

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 6 月 4 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08692

研究課題名(和文)血管内皮障害による炎症性腸疾患の病態制御機構の解明

研究課題名(英文)Elucidation of the pathological mechanism of inflammatory bowel disease caused by vascular endothelial damage

研究代表者

長田 太郎 (Osada, Taro)

順天堂大学・医学部・教授

研究者番号：00338336

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：炎症性腸疾患(IBD)はTNF α に対する生物製剤の有効性が注目されている。当方らは、サイトカインストーム症候群(CSS)の疾患モデル生物でTNF α の分泌がMMPを通じたアンジオクリン因子、組織型プラスミノゲンアクチベータ(tPA)、ウロキナーゼ型PA(uPA)によって制御されていること、アンジオクリン因子CD40に対する核酸製剤の有効性を報告した。また臨床研究としてCOVID-19を基礎としたCSS重症化の末血中のバイオマーカーとして、線溶系活性動態の重要性を報告しており、アンジオクリン因子のIBD病勢のバイオマーカー、新規分子療法の標的としての有用性を確認している(投稿準備中)。

研究成果の学術的意義や社会的意義

IBDに対する治療法は特定のサイトカインやシグナル伝達をブロックする分子標的薬および血球成分除去療法の普及により、その長期予後は有意に改善されつつあるが、未だ厳然と内科治療の不応例および長期罹患例には癌化症例が存在することが判明しており、発症早期での病勢制御がこれからは必要不可欠になってくる。本研究成果はIBDの長期的な予後、QOLの改善、またその病勢制御に必須な知見を提示した。また、IBDのみならずCOVID-19をはじめとするサイトカインストームを呈する病態の治療効果戦略への糸口として重要な結果を示唆したものである。

研究成果の概要(英文)：Inflammatory bowel disease (IBD) has attracted attention for the efficacy of biologics against TNF α . We have investigated whether TNF α secretion in disease model organisms of cytokine storm syndrome (CSS), such as graft-versus-host disease (GVHD) and malignant melanoma-induced cancer cachexia, is mediated by angiocrine factor dynamics through matrix metalloproteinases. by an increase in plasminogen activator inhibitor (PAI-1), and a decrease in free urokinase-type PA (uPA), as well as the efficacy of a new siRNA-based nucleic acid preparation for the angiocrine factor CD40. In addition, as a clinical study, the importance of fibrinolytic system activity kinetics such as PAI-1 and uPA as biomarkers in the end-blood of CSS severity, such as TNF α , interferon- γ and IL-6 based on COVID-19, has been reported, and the biomarker of IBD disease status and novel molecular therapy of angiocrine factor confirming its usefulness as a target for novel molecular therapies (submission in preparation).

研究分野：医歯薬学

キーワード：小腸大腸肛門外科学 下部消化管学 炎症性腸疾患 潰瘍性大腸炎 生体分子

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。

1. 研究開始当初の背景

第一の学術的「問い」: 炎症性腸疾患(IBD)の病態において、顆粒球・単球等の炎症性細胞の動態はどう制御されているか。また IBD に対する顆粒球単球吸着除去療法(GMA)の効果の発現機序はどうなっているか。

申請者らは昨年度までの研究で、IBD 以外に、細菌感染に伴う敗血症、COVID-19 をはじめとするウイルス感染症、移植片対宿主病(GVHD)、及び悪性黒色腫等の腫瘍性疾患を基礎とした、サイトカイン放出症候群から所謂サイトカインストーム症候群と呼ばれる全身性の炎症反応病態への重症化機構の解明を進めてきた。これらと比較すると IBD は慢性炎症性疾患と捉えられており、特定のサイトカインをターゲットとした生物製剤と同様に GMA の有効性が高いという明確な特徴を有する。GMA 施行後は顆粒球、単球系の 50%以上が吸着除去されるが、循環白血球数自体の減少は認められず、臨床効果の発現機序はまだ不明な点が多い。IBD は、病変自体は消化管に限局するものの、発熱の他、結節性紅斑や関節炎、ぶどう膜炎等の腸管外合併症も多く、顆粒球やマクロファージを含む単球、リンパ球等の炎症性細胞が産生する、マトリックスメタロプロテアーゼ群(MMPs)や a disintegrin and metalloproteinase 群(ADAMs)による細胞外ドメイン分泌の亢進による TNF や内皮障害を誘導する IFN (*Karki R et al. Cell 184:149 2021, Mohan MJ et al. Biochemistry 41:9462, 2002, Blood 90: 542-548, 1997* 以下、他施設からの論文引用は斜体とし題名省略、代表者らの論文は著者名も省略する。)等の炎症性サイトカインの分泌を含めた、何らかの自己免疫的な機序が、病因となっている可能性がある。そこで本研究では、まず申請者らが専門とする GMA の臨床研究を中心に、その有効性と効果発現機序、IBD における骨髄由来の顆粒球・単球系細胞の機能解析からその病態解明を進めることとした。これが第一の学術的「問い」である。

