

令和 3 年 6 月 3 日現在

機関番号：32612

研究種目：国際共同研究加速基金（国際共同研究強化(B））

研究期間：2018～2020

課題番号：18KK0246

研究課題名（和文）腸管AhRワールドの解明

研究課題名（英文）The elucidation of the World of AhR in the intestinal environment, followed by the diverse clinical applications.

研究代表者

金井 隆典（KANAI, Takanori）

慶應義塾大学・医学部（信濃町）・教授

研究者番号：40245478

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,200,000円

研究成果の概要（和文）：青黛投与マウスとヒトUC患者の青黛投与後の腸内細菌叢の変化に相同性を見出した。ラットモデルを用いて、青黛およびインジゴがAhR-passwayを介して肺動脈性肺高血圧を発症させていることを実証し、論文化した。また、腸管上皮、T細胞、それぞれの組織でタモキシフェン投与により特異的にAhRを欠損するコンディショナルノックアウトマウスを用いて、免疫細胞、上皮細胞、腸内細菌叢の変化について解析し、現在論文投稿中である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我々が有する青黛使用歴のあるUC患者の世界で唯一の貴重なデータベースを活用し、特に主成分のAhRリガンドであるインジゴ類に注目し、多方面からアプローチすることにより、日本発のシーズを世界へ発信する。現在の難治性UC患者の福祉に資するのみならず、医療資源の大幅な削減、UCの病態理解につなげることが、UCへの青黛効果の実証を主導してきた我々の使命と考え、本研究の着想に至った。このような研究戦略により、従来の基礎医学的なアプローチとは異なる、効率的な基礎臨床一体型研究を迅速に展開できると考える。

研究成果の概要（英文）：We found homology between changes in the intestinal microbiota of indigo naturalis(IN)-fed mice and patients with UC after the IN treatment. Next, we demonstrated that IN and indigo induced pulmonary arterial hypertension via the AhR-passway by using a rat model, which was published in the paper. In addition, we analyzed the changes in immune cells, epithelial cells, and intestinal microflora using conditional knockout mice, in which AhR is specifically deleted by tamoxifen administration in the specific cells, and this content is currently being submitted for publication.

研究分野：消化器

キーワード：青黛 インジゴ類 潰瘍性大腸炎（UC） AhRコンディショナルノックアウトマウス 腸内細菌叢 腸管微小循環

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

UCは大腸の慢性炎症を特徴とする再燃寛解を繰り返す難病である。本邦のUC患者数は約20万人(平成29年度統計)で、若年層を中心に増加傾向にある。近年、多くのUC治療薬の開発により制御可能な症例は増えたが、依然として治療への抵抗性を示す症例では大腸全摘術を余儀なくされている。また、賦活化した免疫を抑制する効果を狙う多くの既存治療薬を副作用のために使用できない場合があるほか、高額な医療費は経済を圧迫している。

我々は、UC患者に対する西洋化生活様式がもたらす腸内環境の乱れを是正するという概念に基づき、近年WHOにおいても見直されている中医学において、中国で民間療法として様々な慢性炎症性疾患に有効とされてきた生薬「青黛」に着目した。青黛はindigo, indirubinなどのAhRリガンドを主成分とし、抗炎症効果を有する。これまで青黛の有効性・安全性に関する科学的な検証がなされていなかったが、我々は世界に先駆けて20例のUC患者を対象に前向き臨床試験を行い、青黛がUCに対し高い治療効果を示すことを報告した(Sugimoto et al. Digestion 2016)。この予備試験での成功を受けて開始した多施設二重盲検ランダム化比較試験において、青黛の有効性・安全性に関するさらに高いエビデンスを創出した(Naganuma et al. Gastroenterology 2018)。ヒト腸内細菌叢解析を含む本臨床試験において、AhRリガンドである青黛は、既存のUC治療薬と異なる機序の画期的な治療法に繋がる可能性を示した。加えて青黛は極めて安価であり、医療経済上の優位性がある。

