

科ならびに関連 10 施設で CAP を施行した潰瘍性大腸炎 33 例を対象とし、下記の検討を行った。

1. 潰瘍性大腸炎とコントロールとして用いたクローン病、健常者の血漿ケモカインをケモカインチップで測定した。
2. 上記 3 群間で有意差のあったケモカイン濃度を、ELISA 法により測定し、寛解導入の可否による治療前濃度の比較、治療前後の濃度比較、治療前の濃度と疾患活動性の相関を検討した。なお、CAP 後に CAI が 3 以下となった群を寛解群 (n=23)、4 以上であった群を非寛解群 (n=10) とした。

本研究は鹿児島大学ならびに各関連施設の倫理委員会にて承諾を得て開始された。研究への参加に関しては、自由意思による同意を対象者本人より取得した。各協力施設で採取した血液検体および付帯情報は守秘されている。

C. 研究結果

1. ケモカインチップ (Q-plex Human Chemokine, Quansys Bioscience 社) を用いて、9 種類のケモカイン濃度を網羅的に測定した。CXCL1, CCL5 と CCL11 がコントロール群に比し、有意に潰瘍性大腸炎群で上昇していた。
2. 治療前の平均血漿 CCL5 濃度 (±SD) は寛解群/非寛解群で、それぞれ $20.7 \pm 13.6 / 13.1 \pm 6.7$ ng/ml であり、寛解群で有意に高かった ($p=0.038$)。また、治療後の血漿 CCL5 濃度は寛解群 / 非寛解群で、それぞれ $12.8 \pm 5.9 / 10.9 \pm 4.9$ ng/ml であり、寛解群において治療前と比較し

有意に低下していた ($p=0.001$)。治療前の血漿 CCL5 濃度と CAI やステロイド使用量には相関を認めなかった。

CXCL1 や CCL11 は潰瘍性大腸炎、クローン病、健常者群で有意差は無かった。

D. 考 察

CAP 療法は副作用がステロイドや免疫調整薬に比して少なく、炎症性腸疾患に対する安全な治療法として認識されている。この治療法は顆粒球や単球などを吸着・除去することで炎症性腸疾患の病勢を抑えると言われているが、その機序には不明な点が多い。また、一般的に治療効果発現が緩徐であるため、治療期間が長期に及ぶ可能性があり、病勢の判断を誤ると他の治療法へのスイッチや手術のタイミングを逃がしてしまう可能性がある。そのため CAP の作用機序の解明や CAP 療法の効果判定バイオマーカーの開発は急務である。今回の研究でケモカインのひとつである CCL5 が、CAP の治療効果予測マーカーの可能性が示された。CCL5 は T 細胞や単球の遊走を誘導し、炎症を促進するため、CAP が CCL5 依存性の遊走能を低下させることにより炎症を制御している可能性が示された。

E. 結 論

炎症性腸疾患（特に潰瘍性大腸炎）における血球成分除去療法前後のケモカインプロファイリングを行い、治療効果判定バイオマーカーとなりうるケモカインを示した。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

小野陽平、上村修司、田中啓仁、牧野智礼、小田耕平、沼田政嗣、船川慶太、藤田浩、宇都浩文、井戸章雄、坪内博仁。一般演題「RANTESは潰瘍性大腸炎に対する血球成分除去療法の効果予測マーカーである」第50回日本消化器免疫学会 2013年8月(東京)

H. 知的財産権の出願・登録状況(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

潰瘍性大腸炎バイオマーカーhuman neutrophil peptide の腸管への作用

分担研究者 坪内博仁 鹿児島市立病院 病院長

研究要旨：活動期の潰瘍性大腸炎患者では、主に好中球のアズール顆粒から分泌される human neutrophil peptide (HNP) が上昇していることが明らかとなった。本研究では HNP の腸管に対する作用について検討した。マウス実験腸炎モデルにおいて、低濃度 HNP が腸炎を抑制するのに対し、高濃度 HNP は腸管炎症を増悪させた。低濃度 HNP は腸管上皮細胞の増殖を促進し、腸管マクロファージからの IL-1 β 産生を抑制した。これに対し、高濃度 HNP は腸管上皮細胞の増殖を抑制し、上皮細胞の IL-8、ICAM-1 の発現を誘導した。また、高濃度 HNP は腸管マクロファージからの IL-10 産生を抑制した。HNP は低濃度（生理的濃度）では腸管の恒常性維持に貢献するが、高濃度（病的濃度）になると腸管炎症の増悪・持続に関与すると考えられた。

共同研究者

寄山敏男 出水総合医療センター 副院長
橋元慎一 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科
消化器疾患・生活習慣病学
指宿和成 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科
消化器疾患・生活習慣病学
岩下祐司 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科
消化器疾患・生活習慣病学
沼田政嗣 鹿児島大学医学部・歯学部附属病院
光学医療診療部 講師
藤田 浩 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科
消化器疾患・生活習慣病学 助教
宇都浩文 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科
消化器疾患・生活習慣病学 講師
井戸章雄 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科
消化器疾患・生活習慣病学 教授

A. 研究目的

炎症性腸疾患の患者血液を用いたプロテオーム解析により、ヒト好中球ペプチド (human neutrophil peptide : HNP) が活動期の潰瘍性大腸炎患者で上昇していることが明らかとなった。HNP が潰瘍性大腸炎の病態形成に関与している可

能性が考えられている。また、HNP は潰瘍性大腸炎の疾患活動性マーカーや治療効果予測マーカーの候補としての有用性が期待されている。

本研究では、健常人に存在する生理的濃度の HNP の作用、および潰瘍性大腸炎患者で認められる高濃度 HNP の腸管炎症に与える影響を明らかにし、腸管における HNP の作用機序を解明するため、実験動物モデル、腸管上皮細胞、腸管マクロファージを用いて検討した。また、活性化好中球が除去される血球成分除去療法において HNP が治療効果予測マーカーとなりうるか、治療前後の患者血液で検討した。

B. 研究方法

1) HNP の実験動物モデルに与える影響

a. HNP トランスジェニックマウスの解析

HNP-1 のトランスジェニックマウス (HNP-Tg) を作成し、血中・組織中の HNP-1 を測定した。また、各臓器の病理組織解析を行った。

b. HNP のマウス DSS 腸炎に与える影響

HNP-Tg マウスで Dextran sodium sulfate (DSS) 腸炎を作成し、野生型マウスの DSS 腸炎との比較を行った。また、野生型マウスへの DSS 自由飲水期間中に HNP-1 を腹腔内投与した DSS 腸炎を作成

し、PBS を腹腔内投与したコントロール群と比較した。DSS 腸炎は DAI スコアと大腸の組織学的スコアで評価し、腸組織におけるサイトカインの発現量を real-time RT-PCR で測定した。

2) HNP の腸管上皮細胞、腸管マクロファージへの作用

ヒト大腸癌細胞株 (HT-29)、および野生型マウスより単離した腸管マクロファージの培地に HNP を添加し、細胞増殖およびサイトカイン・接着因子の発現を解析した。腸管マクロファージの刺激には E. coli 死菌を用いた。

3) 血球成分除去療法による血中 HNP 濃度変化

潰瘍性大腸炎患者に対する血球成分除去療法の初回治療前後、及び最終治療前に採血を行い、HNP の血中濃度を ELISA 法により測定した。HNP 濃度と、疾患活動性(CAI score)との関連を解析した。

