

令和 3 年 6 月 16 日現在

機関番号：20101
研究種目：基盤研究(C) (一般)
研究期間：2018～2020
課題番号：18K07947
研究課題名(和文) 潰瘍性大腸炎関連大腸癌におけるサイトメガロウイルス腸管局所再活性化が及ぼす影響

研究課題名(英文) The effect of local reactivation of cytomegalovirus in ulcerative colitis-related colorectal cancer

研究代表者
川上 賢太郎 (Kawakami, Kentaro)
札幌医科大学・医学部・研究員

研究者番号：60758712
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)：潰瘍性大腸炎関連発癌におけるサイトメガロウイルス(以下CMV)の役割を解明することを研究目標とした。(1)マウスCMV潜伏感染マウスを用いた実験についてはマウスCMV投与群における早期死亡が度重ったことから、検討に耐える個体数の確保が困難だった。生存し得た少数のWild Typeマウスで、real-time PCRにおけるIFN- γ の発現上昇を確認したが、飼育条件の改善により個体数確保を十分に図るのが今後の課題となった。(2)ヒト炎症性大腸癌検体においてCMV免疫染色を行ったが、腫瘍性病変ならびに非腫瘍性粘膜双方で陽性細胞は検出できず、免疫染色レベルでの再活性化評価は困難と考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

潰瘍性大腸炎の長期経過症例では、腸炎を背景とした大腸癌を合併するリスクが高くなる。一方、CMV感染は潰瘍性大腸炎の難治および慢性炎症持続に寄与する要因の1つであることが知られている。したがって、CMV感染による慢性炎症の持続は、潰瘍性大腸炎関連大腸発癌と関連するものと推測され、マウスCMV潜伏感染モデルを作成し検討を行うことを目標としてきた。現段階で得られている成果は、CMVと炎症性発癌の相関関係を根本的に解明するものではない。今後も実験を継続し、潰瘍性大腸炎関連発癌の予測の観点から、CMV治療を行う意義について明らかにしたい。

研究成果の概要(英文)：Our goal was to elucidate the role of cytomegalovirus (CMV) in ulcerative colitis-related carcinogenesis. (1) In experiments using mouse CMV latently infected mice, it was difficult to obtain sufficient numbers of mice due to the frequent occurrence of early death in the mouse CMV-administered group. With the study of Wild Type mice that have survived, we confirmed that the expression of IFN- γ was increased in real-time PCR. However, it is a crucial task that obtain sufficient mice by improving the breeding conditions. (2) CMV immunostaining was performed on human colitic cancer specimens, but CMV positive cells could not be detected in both neoplastic lesions and non-neoplastic mucosa. We considered that it would be insufficient to detect the reactivation of CMV with immunohistological evaluation.

研究分野：炎症性腸疾患

キーワード：潰瘍性大腸炎 サイトメガロウイルス

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

英題：

The effect of local reactivation of cytomegalovirus in ulcerative colitis-related colorectal cancer

1. 研究開始当初の背景

クローン病や UC をはじめとする炎症性疾患 (Inflammatory Bowel Disease : 以下 IBD) は近年増加の一途を辿っている。また、若年者に多く発症するため生涯治療の継続が必要とされる難治性疾患である。

潰瘍性大腸炎 (Ulcerative colitis : 以下 UC) の長期経過症例では、腸炎を背景とした大腸癌を合併するリスクが高くなる。しかしながら、その発癌機序には未だ不明な点が多い。Cytomegalovirus (以下 CMV) 感染は UC の難治および慢性持続炎症に寄与する要因の 1 つであることが知られている。従って、CMV 感染による慢性炎症の持続は UC 関連大腸癌と関連するものと推測されるが、その関連についての基礎的検討は未だに行われていない。

今回、申請者は、新規確立された CMV 感染 UC マウスモデルおよびヒト炎症性大腸癌検体を用いて、UC 関連発癌の機序における CMV の役割の解明に取り組む。

2. 研究の目的

IBD の長期経過症例では腸炎を背景とした大腸癌を合併するリスクが高くなることが知られており、日本においても患者数の増加傾向に伴い癌化例の報告が急増している。従って、その発癌メカニズムを解明することは臨床上重要な課題の 1 つである。