有望な有効性が示された一方、青黛の有効性・副作用における機序は十分に解明されておらず、有害事象も懸念されている。最大の懸念事項として青黛を自己購入し長期内服した患者に肺動脈性肺高血圧症(PAH)が発症した事例が複数報告された。しかし現在、薬事承認されていない青黛は医薬品医療機器総合機構(PMDA)への報告もなされないため有害事象の実態は明らかでない。健康福祉に資する情報収集のため、2017年度に厚生労働省の特別研究事業(研究代表者:金井隆典)で、これまで世界的にも知見が皆無であった青黛服用歴のあるUC患者の有害事象に関する全国実態調査と副作用発症機序解明のための基礎的研究の基盤構築、具体的には、肝障害や腸管虚血を含む副作用発生状況の把握、ラットPAHモデルにおける心カテーター評価、代謝産物測定プラットフォームの構築などを行ってきた。その中で、副作用に発症機序において腸管を含む微小循環の関与が示唆され、これまでに我々が構築した研究基盤に加え、さらなる同領域の専門知識を有する研究者との共同研究が必須と考えていた。

並行して、我々は青黛の有害事象の低減を目指した研究開発を推進している。青黛の有害事象発生の機序として、青黛に含まれる低分子(インジゴ類を含む)の多くが小腸で吸収され、血流を介して全身諸臓器に影響することが予想される。我々は小腸での吸収を減らし、UCの病変のある大腸粘膜局所において最大限効果発揮する大腸崩壊性インジゴカプセル(Colon-specific releasing indigo microcapsule; COSRIM, 特許出願済)を森下仁丹株式会社及び医療イノベーション推進センター(TRI)と共同開発済である。

このような青黛のDrug delivery systemによる副作用低減というアプローチから創出したプラットフォームを臨床へ応用する上でも、青黛の有効性・副作用発現メカニズム解明は急務である。本研究課題の推進により有効性・安全性の高い化合物の抽出、治療ターゲットの特定による将来的な治療応答性の推定や個別化医療、さらには難病であるUCおよびPAHの病態解明へとつながるものと考えられる。現状、自己判断で青黛を使用しているUC患者に対しても、これらの知見の創出は副作用に関する情報還元となり、健康福祉に資するものである。

我々は「AhRリガンドであるインジゴ類を主成分とする青黛が、腸内環境においてどのように作用しているのだろうか」という問いへの答えを、免疫細胞、腸管上皮、腸内細菌、微小循環といった多角的アプローチから探求すべく、国際共同研究を行う着想に至った。

### 2. 研究の目的

本研究はAhRの腸内環境での役割を明らかにし、青黛中のインジゴ類をはじめとしたAhRリガンドやその代謝物などを日本発の創薬シーズとして世界に発信することを目的とする。これまでに、国内外で青黛をUC患者に投与した介入試験の英文報告は世界で我々のグループからのみであり、本研究課題を推進する上で、世界で我々だけが有する青黛を服用したUC患者の臨床検体、データセットが既に存在することは非臨床試験を推進する上でもデータ比較の観点で大きなアドバンテージとなる。我々の多施設共同研究ではPAHの発生を認めなかったが、試験責任者(本研究代表者)が患者の安全性を優先して試験を中断する決断に至った。登録済患者の解析から主要評価項目の治療8週における臨床的奏効率は0.5-2.0g/日の青黛は70-81%とプラセボに比して有意に高い有効性を示し、高率な粘膜治癒を達成した。この学術的独自性の高い有望な解析結果は、消化器病学の領域で世界的権威あるGastroenterology誌に、企業のサポートを受けない日本の炎症性腸疾患領域の医師主導型臨床試験の結果として初めて掲載された(2018年3月号のEditor's Choice)。また、NEJM Journal Watch、民放テレビ(2017年11月フジテレビ)、新聞などでも取り上げられ、アカデミア、民間、UC患者から大きな注目を集めている。また、AhRリガンドの上皮への作用を検証するためのツールとして用いるオルガノイド(腸管上皮幹細胞)(Sato et al. Nature 2009)は、オルガノイド発明者を中心に構築した多様な正常および大腸がんのライブラリーを当研究室は有して世界をリードしている(Fujii et al. Cell Stem Cell 2016)。

