

令和 3 年 5 月 24 日現在

機関番号：13802

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07908

研究課題名(和文) Aryl Hydrocarbon Receptorを介した小腸粘膜防御機構の制御

研究課題名(英文) Control of defense mechanism in the small intestinal mucosa via Aryl Hydrocarbon Receptor

研究代表者

杉本 健 (Sugimoto, Ken)

浜松医科大学・医学部・教授

研究者番号：20529507

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究ではIL-22と芳香族炭化水素受容体(AhR)のクロストークを解析するためAhR-activatorの刺激にてマウスの小腸粘膜においてIL-22が誘導され小腸上皮細胞(IEC)の粘膜防御機構に関与するか探索した。また、クルクミン等のAhR-activatorにて小腸上皮内リンパ球(IEL)を刺激しIL-22産生を誘導した後、IELとIECを共培養しIECにおけるSTAT3の活性化やそれによって誘導される粘膜防御に関わる物質の発現について解析した。さらにin vivoでのAhR-activator投与によるマウス小腸でのサイトカインの産生調節機構とIECに対する粘膜防御機構の解析を進めた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在脳梗塞や心筋梗塞予防のためアスピリンなどの血栓予防薬の内服が必要な患者が存在するが、これらの薬剤が小腸に障害を来し、難治性の小腸潰瘍を引き起こしてしまうことがある。今回我々は自然界に存在し食材としても使用できる安全な物質であるクルクミンが、小腸に存在するリンパ球からIL-22というサイトカインを産生することで、小腸粘膜を防御するかどうかについて、マウスの実験モデルを使用して証明することを試みた。これらの研究によりクルクミンの小腸粘膜防御作用が証明されれば、血栓予防薬内服患者の小腸潰瘍を予防したり、治療したりすることが可能になる。

研究成果の概要(英文)：In this study, in order to analyze the crosstalk between IL-22 and aromatic hydrocarbon receptor (AhR), IL-22 is induced in the mucosa of the small intestine of mice by stimulation with AhR-activator including curcumin, and the involvement in defense mechanisms of small intestinal epithelial cells (IEC) was observed. In addition, after stimulating small intestinal intraepithelial lymphocytes (IEL) with AhR-activator to induce IL-22 production, IEL and IEC were co-cultured and the expression of substances involved in STAT3 activation and mucosal defense in IEC was analyzed. Furthermore, the mechanism of regulating cytokine production in the mouse small intestine by administration of AhR-activator in vivo and the mechanism of mucosal defense against IEC were analyzed.

研究分野：消化器内科学

キーワード：難治性小腸潰瘍 IL-22 粘膜防御機構

1. 研究開始当初の背景

近年カプセル内視鏡検査や小腸内視鏡検査が広く普及したことにより、日常診療においてクローン病や NSAIDs/アスピリン起因性小腸潰瘍等の小腸における潰瘍性病変の発見率が急速に増加している。腸管粘膜では粘膜防御機構が働いているが、潰瘍性病変等の存在によりこの防御機構が破綻すると、抗原が容易に粘膜下に侵入し、免疫担当細胞の活性化に伴い TNF 等の炎症性サイトカインが産生されることにより炎症反応が惹起され、粘膜治癒が遅延するという悪循環が起きると考えられる。すなわち、消化管粘膜防御機構すなわち腸管粘膜における innate immunity を増強させることができれば、これらの病変を改善する方向に働くと考えられる。この粘膜防御機能を増強させるサイトカインとして近年注目されているのが IL-22 である。IL-22 は多種多様な免疫担当細胞から産生されており、これらの IL-22 産生細胞はある程度の臓器特異性を有していることが分かっている (Zenewicz LA, Int Immunol, 2011, Mizoguchi A, Inflamm Bowel Dis, 2012)。小腸上皮細胞 (Intestinal epithelial cell: IEC) にも IL-22 receptor が発現していることが報告されており (Aggarwal S, J Interferon Cytokine Res, 2001)、IEC は IL-22 の標的細胞と考えられている。小腸では NK 細胞とリンパ組織インデューサー (lymphoid tissue inducer: LTI) 細胞の特徴を合わせ持つ innate lymphoid cells (ILCs) が主な IL-22 の産生源である (Spits H, Nat Immunol, 2011) とされているが、それらの細胞における IL-22 産生能およびそれらが IEC に及ぼす働きに関しては未だ十分な研究がなされていない。

