療法一次無効例において、上記遺伝子座の SNP のリスクアレル保有数が有意に増加していることを見出した。また、エピゲノム解析においては、次世代シーケンサーを用いて微量検体からゲノムワイドにデータを取得する技術を確認し、潰瘍性大腸炎病変粘膜を用いたエピゲノム解析を行い、疾患特異的なエピゲノム変化を見出した。

## G. 研究発表

### 論文発表

1. Yoo BH, Wang Y, Erdogan M, Sasazuki T, Shirasawa S, Corcos L, Sabapathy K, Rosen KV. Oncogenic ras-induced down-regulation of pro-apoptotic protease caspase-2 is required for malignant transformation of intestinal epithelial cells. *J Biol Chem.* 2011 Nov 11;286(45):38894-903.
2. Yoshida Y, Tsunoda T, Doi K, Tanaka Y, Fujimoto T, Machida T, Ota T, Koyanagi M, Takashima Y, Sasazuki T, Kuroki M, Iwasaki A, Shirasawa S. KRAS-mediated up-regulation of RRM2 expression is essential for the proliferation of colorectal cancer cell lines. *Anticancer Res.* 2011 Jul;31(7):2535-9.
3. Tsunoda T, Takashima Y, Yoshida Y, Doi K, Tanaka Y, Fujimoto T, Machida T, Ota T, Koyanagi M, Kuroki M, Sasazuki T, Shirasawa S. Oncogenic KRAS regulates miR-200c and miR-221/222 in a 3D-specific manner in colorectal cancer cells. *Anticancer Res.* 2011 Jul;31(7):2453-9.
4. Noto H, Tsujimoto T, Sasazuki T, Noda M. Significantly increased risk of cancer in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Endocr Pract.* 2011 Jul-Aug;17(4):616-28.
5. Doi K, Fujimoto T, Koyanagi M, Tsunoda T, Tanaka Y, Yoshida Y, Takashima Y, Kuroki M, Sasazuki T, Shirasawa S. ZFAT is a critical molecule for cell survival in mouse embryonic fibroblasts. *Cell Mol Biol Lett.* 2011 Mar;16(1):89-100.
6. Van Schaeybroeck S, Kyula JN, Fenton A, Fenning CS, Sasazuki T, Shirasawa S, Longley DB, Johnston PG. Oncogenic Kras promotes chemotherapy-induced growth factor shedding via ADAM17. *Cancer Res.* 2011 Feb 1;71(3):1071-80.
7. Umeno J, Asano K, Matsushita T, Matsumoto T, Kiyohara Y, Iida M, Nakamura Y, Kamatani N, Kubo M: Meta-analysis of published studies identified eight additional common susceptibility loci for Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 17:2407-2415, 2011
8. Kawashima R, Kawamura YI, Oshio T, Son A, Yamazaki M, Hagiwara T, Okada T, Inagaki-Ohara K, Wu P, Szak S, Kawamura YJ, Konishi F, Miyake O, Yano H, Saito Y, Burkly LC, Dohi T. Interleukin-13 damages intestinal mucosa via TWEAK and Fn14 in mice—a pathway associated with ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2011 Dec;141(6):2119-2129.e8.
9. Ota S, Ishitani S, Shimizu N, Matsumoto K, Itoh M, Ishitani T. NLK positively regulates Wnt/ $\beta$ -catenin signalling by phosphorylating LEF1 in neural progenitor cells. *EMBO Journal* 31, 1904-1915. 2012
10. Doi K, Fujimoto T, Okamura T, Ogawa M, Tanaka Y, Mototani Y, Goto M, Ota T, Matsuzaki H, Kuroki M, Tsunoda T, Sasazuki T, Shirasawa S. ZFAT plays critical roles in peripheral T cell homeostasis and its T cell receptor-mediated response. *Biochem Biophys Res Commun.* 2012 Aug 17;425(1):107-112.
11. Yoneno K, Hisamatsu T\*, Shimamura K, Kamada N, Ichikawa R, Kitazume MT, Mori M, Uo M, Namikawa Y, Matsuoka K, Sato T, Koganei K, Sugita A, Kanai T and Hibi T. TGR5 signaling inhibits the production of pro-inflammatory cytokines by in vitro differentiated inflammatory and intestinal macrophages in Crohn's disease. *Immunology* 2013 May;139(1):19-29.
12. Hosoe N, Matsuoka K, Naganuma M, Ida Y, Ishibashi Y, Kimura K, Yoneno K, Usui S, Kashiwagi K, Hisamatsu T, Inoue N, Kanai T, Imaeda H, Ogata H, Hibi T. Applicability of second generation colon