### 3. 研究の方法

本研究では、これまで未解明であった腸内環境における AhR の免疫細胞、上皮細胞、腸内細菌叢、腸管微小循環およびその相互作用の細胞生物学的な制御機構とその分子基盤の理解を目指す。研究の効率化と到達点の明確化のため、AhR の各種コンディショナルノックアウト (KO) マウス、オルガノイド、オミックス解析などのツールを用いた以下のステップを独立的に進行し、その結果を相互にフィードバックする。

インジゴ類の免疫細胞や腸内細菌叢への関与について、腸管上皮 (villin-Cre<sup>ERT2</sup>)、大腸上皮 (CDX2-Cre<sup>ERT2</sup>)、T 細胞 (CD4-Cre<sup>ERT2</sup>, Foxp3-Cre<sup>ERT2</sup>)、DC (CD11c-Cre<sup>ERT2</sup>)、それぞれの組織にタモキシフェン投与により特異的に Cre を発現するマウスと AhR<sup>fllox</sup> マウスを交配させることで種々の AhR コンディショナル KO マウスを作成し検討する。インジゴ類の有効性に寄与している可能性のある大腸特異的な制御性 T 細胞の増加(後述)がいずれの細胞由来(上皮、T 細胞、抗原提示細胞)であるか、また、各々のマウスでの菌叢を解析し、免疫・上皮細胞と腸内細菌叢の相互関係についても検討する。上皮と想定される場合、AhR コンディショナル KO マウスの腸管上皮を用いた追加検討を考慮する。

青黛やインジゴ類をマウスに投与し、盲腸糞便における腸内細菌叢変化および、血清におけるインジゴ関連代謝物をオミックス解析で評価する。この解析で大きく変化した腸内細菌および増加した因子・代謝物などを特定し、有望な因子について大腸炎モデルマウスなどを用いて腸管炎症抑制効果について検証する。特定された腸内細菌については、AhR リガンドの代謝能を評価し、バイオマーカーとなりうる因子の検索、個別化医療への応用を目指す。また、回収した血清(肝酵素)や、組織(腸管・肝臓・肺)の病理組織学的評価および PCR による遺伝子発現の解析を行うことで、副作用発現メカニズムを検証する。これらは、青黛を服用した UC 患者の既存の糞便メタゲノム解析や血液検査結果から既に得られている解析結果と比較検討することで、マウスの検討にとどまらない合理的な検証が可能となる。さらに、抽出した化合物について、日本・中国・韓国の3国間での臨床試験の展開のための基盤構築を TRI の福島雅典センター長や PMDA などと継続的に協議しながら推進する。

中医学で微小循環を改善するとされる生薬の微小循環の in vivo、in vitro での解析手法は確立されており、青黛およびインジゴ類の微小循環の評価をその第一人者である北京大学の韓晶岩教授が行うことで非臨床および臨床の双方へ情報をフィードバックし、研究全体の推進をはかる。

研究体制として、金井隆典が研究統括し、分担者として長沼、若手研究者である寺谷、杉本を登用し、金井、長沼、杉本が中心となり蓄積した臨床データ、検体から得られた情報を元に研究を推進する。若手分担者は自身も若手指導者となり、研究協力者(大学院生)の吉松(主に免疫細胞、腸内細菌叢を担当)、吉田(主に上皮細胞を担当)を指導し、非臨床試験を推進しながら将来の若手研究者育成を兼ねる。腸管微小循環については韓晶岩教授が担当する。日中間で密に情報をフィードバックするため、代表者および分担者が直接北京大学に赴き、共同研究者とお互いの研究成果を共有して討議を行う。

また、国際臨床試験の展開へ向けた基盤構築のために、金井、長沼を中心に中国や韓国に赴き、中国の北京協和大学の Jiaming Qian 教授(予定)および韓国の延世大学の Won Ho Kim 教授(予定)を中心とするグループと、臨床試験プロトコルや体制整備に向けたミーティングを重ねる。

### 4. 研究成果

本研究が承認されてから、1年目は1ヶ月の期間であり、青黛投与マウスの腸内細菌叢の解析及びヒト UC 患者の青黛投与後の便の解析結果との比較を行いながら、また、AhR コンディショナルノックアウト (KO) マウスの繁殖を継続させるにとどまった。