2. 研究の目的

NSAIDs/アスピリン起因性小腸潰瘍では、腸管粘膜に潰瘍性病変が存在するため消化管粘膜バリア機構が破綻した状態にあるため、抗原が容易に粘膜下に侵入し免疫担当細胞の活性化 TNF 等の炎症性サイトカインの産生、炎症反応惹起、粘膜治癒の遅延という悪循環が起きていると考えられる。したがって、消化管粘膜防御機構すなわち腸管粘膜における innate immunity が増強すれば、炎症が抑制され潰瘍治癒を導くことが期待される。実際、申請者らは潰瘍性大腸炎類似の腸炎を呈する TCR 欠損マウスの大腸粘膜に IL-22 を強制発現させることにより STAT3 を活性化させ、同部位でのムチン産生を促し粘膜のバリア機能を増強させることを報告した (Sugimoto K, J Clin Invest, 2008)。本研究において、AhR-activator によりマウス小腸の IEL 等の免疫担当細胞に IL-22 や抗炎症性サイトカインの産生を誘導することができれば、AhR-activator がヒトの難治性小腸潰瘍病変の新たな治療薬になりうる可能性がある。AhR-activator としては、Curcumin、Carotenoids、Dibenzoylmethanes、Flavonoids 等 (van Ede, Anal Chim Acta, 2008) がこれまでに報告されている。これらは食事の中にも含まれている natural compounds であり、これらが小腸の IEL 等の免疫担当細胞に IL-22 や抗炎症性サイトカインの産生を誘導することができれば、ヒトに対しても安心して使用できる可能性が高く、難治性小腸潰瘍性病変の新たな治療法となる可能性が考えられる。本研究では本研究では、研究期間内に (1) ex vivo での AhR-activator の刺激による小腸粘膜の分子生物学的反応について明らかにすること、(2) in vivo での AhR-activator の投与による小腸でのサイトカインの産生調節機構と小腸上皮細胞 (Intestinal epithelial cell: IEC) に対する粘膜防御機構への関与を検討することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) ex vivo での AhR-activator によるマウス小腸上皮の分子生物学的反応の解析および小腸免疫担当細胞のサイトカイン産生能および制御機構の解析

ex vivo での AhR-activator の刺激による小腸上皮の分子生物学的反応について明らかにする。マウス小腸粘膜を単離し ex vivo にて AhR-activator にて刺激し、mRNA array 等を用いて IEC の粘膜防御機構に関わるような分子の発現亢進がみられるか探索を行う。mRNA array にて発現亢進が認められた分子に関しては Western blot 法を用いて蛋白についても発現の亢進がみられるかどうか確認する。AhR-activator としては Curcumin、Carotenoids、Dibenzoylmethanes、Flavonoids 等 (van Ede, Anal Chim Acta, 2008) 生体に対して害のほとんどないと考えられる natural compounds を使用する。

IEL の IL-22 産生能について明らかにする。

免疫担当細胞において AhR を介して産生される主となるサイトカインとしては IL-22 が挙げられる。小腸においては IEL が多数存在しており、この細胞が小腸粘膜における主たる免疫担当細胞と考えられる。よってマウス小腸より IEL を単離し ex vivo にて培養、IL-22 の産生を誘導すると報告されている IL-23 あるいは IL-12+IL-18 等のサイトカインにて IEL を刺激し (Mizoguchi A, Inflamm Bowel Dis, 2012)、IEL においても実際に IL-22 の産生が誘導されるか確認する。また、AhR-activator による刺激にて IEL より IL-22 の産生が誘導されるか検討する。