第二の学術的「問い」: IBD 病変中の腸管特異的血管内皮を中心とした「血管ニッチ」の形成機構とその意義は何か。また、その構成因子を標的とした分子療法は有効か。

IBD の予後にも影響する腸管外合併症として、血液凝固・線維素溶解系(線溶系)の異常亢進、静脈血栓症があるが、これは IBD 病態における血管内皮障害の存在を示唆するものである。昨年度迄の研究で申請者らは、サイトカインストーム症候群が、基礎疾患に伴う内皮ストレスによる血管内皮障害・機能異常を端緒として発生していることを明らかにした(*Biomedicines 10:2549 2022, EJHaem 3:849-861 2022, Cancers 15:288 2022, Cell Signal 75:109761. 2021, Editors: Cron R and Behrens EM. Cytokine storm syndrome, Springer, 2019*)。また、申請者らは、凝固・線溶系因子の多くがセリンプロテアーゼ群に属し、その相互活性化システムにより MMPs や ADAMs を活性化し、炎症性サイトカインの分泌や細胞外マトリックスを分解し、病変への炎症性細胞の動員を促進していることが示唆された(*Cell stem cell 1,658 2007, Cell 7:1194, 2002*)。血管内皮には臓器特異性のあることが報告されており(*Rafii S. et al. Nature 529:316-325. 2016*)、申請者は、IBD の病態が、腸管特異的血管内皮の障害、機能異常によって制御されている、との仮説に至った。従って、内皮から分泌・産生されるアンジオクリン因子にも、その構成、分泌、あるいは活性に異常が生じ、これに応じ、炎症性細胞が動員され、内皮周囲の微小環境(血管ニッチ)が形成されているとの推論から、第二の学術的「問い」に至った。

2. 研究の目的

本研究では、IBD の病態の全容解明を主目的とし、GMA に着想を得た病変への炎症性細胞動態制御機構と合併症が示す病変既存の血管内皮障害、腸管特異的血管内皮の機能異常の両面から解析を進め、二つの課題を設定する。【第 1 の課題】として、IBD に対し GMA 施行中の患者検体と IBD の疾患モデル生物とを使用し、顆粒球・単球系を含む炎症性細胞の動態と性状変化、【第 2 の課題】として、IBD の疾患モデル生物において、慢性炎症性疾患進行過程における腸管特異的血管内皮障害、機能異常、また病変中の血管ニッチの形成機構とその構成を解明し、その構成因子を標的とした新しい分子療法の基盤形成までをその目的の範疇とする。

3. 研究の方法

本研究では、IBD の病態の全容解明を主目的とし、GMA に着想を得た病変への炎症性細胞動態制御機構と合併症が示す病変既存の血管内皮障害、腸管特異的血管内皮の機能異常の両面から解析を進め、二つの課題を設定する。【第 1 の課題】として、IBD に対し GMA 施行中の患者検体と IBD の疾患モデル生物とを使用し、顆粒球・単球系を含む炎症性細胞の動態と性状変化、【第 2 の課題】として、IBD の疾患モデル生物において、慢性炎症性疾患進行過程における腸管特異的血管内皮障害、機能異常、また病変中の血管ニッチの形成機構とその構成を解明し、その構成因子を標的とした新しい分子療法の基盤形成までをその目的の範疇とする。

【研究方法・計画】

本研究では、【課題 1, 2】に対し、基礎研究と臨床研究から成る(1)~(3)のテーマを設定した。申請者らは、IBD の疾患モデルの作製、そして IBD 患者の臨床検体の集積の両面から、これ

らの解析を進める。そして病変中の組織環境—血管ニッチの細胞・組織構成、細胞性状、各種細胞の包括的遺伝子発現等のモニタリングを施行し、これらを定量的・定性的な情報として収集・統合する。また、これらの実験結果を基礎とした新しい分子標的療法の開発基盤を形成する。