2年目としては、青黛投与マウスの腸内細菌叢の解析及びヒト UC 患者の青黛投与後の便の解析結果の比較を完遂し、その一部に相同性を見出した。また、青黛マウスの便を無菌マウスに移植して腸炎抑制効果を検討したところ、青黛により変化した腸内細菌叢がマウスの Dextran sulfate sodium (DSS) 腸炎を抑制し、さらに同実験において免疫細胞の変化について解析を行ったところ、青黛摂取マウス同様、自然リンパ球の ILC3 を増加させていることが判明した。また、インジゴ投与 6 時間後および 9 時間後のマウスの便からインジゴが検出されることを示した。一方で、同研究において、血漿中からはインジゴは検出できなかったが、セロトニンの一時的な増加はあり、トリプトファンの代謝亢進などによりセロトニン濃度が上昇している可能性を考えた。さらに、ラットの肺動脈性肺高血圧発症モデルも確立することができた。

3年目としては、前年度に確立したラットの肺動脈性肺高血圧発症モデルを用いて、青黛およびインジゴが AhR-passway を介して肺動脈性肺高血圧を発症させていることを実証し、論文化した。また、腸管上皮 (villin-Cre<sup>ERT2</sup>)、T 細胞 (CD4-Cre<sup>ERT2</sup>)、それぞれの組織にタモキシフェン投与により特異的に Cre を発現するマウスと AhR<sup>fllox</sup> マウスを交配して作成した種々の AhR コンディショナル knock out (cKO) マウスを用いて、それぞれの AhR cKO マウスでの免疫細胞、上皮細胞、腸内細菌叢の変化について解析を行い、その関連性について現在論文投稿中である。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計22件（うち査読付論文 22件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 22件）