- capsule endoscope to ulcerative colitis: A clinical feasibility study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013 Mar 21.
13. Nakamura Y, Kanai T, Saeki K, Takabe M, Irie J, Miyoshi J, Mikami Y, Teratani T, Suzuki T, Miyata N, Hisamatsu T, Nakamoto N, Yamagishi Y, Higuchi H, Ebinuma H, Hozawa S, Saito H, Itoh H, Hibi T. CCR2 knockout exacerbates cerulein-induced chronic pancreatitis with hyperglycemia via decreased GLP-1 receptor expression and insulin secretion. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2013 Feb 28.
  14. Handa T, Kanai T, Sato T, Mikami Y, Sujino T, Hayashi A, Mizuno S, Matsumoto A, Hisamatsu T, Hibi T. Dendritic cells administered intrarectally penetrate the intestinal barrier to break intestinal tolerance via Th2-mediated colitis in mice. *Immunol Lett*. 2013 Jan 17. 2012
  15. Nishida A, Nagahama K, Imaeda H, Ogawa A, Lau CW, Kobayashi T, Hisamatsu T, Preffer FI, Mizoguchi E, Ikeuchi H, Hibi T, Fukuda M, Andoh A, Blumberg RS, Mizoguchi A. Inducible colitis-associated glycome capable of stimulating the proliferation of memory CD4<sup>+</sup> T cells. *J Exp Med*. in press
  16. Mikami Y, Kanai T, Iwasaki E, Naganuma M, Yamagishi Y, Shimoda M, Matsuoka K, Hisamatsu T, Iwao Y, Ogata H, Nakatsuka S, Mukai M, Hibi T. Anticoagulation therapy dramatically improved severe sigmoiditis with findings resembling inflammatory bowel disease, which was caused by mesenteric venous thrombosis. *Clinical Journal of Gastroenterology*. in press
  17. Hisamatsu T, Kanai T, Yohei Mikami, Yoneno K, Matsuoka K, Hibi T. Immune aspects of the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Pharmacol Ther*. 2012 Oct 25. pii: S0163-7258(12)00233-1.
  18. Chang J, Hisamatsu T, Shimamura K, Yoneno K, Adachi M, Naruse H, Igarashi T, Higuchi H, Matsuoka K, Kitazume MT, Ando S, Kamada N, Kanai T, and Hibi T. Activated Hepatic Stellate Cells Mediate the Differentiation of Macrophages. *Hepatology Research*. in press
  19. Kimura K, Kanai T, Hayashi A, Mikami Y, Sujino T, Mizuno S, Handa T, Matsuoka K, Hisamatsu T, Sato T, Hibi T. Dysregulated balance of retinoid-related orphan receptor  $\gamma$ t-dependent innate lymphoid cells is involved in the pathogenesis of chronic DSS-induced colitis. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012 Nov 2;427(4):694-700.
  20. Uo M, Hisamatsu T, Miyoshi J, Kaito D, Yoneno K, Kitazume MT, Mori M, Sugita A, Koganei K, Matsuoka K, Kanai T, Hibi T. Mucosal CXCR4<sup>+</sup> IgG plasma cells contribute to the pathogenesis of human ulcerative colitis through Fc $\gamma$ R-mediated CD14<sup>+</sup> macrophage activation. *Gut*. 2012 Sep 26. [Epub ahead of print]
  21. Hisamatsu T, Hibi T. -Is the dendritic cell a missing piece in the pathogenesis model of post-infectious irritable bowel syndrome?- Editorial for "Characteristics of intestinal lamina propria dendritic cells in a mouse model of postinfectious irritable bowel syndrome." *J Gastroenterol Hepatol*. 2012 May;27(5):847-8.
  22. Maruyama Y, Hisamatsu T\*, Matsuoka K, Naganuma M, Inoue N, Ogata H, Iwao Y, Kanai T, Hibi T. A Case of Intestinal Behçet's Disease Treated with Infliximab Monotherapy Who Successfully Maintained Clinical Remission and Complete Mucosal Healing for Six Years. *Intern Med*. 2012;51(16): 2125-9.
  23. Ono Y, Kanai T, Sujino T, Nemoto Y, Kanai Y, Mikami Y, Hayashi A, Matsumoto A, Takaishi H, Ogata H, Matsuoka K, Hisamatsu T, Watanabe M, Hibi T. T-helper 17 and Interleukin-17-Producing Lymphoid Tissue Inducer-Like T Cells Make Different Contributions to Colitis in Mice. *Gastroenterology*. 2012 Nov;143(5):1288-97.
  24. Takayama T, Kanai T, Matsuoka K, Okamoto S, Sujino T, Mikami Y, Hisamatsu T, Yajima T, Iwao Y, Ogata H, Hibi T. Long-term prognosis of patients with ulcerative colitis treated with cytophere sis therapy. *J Crohns Colitis*. 2012 May 25.
  25. Mizuno S, Kanai T, Mikami Y, Sujino T, Ono Y, Hayashi A, Handa T, Matsumoto A, Nakamoto N, Matsuoka K, Hisamatsu T, Takaishi H, Hibi T. CCR9(+) plasmacytoid dendritic cells in the small intestine suppress development of intestinal inflammation in mice. *Immunol Lett*. 2012 May 21. 16) Ichikawa R, Takayama T, Yoneno K, Kamada N, Kitazume MT, Higuchi H, Matsuoka K, Watanabe M, Itoh H, Kanai T, Hisamatsu T, Hibi T. Bile acids induce monocyte differentiation toward IL-12 hypo-producing dendritic cells via a TGR5-dependent pathway. *Immunology*. 2012 Jun;136 (2):153-62.
  26. Hisamatsu T, Okamoto S, Hashimoto M, Muramatsu T, Andou A, Uo M, Kitazume

