

201231137A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）

腸管希少難病群の疫学、病態、診断、治療の
相同性と相違性から見た包括的研究

平成 24 年度総括研究報告書

研究代表者 日比 紀文

平成 25 年（2013 年）3 月

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）

腸管希少難病群の疫学、病態、診断、治療の
相同性と相違性から見た包括的研究

平成 24 年度総括研究報告書

研究代表者 日比 紀文

平成 25 年（2013 年）3 月

目次

構成員名簿

研究報告

総括研究報告

分担研究報告

研究成果に関する一覧

学会発表に関する一覧

研究事業報告

社会活動報告

構成員名簿

腸管希少難病群の疫学、病態、診断、治療の相同性と相違性から見た包括的研究研究班

区分	氏名	所属等	職名
研究代表者	日比 紀文	慶應義塾大学医学部消化器内科	教授
研究分担者	渡辺 守	東京医科歯科大学消化器病態学	教授
	中島 淳	横浜市立大学消化器内科	教授
	山本 博徳	自治医科大学富士フィルム国際光学医療講座	教授
	松本 主之	九州大学大学院病態機能内科学	准教授
	金井 隆典	慶應義塾大学医学部消化器内科	准教授
	松井 敏幸	福岡大学筑紫病院消化器内科	教授
	平田 一郎	藤田保健衛生大学医学部消化管内科	教授
	三浦 総一郎	防衛医科大学校内科	教授
	清水 誠治	JR大阪鉄道病院消化器内科	部長
	田中 正則	弘前市立病院医療局	局長 臨床検査科科長
	福土 審	東北大学大学院医学系研究科行動医学	教授
	藤本 一眞	佐賀大学医学部内科	教授
	正木 忠彦	杏林大学医学部外科（消化器・一般）	教授
	杉原 健一	東京医科歯科大学大学院腫瘍外科	教授
	岩男 泰	慶應義塾大学病院予防医療センター	教授
	小林 清典	北里大学東病院消化器内科	診療准教授
	岡本 隆一	東京医科歯科大学消化管先端治療学	准教授
	松橋 信行	NTT東日本関東病院消化器内科	部長
	佐藤 俊朗	慶應義塾大学医学部消化器内科	講師
	武林 亨	慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学	教授
松岡 克善	慶應義塾大学医学部消化器内科	助教	
事務局	立花 佳美	慶應義塾大学医学部消化器内科 〒160-8582 東京都新宿区信濃町35 TEL 03-3353-1211 (内62320) FAX 03-3357-2778 e-mail yoshimitachi@z3.keio.jp	
経理事務 担当者	光永 明弘	慶應義塾大学信濃町研究支援センター 〒160-8582 東京都新宿区信濃町35 TEL 03-5363-3879 FAX 03-5363-3507 e-mail ras-shinanomachi-kourou@adst.keio.ac.jp	

研 究 報 告

総括研究報告

腸管希少難病に対する実態調査・診断基準作成・治療指針策定に向けて

研究代表者 日比 紀文 慶應義塾大学医学部消化器内科 教授

今回の研究班では、腸管希少難病として、腸管ベーチェット病/単純性潰瘍、非特異性多発性小腸潰瘍症、顕微鏡的大腸炎、Cronkhite-Canada 症候群、セリアック病、蛋白漏出性胃腸症・吸収不良症候群、静脈硬化性大腸炎、腸管気腫症、Henoch-Schönlein 紫斑病を取り上げ、各々の疾患について実態調査・診断基準作成・治療指針策定を行うことを目的としている。現在、各々の疾患でプロジェクトリーダーのもとで研究が開始されている。

A. 研究目的

現在原因不明の腸管障害としては、潰瘍性大腸炎、クローン病が代表的な疾患であり、両疾患ともに診断基準、治療指針が確立されている。しかし、その他の希少腸管難病は、診断基準・治療指針はもとより実態調査も進んでいないのが実情である。そこで、今回の研究班では、腸管希少難病として、腸管ベーチェット病/単純性潰瘍、非特異性多発性小腸潰瘍症、Cronkhite-Canada 症候群、セリアック病、蛋白漏出性胃腸症・吸収不良症候群、静脈硬化性大腸炎、腸管気腫症、顕微鏡的大腸炎、Henoch-Schönlein 紫斑病を取り上げ、実態調査・診断基準作成・治療指針策定を行うことを目的としている。

