

令和 3 年 6 月 10 日現在

機関番号：20101

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02799

研究課題名(和文) エピゲノム制御に基づく炎症性腸疾患個別化医療の開発

研究課題名(英文) Development of personalized medicine for inflammatory bowel disease based on control of epigenome

研究代表者

仲瀬 裕志 (NAKASE, HIROSHI)

札幌医科大学・医学部・教授

研究者番号：60362498

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,700,000円

研究成果の概要(和文)：発症機序が腸管上皮機能障害によるところが大きいと考えられる潰瘍性大腸炎(UC)患者の生検組織を用いてオルガノイド作製を行った。UC患者腸管上皮細胞からのオルガノイド樹立は確立し、腸管オルガノイドからiPS化、その細胞を腸管上皮に分化させることに成功した。UC患者のオルガノイドおよびiPS化後に分化した腸管上皮細胞からDNAを抽出して、エピゲノム変化を網羅的に解析した。その結果から、腸管上皮細胞の分化制御に関する転写因子にエピゲノム変化が認められていることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

炎症性腸疾患(IBD)は再発再燃を繰り返す原因不明の難治性疾患であるが、その発症原因は現在のところ明らかとなっていない。本邦における患者数は増加の一途を辿り、根本的治療方法の開発が望まれている。遺伝的要因のみならず、後天的細胞機能異常がIBD発症に関与している可能性が強く示唆されている。我々は、日本人IBD患者の腸管上皮細胞からiPS細胞を樹立し、iPS細胞からさらに分化誘導された腸管上皮細胞を含む自然免疫担当細胞を用いることにより、個々の患者のエピゲノム変化をとらえるシステムを構築した。今後は、この手法を用いてIBD患者一人一人の細胞機能異常が同定し、究極の個別医療を開発につなげていく。

研究成果の概要(英文)：In the present study, we have established organoids from intestinal epithelial cells of UC patients. We have succeeded in iPS conversion of intestinal organoids and differentiation of the cells into intestinal epithelium. We extracted DNA from the organoids of patients and the differentiated intestinal epithelial cells that originated from iPS and comprehensively analyzed the epigenomic changes. We found that epigenomic changes in transcription factors related to intestinal epithelial cell differentiation regulation.

研究分野：炎症性腸疾患

キーワード：iPS細胞 オルガノイド 腸管上皮細胞 エピゲノム 自然免疫

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

本邦における炎症性腸疾患 (IBD) の原因は遺伝子多型のみで説明することは困難に近い。近年のヒトゲノム解析の結果、遺伝子配列異常が原因である疾患は一部に過ぎず、多くは後天的なエピゲノム変化によることが明らかになりつつある。代表的なエピゲノム変化に DNA メチル化が挙げられる。癌、心疾患、アレルギー疾患などの多因子疾患は、エピゲノム変化が重要な役割を果たしていると考えられている。このような観点から、IBD 発症においてもエピゲノム変化が大きく関与している可能性が高いと推測される。このことを明らかにするためには、同一患者における自然免疫担当細胞のエピゲノム変化を正確に捉える必要がある。

2. 研究の目的

IBD 発症には自然免疫系細胞の関与は明らかではあるが、個々の患者によって機能異常が生じている細胞や遺伝子部位が異なる可能性が高い。従って、IBD の根治治療を目指す上では、分子細胞レベルでの病態を明らかにすることが重要である。本研究では、個々の IBD 患者のエピゲノム変化を捉えた IBD 先制医療を目指し、以下の研究にとりくんだ。(1) IBD 患者から iPS 細胞を樹立する。(2) 作製した iPS 細胞を自然免疫担当細胞・腸管上皮細胞へと分化誘導させる。(3) IBD 発症後の患者から採取された自然免疫担当細胞 (腸管上皮細胞) と iPS 細胞から分化誘導された細胞との間のエピゲノム変化を網羅的に比較検討することにより、