- MT, Matsuoka K, Yajima T, Inoue N, Kanai T, Ogata H, Iwao Y, Yamakado M, Sakai R, Ono N, Ando T, Suzuki M, Hibi T. Novel, Objective, Multivariate Biomarkers Composed of Plasma Amino Acid Profiles for the Diagnosis and Assessment of Inflammatory Bowel Disease. *PLoS ONE*. 2012;7(1):e31131. Epub 2012 Jan 31.
27. Watanabe M, Hibi T, Lomax KG, Paulson SK, Chao J, Alam MS, Camez A; Study Investigators. (Motoya S, Kinouchi Y, Suzuki Y, Katsuno T, Ohtsuka K, Okamura S, Hirata I, Ando T, Nakase H, Oshitani N, Watanabe K, Ito H, Matsumoto T, Tanaka S, Inoue H, Sakai Y, Matsumoto T, Mitsuyama K, Tomiyasu N, Kumemura H, Kinjo F, Hisamatsu T, Matsui T, Shiratori K, Miyata M, Mizuno M, Fujiyama Y, Andoh A, Kato J, Ashida T, Fujiya M, Ohkusa T, Osada T, Takazoe M, Hanai H, Ichimori T, Okawa K.) Adalimumab for the induction and maintenance of clinical remission in Japanese patients with Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2012 Mar;6(2):160-73.
  28. Kanai T, Mikami Y, Sujino T, Hisamatsu T, Hibi T. ROR $\gamma$ t-dependent IL-17A-producing cells in the pathogenesis of intestinal inflammation. *Mucosal Immunol*. 2012 Feb 22
  29. 金井隆典, 松岡克善, 久松理一, 岩男 泰, 緒方晴彦, 日比紀文 総説『インフリキシマブ二次無効の機序と対策, 治療方針』日本消化器病学会雑誌 2012 109 巻 3 号 p364-369
  30. Kano Y, Tsuchiya K, Zheng X, Horita N, Fukushima K, Hibiya S, Yamauchi Y, Nishimura T, Hinohara K, Gotoh N, Suzuki S, Okamoto R, Nakamura T, Watanabe M: The acquisition of malignant potential in colon cancer is regulated by the stabilization of Atonal homolog 1 protein. *Biochem Biophys Res Commun*. 432(1):175-181, 2013.
  31. Naganuma M, Nagahori M, Fujii T, Morio J, Saito E, Watanabe M: Poor recall of prior exposure to varicella zoster, rubella, measles, or mumps in patients with IBD. *Inflamm Bowel Dis*. 19:418-422, 2013.
  32. Ueno F, Matsui T, Matsumoto T, Matsuoka K, Watanabe M, Hibi T, on behalf of the guideline project group of intractable Inflammatory Bowel Disease granted by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan and the Guidelines Committee of the Japanese: Evidence-based clinical practice guidelines for Crohn's disease, integrated with formal consensus of experts in Japan. *J Gastroenterol*. 48(1):31-72, 2013
  33. Araki A, Suzuki S, Tsuchiya K, Oshima S, Okada E, Watanabe M: Modified single-operator method for double-balloon endoscopy. *Digestive Endoscopy*. 24(6):470-474, 2012
  34. Araki A, Tsuchiya K, Oshima S, Okada E, Suzuki S, Morio-Akiyama J, Fujii T, Okamoto R, Watanabe M: Endoscopic ultrasound with double-balloon endoscopy for the diagnosis of inverted Meckel's diverticulum: a case report. *Journal of Medical Case Reports*. 6(1):328, 2012
  35. Fujita K, Naganuma M, Saito E, Suzuki S, Araki A, Negi M, Kawachi H, Watanabe M: Histologically confirmed IgG4-related small intestinal lesions diagnosed via double balloon enteroscopy. *Dig Dis Sci*. 57(12):3303-3308, 2012
  36. 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*. 18: 1480- 1487, 2012
  37. Kuwahara E, Asakura K, Nishiwaki Y, Inoue N, Watanabe M, Hibi T, Takebayashi T: Effects of family history on inflammatory bowel disease characteristics in Japanese patients. *J Gastroenterol*. 47:961-968, 2012.
  38. 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*. 419:238-243, 2012.
  39. Naganuma M, Fujii T, Kunisaki R, Yoshimura N, Takazoe M, Takeuchi Y, Saito E, Nagahori M, Asakura K, Takebayashi T, Watanabe M: Incidence and characteristics of the 2009 influenza (H1N1) infections in inflammatory bowel disease patients. *Journal of Crohn's & colitis*. 7(4):308-313, 2012
  40. Naganuma M, Kunisaki R, Yoshimura N, Takeuchi Y, Watanabe M: A prospective analysis of the incidence and risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *J*

- Gastroenterol.(Epub ahead of print) 2012
41. Nemoto Y, Kanai T, Takahara M, Oshima S, Nakamura T, Okamoto R, Tsuchiya K, Watanabe M: Bone marrow-mesenchymal stem cells are a major source of interleukin-7 and sustain colitis by forming the niche for colitogenic CD4+ memory T cells. *Gut*. (Epub ahead of print) 2012
  42. Okada E, Araki A, Suzuki S, Watanabe H, Ikeda T, Watanabe T, Kurata M, Eishi M, Watanabe M: Histological diagnosis of follicular lymphoma by biopsy of small intestinal normal mucosa. *Digestive Endoscopy*. 39(7):533-539, 2012
  43. Ono Y, Kanai T, Sujino T, Nemoto Y, Kanai Y, Mikami Y, Hayashi A, Matsumoto A, Takaishi H, Ogata H, Matsuoka K, Hisamatsu T, Watanabe M, Hibi T: T-helper 17 and interleukin-17-producing lymphoid tissue inducer-like cells make different contributions to colitis in mice. *Gastroenterology*. 143(5):1288-1297, 2012
  44. Ohyagi M, Ohkubo T, Yagi Y, Ishibashi S, Akiyama J, Nagahori M, Watanabe M, Yokota T, Mizusawa H: Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy in a patient with crohn's disease. *Intern Med*. 52: 125-128, 2012
  45. Watanabe M, Hanai H, Nishino H, Yokoyama T, Terada T, Suzuki Y: Comparison of QD and TID oral mesalazine for maintainance of remission in quiescent ulcerative colitis: a double-blind, double-dummy, randomized multicenter study (in press) *Inflammatory Bowel Dis*. 2012
  46. Watanabe M, Hibi T, Lomax KG, Paulson SK, Chao J, Alam SS, Camez A: Adalimumab for the Induction and Maintenance of Clinical Remission in Japanese Patients With Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*. 6:160-173, 2012.
  47. 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: 17- 24, 2012
  48. Watanabe T, Sasaki I, Sugita A, Fukushima K, Futami K, Hibi T, Watanabe M: Time trend and risk factors for reoperation in Crohn's disease in Japan. *Hepatogastroenterology*. 59: 1081- 1086, 2012
  49. 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*. 18:618-623, 2012.
  50. 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 NK cell function in a murine model of colitis. *J Immunol*. 188(6):2524-2536, 2012
  51. Hirano A, Yamazaki K, Umeno J, Ashikawa K, Aoki M, Matsumoto T, Nakamura S, Ninomiya T, Matsui T, Hirai F, Kawaguchi T, Takazoe M, Tanaka H, Motoya S, Kiyohara Y, Kitazono T, Nakamura Y, Kamatani N, Kubo M: Association study of 71 European Crohn's disease susceptibility loci in a Japanese population. *Inflamm Bowel Dis* 19:526-533, 2013
  52. Son A, Oshio T, Kawamura YI, Hagiwara T, Yamazaki M, Inagaki-Ohara K, Okada T, Wu P, Iseki M, Takaki S, Burkly LC, Dohi T. TWEAK/Fn14 pathway promotes a T helper 2-type chronic colitis with fibrosis in mice. *Mucosal Immunol*, 2013
  53. Okada T, Fukuda S, Hase K, Nishiumi S, Izumi Y, Yoshida M, Hagiwara T, Kawashima R, Yamazaki M, Oshio T, Otsubo T, Inagaki-Ohara K, Kakimoto K, Higuchi K, Kawamura YI, Ohno H, Dohi T. Microbiota-derived lactate accelerates colon epithelial cell turnover in starvation-refed mice. *Nat Commun*;4:1654, 2013
  54. Inagaki-Ohara K, Mayuzumi H, Kato S, Minokoshi Y, Otsubo T, Kawamura YI, Dohi T, Matsuzaki G, Yoshimura A. Enhancement of leptin receptor signaling by SOCS3 deficiency induces development of gastric tumors in mice. *Oncogene*;In press, 2013
  55. Tsubokawa D, Goso Y, Kawashima R, Ota H, Nakamura T, Nakamura K, Sato N, Kurihara M, Dohi T, Kawamura YI, Ichikawa T, Ishihara K. The monoclonal antibody HCM31 specifically recognises the Sda tetrasaccharide in goblet cell mucin. *FEBS Open Bio*;2:223-233, 2012
  56. Miyazaki K, Sakuma K, Kawamura YI, Izawa M, Ohmori K, Mitsuki M, Yamaji T, Hashimoto Y, Suzuki A, Saito Y, Dohi T, Kannagi R. Colonic epithelial cells express