IEL の産生する IL-22 が IEC の innate immunity を増強させることができるか ex vivo にて観察する。

AhR-activator にて IEL を刺激し IL-22 産生を誘導した後、IEL と IEC を co-culture し IEC にお

ける STAT3 の活性化やそれによって誘導される goblet cell-associated gene 等の粘膜防御に関わる物質の発現について分子生物学的手法を用いて解析する。IEC としてはマウス小腸 IEC の primary culture system (Yamada K, Biosci Biotechnol Biochem, 2009) を用いる。

(2) *in vivo* での AhR-activator 投与によるマウス小腸でのサイトカインの産生調節機構と IEC に対する粘膜防御機構の解析

AhR-activator 投与によるマウス小腸粘膜における免疫担当細胞のサイトカインプロファイル、IEC の分子生物学的反応の検討。

ex vivo で IEL の IL-22 誘導が確認された AhR-activator を wild type マウスに連続経口投与し、投与開始 1 週間後にマウスを sacrifice し、マウス小腸粘膜を単離し mRNA array 等を用いて粘膜担当細胞のサイトカインプロファイルに変化がみられるか、また IEC の粘膜防御機構に関わるような分子の発現亢進がみられるか探索を行う。mRNA array にて発現亢進が認められた分子に関しては Western blot 法を用いて蛋白についても発現の亢進がみられるかどうか確認する。また、小腸粘膜において主となる免疫担当細胞と考えられる IEL を抽出し、そのサイトカインプロファイル (特に IL-22 の産生について) を qPCR や FACS 等を用いて解析する。

AhR-activator 投与によるインドメタシン誘発性マウス小腸傷害モデルの治療効果を検討する。

インドメタシン投与日の 1 週間前より AhR-activator を wild type マウスに連続経口投与する。インドメタシン 10mg/kg をマウスに皮下投与し、その 24 時間後にマウスを sacrifice する。病理組織学的に小腸粘膜組織を調べ、小腸の粘膜傷害の度合いを Histological score を用いて算出する。また小腸粘膜におけるサイトカイン産生、小腸上皮における STAT やそれによって誘導される goblet cell-associated gene 等の粘膜防御に関わる物質の発現について分子生物学的手法を用いて解析する。

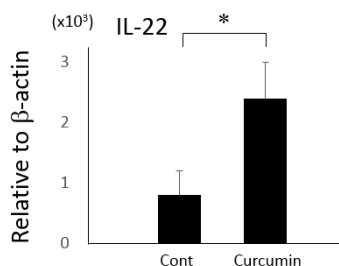
AhR 欠損マウスを用いた AhR-activator 投与によるインドメタシン誘発性マウス小腸傷害モデルの治療効果を検討する。

上記の実験にて AhR-activator の投与により小腸の粘膜傷害に改善がみられた場合は、実際にその治療効果が AhR を介していたかどうかを確認するため、AhR 欠損マウスを用いて同様の実験を行う。具体的にはインドメタシン投与日の 1 週間前より AhR-activator を AhR 欠損マウスに連続経口投与する。インドメタシン 10mg/kg をマウスに皮下投与し、その 24 時間後にマウスを sacrifice する。病理組織学的に小腸粘膜組織を調べ、小腸の粘膜傷害の度合いを Histological score を用いて算出する。また小腸粘膜におけるサイトカイン産生、小腸上皮における STAT やそれによって誘導される goblet cell-associated gene 等の粘膜防御に関わる物質の発現について分子生物学的手法を用いて解析する。

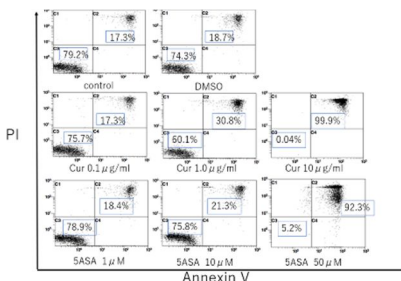
4. 研究成果

マウスより小腸粘膜を単離し、*ex vivo* において IL-22 の刺激で小腸粘膜の STAT 3 が活性化されることを Western blot 法を用いて確認した。