3. 研究の方法

(1) IBD 患者の炎症腸管粘膜より内視鏡下に組織生検を行い、その生検組織よりマクロファージや樹状細胞を分離抽出する。

(2) IBD 患者の末梢血を iPS 化し、マクロファージや樹状細胞に分化させる。

(3) 腸管生検組織から単離されたマクロファージや樹状細胞から DNA を抽出する。さらに iPS 細胞由来のマクロファージや樹状細胞から DNA を抽出する。Infinium MethylationEPIC BeadChip を用いて DNA メチル化の網羅的な解析を行う。

(4) IBD の発症機序として腸管上皮機能異常に注目した。そして、皮膚組織由来の iPS 細胞から分化させた腸管上皮を用いるよりも、IBD 患者腸管粘膜生検細胞からの腸管上皮細胞を→iPS 化→腸管細胞への分化という細胞操作を行うことが、より直接的な腸管上皮のエピゲノム変化を観察できると考えた。本研究遂行上、遺伝子解析ならびに iPS 化に必要な腸管上皮細胞数を確保することが不可欠であるため、まず IBD 患者の生検組織を用いてオルガノイド作製を行うこととした。

(5) IBD 患者の腸管上皮オルガノイドを用いて iPS 細胞化し、さらに、iPS 細胞を腸管上皮に再度分化させた。

(6) 腸管上皮オルガノイドおよびオルガノイドから作製した iPS 細胞由来の腸管上皮細胞から DNA を抽出する。上記と同様に上皮細胞に認められた DNA メチル化変化を抽出した。また同定した DNA メチル化を、多数の患者検体で解析し、臨床経過と比較することで、IBD 発症・病態における DNA メチル化変化の意義を検討した。

(7) 各患者の便サンプルを用いてメタボローム解析を行い、各患者における腸管内の代謝産物を同定する。

(8) 同定された代謝産物を用いて、iPS 細胞由来のマクロファージや樹状細胞や上皮細胞を刺

激する。その結果、生じるエピゲノム変化を次世代シーケンサーにて検索する。

4. 研究成果

(1) 本研究期間内に潰瘍性大腸炎およびクローン病患者の末梢血からのiPS細胞作製に成功した。

(2) 腸管生検組織から単離されたマクロファージや樹状細胞と iPS 細胞由来のマクロファージや樹状細胞のメチル化解析結果を比較検討した。その結果、IBD 腸管生検組織におけるマクロファージや樹状細胞では、オートファジー関連遺伝子群におけるメチル化が確認された。

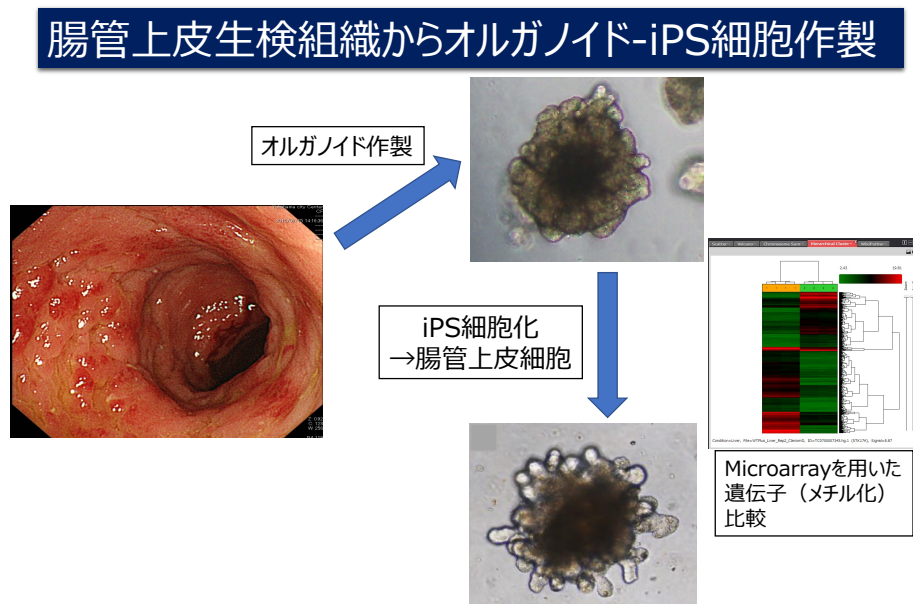
(3) さらに、本研究期間内に潰瘍性大腸炎およびクローン病患者腸管上皮細胞からのオルガノイド樹立は確立した。この腸管上皮オルガノイド細胞からのiPS細胞化にも成功し、続いてオルガノイド由来のiPS細胞から腸管上皮細胞への分化にも成功した。