- specific ligands for mucosal macrophage immunosuppressive receptors siglec-7 and -9. *J Immunol*;188:4690-700, 2012
57. Kawashima R, Kawamura YI, Oshio T, Mizutani N, Okada T, Kawamura YJ, Konishi F, Dohi T. Comprehensive analysis of chemokines and cytokines secreted in the peritoneal cavity during laparotomy. *J Immunoassay Immunochem*;33:291-301, 2012
  58. Dohi T, Burkly LC. The TWEAK/Fn14 pathway as an aggravating and perpetuating factor in inflammatory diseases; focus on inflammatory bowel diseases. *J Leukoc Biol*;92:265-279, 2012
  59. Kitajima H, Sonoda M, Yamamoto K. HLA and SNP haplotype mapping in the Japanese population. *Genes Immun*. 2012 Oct;13(7):543-548.
  60. Yoshimura S, Isobe N, Yonekawa T, Matsushita T, Masaki K, Sato S, Yamamoto K, Kira J, the South Japan Multiple Sclerosis Genetics Consortium. Genetic and infectious profiles of Japanese multiple sclerosis patients. *PLoS One*. 2012;7(11):e48592.
  61. Ishitani T, Ishitani S. Nemo-like kinase, a multifaceted cell signaling regulator. *Cellular Signalling* 25: 190-197, 2013
- T.IntestinalCXCR4+IgG+ Immature Plasma Cells Contribute to the Pathogenesis of Ulcerative Colitis through IgG-Immune Complex-FcR Signaling. The 6th Korea-Japan IBD Symposium. Tokyo, Japan, 1. 2012
5. Yoneno K, Hisamatsu T, Matsuoka K, Okamoto S, Takayama T, Ichikawa R, Sujino T, Miyoshi J, Mikami Y, Yajima T, Inoue N, Iwao Y, Kanai T, Ogata H, Hibi T. Serum CRP level and loss of infliximab response in early phase can be markers for abdominal abscess for crohn's disease ;A report by multivariate study. 7th Congress of ECCO. Barcelona, Spain, 2. 2012
  6. Inoue N, Matsuoka K, Hisamatsu T, Miyoshi J, Mikami Y, Sujino T, Okamoto S, Kanai T, Ogata H, Iwao Y, Hibi T. The efficacy of Anti-TNF- $\alpha$  antibody infliximab in refractory ulcerative colitis : Its positioning among the variety of treatment options. 7th Congress of ECCO. Barcelona, Spain, 2. 2012
  7. Hayashi A, Kanai T, Sujino T, Mikami Y, Mizuno S, Handa T, Matsumoto A, Matsuoka K, Yajima T, Sato T, Hisamatsu T, Ogata H, Hibi T. A Single Strain of Clostridium Butyricum Suppresses Intestinal Inflammation by Converting Activated Lamina Propria Cd11b+CD11cInt Macrophages to IL-10-Producing Regulatory Macrophages. *Digestive Disease Week 2012*. San Diego, USA, 5. 2012
  8. Maruyama Y, Matsuoka K, Iwao Y, Yajima T, Inoue N, Hisamatsu T, Sujino T, Takabayashi K, Yoneno K, Mikami Y, Miyoshi J, Mizuno S, Kimura K, Kanai T, Ogata H, Mukai M, Hibi T. Anti-viral therapy is not necessarily indicated in ulcerative colitis patients with cytomegalovirus infection detected by immunohistochemistry. *Digestive Disease Week 2012*. San Diego, USA, 5. 2012
  9. Inoue N, Takabayashi K, Matsuoka K, Hisamatsu T, Kanai T, Ogata H, Iwao Y, Hibi T. Complete mucosal healing is associated with long-term remission in ulcerative colitis. *Digestive Disease Week 2012*. San Diego, USA, 5. 2012
  10. Kimura K, Matsuoka K, Kanai T, Okamoto S, Hisamatsu T, Inoue N, Yajima T, Ogata H, Iwao Y, Hibi T. Early normalization of C-reactive protein (CRP) by Infliximab is a predictive factor of sustained long-term clinical efficacy in Crohn's disease. *Digestive Disease Week 2012*. San Diego,

#### 学会発表

##### 国外

1. Kawamura YI, M Toyota, Hagiwara T, Suzuki H, Yamazaki M, Okada T, Kawamura YJ, Konishi F, Yano H, Saito Y, and Dohi T. IL-6, a potential inducer of DNA hypermethylation and malignant-type glycosylation in ulcerative colitis. *Digestive Disease Week 2011*, May 10, 2011
2. Sujino T, Kanai T, Ono Y, Mikami Y, Hayashi A, Doi T, Matsuoka K, Hisamatsu T, Takaishi H, Ogata H, Yoshimura A, Hibi T: CD4+CD25+ regulatory T cells suppress the developmental pathway from TH17 to alternative TH1 Cells via TH17/TH1 and TH1-like cells. *Digestive Disease Week 2011*, May 7-10, 2011 Chicago
3. Nagahori M, Watanabe M: Patient preferences in the choice of anti-TNF treatments in inflammatory bowel diseases: A questionnaire survey at an academic IBD center in Japan. 2011 Advances in Inflammatory Bowel Diseases Crohn's & Colitis Foundation's Clinical & Research Conference. Florida, 2011, Dec.2
4. Hisamatsu T, Uo M, Miyoshi J, Yoneno K, Matsuoka K, Kanai T, Ogata H, Hibi