申請者の研究指導者である仲瀬らは IBD における炎症性発癌症例の報告やマウスモデルを用いた炎症性大腸癌機序解明に関する報告を行っており、慢性腸管炎症部位にはマクロファージやリンパ球が浸潤し、炎症性サイトカインである TNF- α や IL-6 等が産生される知見を得ている。炎症性サイトカインの持続的な産生は上皮細胞や間質細胞内での NF- κ B を誘導し、炎症性発癌に寄与するものと考えられる。また、我々が報告した cohort 研究でも、慢性持続型の難治性 UC 患者において発癌リスクが上昇することが明らかとなっている。

一方、IBD の難治および重症化の要因の 1 つとして Human CMV (以下 HCMV) 感染が注目されている。HCMV は生体内で線維芽細胞、上皮細胞、マクロファージ、平滑筋および内皮など多くの組織細胞で増殖し汎臓器向性を示す。HCMV は炎症性サイトカインにより再活性化される特徴を有したウイルスである。HCMV が感染したマクロファージは主として炎症性サイトカインを産生するマクロファージとなり、局所の炎症を持続させる。我々は、粘膜生検組織中の DNA を用いた Real time PCR 法にて、IBD 患者における HCMV 再活性化は主に腸管炎症粘膜で認められることを報告してきた。

このことから、腸管局所免疫機構の破綻 (持続的な腸管炎症) が HCMV の再活性化を促進種々のサイトカインの誘導 慢性炎症を増悪 炎症性大腸癌に関連するものと推測されるが、現在まで CMV 感染と UC 関連発癌との関連は明らかとなっていない。

我々のグループでは IBD の病態に及ぼす HCMV 感染の影響を検討するため、Mouse CMV (以下 MCMV) 感染 UC マウスモデルを世界ではじめて確立した (研究業績 : 文献 24)。本マウスモデルでは、T cell receptor (TCR) - Knockout (KO) マウスに MCMV を潜伏感染させると、潜伏期に一旦消失した MCMV 抗原陽性細胞が炎症腸管部位に再出現し、PCR や in situ hybridization にて MCMV-DNA の増幅が確認されている。加えて、MCMV 感染 TCR- KO マウスは非感染マウスに比し腸炎が増強され、その腸管組織では TNF- α や IFN- γ などの Th1 型サイトカインの遺伝子発現の上昇を認めた。同時に、IL-6 や TGF- β の上昇に伴う IL-17 の遺伝子発現が誘導されていた。MCMV 感染 TCR- KO マウスでは Th2 型以外に Th1/Th17 型免疫応答を呈し、腸炎増悪を引き起こすことが示唆された。また、IL-6 や TGF- β 、IL-17 の上昇は、炎症性発癌の initiation に関与していると報告されている。

我々は、UC 関連発癌機序における CMV の役割を解明するため、(1)MCMV 感染マウスを用いた新規炎症性大腸癌モデルを作製し、CMV 感染が炎症性大腸癌発症ならびに進展におよぼす関与、(2) ヒト炎症性大腸癌検体を用いて、癌周辺組織における CMV の存在と癌の進展との関与について検討を行うこととした。

3. 研究の方法

本研究は潰瘍性大腸炎関連発癌機序におけるサイトメガロウイルス (以下 CMV) の役割を解明することが研究目標である。そのために、(1) マウス CMV 感染マウスを用いた新規炎症性大腸癌モデルを作製し、CMV 感染が炎症性大腸癌発症ならびに進展におよぼす関与、(2) ヒト炎症性大腸癌検体を用いて、癌周辺組織における CMV の存在と癌の進展との関与について検討すること、この 2 点を本研究の行動目標とした。

(1)MCMV 感染マウスモデルを用いた発癌機構の解明

生後 1 週目の Wild Type (以下、WT) マウス、および TCR- KO マウスに MCMV を感染させ、

生後 8 週目に AOM (12 μ g/g/body) を腹腔内投与した。12 週、16 週、20 週でマウス腸管を取り出し、以下の実験を行うこととした。

(A)組織学的評価

(B)局所サイトカイン発現：MCMV 感染マウスおよび MCMV 非感染マウスの腸管組織および腫瘍性病変における IL-4、IL-13、IFN- γ 、IL-17、さらに炎症性発癌に重要な役割を果たす TNF- α および IL-6 の発現を Real time-PCR 法を用いて検討する。

(C) MCMV 感染が腸管細胞に及ぼす影響：マウスから腸管を採取し、MACS を用い上皮細胞および樹状細胞、さらにマクロファージを単離する。上皮細胞については、IL-4、IL-13、IFN- γ 、IL-17、TNF- α 、IL-6 などの種々のサイトカインを添加することにより、CMV 感染が上皮細胞増殖におよぼす影響を検討する。樹状細胞やマクロファージに対しては LPS 刺激を行い、IL-12、IL-23、IL-18 などを測定する。