(4) 腸管上皮オルガノイド細胞およびiPS細胞由来腸管上皮細胞を用いたエピゲノム解析を、次世代シーケンサーを用いたゲノム網羅的メチル化解析を行った結果、IBD腸管上皮オルガノイド細胞において、腸管上皮細胞の分化制御に関する転写因子(Id2, Notch, etc)などに多数のエピゲノム変化が確認された。

(5) 罹患歴が長く、治療抵抗性IBD患者（慢性持続型）の腸管上皮細胞にこれらのエピゲノム変化が多く認められた。

(6) 以上の結果から、IBD患者において、早期治療介入により炎症制御が腸管上皮細胞におけるエピゲノム変化、それに伴う機能変化の抑制につながることを示唆された。

(7) 上記を確認するために、現在、腸管上皮オルガノイド細胞およびiPS細胞由来腸管上皮細胞を用いてオルガノイド単層膜を作製、TLR2, 4, 9などのagonistや個々の患者から同定された腸管内代謝産物を添加し、各患者から樹立された腸管上皮細胞における炎症反応の評価を行なっている。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計22件（うち査読付論文 20件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 14件）

1. 著者名 Nakase H, Hirano T, Wagatsuma K, Ichimiya T, Yamakawa T, Yokoyama Y, Hayashi Y, Hirayama D, Kazama T, Yoshii S, Yamano HO.	4. 巻 -
2. 論文標題 Artificial intelligence-assisted endoscopy changes the definition of mucosal healing in ulcerative colitis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Dig Endosc.	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/den.13825.	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 -

1. 著者名 Yoshihara T, Shinzaki S, Amano T, Iijima H, Takehara T, Inoue N, Uchino M, Esaki M, Kobayashi T, Saruta M, Sugimoto K, Nakamura S, Hata K, Hirai F, Hiraoka S, Fujii T, Matsuura M, Matsuoka K, Watanabe K, Nakase H, Watanabe M.	4. 巻 -
2. 論文標題 Concomitant use of an immunomodulator with ustekinumab as an induction therapy for Crohn's disease: A systematic review and meta analysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology and Hepatology	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/jgh.15401	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 -