- USA, 5. 2012
11. Mikami Y, Kanai T, Mizuno S, Sujino T, Handa T, Matsumoto A, Sato T, Kamada N, Matsuoka K, Hisamatsu T, Sonoda A, Takazoe M, Sahara R, Koganei K, Sugita A, Hibi T. New immunosuppressive system by myeloid-derived suppressor cells in the lamina propria of ulcerative colitis patients. Digestive Disease Week 2012. San Diego, USA, 5. 2012
  12. Kimura K, Matsuoka K, Kanai T, Okamoto S, Hisamatsu T, Inoue N, Yajima T, Ogata H, Iwao Y, Hibi T. Early normalization of C-reactive protein (CRP) by infliximab is a predictive factor of sustained long-term clinical efficacy in crohn's disease. The 14th Meeting of International Conference on Ulcer Research. Tokyo, Japan, 7. 2012
  13. Hosoe N, Matsuoka K, Yoneno K, Usui S, Ishibashi Y, Kimura K, Naganuma M, Hisamatsu T, Inoue N, Kanai T, Hibi T, Ogata H. Feasibility of evaluating the severity of mucosal inflammation in patients with ulcerative colitis by using a second generation colon capsule endoscope. The 14th Meeting of International Conference on Ulcer Research. Tokyo, Japan, 7. 2012
  14. Hisamatsu T, Uo M, Miyoshi J, Yoneno K, Matsuoka K, Kanai T, Hibi T. Intestinal CXCR4+IgG+ immature plasma cells contribute to the pathogenesis of ulcerative colitis through IgG-immune complex-FcR signaling. The 14th Meeting of International Conference on Ulcer Research. Tokyo, Japan, 7. 2012
  15. Maruyama Y, Matsuoka K, Iwao Y, Yajima T, Inoue N, Hisamatsu T, Naganuma M, Takabayashi K, Yoneno K, Mikami Y, Mizuno S, Kimura K, Kanai T, Ogata H, Mukai M, Hibi T. Anti-viral therapy is not necessarily indicated in ulcerative colitis patients with cytomegalovirus infection detected by immunohistochemistry. The 14th Meeting of International Conference on Ulcer Research. Tokyo, Japan, 7. 2012
  16. Tsukagoshi U, Saigusa K, Yajima T, Hisamatsu T, Matsuoka K, Naganuma M, Inoue N, Kanai T, Ogata H, Iwao Y, Hibi T. A case report of infliximab use in pregnant UC patient exacerbating with a complication of CMV colitis. Asian IBD Symposium Seoul 2012. Seoul, Korea, 11.2012
  17. Saigusa K, Kanai T, Mikami Y, Sujino T, Handa T, Hayashi A, Mizuno S, Kimura K, Matsumoto A, Sato T, Matsuoka K, Hisamatsu T, Hibi T. Colitogenic ROR gamma t dependent Th1 cells may help the generation of colitogenic ROR gamma t independent Th1 cells. Asian IBD Symposium Seoul 2012. Seoul, Korea, 11.2012
  18. Mikami Y, Kanai T, Mizuno S, Hayashi A, Matsumoto A, Handa T, Nakamoto N, Sato T, Matsuoka K, Hisamatsu T, Ebinuma H, Hibi T. Intestinal Inflammation Instructs Increasing Liver Macrophages and Dendritic Cells to Trigger Inflammation in the Liver. Asian IBD Symposium Seoul 2012. Seoul, Korea, 11.2012
  19. Watanabe M: Stem Cells. DDW. San Diego, 2012年5月22日
  20. Nemoto Y, Kanai T, Okamoto R, Tsuchiya K, Nakamura T, Matsumoto S, Watanabe M: Colitogenic effector memory CD4+ T cells develop TH1/TH17 mediated interstitial pneumonia independent to intestinal bacterial antigens. AGA. San Diego, 2012年5月22日
  21. Tsuchiya K, Zheng X, Kano Y, Okamoto R, Nakamura T, Watanabe M: Flagellin response via TLR5 on basolateral membrane of primary intestinal epithelial cells is regulated by Notch signaling. DDW2012. San Diego, 2012年5月22日
  22. Nemoto Y, Kanai T, Matsumoto T, Watanabe M: Colitogenic effector memory CD4+ T cells develop Th1/Th17 mediated interstitial pneumonia independent to intestinal bacterial antigens. DDW2012. San Diego, 2012年5月22日
  23. Mizutani T, Nakamura T, Morikawa R, Fukuda M, Mochizuki W, Yamauchi Y, Nozaki K, Yui S, Okamoto R, Tsuchiya K, Watanabe M: Real-time analysis of p-glycoprotein-mediated drug transport across primary intestinal epithelial cells three-dimensionally cultured in vitro. DDW2012. San Diego, 2012年5月21日
  24. Okamoto R, Murano T, Shimizu H, Ito G, Tsuchiya K, Nakamura T, Watanabe M: Notch signaling regulates expression of Gelsolin superfamily genes, Gelsolin and Scinderin, and promotes re-assembly of actin cytoskeleton in human intestinal epithelial cells. DDW2012. San Diego, 2012年5月21日
  25. Kano Y, Tsuchiya K, Horita N, Zheng X, Okamoto R, Nakamura T, Watanabe M: The acquisition of cancer stemness in colon cancer by the Atoh1 protein stabilization. DDW2012. San Diego, 2012年5月19日

