

令和 3 年 5 月 24 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17H04159

研究課題名(和文) 難治性腸管炎症における自然リンパ球を介した腸管粘膜免疫制御機構の解明

研究課題名(英文) Investigation of the pathogenesis of intractable inflammatory bowel diseases: the role of innate lymphoid cells in the mucosal immune system

研究代表者

飯島 英樹 (Iijima, Hideki)

大阪大学・医学系研究科・准教授

研究者番号：90444520

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,800,000円

研究成果の概要(和文)：粘膜免疫系の免疫担当細胞遊走に関わるケモカインレセプターCCR7欠損マウスでは代表的な非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)であるインドメタシンの皮下投与による小腸粘膜傷害が野生型マウスに比べて、有意に増悪しており、その機序としてインターロイキン(IL)-22結合タンパク質(IL-22BP)を高発現する樹状細胞が増加し、IL-22の阻害により粘膜バリア機能が損なわれることが関係していることが明らかとなった。本研究により、消化管粘膜免疫系における細胞遊走がNSAIDによる消化管粘膜傷害の防止に重要な役割を持つことが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

非ステロイド性消炎鎮痛剤(NSAID)の使用に伴う腸管粘膜傷害における粘膜免疫系の役割についての詳細は不明であったが、本研究によりCCR7というホーミングレセプターの非存在下では腸管粘膜バリアの恒常性維持に関わるIL-22を阻害するCD103陽性樹状細胞が多く存在し、腸管炎症を増悪させることを世界で初めて示した。本研究は、NSAIDによる消化管粘膜傷害の予防法を確立する上で重要であり、新規治療法の開発の端緒となり、安全な疼痛コントロール法の確立に寄与することが期待される。

研究成果の概要(英文)：A chemokine receptor, CCR7 is involved in immune-related cell motility of the mucosal immune system. Mucosal injury of the small intestine caused by intraperitoneal administration of a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID), indomethacin, was significantly worse in chemokine receptor CCR7-deficient mice than in wild-type mice. The mucosal injury was related to the expression of interleukin (IL)-22 binding protein (IL-22BP) produced by dendritic cells which inhibits the mucosal barrier function by IL-22. This study revealed that cell migration in the gastrointestinal mucosal immune system plays an important role in preventing gastrointestinal mucosal injury caused by NSAID.

研究分野：消化器内科学

キーワード：腸管粘膜遊走 非ステロイド性消炎鎮痛薬 小腸粘膜バリア 小腸粘膜傷害 腸内細菌

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

社会の高齢化に伴い腰痛などの疼痛を抱える患者や動脈硬化性疾患を有する患者が増加し、非ステロイド性消炎鎮痛薬(NSAIDs)やアスピリンなどの使用者が増加している。それらは、疼痛のコントロールや動脈硬化性疾患に伴う合併症の抑制に寄与している一方、使用に伴う消化管粘膜傷害が問題となる。NSAIDsによる粘膜傷害の原因として腸管免疫系の制御機構の破綻の関与がその一因と考えられているが、その詳細は未だ不明である。生体内で最大の免疫器官である腸管では、摂取した食物の選別を行い、有害物質の体内への侵入を免疫応答により防御する一方で、過剰な免疫反応の結果としての炎症が誘導されないよう適切に制御されている。しかしながら、薬剤などによる傷害や食事抗原、腸内細菌などの影響で粘膜免疫機構が破綻することにより、腸管粘膜炎症が発症すると考えられている。粘膜免疫系においては、ヘルパーTリンパ球が免疫系のコントロールに重要な役割を行っていることが示されているが、それら以外にも自然リンパ球(innate lymphoid cells; ILC)と呼ばれる細胞群が、腸管粘膜系の恒常性維持や炎症反応に関わっていることが示されている。特に、Group 3 ILC(ILC3)と呼ばれる細胞群は、消化管に特に多く存在し、粘膜バリアを増強するサイトカインであるIL-22の産生を介して抗菌性物質や上皮のバリア機能に関わる分子の産生を促し、腸管粘膜防御にはたらくことが示されている。ILC3はC-C chemokine receptor type 7 (CCR7)依存性に2次リンパ装置である腸間膜リンパ節に遊走することが報告されている(Mackley, EC, et al. *Nat Commun* 2015)。しかしながら、NSAIDs腸炎をはじめとして、腸管炎症におけるCCR7およびILCの役割については十分に解明されていない。

2. 研究の目的

腸管炎症における、自然免疫細胞と粘膜免疫系への遊走機構に注目し、NSAIDsによる腸管粘膜傷害の病態への影響を明らかにする。特に、腸管免疫系の遊走に関わるケモカイン・レセプターを欠損する*Ccr7*欠損マウスを用いて、腸管免疫系での免疫担当細胞の遊走の腸管炎症における役割を解明することを目的とした。