1. 著者名 Nakase Hiroshi, Matsumoto Takayuki, Watanabe Kenji, Hisamatsu Tadakazu	4. 巻 55
2. 論文標題 The shining DIAMOND for evidence-based treatment strategies for Crohn's disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 824-832
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00535-020-01702-x	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 Nakase H.	4. 巻 43
2. 論文標題 Treatment of inflammatory bowel disease from the immunological perspective	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Immunol Med.	6. 最初と最後の頁 79-86
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/25785826.2020.1751934.	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 Uchino M, Ikeuchi H, Hata K, Minagawa T, Horio Y, Kuwahara R, Nakamura S, Watanabe K, Saruta M, Fujii T, Kobayashi T, Sugimoto K, Hirai F, Esaki M, Hiraoka S, Matsuoka K, Shinzaki S, Matsuura M, Inoue N, Nakase H, Watanabe M.	4. 巻 36
2. 論文標題 Intestinal cancer in patients with Crohn's disease: A systematic review and meta-analysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Gastroenterol Hepatol.	6. 最初と最後の頁 329-336
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jgh.15229.	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 Hata K, Ishihara S, Ajioka Y, Mitsuyama K, Watanabe K, Hanai H, Kunisaki R, Nakase H, Matsuda K, Iwakiri R, Hida N, Tanaka S, Takeuchi Y, Shinozaki M, Ogata N, Moriichi K, Hirai F, Sugihara K, Hisamatsu T, Suzuki Y, Watanabe M, Hibi T.	4. 巻 9
2. 論文標題 Long-Term Follow-Up of Targeted Biopsy Yield (LOFTY Study) in Ulcerative Colitis Surveillance Colonoscopy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Clin Med.	6. 最初と最後の頁 2286
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm9072286.	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 Kita T, Ashizuka S, Ohmiya N, Yamamoto T, Kanai T, Motoya S, Hirai F, Nakase H, Moriyama T, Nakamura M, Suzuki Y, Kanmura S, Kobayashi T, Ohi H, Nozaki R, Mitsuyama K, Yamamoto S, Inatsu H, Watanabe K, Hibi T, Kitamura K.	4. 巻 56
2. 論文標題 Adrenomedullin for steroid-resistant ulcerative colitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase-2a clinical trial	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Gastroenterol.	6. 最初と最後の頁 147-157
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-020-01741-4.	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 Uchino M, Ikeuchi H, Hata K, Minagawa T, Horio Y, Kuwahara R, Nakamura S, Watanabe K, Saruta M, Fujii T, Kobayashi T, Sugimoto K, Hirai F, Esaki M, Hiraoka S, Matsuoka K, Shinzaki S, Matsuura M, Inoue N, Nakase H, Watanabe M.	4. 巻 36
2. 論文標題 Does anti-tumor necrosis factor alpha prevent the recurrence of Crohn's disease? Systematic review and meta-analysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Gastroenterol Hepatol.	6. 最初と最後の頁 864-872
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jgh.15288.	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 Takayama K, Ito K, Matsui A, Yamashita T, Kawakami K, Hirayama D, Kishimoto W, Nakase H, Mizuguchi H.	4. 巻 49
2. 論文標題 In Vivo Gene Expression Profile of Human Intestinal Epithelial Cells: From the Viewpoint of Drug Metabolism and Pharmacokinetics	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Drug Metab Dispos.	6. 最初と最後の頁 221-232
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1124/dmd.120.000283	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 Bossuyt P, Nakase H, Vermeire S, de Hertogh G, Eelbode T, Ferrante M, Hasegawa T, Willekens H, Ikemoto Y, Makino T, Bisschops R.	4. 巻 69
2. 論文標題 Automatic, computer-aided determination of endoscopic and histological inflammation in patients with mild to moderate ulcerative colitis based on red density	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Gut	6. 最初と最後の頁 1778-1786
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/gutjnl-2019-320056	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 該当する