B. 研究方法

腸管希少難病として、腸管ベーチェット病/単純性潰瘍、非特異性多発性小腸潰瘍症、顕微鏡的大腸炎、Cronkhite-Canada 症候群、セリアック病、蛋白漏出性胃腸症・吸収不良症候群、静脈硬化性大腸炎、腸管気腫症、Henoch-Schönlein 紫斑病について、1) 実態調査、2) 診断基準作成、3) 治療指針策定を行う。

(倫理面への配慮)

実態調査については必要に応じて当該施設の倫理委員会の承認を得た上で実施する。

C. 研究結果

現在までに、腸管ベーチェット/単純性潰瘍につ

いては実態調査・コンセンサスステートメントとしての治療指針作成まで進んでいる。非特異性多発性小腸潰瘍症については診断基準案が作成された。顕微鏡的大腸炎についても実態調査は終了した。その他の疾患については、各プロジェクトリーダーのもとで、実態調査が開始された。

D. 考察

患者数が少ないゆえに、診断・治療において統一された基準が存在しない腸管希少難病に対して、今回の研究班では全国規模で症例を集積し、研究を進める体制が整った。今後、各々の疾患の実態を明らかとした上で、診断・治療法の確立を進めて行きたい。

E. 結論

実態の明らかでない腸管希少難病について実態調査・診断基準・治療指針を定めることで、腸管希少難病で苦しむ患者に対して適切な診断・治療が行えるようになれることが期待される。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし。

2. 学会発表

該当なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)

1. 特許取得
該当なし。
2. 実用新案登録
該当なし。
3. その他
該当なし。

分担研究報告

分担研究報告
目次

難治性腸管吸収障害Microscopic Colitisに関する調査研究
渡辺 守 東京医科歯科大学

小児の顕微鏡的大腸炎と原因不明の小腸潰瘍症の実態調査
中島 淳 横浜市立大学

非特異性多発性小腸潰瘍症の狭窄病変に対する内視鏡的拡張術の長期成績
山本 博徳 自治医科大学

非特異性多発性小腸潰瘍症の狭窄病変に対する内視鏡治療
山本 博徳 自治医科大学
※腸管希少難病群の疫学、病態、診断、治療の相同性と相違性から見た包括的研究
平成23年度研究報告書掲載の分担研究報告に内容不備があったため再掲