1. 著者名 Akiyama S, Matsuoka K, Fukuda K, Hamada S, Shimizu M, Nanki K, Mizuno S, Kiyohara H, Arai M, Sugimoto S, Iwao Y, Ogata H, Hisamatsu T, Naganuma M, Motobayashi M, Suzuki K, Takenaka K, Fujii T, Saito E, Nagahori M, Ohtsuka K, Mochizuki M, Watanabe M, Hashiguchi M, Kanai T.	4. 巻 34
2. 論文標題 Long-term effect of NUDT15 R139C on hematologic indices in inflammatory bowel disease patients treated with thiopurine	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Gastroenterol Hepatol	6. 最初と最後の頁 1751-1757.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jgh.14693.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Fukuda T, Naganuma M, Kanai T.	4. 巻 17
2. 論文標題 Current new challenges in the management of ulcerative colitis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Intest Res	6. 最初と最後の頁 36-44
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5217/ir.2018.00126.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Fukuda T, Naganuma M, Kanai T.	4. 巻 25
2. 論文標題 How Can We Assess "Complete Healing" Beyond Endoscopic Remission?	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Inflamm Bowel Dis	6. 最初と最後の頁 e68
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ibd/izy356	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Fukuda T, Naganuma M, Sugimoto S, Ono K, Nanki K, Mizuno S, Kimura K, Mutaguchi M, Nakazato Y, Takabayashi K, Inoue N, Ogata H, Iwao Y, Kanai T.	4. 巻 25
2. 論文標題 Efficacy of Therapeutic Intervention for Patients With an Ulcerati Colitis Mayo Endoscopic Score of 1	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Inflamm Bowel Dis	6. 最初と最後の頁 782-788
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ibd/izy300.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hagihara Y, Yoshimatsu Y, Mikami Y, Takada Y, Mizuno S, Kanai T.	4. 巻 41
2. 論文標題 Epigenetic regulation of T helper cells and intestinal pathogenicity.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Semin Immunopathol	6. 最初と最後の頁 379-399
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00281-019-00732-9.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hisamatsu T, Kato S, Kunisaki R, Matsuura M, Nagahori M, Motoya S, Esaki M, Fukata N, Inoue S, Sugaya T, Sakuraba H, Hirai F, Watanabe K, Kanai T, Naganuma M, Nakase H, Suzuki Y, Watanabe M, Hibi T, Nojima M, Matsumoto T.	4. 巻 54
2. 論文標題 Withdrawal of thiopurines in Crohn's disease treated with scheduled adalimumab maintenance: a prospective randomised clinical trial (DIAMOND2).	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Gastroenterol	6. 最初と最後の頁 860-870
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-019-01582-w. Epub	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hisamatsu T, Matsumoto T, Watanabe K, Nakase H, Motoya S, Yoshimura N, Ishida T, Kato S, Nakagawa T, Esaki M, Nagahori M, Matsui T, Naito Y, Kanai T, Suzuki Y, Nojima M, Watanabe M, Hibi T.	4. 巻 13
2. 論文標題 Concerns and Side Effects of Azathioprine During Adalimumab Induction and Maintenance Therapy for Japanese Patients With Crohn's Disease: A Subanalysis of a Prospective Randomised Clinical Trial [DIAMOND Study].	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Crohns Colitis	6. 最初と最後の頁 1097-1104.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ecco-jcc/jjz030.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ichikawa M, Sujino T, Kanai T	4. 巻 46
2. 論文標題 The Relationship between Gut Microbiome, Immune System, and Cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Gan To Kagaku Ryoho	6. 最初と最後の頁 1807-1813.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kawasaki K, Fujii M, Sugimoto S, Ishikawa K, Matano M, Ohta Y, Toshimitsu K, Takahashi S, Hosoe N, Sekine S, Kanai T, Sato T.	4. 巻 3
2. 論文標題 Chromosome Engineering of Human Colon-Derived Organoids to Develop a Model of Traditional Serrated Adenoma.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 638-651
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1053/j.gastro.2019.10.009	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kiyohara H, Sujino T, Teratani T, Miyamoto K, Arai MM, Nomura E, Harada Y, Aoki R, Koda Y, Mikami Y, Mizuno S, Naganuma M, Hisamatsu T, Kanai T	4. 巻 7
2. 論文標題 Toll-Like Receptor 7 Agonist-Induced Dermatitis Causes Severe Dextran Sulfate Sodium Colitis by Altering the Gut Microbiome and Immune Cells.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell Mol Gastroenterol Hepatol	6. 最初と最後の頁 135-156.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jcmgh.2018.09.010.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Mizuno S, Naganuma M, Kanai T	4. 巻 25