(1)IBD の臨床検体と疾患モデルにおける炎症性細胞動態と性状解析

順天堂大学順天堂医院と浦安病院の消化器内科・消化器外科に通院中の IBD で GMA 施行中の患者の、明確なインフォームドコンセントへの合意の上で、臨床検体を採取し、重症度、合併症、各種薬剤投与、外科手術や糞便移植を含む治療歴等の患者情報を記録する。患者検体については、血中、便中の MMP を含むアンジオクライン因子、炎症性サイトカイン測定その他、末梢血中のフローサイトメーターによる細胞構成、性状、機能解析を進める。

IBD の疾患モデル生物を作製し、生存率や顕性症状を記録、経時的に末梢血を採取し、単核球を分離し、その構成、フローサイトメーターによるマーカー解析を進める。また病変部の病理切片を作製し、浸潤している炎症性細胞を免疫特殊染色で精査する。またマウスの血液、ないしは腹腔内の顆粒球、単球、マクロファージを採取し、血管内皮、間葉系細胞との共培養等を通じ、多系統細胞との相互作用を精査する。さらに臨床検体から得たデータと統合、分析することで、IBD における顆粒球・単球系を含む炎症性細胞の動態と機能解析をトランスレーショナルリサーチの手法で進める。申請者は研究代表者として全体総括を行い、順天堂大学大学院医学研究科ゲノム・再生医療センター先任准教授で分担研究者の服部浩一、研究協力者の同大バイオリソースバンク活用研究支援講座の Heissig Beate らと基礎研究を進める。臨床検体の採取及び保存、情報管理については代表者が担当し、分担研究者らと共同して臨床研究を進める。

(2)IBD の疾患モデルにおける腸管特異的血管内皮障害・機能異常の検出と血管ニッチ形成機構の解明

IBD の疾患モデル生物を作製し、生存率や顕性症状を記録、病変臓器・組織を経時的に採取する。ここから単核球を採取し、フローサイトメーターによる細胞構成、さらにソーティングによる腸管特異的血管内皮細胞の性状、機能、他系統細胞との相互作用、細胞の遺伝子発現解析、アンジオクライン因子による免疫特殊染色、in situ hybridization によるニッチ構成を解析する。

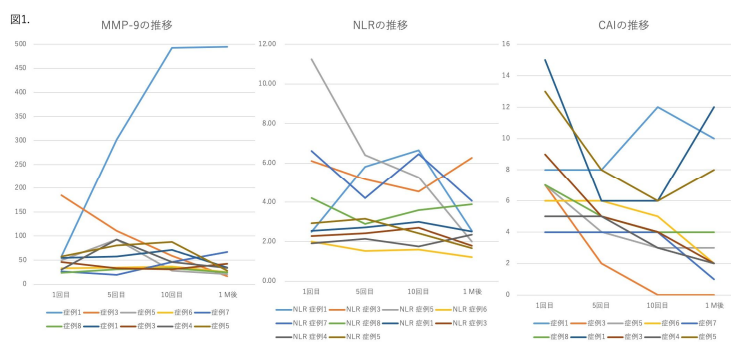
(3)IBD における炎症性細胞活性抑制とアンジオクライン因子活性阻害による治療法開発の基盤形成

IBD の疾患モデル生物を作製し、線溶阻害剤あるいは、活性化された顆粒球・単球系細胞を除去し、循環する炎症性細胞の未熟化を図る GMA と同様の効果が期待出来る顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)を投与する群を作製する。生存率や顕性症状を記録し、病変臓器・組織を経時的に採取し、フローサイトメーターによる細胞構成、さらにソーティングによる腸管特異的血管内皮細胞の性状、機能、他系統細胞との相互作用、細胞の遺伝子発現解析、アンジオクライン因子による免疫特殊染色、in situ hybridization によるニッチ構成を解析する。