全エクソンシーケンスによる非特異性多発性小腸潰瘍症の原因遺伝子の同定
松本 主之 九州大学

腸管Behçet病・単純性潰瘍における食道病変の診断学的意義
松井 敏幸 福岡大学筑紫病院

Cronkhite-Canada症候群の本邦における現状調査－多施設へのアンケート調査の計画－
三浦 総一郎 防衛医科大学校

特発性腸間膜静脈硬化症についての全国調査に向けた予備的検討
清水 誠治 大阪鉄道病院

腸管ベーチェット病とクローン病の組織学的差異に関する研究
田中 正則 弘前市立病院

慢性偽性腸閉塞症の病態に関する研究
福土 審 東北大学

慢性偽性腸閉塞症の診断基準の世界への発信
正木 忠彦 杏林大学

本邦における慢性偽性腸閉塞症の外科調査指針作成
杉原 健一 東京医科歯科大学

腸管ベーチェット病と単純性潰瘍の消化管病変の比較
小林 清典 北里大学東病院

Microscopic Colitisにおける患者調査と難治化リスク因子に関する研究
岡本 隆一 東京医科歯科大学

慢性偽性腸閉塞症の新たな診断モダリティ:シネMRIの開発
松橋 信行 NTT東日本関東病院

当院における腸管ベーチェット/単純性潰瘍症の実態
松岡 克善 慶應義塾大学

難治性腸管吸収障害 Microscopic Colitis に関する調査研究

研究分担者 渡辺 守 東京医科歯科大学大学院消化器病態学分野 教授

本研究は難治性腸管吸収機能障害 Microscopic Colitis(以下 MC)に対し、1)わが国における全国規模の実態調査を行い、これを通じてわが国独自の疾患概念の確立を行うこと、2)同概念に立脚したわが国独自の診断・治療指針を策定すること、3)病態解明研究の遂行とこれを基盤とした新規治療法開発を行うこと、を目的とし平成 21 年度より開始した調査研究を継続・発展させるものである。本研究では MC に関する全国実態調査を実施し、従来希少とされていたにも拘らず総計 140 例に上る MC 症例を認知した。また、認知した症例の解析から、1) MC には難治・重症例が存在し、特に若年女性発症例に難治化のリスクがある可能性、2) 本邦 MC は小腸病変を伴う症例が存在し、欧米とは異なる独自の疾患カテゴリーである可能性、3) 前記の特徴を有しているにも拘らず、統一した疾患概念・診断基準が存在せず、他疾患との鑑別において難渋する例が少なからず存在すること、4) 従来の概念と異なり、小腸・大腸内視鏡にて認識可能な特定の粘膜変化が診断の契機となり得ること、5) MC には 13 種に上る薬剤が探索的に使用され、明確で統一した治療指針が存在しないこと、が明らかとされた。本邦における上記実態を踏まえ、本研究ではわが国初の MC 病理診断基準(案)及び治療指針(案)を策定し、既に啓蒙活動を開始している。病因究明を目指した基礎研究プロジェクトに於いては本疾患病態の主たる座である「腸管上皮細胞」の機能的解析に不可欠であった初代培養系を本邦独自かつ世界で唯一の手法として開発に成功し、更に同細胞の同所性移植モデルの確立にも世界で初めて成功するという画期的な成果を獲得している。本研究を更に推進する事により、今後わが国で急激な増加を辿ることが予想される MC 患者に対し、わが国独自の病態と患者背景に根ざした診断・治療体系の確立を実現するとともに、難治例に対して高い有効性が確保された新規治療法の確立へと発展し得るものと期待される。

共同研究者

福岡大学筑紫病院消化器科 松井敏幸
藤田保健衛生大学消化管内科 平田一郎
九州大学病態機能内科 松本主之
弘前市立病院臨床検査科 田中正則
大阪鉄道病院消化器内科 清水誠治
慶應義塾大学内視鏡センター 緒方晴彦
東京医科歯科大学消化器病態学 土屋輝一郎
東京医科歯科大学消化器病態学 岡本隆一

A. 研究目的

Microscopic colitis (以下 MC)は、1970 年代に慢性下痢を主徴とし、欧米で確立された疾患概念である。欧米では近年患者数の急激な増加が示されているものの、本疾患病因並びに発症を規定する要因は不明であり、従って病因に基づいた治療法

は現時点で存在しない。欧米に於いては、時に慢性・重篤な経過を取り、長期的に QOL が著しく損なわれる例が存在する事が知られていることから、重症度に応じた診断・治療の指針が相次いで示されている。

わが国に於いても生活様式が欧米化するに従い、罹患数の増加が高く危惧され、実際わが国における同疾患の報告が増加している。しかしながら同疾患の実態を全国規模で包括的に調査した資料は皆無であり、従って我が国の実態及び動向を捉えることは従来不可能であった。更にわが国に於ける同疾患の認知度は未だ著しく低く、明確な診断・治療指針が存在しない現状では、増加の一途を辿るであろう、わが国 MC 患者の重篤化・難治化を未然に防ぐことは困難と言わざるを得ない。

本研究班は上記の現状に対し、1)わが国におけ

るMCの実態を調査し、患者動向の把握と病態・疾患概念の確立を行うこと、2)わが国独自の病態・臨床像に基づく診断・治療指針を策定すること、3)当該分野に於ける画期的手法を用いた病因解明研究を推進し、病因に立脚した新規治療法を開発すること、を目的とした調査研究を実施している。本研究により明らかとされるわが国MCの動向・臨床像や病因・病態に関する新規知見、並びに本症患者診療の指針となる診断治療体系は、一般医師、コメディカル及び国民に対し広く発信し、伝達・普及を図ることにより国民的認知を高め、本症患者が難治・重症化することを可及的に予防し得る基盤整備を目指す。また、欧米と際立って異なる臨床像を呈するわが国MCの特徴を明確に提示する事により、最終的には本研究における成果を世界に向け発信することを目指している。