2. 論文標題 Idiopathic Thrombocytopenic Purpura Responsive to Surgery for Crohn's Disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Inflamm Bowel Dis	6. 最初と最後の頁 e26.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ibd/izy233.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Mutaguchi M, Naganuma M, Sugimoto S, Fukuda T, Nanki K, Mizuno S, Hosoe N, Shimoda M, Ogata H, Iwao Y, Kanai T	4. 巻 9
2. 論文標題 Difference in the clinical characteristic and prognosis of colitis-associated cancer and sporadic neoplasia in ulcerative colitis patients	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Dig Liver Dis	6. 最初と最後の頁 1257-1264.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.dld.2019.05.003.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Naganuma M, Hirai F, Kobayashi K, Watanabe K, Takeuchi K, Aoyama N, Nozawa H, Motoya S, Ohmori T, Harada A, Nagai Y, Abe T, Yamada Y, Inagaki K, Shimizu N, Kanai T, Watanabe M.	4. 巻 14
2. 論文標題 Middle-term prognosis in patients with ulcerative colitis who achieved clinical and endoscopic remission by budesonide rectal foam.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0220413.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0220413.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Naganuma M, Kobayashi T, Nasuno M, Motoya S, Kato S, Matsuoka K, Hokari R, Watanabe C, Sakamoto H, Yamamoto H, Sasaki M, Watanabe K, Iijima H, Endo Y, Ichikawa H, Ozeki K, Tanida S, Ueno N, Fujiya M, Sako M, Takeuchi K, Sugimoto S, Abe T, Hibi T, Suzuki Y, Kanai T.	4. 巻 19
2. 論文標題 Significance of Conducting 2 Types of Fecal Tests in Patients with Ulcerative Colitis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clin Gastroenterol Hepatol	6. 最初と最後の頁 30843-2
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cgh.2019.07.054	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Naganuma M, Sugimoto S, Fukuda T, Mitsuyama K, Kobayashi T, Yoshimura N, Ohi H, Tanaka S, Andoh A, Ohmiya N, Saigusa K, Yamamoto T, Morohoshi Y, Ichikawa H, Matsuoka K, Hisamatsu T, Watanabe K, Mizuno S, Abe T, Suzuki Y, Kanai T.	4. 巻 2
2. 論文標題 Indigo naturalis is effective even in treatment-refractory patients with ulcerative colitis: a post hoc analysis from the INDIGO study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Gastroenterol	6. 最初と最後の頁 169-180
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-019-01625-2.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Naganuma M, Sugimoto S, Suzuki H, Matsuno Y, Araki T, Shimizu H, Hayashi R, Fukuda T, Nakamoto N, Iijima H, Nakamura S, Kataoka M, Tamura Y, Tatsumi K, Hibi T, Suzuki Y, Kanai T.	4. 巻 10
2. 論文標題 Adverse events in patients with ulcerative colitis treated with indigo naturalis: a Japanese nationwide survey.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Gastroenterol	6. 最初と最後の頁 891-896.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-019-01591-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Naganuma M, Yokoyama Y, Motoya S, Watanabe K, Sawada K, Hirai F, Yamamoto T, Hanai H, Omori T, Kanai T, Hibi T	4. 巻 4
2. 論文標題 Efficacy of apheresis as maintenance therapy for patients with ulcerative colitis in an open-label prospective multicenter randomised controlled trial.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Gastroenterol	6. 最初と最後の頁 390-400
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-019-01651-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sugimoto S, Shimoda M, Iwao Y, Mutaguchi M, Nanki K, Mizuno S, Kameyama K, Ogata H, Naganuma M, Kanai T.	4. 巻 6
2. 論文標題 Intramucosal poorly differentiated and signet-ring cell components in patients with ulcerative colitis-associated high-grade dysplasia.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Dig Endosc	6. 最初と最後の頁 706-711.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/den.13482.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Watanabe K, Motoya S, Ogata H, Kanai T, Matsui T, Suzuki Y, Shikamura M, Sugiura K, Oda K, Hori T, Araki T, Watanabe M, Hibi T.	4. 巻 3
2. 論文標題 Effects of vedolizumab in Japanese patients with Crohn's disease: a prospective, multicenter, randomized, placebo-controlled Phase 3 trial with exploratory analyses.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Gastroenterol	6. 最初と最後の頁 291-306
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-019-01647-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yoshimatsu Y, Naganuma M, Sugimoto S, Tanemoto S, Umeda S, Fukuda T, Nomura E, Yoshida K, Ono K, Mutaguchi M, Nanki K, Mizuno S, Mikami Y, Fukuhara K, Sujino T, Takabayashi K, Ogata H, Iwao Y, Kanai T.	4. 巻 25
2. 論文標題 Development of an Indigo Naturalis Suppository for Topical Induction Therapy in Patients with Ulcerative Colitis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Digestion	6. 最初と最後の頁 1-7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000501152.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -



1. 著者名 Matsuoka K, Hamada S, Shimizu M, Nanki K, Mizuno S, Kiyohara H, Arai M, Sugimoto S, Iwao Y, Ogata H, Hisamatsu T, Nagauma M, Kanai T, Mochizuki M, Hashiguchi M.	4. 巻 2
2. 論文標題 Factors contributing to the systemic clearance of infliximab with long-term administration in Japanese patients with Crohn's disease: Analysis using population pharmacokinetics.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int J Clin Pharmacol Ther	6. 最初と最後の頁 89-102
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5414/CP203569.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nanki K, Fujii M, Shimokawa M, Matano M, Nishikori S, Date S, Takano A, Toshimitsu K, Ohta Y, Takahashi S, Sugimoto S, Ishimaru K, Kawasaki K, Nagai Y, Ishii R, Yoshida K, Sasaki N, Hibi T, Ishihara S, Kanai T, Sato T.	4. 巻 7789
2. 論文標題 Somatic inflammatory gene mutations in human ulcerative colitis epithelium.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature	6. 最初と最後の頁 :254-259
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41586-019-1844-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計16件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 吉松裕介, 筋野智久, 金井隆典
2. 発表標題 消化器領域における腸内細菌研究と臨床応用 青黛により誘導される腸内細菌叢の潰瘍性大腸炎への治療応用
3. 学会等名 日本消化器病学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金井隆典
2. 発表標題 食と免疫 潰瘍性大腸炎への応用.
3. 学会等名 日本消化器病学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金井隆典
2. 発表標題 原発性硬化性胆管炎に関連する腸内細菌の探索.
3. 学会等名 日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金井隆典
2. 発表標題 腸内細菌叢を応用した臨床研究
3. 学会等名 日本無菌生物ノートバイオロジー学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金井隆典.
2. 発表標題 粘膜治癒を目指す潰瘍性大腸炎治療の現状と未来
3. 学会等名 日本DDS学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金井隆典
2. 発表標題 微生物叢から見た消化管病態の新知見
3. 学会等名 日本消化管学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金井隆典
2. 発表標題 潰瘍性大腸炎の粘膜治癒観察から
3. 学会等名 日本消化器内視鏡学会関東支部例会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金井隆典
2. 発表標題 腸内細菌と消化器疾患
3. 学会等名 日本内科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金井隆典, 中本伸宏
2. 発表標題 原発性硬化性胆管炎における病因腸内細菌の関与
3. 学会等名 日本臨床免疫学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐藤萌, 脇坂悠介, 津軽開, 平田賢郎, 三上洋平, 水野慎大, 筋野智久, 須河恭敬, 浜本康夫, 高石官均, 長沼誠, 金井隆典, 前原純樹
2. 発表標題 ニボルマブ投与中に急性腸炎を発症した一例
3. 学会等名 日本消化器病学会関東支部例会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 杉本真也, 長沼誠, 福田知広, 南木康作, 水野慎大, 木村佳代子, 高林馨, 井上詠, 緒方晴彦, 岩男泰, 金井隆典
2. 発表標題 潰瘍性大腸炎患者に対する青黛の現状の位置付け
3. 学会等名 日本消化管学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 仲哲治, 新崎信一郎, 松岡克善, 水野慎大, 飯島英樹, 金井隆典, 松本主之
2. 発表標題 炎症性腸疾患における疾患活動性マーカーとしてのLRGの意義
3. 学会等名 日本臨床免疫学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 津軽開, 高林馨, 南木康作, 野田まりん, 下寄啓太郎, 林由紀恵, 平田賢郎, 福原佳代子, 三上洋平, 水野慎大, 加藤元彦, 正岡建洋, 細江直樹, 長沼誠, 緒方晴彦, 金井隆典
2. 発表標題 広範な潰瘍性病変を呈したアメーバ性大腸炎の一例.
3. 学会等名 日本消化器内視鏡学会関東支部例会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 萩原裕也, 岩男泰, 長沼誠, 矢作直久, 金井隆典
2. 発表標題 IBD関連腫瘍の診断および治療の現状と展望 潰瘍性大腸炎関連腫瘍に対する内視鏡治療例の検討
3. 学会等名 日本消化器内視鏡学会関東支部例会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 福田知広, 長沼誠, 金井隆典.
2. 発表標題 Mayo内視鏡スコア1の潰瘍性大腸炎患者におけるインフリキシマブ使用の有無による再燃リスクの違いに関する検討.
3. 学会等名 日本消化器内視鏡学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 福田知広, 長沼誠, 金井隆典.
2. 発表標題 症性腸疾患診療のリアルワールド～生物学的製剤に対するクリニカルクエスチョンを解決する 実臨床におけるクローン病に対するウスチキヌマブの有効性・安全性に関する検討
3. 学会等名 日本消化器病学会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 潰瘍性大腸炎治療カプセル	発明者 慶應義塾、神戸医療 産業都市推進機構、 森下仁丹(株)	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2019/001002	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

#### 6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	長沼 誠  (NAGANUMA Makoto)  (00265810)	慶應義塾大学・医学部(信濃町)・准教授   (32612)	
研究分担者	杉本 真也  (SUGIMOTO Shinya)  (20626387)	慶應義塾大学・医学部(信濃町)・特任助教   (32612)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	寺谷 俊昭  (TERATANI Toshiaki)  (40624408)	慶應義塾大学・医学部（信濃町）・特任助教     (32612)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関