1. 著者名 Kobayashi T, Motoya S, Nakamura S, Yamamoto T, Nagahori M, Tanaka S, Hisamatsu T, Hirai F, Nakase H, Watanabe K, Matsumoto T, Tanaka M, Abe T, Suzuki Y, Watanabe M, Hibi T; HAYABUSA Study Group.	4. 巻 -
2. 論文標題 Discontinuation of infliximab in patients with ulcerative colitis in remission (HAYABUSA): a multicentre, open-label, randomised controlled trial	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Lancet Gastroenterol Hepatol.	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) 10.1016/S2468-1253(21)00062-5.	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 Nakase H, Uchino M, Shinzaki S, Matsuura M, Matsuoka K, Kobayashi T, Saruta M, Hirai F, Hata K, Hiraoka S, Esaki M, Sugimoto K, Fuji T, Watanabe K, Nakamura S, Inoue N, Itoh T, Naganuma M, Hisamatsu T, Watanabe M, Miwa H, Enomoto N, Shimosegawa T, Koike K.	4. 巻 -
2. 論文標題 Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease 2020	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology	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) 10.1007/s00535-021-01784-1	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 Nakase H	4. 巻 64
2. 論文標題 OPeNing the Epithelial Barrier: Osteopontin Preserves Gut Barrier Function During Intestinal Inflammation.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Dig Dis Sci. 2019 Feb;64(2):294-296.	6. 最初と最後の頁 294-296
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10620-018-5350-7.	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; DIAMOND study group .	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 Iida T, Hida T, Matsuura M, Uhara H, Nakase H.	4. 巻 12
2. 論文標題 Current clinical issue of skin lesions in patients with inflammatory bowel disease.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clin J Gastroenterol.	6. 最初と最後の頁 501-510.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12328-019-00958-y.	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 Wagatsuma K, Yamada S, Ao M, Matsuura M, Tsuji H, Iida T, Miyamoto K, Oka K, Takahashi M, Tanaka K, Nakase H.	4. 巻 11
2. 論文標題 Diversity of Gut Microbiota Affecting Serum Level of Undercarboxylated Osteocalcin in Patients with Crohn's Disease.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nutrients.	6. 最初と最後の頁 pii: E1541.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu11071541.	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 Iida T, Nojima M, Nakase H.	4. 巻 64
2. 論文標題 Therapeutic Efficacy and Adverse Events of Tacrolimus in Patients with Crohn's Disease: Systematic Review and Meta-Analysis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Dig Dis Sci.	6. 最初と最後の頁 2945-2954
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10620-019-05619-1.	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, Matsumoto T, Hisamatsu T, 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; DIAMOND study group.	4. 巻 16
2. 論文標題 Clinical and Pharmacokinetic Factors Associated With Adalimumab-Induced Mucosal Healing in Patients With Crohn's Disease.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clin Gastroenterol Hepatol.	6. 最初と最後の頁 542-549
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cgh.2017.10.036.	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 Hirai F, Andoh A, Ueno F, Watanabe K, Ohmiya N, Nakase H, Kato S, Esaki M, Endo Y, Yamamoto H, Matsui T, Iida M, Hibi T, Watanabe M, Suzuki Y, Matsumoto T.	4. 巻 12
2. 論文標題 Efficacy of Endoscopic Balloon Dilation for Small Bowel Strictures in Patients With Crohn's Disease: A Nationwide, Multi-centre, Open-label, Prospective Cohort Study.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Crohns Colitis.	6. 最初と最後の頁 394-401
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ecco-jcc/jjx159.	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 Matsuoka K, Kobayashi T, Ueno F, Matsui T, Hirai F, Inoue N, Kato J, Kobayashi K, Kobayashi K, Koganei K, Kunisaki R, Motoya S, Nagahori M, Nakase H, Omata F, Saruta M, Watanabe T, Tanaka T, Kanai T, Noguchi Y, Takahashi KI, Watanabe K, Hibi T, Suzuki Y, Watanabe M, Sugano K, Shimosegawa T.	4. 巻 53
2. 論文標題 Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Gastroenterol.	6. 最初と最後の頁 305-353
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-018-1439-1.	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 Nakajima A, Vogelzang A, Maruya M, Miyajima M, Murata M, Son A, Kuwahara T, Tsuruyama T, Yamada S, Matsuura M, Nakase H, Peterson DA, Fagarasan S, Suzuki K.	4. 巻 215
2. 論文標題 IgA regulates the composition and metabolic function of gut microbiota by promoting symbiosis between bacteria.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Exp Med.	6. 最初と最後の頁 2019-2034
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1084/jem.20180427.	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 該当する

1. 著者名 Hisamatsu T, Kunisaki R, Nakamura S, Tsujikawa T, Hirai F, Nakase H, Watanabe K, Yokoyama K, Nagahori M, Kanai T, Naganuma M, Michimae H, Andoh A, Yamada A, Yokoyama T, Kamata N, Tanaka S, Suzuki Y, Hibi T, Watanabe M; CERISIER Trial group.	4. 巻 16
2. 論文標題 Effect of elemental diet combined with infliximab dose escalation in patients with Crohn's disease with loss of response to infliximab: CERISIER trial.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Intest Res.	6. 最初と最後の頁 494-498.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5217/ir.2018.16.3.494	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11件 (うち招待講演 10件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Hiroshi Nakase
2. 発表標題 ECCO-AOCC Forum 2020 :Optimal strategies for drug therapy: Which one, when, and how?
3. 学会等名 Asian Organization for Crohn's and Colitis (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 仲瀬裕志
2. 発表標題 炎症性腸疾患治療 過去・現在・そして未来
3. 学会等名 第15回日本消化管学会総会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 仲瀬裕志
2. 発表標題 Novel therapies targeting several immune pathways for ulcerative colitis.
3. 学会等名 第118回日本消化器内視鏡学会北海道支部例会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 仲瀬裕志
2. 発表標題 The involvement of cytomegalovirus in the pathophysiology of inflammatory bowel disease .
3. 学会等名 第105回日本消化器病学会総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 仲瀬裕志
2. 発表標題 我が国におけるIBDの動向と治療の最前線 .
3. 学会等名 JDDW 2019（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nakase H.
2. 発表標題 Can TDM guide us to de-escalate?
3. 学会等名 The 7th Annual Meeting of Asian Organization for Crohn 's & Colitis.（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 仲瀬裕志
2. 発表標題 Positioning of Golimumab in UC treatment based on immunogenicity to biologics
3. 学会等名 第204回日本消化器病学会東北支部例会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 仲瀬裕志
2. 発表標題 病態ならびに粘膜治癒の新規評価システムに基づいた潰瘍性大腸炎の治療戦略。
3. 学会等名 第95回日本消化器内視鏡学会総会。（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 仲瀬裕志, Peter B, Raf B.
2. 発表標題 潰瘍性大腸炎新規内視鏡粘膜評価法を目指したReal-time automated calculating systemの開発。
3. 学会等名 JDDW 2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 仲瀬裕志
2. 発表標題 Understanding current treatment of ulcerative colitis based on mode of action.
3. 学会等名 第55回日本消化器免疫学会総会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 仲瀬裕志
2. 発表標題 炎症性腸疾患領域における生物学的製剤の位置付け
3. 学会等名 第46回日本臨床免疫学会総会。(招待講演)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計8件

1. 著者名 渡辺 守、仲瀬裕志、井上 詠、内野 基、江崎幹宏、小林 拓、猿田雅之、新崎信一郎、杉本 健、中村志郎、畑 敬介、平井郁仁、平岡佐規子、藤井俊光、松浦 稔、松岡克善、渡辺憲治、久松理一、伊藤俊之、長沼 誠	4. 発行年 2020年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 168
3. 書名 炎症性腸疾患(IBD) 診療ガイドライン2020 (改訂第2版)	

1. 著者名 仲瀬裕志	4. 発行年 2019年
2. 出版社 医学と看護社	5. 総ページ数 78
3. 書名 最適治療を極める！ クローン病	

1. 著者名 仲瀬裕志	4. 発行年 2019年
2. 出版社 中山書店	5. 総ページ数 3672 (178-179)
3. 書名 内科学書 改訂第9版 Vol.4. 腸結核.	

1. 著者名 仲瀬裕志	4. 発行年 2019年
2. 出版社 中山書店	5. 総ページ数 3672 (193-195)
3. 書名 内科学書 改訂第9版 Vol.4. 腸管(型) Bechet病と単純性潰瘍	

1. 著者名 仲瀬裕志	4. 発行年 2019年
2. 出版社 中山書店	5. 総ページ数 3672 (278-281)
3. 書名 内科学書 改訂第9版 Vol.4. 膠原病の消化管病変.	

1. 著者名 仲瀬裕志	4. 発行年 2018年
2. 出版社 医学と看護社	5. 総ページ数 82
3. 書名 最適治療を極める! 潰瘍性大腸炎	

1. 著者名 仲瀬裕志	4. 発行年 2018年
2. 出版社 メディカルドゥ	5. 総ページ数 300
3. 書名 最新 多因子遺伝性疾患研究と遺伝カウンセリング	

1. 著者名 仲瀬裕志	4. 発行年 2018年
2. 出版社 日本臨床社	5. 総ページ数 645
3. 書名 日本臨床炎症性腸疾患（第2版）	

〔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	青井 貴之 (AOI Takakshi) (00546997)	神戸大学・科学技術イノベーション研究科・教授 (14501)	
研究分担者	鈴木 拓 (SUZUKI Hiromu) (20381254)	札幌医科大学・医学部・教授 (20101)	

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