(倫理面への配慮)

a. 個人の権利の擁護:1) 研究内容について十分な説明を行い、研究への参加は任意であること、研究に参加しない場合でも、従来通り診療を受けることができることを示す。2) 参加者のデータは、厳重な秘密保持のもとに管理され、本研究のデータが参加者に不利益を及ぼすことはないと考えられる。

b. 個人情報の管理:1) ID 番号、氏名、住所、電話番号などの個人を特定できる情報を除いたものを作製し、新たな番号を付与し、本研究にはこの番号のみを用い、個人が特定できる名前などを用いない。2) 対象者由来の血液サンプルは個人が同定できる情報を消去して、番号を付与する。

c. 対象者に理解を求め同意を得る方法:担当医より、研究内容について説明を行ない、書面による同意を得る。

d. 研究等によって生じる個人への不利益:静脈穿刺による侵襲性はほとんどなく、被験者に不当な危険が生じることはほとんどない。個人のプライバシーに関わる点については上記のように十分な配慮を行い、対象者の不利益が生じないようにする。

C. 研究結果

1) HNP の実験動物モデルに与える影響

a. HNP-Tg マウスの解析

野生型マウスでは血中・組織中の HNP は検出されなかった。HNP-Tg マウスの血中 HNP 濃度は、健康人の血中濃度と同程度であった。各臓器の病理組織解析では野生型マウスとの差は認めず、炎症の自然発症は見られなかった。

b. HNP のマウス DSS 腸炎に与える影響

HNP-Tg マウスで DSS 腸炎を作成すると、HNP の存在しない野生型マウスで作成した DSS 腸炎と比べ、有意に DAI スコア、病理スコアが低値であった。また、腸組織中のサイトカイン発現も HNP-Tg マウスでは IL-1 β 、MCP-1、IL-6、TNF- α が有意に低値となった。

野生型マウスで DSS 腸炎を作成し、HNP を 2 種類の濃度で連日腹腔内投与を行った。血中濃度が健康人の血中 HNP 濃度と同程度になる用量を投与した低濃度 HNP 群では、HNP-Tg マウスと同様、DAI スコア、病理スコアがコントロール群に比べ低下していた。また、腸組織の IL-1 β 、TNF- α 発現も有意に抑制されていた。これに対し、活動期潰瘍性大腸炎患者の血中 HNP 濃度と同程度になる高用量の HNP を投与した高濃度 HNP 群では DSS 腸炎の増悪が認められ、腸管からの TNF- α 、IFN- γ 分泌が有意に高値となった。

2) HNP の腸管上皮細胞、腸管マクロファージへの作用

腸管上皮細胞の培地に HNP を添加すると、低濃度 HNP は細胞増殖を促進させたが、高濃度 HNP では細胞増殖が抑制された。腸管上皮細胞からの IL-8 分泌は、低濃度 HNP では変化しないが、高濃度 HNP で有意に増加した。高濃度 HNP による IL-8 発現亢進は ERK 阻害剤により抑制されたが、p38 阻害剤は抑制しなかった。細胞外ヌクレオチドの受容体である P2 受容体の阻害剤も IL-8 産生を著明に抑制し、HNP が P2 受容体、ERK を介して IL-8 の産生を刺激していると考えられた。また、ICAM-1 の発現も同様に、低濃度 HNP では変化がな

いものの、高濃度 HNP で著明に亢進した。

腸管マクロファージを *E. coli* 死菌で刺激すると、IL-1 β 、IL-10 の有意な上昇が認められた。HNP の培地への添加は IL-1 β 発現を濃度依存的に抑制した。IL-10 の発現は低濃度 HNP で変化しなかったが、高濃度 HNP の添加により有意に減少した。

3) 血球成分除去療法による血中 HNP 濃度変化

顆粒球吸着除去療法 (GMA) を行った潰瘍性大腸炎患者 16 例で血中 HNP 濃度を測定した。全例ステロイドが投与されており、ステロイドが投与されていない潰瘍性大腸炎患者に比べ、GMA 治療前の血中 HNP 値は低値を示し、健常群との差は認められなかった。しかし、初回治療直後に血中 HNP が高く上昇する症例で、有意差はないものの治療終了時の CAI score が高い傾向が認められた。

D. 考 察

健常人血中に認められる生理的濃度の HNP は、腸管上皮細胞の増殖を促進し、腸管マクロファージの IL-1 β 産生を抑制した。また、マウス DSS 腸炎を軽減させた。このことから、生理的濃度の HNP は腸管の恒常性維持に貢献しているものと考えられた。これに対して、活動期潰瘍性大腸炎患者で認められる高濃度の HNP は、腸管上皮細胞の増殖を抑制し、好中球の遊走を促す IL-8、ICAM-1 の発現を誘導した。さらに、腸管マクロファージからの抗炎症性サイトカイン IL-10 産生を抑制した。また、高用量 HNP の腹腔内投与によりマウス DSS 腸炎の増悪が認められた。以上より、高濃度の HNP は腸管炎症の増悪および持続に関与していると考えられた。腸管上皮細胞において HNP は P2 受容体、ERK を介して IL-8 の産生を亢進させており、これらの分子が潰瘍性大腸炎の治療対象になりうる可能性が示唆された。

また、GMA 初回治療後の血中 HNP 値が治療効果と関連している可能性があり、今後、より多くの症例を蓄積し解析していく予定である。

E. 結 論

HNP は生理的濃度と病的濃度で腸管に対する作用が異なっていることが示された。潰瘍性大腸炎腸管では高濃度の HNP が大腸上皮細胞からの IL-8、ICAM-1 発現を亢進させ、炎症を持続させている可能性が示唆された。HNP 関連分子は潰瘍性大腸炎の治療対象になりうると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Iwashita Y, Sakiyama T, Musch MW, Ropoleski MJ, Tsubouchi H, Chang EB. Polyamines mediate glutamine-dependent induction of the intestinal epithelial heat shock response. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 301, G181-187, 2011
- 2) Hashimoto S, Uto H, Kanmura S, Sakiyama T, Oku M, Iwashita Y, Ibusuki R, Sasaki F, Ibusuki K, Takami Y, Moriuchi A, Oketani M, Ido A, Tsubouchi H. Human neutrophil peptide-1 aggravates dextran sulfate sodium-induced colitis. *Inflamm Bowel Dis* 18, 667-675, 2011
- 3) Kanmura S, Uto H, Sato Y, Kumagai K, Sasaki F, Moriuchi A, Oketani M, Ido A, Nagata K, Hayashi K, Stuver SO, Tsubouchi H. The complement component C3a fragment is a potential biomarker for hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 45, 459-467, 2010
- 4) Takami Y, Uto H, Tamai T, Sato Y, Ishida Y, Morinaga H, Sakakibara Y, Moriuchi A, Oketani M, Ido A, Nakajima T, Okanoue T, Tsubouchi H. Identification of a novel biomarker for oxidative stress induced by hydrogen peroxide in primary human hepatocytes using the 2-nitrobenzene sulfenyl chloride isotope labeling method. *Hepatol Res* 40, 438-445, 2010

5) Uto H, Kanmura S, Takami Y, Tsubouchi H. Clinical proteomics for liver disease: a promising approach for discovery of novel biomarkers. *Proteome Sci* 8, 70, 2010

2. 学会発表

1) Ibusuki K, Sakiyama T, Iwashita Y, Hashimoto S, Kanmura S, Tsubouchi H. Human neutrophil peptides induce IL-8 and ICAM-1 in intestinal epithelial cells. *Digestive Disease Week 2011 Chicago (USA)* 2011/5/10

2) Hashimoto S, Uto H, Kanmura S, Sakiyama T, Sasaki F, Ibusuki K, Iwashita Y, Moriuchi A, Fujita H, Setoyama H, Oketani M, Ido A, Tsubouchi H. Human neutrophil peptides exacerbate experimental colitis through a T cell-independent mechanism. *Digestive Disease Week 2011 Chicago (USA)* 2011/5/8

3) Hashimoto S, Uto H, Kanmura S, Sakiyama T, Sasaki F, Ibusuki K, Iwashita Y, Moriuchi A, Fujita H, Setoyama H, Oketani M, Ido A, Tsubouchi H. Human neutrophil peptide-1 aggravates dextran sulfate sodium-induced colitis. *The 5th Korea-Japan Inflammatory Bowel Disease Symposium Seoul (Korea)* 2010/10/2