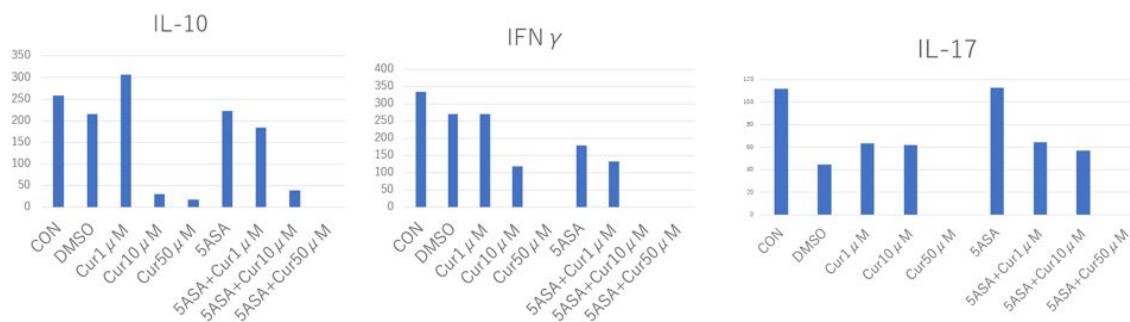
マウスより IEL を単離し、RNA レベルでの IL-22 の産生を確認した。さらに、IL-22 の発現に重要であるとされる芳香族炭化水素受容体 (Aryl Hydrocarbon Receptor : AhR) の activator として知られている Curcumin で *ex vivo* で刺激したところ IEL による IL-22 産生のさらなる増強がみられた。



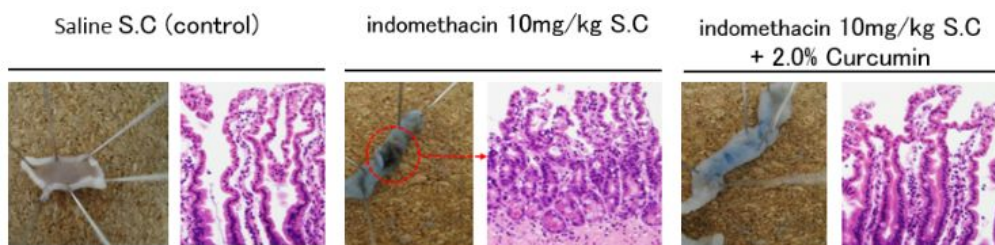
IEL に Curcumin を付加したときに、Curcumin の作用で IEL が細胞死に至らないような濃度を検出するために、フローサイトメリーにて IEL に対するクルクミンの至適濃度の検討を行った。この結果 curcumin 濃度が 1.0 μg/ml が至適濃度であると結論付けた。



Curcumin の添加により IEL により産生されるサイトカインの解析を行った。Curcumin の投与により IEL からの IFN- および IL-17 の産生が抑制されることが確認された。



小腸での IL-22 産生調節機構と小腸上皮細胞に対する粘膜防御機構への *in vivo* における関与を検討するため、インドメタシン誘発性マウス小腸傷害モデルの系を確立した。当初はこのモデルを用い遺伝子発現ベクターを用いて小腸粘膜局所に IL-22 を強制発現させることにより、小腸の粘膜障害が改善されるかどうかを明らかにしていく予定であった。以前我々はマウス大腸粘膜へのベクターの transfection には成功しているが (Sugimoto K, *J Clin Invest*, 2008) マウス小腸粘膜へ microinjection は大腸に比べて手技的に非常に困難であり、小腸粘膜においては mock ベクターに比較して有意な IL-22 の発現増加は得られなかった。このため、インドメタシン腸炎への IL-22 ベクター投与は断念し、その代わりに *ex vivo* にて IL-22 産生増強を確認できた Curcumin をこれらのマウスに経口投与した。まだ数匹ずつの検討しかできていないため統計的な検討はできていないが、数回の検討では Curcumin 投与マウスでは Control に比較してインドメタシン腸炎の改善がみられた。



今後はさらに AhR 欠損マウスを使用して、Curcumin の *in vivo* における IEL に対する IL-22 産生増強作用、および IEC の STAT3 活性作用についてもさらに検討をしていく予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 17件／うち国際共著 10件／うちオープンアクセス 2件）

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| 1. 著者名 Furuta Takahisa, Yamade Mihoko, Kagami Takuma, Uotani Takahiro, Suzuki Takahiro, Higuchi Tomohiro, Tani Shinya, Hamaya Yasushi, Iwaizumi Moriya, Miyajima Hiroaki, Umemura Kazuo, Osawa Satoshi, Sugimoto Ken | 4. 巻 21 |
| 2. 論文標題 Dual Therapy with Vonoprazan and Amoxicillin Is as Effective as Triple Therapy with Vonoprazan, Amoxicillin and Clarithromycin for Eradication of Helicobacter pylori | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Digestion | 6. 最初と最後の頁 1～9 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1159/000502287 | 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 Hirano Yuichi, Miyazu Takahiro, Sugimoto Ken | 4. 巻 - |
| 2. 論文標題 A rare lesion at the ileostomy site of a patient with intestinal Behçet's disease | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 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） 10.1053/j.gastro.2019.12.037 | 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 Shinya, Kagami Takuma, Tani Shinya, Uotani Takahiro, Yamade Mihoko, Hamaya Yasushi, Morita Yoshifumi, Sakaguchi Takanori, Osawa Satoshi, Sugimoto Ken | 4. 巻 19 |
| 2. 論文標題 Decompressive laparotomy for abdominal compartment syndrome resulting from severe acute pancreatitis: a case report | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 BMC 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） 10.1186/s12876-019-1059-0 | 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 Suzuki Katsunori, Yamamoto Masayoshi, Suzuki Yuhi, Kawamura Takafumi, Kamishima Megumu, Sakata Mayu, Harada Takashi, Kagami Takuma, Tani Shinya, Yamade Mihoko, Hamaya Yasushi, Osawa Satoshi, Sugimoto Ken, Kurachi Kiyotaka, Takeuchi Hiroya | 4. 巻 13 |
| 2. 論文標題 A rectal neuroendocrine tumor in a patient with Crohn's disease: a case report and literature review | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Clinical Journal of Gastroenterology | 6. 最初と最後の頁 320～327 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12328-019-01063-w | 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 Shimura Kazuya, Kawasaki Hideya, Baba Satoshi, Ohta Isao, Kato Hisami, Yasuda Hideo, Yamada Satoshi, Misawa Kiyoshi, Sugimoto Ken, Osawa Satoshi, Sato Masanori, Hariyama Takahiko, Sugimura Haruhiko | 4. 巻 10 |
| 2. 論文標題 Utility of Scanning Electron Microscopy Elemental Analysis Using the 'NanoSuit' Correlative Light and Electron Microscopy Method in the Diagnosis of Lanthanum Phosphate Deposition in the Esophagogastrroduodenal Mucosa | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Diagnostics | 6. 最初と最後の頁 1~1 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/diagnostics10010001 | 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 Higashiyama Masaaki, Sugita Akira, Koganei Kazutaka, Wanatabe Kenji, Yokoyama Yoko, Uchino Motoi, Nagahori Masakazu, Naganuma Makoto, Bamba Shigeki, Kato Shingo, Takeuchi Ken, Omori Teppei, Takagi Tomohisa, Matsumoto Satohiro, Nagasaka Mitsuo, Sagami Shintaro, Kitamura Kazuya, Katsurada Takehiko, Sugimoto Ken, et al. | 4. 巻 54 |
| 2. 論文標題 Management of elderly ulcerative colitis in Japan | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology | 6. 最初と最後の頁 571~586 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-019-01580-y | 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 Ichikawa Hitomi, Sugimoto Mitsushige, Sakao Yukitoshi, Sahara Shu, Ohashi Naro, Sano Koji, Tadokoro Shigeru, Azekura Hisanori, Shimomura Akira, Yamashita Fuyuki, Sugiyama Daiki, Fukuta Ken, Furuta Takahisa, Kato Akihiko, Sugimoto Ken, Yasuda Hideo | 4. 巻 64 |
| 2. 論文標題 Eradication therapy for Helicobacter pylori infection improves nutrition status in Japanese hemodialysis patients: a pilot study | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition | 6. 最初と最後の頁 91~95 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3164/jcbrn.18-61 | 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 Sugimoto Ken, Ikeya Kentaro, Kato Masaichi, Matsuura Ai, Watanabe Fumitoshi, Takano Ryosuke, Tamura Satoshi, Tani Shinya, Osawa Satoshi, Hanai Hiroyuki | 4. 巻 37 |
| 2. 論文標題 Assessment of Long-Term Efficacy and Safety of Adalimumab in Patients with Ulcerative Colitis: Results from a 6-Year Real-World Clinical Practice | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Digestive Diseases | 6. 最初と最後の頁 11~20 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000493121 | 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 Takano Ryosuke, Osawa Satoshi, Uotani Takahiro, Tani Shinya, Ishida Natsuki, Tamura Satoshi, Yamade Mihoko, Iwaizumi Moriya, Hamaya Yasushi, Furuta Takahisa, Miyajima Hiroaki, Sugimoto Ken | 4. 巻 6 |