26. Fujii T, Naganuma M, Saito E, Nagahori M, Watanabe M: Intravenous tacrolimus therapy can rapidly induce remission in refractory ulcerative colitis. DDW2012. San Diego, 2012年5月19日
  27. Murano T, Okamoto R, Shimizu H, Ito G, Tsuchiya K, Nakamura T, Watanabe M: Hes1 promotes IL-22-Mediated epithelial regeneration through enhancement of STAT3-Dependent transcription in human intestinal epithelial cells. AGA. San Diego, 2012年5月19日
  28. T Dohi, R Kawashima, YI Kawamura, T Oshio, M Yamazaki, T Hagiwara, T Okada, P Wu, S Szak, YJ Kawamura, F Konishi, O Miyake, H Yano, Y Saito, L. C. Burkly, IL-13 induces TWEAK-dependent activation of TNF- $\alpha$  and intestinal epithelial cell damage –a pathway associated with ulcerative colitis. Digestive Disease Week, 2012, San Diego, U. S. A, May 19, 2012
  29. Otsubo, T., Kawamura, Y. I., Oshima, K., Endo, T. A., Toyoda, T., Hagiwara, T., Kawamura, Y. J., Konishi, F., Yano, H., Saito, Y., Hattori, M., Dohi, T. Genome-wide Epigenomic Analysis of Lamina Propria Mononuclear Cells of Inflammatory Bowel Disease. Digestive Disease Week Annual Meeting (San Diego, USA) 2012 (poster) May 22, Selected as poster of distinction (top 10 %)
  30. Sakurai, T., Kawamura, Y. I., Hagiwara, T., Otsubo, T., Hirano Maeyasiki, C., Kojima, Y., Gotoda, T., Yano, H., Saito, Y., Kawamura, Y. J., Konishi, F., Dohi, T. DNA Hypermethylation of the Sda Carbohydrate Synthase Gene as a Possible Biomarker for the Prognosis of Ulcerative Colitis. Digestive Disease Week Annual Meeting (San Diego, USA) 2012 (oral presentation) May 19.
  31. Yuki I. Kawamura, Takeshi Otsubo, Kenshiro Oshima, Takaho A. Endo, Tetsuro Toyoda, Teruki Hagiwara, Yutaka J. Kawamura, Fumio Konishi, Hideaki Yano, Yukio Saito, Masahira Hattori, Taeko Dohi. Genome-wide epigenomic analysis of lamina propria mononuclear cells isolated from patients with inflammatory bowel disease. The 6th Japan & US Collaboration Conference in Gastroenterology. Nov. 15, 2012, Tokyo.
  32. Watanabe M: Adult Stem Cell Therapy for Gastrointestinal Diseases. International Ulcer Week 2012. Tokyo, 2012年7月12日
- 国内学会
1. Kano Y, Tsuchiya K, Watanabe M: The acquirement of cancer stemness in colon cancer by the Atoh1 protein stabilization. 第71回日本癌学会学術総会. Sapporo, 2012年9月20日
  2. Tsuchiya K, Kano Y, Watanabe M: The stabilization of Atoh1 protein in colitic cancer induces cancer stemness and chemoresistance. 第71回日本癌学会学術総会. Sapporo, 2012年9月19日
  3. Kano Y, Tsuchiya K, Watanabe M: New classification based on Atoh1 expression in colon cancer might be useful as Biomarker. 第10回日本臨床腫瘍学会. Osaka, 2012年7月27日
  4. Kano Y, Tsuchiya K, Horita N, Zheng X, Okamoto R, Nakamura T, Watanabe M: The acquisition of cancer stemness in colon cancer by the Atoh1 protein stabilization. ISSCR2012. Yokohama, 2012年6月14日
  5. Yui S, Nakamura T, Nemoto Y, Mizutani T, Fukuda M, Nozaki K, Yamauchi Y, Mochiduki W, Zheng X, Nagaishi T, Okamoto R, Tsuchiya K, Watanabe M: Regeneration of damaged colon epithelium by transplanted colon Lgr5+ stem cells maintained and expanded in vitro. 第10回幹細胞シンポジウム. 淡路島, 2012年6月1日
  6. Tsuchiya K, Kano Y, Mizutani T, Yui S, Nakamura T, Watanabe M: The stabilization of Atoh1 protein in colon cancer acquires cancer stemness and chemoresistance. 第10回幹細胞シンポジウム. 淡路島, 2012年6月1日
  7. 渡辺 守: IBD診療の進歩と近未来像- 治る時代へ- 第11回市民公開講座プログラム 炎症性腸疾患の治療をめぐる 名古屋, 2012年12月16日
  8. 油井史郎、中村哲也、渡辺 守: マウスおよびヒトの正常な腸管上皮初代培養法の確立 第3回Japan Gut Forum 東京, 2012年11月24日
  9. 渡辺 守: 腸管幹細胞を用いた消化管上皮再生 第14回北関東・甲信越「GUTフォーラム」プログラム 東京, 2012年11月24日