4) 橋元慎一、宇都浩文、坪内博仁. Human Neutrophil Peptide-1 は T リンパ球非依存的に DSS 腸炎を悪化させる. 第 19 回日本消化器関連学会週間 JDDW2011 福岡 2011/10/21

5) 橋元慎一、宇都浩文、寄山敏男、上村修司、岩下祐司、指宿和成、佐々木文郷、屋万栄、田ノ上史郎、那須雄一郎、藤田浩、桶谷真、井戸章雄、坪内博仁. Human Neutrophil Peptide-1 は SCID マウスにおける DSS 大腸炎を増悪する. 第 48 回日本消化器免疫学会総会 金沢 2011/7/21

6) 指宿和成、寄山敏男、上村修司、前田拓郎、有馬志穂、岩下祐司、隈元亮、佐々木文郷、山路尚久、瀬戸山仁、船川慶太、井戸章雄、坪内博仁. Human neutrophil peptide は腸管上皮細胞 IL-8、ICAM-1 の発現を亢進させる. 第 52 回日本消化器病学会大会 横浜 2010/10/13

H. 知的財産権の出願・登録状況 (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

大腸上皮および単球細胞における amphiregulin-regulating protein (ARP) 36 による
TNF α 放出制御機構

研究協力者 城 卓志 名古屋市立大学大学院医学研究科消化器代謝内科学 教授

研究要旨：炎症性腸疾患治療において TNF α 抗体療法は、有効であるが十分ではない。TNF α は、膜結合型 メタロプロテアーゼ (ADAM17) により細胞膜から切断・放出される。詳細なメカニズムは不明である。今回、TNF α 放出のメカニズムを明らかにし、新規治療ターゲットを探索した。ADAM17 結合蛋白を網羅的に質量分析し ADAM17 結合膜蛋白 ARP 36 同定した。大腸上皮および単球細胞株での TNF α 放出は、ARP36 siRNA により抑制されたことより ARP36 は TNF α 放出を制御していることが明らかになった。ARP36 は、炎症性腸疾患の新規治療ターゲットとなりうると考えられる。

A. 研究目的

Tumor necrotic factor (TNF) α は炎症性腸疾患の進展・増悪に重要な役割を果たしている重要な炎症性サイトカインであり、その制御が炎症性腸疾患治療の中心となっている。抗 TNF α 療法は、抗 TNF α 抗体での TNF α 作用抑制が中心である。有効性は確立されているが、無効例や効果減弱による2次無効症例が問題となっている。

細胞膜上の膜結合型 TNF α は、ADAM17 により可溶性 TNF α に切断・遊離 (shedding) される。ADAM17 の標的蛋白は2型膜タンパク (細胞質内にN末端が存在する) TNF- α のほか、1型膜タンパク (細胞質内にC末端が存在する) の Amphiregulin、HB-EGF など多様である。

ADAM17 がもつ標的膜蛋白切断の多様性を解明するために、ADAM17 に関連する介在タンパクが存在するのではないかと仮説をたてた。ADAM17 と相互作用するタンパクを網羅的に同定することで、TNF α shedding のメカニズムを明らかにし、新規治療ターゲットを探索した。

B. 研究方法

大腸上皮細胞株 (HCT116) および単球細胞株 (U937) を使用した。ADAM17 による TNF α shedding

に関連する介在タンパクを同定するため、抗 Amphiregulin 抗体で共免疫沈降後 electrophoresis にて分離し、候補蛋白を MALDI/TOFMS にて網羅的に同定した。TNF α shedding 測定系を確立するため、IL-1 β (20ng/mL)、フォルボールエステル (TPA) (100nM)、Lipopolysaccharide (LPS) (100ng/mL) で刺激し、培養液中の TNF α レベルを経時的に ELISA 測定した。ADAM17 抑制のため、ADAM 阻害剤 (KB-R7785) (10 μ mol/L) の使用、siRNA により ADAM17 蛋白を欠失させた。さらに、MALDI/TOFMS にて同定された ADAM17 関連候補蛋白を siRNA で欠失させたあと、TNF α shedding を ELISA 法で解析した。
(倫理面への配慮)

該当しない。

C. 研究結果

MALDI/TOFMS 解析にて、10 種類のタンパクが同定された。大腸上皮細胞、単球細胞で多く発現がみられる amphiregulin-regulating protein (ARP) 36 に着目した。大腸上皮細胞株を IL-1 β 刺激すると、培養液中の TNF α 濃度が経時的に増加したが TPA、LPS では、増加はみられなかった。一方、単球細胞株を TPA 刺激すると、培養液中の TNF α 濃度が増加し、IL-1 β 、TPA による刺激では、

増加はみられなかった。さらに、KB-R7785、siRNAにより ADAM17 を欠失すると、大腸上皮細胞、単球細胞での IL-1 β 、TPA 刺激時 TNF α shedding による濃度上昇が、有意に抑制された。さらに、siRNA により ARP36 を欠失しても、同様に IL-1 β 、TPA 刺激時 TNF α shedding による濃度上昇が、有意に抑制された。

D. 考察

大腸細胞株では IL-1 β 、単球細胞株では TPA による刺激で TNF α shedding が起こることが確認された。さらに、ADAM17 阻害剤、ADAM17 欠失の結果から TNF α の shedding は、ADAM17 より惹起されることも分かった。これらは、これまでの報告と一致するものだった。

質量分析から得られた ARP36 を欠失させても IL-1 β 、および TPA 刺激で惹起された TNF α shedding は抑制されることから、単球細胞、大腸上皮細胞において、ARP36 は、ADAM17 により誘導される TNF α shedding に重要な役割を果たしていると考えられる。さらに、ARP36 は、1 型膜タンパクの Amphiregulin や HB-EGF の shedding を抑制せず、ARP36 は、ADAM17 による 2 種類の構造の違った 1 型および 2 型膜タンパクの切断を制御する重要な分子と考えられた。ARP36 の機能を特異的に抑制することができれば、2 型膜タンパクである TNF α の shedding のみを制御することが可能となる。

E. 結論

ARP36 は、TNF α shedding を制御する炎症性腸疾患新規治療ターゲットになりうると思われた。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Annexin A2 regulates a disintegrin and metalloproteinase 17-mediated ectodomain shedding of pro-tumor necrosis factor- α in monocytes and colon epithelial cells.

- Tsukamoto H, Tanida S, Ozeki K, Ebi M, Mizoshita T, Shimura T, Mori Y, Kataoka H, Kamiya T, Fukuda S, Higashiyama S, Joh T., *Inflamm Bowel Dis.*, 19:1365-73, 2013.
2. Colon Mucosa Exhibits Loss of Ectopic MUC5AC Expression in Patients with Ulcerative Colitis Treated with Oral Tacrolimus. Mizoshita T, Tanida S, Tsukamoto H, Ozeki K, Katano T, Ebi M, Mori Y, Kataoka H, Kamiya T, Joh T. *ISRN Gastroenterol.*, 2013:304894, 2013.
3. Maintenance of the remission stage of Crohn's disease with adalimumab therapy during pregnancy. Mizoshita T, Tanida S, Tsukamoto H, Ozeki K, Katano T, Ebi M, Mori Y, Kataoka H, Kamiya T, Joh T. *Intern Med.*, 52:1049-53, 2013.
4. Telmisartan inhibits cell proliferation by blocking nuclear translocation of ProHB-EGF C-terminal fragment in colon cancer cells. Ozeki K, Tanida S, Morimoto C, Inoue Y, Mizoshita T, Tsukamoto H, Shimura T, Kataoka H, Kamiya T, Nishiwaki E, Ishiguro H, Higashiyama S, Joh T. *PLoS One.* 8:e56770, 2013.
5. Infliximab salvage therapy for patients with ulcerative colitis who failed to respond to tacrolimus. Tsukamoto H, Tanida S, Mizoshita T, Ozeki K, Ebi M, Shimura T, Mori Y, Kataoka H, Kamiya T, Joh T. *Eur J Gastroenterol Hepatol.*, 25:714-8, 2013.
6. Tanida S, Mizoshita T, Mizushima T, Shimura T, Kamiya T, Kataoka H, Joh T. Involvement of cell proliferation induced by dual intracellular signaling of HB-EGF in the development of colitis-associated cancer during ulcerative colitis. *Ulcers* volume 2011 6 pages, 2011
7. Tanida S, Mizoshita T, Mizushima T, Sasaki M, Shimura T, Kamiya T, Kataoka H, Joh T.