3. 研究の方法

*Ccr7*欠損マウスに代表的なNSAIDsであるインドメタシン(マウス体重10 mg/kg相当)を皮下投与することにより小腸粘膜傷害を誘導した。インドメタシン投与24時間後に*Ccr7*欠損マウスと野生型マウスの小腸を摘出し、小腸潰瘍面積を比較した。摘出した小腸組織より粘膜担当細胞および上皮細胞を分離し、免疫担当細胞の細胞分画、産生するサイトカインなどをフローサイトメトリー、定量的RT-PCR法などで分析し、腸管炎症との関連を解析した。また、*Ccr7*欠損マウスと野生型マウスの腸内細菌のメタゲノム解析を行い、インドメタシン投与時のCCR7の状態に関連する腸内細菌変化の検討を行った。さらに、腸管炎症の制御との関連が示唆され

た CD103 陽性 CD11c 陽性樹状細胞を *Ccr7* 欠損マウスと野生型マウスからフローサイトメトリーを用いて分離し、野生型マウスに移入した後にインドメタシン投与を行い、腸管炎症の状態について比較、評価を行った。

4. 研究成果

Ccr7 欠損マウスでは、インドメタシン非投与下において腸管炎症を生じなかったが、インドメタシン投与下では *Ccr7* 欠損マウスは野生型マウスとともに小腸粘膜傷害を呈した。個体の小腸当たりの肉眼的潰瘍個数については両方で有意な差は認めなかったが、*Ccr7* 欠損マウスでは野生型マウスと比較して、一つの小腸潰瘍当たりの面積が有意に広く、個体あたりの潰瘍総面積も *Ccr7* 欠損マウスにおいて野生型マウスと比較して有意に広がった (図 1)。

インドメタシン小腸粘膜傷害にはプロスタグランジンの産生低下が関連するという報告があるが、*Ccr7* 欠損マウスと野生型マウスの小腸組織のプロスタグランジン量には有意な差を認めなかった。

小腸組織での免疫担当細胞の分画をフローサイトメトリーにて解析したところ、CD11c 陽性樹状細胞の割合が、*Ccr7* 欠損マウスにおいて野生型マウスと比較してインドメタシン投与前後も有意に多かった。一方、CD4 陽性ヘルパー T 細胞や CD11b 陽性マクロファージ分画には有意な差を認めなかった。また、制御性 T 細胞分画とされる FoxP3 陽性 CD4 陽性 T 細胞分画は、*Ccr7* 欠損マウスにおいて野生型マウスと比較して腸間膜リンパ節および小腸粘膜固有層の両者において有意に多く認められた。粘膜免疫系でのサイトカイン発現について腸間膜リンパ節および小腸粘膜固有層より単核球を分離し、定量的 RT-PCR 法により解析を行った。腸間膜リンパ節では、腸管炎症に関連するとされる *interferon(ifn)-*、*interleukin(il)-17*、*il-10*、*il-22*、*tumor necrosis factor(tnf)-* などのサイトカインは *Ccr7* 欠損マウスと野生型マウスで有意な差を認めなかった。また、小腸粘膜固有層では *Ccr7* 欠損マウスで野生型マウスよりも *ifn-mRNA* 発現が低く、*il-17*、*il-10*、*TNF-mRNA* 発現は両方で有意な差を認めなかった。したがって、細胞分画の解析およびサイトカイン発現の検討結果からは、*Ccr7* 欠損マウスでの小腸粘膜傷害の増悪に関して、腸管免疫系での Th 1 /Th17 型ヘルパー T 細胞の過剰活性化や *il-17* や *il-22* を産生する 3 型 ILC の関与、制御性 T 細胞の抑制の関与の可能性は低いことが示された。

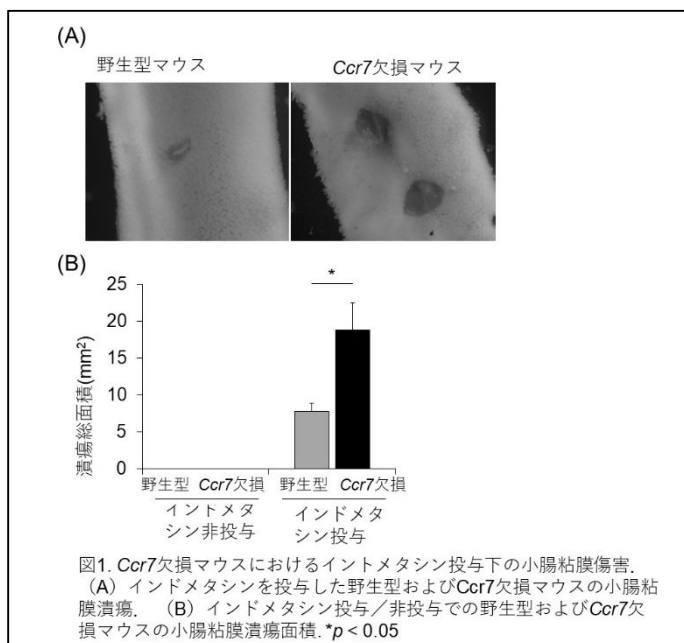


図1. *Ccr7*欠損マウスにおけるインドメタシン投与下の小腸粘膜傷害。
(A) インドメタシンを投与した野生型および*Ccr7*欠損マウスの小腸粘膜潰瘍。(B) インドメタシン投与/非投与での野生型および*Ccr7*欠損マウスの小腸粘膜潰瘍面積。* $p < 0.05$