本研究の推進により、我が国におけるMCの現状を把握する事のみならず、継続的な実態・動向の把握を可能とする疫学統計資料の蓄積・整備が期待できる。これはわが国における本疾患の重要性を国民と共有し、本疾患に対する行政上の施策に対して国民の理解と合意を得るためには不可欠な基礎資料となる。また、診断・治療の標準化を進めることは、わが国における治療のエビデンスを構築する上で必須のプロセスである。さらにこれら臨床疫学的なアプローチと並行して実施される病因・病態解明研究は、現時点で治療法が全く確立していない難治・重篤例への対策として最も重要かつ必須のプロジェクトである。このように臨床疫学的なアプローチと病因・病態解明研究を通じたアプローチを両輪とする本研究により、今後わが国に於いて増加が見込まれる本症患者に対し、適切な診断・治療体系の確保に繋がるものと期待される。

B. 研究方法

1. 包括的疫学解析プロジェクト

(1)MCの患者分布及び新規症例の実態調査

MCの地域・性別・年齢層別の患者分布、及び診断症例の調査を行い、わが国におけるMC患者の年次動向を把握可能な患者登録システムの基盤整備を目指した。

(2)臨床調査個人票の作成と普及

前期(1)の運用に当たり、患者数のみならず臨床像や治療内容の動向を同時に把握するため、必要

な指標を選定し、これを簡潔に記載可能な臨床調査個人票を作成する。同調査票を順次更新し、将来的には重症度評価を反映させた患者登録システムの構築を目指した。

(3)重症・難治化リスク因子の抽出

(2)における臨床調査個人票の関連指標と年次調査における臨床像の変化・治療に対するアウトカムを比較検討することにより重症・難治化症例のリスク要因について解析を加え、重症化を予測するリスク因子の抽出を試みた。

2. 指針作成プロジェクト

(1)MC診断基準(案)の作成

疫学調査プロジェクトの結果を踏まえ、わが国の実態を反映させた初の診断基準(案)作成を行い、啓蒙・普及を図った。

(2)治療指針(案)の作成

欧米で先行して提示されているMC治療に関する指針に対し、わが国に於ける現行の治療体系、薬剤認可状況等を勘案した治療指針(案)の作成を行い、啓蒙・普及を図った。

3. 病因解明・治療法開発プロジェクト

(1)患者由来腸管上皮細胞のin vitro機能解析系構築

本症の主徴を担う腸管上皮の吸収・分泌機能の解析と疾患責任分子の同定には患者由来腸管上皮のin vitro解析系が必須である。しかしながら、従来は癌組織由来の細胞株においてin vitroの解析に資することのできる腸管上皮細胞系は存在せず、MC病因解明の極めて大きな障壁となっていた。本研究では本症に特有の腸上皮細胞機能異常を網羅的かつ経時的に解析する系を構築するため、これまで全く不可能であった腸管上皮細胞の初代培養系を構築し、患者検由来腸管上皮細胞のin vitro機能解析法の構築を行った。

(2)培養腸上皮移植モデルの構築

難治・重篤化したMC患者に対する画期的かつ根治的治療戦略として、病的腸管上皮に替えて培養した正常腸管上皮を移植する「細胞移植治療」が考えられる。上記戦略の基盤となる技術開発を行った。

4. 啓蒙・広報プロジェクト

(1)国民・患者・一般臨床医に対する啓蒙・広報

上記プロジェクトにおいて得られた成果を国民に向け広く公開・提示し、疾患概念・診断・治療指針(案)の啓蒙と普及を推進した。

(倫理面への配慮)

研究対象者に対しては、個人情報の秘密保持・人権保護に配慮し、血液や生検検体、手術検体などからの資料採取に際しては、研究目的の十分な説明を行う。また、被検者が研究協力を拒否しても不利益を受けないことを十分に説明し、インフォームドコンセントを得る。研究班を通じて行う臨床治験は、各施設の倫理委員会の認可を受け、目的、必要性、安全性、副作用、さらには拒否しても不利益を受けないことの説明を徹底させる。また、文書における同意を得た上で実施するものとするとともに、同意後の中止の受付を認めるものである。動物実験に関しては、各施設の動物実験ガイドラインに準拠して、動物実験委員会の承認を受けて実施する。