- Involvement of oxidative stress and mucosal addressin cell adhesion molecule-1 (MAdCAM-1) in inflammatory bowel disease. J Clin Biochem Nutr. Mar;48(2):112-6, 2011
8. Mizushima T, Tanida S, Mizoshita T, Hirata Y, Murakami K, Shimura T, Kataoka H, Kamiya T, Joh T.A Complicated Case of Tacrolimus-Induced Rapid Remission after Cesarean Section in the Early Third Trimester for Refractory Severe Ulcerative Colitis Flaring in the Initial Period of Gestation. Case Rep Gastroenterol. 5, 144-151, 2011
- G. 研究発表
1. 論文発表
 2. 学会発表
1. Hironobu Tsukamoto, Satoshi Tanida, Keiji Ozeki, Tsutomu Mizoshita, Takashi Joh, Efficacy and safety of infliximab salvage therapy for patients with ulcerative colitis who failed to tacrolimus, United European Gastroenterology Week (UEGW) 2013, Berlin (The Internationales Congress Centrum Berlin (ICC Berlin)), 2013. 10. 15
 2. 溝下 勤、谷田論史、尾関啓司、塚本宏延、片野敬仁、林 則之、田中 守、濱野真吾、西脇裕高、海老 正秀、森 義徳、久保田英嗣、片岡洋望、城 卓志、ムチンコア蛋白 MUC5AC は潰瘍性大腸炎の疾患活動性マーカーとして有用である -Tacrolimus を導入した中等症・重症例での検討-、第 55 回 日本消化器病学会大会 (第 21 回 日本消化器関連学会週間)、東京 (品川プリンスホテル)、2013. 10. 10
 3. 尾関啓司、谷田論史、溝下 勤、塚本宏延、城 卓志、クローン病に対する intensive GMA と adalimumab 併用治療における寛解導入効果の検討、第 55 回 日本消化器病学会大会 (第 21 回 日本消化器関連学会週間)、東京 (品川プリンスホテル)、2013. 10. 11
 4. 谷田論史、尾関啓司、塚本宏延、片岡洋望、神谷 武、城 卓志、活動性クローン病に対して高い有効性を示す adalimumab + intensive GMA 併用療法、第 41 回日本潰瘍学会、大阪 (ホテル阪急エキスポパーク) 2013. 12. 6
 5. 塚本宏延、谷田論史、尾関啓司、平田慶和、片岡洋望、城 卓志 大腸上皮および単球細胞における amphiregulin-regulating protein (ARP) 36 による TNF α 放出制御 第 39 回日本潰瘍学会 筑波 2011. 11. 18
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)
1. 特許取得
特願 2012-247963 炎症性疾患治療薬のスクリーニング方法、並びに炎症性疾患の治療及び検査 出願日 2012. 11. 11
 2. 実用新案登録
なし。
 3. その他
なし

新規単鎖脂肪酸受容体（GPR43）の腸炎における役割

研究協力者 佐々木 誠人 愛知医科大学消化器内科（消化管部門） 教授

研究要旨：新規単鎖脂肪酸受容体（GPR43）の腸炎における役割につき検討した。GPR43(-/-)マウスにおいてDSS腸炎は増悪し、単鎖脂肪酸による腸炎抑制効果が消失した。単鎖脂肪酸はGPR43を介して腸炎を抑制することが明らかとなり、GPR43は腸炎治療の新たな治療ターゲットの可能性がある。

A. 研究目的

単鎖脂肪酸は腸炎を抑制するとされているが、その詳細なメカニズムは明らかではない。近年、単鎖脂肪酸の新規レセプターとしてG protein-coupled receptor (GPR) 41, GPR43が同定された。そこで、GPR43の腸炎における役割を検討した。

B. 研究方法

GPR43(-/-)マウスにDSS腸炎を惹起し、腸炎の程度、サイトカインなどの炎症関連物質をwild typeと比較した。また、単鎖脂肪酸がGPR43(-/-)およびwild typeのDSS腸炎に及ぼす影響につき検討した。

C. 研究結果

GPR43(-/-)マウスではDSS腸炎が増悪し、大腸粘膜におけるTNF- α , IL-17の発現が増加したが、IL-10は変化なかった。Acetateを経口投与すると大腸粘膜におけるIL-10の上昇、TNF- α , IL-17の低下を認め、DSS腸炎が抑制され、GPR43(-/-)マウスではacetateの腸炎抑制効果が消失した。また、acetateは単核球からのTNF- α の産生をほぼ完全にブロックしたが、その効果はGPR43(-/-)では軽微であった。

D. 考察

細菌が腸管免疫に及ぼす機序として、菌体成分

などがToll-like receptors (TLRs)を介する系と、腸内細菌の産生物質である単鎖脂肪酸がGPRを介す系が存在する。ヒト炎症性腸疾患ではBifidobacteriumやBacteroidesが減少し単鎖脂肪酸が減少していることが報告されている。今回、単鎖脂肪酸の新規レセプターであるGPR43の欠損により腸炎が増悪し、単鎖脂肪酸による腸炎抑制効果がGPR43(-/-)マウスで消失することが示された。また、prebioticsの腸炎抑制メカニズムに単鎖脂肪酸産生菌の増加が関与しているとされ、腸炎の抑制には、単鎖脂肪酸によるGPR43刺激が重要と考えられた。

E. 結論

単鎖脂肪酸 (acetate) は新規レセプターGPR43を介して腸炎を抑制すると考えられ、GPR43は炎症性腸疾患の新規治療ターゲットとなり得る。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Masui R, Sasaki M, Funaki Y, Ogasawara N, Mizuno M, Iida A, Izawa S, Kondo Y, Ito Y, Tamura Y, Yanamoto K, Noda H, Tanabe A, Okaniwa N, Yamaguchi Y, Iwamoto T, Kasugai K. G Protein-Coupled Receptor 43 Moderates Gut Inflammation Through Cytokine Regulation from Mononuclear Cells. *Inflamm Bowel Dis.* 19(13): 2848-56, 2013.

2. 学会発表

1) Masui R, Sasaki M, Yamaguchi Y, Okaniwa N, Tanabe A, Noda H, Yanamoto K, Tamura Y, Ito Y,

Izawa S, Hijikata Y, Tokudome K, Kawamura N, Iida A, Mizuno M, Ogasawara N, Funaki Y, Kasugai K. SCFA-GPR43 Interavtion Regulates Colitis by the Regulation of Inflammatory Cytokine Production From Lymphocyte. Digestive Disease Week 2013: Orland, 2013/5/18.

2) 増井竜太, 佐々木誠人, 舟木康, 小笠原尚高, 飯田章人, 野田久嗣, 岡庭紀子, 山口純治, 春日井邦夫. 腸炎における新規短鎖脂肪酸レセプター (GPR43) の役割. 第41回日本潰瘍学会: 大阪, 2013/12/6.

3) 増井竜太, 佐々木誠人, 春日井邦夫. 単鎖脂

肪酸レセプター (GPR43) を介した腸炎制御メカニズム. 第98回日本消化器病学会総会: 東京, 2012/4/20.

H. 知的財産権の出願・登録状況
(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

CAP 治療効果予測因子としての温感の意義とメカニズムについての研究

研究協力者 飯塚 政弘 秋田赤十字病院附属あきた健康管理センター 所長

研究要旨：潰瘍性大腸炎 (UC) 難治例を対象に、血球成分除去療法 (CAP) 治療効果予測因子として温感の有用性について検討した。その結果、CAP 施行中に温感が認められた場合の寛解率は 84.8% で温感が認められない場合の寛解率 (47.4%) に比べて有意に高値を示し ($p < 0.01$)、CAP 施行時の温感の有無は CAP 治療効果予測因子として有用と考えられた。CAP 有効例では CAP 施行後皮膚温とともに皮膚灌流圧が上昇しており、温感・皮膚温上昇メカニズムとして局所の血流量の増加が関与している可能性が示唆された。

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎 (UC) 難治例に対する血球成分除去療法 (CAP) の有用性が評価されているが、治療効果予測因子については十分な検討はされていない。今回、UC における CAP 治療効果予測因子として温感の有用性およびそのメカニズムについて検討した。

B. 研究方法

①2002年6月～2013年12月にCAP治療を施行したUC難治例(46例, 81回)のうち38例(66回)においてCAP施行時の温感(手、足、腹部など)の有無による寛解率を検討した。②15例は赤外線体温計で手足の皮膚温を測定した。このうちの2例はサーモグラフィーで皮膚音温の変化を観察した。③11例(15回)にレーザー血流計(SensiLase(TM) PAD3000, カネカメディックス)で足背部の皮膚灌流圧を測定した。また、対照として透析患者11例に対しても同様に皮膚灌流圧を測定した。

(倫理面への配慮)

本研究は当院倫理委員会で承認され、インフォームドコンセントの下に行った。

C. 研究結果

①CAP施行中、手、腹部、足などに温感が認められた症例の寛解率は84.8%で、温感が認められな

かった症例の寛解率(47.4%)に比べて有意に高値を示した($p < 0.01$)。

②CAP有効例ではCAP開始後30分、終了時の手掌皮膚はCAP開始前に比べて有意に上昇が認められ($p < 0.0001$, $p = 0.0107$)、足底皮膚温も同様の傾向を示した($p < 0.001$, $p = 0.015$)。サーモグラフィーにおいてもCAP開始後皮膚温の上昇が確認された。

③足背皮膚灌流圧は、CAP施行前(54.3mmHg)に比べCAP開始後上昇を示し、終了時には有意な上昇(73.5mmHg)を示した($p < 0.01$)。また、CAP有効例は無効例に比べ、灌流圧は上昇傾向を示した。一方、透析患者では透析開始前に比べて透析後足背皮膚灌流圧は低下を示した($p < 0.01$)。

D. 考察

CAP施行時に温感を認めた症例のCAP治療効果は、温感を認めなかった症例に比べて有意に優れており、また実際に皮膚温の上昇も確認された。皮膚灌流圧は糖尿病や末梢血管障害患者の微小循環の指標に用いられており、今回CAP治療時の皮膚血流量の評価も皮膚灌流圧で行った。CAP施行後皮膚灌流圧が有意に上昇を示したことより、CAP施行時の温感や皮膚温上昇が生じる機序として局所の血流量増加が関与している可能性が示

唆された。すなわち、CAP 施行時の温感の有無は治療効果予測因子として有用と考えられ、そのメカニズムとして皮膚灌流圧(血流量)の上昇が考えられた。CAP による皮膚血流量の上昇は、動脈硬化性疾患への治療応用など、CAP の新たな可能性を示唆するものとも考えられた。

E. 結論

CAP 施行時の温感の有無は治療効果予測因子として有用と考えられた。温感・皮膚温の上昇が生じる機序として局所の血流量増加が関与している可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表

1. 飯塚 政弘、相良 志穂、衛藤 武. 潰瘍性大腸炎に対する血球成分除去療法治療効果予測因子としての温感の意義とメカニズムについての検討. 第 55 回日本消化器病学会田大会. 東京(品川プリンスホテル). 平成 25 年 10 月 10 日.

2. 飯塚 政弘、衛藤 武、相良 志穂. 潰瘍性大腸炎ステロイド依存難治例に対する Long-Interval CAP の治療効果に関する検討. 第 99 回日本消化器病学会総会. 鹿児島(鹿児島県民交流センター). 平成 25 年 3 月 22 日.

3. 飯塚政弘、相良志穂、衛藤 武、堀江泰夫. 潰瘍性大腸炎に対する CAP 治療効果予測因子と Long-Interval CAP の治療効果に関する検討. 第 98 回日本消化器病学会総会. 東京. 平成 24 年 4 月 21 日.

4. 飯塚政弘、相良志穂、衛藤 武、熊谷 誠、堀江泰夫. ワークショップ 2 潰瘍性大腸炎難治例に対する血球成分吸着除去療法の新たな治療効果と療効果予測因子の有用性についての検討. 第 7 回日本消化管学会総会. 京都国際会館. 平成 23 年 2 月 18 日

5. 飯塚政弘、相良志穂、堀江泰夫・潰瘍性大腸炎難治例に対する血球成分除去療法の効果—特に長期予後と治療効果予測因子について—・第 6 回日本消化管学会総会・福岡(国際会議場)・平成 22 年 2 月 20 日.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(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。

allele 解析からみた薬物代謝酵素遺伝子多型による免疫調節剤の有効性、
安全性バイオマーカーの検索

研究協力者 内藤 裕二 京都府立医科大学 准教授

研究要旨：潰瘍性大腸炎（Ulcerative Colitis; UC）やクローン病（Crohn's Disease; CD）などの炎症性腸疾患（IBD）に対する薬物治療として近年、Azathioprine や Tacrolimus などの免疫調節剤が抗炎症作用のみならず、損傷した粘膜の再上皮化作用を有している事が多くの臨床、基礎研究で明らかになっており、IBD の病勢コントロールにおける中心的な役割を果たすようになってきている。それらの免疫調節剤は白血球減少など時に重篤な副作用を認めることがあるため、薬剤の血中濃度を定期的に測定することが必須であるが、高用量の 5-ASA 製剤との併用によって免疫調節剤の血中濃度が予想以上に上昇したり、あるいは患者によって血中濃度が不安定であったりなど、薬剤によるコントロールが困難な例も少なからず認められる。それら薬物の血中濃度を左右するのは thiopurine methyltransferase (TPMT) や CYP3A4 と呼ばれる薬物代謝酵素の存在であり、これまでそれらの代謝酵素の遺伝子多型が薬物の血中濃度に影響を与えることが知られている。しかし、IBD の治療において Azathioprine や Tacrolimus を併用した際の他の薬物の血中濃度とそれらの薬剤の代謝酵素やその応答性遺伝子の多型および病勢コントロールの相関に関しての詳細な報告はない。本臨床研究は IBD 患者における免疫調節剤の代謝酵素を含む応答性の遺伝子多型を解析し、それらの遺伝子多型を薬剤血中濃度を決定するジェネティックバイオマーカーとして薬物の血中濃度との相関を検討し、最終的には遺伝子多型から患者個人の免疫調整薬の至適投与量を決定することが主な目的である。

A. 研究目的

近年、潰瘍性大腸炎（Ulcerative Colitis; UC）やクローン病（Crohn's Disease; CD）などの炎症性腸疾患（IBD）に対する薬物治療として Azathioprine や Tacrolimus などの免疫調節剤が IBD の病勢コントロールにおける中心的な役割を果たすようになってきている。それらの免疫調節剤は白血球減少など時に重篤な副作用を認めることがあるため、薬剤の血中濃度を定期的に測定することが必須である。しかし、高用量の 5-ASA 製剤との併用によって血中濃度が予想以上に上昇したり、あるいは患者によって血中濃度が不安定であったりなど、薬剤のコントロールが困難な例も少なからず認められる。それら薬物の血中濃

度を左右するのは薬物代謝酵素の存在であり、これまでそれらの代謝酵素の遺伝子多型が薬物の血中濃度に影響を与えることが知られている。しかし、IBD の治療において Azathioprine や Tacrolimus を併用した際の他の薬物の血中濃度とそれらの薬剤の代謝酵素やその応答性遺伝子の多型および病勢コントロールの相関に関しての詳細な報告はない。昨年度からの研究で、IBD 患者における免疫調節剤の代謝酵素を含む応答性の遺伝子多型を解析することで薬物の血中濃度との相関を検討し、最終的には遺伝子多型ならびに併用薬剤から患者個人の免疫調整薬の至適投与量を決定することが主な目的である。

B. 研究方法

本検討ではHapMap由来ヒトリンパ球細胞30株を用いて5-ASAおよびAzathioprine刺激にて発現誘導される遺伝子のEAI (Expressing Allele Inbalance) をEG (Express Genotyping) 法を用いて測定し、複数の細胞株でSNP (遺伝子多型 (一塩基多型)) によってEAIを生じる遺伝子発現を同定する。さらに当院にてAzathioprine投与中の炎症性腸疾患患者の血液より、同定された遺伝子多型のgenotypeをそれぞれの患者で測定し、Azathioprineの代謝産物である血中6-TGN濃度との相関を検討する。SNPの測定には、末梢静脈血から抽出されたゲノムDNAを用い、シーケンス法もしくはマスアレイ法により実施する。この方法により、特定の遺伝子のgenotypingがAzathioprine投与時の血中濃度決定のバイオマーカーとなり、炎症性腸疾患患者への投与量や投与薬剤の選択についての検討が可能となる。

(倫理面への配慮)

本検討における個人情報情報は情報管理者 (実験責任者: 内藤裕二) によって厳重な管理のもと、守秘義務を遵守する。さらに個人情報管理補助者を設定し、匿名化の作業のみを担当する。また、本検討は、末梢静脈血から抽出したゲノムDNAにおける遺伝子多型解析を行う為、三省合同「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」(以後、三省合同倫理指針という。) を遵守しなければならない。解析・検討結果を公表する際には、個人名の漏洩の防止を徹底し、プライバシーの保護に努める。さらに個人に帰属する検討結果を個人に求められた場合、その個人本人のもののみを伝達する旨である。なお、試料の保管には患者を特定できる情報を削除し、代わりに新しく符号を付ける。この符号と個人情報を関連させる対応表は京都府立医科大学医学倫理審査委員会で承認された個人情報管理者のもとで厳重に保管する。本研究は京都府立医科大学倫理審査委員会の承認を得ている (RBMR-G-90)。

C. 研究結果

HapMap由来ヒトリンパ球細胞に5-ASAおよびAzathioprineにて刺激した際に2倍以上のEAIを検出できたプローブ数は全部で7803個であった。このうち、3細胞株以上で共通して有意なEAIを検出できたのは78であった。そのうち上位4つのプローブについて患者血液から同定したgenotypeとそれぞれの患者の血中6-TGN値との相関を検討した結果、細胞表面のトランスポーターの一つである*SLC38A9*の遺伝子多型のgenotypeが、Azathioprine投与時の血中6-TGN濃度と非常に強い相関を示すことが分かった。

D. 考察

ヒトリンパ球細胞に5-ASAとAzathioprineの刺激によって誘導されるSNPを有する遺伝子のEAIの測定が可能であった。本検討では候補遺伝子として*SLC38A9*が同定され、そのgenotypingは患者の血中6-TGN値と強い相関を示した。今後、さらなる症例の蓄積とともに、*SLC38A9*の機能解析をおこなうことで、*SLC38A9*のAzathioprine投与時の血中濃度予測ジェネティックバイオマーカーとしての有用性、および炎症性腸疾患患者における病態への関与が明らかになると考えられる。

E. 結論

*SLC38A9*のgenotypingがAzathioprineの至適投与量決定に有用であると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
該当なし

2. 学会発表

○内山和彦、高木智久、内藤裕二・allele解析による薬物代謝酵素の遺伝子多型解析を基にした炎症性腸疾患に対するazathioprineのコンパニオン療法・第97回日本消化器病学会総会・東京・2011年5月15日

内山和彦、高木智久、内藤裕二・allele 解析による薬物代謝酵素の遺伝子多型解析を基にした潰瘍性大腸炎に対するアザチオプリンのコンパニオン療法・第7回日本消化管学会総会学術集会・京都・2011年2月18日

Uchiyama K, Naito Y, Kondo N, Iwamoto Y, Nemoto Y, Ishikawa S, Takagi T, Handa O, Ishikawa T, Yasuda H, Sakagami J, Konishi H, Wakabayashi N, Yagi N, Kokura S, Yoshikawa T, The new genetic biomarkers which predict azathioprine blood concentration with 5-aminosalicylic acid as combination

therapy for inflammatory bowel disease. 19th United European Gastroenterology Week. 2011, Stockholm, 2011年10月24日

H. 知的財産権の出願・登録状況
(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

IBD の新たなバイオマーカーの開発

研究協力者 飯島 英樹 大阪大学大学院・医学系研究科・消化器内科学 講師

研究要旨：炎症性腸疾患の診断および治療効果予測のため、バイオマーカーの開発が急務である。我々は、免疫寛容関連分子 GRAIL が病態と関連することを明らかにするとともに、Leucin-rich a2 glycoprotein (LRG) が炎症性腸疾患における新たなバイオマーカーとなりうることを明らかにした。

A. 研究目的

免疫寛容関連分子 GRAIL の炎症性腸疾患における発現と制御機構および、LRG の炎症性腸疾患 (IBD) の診断・治療効果予測のバイオマーカーとしての有用性を明らかにすることを目的として検討した。

B. 研究方法

GRAIL の発現およびその制御機構をマウスおよび IBD 患者の血液および腸管組織検体を用いて検討した。また、IBD 患者、健常者および IBD 以外の腸炎患者の血清を収集し、LRG の発現を ELISA 法にて解析した。

(倫理面への配慮)

大阪大学倫理委員会での審査の上、個人情報の匿名化の上、試料の収集を行った。

C. 研究結果

GRAIL はクローン病患者の末梢血では健常者に比して有意に低下する一方、炎症局所では発現の亢進が見られ、この傾向はマウスの腸炎モデルでの発現と類似していた。腸管での GRAIL の発現制御にはマイクロ RNA が関わっていることが明らかとなった。また、血清 LRG 濃度は IBD 患者で高値であり、CRP でとらえられない疾患活動性の検出にすぐれていた。また、LRG は疾患活動性と相関するとともに、生物学的製剤による治療効果と相関していた。

D. 考察

GRAIL は炎症性腸疾患の新たなバイオマーカーとなる可能性が示唆された。LRG については、臨床検査法として収載されるためデータの蓄積が必要である。

E. 結論

IBD のバイオマーカーとして LRG が臨床的に使用可能であり、GRAIL も新たなバイオマーカーとしての有用性が示唆された。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

- 論文発表
- Shinzaki S, Kuroki E, Iijima H, Tatsunaka N, Ishii M, Fujii H, Kamada Y, Kobayashi T, Shibukawa N, Inoue T, Tsujii M, Takeishi S, Mizushima T, Ogata A, Naka T, Plevy SE, Takehara T, Miyoshi E. Lectin-based Immunoassay for Aberrant IgG Glycosylation as the Biomarker for Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis* 19(2): 321-31, 2013
- Mukai A, Iijima H, Hiyama S, Fujii H, Shinzaki S, Inoue T, Shiraishi E, Kawai S, Araki M, Hayashi Y, Kondo J, Mizushima T, Kanto T, Egawa S, Nishida T, Tsujii M, Takehara T. Regulation of anergy-related ubiquitin E3 ligase, GRAIL, in murine models of colitis and patients with Crohn's disease. *J Gastroenterol* In press.
- Inoue T, Iijima H, Arimitsu J, Keisuke H, Kawai S, Shiraishi E, Hiyama S, Mukai A, Shinzaki S, Nishida T, Ogata A, Tsujii M, Takehara T. Amelioration of small bowel injury by switching from nonselective

- nonsteroidal anti-inflammatory drugs to celecoxib in rheumatoid arthritis patients. *Digestion* In press.
4. Hiyama S, Iijima H, Shinzaki S, Mukai A, Inoue T, Shiraishi E, Kawai S, Yamada T, Nishida T, Tsujii M, Takehara T. Narrow Band Imaging with Magnifying Endoscopy for Peyer's Patches in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Digestion* 87(4):269-80, 2013
 5. Shinzaki S, Iijima H, Fujii H, Kuroki E, Tatsunaka N, Inoue T, et al. Altered Oligosaccharide Structures Reduce Colitis Induction in Mice Defective in beta-1,4-Galactosyltransferase. *Gastroenterology* 11;142(5):1172-82, 2012.
 6. Serada S, Fujimoto M, Terabe F, Iijima H, Shinzaki S, Matsuzaki S, et al. Serum leucine-rich alpha-2 glycoprotein is a disease activity biomarker in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 18(11):2169-79, 2012.
 7. Kurashima Y, Amiya T, Nochi T, Fujisawa K, Haraguchi T, Iba H, Iijima H, et al. Extracellular ATP mediates mast cell-dependent intestinal inflammation through P2X7 purinoceptors. *Nat Commun* 3:1034, 2012.
 8. Iwatani H, Inoue T, Wada Y, Nagasawa Y, Yamamoto R, Iijima H, et al. Quantitative change of IgA hinge O-glycan composition is a novel marker of therapeutic responses of IgA nephropathy. *Biochem Biophys Res Commun* 23;428(3):339-42, 2012.
 9. Inoue T, Iijima H, Tajiri M, Shinzaki S, Shiraishi E, Hiyama S, et al. Deficiency of N-acetylgalactosamine in O-linked oligosaccharides of IgA is a novel biologic marker for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 18(9):1723-34, 2012.
 10. Iijima H, Shinzaki S, Takehara T. The importance of vitamins D and K for the bone health and immune function in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 15(6):635-40, 2012
 11. Terabe F, Fujimoto M, Serada S, Shinzaki S, Iijima H, Tsujii M, et al. Comparative analysis of the effects of anti-IL-6 receptor mAb and anti-TNF mAb treatment on CD4(+) T-cell responses in murine colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 17(2):491-502, 2011.
 12. Nakajima S, Iijima H, Shinzaki S, Egawa S, Inoue T, Mukai A, et al. Functional analysis of agalactosyl IgG in inflammatory bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis*. 17(4):927-36, 2011.
 13. Nakajima S, Iijima H, Egawa S, Shinzaki S, Kondo J, Inoue T, et al. Association of vitamin K deficiency with bone metabolism and clinical disease activity in inflammatory bowel disease. *Nutrition*. 8(27):1023-8, 2011.
2. 学会発表
 1. Shinzaki S, Iijima H, Inoue T, Tsujii M, Miyoshi E, Takehara T. Altered oligosaccharide structures reduce colitis induction in mice defective in glycosyltransferases. 8th Congress of ECCO Vienna, Austria 2013/2/14-16
 2. Mukai A, Iijima H, Shinzaki S, Inoue T, Shiraishi E, Hiyama S, Kawai S, Tsujii M, Takehara T. Regulation of Gene Related to T Cell Anergy in Lymphocyte (GRAIL) in Patients With Crohn's Disease and Murine Models of Colitis. 米国 DDW Orlando, USA 2013年5月18日
 3. Shiraishi E, Iijima H, Kawai S, Hiyama S, Mukai A, Inoue T, Shinzaki S, Tsujii M, Takehara T. Administration of Vitamin K Suppresses Inflammatory Response in Murine DSS Colitis. 米国 DDW Orlando, USA. 2013年5月20日
 4. Shinzaki S, Iijima H, Mizushima T, Nakajima K, Kawai S, Shiraishi E, Hiyama S, Mukai A, Inoue T, Yamada T, Nishida T, Tsujii M, Takehara T. Postoperative Combination of Nutritional Therapy and Infliximab for Sustained Remission of Adult Crohn's Disease. 米国 DDW Orlando, USA. 2013年5月20日
 5. Hiyama S, Iijima H, Kawai S, Shiraishi E, Mukai A, Inoue T, Shinzaki S, Tsujii M, Takehara T. Peyer's Patches Play a Protective Role in NSAIDs-Induced Enteropathy. 米国 DDW Orlando, USA 2013年5月18日
 6. Fujii H, Shinzaki S, Ishii M, Kamada Y, Iijima H, Tsujii M, Takehara T, Miyoshi E. Deficiency of Fucosylation As a Protective Role for Intestinal Inflammation. 米国 DDW Orlando, USA 2013年5月18日
 7. Maekawa A, Komori M, Egawa S, Yamaguchi S, Suzuki K, Nakajima S, Ogawa H, Ueda T, Hiyama S, Inoue T, Yamada T, Shinzaki S, Nishida T, Iijima H, Tsujii M, Takehara T. Effectiveness of Double Balloon Enteroscopy for Obscure Gastrointestinal Bleeding : a Multicenter Retrospective Cohort Study by Osaka Gut Forum. 米国 DDW Orlando, USA 2013年5月18日
 8. Inoue T, Kawai S, Iijima H, Mukai A, Shiraishi E, Hiyama S, Shinzaki S, Nishida T, Tsujii M, Miyoshi E, Takehara T. Oligosaccharide Alterations of IgA in Crohn's Disease Induce Inflammatory-Type Immune Responses 米国 DDW Orlando, USA 2013年5月18日
 9. Shinzaki S, Iijima H, Kawai S, Shiraishi E, Hiyama S, Mukai A, Inoue T, Nishida T, Plevy SE, Tsujii M, Miyoshi E, Takehara T. Lectin-based immunoassay for Agalactosyl

- IgG as the biomarker for Crohn's disease. 1st annual meeting of Asian Organization for Crohn's & colitis Tokyo 2013年6月13日
10. Shinzaki S, Iijima H, Fujii H, Kawai S, Shiraishi E, Hiyama S, Mukai A, Inoue T, Tsujii M, Miyoshi E, Takehara T. Altered oligosaccharide structures reduce colitis induction in mice defective in beta-1,4-Galactosyltransferase. 1st annual meeting of Asian Organization for Crohn's & colitis Tokyo 2013年6月13日
 11. Hiyama S, Iijima H, Shinzaki S, Inoue T, Shiraishi E, Kawai S, Araki M, Nishida T, Tsujii M, Takehara T. Observation of Peyer's patch using narrow band imaging with magnifying endoscopy is useful in predicting the recurrence in ulcerative colitis patients. UEGW Berlin, Germany. 2013年10月15日
 12. S, Iijima H, Tatsunaka N, Kobayashi T, Inoue T, Tsujii M, et al. Lectin-Based Immunoassay for Aberrant IgG Glycosylation As the Biomarker for Crohn's Disease. Digestive Disease Week 2012, San Diego, 2012/5/21.
 13. Ishii M, Shinzaki S, Fujii H, Tatsunaka N, Kamada Y, Iijima H, et al. Overexpression of N-Acetylglucosaminyltransferase V (GnT-V) Exacerbates Murine Colitis With Dysfunction of Macrophages. Digestive Disease Week 2012, San Diego, 2012/5/21.
 14. Hiyama S, Iijima H, Shinzaki S, Mukai A, Nakajima S, Inoue T, et al. Narrow Band Imaging With Magnifying Endoscopy for Peyer's Patches in Patients With Inflammatory Bowel Disease. Digestive Disease Week, San Diego, 2012/5/19.
 15. Iijima H. The role of oligosaccharide alterations in immunoglobulins of inflammatory bowel diseases. 6th Korea-Japan IBD Symposium, Tokyo, 2012/1/28.
 16. Shinzaki S, Tatsunaka N, Fujii H, Ishii M, Yamada T, Nakajima S, Iijima H, et al. Regulation of Oligosaccharide-Associated Enzymes by TNF-Alpha in B Cells of Crohn's Disease. Digestive Disease Week 2012, San Diego, 2012/5/22.
 17. Mukai A, Iijima H, Shiraishi E, Hiyama S, Inoue T, Nakajima S, et al. Regulation of Anergy-Related E3 Ubiquitin Ligase GRAIL by Mir-290-5p in Inflammatory Bowel Diseases. Digestive Disease Week 2012, San Diego, 2012/5/22.
 18. Inoue T, Iijima H, Yamaguchi S, Egawa S, Arimoto Y, Tominaga K, et al. Efficacy of balloon dilation using double-balloon enteroscopy for small-bowel strictures in patients with symptomatic Crohn's disease. UEGW; Amsterdam, Netherland, 2012/10/20-24.
 19. Hiyama S, Iijima H, Shinzaki S, Mukai A, Inoue T, Kawai S, et al. ALTERNATION OF PEYER'S PATCH IN PATIENTS WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASE: OBSERVATION USING NARROW BAND IMAGING WITH MAGNIFYING ENDOSCOPY. UEGW; Amsterdam, Netherland, 2012/10/20-24.
 20. Inoue T, Iijima H, Takehara T. Efficacy of balloon dilation using double-balloon enteroscopy for small-bowel strictures in patients with symptomatic Crohn's disease. ASIBD 2012, Seoul, Korea 2012/11/2-3.
 21. Shinzaki S, Iijima H, Tatsunaka N, Kuroki E, Mukai A, Inoue T, et al. Galectin-Polylectosamine Interaction Between B Cells and Macrophages Contributes to Protect Murine Colitis Defective in Beta-1,4-Galactosyltransferase I. Digestive Disease Week Chicago 2011年5月8日
 22. Mukai A, Iijima H, Egawa S, Shiraishi E, Hiyama S, Inoue T, et al. The Low Grail Expression Is Associated with Mouse Models of Colitis and Crohn's Disease. Digestive Disease Week Chicago 2011年5月8日
 23. 飯島英樹, 辻井正彦, 竹原徹郎. クロウン病の生物学的製剤使用における内視鏡的粘膜治療評価法の検討. 第85回日本消化器内視鏡学会総会 京都 2013/5/11
 24. 白石衣里, 飯島英樹, 川井翔一郎, 日山智史, 向井章, 井上隆弘, 新崎信一郎, 辻井正彦, 竹原徹郎. Vitamin Kが消化管粘膜炎症に与える影響について 第99回日本消化器病学会総会 鹿児島 2013/3/21
 25. 白石衣里, 飯島英樹, 川井翔一郎, 日山智史, 向井章, 井上隆弘, 新崎信一郎, 辻井正彦, 竹原徹郎. 炎症性腸疾患患者における骨粗鬆症治療薬の効果の検討 第9回日本消化管学会総会 東京 2013/1/25
 26. 日山智史, 飯島英樹, 川井翔一郎, 白石衣里, 向井章, 井上隆弘, 新崎信一郎, 辻井正彦, 竹原徹郎. クロウン病患者に対する適切なバルーン内視鏡検査間隔の検討. JDDW2013 東京 2013/10/9-12.
 27. 新崎信一郎, 飯島英樹, 竹原徹郎. クロウン病術後の栄養療法・生物学的製剤併用の有用性 JDDW2013 東京 2013/10/9-12.
 28. 新崎信一郎, 飯島英樹, 水島恒和, 西田勉, 辻井正彦. クロウン病術後の栄養療法・生物学的製剤併用の有用性. 第68回日本大腸肛門病学会学術集会 東京 2013/11/14
 29. 向井章, 飯島英樹, 竹原徹郎. Gene Related to T cell Anergy in Lymphocyte (GRAIL)陽性T細胞は腸炎に対して保護的に作用する. 第99回日本消化器病学会総会 鹿児島 2013/3/21
 30. 井上隆弘, 飯島英樹, 竹原徹郎. クロウン病小腸狭窄に対するバルーン拡張術の現況. 日本消化器内視鏡学会 第91回支部例会 大阪 2013/11/16
 31. 井上隆弘, 飯島英樹, 竹原徹郎. IgA糖鎖欠

- 損に基づく炎症性腸疾患の病態解明. 第 50 回消化器免疫学会 東京 2013/8/2
32. Hiyama S, Iijima H, Shinzaki S, Shibata N, Sato S, Tsujii M, Kiyono H, Takehara T. Peyer's patches play a protective role in NSAIDs-induced small bowel injury. 第 42 回日本免疫学会 千葉 2013/12/11
33. Fujii H, Shinzaki S, Iijima H, Hiyama S, Tsujii M, Takehara T, Miyoshi E. Altered oligosaccharide structures reduce colitis induction in mice defective in b-1,4-galactosyltransferase I. 第 42 回日本免疫学会総会 千葉 2013/12/12.
34. 向井章, 飯島英樹, 竹原徹郎. マウス炎症性腸疾患モデルを用いた GRAIL 発現効果に対する検討. 第 98 回日本消化器病学会総会、東京、2012/04/19.
35. 井上隆弘, 飯島英樹, 山口真二郎, 柄川悟志, 有本雄貴, 富永恒平, 他. クロウン病小腸狭窄に対するバルーン拡張術の治療成績—多施設 (OGF) 共同研究—. 第 54 回日本消化器病学会大会、神戸、2012/10/10—12.
36. 須見遼子, 中島清一, 飯島英樹, 新崎信一郎, 中島佐知子, 水島恒和, 他. 炎症性腸疾患の栄養管理 栄養状態が infliximab の治療効果に及ぼす影響. 静脈経腸栄養学会、神戸、2012/10/22.
37. 新崎信一郎, 飯島英樹, 竜中法佳, 黒木絵莉, 向井章, 井上隆弘, 他. インフリキシマブによる IgG 糖鎖や B 細胞における糖鎖関連酵素の制御 第 7 回日本消化管学会総会学術集会 京都 2011 年 2 月 18 日
38. 向井章, 飯島英樹, 日山智史, 白石衣里, 井上隆弘, 中島佐知子, 他. 炎症性腸疾患の病態形成における GRAIL、O_{tub}-1 の関与 第 97 回日本消化器病学会総会 東京 2011 年 5 月 13 日—15 日
39. 井上隆弘, 飯島英樹, 白石衣里, 日山智史, 向井章, 林義人, 他. 炎症性腸疾患における IgA O 結合型糖鎖異常の機序について 第 97 回日本消化器病学会総会 東京 2011 年 5 月 13 日—15 日
40. 井上隆弘, 飯島英樹, 白石衣里, 日山智史, 向井章, 中島佐知子, 他. IgA 糖鎖構造に基づく炎症性腸疾患の診断と予後予測 第 53 回日本消化器病学会大会 福岡 2011 年 10 月 20 日
41. 藤井宏修, 新崎信一郎, 飯島英樹, 向井章, 井上隆弘, 中島佐知子, 他. ポリラクトサミンを介した B 細胞とマクロファージにおける腸炎保護作用 第 53 回日本消化器病学会大会 福岡 2011 年 10 月 20 日
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (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