10. 渡辺 守:腸管幹細胞を用いた消化管上皮再生 第50回小腸研究会 京都, 2012年11月10日
11. 渡辺 守:～はじめに～治療における医師と患者のギャップ調査 JDDW2012 神戸, 2012年10月13日
12. 渡辺 守:「消化器疾患治療の最新のトピックス」大腸:炎症性腸疾患—最近の進歩— JDDW2012 神戸, 2012年10月13日
13. 藤井俊光、長堀正和、渡辺 守:クローン病小腸大腸病変の評価および再燃予測におけるMRエンテロコロノグラフィ(MREC)の有用性 JDDW2012 神戸, 2012年10月12日
14. 渡辺 守:消化器病学会特別企画1:日本消化器病学会ガイドライン(大腸ポリープ、機能的消化管障害、NAFLD/NASH)中間報告 JDDW2012 神戸, 2012年10月12日
15. 加納嘉人、土屋輝一郎、渡辺 守:新たな「分化度」スケーリングを用いた大腸癌形質制御と個別化医療への可能性 JDDW2012 神戸, 2012年10月11日
16. 渡辺 守:Go beyond usual standard care in Crohn's disease management JDDW2012 神戸, 2012年10月11日
17. 渡辺 守:IBD治療において免疫調節薬を実際にどう使うか JDDW2012 神戸, 2012年10月11日
18. 渡辺 守:新しい消化管再生医療—難病克服に向けて— 医科学術研究会 千葉, 2012年10月4日
19. 土屋輝一郎、加納嘉人、中村哲也、渡辺 守:大腸における幹細胞維持とがん幹細胞発現機構 第44回日本臨床分子形態学会総会・学術集会 高知, 2012年9月28日
20. 渡辺 守:腸管幹細胞を用いた消化管上皮再生 平成24年度第1回クリニカルサミット 東京, 2012年9月28日
21. 渡辺 守:炎症性腸疾患における内視鏡を考え直す OMC Gastroenterology & Hepatology Research Group カンファレンス 大阪, 2012年9月27日
22. 渡辺 守:大腸上皮幹細胞—培養系の確立と移植への応用— がん若手研究者ワークショップ 蓼科, 2012年9月6日
23. 藤井俊光、齊藤詠子、長堀正和、長沼 誠、大塚和朗、渡辺 守: MR enterocolonography (MREC)の実際とクローン病小腸大腸病変の評価における有用性 第30回日本大腸検査学会総会 東京, 2012年9月1日
24. 長堀正和、藤井俊光、齊藤詠子、渡辺 守、大塚和朗:クローン病診療における当院でのMREC(MR enterocolonography)の試み—モニタリングとしての有用性— 第30回日本大腸検査学会総会 東京, 2012年9月1日
25. 加納嘉人、土屋輝一郎、渡辺 守:新たな分化度スケーリングを用いた大腸がん形質制御とバイオマーカーとしての可能性 第10回日本臨床腫瘍学会学術集会 大阪, 2012年7月27日
26. 根本泰宏、金井隆典、渡辺 守:炎症性腸疾患難治性の要因としての腸炎惹起性メモリーCD4+T細胞維持機構の解析 第49回日本消化器免疫学会総会 鹿児島, 2012年7月6日
27. 永石宇司、山地 統、戸塚輝治、鬼澤道夫、柘植直人、鈴木雅博、金井隆典、渡辺 守:慢性大腸炎モデルにおける腸炎惹起性T細胞の増殖はIL-7とNK細胞により制御される 第49回日本消化器免疫学会総会 鹿児島, 2012年7月6日
28. 渡辺 守:新しい時代に入ったIBD～考えておくべきこと～ 名古屋IBDセミナー 名古屋, 2012年6月29日
29. 長堀正和、藤井俊光、齊藤詠子、森尾純子、長沼 誠、渡辺 守:炎症性腸疾患患者における抗TNF $\alpha$ 受容体拮抗薬の選択に関する研究 第98回日本消化器病学会総会 東京, 2012年4月21日
30. 藤井俊光、齊藤詠子、森尾純子、長堀正和、長沼 誠、渡辺 守:難治性潰瘍性大腸炎に対するTacrolimus静注療法の有用性と安全性の検討 第98回日本消化器病学会総会 東京, 2012年4月21日
31. 水谷知裕、中村哲也、渡辺 守:正常小腸上皮培養細胞を用いたMDR1依存性薬剤排出機構の解析 第98回日本消化器病学会総会 東京, 2012年4月20日
32. 渡辺 守:日本消化器病学会大腸ポリープ診療ガイドラインを目指して 第98回日本消化器病学会総会 東京, 2012年4月20日
33. 本谷 聡、渡辺 守、日比紀文:日本人

- クローン病患者に対するアダリムマブ長期継続投与による3年間の寛解維持効果 第98回日本消化器病学会総会 東京, 2012年4月19日
34. 藤井俊光、長沼 誠、渡辺 守: 抗体製剤使用炎症性腸疾患患者における血中濃度測定と中和抗体測定の意義 第98回日本消化器病学会総会 東京, 2012年4月19日
35. 中村哲也、渡辺 守: 単一幹細胞からの大腸上皮大量培養と細胞移植による大腸上皮再生 第98回日本消化器病学会総会 東京, 2012年4月19日
36. 大坪武史、遠藤高穂、豊田哲郎、大島健志郎、萩原輝記、稲垣匡子、河村裕、小西文雄、矢野秀朗、齊藤幸夫、服部正平、河村由紀、土肥多恵子. 潰瘍性大腸炎粘膜固有層における少数のT細胞およびマクロファージ/樹状細胞を用いたエピゲノム解析. 第85回日本生化学会大会、2012年12月16日, 福岡
37. 前屋敷-平野 千明、河村 由紀、萩原輝記、大坪 武史、櫻井 俊之、小島 康志、永田 尚義、秋山 純一、神奈木 玲児、土肥 多恵子. 末梢血白血球レクチン発現は炎症性腸疾患の病勢を反映するマーカーである。第9回日本消化器病学会総会 2013年3月22日 鹿児島
38. Ishitani T, Ishitani SA dual and opposite role of NLK-mediated Lef1 phosphorylation on the Wnt/beta-catenin signaling. 第45回日本発生物学会・第64回日本細胞生物学会 合同年会 (口頭発表)

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1) 特許出願

渡辺 守、中村哲也: 「大腸上皮幹細胞の単離・培養技術と、これを用いた大腸上皮移植技術」国際公開番号: W02013/061608



研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
土肥多恵子	孤立リンパ小節	上野川修一	食品免疫アレルギーの事典	朝倉書店	東京	2011年	61-62
土肥多恵子	ムチン	財団法人日本ビフィズス菌センター	腸内共生系のバイオサイエンス	丸善	東京	2011年	159-166
浅野光一、梅野淳嗣、松本主之	炎症性腸疾患における疾患感受性遺伝子の機能解析	林 紀夫、日比紀文、上西紀夫、下瀬川徹	Annual Review 消化器2011	中外医学社	東京	2011年	12-19