(D)CMV 感染が線維芽細胞に及ぼす影響：腸管組織から線維芽細胞を単離後、炎症性サイトカイン (IL-17、TNF- α および IL-6) で刺激を行い、線維芽細胞から産生される活性型 TGF- β を ELISA により測定し、CMV 感染が fibroblast に及ぼす影響を検討する。

(E)CMV 感染による遺伝子変異の評価：MCMV 感染マウスおよび非感染マウスより採取した腸管組織から DNA を抽出し、網羅的に CGH アレイ解析を行い癌抑制遺伝子等の発現を比較検討する。

(F)マイクロアレイ解析による上皮系マーカー (E-cadherin、Occludin、Mucin1 など) と間葉系マーカー (N-cadherin、MMP、Vimentin など) の発現を比較検討する。加えて、組織標本において上皮系マーカー (E-cadherin) 及び間葉系マーカー (N-cadherin、Vimentin) に対する免疫染色を行い腫瘍先進部における上皮系マーカーと間葉系マーカーの発現の強弱を比較する。腫瘍先進部における EMT による形態変化の有無についても検討を行う。

(G)AOM 投与後の MCMV 感染 TCR KO マウスに対してガンシクロビル (25mg/kg 1 日 1 回、30 日間) 投与群と非投与群に分け、抗ウイルス剤による MCMV の制御が大腸癌発生・進展に及ぼす影響を検討する。

(2) ヒト炎症性大腸癌検体を用いた CMV 関連の検討

手術標本の非炎症粘膜、炎症粘膜、腫瘍性病変 (dysplasia を含む) ならびに sporadic colon cancer の検体から DNA を抽出し、CMV 再活性化の存在を評価する。また、抗 CMV 抗 (IE 抗原) を用いて免疫組織学的評価を行う。

上記のマウスの実験と同様に、腸管組織および腫瘍性病変から RNA を抽出し、IL-4、IL-13、IFN- γ 、IL-17、TNF- α および IL-6 の発現を検討する。CMV 存在と腸管局所サイトカイン発現および組織学的悪性度との相関を検討することにより、CMV 感染が炎症性大腸癌の悪性度に及ぼす影響を検討する。

4. 研究成果

(1) については、2019 年度までは TCR KO マウスの繁殖不良が目立ち、個体数確保に難渋した。2020 年度に入り繁殖に成功し、Mouse CMV (以下 MCMV) 投与群/非投与群に割り振り飼育したが、MCMV 投与群において早期死亡が度重なった。

飼料や衛生環境など飼育環境を適宜調整したが、期間内に十分な検討に足る MCMV 潜伏感染モデルの個体数を確保することが困難であった。MCMV 潜伏感染モデルは、AOM 非投与群の WT マウスで、少数ながら生後 16 週まで到達しえた。AOM 投与群は、現段階での飼育条件では、早期死亡のため予定期間に到達しえた個体は存在しなかった。炎症性発癌に重要な役割を果たす TNF- α および IL-6 の発現、さらに IL-13、IFN- γ の発現などを Real time-PCR 法を用いて検討した。結果、IFN- γ の発現が MCMV 投与群において著明に上昇していた。ただ、これらの検討は潜伏感染モデルの個体数増加を図る必要がある。また、個体数過小から腫瘍形成の差異や、腫瘍部/非腫瘍部での炎症サイトカイン発現の差異について検討できていない。単離細胞を用いた諸実験とともに、今後継続的に遂行していく予定である。

(2) については、共同研究施設からヒト手術標本を収集し、腫瘍性病変 (dysplasia を含む) ならびに非腫瘍性粘膜に対し免疫染色を付し、CMV 再活性化の有無について検討を行い、免疫染色で検出可能な CMV 再活性化は認められないという知見を得た。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計21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 9件）