C. 研究結果

1. 包括的疫学解析プロジェクト

(1) MC の患者分布及び新規症例の実態調査

本研究期間内に実施した調査により、総計 140 例に上る診断例を認知した。認知した症例につき、臨床像についての解析を行った結果、以下の点が明らかとなった。

I) 重症・難治例の存在と患者 QOL の低下

対象症例を解析した結果、男女比はおおよそ 4:6 であり、主要罹患年代は 60 歳代が最も多いこと、患者の全国地域分布としては一定の傾向は認められなかった。

しかしながら、長期ステロイド剤投与・免疫調節剤投与・長期中心静脈栄養・大腸全摘術を要したとされる重症・難治例重症例は 40 歳代以下に多く存在し、難治・重症の経過を辿る症例のリスク因子として発症年齢が重要である可能性が示された。

II) 本邦独自の疾患カテゴリーである可能性

本調査の中で、欧米の概念では存在しない小腸病変を有する症例の存在が確認された。これは欧米から発信された従来の疾患定義を覆すもので、我が国独自の疾患像が存在する可能性を明確に示している。わが国 MC の臨床像の認識が欧米と異なる結果となった要因として、1) 本邦の遺伝的背景に基づく差異が小腸病変の主たる要因である可能性、及び 2) 本症の診断が小腸内視鏡及びカプセル内視鏡に精通した施設で実施され、小腸病変ならびに大腸粘膜の微細病変を拾い上げる機会が多か

った可能性、の両者が考えられる。

III) 統一した疾患概念・診断基準の欠如による診断難渋例の存在

調査対象施設のいずれに於いても、診断に於いては一定の基準は存在せず、確定診断に 1 年以上要する症例の存在が確認された。診断に際して病理学的所見をスタンダードとする施設が主であるものの、その材料となる内視鏡生検の採取方法については標準化されておらず、診断指針を確立する上で明確にすべき点が明確となった。

IV) 内視鏡にて認識可能な粘膜変化の存在

診断に際し、特徴的な内視鏡所見(周辺に粘膜変化を伴わない縦走潰瘍(裂創)、表層の血管透見不良、微細血管の増生、顆粒状変化、Cat scratch sign など)が契機となっている症例も多く経験されており、これらも診断・治療体系の中で一定の位置付けが必要と考えられた。

V) エビデンスに基づく治療体系確立の不在

本調査に於いて、本邦で MC に対して探索的に投与されている薬剤は延べ 13 種に上るものの、いずれも寛解・維持に対するエビデンスは存在しない。また、治療法や難渋例に対するアルゴリズムは施設により大きく異なり、主として経験的治療が個々の判断で行われている実態が示されている。

(2) 臨床調査個人票の作成と普及

特に重症・難治例の病態把握を目的とした調査項目・指標を選定し、臨床調査個人票(案)を作成した。同調査票を用い、限定した施設を対象に、重症・難治例の経験に関する調査を実施し、後述の(3)の解析が可能な回答が得られることを確認した。

(3) 重症・難治化予測因子の抽出

上記(2)における臨床調査個人票を解析した結果、長期的な中心静脈栄養管理・外科手術といった治療を要した症例は発症年齢が 20-30 代の女性にみられることが明らかとなり、性別・発症年齢が難治化のリスク因子である可能性が示された。

2. 指針作成プロジェクト

(1) 診断基準(案)の作成

上記の調査結果に基づき、現時点では本邦症例に特異な小腸病変や内視鏡所見を念頭に起きつつ、以下の組織所見を診断基準とする案が提示された(表 1)。病理診断に資する生検組織の採取に関しても標準化を促す為、診断に際しては原則として

「大腸各部位からの Step Biopsy」を行う事、を具体的に提言・記載した。

	Collagenous colitis	Lymphocytic colitis
表層上皮直下のコラーゲン層 (SECB) の肥厚	あり (SECB \geq 10 μ m)	なし (SECB $<$ 7 μ m)
上皮内リンパ球 (IEL) の増加	大多数に見られるが、診断に必須ではない	IEL \geq 20 / 表層上皮細胞 100 個
粘膜固有層のリンパ球・形質細胞浸潤	軽度～中等度 (まれに高度)	
表層上皮の傷害 (平坦化・剥離など)	大多数に見られるが、診断に必須ではない	
陰窩の配列異常	なし～軽微	