小腸粘膜での分子をさらに詳細に解析したところ、IL-22 に拮抗的にはたらく *Il-22 binding protein (Il-22bp)* mRNA 発現が *Ccr7* 欠損マウスにおいて野生型マウスと比較して有意に高いことが明らかとなった。IL-22BP の産生源について解析したところ、*Ccr7* 欠損マウスでは CD103 陽性 CD11c 陽性樹状細胞における IL-22BP 産生が主体で、野生型マウスと比較して有意に高かった(図 2A)。IL-22 は腸管

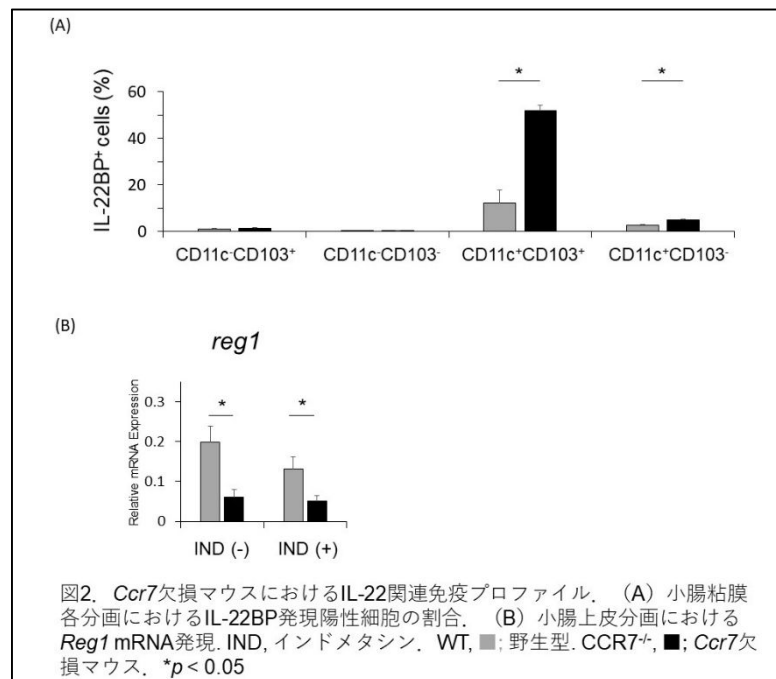


図2. *Ccr7*欠損マウスにおけるIL-22関連免疫プロファイル。(A) 小腸粘膜各分画におけるIL-22BP発現陽性細胞の割合。(B) 小腸上皮分画における *Reg1* mRNA発現。IND, インドメタシン。WT, ■; 野生型。CCR7^{-/-}, ■; *Ccr7*欠損マウス。**p*<0.05

上皮のバリア機能の誘導に重要であることが示されているが、*Ccr7* 欠損マウスでは *regenerating islet-derived 1(reg1)* mRNA の発現が野生型マウスに比して有意に低く、IL-22BP 高産生による IL-22 阻害が *Reg1* 発現低下に関係していることが示唆された(図 2B)。

CCR7 欠損マウスと野生型マウスの腸間膜リンパ節から CD103 陽性 CD11c 陽性樹状細胞を分離し、野生型マウスに移入し、インドメタシン腸炎を誘導したところ、野生型マウスに比べて *Ccr7* 欠損マウスでは小腸潰瘍面積が有意に広がった。さらに、野生型マウスに比べて *CCR7* 欠損マウスでは小腸粘膜固有層の *il-22bp* mRNA 発現が有意に高かった(図 3)。また、インドメタシン投与を受けた *CCR7* 欠損マウスの糞便メタゲノム解析では野生型マウスと比べて *Bacteroidetes* の低下、*Firmicutes* および *Proteobacteria* の増加が認められた(図 4)。これらの結果から、*CCR7* の存在下では IL-22BP 高産生性の CD103 陽性 CD11c 陽性樹状細胞が少なく、IL-22 による腸管保護、バリア機能が発揮されるのに対して、*CCR7* 欠損下では IL-22BP 高産生性の CD103 陽性 CD11c 陽性樹状細胞が多く存在し、IL-22 機構の破綻による腸管炎症の増悪が起こることが明らかとなった。