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Takahashi D, Hase K, Kimura S, Nakatsu F, Ohmae M, Mandai Y, Sato T, Date Y, Ebisawa M, Kato T, Obata Y, Fukuda S, Kawamura YI, <u>Dohi T</u> , Katsuno T, Yokosuka O, Waguri S, Ohno H.	The epithelia-specific membrane trafficking factor AP-1B controls gut immune homeostasis in mice	Gastroenterology	141	621-32	2011
Kawashima R, Kawamura YI, Oshio T, Son A, Yamazaki M, Hagiwara T, Okada T, Inagaki-Ohara K, Wu P, Szak S, Kawamura YJ, Konishi F, Miyake O, Yano H, Saito Y, Burkly LC, <u>Dohi T</u> .	Interleukin-13 Damages Intestinal Mucosa via TWEAK and Fn14 in Mice-A Pathway Associated With Ulcerative Colitis	Gastroenterology	141	2119-2129	2011
Miyoshi J, Yajima T, Okamoto S, Matsuoka K, Inoue N, Hisamatsu T, Shimamura K, Nakazawa A, Kanai T, Ogata H, Iwao Y, Mukai M, <u>Hibi T</u> .	Ectopic expression of blood type antigens in inflamed mucosa with higher incidence of FUT2 secretor status in colonic Crohn's disease.	J Gastroenterol	46	1056-1063	2011

Sujino T, Kanai T Ono Y, Mikami Y, Hayashi A, Doi T Matsuoka K, Hisamatsu T, Takaishi H, Ogata H, Yoshimura A, Littman DR, <u>Hibi T.</u>	Regulatory T Cells Suppress Development of Colitis, Blocking Differentiation of T-Helper 17 Into Alternative T-Helper 1 Cells.	Gastroenterology	141	1014-1023	2011
Kobayashi T, Matsuoka K, Sheikh SZ, Elloumi HZ, Kamada N., Hisamatsu T., Hansen JJ, Doty KR, Pope SD, Smale ST, <u>Hibi T</u> , Rothman PB, Kashiwada M, Plevy SE.	NFIL3 Is a Regulator of IL-12 p40 in Macrophages and Mucosal Immunity.	J Immunol	186	4649-4655	2011
Naruse H, Hisamatsu T, Yamauchi Y, Chang JE, Matsuoka K, Kitazume MT, Arai K, Ando S, Kanai T, Kamada N, <u>Hibi T.</u>	Intracellular bacteria recognition contributes to maximal interleukin (IL)-12 production by IL-10-deficient macrophages.	Clin Exp Immuno	164	137-144	2011
Nemoto Y, Kanai T, Shinohara T, Ito T, Nakamura T, Okamoto R, Tsuchiya K, Lipp M, Eishi Y, <u>Watanabe M</u>	Luminal CD4+ T cells penetrate gut epithelial monolayers and egress from lamina propria to blood circulation.	Gastroenterology	141	2130-2139	2011
Shinohara T, Nemoto Y, Kanai T, Kameyama K, Okamoto R, Tsuchiya K, Nakamura T, Totsuka T, Ikuta K, <u>Watanabe M</u>	Upregulated IL-7R $\alpha$ expression on colitogenic memory CD4+ T cells may participate in the development and persistence of chronic colitis.	J Immunol	186	2623-2632	2011
Zheng X, Tsuchiya K, Okamoto R, Iwasaki M, Kano Y, Sakamoto N, Nakamura T, <u>Watanabe M</u>	Suppression of hah1 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
<u>Hibi T</u> , 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,	Retrieval of serum infliximab level by shortening the maintenance infusion interval is correlated with clinical efficacy in Crohn's disease.	Inflamm Bowel Dis			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, <u>Hibi T</u> , <u>Watanabe M</u> , Muto T, Nagawa H.	Predicting ulcerative colitis-associated colorectal cancer using reverse-transcription polymerase chain reaction analysis.	Clin Colorectal Cancer	10	134-141	2011
Hyun SB, Kitazume Y, Nagahori M, Toriihara A, Fujii T, Tsuchiya K, 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.	Inflamm Bowel Dis	17	1063-1072	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, <u>Hibi T</u> , <u>Watanabe M</u> , Muto T, Nagawa H.	RUNX3 copy number predicts the development of UC-associated colorectal cancer.	Int J Oncol	38	201-207	2011
Naganuma M, Kunisaki R, Yoshimura N, Nagahori M, Yamamoto H, Kimura H, Sako M, Kawaguchi T, Takazoe M, Yamamoto S, Matsui T, <u>Hibi T</u> , <u>Watanabe M</u> .	Conception and pregnancy outcome in women with inflammatory bowel disease: A multicentre study from Japan	J Crohns Colitis	5	317-323	2011
Naganuma M, <u>Watanabe M</u> , <u>Hibi T</u> .	Safety and usefulness of balloon endoscopy in Crohn's disease patients with postoperative ileal lesions.	J Crohns Colitis	5	73-74	2011
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, <u>Watanabe M</u> .	Longitudinal cell formation in the entire human small intestine is correlated with the localization of Hath1 and Klf4.	J Gastroenterol	46	191-202	2011

D'Haens GR, Panaccione R, Higgins PD, Vermeire S, Gassull M, Chowers Y, Hanauer SB, Herfarth H, Hommes DW, Kamm M, Lberg R, Quary A, Sands B, Sood A, Watermayer G, Lashner B, Lann 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	199-212	2011
Naganuma M, <u>Watanabe M</u> , <u>Hibi T</u> .	The use of traditional and newer calcineurin inhibitors in inflammatory bowel disease.	J Gastroenterol	46	129-137	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, <u>Watanabe M</u> , <u>Hibi T</u> .	Target biopsy or step biopsy? Optimal surveillance for ulcerative colitis: a Japanese nationwide randomized controlled trial.	J Gastroenterol	46	11-16	2011
Umeno J, Asano K, <u>Matsushita T</u> , Matsumoto T, Kiyohara Y, Iida M, Nakamura Y, Kamatani N, Kubo M	Meta-analysis of published studies identified eight additional common susceptibility loci for Crohn's disease and ulcerative colitis.	Inflamm Bowel Dis.	17	2407-2415	2011
Okada Y, Yamazaki K, Umeno J, Takahashi A, Kumasaka N, Ashikawa K, Aoi T, Takazoe M, Matsui T, Hirano A, <u>Matsumoto T</u> , Kamatani N, Nakamura Y, Yamamoto K, Kubo M	HLA-Cw*1202-B*5201-DRB1*1502 haplotype increases risk for ulcerative colitis but reduces risk for Crohn's disease.	Gastroenterology	141	864-871	2011