注意 1: 大腸全域の各部位から生検する。
注意 2: SECB の肥厚と陰窩の配列異常はオリエンテーション不良の標本では判定しない。

表 1. MC の組織学的診断基準(案)

(2) 治療指針(案)の作成

前記調査結果並びに現行のわが国での薬剤認可状況・使用経験を勘案し、治療指針(案)を策した(図)。

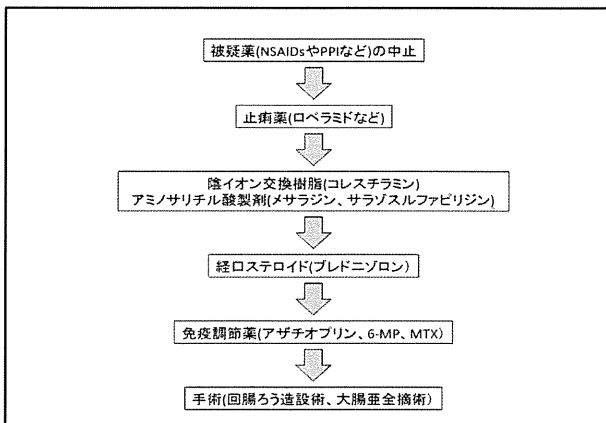


図. MC の治療指針(案)

3. 病因解明・治療法開発プロジェクト

(1) 患者由来腸管上皮細胞の in vitro 機能解析系構築

3年に及ぶ条件検討の結果、マウス及びヒト腸管上皮の長期初代培養を可能とする世界初の技術の確立に成功した。本培養法はわずか1個の生検検体からほぼ無限かつ永続的に継続可能であるだけでなく、一定期間の保存の後、再開刷る事も可能である。さらに採取した腸管組織に由来する特異的な吸収・分泌機能を保持していることを確認しており、MCにおける腸管上皮機能異常の解明に画期的にブレイクスルーとなった。既に本技術を応用した疾患解析が進行中である。

(2) 培養腸上皮移植モデルの構築

上記(1)により確立された腸管上皮の体外培養・増幅法により調製された培養上皮細胞を用い、マウス腸管の損傷粘膜に生着させ、宿主腸管上皮の一部として永続的に機能させる手法の開発に成功した。この手法は潰瘍を呈する腸管疾患のみならず、MCを始めとする腸管上皮に内在する不可逆的な機能異常を是正する究極の治療に繋がる技術として内外より高い注目を集めている。

4. 啓蒙・広報プロジェクト

(1) 国民に対する啓蒙・広報

本研究による成果である患者調査の結果・診断指針(案)・治療指針(案)は一般医家に向けた特集記事として専門誌に掲載され、既に一般医家に向けた啓蒙が実施されている。また、本疾患を対象としたラジオ番組等への出演等を通じ国民に向けての広報・啓蒙活動を行った。

D. 考察

本研究を実施した結果、多くのMC症例が認知されたのみならず、1)疾患概念・診断・治療における指針の不在、2)欧米の既存概念と異なる本邦独自の臨床像が明らかとなった。上記問題に対し、今後も1)動態患者把握の為の患者登録システムの整備、2)重症度判定基準の策定、並びに重症化リスク因子の同定、2)本邦の診療実態を反映した診断・治療指針(案)の策定と改訂、が必要であると言える。更に、病態解明研究に於いては、世界初の培養系の確立という画期的・独創的成果を獲得しており、さらに「移植治療」への技術基盤整備も実現したことから、本研究は当初計画を十分に達成し得たものと考えられる。

本研究による成果はMCが我が国独自の臨床像を呈する可能性を提示した。同様の臨床像の相違は東アジア諸国、特にMCが増加しつつあるとされる韓国・中国に於いても共通している可能性があり、これら諸国と連携して研究を継続・推進して行く必要が考えられる。

本研究による成果は、本邦におけるMCの診断・治療体系の構築に必須の資料を提供したものであり、更に世界初の腸管上皮細胞培養技術・移植技術を用いた病因解明へのアプローチは他の追随を許さない、国際的にも独創性が高く、高い学術的意義を有すると確信している。