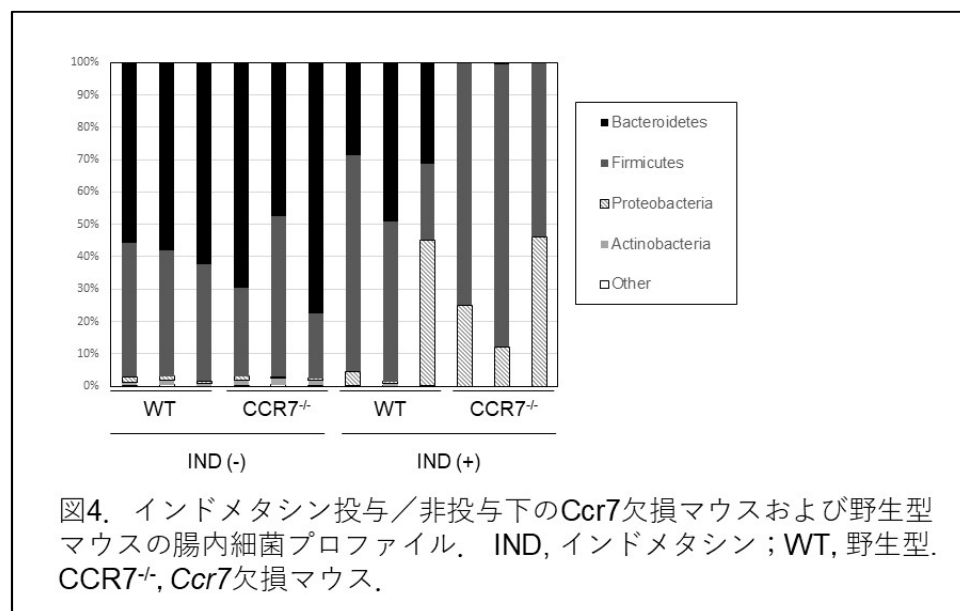
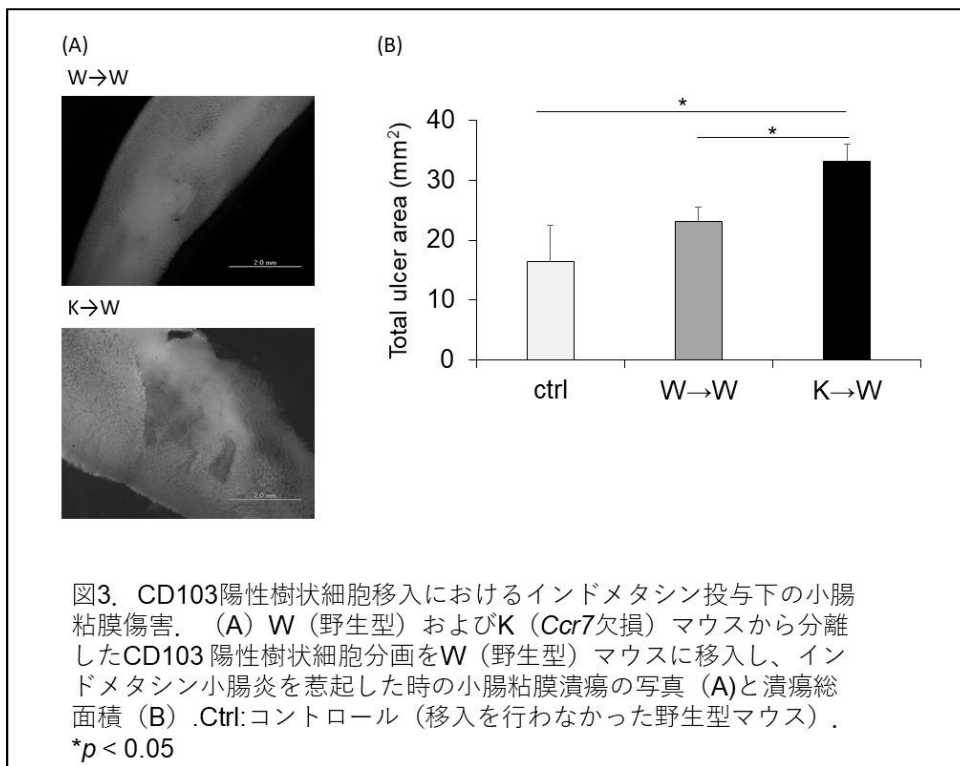