| 2. 論文標題 Evaluating mucosal healing using colon capsule endoscopy predicts outcome in patients with ulcerative colitis in clinical remission | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 World Journal of Clinical Cases | 6. 最初と最後の頁 952 ~ 960 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.12998/wjcc.v6.i15.952 | 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 Mori Taiki, Hamaya Yasushi, Uotani Takahiro, Yamade Mihoko, Iwaizumi Moriya, Furuta Takahisa, Miyajima Hiroaki, Osawa Satoshi, Sugimoto Ken | 4. 巻 13 |
| 2. 論文標題 Prevalence of elevated microsatellite alterations at selected tetranucleotide repeats in pancreatic ductal adenocarcinoma | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 PLOS ONE | 6. 最初と最後の頁 e208557 ~ e208557 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0208557 | 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 Kagami Takuma, Yamade Mihoko, Suzuki Takahiro, Uotani Takahiro, Tani Shinya, Hamaya Yasushi, Iwaizumi Moriya, Osawa Satoshi, Sugimoto Ken, Baba Satoshi, Sugimura Haruhiko, Miyajima Hiroaki, Furuta Takahisa | 4. 巻 9 |
| 2. 論文標題 High expression level of CD44v8-10 in cancer stem-like cells is associated with poor prognosis in esophageal squamous cell carcinoma patients treated with chemoradiotherapy | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Oncotarget | 6. 最初と最後の頁 34876-34888 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.26172 | 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 Sakao Yukitoshi, Ohashi Naro, Sugimoto Mitsushige, Ichikawa Hitomi, Sahara Shu, Tsuji Takayuki, Kato Akihiko, Fujigaki Yoshihide, Sugimoto Ken, Furuta Takahisa, Yasuda Hideo | 4. 巻 23 |
| 2. 論文標題 Gender Differences in Plasma Ghrelin Levels in Hemodialysis Patients | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Therapeutic Apheresis and Dialysis | 6. 最初と最後の頁 65 ~ 72 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1744-9987.12764 | 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 Yamamoto Takayuki, Iida Takayuki, Ikeya Kentaro, Kato Masaichi, Matsuura Ai, Tamura Satoshi, Takano Ryosuke, Tani Shinya, Osawa Satoshi, Sugimoto Ken, Shimoyama Takahiro, Hanai Hiroyuki | 4. 巻 9 |
| 2. 論文標題 A multicenter retrospective study aiming to identify patients who respond well to adsorptive granulomonocytapheresis in moderately to severely active ulcerative colitis | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Clinical and Translational Gastroenterology | 6. 最初と最後の頁 e170 ~ e170 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41424-018-0037-0 | 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 Kikuyama Masataka, Shirane Naofumi, Kawaguchi Shinya, Terada Shuzou, Mukai Tsuyoshi, Sugimoto Ken | 4. 巻 10 |
| 2. 論文標題 New 14-mm diameter Niti-S biliary uncovered metal stent for unresectable distal biliary malignant obstruction | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 World Journal of Gastrointestinal Endoscopy | 6. 最初と最後の頁 16 ~ 22 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4253/wjge.v10.i1.16 | 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 Sahara Shu, Sugimoto Mitsushige, Ichikawa Hitomi, Kagami Takuma, Sakao Yukitoshi, Ohashi Naro, Horio Yoshiaki, Sugimoto Ken, Kato Akihiko, Furuta Takahisa, Yasuda Hideo | 4. 巻 97 |
| 2. 論文標題 Efficacy of Reduced Dosage of Amoxicillin in an Eradication Therapy for <i>Helicobacter pylori</i> Infection in Patients on Hemodialysis: A Randomized Controlled Trial | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Digestion | 6. 最初と最後の頁 163 ~ 169 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000484981 | 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 Sugimoto Ken, Shimura Eri, Osawa Satoshi | 4. 巻 154 |
| 2. 論文標題 A Rare Cause of a Rectal Tumor-like Lesion | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Gastroenterology | 6. 最初と最後の頁 2039 ~ 2040 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1053/j.gastro.2017.09.016 | 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 Kagami Takuma, Yamade Mihoko, Suzuki Takahiro, Uotani Takahiro, Hamaya Yasushi, Iwaizumi Moriya, Osawa Satoshi, Sugimoto Ken, Umemura Kazuo, Miyajima Hiroaki, Furuta Takahisa | 4. 巻 103 |
| 2. 論文標題 Comparative Study of Effects of Vonoprazan and Esomeprazole on Antiplatelet Function of Clopidogrel or Prasugrel in Relation to CYP2C19 Genotype | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Clinical Pharmacology & Therapeutics | 6. 最初と最後の頁 906 ~ 913 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cpt.863 | 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 |

〔学会発表〕 計5件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件)

| |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 Ken Sugimoto |
| 2. 発表標題 HIGHLY BIOAVAILABLE CURCUMIN(THERACURMIN) FOR CROHN'S DISEASE: RANDOMIZED, MULTICENTER, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED TRIAL |
| 3. 学会等名 JDDW2019 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---------------------------|
| 1. 発表者名 杉本健 |
| 2. 発表標題 炎症性腸疾患診療の現状と今後 |
| 3. 学会等名 日本消化器病学会東海支部例会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 杉本健 |
| 2. 発表標題 クローン病患者におけるインフリキシマブ導入後14週目の血中トラフ濃度がその後の臨床経過に及ぼす影響について |
| 3. 学会等名 第105回日本消化器病学会総会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|-------------------------------------|
| 1. 発表者名 杉本健 |
| 2. 発表標題 実臨床データから見えた潰瘍性大腸炎治療のポイント |
| 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 杉本健 |
| 2. 発表標題 5ASA製剤の錠剤から顆粒製剤への変更がクローン病患者の長期的な臨床成績に及ぼす影響について |
| 3. 学会等名 第15回日本消化管学会総会学術集会 |
| 4. 発表年 2019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 | 大澤 恵 (Osawa Satoshi) (10397391) | 浜松医科大学・医学部附属病院・講師 (13802) | |

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 |
|---------|---------|