1. 著者名 Nakase H, Ishigami K.	4. 巻 145
2. 論文標題 New paradigm of B-cell biology regarding the elucidation of a new mechanism of tissue fibrosis in IgG4-related disease.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Allergy Clin Immunol	6. 最初と最後の頁 785-787
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jaci.2020.01.004	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, Matsumoto T, Watanabe K, Hisamatsu T.	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 J Gastroenterol	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 Wagatsuma K, Nakase H.	4. 巻 21
2. 論文標題 Contradictory effects of NLRP3 inflammasome regulatory mechanisms in colitis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci	6. 最初と最後の頁 8145
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijms21218145.	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 Hirano T, Hirayama D, Wagatsuma K, Yamakawa T, Yokoyama Y, Nakase H.	4. 巻 21
2. 論文標題 Immunological mechanisms in inflammation-associated colon carcinogenesis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci	6. 最初と最後の頁 E3062
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijms21093062.	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, Matsumoto T, Matsuura M, Iijima H, Matsuoka K, Ohmiya N, Ishihara S, Hirai F, Wagatsuma K, Yokoyama Y, Hisamatsu T.	4. 巻 4
2. 論文標題 Expert opinions on the current therapeutic management of inflammatory bowel disease during the COVID-19 pandemic: Japan IBD COVID-19 taskforce, intractable diseases, the health and labor sciences research.	5. 発行年 2020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) 10.1159/000510502.	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 Yamamoto Yuki, Masuda Satohiro, Nakase Hiroshi, Matsuura Minoru, Maruyama Shihoko, Hisamatsu Tadakazu, Suzuki Yasuo, Matsubara Kazuo	4. 巻 42
2. 論文標題 Influence of Pharmaceutical Formulation on the Mucosal Concentration of 5-Aminosalicylic Acid and <i>N</i> -Acetylmethylsalicylic Acid in Japanese Patients with Ulcerative Colitis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 81 ~ 86
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b18-00561	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 Iida Tomoya, Hirayama Daisuke, Sudo Gota, Mitsuhashi Kei, Igarashi Hisayoshi, Yamashita Kentaro, Yamano Hiroo, Nakase Hiroshi.	4. 巻 12
2. 論文標題 Chronic Intestinal Pseudo-Obstruction Due to AL Amyloidosis: 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 176 ~ 181
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12328-018-0909-6	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 Iida Tomoya, Wagatsuma Kohei, Hirayama Daisuke, Yokoyama Yoshihiro, Nakase Hiroshi	4. 巻 8
2. 論文標題 The Etiology of Pancreatic Manifestations in Patients with Inflammatory Bowel Disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 916 ~ 916
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm8070916	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 Hisamatsu Tadakazu, DIAMOND2 Study Group, Kato Shingo, Kunisaki Reiko, Matsuura Minoru, Nagahori Masakazu, Motoya Satoshi, Esaki Motohiro, Fukata Norimasa, Inoue Satoko, Sugaya Takeshi, Sakuraba Hirotake, Hirai Fumihito, Watanabe Kenji, Kanai Takanori, Naganuma Makoto, Nakase Hiroshi, et al.	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 Journal of Gastroenterology	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	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 Iida Tomoya, Nojima Masanori, Nakase Hiroshi	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 Digestive Diseases and Sciences	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 Wagatsuma Kohei, Yamada Satoshi, Ao Misora, Matsuura Minoru, Tsuji Hidemi, Iida Tomoya, Miyamoto Kentaro, Oka Kentaro, Takahashi Motomichi, Tanaka Kiyoshi, Nakase Hiroshi	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 1541 ~ 1541
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 Saito Daisuke, Hibi Noritaka, Ozaki Ryo, Kikuchi Oki, Sato Taro, Tokunaga Sotaro, Minowa Shintaro, Ikezaki Osamu, Mitsui Tatsuya, Miura Miki, Sakuraba Akihito, Hayashida Mari, Miyoshi Jun, Matsuura Minoru, Nakase Hiroshi, Hisamatsu Tadakazu	4. 巻 1
2. 論文標題 MEFV Gene-Related Enterocolitis Account for Some Cases Diagnosed as Inflammatory Bowel Disease Unclassified	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) 10.1159/000502640	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 Hisamatsu Tadakazu, Matsumoto Takayuki, Watanabe Kenji, Nakase Hiroshi, et al.	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 Journal of Crohn's and 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 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 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 K, 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 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.	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 Kobayashi T, Hisamatsu T, Suzuki Y, Ogata H, Andoh A, Araki T, Hokari R, Iijima H, Ikeuchi H, Ishiguro Y, Kato S, Kunisai R, Matsumoto T, Motoya S, Nagahori M, Nakamura S, Nakase H, Tsujikawa T, Sasaki M, Yokoyama K, Yoshimura N, Watanabe K, Katafuchi M, Watanabe M, Hibi T.	4. 巻 16
2. 論文標題 Predicting outcomes to optimize disease management in inflammatory bowel disease in Japan: their differences and similarities to Western countries.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Intest Res.	6. 最初と最後の頁 168-177
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5217/ir.2018.16.2.168.	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, 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.	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 -