4 . 研究成果

IBD に対する GMA の有効性、また作用機序を精査するため、潰瘍性大腸炎(UC)の患者に対し GMA を 1 クール 10 セッション行った 12 症例についてデータをまとめた。治療効果に関しては CAI (Lichtiger index : (寛解 3 以下、有効 3 ポイント減))、さらに MMP-9 の変化率と好中球/リンパ球比 (NLR) を測定し CAI との関連を評価した。平均年齢 45.0 歳 (23-73 歳) 全大腸炎型 7 名、左側大腸炎型 3 名であった。CAI 中央値 7 (4-15)、30 セッション (10 症例 3 セッション) の治療前後の測定結果は MMP-9 (78.3 ± 96.4 vs. 187.9 ± 135.6 p<0.001)、プラスミノゲン (101.6 ± 12.4 vs. 87.5 ± 18.7 p<0.001)、 α_2 プラスミンインヒビター・プラスミン複合体 (PIC) (0.71 ± 0.29 vs. 2.08 ± 2.78 p=0.010)、高感度 TNF (1.11 ± 0.26 vs. 1.29 ± 0.41 p=0.003) であった。また、セッション終了時におけるカラム流出路の MMP-9 は治療前に比べ有意に増加を認め (78.3 ± 96.4 vs. 817.1 ± 380.0 p<0.001)。GMA 治療により上昇した MMP-9 は次セッションの治療前には有意に低下していた。各セッション前後で MMP-9 は GMA 治療を行うことにより有意に増加した。セッション終了時のカラム流出路で著増し、翌セッション開始時には基準値まで低下していることからカラム内に吸着された好中球から MMP-9 が脱顆粒されることにより一過性に増加するものと考えられた。またこれに応じてプラスミノゲンが減少および PIC が上昇していることは、線溶亢進が MMP の活性化に関与していることが示唆された。こうした酵素活性動態に対し、可溶型 TNF については治療前後で基準値範囲ながら有意に上昇を認めた。供給源となる好中球、単球のカラム内での高濃度吸着と線溶系亢進に伴って一時的に膜型 TNF から遊離されたことが推察された。

GMA の UC に対する治療効果との関係では 10 セッション終了時に寛解 3 名、有効 4 名、不変 3 名が、治療終了 1 か月後には寛解 6 名、有効 2 名、不変 2 名で 3 名に delayed response を認めた。10 症例の MMP-9、NLR、CAI の推移を示す(図 1)。GMA 治療終了 1 か月後までの MMP-9 変化率と CAI 変化量は中程度の相関 ($r=0.617$) を認め、臨床症状改善とともに MMP-9 が低下することを認めた。NLR も GMA 治療により低下を認めたが CAI 変化量とは相関を認めなかった ($r=0.192$)。また、GMA により MMP-9 値が低下する症例では CAI の低下を認めた。GMA による活性化好中球の吸着の累積により UC の活動性が低下していったものと推察された。また MMP-9 の活性増加と線溶系亢進との相関が示された。これら臨床研究の成果として活性化好中球から分泌される MMP-9 を直接評価することが GMA の顆粒球・単球吸着効果と治療効果を示すマーカーとなりうることが示唆された。