図4. インドメタシン投与/非投与下のCcr7欠損マウスおよび野生型マウスの腸内細菌プロファイル. IND, インドメタシン; WT, 野生型. CCR7^{-/-}, Ccr7欠損マウス.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計20件（うち査読付論文 19件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 S. Iwatani, H. Iijima, Y. Otake, T. Amano, M. Tani, T. Yoshihara, T. Tashiro, Y. Tsujii, T. Inoue, Y. Hayashi, K. Takeda, A. Hayashi, S. Fujita, S. Shinzaki and T. Takehara	4. 巻 35(8)
2. 論文標題 Novel mass spectrometry-based comprehensive lipidomic analysis of plasma from patients with inflammatory bowel disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Gastroenterol Hepatol	6. 最初と最後の頁 1355-1364
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jgh.15067	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 S. Hiyama, H. Iijima, Y. Sakakibara, T. Yamada, A. Mukai, Y. Otake, T. Yamaguchi, M. Araki, S. Kawai, Y. Tsujii, T. Inoue, Y. Hayashi, S. Shinzaki, T. Takehara	4. 巻 35(7)
2. 論文標題 Endoscopic alterations in Peyer's patches in patients with ulcerative colitis: A prospective, multicenter study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Gastroenterol Hepatol	6. 最初と最後の頁 1143-1149
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jgh.14933	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 Ikeda, A. Miyoshi, N. Fujino, S. Iijima, H. Takahashi, H. Haraguchi, N. Nishimura, J. Hata, T. Matsuda, C. Doki, Y. Mori, M. Mizushima, T.	4. 巻 100(4)
2. 論文標題 A Novel Predictive Nomogram for Early Endoscopic Recurrence after Intestinal Resection for Crohn's Disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Digestion	6. 最初と最後の頁 269-276
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000495981	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 Kawai, S. Iijima, H. Shinzaki, S. Hiyama, S. Yamaguchi, T. Araki, M. Iwatani, S. Shiraishi, E. Mukai, A. Inoue, T. Tsujii, Y. Hayashi, Y. Tsujii, M. Takehara, T.	4. 巻 34(10)
2. 論文標題 Usefulness of intestinal real-time virtual sonography in patients with inflammatory bowel disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Gastroenterol Hepatol.	6. 最初と最後の頁 1743-1750
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jgh.14670	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 Fukushima, K. Sugita, A. Futami, K. Takahashi, K. I. Motoya, S. Kimura, H. Yoshikawa, S. Kinouchi, Y. Iijima, H. Endo, K. Hibi, T. Watanabe, M. Sasaki, I. Suzuki, Y.	4. 巻 48
2. 論文標題 Postoperative therapy with infliximab for Crohn's disease: a 2-year prospective randomized multicenter study in Japan	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Surgery Today	6. 最初と最後の頁 584-590
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00595-018-1627-x	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 Nagai K, Hayashi Y, Honma K, Sakatani A, Yoshii S, Fujinaga Tetsuji, Maekawa Akira, Tsujii Yoshiki, Hiyama Satoshi, Shinzaki S, Watabe K, Iijima H, Tsujii Masahiko, Mizushima Tsunekazu, Morii Eiichi, Takehara Tetsuo	4. 巻 33
2. 論文標題 Adenoma of colorectal laterally spreading tumor nongranular type with biological phenotypic features similar to cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology and Hepatology	6. 最初と最後の頁 1853-1863
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jgh.14284	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 Suzuki Koichiro, Yamada Takahiro, Yamazaki Keiko, Hirota Masato, Ishihara Narumi, Sakamoto Mizuki, Takahashi Daisuke, Iijima Hideki, Hase Koji	4. 巻 43
2. 論文標題 Intestinal Epithelial Cell-specific Deletion of α -Mannosidase II Ameliorates Experimental Colitis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell Structure and Function	6. 最初と最後の頁 25-39
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1247/csf.17022	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 飯島 英樹、新崎 信一郎、竹原 徹郎	4. 巻 115(3)
2. 論文標題 炎症性腸疾患の病態研究の現状と今後の展望	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本消化器病学会誌	6. 最初と最後の頁 244-253
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 飯島 英樹	4. 巻 18(11)
2. 論文標題 炎症性腸疾患の免疫学的メカニズムと薬剤開発	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 実験医学	6. 最初と最後の頁 3081-3085
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 -

1. 著者名 M. Araki, S. Shinzaki, T. Yamada, S. Arimitsu, M. Komori, N. Shibukawa, A. Mukai, S. Nakajima, K. Kinoshita, S. Kitamura, Y. Murayama, H. Ogawa, Y. Yasunaga, M. Oshita, H. Fukui, E. Masuda, M. Tsujii, S. Hiyama, T. Inoue, H. Iijima, T. Takehara	4. 巻 52
2. 論文標題 Age at onset is associated with the seasonal pattern of onset and exacerbation in inflammatory bowel disease	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Gastroenterol	6. 最初と最後の頁 1149-1157
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-017-1313-6	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 Suzuki, K. Yamada, T. Yamazaki, K. Hirota, M. Ishihara, N. Sakamoto, M. Takahashi, D. Iijima, H. Hase, K.	4. 巻 43
2. 論文標題 Intestinal Epithelial Cell-specific Deletion of α -Mannosidase II Ameliorates Experimental Colitis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell Struct Funct	6. 最初と最後の頁 25-39
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1247/csf.17022	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 Hirao, M. Komori, M. Nishida, T. Iijima, H. Yamaguchi, S. Ishihara, R. Yasunaga, Y. Kobayashi, I. Kishida, O. Oshita, M. Hagiwara, H. Ito, T. Suzuki, K. Hayashi, Y. Inoue, T. Tsujii, M. Yoshihara, H. Takehara, T.	4. 巻 14
2. 論文標題 Clinical use of molecular targeted agents for primary small bowel adenocarcinoma: A multicenter retrospective cohort study by the Osaka Gut Forum	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Oncology Letters	6. 最初と最後の頁 1628-1636
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2017.6290	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 Kawai Shoichiro, Iijima Hideki, Shinzaki Shinichiro, Hiyama Satoshi, Yamaguchi Toshio, Araki Manabu, Iwatani Shuko, Shiraishi Eri, Mukai Akira, Inoue Takahiro, Hayashi Yoshito, Tsujii Masahiko, Motooka Daisuke, Nakamura Shota, Iida Tetsuya, Takehara Tetsuo	4. 巻 52
2. 論文標題 Indigo Naturalis ameliorates murine dextran sodium sulfate-induced colitis via aryl hydrocarbon receptor activation	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Gastroenterol	6. 最初と最後の頁 904-919
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-016-1292-z	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 Ohara, N. Mizushima, T. Iijima, H. Takahashi, H. Hiyama, S. Haraguchi, N. Inoue, T. Nishimura, J. Shinzaki, S. Hata, T. Matsuda, C. Yamamoto, H. Doki, Y. Mori, M.	4. 巻 47
2. 論文標題 Adherence to an elemental diet for preventing postoperative recurrence of Crohn's disease	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Surgery today	6. 最初と最後の頁 1519-1525
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00595-017-1543-5	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 Shinzaki, S. Matsuoka, K. Iijima, H. Mizuno, S. Serada, S. Fujimoto, M. Arai, N. Koyama, N. Morii, E. Watanabe, M. Hibi, T. Kanai, T. Takehara, T. Naka, T.	4. 巻 11
2. 論文標題 Leucine-rich alpha-2 glycoprotein is a serum biomarker of mucosal healing in ulcerative colitis.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Crohn's and Colitis	6. 最初と最後の頁 84-91
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ecco-jcc/jjw132 jjw132 [pii]	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 Kurashima, Y. Kigoshi, T. Murasaki, S. Arai, F. Shimada, K. Seki, N. Kim, Y. G. Hase, K. Ohno, H. Kawano, K. Ashida, H. Suzuki, T. Morimoto, M. Saito, Y. Sasou, A. Goda, Y. Yuki, Y. Inagaki, Y. Iijima, H. Suda, W. Hattori, M. Kiyono, H.	4. 巻 12
2. 論文標題 Pancreatic glycoprotein 2 is a first line of defense for mucosal protection in intestinal inflammation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nat Commun	6. 最初と最後の頁 1067
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-21277-2	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 Motooka, K. Morishita, K. Ito, N. Shinzaki, S. Tashiro, T. Nojima, S. Shimizu, K. Date, M. Sakata, N. Yamada, M. Takamatsu, S. Kamada, Y. Iijima, H. Mizushima, T. Morii, E. Takehara, T. Miyoshi, E.	4. 巻 27(2)
2. 論文標題 Detection of fucosylated haptoglobin using the 10-7G antibody as a biomarker for evaluating endoscopic remission in ulcerative colitis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 World J Gastroenterol	6. 最初と最後の頁 162-175
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3748/wjg.v27.i2.162	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 Araki, M. Shinzaki, S. Yamada, T. Arimitsu, S. Komori, M. Shibukawa, N. Mukai, A. Nakajima, S. Kinoshita, K. Kitamura, S. Murayama, Y. Ogawa, H. Yasunaga, Y. Oshita, M. Fukui, H. Masuda, E. Tsujii, M. Kawai, S. Hiyama, S. Inoue, T. Tanimukai, H. Iijima, H. Takehara, T.	4. 巻 15(5)
2. 論文標題 Psychologic stress and disease activity in patients with inflammatory bowel disease: A multicenter cross-sectional study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0233365
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0233365	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 Iwatani, S. Shinzaki, S. Amano, T. Otake, Y. Tani, M. Yoshihara, T. Tsujii, Y. Hayashi, Y. Inoue, T. Okuzaki, D. Mizushima, T. Miyoshi, E. Iijima, H. Takehara, T.	4. 巻 35(2)
2. 論文標題 Oligosaccharide-dependent anti-inflammatory role of galectin-1 for macrophages in ulcerative colitis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Gastroenterol Hepatol	6. 最初と最後の頁 2158-2169
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jgh.15097	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 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 in press
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 in press
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 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 -

〔学会発表〕 計21件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 14件）

1. 発表者名 Amano T., Shinzaki S., Tashiro T., Otake Y., Tani M., Yoshihara T., Iwatani S, Inoue T., Tsujii Y., Hayashi Y., Iijima H., Takehara T.
2. 発表標題 Strategy of selecting anti-TNF agent in patients with Crohn's Disease: A multi-center retrospective cohort study by the Osaka Gut Forum
3. 学会等名 ECCO (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 T. Amano, S. Shinzaki, Y. Otake, M. Tani, T. Yoshihara, S. Iwatani, Y. Tsujii, T. Inoue, Y. Hayashi, H. Iijima and T. Takehara
2. 発表標題 MODIFIED GLASGOW PROGNOSTIC SCORE IS USEFUL FOR PREDICTING LONG-TERM CONTINUATION OF ANTI-TNF THERAPY IN PATIENTS WITH CROHN'S DISEASE
3. 学会等名 Digestive Disease Week (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 H. Iijima, S. Mizuno, S. Shinzaki, K. Matsuoka, H. Tanaka, F. Takeshima, S. Kato, T. Torisu, M. Nakagawa, S. Nakamura, N. Yoshimura, T. Kobayashi, A. Shiotani, F. Hirai, S. Hiraoka, M. Matsuura, Y. Suzuki, M. Watanabe, T. Takehara, T. Matsumoto, T. Naka, T. Kanai
2. 発表標題 USEFULNESS OF LEUCINE-RICH ALPHA-2-GLYCOPROTEIN (LRG) TO MONITOR THE EFFICACY OF ADALIMUMAB TREATMENT IN PATIENTS WITH ULCERATIVE COLITIS (PLANET STUDY)
3. 学会等名 UEGW (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 S. Iwatani, H. Iijima, T. Amano, Y. Otake, M. Tani, T. Yoshihara, Y. Tsujii, Y. Hayashi, T. Inoue, S. Shinzaki, A. Hayashi, S. Fujita and T. Takehara
2. 発表標題 TARGETED LIPIDOMIC ANALYSIS OF THE PLASMA OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASE PATIENTS
3. 学会等名 Digestive Disease Week (国際学会)
4. 発表年 2019年

1 . 発表者名 Y. Otake, S. Shinzaki, H. Iijima, T. Amano, M. Tani, T. Yoshihara, S. Iwatani, Y. Tsujii, Y. Hayashi, T. Inoue, H. Akio, F. Setsuko and T. Tetsuo
2 . 発表標題 LYSOPHOSPHATIDYLSERINE DETERIORATES MURINE TNBS-INDUCED COLITIS
3 . 学会等名 Digestive Disease Week (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 S. Shinzaki, K. Matsuoka, H. Iijima, S. Mizuno, H. Tanaka, F. Takeshima, S. Kato, T. Torisu, T. Nakagawa, S. Nakamura, N. Yoshimura, T. Kobayashi, A. Shiotani, F. Hirai, S. Hiraoka, M. Matsuura, Y. Suzuki, M. Watanabe, T. Takehara, T. Matsumoto, T. Naka and T. Kanai
2 . 発表標題 USEFULNESS OF SERUM LEUCINE-RICH ALPHA-2-GLYCOPROTEIN (LRG) FOR MONITORING THE EFFICACY OF ADALIMUMAB TREATMENT IN PATIENTS WITH CROHN'S DISEASE (PLANET STUDY)
3 . 学会等名 UEGW (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 M. Tani, S. Shinzaki, T. Tashiro, T. Amano, Y. Otake, T. Yoshihara, S. Iwatani, Y. Tsujii, Y. Hayashi, T. Inoue, H. Iijima and T. Takehara
2 . 発表標題 FECAL MICROBIOTA RELATED TO THE SEASONAL AGGRAVATION OF IBD
3 . 学会等名 Digestive Disease Week (国際学会)
4 . 発表年 2020年

1 . 発表者名 T. Yamaguchi, H. Iijima, M. Tani, Y. Otake, T. Yoshihara, S. Iwatani, S. Kawai, T. Inoue, S. Shinzaki ,T. Takehara
2 . 発表標題 DEFICIENCY OF CCR7 IS RESPONSIBLE FOR THE DETERIORATION OF NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUG-INDUCED ENTEROPATHY IN MICE
3 . 学会等名 Digestive Disease Week,Washington D.C. (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1. 発表者名 S. Iwatani, S. Shinzaki, H. Iijima, Y. Otake, M. Tani, T. Yoshihara, T. Yamaguchi, S. Kawai, Y. Tsujii, Y. Hayashi, T. Inoue, T. Tetsuo
2. 発表標題 OLIGOSACCHARIDE-DEPENDENT ANTI-INFLAMMATORY ROLE OF GALECTIN-1 IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE
3. 学会等名 Digestive Disease Week, Washington D.C. (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岩谷修子, 新崎信一郎, 飯島英樹, 大竹由利子, 谷瑞季 良原丈夫, 山口利朗, 川井翔一郎, 辻井芳樹, 林義人, 井上隆弘, 竹原徹郎
2. 発表標題 炎症性腸疾患におけるGalectin-1の糖鎖を介した抗炎症作用の解明
3. 学会等名 JDDW2018 (日本消化器病学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岩谷 修子, 飯島 英樹, 天野 孝広, 大竹 由利子, 谷 瑞季, 良原 丈夫, 辻井 芳樹, 井上 隆弘, 林 義人, 新崎 信一郎, 林 昭夫, 藤田 節子, 竹原 徹郎
2. 発表標題 IBD患者のLipidomics解析
3. 学会等名 第55回日本消化器免疫学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 飯島 英樹
2. 発表標題 潰瘍性大腸炎に対する青黛の臨床的効果と腸炎改善メカニズム
3. 学会等名 第3回日本肺高血圧・肺循環学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yoshihara T, Shinzaki S, Yamaguchi T, Araki M, Kawai S, Hiyama S, Inoue T, Hayashi Y, Watabe K, Iijima H, Takehara T.
2. 発表標題 Concentrations of anti-TNF agents in non-inflamed intestinal tissue are associated with the long-term outcome of patients with Crohn ' s Disease,
3. 学会等名 12th Congress of ECCO - Inflammatory Bowel Diseases (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yamaguchi T, Iijima H, Hiyama S, Yoshihara T, Iwatani S, Araki M, Kawai S, Inoue T, Shinzaki S, Takehara T.
2. 発表標題 Deficiency of CCR7 deteriorates non-steroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy in mice
3. 学会等名 Digestive Disease Week (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kawai S, Iijima H, Shinzaki S, Yoshihara T, Iwatani S, Yamaguchi T, Araki M, Hiyama S, Inoue T, Hayashi Y, Tsujii M, Takehara T.
2. 発表標題 Indigo naturalis ameliorates murine dextran sodium sulfate induced-colitis through the activation of aryl hydrocarbon receptor independently of IL-10.
3. 学会等名 Digestive Disease Week (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hayashi Y, Yoshii S, Tsujii Y, Inoue T, Kimura K, Sakatani A, Nagai K, Fujinaga T, Hiyama S, Inoue T, Shinzaki S, Watabe K, Iijima H, Takehara T.
2. 発表標題 Exosomes derived from colon cancer cells promote tumor progression via the activation of fibroblasts in tumor microenvironment.
3. 学会等名 Digestive Disease Week (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Araki M, Iijima H, Yoshihara T, Iwatani S, Yamaguchi T, Kawai S, Hiyama S, Inoue T, Shinzaki S, Takehara T.
2. 発表標題 Depressive psychological status is associated with disease exacerbation in remissive Crohn's disease patients: a prospective observational study.
3. 学会等名 Digestive Disease Week (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 良原 丈夫, 新崎 信一郎, 飯島 英樹, 竹原 徹郎
2. 発表標題 クローン病における生物学的製剤の血中濃度、組織濃度と治療効果
3. 学会等名 日本消化器病学会第108回例会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 日山 智史, 飯島 英樹, 竹原 徹郎
2. 発表標題 パリエル板NBI拡大観察による潰瘍性大腸炎の臨床的再燃予測
3. 学会等名 第93回 日本消化器内視鏡学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 水島 恒和, 大原 信福, 日山 智史, 松田 宙, 畑 泰司, 西村 潤一, 原口 直紹, 高橋 秀和, 新崎 信一郎, 飯島 英樹, 中島 清一, 山本 浩文, 土岐 祐一郎, 森 正樹
2. 発表標題 クローン病術後栄養療法のアドヒアランスと吻合部内視鏡再発に対する治療効果
3. 学会等名 第103回日本消化器病学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 岩谷 修子, 新崎 信一郎, 飯島 英樹, 大竹 由利子, 谷 瑞季, 良原 丈夫, 山口 利朗, 川井 翔一郎, 井上 隆弘, 林 義人, 竹原 徹郎
2. 発表標題 炎症性腸疾患におけるGalectin-1を介した抗炎症作用の解明
3. 学会等名 第54回日本消化器免疫学会総会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔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	井上 隆弘 (Inoue Takahiro) (30648184)	大阪大学・共創機構・准教授 (14401)	
研究分担者	新崎 信一郎 (Shinzaki Shinichiro) (60546860)	大阪大学・医学系研究科・講師 (14401)	
研究分担者	林 義人 (Hayashi Yoshito) (80647123)	大阪大学・医学系研究科・助教 (14401)	
研究分担者	辻井 芳樹 (Tsujii Yoshiki) (80795170)	大阪大学・医学系研究科・寄附講座助教 (14401)	
研究分担者	川井 翔一郎 (Kawai Shouichiro) (10771321)	大阪大学・医学部附属病院・医員 (14401)	

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