1. 著者名 Nakamura S, Imaeda H, Nishikawa H, Iimuro M, Matsuura M, Oka H, Oku J, Miyazaki T, Honda H, Watanabe K, Nakase H, Andoh A.	4. 巻 16
2. 論文標題 Usefulness of fecal calprotectin by monoclonal antibody testing in adult Japanese with inflammatory bowel diseases: a prospective multicenter study.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Intest Res.	6. 最初と最後の頁 554-562
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5217/ir.2018.00027.	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, 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, Suda W, Hattori M, Fukuda S, Hirayama A, Abe T, Nakase H, Watanabe M, Hibi T, Suzuki Y, Kanai T.	4. 巻 154
2. 論文標題 Efficacy of indigo naturalis in a multicenter randomized controlled trial of patients with ulcerative colitis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Gastroenterology.	6. 最初と最後の頁 935-947
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1053/j.gastro.2017.11.024.	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 Ando K, Fujiya M, Nomura Y, Inaba Y, Sugiyama Y, Kobayashi Y, Iwama T, Ijiri M, Takahashi K, Ueno N, Kashima S, Moriichi K, Tanabe H, Mizukami Y, Akasaka K, Fujii S, Yamada S, Nakase H, Okumura T.	4. 巻 14
2. 論文標題 The Incidence and risk factors of venous thromboembolism in patients with inflammatory bowel disease : a prospective multicenter cohort study.	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) 10.1159/000495289.	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17件（うち招待講演 6件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 仲瀬裕志
2. 発表標題 炎症性腸疾患の鑑別診断としてのMEFV遺伝子関連腸炎.
3. 学会等名 第3回日本免疫不全自己炎症学会総会学術集会
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 川上賢太郎, 奥田博介, 山下健太郎, 大内知之, 武内利直, 坂下啓太, 澄川宗祐, 佐々木邦明, 西田靖仙, 久須美貴哉, 細川正夫.
2. 発表標題 実地診療における進行消化管癌に対するMSI検査
3. 学会等名 第16回日本消化管学会総会学術集会
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 仲瀬裕志.
2. 発表標題 The treatment goal of Crohn's disease based on the new therapeutic strategy.
3. 学会等名 第62回日本消化器病学会大会 (国際学会)
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 風間友江, 横山佳浩, 平山大輔, 我妻康平, 安藤勝祥, 上野伸展, 藤谷幹浩, 伊藤貴博, 前本篤男, 仲瀬裕志.
2. 発表標題 北海道内のIBD患者におけるIFX-BS治療のReal world data~Phoenix cohortより~
3. 学会等名 第11回日本炎症性腸疾患学会学術集会
4. 発表年 2020年~2021年

1. 発表者名 仲瀬裕志.
2. 発表標題 JAPAN IBD COVID-19 Taskforceの現在、そして今後の課題
3. 学会等名 第11回日本炎症性腸疾患学会学術集会
4. 発表年 2020年~2021年

1. 発表者名 飯田智哉, 川上賢太郎, 仲瀬裕志
2. 発表標題 炎症性大腸発癌の深部浸潤機序における低分子量GTP蛋白質Ralの機能解析
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

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 炎症性腸疾患鑑別診断としての家族性地中海熱遺伝子関連腸炎
3. 学会等名 第47回日本臨床免疫学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 仲瀬裕志
2. 発表標題 Role of biosimilars in IBD : What you need to know now
3. 学会等名 第61回日本消化器病学会大会
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. (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Iida T, Nojima M, Nakase H.
2. 発表標題 Therapeutic efficacy and adverse events of tacrolimus in patients with Crohn's disease : a systematic review and meta-analysis.
3. 学会等名 Digestive Disease Week2018. (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 仲瀬裕志 .
2. 発表標題 潰瘍性大腸炎の最適治療を模索する ブデソニド注腸フォーム剤の可能性を含めて .
3. 学会等名 第14回日本消化管学会総会学術集会 . (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 仲瀬裕志 .
2. 発表標題 炎症性腸疾患に合併する肺病変の発症機序 免疫学的観点からのアプローチ .
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 飯田智哉 , 野島正寛 , 堀内久徳 , 仲瀬裕志 .
2. 発表標題 Ral-NLRP3インフラマソーム経路は炎症性大腸発癌を促進する .
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会 . (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 第60回日本消化器病学会大会 . (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

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.
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計2件

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 80
3. 書名 最適治療を極める! クロウン病	

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	

〔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	仲瀬 裕志 (NAKASE Hiroshi) (60362498)	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