MMP と線溶系の関係については、IBD 以外にも多くのサイトカインストーム症候群のモデル生物で示唆されており、さらに遊離型と複合型のウロキナーゼ型 PA (uPA)、tPA、PA 抑制因 1(PAI-1)の末梢血液(末血)中の動態と COVID-19 の重症度との関連性を精査したところ、血中の非複合型 PAI-1 の増加、そして遊離型 uPA 濃度の減少、及び uPA/PAI-1 濃度の減少が、COVID-19 の重症度、そして ARDS の発症との相関性が高いことが報告されている (Frontier Immunol. , in press 2024, Cell Signal 75:109761 2020) 12:445 2023)。これらの研究成果は、MMP や線溶系などの細胞外プロテアーゼ活性の動態が、COVID-19 の重症化のみならず、そして他の急性・慢性炎症性疾患の病勢や予後を予見、反映したバイオマーカーとして利用できることを支持するものであると考える。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 11件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Yatsenko Tetiana, Skrypyk Maksym, Troyanovska Olga, Tobita Morikuni, Osada Taro, Takahashi Satoshi, Hattori Koichi, Heissig Beate	4. 巻 12
2. 論文標題 The Role of the Plasminogen/Plasmin System in Inflammation of the Oral Cavity	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 445 ~ 445
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells12030445	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Salama Yousef, Takahashi Satoshi, Tsuda Yuko, Okada Yoshio, Hattori Koichi, Heissig Beate	4. 巻 15
2. 論文標題 Y02 Induces Melanoma Cell Apoptosis through p53-Mediated LRP1 Downregulation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 288 ~ 288
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers15010288	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Heissig Beate, Salama Yousef, Hattori Koichi, on behalf of the LEOSS Study Group	4. 巻 10
2. 論文標題 COVID-19 Severity and Thrombo-Inflammatory Response Linked to Ethnicity	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biomedicines	6. 最初と最後の頁 2549 ~ 2549
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biomedicines10102549	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Heissig Beate, Salama Yousef, Tateno Masatoshi, Takahashi Satoshi, Hattori Koichi	4. 巻 3
2. 論文標題 siRNA against CD40 delivered via a fungal recognition receptor ameliorates murine acute graft versus host disease	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 eJHaem	6. 最初と最後の頁 849 ~ 861
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jha2.439	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Haga Keiichi, Shibuya Tomoyoshi, Osada Taro, Sato Shunsuke, Fukuo Yuka, Kobayashi Osamu, Yamada Toshio, Asaoka Daisuke, Ito Kentaro, Nomura Kei, Haraikawa Mayuko, Nomura Osamu, Fukushima Hirofumi, Murakami Takashi, Ishikawa Dai, Hojo Mariko, Nagahara Akihito	4. 巻 10
2. 論文標題 Early Clinical Remission Is a Predictor of Long-Term Remission with the Use of Vedolizumab for Ulcerative Colitis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biomedicines	6. 最初と最後の頁 2526 ~ 2526
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biomedicines10102526	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nomura Kei, Ishikawa Dai, Okahara Koki, Ito Shoko, Haga Keiichi, Takahashi Masahito, Arakawa Atsushi, Shibuya Tomoyoshi, Osada Taro, Kuwahara-Arai Kyoko, Kirikae Teruo, Nagahara Akihito	4. 巻 10
2. 論文標題 Bacteroidetes Species Are Correlated with Disease Activity in Ulcerative Colitis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 1749 ~ 1749
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm10081749	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shibuya Tomoyoshi, Nomura Osamu, Nomura Kei, Haraikawa Mayuko, Haga Keiichi, Ishikawa Dai, Osada Taro, Yamaji Ken, Ikeda Shigaku, Nagahara Akihito	4. 巻 in press
2. 論文標題 Efficacy of cytapheresis for induction therapy and extra intestinal skin manifestations of ulcerative colitis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Therapeutic Apheresis and Dialysis	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1744-9987.13823	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakajima Akihito, Shibuya Tomoyoshi, Sasaki Takashi, Lu Yu Jie, Ishikawa Dai, Haga Keiichi, Takahashi Masahito, Kaga Naoko, Osada Taro, Sato Nobuhiro, Nagahara Akihito	4. 巻 8
2. 論文標題 Nicotine Oral Administration Attenuates DSS-Induced Colitis Through Upregulation of Indole in the Distal Colon and Rectum in Mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Medicine	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmed.2021.789037	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ueyama Hiroya, Murakami Takashi, Matsumoto Kenshi, Sakamoto Naoto, Osada Taro, Yao Takashi, Nagahara Akihito	4. 巻 9
2. 論文標題 Modified attachment method using S-0 clip and multibending scope for gastric ESD at the greater curvature of the fundus	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Endoscopy International Open	6. 最初と最後の頁 E195 ~ E196
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/a-1315-0293	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Heissig Beate, Salama Yousef, Takahashi Satoshi, Okumura Ko, Hattori Koichi	4. 巻 13
2. 論文標題 The Multifaceted Roles of EGFL7 in Cancer and Drug Resistance	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 1014 ~ 1014
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers13051014	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Heissig Beate, Salama Yousef, Osada Taro, Okumura Ko, Hattori Koichi	4. 巻 22
2. 論文標題 The Multifaceted Role of Plasminogen in Cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 2304 ~ 2304
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22052304	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 服部浩一、高橋聡、長田太郎、Heissig Beate	4. 巻 29(2)
2. 論文標題 炎症性疾患病態における血管ニッチの機能解明	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 炎症と免疫	6. 最初と最後の頁 178-183
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 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計13件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 服部浩一, 高橋聡, 長田太郎, Heissig Beate.
2. 発表標題 COVID-19 後のプロテオリティック・ニッチにおける免疫系再構築機構の解明
3. 学会等名 第22回日本再生医療学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 溝上優美, 池田智美, 池上 貴子, 服部浩一, Heissig Beate, 小出寛
2. 発表標題 ES特異的転写因子Zfp296の細胞がん化への関与
3. 学会等名 第95回日本生化学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hattori K, Takahashi S and Heissig B.
2. 発表標題 Biomarkers and predictors of severe COVID-19: a comparative study of patients in Japan and Germany.
3. 学会等名 第84回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 服部浩一, 高橋聡, Heissig Beate.
2. 発表標題 サイトカインストーム症候群の病態解明と新規治療戦略
3. 学会等名 第44回日本造血・免疫細胞療法学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 矢野慎太郎, 生駒一平, 北澤詩子, 神保泰久, 大川博基, 中津洋一, 西 慎二郎, 深見 久美子, 野元勇佑, 荻原伸悟, 降旗誠, 北村庸雄, 長田太郎
2. 発表標題 潰瘍性大腸炎治療における生物製剤使用例と非使用例におけるトファシチニブの有効性に関する検討
3. 学会等名 第30回日本消化器関連学会週間
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 矢野慎太郎, 松下瑞季, 山内友愛, 磯野峻輔, 大川博基, 中津洋一, 西 慎二郎, 深見久美子, 野元勇佑, 荻原伸悟, 降旗 誠, 北村庸雄, 長田太郎
2. 発表標題 潰瘍性大腸炎患者に対するウステキヌマブ使用例に関する検討
3. 学会等名 第108回 日本消化器病学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 芳賀慶一, 澁谷智義, 長田太郎, 福生有華, 浅岡大介, 山田俊夫, 小林 修, 佐藤俊輔, 伊藤顕太郎, 野村 慧, 稜川真由子, 野村 収, 石川大, 永原章仁
2. 発表標題 潰瘍性大腸炎に対するベドリズマブの長期有効性と評価ポイントの検討
3. 学会等名 第108回 日本消化器病学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hattori K, Takahashi S and Heissig B.
2. 発表標題 Fibrinolytic factors - novel molecular targets for cytokine storm-associated diseases.
3. 学会等名 第83回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hattori K, Yousef Salama, Satoshi Takahashi and Beate Heissig.
2. 発表標題 Pathological control mechanism of multiple bone marrow species by angiocrine factor EGFL7.
3. 学会等名 第83回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 矢野慎太郎, 神保泰久, 牛尾真子, 磯野峻輔, 大川博基, 中津洋一, 西慎二郎, 深見久美子, 野元勇佑, 荻原伸悟, 降旗誠, 岩本志穂, 北村庸雄, 長田太郎
2. 発表標題 直近4年におけるクローン病の初回治療から寛解までの臨床経過に関する検討
3. 学会等名 第29回日本消化器関連学会週間
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 矢野慎太郎, 牛尾真子, 磯野峻輔, 大川博基, 多田昌弘, 中津洋一, 西慎二郎, 深見久美子, 野元勇佑, 荻原伸悟, 降旗誠, 岩本志穂, 北村庸雄, 長田太郎
2. 発表標題 潰瘍性大腸炎患者の発症年齢による初回治療から寛解までの臨床経過に関する検討
3. 学会等名 第107回 日本消化器病学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 矢野慎太郎, 石野博崇, 松下瑞季, 山内友愛, 磯野峻輔, 大川博基, 中津洋一, 西慎二郎, 深見久美子, 野元勇佑, 荻原伸悟, 降旗誠, 岩本志穂, 北村庸雄, 長田太郎
2. 発表標題 クローン病に対して プデソニド腸溶性徐放性剤を 使用した寛解導入効果の検討
3. 学会等名 第12回日本炎症性腸疾患学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 矢野慎太郎, 石野博崇, 松下瑞季, 山内友愛, 磯野峻輔, 大川博基, 中津洋一, 西慎二郎, 深見久美子, 野元勇佑, 荻原伸悟, 岩本志穂, 降旗誠, 北村庸雄, 長田太郎
2. 発表標題 クローン病におけるブデソニド腸溶性徐放製剤使用例からみた有用性の検討
3. 学会等名 第18回日本消化管学会学術集会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 矢野 慎太郎, 長田 太郎	4. 発行年 2021年
2. 出版社 日本医事新報社	5. 総ページ数 3
3. 書名 現場で知りたいIBD診療のすべて 比べてわかる!潰瘍性大腸炎とクローン病	

〔産業財産権〕

〔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	服部 浩一 (Hattori Kouichi) (10360116)	順天堂大学・大学院医学研究科・特任先任准教授 (32620)	

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
---------	---------