本研究の成果を基盤としたMCの診断・治療体系の更なる整備に際し、以下の4プロジェクトを掲げ、更なる拡充を目指すことが必要である。

1) MC 全国実態調査の継続

本研究に於いて実施した全国調査を継続的に実施する事により、患者の動態把握を行うとともに、病因・病態・治療リソースの変遷に応じ、診断・治療指針(案)を逐次改訂していく作業が必要である。また、難治・重症例に対する個別調査を実施し、重症度判定基準の策定とリスク因子の同定が期待される。

2) 我が国独自の疾患概念の確立

本邦に於ける小腸病変の存在を臨床病理学的に明確に示し、欧米の疾患概念との共通性・独自性を明らかにする必要がある。これにより疾患概念を再定義し、我が国独自のMC疾患概念の確立へと発展させる事ができる。

3) 診断・治療指針(案)の運用・改訂

本研究で策定した診断・治療指針を啓蒙・普及させ、積極的な運用を促すと共に、実態に即した改訂を順次行うこと、適切な診断・治療指針の速やかな普及を遂行可能とする拠点施設を中心としたネットワークの構築、が今後の課題である。

4) 病因究明研究の継続と新規治療法開発

本研究により開発に成功した腸上皮培養系を活用することにより、微小患者検体から上皮機能異常を司る分子標的の同定が期待できる。また培養細胞を用いた「移植治療」の開発は、安定した移植細胞の供給法、移植効率の改善、といった周辺技術の開発が今後の課題である。

E. 結論

本研究により、本邦MCの実態が初めて明らかにされた。さらに本邦で初めてMCにおける診断・治療指針(案)を策定した。我が国独自の疾患像を呈するMCは、今後も継続的な調査研究活動、並びに病因究明を目指した基礎研究を強力に推進することが必須であり、これにより今後わが国で急増が見込まれるMC患者に対し、難治・重症化を可及的に回避し、かつ幅広く有効な治療を選択可能な体制が構築可能となる事が期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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.* (Epub ahead of print), 2013.
- 2) 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.
- 3) 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
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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

- 7) 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
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) 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.* (Epub ahead of print) 2012
- 11) 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
- 12) 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. (Epub ahead of print) *Inflamm Bowel Dis.* 2012
- 13) 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
- 14) 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
- 15) 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
- 16) 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
- 17) Watanabe M, Hanai H, Nishino H, Yokoyama T, Terada T, Suzuki Y: Comparison of QD and TID oral mesalazine for maintenance of remission in quiescent ulcerative colitis: a double-blind, double-dummy, randomized multicenter study (in press) *Inflammatory Bowel Dis.* 2012
- 18) 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.
- 19) 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
- 20) 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
- 21) 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.
- 22) 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
2. 学会発表
- 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) Watanabe M: Adult Stem Cell Therapy for Gastrointestinal Diseases. International Ulcer Week 2012. Tokyo, 2012年7月12日
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 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
- 8) Watanabe M: Stem Cells. DDW. San Diego, 2012年5月22日
- 9) 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
- 10) 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
- 11) 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
- 12) 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
- 13) 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
 - 14) 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
 - 15) 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
 - 16) 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
 - 17) 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
 - 18) 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
 - 19) 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
 - 20) 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
 - 21) 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
 - 22) 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
 - 23) 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ー (MREC)の有用性 JDDW2012 神戸, 2012年10月12日
 - 24) 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、機能性消化管障害、NAFLD/NASH) 中間報告 JDDW2012 神戸, 2012年10月12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
 - 26) 渡辺 守: Go beyond usual standard care in Crohn's disease management JDDW2012 神戸, 2012年10月11日
 - 27) 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
 - 28) 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
 - 29) 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
 - 30) 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
 - 31) 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
 - 32) 渡辺 守: 大腸上皮幹細胞 一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
 - 33) 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

- 34) 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
- 35) 加納嘉人、土屋輝一郎、渡辺 守：新たな分化度スクリーニ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
- 36) 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
- 37) 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
- 38) 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
- 39) 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 α 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
- 40) 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
- 41) 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
- 42) 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
- 43) 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
- 44) 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
- 45) 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

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)

1. 特許取得

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」特願2011-236469

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし