

## 統計手法

解析は、WinNonlin, NONMEM 及び SAS 又は必要に応じてバリデートされたその他の統計ソフトウェアを用いて実施する。

### <解析対象集団>

安全性解析対象集団とは、治験薬が投与され、評価可能な治験薬投与後の安全性データが1点以上ある被験者の集団とする。

薬物動態解析対象集団とは、治験薬が投与され、評価可能な血清中 OCH 濃度データが1点以上ある被験者の集団とする。

最大の解析対象集団 (FAS : Full Analysis Set)とは、治験薬が投与され、評価可能な治験薬投与後の有効性データが1点以上ある被験者の集団とする。

### <有効性>

有効性の解析は FAS を用いて実施する。CDAI について、投与量別に各評価時期における改善率及び寛解率を集計する。併せて、各評価時期における CDAI の測定値及び変化量について、投与量ごとに要約統計量を算出する。CRP についても同様に各評価時期における測定値及び変化量について、投与量ごとに要約統計量を算出する。また、探索的に CDAI と CRP の関連について検討を行う。

### <薬物動態>

薬物動態の解析は、血清中 OCH 濃度データに基づき、薬物動態解析対象集団を用いて実施する。投与量別に規定時間ごとに血清中 OCH 濃度の要約統計量を算出する。また、血清中 OCH 濃度推移図を作成する。

本治験の投与期のデータ及び OCH 試験データを含めた母集団薬物動態解析を実施し、血清中 OCH 濃度に関する薬物動態モデルを構築する。さらに、当該モデルを用いて、共変量の探索的検討を実施する。

<安全性> 安全性の解析は安全性解析対象集団を用いて実施する。安全性データに関する記述統計量（連続変数は症例数、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値、分類変数は症例数及び割合）を実際に投与された治療に基づき投与量ごとに算出する。安全性の評価項目には、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、胸部 X 線及び標準 12 誘導心電図が含まれる。

- ・ 治験薬投与後に発現した有害事象について、その発現率を投与量ごとに算出する。
- ・ 臨床検査値及びバイタルサインの各測定値、並びにこれらのベースライン値からの変化量について、要約統計量を投与量ごとに算出する。

- ・ 胸部 X 線所見及び標準 12 誘導心電図所見については、異常所見の頻度及び割合を投与量ごとに算出する。

#### 中間解析

本治験で中間解析は計画されていない。

#### 症例数の設定根拠

本治験の主要目的は OCH を反復経口投与した際の安全性及び忍容性の評価であるため、臨床的な仮説や判断基準を設定せず、統計的考察による被験者数は算出していない。

## 免疫修飾薬 OCH の phase1 試験におけるバイオマーカー解析に関する研究

研究分担者 山村 隆 国立精神・神経医療研究センター神経研究所 部長

研究要旨：NKT 細胞の合成糖脂質リガンドである OCH は、マウス NKT 細胞の活性化に際して、IL-4 の選択的な産生を誘導する。我々は OCH の多発性硬化症治療薬としての実用化を目指し、2012 年 11 月より OCH First in Human 試験を医師主導試験として開始した。成人健常者を対象とした Phase1 試験におけるバイオマーカー解析の結果、OCH の経口投与によって、IFN- $\gamma$ 、GM-CSF 産生 T 細胞の減少や、自己免疫反応に関与すると考えられる遺伝子群の発現変化がもたらされることが明らかとなった。

### A. 研究目的

NKT 細胞の合成糖脂質リガンドである OCH は、マウス NKT 細胞の活性化に際して、IL-4 産生の選択的な産生を誘導する。その結果、OCH をマウスに経口投与すると、NKT 細胞の選択的 IL-4 産生を介した Th1 細胞免疫応答の抑制が起こり、多発性硬化症（MS）の動物モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎（EAE）は抑制される。また関節リウマチのモデルであるコラーゲン誘導関節炎、I 型糖尿病のモデルである NOD（non obese diabetes）マウス糖尿病、炎症性腸疾患のモデルである DDS 誘導腸炎などに対しても、OCH 経口投与は有効で、Th1 細胞の抑制と臨床症状の改善が確認されている。

さらにヒト NKT 細胞に対して Th2 サイトカインの優先的産生誘導が証明されたことからヒト MS の治療薬となることが期待されてきた。我々は OCH 実用化をめざした臨床試験に必要な非臨床研究を進め、2012 年 11 月より OCH First in Human 試験（phase1 試験）を医師主導試験として開始した。本研究では、今後予定されている MS および炎症性腸疾患を対象とした phase2 試験のプロトコール作成に向け、健常人投与におけるバイオマーカー解析を行った。

### B. 研究方法

1) 対象：成人健常者を A～E の 5 コホートに各 3 例ずつ割り付け、計 15 例を対象とし、OCH を最小投与量から段階的に漸増し、経口単回投与を行った。

2) フローサイトメトリー：OCH 投与前後の末梢血中の T 細胞、B 細胞、NKT 細胞などのリンパ球亜分画について、フローサイトメーターを用い解析した。

3) マイクロアレイ解析：全血サンプルより RNA を抽出し、マイクロアレイ解析を行い、OCH 投与前後での遺伝子発現変化について、解析を行った。

（倫理面への配慮）

本試験は国立精神・神経医療研究センター治験審査委員会の承認を受け、被検者より書面にてインフォームドコンセントを得た上で行った。個人情報とは連結可能匿名化された後厳重に保管され、データ発表の際は、個人を特定されないよう細心の注意を払った。

### C. 研究結果

成人健常者に対する OCH の投与により、2 例に軽度の白血球減少を認めたが、自然回復した。その他重大な副作用は認められなかった。

フローサイトメーター解析の結果、A～E コホートにおいて CD4 陽性メモリーT 細胞および CD8 陽性 T 細胞において、炎症性サイトカインである GM-CSF 産生分画および IFN- $\gamma$  産生分画が、投与前値に比べて減少する傾向を認めた。E コホートでは、GM-CSF 産生分画の減少は認められたが、IFN- $\gamma$  産生分画の減少は認められなかった。

また、全てのコホートにおいて投与 6 時間後に末梢血中の NK 細胞分画の増加が確認された。

マイクロアレイ解析では、投与 6 時間後において、IL-4 により誘導され、T 細胞増殖抑制に関わる *IL4I1* や制御性 T 細胞との関連が示唆される *EGR2* といった遺伝子発現の上昇を認めた。また、T 細胞増殖に関わる *FOSB*, *FOS* や Th17 細胞における IL-17 産生に関与する *NR4A2* の発現低下が認められた。

#### D. 考察

成人健常人に対する OCH 投与により、最小用量である A コホートより、末梢血 T 細胞中において、炎症性サイトカイン IFN- $\gamma$  産生分画および GM-CSF 産生分画が減少する傾向を認めた。このことから、OCH は非常に低用量の経口投与においても、全身の免疫系に修飾効果をもたらすことが示唆された。また、末梢血中の NK 細胞の増加も認められたことから、低用量の OCH 投与により、NKT 細胞が刺激され、樹状細胞や NK 細胞とのクロストークが起こった可能性が示唆された。

また、マイクロアレイでは末梢血中の *IL4I1* 発現の上昇が認められた。この遺伝子は IL-4 により誘導され、T 細胞の増殖抑制への関与が報告されており、OCH の NKT 細胞刺激により IL-4 産生が誘導されていることを示唆する結果と考えられる。その他、炎症や自己免疫反応に関与すると考えられる遺伝子の発現変化が認められ、このことから、OCH の少量経口投与が、全身の免疫系に影響を与え得ることを示唆する結果と考えられた。

#### E. 結論

OCH の経口投与によって、IFN- $\gamma$ 、GM-CSF 産生 T 細胞の減少や、自己免疫反応に関与すると考えられる遺伝子群の発現変化が認められた。

#### F. 健康危険情報 なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Araki M, Matsuoka T, Miyamoto K, Kusunoki S, Okamoto T, Murata M, Miyake S, Aranami T, Yamamura T. Efficacy of the anti-IL-6 receptor antibody tocilizumab in neuromyelitis optica: a pilot study. *Neurology*. 2014;82:1302-6.
- 2) Nakamura M, Matsuoka T, Chihara N, Miyake S, Sato W, Araki M, Okamoto T, Lin Y, Ogawa M, Murata M, Aranami T, Yamamura T. Differential effects of fingolimod on B-cell populations in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2014;20:1371-80.
- 3) Niino M, Mifune N, Kohriyama T, Mori M, Ohashi T, Kawachi I, Shimizu Y, Fukaura H, Nakashima I, Kusunoki S, Miyamoto K, Yoshida K, Kanda T, Nomura K, Yamamura T, Yoshii F, Kira J, Nakane S, Yokoyama K, Matsui M, Miyazaki Y, Kikuchi S. Apathy/depression, but not subjective fatigue, is related with cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis. *BMC Neurol*. 2014;14:3.

##### 2. 学会発表

- 1) Kadowaki A, Miyake S, Chiba A, Yamamura T. Myelin Reactive T cells in the Gut Regulate Experimental Autoimmune Encephalomyelitis (EAE). FOCIS 2014, Chicago, USA, 6.26, 2014
- 2) Noto D, Araki M, Sato W, Okamoto T, Murata M, Miyake S, Yamamura T. First-in-Human Phase 1 Study of Invariant NKT Cell Ligand OCH. FOCIS 2014, Chicago, USA, 6.26, 2014
- 3) Nakamura T, Matsuoka T, Araki M, Sato W, Lin Y, Okamoto T, Murata M, Miyake S, Aranami T, Yamamura T. An Increased Proportion of IL-6-dependent Plasmablasts Characterizes Interferon beta-resistant Patients with Relapsing-remitting Multiple Sclerosis. FOCIS 2014, Chicago, USA, 6.26, 2014
- 4) Noto D, Araki M, Sato W, Okamoto T, Murata M, Miyake S, Yamamura T. First-in-Human Phase 1 Study of Invariant NKT Cell Ligand OCH. MSBOSTON2014, Boston, USA, 9.11, 2014
- 5) Matsuoka T, Chiba A, Aranami T, Nakamura M, Sato W, Miyake S, Yamamura T. The increase of CD56 high NK cells and activate Treg-cells in patient with neuromyelitis optica after treatment with anti-IL-6R antibody tocilizumab. MSBOSTON2014, Boston, USA, 9.12, 2014
- 6) Chihara N, Aranami T, Oki S, Matsuoka T,

- Murata M, Toda T, Miyake S, Yamamura T. Plasmablasts as AQP4-Ab producers in the pathogenesis of neuromyelitis optica. MSBOSTON2014, Boston, USA, 9.12, 2014
- 7) Raveney BJ, Oki S, Yamamura T. NR4A2 controls pathogenic 'switched' Th17 cells in the CNS during autoimmune inflammation. 12th International Congress of Neuroimmunology, Mainz, Germany, 11.12, 2014
- 8) Kadowaki A, Miyake S, Chiba A, Yamamura T. Regulation of experimental autoimmune encephalomyelitis by gut resident T cells. 12th International Congress of Neuroimmunology, Mainz, Germany, 11.12, 2014
- 9) Sato W, Aranami T, Chihara N, Ikeguchi R, Okamoto T, Yamamura T. Chemokine receptor expressions on T cells in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. 12th International Congress of Neuroimmunology, Mainz, Germany, 11.12, 2014
- 10) 能登大介, 荒木学, 佐藤和貴郎, 岡本智子, 村田美穂, 三宅幸子, 山村隆. 多発性硬化症を対象とした免疫修飾薬OCHの医師主導治験. 第55回日本神経学会学術集会 福岡 5月22日, 2014
- 11) 山村隆, 吉良潤一, 齊田孝彦, 岸田修二, 岩本和也, Lucas, Nisha, Subramanyam, Meena. One year extension study of natalizumab (NAT) in Japanese MS patients. 第55回日本神経学会学術集会 福岡 5月22日, 2014
- 12) 荒木学, 松岡貴子, 宮本勝一, 楠進, 岡本智子, 村田美穂, 三宅幸子, 荒浪利昌, 山村隆. 視神経脊髄炎に対する抗IL-6受容体抗体トシリズマブ治療の有効性の検討. 第55回日本神経学会学術集会 福岡 5月22日, 2014
- 13) 門脇淳, 三宅幸子, 千葉麻子, 山村隆. 腸管のミエリン反応性T細胞は実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)を制御する. 第55回日本神経学会学術集会 福岡 5月23日, 2014
- 14) 池口亮太郎, 佐藤和貴郎, 岡本智子, 村田美穂, 山村隆. 慢性炎症性脱髄性多発性神経炎におけるCCR5+CCR6+ヘルパーT細胞に関する研究. 第55回日本神経学会学術集会 福岡 5月23日, 2014
- 15) 林幼偉, 岡本智子, 村田美穂, 山村隆. 二次進行型多発性硬化症(SP-MS)に対するfingolimodの臨床的効果と免疫学的活動性指標との関連. 第55回日本神経学会学術集会 福岡 5月24日, 2014
- 16) 中村雅一, 松岡貴子, 荒木学, 林幼偉, 佐藤和貴郎, 岡本智子, 村田美穂, 下地啓五, 佐藤典子, 三宅幸子, 荒浪利昌, 山村隆. 再発寛解型多発性硬化症病態におけるIL-6依存性プラズマブラストの関与. 第55回日本神経学会学術集会 福岡 5月24日, 2014
- 17) 佐野輝典, 岡本智子, 林幼偉, 山村隆, 村田美穂. Tumefactive demyelinating disease: 7症例の臨床的特徴. 第55回日本神経学会学術集会 福岡 5月21日, 2014
- 18) 岡本智子, 林幼偉, 荒木学, 佐藤和貴郎, 村田美穂, 山村隆. 多発性硬化症患者におけるフィンドリモード投与に関する検討. 第55回日本神経学会学術集会 福岡 5月21日, 2014
- 19) 田港朝也, 岡本智子, 佐藤和貴郎, 荒木学, 林幼偉, 山村隆, 村田美穂. 痙攣を発症した多発性硬化症・視神経脊髄炎患者の検討. 第55回日本神経学会学術集会 福岡 5月23日, 2014
- 20) 高橋寛, 中村雅一, 松岡貴子, 山村隆. 多発性硬化症の8歳女児例の診断・治療経過について. 第56回日本小児神経学会学術集会 浜松 5月30日, 2014
- 21) 山村隆. 性神経疾患における分子標的医薬開発. シンポジウム1. 分子標的治療の最前線. 第35回日本炎症・再生医学会 沖縄 名護 7月2日, 2014
- 22) 山村隆. NKT cell ligands and gut mucosal lipids. 第26回日本神経免疫学会学術集会 金沢 9月4日, 2014
- 23) 林幼偉, 村田美穂, 山村隆. 二次進行型多発性硬化症(SP-MS)に対するfingolimodの効果(続報): 免疫抑制剤の併用. 第26回日本神経免疫学会学術集会 金沢 9月4日, 2014
- 24) 門脇淳, 三宅幸子, 千葉麻子, 山村隆. 腸管ミエリン反応性T細胞は実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)をLAG-3によって制御する. 第26回日本神経免疫学会学術集会 金沢 9月4日, 2014
- 25) 能登大介, 荒木学, 佐藤和貴郎, 岡本智子, 村田美穂, 三宅幸子, 山村隆. 多発性硬化症を対象とした免疫修飾薬OCHの医師主導治験. 第26回日本神経免疫学会学術集会 金沢 9月5日, 2014
- 26) 岡本智子, 林幼偉, 荒木学, 佐藤和貴郎, 村田美穂, 山村隆. 多発性硬化症患者に対するフィンゴリモード投与に関する検討(第二報). 第26回日本神経免疫学会学術集会 金沢 9月5日, 2014
- 27) 中村雅一, 千原典夫, 山村隆. 中枢神経系の自己免疫疾患におけるプラズマブラスト. 第42回日本臨床免疫学会総会 東京・新宿 9月25日, 2014
- 28) 山村隆, 能登大介. 多発性硬化症に対する免疫介入試験におけるヒト免疫応答解析. 第42回日本臨床免疫学会総会 東京・新宿 9月25日, 2014
- 29) 門脇淳, 三宅幸子, 千葉麻子, 佐賀亮子, 山村隆. 腸管T細胞による自己免疫制御. 第42回日本臨床免疫学会総会 東京・新宿 9月26日, 2014
- 30) 山村隆. 性神経疾患とPrecision Medicine. 6学会合同シンポジウム 免疫疾患のB細胞と自己抗体: 病態解明から新規治療応用まで. 第42回日本臨床免疫学会総会 東京・新宿 9月26日, 2014
- 31) Iwabuchi K, Shimano K, Satoh M, Gifillan S, Miyake S, VanKaer L, Yamamura T. Atherosclerotic lesion development in CD1d/MR1/apolipoprotein E-deficient mice. 第43回日本免疫学会総会・学術集会 京都 12月10日, 2014
- 32) Raveney BJ, Oki S, Yamamura T. NR4A2 controls pathogenic "switched" Th17 cells in the CNS during autoimmune inflammation. 第43回日本免疫学会総会・学術集会 京都 12月10日, 2014

33) Kadowaki A, Miyake S, Chiba A, Saga R, Yamamura T. Regulation of organ specific autoimmunity by gut resident T cells. 第43回日本免疫学会総会・学術集会 京都 12月10日、2014

34) Lin Y, Miyake S, Yamamura T. Inverse vaccination for autoimmune diseases by sensitization of superior dominant peptide through efficient induction of functionally stable regulatory T cells possessing high antigen-specificity. 第43回日本免疫学会総会・学術集会 京都 12月10日、2014

H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)

1. 特許取得

1) GM-CSF 産生 T 細胞抑制剤、及び Th1/Th2 免疫バランス調整剤 (特願 2014-99587)

2) NKT 細胞活性化に伴う選択的 IL-4 産生誘導活性の評価方法 (特願 2014-104272)

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

## 免疫修飾薬 OCH の健常者投与における薬物動態と少量投与による免疫系への影響 に関する研究

研究分担者 三宅 幸子 順天堂大学免疫学 教授

研究要旨：OCH は NKT 細胞からの Th2 サイトカイン産生を選択的に誘導することにより、Th1 細胞介在性自己免疫疾患の治療薬としての実用化が期待される。OCH 医師主導治験（フェーズ 1）における薬物動態解析と非臨床試験との比較により、ヒトでは OCH の経口吸収効率がきわめて高い事が示唆された。また、マウスに対する OCH の少量投与により、リンパ節細胞からの炎症性サイトカイン産生抑制効果が認められ、OCH の少量投与により、全身の免疫系に影響を与えることが確認された。

### A. 研究目的

NKT 細胞は CD1d により提示された糖脂質を認識し、短時間で大量のサイトカインを産生し、免疫修飾作用をもつ細胞である。合成糖脂質である OCH は、NKT 細胞を活性化し選択的に IL-4 を産生させることによって Th1 細胞の介する免疫応答を抑制する。OCH は経口投与でマウスの Th1 細胞介在性自己免疫病態を制御すること、多発性硬化症の動物モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎（EAE）や、コラーゲン誘導関節炎、NOD (non obese diabetes) マウス I 型糖尿病、炎症性腸炎モデルなどで自己免疫疾患に対する有効性が証明されていることから、Th1 細胞介在性自己免疫疾患の治療薬となることが期待されている。

我々は、OCH の多発性硬化症治療薬としての実用化を目指し、非臨床試験を重ねた上で、健常者を対象とした OCH の医師主導治験（フェーズ 1）を 2012 年 11 月より国立精神・神経医療研究センターにおいて開始した。本治験におけるバイオマーカー解析の結果、OCH の経口投与より、最小用量群においても、末梢血 T 細胞 GM-CSF、IFN- $\gamma$  産生分画の減少といった変化を認めた。本研究では、健常人投与における OCH の薬物動態の解析とマウス、カニクイザルを対象とした非臨床試験での薬

物動態との比較を行った。さらに、マウスに対し OCH の少量経口投与を行い、免疫反応について解析を行った。

### B. 研究方法

成人健常者を A~E の 5 コホートに各 3 例ずつ割り付け、計 15 例を対象とし、OCH を最小投与量から段階的に漸増し、経口単回投与を行った。投与前から、投与 144 時間後までの OCH の血中濃度を測定し、薬物動態の解析を行った。

8 週齢 C57BL/6 マウスにコホート A, B と同等の少量の OCH 経口投与を行い、投与 2 日後にリンパ節細胞を採取、抗 CD3 抗体、抗 CD28 抗体で刺激し培養した。48 時間後培養上清中の IFN- $\gamma$ 、IL-17A、GM-CSF の濃度を ELISA にて測定した。

（倫理面への配慮）

本治験は国立精神・神経医療研究センター治験審査委員会の承認を受け、被検者より書面にてインフォームドコンセントを得た上で行った。個人情報とは連結可能匿名化された後厳重に保管され、データ発表の際は、個人を特定されないよう細心の注意を払った。

## C. 研究結果

マウスやカニクイザルを用いた非臨床試験に基づく予想とは異なり、想定された血中濃度よりも、かなり高い血中濃度が得られ、初回用量であるAコホートにおいてOCH血中濃度の測定が可能であった。非臨床試験との比較のため、用量を比例換算し、経口投与時の薬物血中濃度-時間曲線下面積(AUC)比を算出したところ、マウスの3~9倍、カニクイザルの6~22倍という結果が得られ、ヒトではOCHの経口吸収効率がきわめて高い事が示唆された。

健常人へのOCH経口投与におけるバイオマーカー解析の結果、最小用量群においても、末梢血T細胞GM-CSF、IFN- $\gamma$ 産生分画の減少といった変化を認めたことから、マウスへのOCH少量経口投与に対する免疫反応の解析を行った。マウスに対し健常人での最小用量コホートと同等のOCHを経口投与し、2日後に採取したリンパ節を*in vitro*にて刺激、サイトカイン産生能を測定したところ、IFN- $\gamma$ 、GM-CSF、IL-17A産生の抑制が認められた。

## D. 考察

今回の解析の結果、ヒトにおいてはOCHの腸管からの吸収効率がげっ歯類、カニクイザルと比較して高いことが示唆された。このことから、少量投与でも効果を発揮することが期待され、副作用の軽減や服薬コンプライアンスの向上に寄与すると考えられた。

また、マウスでの少量投与の解析では、ヒトの最小用量と同等量の投与でもリンパ節細胞からの炎症性サイトカイン産生の抑制が確認された。マウスではヒトよりも血中濃度が低いことが予想されることから、OCHの腸管局所でのNKT細胞刺激とそれに続くサイトカイン産生が、OCHの効果発現に関与し、全身の免疫系に影響を及ぼしている可能性が考えられた。

## E. 結論

薬物動態解析の結果、ヒトではマウス、カニク

イザルと比較して、OCHの腸管からの吸収効率が高いことが予想された。またマウスに対する少量投与でもリンパ節細胞からの炎症性サイトカイン産生抑制効果が確認された。

## F. 健康危険情報 なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Araki M, Matsuoka T, Miyamoto K, Kusunoki S, Okamoto T, Murata M, Miyake S, Aranami T, Yamamura T. Efficacy of the anti-IL-6 receptor antibody tocilizumab in neuromyelitis optica: A pilot study. *Neurology*, 82(15):1302-1306, 2014
- 2) Kamachi F, Harada N, Usui Y, Sakanishi T, Ishii N, Okumura K, Miyake S, Akiba H. OX40 ligand regulates splenic CD8(-) dendritic cell-induced Th2 responses in vivo. *Biochem Biophys Res Commun*. 444(2):235-40, 2014
- 3) Nakamura M, Matsuoka T, Chihara N, Miyake S, Sato W, Araki M, Okamoto T, Lin Y, Ogawa M, Murata M, Aranami T, Yamamura T. Differential effects of fingolimod on B-cell populations in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 20(10):1371-80, 2014

### 2. 学会発表

- 1) Kadowaki A, Miyake S, Chiba A, Yamamura T. Myelin Reactive T cells in the Gut Regulate Experimental Autoimmune Encephalomyelitis (EAE). FOCIS 2014, Chicago, USA, 6.26, 2014
- 2) Noto D, Araki M, Sato W, Okamoto T, Murata M, Miyake S, Yamamura T. First-in-Human Phase 1 Study of Invariant NKT Cell Ligand OCH. FOCIS 2014, Chicago, USA, 6.26, 2014
- 3) Nakamura T, Matsuoka T, Araki M, Sato W, Lin Y, Okamoto T, Murata M, Miyake S, Aranami T, Yamamura T. An Increased Proportion of IL-6-dependent Plasmablasts Characterizes Interferon beta-resistant Patients with Relapsing-remitting Multiple Sclerosis. FOCIS 2014, Chicago, USA, 6.26, 2014
- 4) Noto D, Araki M, Sato W, Okamoto T, Murata M, Miyake S, Yamamura T. First-in-Human Phase 1 Study of Invariant NKT Cell Ligand OCH. MSBOSTON2014, Boston, USA, 9.11, 2014
- 5) Matsuoka T, Chiba A, Aranami T, Nakamura M, Sato W, Miyake S, Yamamura T. The increase of CD56 high NK cells and activate Treg-cells in patient with neuromyelitis optica after treatment with anti-IL-6R antibody tocilizumab. MSBOSTON2014, Boston, USA, 9.12, 2014
- 6) Chihara N, Aranami T, Oki S, Matsuoka T, Murata M, Toda T, Miyake S, Yamamura T. Plasmablasts as AQP4-Ab producers in the

pathogenesis of neuromyelitis optica.  
MSBOSTON2014, Boston, USA, 9.12, 2014

7) Kadowaki A, Miyake S, Chiba A, Yamamura T. Regulation of experimental autoimmune encephalomyelitis by gut resident T cells. 12th International Congress of Neuroimmunology, Mainz, Germany, 11.12, 2014

8) 三宅幸子, 千葉麻子. NKT細胞による自己免疫疾患の制御. 第58回日本リウマチ学会総会・学術集会 東京 4.25.2014

9) 林絵利, 千葉麻子, 多田久里守, 山路健, 田村直人, 高崎芳成, 三宅幸子. 強直性脊椎炎患者における免疫細胞の解析. 第58回日本リウマチ学会総会・学術集会 東京 4.26.2014

10) 荒木学, 佐藤和貴郎, 岡本智子, 村田美穂, 三宅幸子, 山村隆. 多発性硬化症を対象とした免疫修飾薬 OCH の医師主導治験. 第55回日本神経学会学術大会 福岡 5.22.2014

11) 荒木学, 松岡貴子, 宮本勝一, 楠進, 岡本智子, 村田美穂, 三宅幸子, 荒浪利昌, 山村隆. 視神経脊髄炎に対する抗 IL-6 受容体抗体トシリズマブ治療の有効性の検討. 第55回日本神経学会学術大会 福岡 5.22.2014

12) 門脇淳, 三宅幸子, 千葉麻子, 山村隆. 腸管のミエリン反応性 T 細胞は実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) を制御する. 第55回日本神経学会学術大会 福岡 5.23.2014

13) 中村雅一, 松岡貴子, 荒木学, 林幼偉, 佐藤和貴郎, 岡本智子, 村田美穂, 下地啓五, 佐藤典子, 三宅幸子, 荒浪利昌, 山村隆. 再発寛解型多発性硬化症病態における IL-6 依存性プラズマブラストの関与. 第55回日本神経学会学術大会 福岡 5.24.2014

14) 門脇淳, 三宅幸子, 千葉麻子, 山村隆. 腸管ミエリン反応性 T 細胞は実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) を LAG-3 によって制御する. 第26回日本神経免疫学会学術集会 金沢 9.4.2014

15) 能登大介, 荒木学, 佐藤和貴郎, 岡本智子, 村田美穂, 三宅幸子, 山村隆. 多発性硬化症を対象とした免疫修飾薬 OCH の医師主導治験. 第26回日本神経免疫学会学術集会 金沢 9.5.2014

16) 門脇淳, 三宅幸子, 千葉麻子, 佐賀亮子, 山村隆. 腸管 T 細胞による自己免疫制御. 第42回日本臨床免疫学会総会 新宿 9.26.2014

17) 北垣内みえ, 千葉麻子, 林絵利, 中嶋志穂子, 多田久里守, 田村直人, 山路健, 高崎芳成, 三宅幸子. 関節リウマチ患者における自然リンパ球の解析. 第42回日本臨床免疫学会総会 新宿

9.25.2014

18) IWABUSHI Kazutya, SHIMANO Kentaro, SATOH Masashi, GILFILLAN Susan, Miyake Sachiko, VAN KAER Luc, YAMAMURA Takashi: Atherosclerotic lesion development in CD1d/MR1/apolipoprotein E-deficient mice. The 43rd Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology, 2014. Kyoto, Japan, 12.10, 2014

19) CHIBA Asako, TAMURA Naoto, TAKASAKI Yoshinari, Miyake Sachiko: Involvement of MAIT cells in human autoimmune diseases. The 43rd Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology, 2014. Kyoto, Japan, 12.10, 2014

20) NAKAJIMA Akihito, NEGISHI Naoko, TSURUI Hiromichi, NANNO Masanobu, YAGITA Hideo, OKUMURA Ko, Miyake Sachiko, HABU Sonoko: Commensal bacteria regulate thymic Aire expression. The 43rd Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology, 2014. Kyoto, Japan, 12.10, 2014

21) KADOWAKI Atushi, MIYAKE Sachiko, CHIBA Asako, SAGA Ryoko, YAMAMURA Takashi: Regulation of organ specific autoimmunity by gut resident T cells. The 43rd Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology, 2014. Kyoto, Japan, 12.10, 2014

22) LIN Youwei, MIYAKE Sachiko, YAMAMURA Takashi: Inverse vaccination for autoimmune diseases by sensitization of superior dominant peptide through efficient induction of functionally stable regulatory T cells possessing high antigen-specificity. The 43rd Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology, 2014. Kyoto, Japan, 12.10, 2014

H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)

1. 特許取得
  - 1) GM-CSF 産生 T 細胞抑制剤、及び Th1/Th2 免疫バランス調整剤 (特願 2014-99587)
  - 2) NKT 細胞活性化に伴う選択的 IL-4 産生誘導活性の評価方法 (特願 2014-104272)
2. 実用新案登録
  - なし
3. その他
  - なし

### Ⅲ. 学会発表等実績

## 学会等発表実績

委託業務題目：「神経難病治療薬 OCH-NCNP の炎症性腸疾患を対象とした医師主導治験へ向けた製剤  
確保、治験プロトコール作成、治験相談の実施」

機関名：慶應義塾大学医学部

### 1. 学会等における口頭・ポスター発表

| 発表した成果<br>(発表題目、口頭・ポスター発表の別)   | 発表者氏名   | 発表した場所<br>(学会等名)                      | 発表した時期                 | 国内・<br>外の別 |
|--|---|---------------------------------------|------------------------|------------|
| 潰瘍性大腸炎に対する大腸カプセル内視鏡の有<br>用性とアトラス作成の試み<br>(口頭発表)  | 緒方晴彦, 細江直樹, 長沼 誠,<br>久松理一, 金井隆典, 松岡克善,<br>小林 拓, 日比紀文, 鈴木康夫  | 平成 26 年度第 2 回総<br>会、東京、味の素本社          | 2015 年 1 月<br>22.23 日  | 国内         |
| 潰瘍性大腸炎患者における血清バイオマーカー、<br>便中カルプロテクチン、便潜血反応と中長期予後<br>との関連の検討<br>(口頭発表)  | 金井隆典, 長沼 誠, 久松理一,<br>渡辺憲治, 松岡克善, 竹内 健,<br>鈴木康夫  | 平成 26 年度第 2 回総<br>会、東京、味の素本社          | 2015 年 1 月<br>22.23 日  | 国内         |
| 難治性腸疾患に対する健常人糞便移植の安全性<br>および有効性の検討<br>(口頭発表)   | 金井隆典, 松岡克善, 水野慎大,<br>南木康作, 武下達也, 竹下 梢,<br>中里圭宏, 森 清人, 三枝慶一郎,<br>矢島知治, 長沼 誠, 久松理一,<br>緒方晴彦, 岩男 泰                           | 平成 26 年度第 2 回総<br>会、東京、味の素本社          | 2015 年 1 月<br>22.23 日  | 国内         |
| 腸内細菌による代謝産物を介した皮膚疾患発症<br>機構の解析<br>(口頭発表)   | 金井隆典, 林 篤史, 佐藤俊朗,<br>長沼 誠, 久松理一, 三枝慶一郎,<br>竹下 梢, 森 清人, 清原裕貴,<br>新井万里, 大山 学, 天谷雅行  | 平成 26 年度第 2 回総<br>会、東京、味の素本社          | 2015 年 1 月<br>23 日     | 国内         |
| プロスタグランジン組織内代謝解析による遺伝<br>性小腸潰瘍症病態解明<br>(口頭発表)  | 杉浦悠毅, 島村克好, 久松理一,<br>金井隆典, 末松 誠   | 平成 26 年度第 2 回総<br>会、東京、味の素本社          | 2015 年 1 月<br>23 日     | 国内         |
| SLCO2A1 の機能解析の現状-進捗報告-<br>(口頭発表)   | 久松理一, 島村克好, 金井隆典,<br>細江直樹, 緒方晴彦, 杉浦悠毅,<br>末松 誠  | 平成 26 年度第 2 回総<br>会、東京、味の素本社          | 2015 年 1 月<br>23 日     | 国内         |
| 非特異性多発性小腸潰瘍症における小腸粘膜<br>SLCO2A1 免疫染色の診断上の有用性<br>(口頭発表)   | 久松理一, 島村克好, 細江直樹,<br>緒方晴彦, 金井隆典   | 平成 26 年度第 2 回総<br>会、東京、味の素本社          | 2015 年 1 月<br>23 日     | 国内         |
| 非特異性多発性小腸潰瘍症の内視鏡像とアトラ<br>ス作成の試み (口頭発表)   | 緒方晴彦, 細江直樹, 長沼 誠,<br>久松理一, 金井隆典, 梁井俊一,<br>松本主之  | 平成 26 年度第 2 回総<br>会、東京、味の素本社          | 2015 年 1 月<br>23 日     | 国内         |
| 早期クローン病に対するアダリムマブ治療効果<br>-アダリムマブ有効性の高い患者背景- (口頭発<br>表)   | 南木康作, 三好 潤, 大野恵子,<br>新井万里, 清原裕貴, 杉本真也,<br>森 清人, 三枝慶一郎, 武下達矢,<br>竹下 梢, 中里圭宏, 長沼 誠,<br>矢島知治, 久松理一, 金井隆典                     | 第 6 回日本炎症性腸疾<br>患研究会学術集会、東<br>京、味の素本社 | 2015 年 1 月<br>23 日     | 国内         |
| Inflammatory macrophages response to<br>stimulation by Curdlan (beta-1,3-glucan) and<br>may contributes to the pathogenesis of<br>inflammatory bowel disease. (口頭発表) | Mori M, Hisamatsu T, Suzuki H,<br>Tokutake M, Shimamura K,<br>Mizuno S, Nakamoto N,<br>Ebinuma H, Matsuoka K, Kanai<br>T. | 第 43 回日本免疫学会<br>学術集会、京都、国立<br>京都国際会場  | 2014 年 12 月<br>10-12 日 | 国内         |
| シンポジウム 1 小腸疾患のを見つけ方と診断・治<br>療のストラテジー<br>クローン病生物学的製剤 2 次無効例に対する画<br>像評価の有用性<br>(口頭発表)   | 長沼 誠, 奥田茂男, 久松理一,<br>金井隆典, 緒方晴彦   | 第 52 回小腸研究会、<br>東京、東京ガーデンパ<br>レス      | 2010 年 11 月<br>14 日    | 国内         |
| シンポジウム 3 難治性小腸疾患に対する治療の<br>工夫<br>非特異性多発性小腸潰瘍症の病態からみた小腸<br>粘膜 prostaglandin 代謝の重要性<br>(口頭発表)  | 久松理一, 島村克好, 細江直樹,<br>緒方晴彦, 小崎健次郎, 梅野淳嗣,<br>松本主之, 金井隆典   | 第 52 回小腸研究会、<br>東京、東京ガーデンパ<br>レス      | 2010 年 11 月<br>14 日    | 国内         |

| 発表した成果<br>(発表題目、口頭・ポスター発表の別)   | 発表者氏名   | 発表した場所<br>(学会等名)               | 発表した時期             | 国内・<br>外の別 |
|--|---|--------------------------------|--------------------|------------|
| ワークショップ9 希少消化管疾患の臨床像と問題点<br>SLCO2A1 遺伝子変異による家系内発症非特異性多発性小腸潰瘍症<br>(口頭発表)  | 久松理一, 細江直樹, 金井隆典  | JDDW 2014、兵庫、<br>神戸国際展示場       | 2014年10月<br>23-26日 | 国内         |
| シンポジウム3 難治性クローン病:病態から考えた治療アプローチ<br>当院におけるクローン病に対するアダリムマブの治療成績<br>-抗TNF $\alpha$ 抗体製剤の使用歴からみた有効性に関する検討-<br>(口頭発表) | 南木康作, 久松理一, 金井隆典  | JDDW 2014、兵庫、<br>神戸国際展示場       | 2014年10月<br>23-26日 | 国内         |
| 潰瘍性大腸炎に対する大腸カプセル内視鏡の有用性とアトラス作成の試み<br>(口頭発表)  | 緒方晴彦, 細江直樹, 長沼 誠,<br>松岡克善, 久松理一, 金井隆典,<br>小林 拓, 日比紀文, 鈴木康夫  | 平成26年度<br>第1回総会、東京、味の<br>素本社   | 2014年7月<br>24-25日  | 国内         |
| 潰瘍性大腸炎臨床的寛解例における大腸内視鏡検査の意義~多施設共同研究にむけて~<br>(口頭発表)  | 緒方晴彦, 細江直樹, 長沼 誠,<br>松岡克善, 久松理一, 金井隆典,<br>鈴木康夫  | 平成26年度<br>第1回総会、東京、味の<br>素本社   | 2014年7月<br>24-25日  | 国内         |
| 難治性腸疾患に対する健常人糞便移植の安全性および有効性の検討 (口頭発表)  | 金井隆典, 松岡克善, 水野慎大,<br>南木康作, 武下達也, 竹下 梢,<br>中里圭宏, 森 清人, 三枝慶一郎,<br>矢島知治, 長沼 誠, 久松理一,<br>緒方晴彦, 岩男 泰       | 平成26年度第1回総<br>会、東京、味の素本社       | 2014年7月<br>24-25日  | 国内         |
| Clostridium hutyticum の免疫制御機序の解明<br>(口頭発表)   | 金井隆典, 林 篤, 松岡克善,<br>竹下 梢, 三枝慶一郎, 新井万里,<br>清原裕貴, 水野慎大, 久松理一  | 平成26年度<br>第1回総会、東京、味の<br>素本社   | 2010年7月<br>24日     | 国内         |
| SLCO2A1 の同定に至った過程 -姉妹発症例からのアプローチ-<br>(口頭発表)  | 久松理一, 島村克好, 細江直樹,<br>緒方晴彦, 小崎健次郎, 日比紀文,<br>金井隆典   | 平成26年度<br>第1回総会、東京、味の<br>素本社   | 2010年7月<br>24日     | 国内         |
| SLCO2A1 の機能解析の現状<br>(口頭発表)   | 久松理一, 島村克好, 金井隆典,<br>細江直樹, 緒方晴彦, 小崎健次郎,<br>日比紀文, 梅野淳嗣, 松本主之   | 平成26年度<br>第1回総会、東京、味の<br>素本社   | 2010年7月<br>24日     | 国内         |
| 潰瘍性大腸炎に対する大腸カプセル内視鏡の有用性とアトラス作成の試み (口頭発表)   | 緒方晴彦, 細江直樹, 長沼 誠,<br>久松理一, 金井隆典, 松岡克善,<br>小林 拓, 日比紀文, 鈴木康夫  | 平成26年度第2回総<br>会、東京、味の素本社       | 2015年1月<br>22.23日  | 国内         |
| 潰瘍性大腸炎患者における血清バイオマーカー、便中カルプロテクチン、便潜血反応と中長期予後との関連の検討 (口頭発表)   | 金井隆典, 長沼 誠, 久松理一,<br>渡辺憲治, 松岡克善, 竹内 健,<br>鈴木康夫  | 平成26年度第2回総<br>会、東京、味の素本社       | 2015年1月<br>22.23日  | 国内         |
| 難治性腸疾患に対する健常人糞便移植の安全性および有効性の検討 (口頭発表)  | 金井隆典, 松岡克善, 水野慎大,<br>南木康作, 武下達也, 竹下 梢,<br>中里圭宏, 森 清人, 三枝慶一郎,<br>矢島知治, 長沼 誠, 久松理一,<br>緒方晴彦, 岩男 泰       | 平成26年度第2回総<br>会、東京、味の素本社       | 2015年1月<br>22.23日  | 国内         |
| 腸内細菌による代謝産物を介した皮膚疾患発症機構の解析 (口頭発表)  | 金井隆典, 林 篤史, 佐藤俊朗,<br>長沼 誠, 久松理一, 三枝慶一郎,<br>竹下 梢, 森 清人, 清原裕貴,<br>新井万里, 大山 学, 天谷雅行                      | 平成26年度第2回総<br>会、東京、味の素本社       | 2015年1月<br>23日     | 国内         |
| 非特異性多発性小腸潰瘍症の内視鏡像とアトラス作成の試み (口頭発表)   | 緒方晴彦, 細江直樹, 長沼 誠,<br>久松理一, 金井隆典, 梁井俊一,<br>松本主之  | 平成26年度第2回総<br>会、東京、味の素本社       | 2015年1月<br>23日     | 国内         |
| 早期クローン病に対するアダリムマブ治療効果-アダリムマブ有効性の高い患者背景-<br>(口頭発表)  | 南木康作, 三好 潤, 大野恵子,<br>新井万里, 清原裕貴, 杉本真也,<br>森 清人, 三枝慶一郎, 武下達矢,<br>竹下 梢, 中里圭宏, 長沼 誠,<br>矢島知治, 久松理一, 金井隆典 | 平成26年度第2回総<br>会、東京、味の素本社       | 2015年1月<br>23日     | 国内         |
| シンポジウム1 小腸疾患の見つけ方と診断・治療のストラテジークローン病生物学的製剤2次無効例に対する画像評価の有用性 (口頭発表)  | 長沼 誠, 奥田茂男, 久松理一,<br>金井隆典, 緒方晴彦   | 第52回小腸研究会、<br>東京、東京ガーデンパ<br>レス | 2010年11月<br>14日    | 国内         |

| 発表した成果<br>(発表題目、口頭・ポスター発表の別)   | 発表者氏名  | 発表した場所<br>(学会等名)   | 発表した時期                | 国内・<br>外の別 |
|--|--|--|-----------------------|------------|
| 潰瘍性大腸炎に対する大腸カプセル内視鏡の有用性とアトラス作成の試み<br>(口頭発表)  | 緒方晴彦, 細江直樹, <u>長沼 誠</u> , 松岡克善, 久松理一, 金井隆典, 小林 拓, 日比紀文, 鈴木康夫   | 平成 26 年度<br>第 1 回総会、東京、味の素本社                                       | 2014 年 7 月<br>24-25 日 | 国内         |
| 潰瘍性大腸炎臨床的寛解例における大腸内視鏡検査の意義～多施設共同研究にむけて～<br>(口頭発表)  | 緒方晴彦, 細江直樹, <u>長沼 誠</u> , 松岡克善, 久松理一, 金井隆典, 鈴木康夫   | 平成 26 年度<br>第 1 回総会、東京、味の素本社                                       | 2014 年 7 月<br>24-25 日 | 国内         |
| 難治性腸疾患に対する健康人糞便移植の安全性および有効性の検討 (口頭発表)  | 金井隆典, 松岡克善, 水野慎大, 南木康作, 武下達也, 竹下 梢, 中里圭宏, 森 清人, 三枝慶一郎, 矢島知治, <u>長沼 誠</u> , 久松理一, 緒方晴彦, 岩男 泰                  | 平成 26 年度<br>第 1 回総会、東京、味の素本社                                       | 2014 年 7 月<br>24-25 日 | 国内         |
| Myelin Reactive T cells in the Gut Regulate Experimental Autoimmune Encephalomyelitis (EAE).<br>(ポスター発表)   | Kadowaki A, Miyake S, Chiba A, <u>Yamamura T.</u>  | Chicago, USA<br>(FOCIS 2014)                                       | 2010 年 6 月<br>25 日    | 国外         |
| First-in-Human Phase 1 Study of Invariant NKT Cell Ligand OCH.<br>(ポスター発表)   | Noto D, Araki M, Sato W, Okamoto T, Murata M, Miyake S, <u>Yamamura T.</u>                                   | Chicago, USA<br>(FOCIS 2014)                                       | 2010 年 6 月<br>25 日    | 国外         |
| An Increased Proportion of IL-6-dependent Plasmablasts Characterizes Interferon beta-resistant Patients with Relapsing-remitting Multiple Sclerosis.<br>(ポスター発表) | Nakamura T, Matsuoka T, Araki M, Sato W, Lin Y, Okamoto T, Murata M, Miyake S, Aranami T, <u>Yamamura T.</u> | Chicago, USA<br>(FOCIS 2014)                                       | 2010 年 6 月<br>25 日    | 国外         |
| First-in-Human Phase 1 Study of Invariant NKT Cell Ligand OCH.<br>(ポスター発表)   | Noto D, Araki M, Sato W, Okamoto T, Murata M, Miyake S, <u>Yamamura T.</u>                                   | Boston, USA<br>(MSBOSTON2014)                                      | 2010 年 9 月<br>10 日    | 国外         |
| Plasmablasts as AQP4-Ab producers in the pathogenesis of neuromyelitis optica<br>(ポスター発表)  | N Chihara, T Aranami, S Oki, T Matsuoka, M Murata, T Toda, S Miyake, <u>T Yamamura</u>                       | Boston, USA<br>(MSBOSTON2014)                                      | 2010 年 9 月<br>11 日    | 国外         |
| The increase of CD56 high NK cells and activate Treg-cells in patient with neuromyelitis optica after treatment with anti-IL-6R antibody tocilizumab<br>(ポスター発表) | T. Matsuoka, A. Chiba, T. Aranami, M. Nakamura, W. Sato, S. Miyake, <u>T. Yamamura</u>                       | Boston, USA<br>(MSBOSTON2014)                                      | 2010 年 9 月<br>11 日    | 国外         |
| NR4A2 controls pathogenic 'switched' Th17 cells in the CNS during autoimmune inflammation (ポスター発表)   | Ben Raveney, Shinji Oki, <u>Takashi Yamamura</u>   | Mainz, Germany<br>(12th International Congress of Neuroimmunology) | 2010 年 11 月<br>11 日   | 国外         |
| Regulation of experimental autoimmune encephalomyelitis by gut resident T cells<br>(ポスター発表)  | Atsushi Kadowaki, Sachiko Miyake, Asako Chiba, <u>Takashi Yamamura</u>                                       | Mainz, Germany<br>(12th International Congress of Neuroimmunology) | 2010 年 11 月<br>11 日   | 国外         |
| Chemokine receptor expressions on T cells in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy<br>(ポスター発表)   | Wakiro Sato, Toshimasa Aranami, Norio Chihara, Ryotaro Ikeguchi, Tomoko Okamoto, <u>Takashi Yamamura</u>     | Mainz, Germany<br>(12th International Congress of Neuroimmunology) | 2010 年 11 月<br>11 日   | 国外         |
| 多発性硬化症患者におけるフィンドリモド投与に関する検討<br>(ポスター発表)  | 岡本智子, 林 幼偉, 荒木 学, 佐藤和貴郎, 村田美穂, <u>山村 隆</u>   | 福岡 (第 55 回日本神経学会学術集会)  | 2010 年 5 月<br>20 日    | 国内         |
| Tumefactive demyelinating disease: 7 症例の臨床的特徴<br>(ポスター発表)  | 佐野輝典, 岡本智子, 林 幼偉, <u>山村 隆</u> , 村田美穂   | 福岡 (第 55 回日本神経学会学術集会)  | 2010 年 5 月<br>20 日    | 国内         |
| 多発性硬化症を対象とした免疫修飾薬 OCH の医師主導治験.   | 能登大介, 荒木 学, 佐藤和貴郎, 岡本智子, 村田美穂, 三宅幸子, <u>山村 隆</u>   | 福岡 (第 55 回日本神経学会学術集会)  | 2010 年 5 月<br>21 日    | 国内         |
| One year extension study of natalizumab (NAT) in Japanese MS patients<br>(口頭発表)  | <u>山村 隆</u> , 吉良潤一, 斉田孝彦, 岸田修二, 岩本和也, Lucas, Nisha, Subramanyam, Meena                                       | 福岡 (第 55 回日本神経学会学術集会)  | 2010 年 5 月<br>21 日    | 国内         |

| 発表した成果<br>(発表題目、口頭・ポスター発表の別)  | 発表者氏名   | 発表した場所<br>(学会等名)                  | 発表した時期             | 国内・<br>外の別 |
|---|---|-----------------------------------|--------------------|------------|
| 視神経脊髄炎に対する抗 IL-6 受容体抗体トシリズマブ治療の有効性の検討<br>(口頭発表)   | 荒木 学, 松岡貴子, 宮本勝一,<br>楠 進, 岡本智子, 村田美穂,<br>三宅幸子, 荒浪利昌, <u>山村 隆</u>  | 福岡 (第 55 回日本神<br>経学会学術集会)         | 2010 年 5 月<br>21 日 | 国内         |
| 腸管のミエリン反応性 T 細胞は実験的自己免疫<br>性脳脊髄炎(EAE)を制御する (口頭発表)   | 門脇 淳, 三宅幸子, 千葉麻子,<br><u>山村 隆</u>  | 福岡 (第 55 回日本神<br>経学会学術集会)         | 2010 年 5 月<br>22 日 | 国内         |
| 慢性炎症性脱髄性多発神経炎における<br>CCR5+CCR6+ヘルパー T 細胞に関する研究<br>(口頭発表)                                    | 池口亮太郎, 佐藤和貴郎, 岡本智<br>子, 村田美穂, <u>山村 隆</u>   | 福岡 (第 55 回日本神<br>経学会学術集会)         | 2010 年 5 月<br>22 日 | 国内         |
| 痙攣を発症した多発性硬化症・視神経脊髄炎患者<br>の検討<br>(ポスター発表)   | 田港朝也, 岡本智子, 佐藤和貴郎,<br>荒木 学, 林 幼偉, <u>山村 隆</u> ,<br>村田美穂   | 福岡 (第 55 回日本神<br>経学会学術集会)         | 2010 年 5 月<br>22 日 | 国内         |
| 二次進行型多発性硬化症 (SP-MS) に対する<br>fingolimod の臨床的効果と免疫学的活動性指標<br>との関連<br>(ポスター発表)                 | 林 幼偉, 岡本智子, 村田美穂,<br><u>山村 隆</u>  | 福岡 (第 55 回日本神<br>経学会学術集会)         | 2010 年 5 月<br>23 日 | 国内         |
| 再発寛解型多発性硬化症病態における IL-6 依存<br>性プラズマブラストの関与<br>髄炎(EAE)を制御する<br>(口頭発表)                         | 中村雅一, 松岡貴子, 荒木 学,<br>林 幼偉, 佐藤和貴郎, 岡本智子,<br>村田美穂, 下地啓五, 佐藤典子,<br>三宅幸子, 荒浪利昌, <u>山村 隆</u>   | 福岡 (第 55 回日本神<br>経学会学術集会)         | 2010 年 5 月<br>23 日 | 国内         |
| 多発性硬化症の 8 歳女児例の診断・治療経過につ<br>いて<br>髄炎(EAE)を制御する<br>(口頭発表)                                    | 高橋 寛, 中村雅一, 松岡貴子,<br><u>山村 隆</u>  | 浜松 (第 56 回日本小<br>児神経学会学術集会)       | 2010 年 5 月<br>29 日 | 国内         |
| NKT cell ligands and gut mucosal lipids<br>髄炎(EAE)を制御する<br>(口頭発表)                           | <u>山村 隆</u>   | 金沢 (第 26 回日本神<br>経免疫学会学術集会)       | 2010 年 9 月 3<br>日  | 国内         |
| 二次進行型多発性硬化症 (SP-MS) に対する<br>fingolimod の効果 (続報) : 免疫抑制剤の併用<br>(ポスター発表)                      | 林 幼偉, 村田美穂, <u>山村 隆</u>   | 金沢 (第 26 回日本神<br>経免疫学会学術集会)       | 2010 年 9 月 3<br>日  | 国内         |
| 腸管ミエリン反応性 T 細胞は実験的自己免疫性<br>能脊髄炎(EAE)を LAG-3 によって制御する<br>(口頭発表)                              | 門脇 淳, 三宅幸子, 千葉麻子,<br><u>山村 隆</u>  | 金沢 (第 26 回日本神<br>経免疫学会学術集会)       | 2010 年 9 月 3<br>日  | 国内         |
| 多発性硬化症を対象とした免疫修飾薬 OCH の医<br>師主導治験 (口頭発表)  | 能登大介, 荒木 学, 佐藤和貴郎,<br>岡本智子, 村田美穂, 三宅幸子,<br><u>山村 隆</u>  | 金沢 (第 26 回日本神<br>経免疫学会学術集会)       | 2010 年 9 月 4<br>日  | 国内         |
| 多発性硬化症患者に対するフィンゴリモド投与<br>に関する検討(第二報)<br>(口頭発表)  | 岡本智子, 林 幼偉, 荒木 学,<br>佐藤和貴郎, 村田美穂, <u>山村 隆</u>   | 金沢 (第 26 回日本神<br>経免疫学会学術集会)       | 2010 年 9 月 4<br>日  | 国内         |
| 多発性硬化症に対する免疫介入試験におけるヒ<br>ト免疫応答解析<br>(口頭発表)  | <u>山村 隆</u> , 能登大介  | 東京・新宿 (第 42 回日<br>本臨床免疫学会総会)      | 2010 年 9 月<br>24 日 | 国内         |
| 中枢神経系の自己免疫疾患におけるプラズマブ<br>ラスト<br>(口頭発表)  | 中村雅一, 千原典夫, <u>山村 隆</u>   | 東京・新宿 (第 42 回日<br>本臨床免疫学会総会)      | 2010 年 9 月<br>24 日 | 国内         |
| 腸管 T 細胞による自己免疫制御<br>(口頭発表)  | 門脇 淳, 三宅幸子, 千葉麻子,<br>佐賀亮子, <u>山村 隆</u>  | 東京・新宿 (第 42 回日<br>本臨床免疫学会総会)      | 2010 年 9 月<br>25 日 | 国内         |
| 免疫性神経疾患と Precision Medicine. 6 学会合<br>同シンポジウム 免疫疾患の B 細胞と自己抗体:<br>病態解明から新規治療応用まで.<br>(口頭発表) | <u>山村 隆</u>   | 東京・新宿 (第 42 回日<br>本臨床免疫学会総会)      | 2010 年 9 月<br>25 日 | 国内         |
| Atherosclerotic lesion development in<br>CD1d/MR1/apolipoprotein E-deficient mice<br>(口頭発表) | Iwabuchi Kazuya, shimano<br>Kentaro, Satoh Masashi,<br>Gilfillan Susan, Miyake Sachiko,<br>VanKaer Luc, <u>Yamamura<br/>Takashi</u> | 京都 (第 4 3 回日本免<br>疫学会総会・学術集<br>会) | 2010 年 12 月<br>9 日 | 国内         |

| 発表した成果<br>(発表題目、口頭・ポスター発表の別)   | 発表者氏名   | 発表した場所<br>(学会等名)   | 発表した時期      | 国内・<br>外の別 |
|--|---|--|-------------|------------|
| NR4A2 controls pathogenic "switched" Th17 cells in the CNS during autoimmune inflammation<br>(口頭発表)  | Raveney Benjamin JE, Oki Shinji, <u>Yamamura Takashi</u>  | 京都 (第43回日本免疫学会総会・学術集会)   | 2010年12月9日  | 国内         |
| Regulation of organ specific autoimmunity by gut resident T cells<br>(口頭発表)  | Kadowaki Atushi, Miyake Sachiko, Chiba Asako, Saga Ryoko, <u>Yamamura Takashi</u>   | 京都 (第43回日本免疫学会総会・学術集会)   | 2010年12月9日  | 国内         |
| Inverse vaccination for autoimmune diseases by sensitization of superior dominant peptide through efficient induction of functionally stable regulatory T cells possessing high antigen-specificity (口頭発表) | Lin Youwei, Miyake Sachiko, <u>Yamamura Takashi</u>   | 京都 (第43回日本免疫学会総会・学術集会)   | 2010年12月9日  | 国内         |
| Regulation+8:18 of experimental autoimmune encephalomyelitis by gut resident T cells.<br>(ポスター発表)  | Kadowaki A, <u>Miyake S</u> , Chiba A, Yamamura T.  | Rheingoldhalle Mainz, Germany (12th International Congress of Neuroimmunology)                               | 2010年12月10日 | 国外         |
| Plasmablasts as AQP4-Ab producers in the pathogenesis of neuromyelitis optica.<br>(ポスター発表)   | Chihara N, Aranami T, Oki S, Matsuoka T, Murata M, Toda T, <u>Miyake S</u> , Yamamura T.  | Boston Convention and Exhibition Center, USA (MSBOSTON2014)  | 2010年9月11日  | 国外         |
| The increase of CD56 high NK cells and activate Treg-cells in patient with neuromyelitis optica after treatment with anti-IL-6R antibody tocilizumab.<br>(ポスター発表)  | Matsuoka T, Chiba A, Aranami T, Nakamura M, Sato W, <u>Miyake S</u> , Yamamura T.   | Boston Convention and Exhibition Center, USA (MSBOSTON2014)  | 2010年9月11日  | 国外         |
| First-in-Human Phase 1 Study of Invariant NKT Cell Ligand OCH.<br>(ポスター発表)   | Noto D, Araki M, Sato W, Okamoto T, Murata M, <u>Miyake S</u> , Yamamura T.   | Boston Convention and Exhibition Center, USA (MSBOSTON2014)  | 2010年9月10日  | 国外         |
| Myelin Reactive T cells in the Gut Regulate Experimental Autoimmune Encephalomyelitis (EAE).<br>(ポスター発表)   | Kadowaki A, <u>Miyake S</u> , Chiba A, Yamamura T.  | Sheraton Chicago Hotel & Towers (FOCIS 2014)   | 2010年6月25日  | 国外         |
| First-in-Human Phase 1 Study of Invariant NKT Cell Ligand OCH.<br>(ポスター発表)   | Noto D, Araki M, Sato W, Okamoto T, Murata M, <u>Miyake S</u> , Yamamura T.   | Sheraton Chicago Hotel & Towers, USA (FOCIS 2014)  | 2010年6月25日  | 国外         |
| An Increased Proportion of IL-6-dependent Plasmablasts Characterizes Interferon beta-resistant Patients with Relapsing-remitting Multiple Sclerosis. (ポスター発表)  | Nakamura T, Matsuoka T, Araki M, Sato W, Lin Y, Okamoto T, Murata M, <u>Miyake S</u> , Aranami T, Yamamura T.                     | Sheraton Chicago Hotel & Towers, USA (FOCIS 2014)  | 2010年6月25日  | 国外         |
| Atherosclerotic lesion development in CD1d/MR1/apolipoprotein E-deficient mice.<br>(ポスター発表)  | IWABUSHI Kazutya, SHIMANO Kentaro, SATOH Masashi, GILFILLAN Susan, <u>Miyake Sachiko</u> , VAN KAER Luc, YAMAMURA Takashi:        | Kyoto International Conference Center (The 43rd Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology, 2014) | 2010年12月9日  | 国内         |
| Involvement of MAIT cells in human autoimmune diseases.<br>(ポスター発表)  | CHIBA Asako, TAMURA Naoto, TAKASAKI Yoshinari, <u>Miyake Sachiko</u> ,  | 国立京都国際会館, 京都 (The 43rd Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology, 2014)                          | 2010年12月9日  | 国内         |
| Commensal bacteria regulate thymic Aire expression.<br>(ポスター発表)  | NAKAJIMA Akihito, NEGISHI Naoko, TSURUI Hiromichi, NANNO Masanobu, YAGITA Hideo, OKUMURA Ko, <u>Miyake Sachiko</u> , HABU Sonoko: | 国立京都国際会館, 京都 (The 43rd Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology, 2014)                          | 2010年12月9日  | 国内         |

| 発表した成果<br>(発表題目、口頭・ポスター発表の別)  | 発表者氏名   | 発表した場所<br>(学会等名)   | 発表した時期     | 国内・<br>外の別 |
|---|---|--|------------|------------|
| Regulation of organ specific autoimmunity by gut resident T cells.<br>(ポスター発表)  | KADOWAKI Atushi, <u>MIYAKE Sachiko</u> , CHIBA Asako, SAGA Ryoko, YAMAMURA Takashi: | 国立京都国際会館, 京都<br>(The 43rd Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology, 2014) | 2010年12月9日 | 国内         |
| Inverse vaccination for autoimmune diseases by sensitization of superior dominant peptide through efficient induction of functionally stable regulatory T cells possessing high antigen-specificity. (ポスター発表) | LIN Youwei, <u>MIYAKE Sachiko</u> , YAMAMURA Takashi:                               | 国立京都国際会館, 京都 (The 43rd Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology, 2014)    | 2010年12月9日 | 国内         |
| 腸管 T 細胞による自己免疫制御.<br>(ワークショップ発表)  | 門脇 淳、 <u>三宅幸子</u> 、千葉麻子、佐賀亮子、山村 隆.  | 京王プラザホテル、東京 (第42回日本臨床免疫学会総会)   | 2010年9月25日 | 国内         |
| 関節リウマチ患者における自然リンパ球の解析.<br>(ポスター発表)  | 北垣内みえ、千葉麻子、林 絵利、中嶋志穂子、多田久里守、田村直人、山路 健、高崎芳成、 <u>三宅幸子</u> .                           | 京王プラザホテル、東京 (第42回日本臨床免疫学会総会)   | 2010年9月24日 | 国内         |
| 多発性硬化症を対象とした免疫修飾薬 OCH の医師主導治験.<br>(口頭発表)  | 能登大介、荒木 学、佐藤和貴郎、岡本智子、村田美穂、 <u>三宅幸子</u> 、山村 隆.                                       | 金沢歌劇場、石川 (第26回日本神経免疫学会学術集会)  | 2010年9月4日  | 国内         |
| 腸管ミエリン反応性 T 細胞は実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) を LAG-3 によって制御する.<br>(口頭発表)   | 門脇 淳、 <u>三宅幸子</u> 、千葉麻子、山村 隆.   | 金沢歌劇場、石川 (第26回日本神経免疫学会学術集会)  | 2010年9月3日  | 国内         |
| 再発寛解型多発性硬化症病態における IL-6 依存性プラズマブラストの関与.<br>(口頭発表)  | 中村雅一、松岡貴子、荒木 学、林 幼偉、佐藤和貴郎、岡本智子、村田美穂、下地啓五、佐藤典子、 <u>三宅幸子</u> 、荒浪利昌、山村 隆.              | 福岡国際会議場、福岡 (第55回日本神経学会学術大会)  | 2010年5月23日 | 国内         |
| 腸管のミエリン反応性 T 細胞は実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) を制御する.<br>(口頭発表)   | 門脇 淳、 <u>三宅幸子</u> 、千葉麻子、山村 隆.   | 福岡国際会議場、福岡 (第55回日本神経学会学術大会)  | 2010年5月22日 | 国内         |
| 視神経脊髄炎に対する抗 IL-6 受容体抗体トシリズマブ治療の有効性の検討.<br>(口頭発表)  | 荒木 学、松岡貴子、宮本勝一、楠 進、岡本智子、村田美穂、 <u>三宅幸子</u> 、荒浪利昌、山村 隆.                               | 福岡国際会議場、福岡 (第55回日本神経学会学術大会)  | 2010年5月21日 | 国内         |
| 多発性硬化症を対象とした免疫修飾薬 OCH の医師主導治験.<br>(口頭発表)  | 荒木 学、佐藤和貴郎、岡本智子、村田美穂、 <u>三宅幸子</u> 、山村 隆.  | 福岡国際会議場、福岡 (第55回日本神経学会学術大会)  | 2010年5月21日 | 国内         |
| 強直性脊椎炎患者における免疫細胞の解析. (ポスター発表)   | 林 絵利、千葉麻子、多田久里守、山路 健、田村直人、高崎芳成、 <u>三宅幸子</u> .                                       | グランドプリンスホテル新高輪、東京 (第58回日本リウマチ学会総会・学術集会)  | 2010年4月25日 | 国内         |
| NKT 細胞による自己免疫疾患の制御. (シンポジウム発表)  | <u>三宅幸子</u> 、千葉麻子   | グランドプリンスホテル新高輪、東京 (第58回日本リウマチ学会総会・学術集会)  | 2010年4月24日 | 国内         |

## 2. 学会誌・雑誌等における論文掲載

| 掲載した論文（発表題目）   | 発表者氏名   | 発表した場所<br>(学会誌・雑誌等名)                     | 発表した時期    | 国内・<br>外の別 |
|--|---|--|-----------|------------|
| Risk Factors for Decreased Bone Mineral Density in Japanese Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Cross-Sectional Study.           | Wada Y, Hisamatsu T*, Naganuma M, Matsuoka K, Okamoto S, Inoue N, Yajima T, Kouyama K, Iwao Y, Ogata H, Hibi T, Abe T, and Kanai T.   | Clin Nutr                                | 2015 Jan  | 国外         |
| Modelling colorectal cancer using CRISPR-Cas9-mediated engineering of human intestinal organoids.  | Matano M, Date S, Shimokawa M, Takano A, Fujii M, Ohta Y, Watanabe T, Kanai T, Sato T.  | Nature Medicine.                         | 2015 Mar  | 国外         |
| Fecal Microbiota Transplantation for Gastrointestinal Diseases.  | Matsuoka K, Mizuno S, Hayashi A, Hisamatsu T, Naganuma M and Kanai T.   | Review Keio Journal of Medicine          | 2014 Dec  | 国外         |
| Gut microbiota and inflammatory bowel disease.   | Matsuoka K, Kanai T.  | Seminars in Immunopathol.                | 2014年 Nov | 国外         |
| Classical Th1 cells obtain colitogenicity by co-existence of ROR $\gamma$ t-expressing T cells in experimental colitis.                  | Saigusa K, Hisamatsu T, Handa T, Sujino T, Mikami Y, Hayashi A, Mizuno S, Takeshita K, Sato T, Matsuoka K, Kanai T.   | Inflamm Bowel Dis.                       | 2014 Oct  | 国外         |
| Early intervention with adalimumab may contribute to favorable clinical efficacy in patients with Crohn's disease.                       | Miyoshi J, Hisamatsu T, Matsuoka K, Naganuma M, Maruyama Y, Yoneno K, Mori K, Kiyohara H, Nanki K, Okamoto S, Yajima T, Iwao Y, Ogata H, Hibi T, Kanai T.   | Digestion.                               | 2014 Oct  | 国外         |
| Modified bowel preparation regimen for use in second-generation colon capsule endoscopy in patients with ulcerative colitis.             | Usui S, Hosoe N, Matsuoka K, Kobayashi T, Nakano M, Naganuma M, Ishibashi Y, Kimura K, Yoneno K, Kashiwagi K, Hisamatsu T, Inoue N, Serizawa H, Hibi T, Ogata H, Kanai T.   | Dig Endosc.                              | 2014 Sep  | 国外         |
| Magnetic resonance enterography of Crohn's disease.  | Naganuma M, Hisamatsu T, Kanai T, Ogata H.  | Review Expert Rev Gastroenterol Hepatol. | 2014 Sep  | 国外         |
| Cross-talk between ROR $\gamma$ t+ innate lymphoid cells and intestinal macrophages induces mucosal IL-22 production in Crohn's disease. | Mizuno S, Mikami Y, Kamada N, Handa T, Hayashi A, Sato T, Matsuoka K, Matano M, Ohta Y, Sugita A, Koganei K, Sahara R, Takazoe M, Hisamatsu T, Kanai T.   | Inflamm Bowel Dis.                       | 2014 Aug  | 国外         |
| Diet, microbiota, and inflammatory bowel disease: lessons from Japanese foods.   | Kanai T, Matsuoka K, Naganuma M, Hayashi A, Hisamatsu T.  | Korean J Intern Med.                     | 2014 Jul  | 国外         |
| Risk and management of intra-abdominal abscess in Crohn's disease treated with infliximab.   | Yoneno K, Hisamatsu T, Matsuoka K, Okamoto S, Takayama T, Ichikawa R, Sujino T, Miyoshi J, Takabayashi K, Mikami Y, Mizuno S, Wada Y, Yajima T, Naganuma M, Inoue N, Iwao Y, Ogata H, Hasegawa H, Kitagawa Y, Hibi T, Kanai T.  | Digestion.                               | 2014 May  | 国外         |
| Pregnant woman with non-comatose autoimmune acute liver failure in the second trimester rescued using medical therapy: A case report.    | Sato H, Tomita K, Yasue C, Umeda R, Ebinuma H, Ogata S, Du W, Soga S, Maruta K, Yasutake Y, Narimatsu K, Usui S, Watanabe C, Komoto S, Teratani T, Suzuki, T, Yokoyama H, Saito H, Nagao S, Hibi T, Miura S, Kanai T, Hokari R. | Hepatol Res.                             | 2014 Apr  | 国外         |

| 掲載した論文（発表題目）  | 発表者氏名  | 発表した場所<br>(学会誌・雑誌等名)                     | 発表した時期   | 国内・<br>外の別 |
|---|--|--|----------|------------|
| Prominent steatosis with hypermetabolism of the cell line permissive for years of infection with hepatitis C virus.                               | Sugiyama K, Ebinuma H, Nakamoto N, Sakasegawa N, Murakami Y, Chu P. S, Usui S, Ishibashi Y, Wakayama Y, Taniki N, Murata H, Saito Y, Fukasawa M, Saito K, Yamagishi Y, Wakita T, Takaku H, Hibi T, Saito H, <u>Kanai T</u> .           | PLoS One.                                | 2014 Apr | 国外         |
| Diagnosis and Management of Intestinal Behçet' s disease.   | Hisamatsu T*, <u>Naganuma M</u> , Matsuoka K, <u>Kanai T</u> .   | Clin J Gastroenterol.                    | 2014 Apr | 国外         |
| Endoscopic and pathologic changes of the upper gastrointestinal tract in Crohn's disease.   | Sakuraba A, Iwao Y, Matsuoka K, <u>Naganuma M</u> , Ogata H, <u>Kanai T</u> , Hibi T.  | Biomed Res Int.                          | 2014 Feb | 国外         |
| Macrophages and Dendritic Cells Emerge in the Liver during Intestinal Inflammation and Predispose the Liver to Inflammation.                      | Mikami Y, Mizuno S, Nakamoto N, Hayashi A, Sujino T, Sato T, Kamada N, Matsuoka K, Hisamatsu T, Ebinuma H, Hibi T, Yoshimura A, <u>Kanai T</u>   | PLoS One.                                | 2014 Jan | 国外         |
| Risk Factors for Decreased Bone Mineral Density in Japanese Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Cross-Sectional Study                     | Wada Y, Hisamatsu T*, <u>Naganuma M</u> , Matsuoka K, Okamoto S, Inoue N, Yajima T, Kouyama K, Iwao Y, Ogata H, Hibi T, Abe T, and Kanai T.  | Clin Nutr                                | 2015 Jan | 国外         |
| Fecal Microbiota Transplantation for Gastrointestinal Diseases  | Matsuoka K, Mizuno S, Hayashi A, Hisamatsu T, <u>Naganuma M</u> and Kanai T.   | Review Keio Journal of Medicine          | 2014 Dec | 国外         |
| Early intervention with adalimumab may contribute to favorable clinical efficacy in patients with Crohn's disease.                                | Miyoshi J, Hisamatsu T, Matsuoka K, <u>Naganuma M</u> , Maruyama Y, Yoneno K, Mori K, Kiyohara H, Nanki K, Okamoto S, Yajima T, Iwao Y, Ogata H, Hibi T, Kanai T.  | Digestion.                               | 2015 Oct | 国外         |
| Magnetic resonance enterography of Crohn's disease.   | <u>Naganuma M</u> , Hisamatsu T, Kanai T, Ogata H.   | Review Expert Rev Gastroenterol Hepatol. | 2014 Sep | 国外         |
| Diet, microbiota, and inflammatory bowel disease: lessons from Japanese foods.  | Kanai T, Matsuoka K, <u>Naganuma M</u> , Hayashi A, Hisamatsu T.   | Korean J Intern Med.                     | 2014 Jul | 国外         |
| A randomized clinical trial of mesalazine suppository: The usefulness and problems of central review of evaluations of colonic mucosal findings.  | Kobayashi K, Hirai F, <u>Naganuma M</u> , Watanabe K, Ando T, Nakase H, Matsuoka K, Watanabe M.  | J Crohns Colitis.                        | 2014 Jun | 国外         |
| Risk and management of intra-abdominal abscess in Crohn's disease treated with infliximab.  | Yoneno K, Hisamatsu T, Matsuoka K, Okamoto S, Takayama T, Ichikawa R, Sujino T, Miyoshi J, Takabayashi K, Mikami Y, Mizuno S, Wada Y, Yajima T, <u>Naganuma M</u> , Inoue N, Iwao Y, Ogata H, Hasegawa H, Kitagawa Y, Hibi T, Kanai T. | Digestion.                               | 2014 May | 国外         |
| Extracellular adenosine regulates colitis through effects on lymphoid and nonlymphoid cells.  | Kurtz CC, Drygiannakis I, <u>Naganuma M</u> , Feldman SH, Bekiaris V, Linden J, Ware CF, Ernst PB.   | Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. | 2014 May | 国外         |
| Diagnosis and Management of Intestinal Behçet' s disease.   | Hisamatsu T*, <u>Naganuma M</u> , Matsuoka K, Kanai T.   | Clin J Gastroenterol.                    | 2015 Apr | 国外         |
| Comparison of Magnetic Resonance and Balloon Enteroscopic Examination of Deep Small Intestine in Patients with Crohn's Disease. Gastroenterology. | Takenaka K, Ohtsuka K, Kitazume Y, Nagahori M, Fujii T, Saito E, <u>Naganuma M</u> , Araki A, Watanabe M.  | Gastroenterology.                        | 2014 Apr | 国外         |

| 掲載した論文（発表題目）   | 発表者氏名  | 発表した場所<br>(学会誌・雑誌等名)       | 発表した時期   | 国内・<br>外の別 |
|--|--|----------------------------|----------|------------|
| Modified bowel preparation regimen for use in second-generation colon capsule endoscopy in patients with ulcerative colitis. | Usui S, Hosoe N, Matsuoka K, Kobayashi T, Nakano M, <u>Naganuma M</u> , Ishibashi Y, Kimura K, Yoneno K, Kashiwagi K, Hisamatsu T, Inoue N, Serizawa H, Hibi T, Ogata H, Kanai T.  | Dig Endosc.                | 2014 Mar | 国外         |
| Endoscopic and pathologic changes of the upper gastrointestinal tract in Crohn's disease.                                    | Sakuraba A, Iwao Y, Matsuoka K, <u>Naganuma M</u> , Ogata H, Kanai T, Hibi T.  | Biomed Res Int.            | 2014 Feb | 国外         |
| Inflammatory bowel disease and novel endoscopic technologies.  | <u>Naganuma M</u> , Hosoe N, Ogata H.  | Dig Endosc                 | 2014 Jan | 国外         |
| Efficacy of the anti-IL-6 receptor antibody tocilizumab in neuromyelitis optica: a pilot study.                              | Araki M, Matsuoka T, Miyamoto K, Kusunoki S, Okamoto T, Murata M, Miyake S, Aranami T, <u>Yamamura T</u> .   | Neurology                  | 2010年3月  | 国外         |
| Differential effects of fingolimod on B-cell populations in multiple sclerosis.  | Nakamura M, Matsuoka T, Chihara N, Miyake S, Sato W, Araki M, Okamoto T, Lin Y, Ogawa M, Murata M, Aranami T, <u>Yamamura T</u> .  | Mult Scler                 | 2010年8月  | 国外         |
| Apathy/depression, but not subjective fatigue, is related with cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis.    | Niino M, Mifune N, Kohriyama T, Mori M, Ohashi T, Kawachi I, Shimizu Y, Fukaura H, Nakashima I, Kusunoki S, Miyamoto K, Yoshida K, Kanda T, Nomura K, <u>Yamamura T</u> , Yoshii F, Kira J, Nakane S, Yokoyama K, Matsui M, Miyazaki Y, Kikuchi S. | BMC Neurol                 | 2009年12月 | 国外         |
| Differential effects of fingolimod on B-cell populations in multiple sclerosis.  | Nakamura M, Matsuoka T, Chihara N, <u>Miyake S</u> , Sato W, Araki M, Okamoto T, Lin Y, Ogawa M, Murata M, Aranami T, Yamamura T.  | Mult Scler                 | 2010年8月  | 国外         |
| Efficacy of the anti-IL-6 receptor antibody tocilizumab in neuromyelitis optica: A pilot study.                              | Araki M, Matsuoka T, Miyamoto K, Kusunoki S, Okamoto T, Murata M, <u>Miyake S</u> , Aranami T, Yamamura T.   | Neurology                  | 2010年3月  | 国外         |
| OX40 ligand regulates splenic CD8(-) dendritic cell-induced Th2 responses in vivo.   | Kamachi F, Harada N, Usui Y, Sakanishi T, Ishii N, Okumura K, <u>Miyake S</u> , Akiba H.   | Biochem Biophys Res Commun | 2010年1月  | 国外         |

#### IV. 研究成果の刊行物・別刷