様式 C-19

科学研究費補助金研究成果報告書

平成 23 年　6 月　10 日現在

機関番号：34519
研究種目：基盤研究(C)
研究期間：2008～2010
課題番号：20590751
研究課題名（和文）　炎症性腸疾患の発癌サーベイランスにおける腸管免疫異常と慢性炎症の意義
研究課題名（英文）　Immuno-regulatory dysfunction in development of colitic dysplasia of patients with inflammatory bowel disease
研究代表者
松本　譽之（MATSUMOTO TAKAYUKI）
兵庫医科大学・医学部・教授
研究者番号：10209637

研究成果の概要（和文）：潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患では長期経過に伴い炎症性発癌が増加する。今回の検討で、炎症性発癌では隆起性病変が多く、そのような病変には色素内視鏡が有用であったが、一部の平坦病変は把握困難であり、Photo-dynamic diagnosis (PDD)などの新たなモダリティが有用であった。また、炎症性発癌の過程には制御性 T 細胞の減少や自己応答性 T 細胞の増加などの免疫監視機構の異常の関与が示唆された。

研究成果の概要（英文）：In the surveillance of colitic cancer in patients with long-standing inflammatory bowel disease, majority of the lesions were detectable under chromo-endoscopy, however, a part of flat lesions were not detectable. Photo-dynamic diagnosis (PDD) was useful to detect such lesions. Furthermore dysfunction in regulatory T cells and auto-reactive T cells were found in such long-standing cases, suggesting immune-regulatory dysfunction may play significant roles in the development of colitic neoplasia.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合　計
2008 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2009 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2010 年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総　計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：医歯薬学
科研費の分科・細目：内科系臨床医学・消化器内科学・下部消化管学（小腸、大腸）
キーワード：潰瘍性大腸炎・クローン病・炎症性発癌・粘膜免疫・サーベイランス

１．研究開始当初の背景

潰瘍性大腸炎ならびにクローン病は免疫異常を背景に持つ慢性再発性疾患であり、炎症性腸疾患(IBD)と総称されている。潰瘍性大腸炎ではその長期経過に伴い慢性炎症に基づく炎症性発癌のリスクが高いことが明らかとなっており、近年クローン病でも同様のリスクがあることが報告されている。しかしながら、IBD における炎症性発癌の機序については、ラジカルの関与などにより、腸管細胞の DNA のメチル化や p53 の異常などが重視されてきたが、免疫学的な監視機構に関しての情報は少なかった。

２．研究の目的

潰瘍性大腸炎ならびにクローン病における炎症性発癌の早期段階であるDysplasiaの発

生における免疫学的監視機構の異常意義を明らかにする。

３．研究の方法

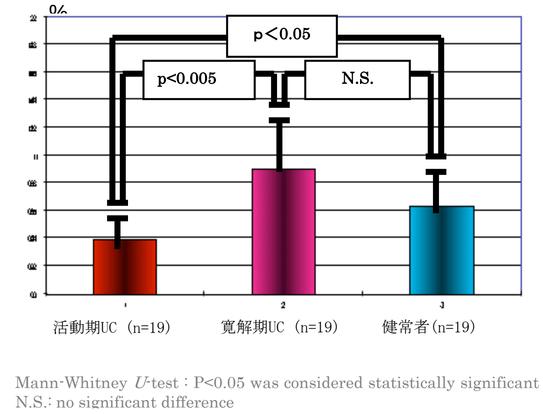
潰瘍性大腸炎（UC）では癌化例の手術標本やサーベイランス内視鏡（色素内視鏡／拡大観察）によりDysplasiaを疑う部位の生検組織を用い、粘膜内の酸化ストレス・ミトコンドリア異常と免疫異常の関係を明らかにする。

a) 色素内視鏡と拡大内視鏡を用いた粘膜パターンの異常の検討
b) 新たな病変確認におけるPDDの検討
c) UCにおけるサイトカイン発現の検討
d) UCにおける免疫調節細胞である制御性T細胞の異常と自然免疫系の意義

４．研究成果

潰瘍性大腸炎において難治例や活動期例では、末梢血・腸管粘膜の両者においてCD4陽性CD25highあるいは、CD4陽性Foxp3陽性の調節性T細胞（Treg）の減少が確認され、治療により改善が見られる状態では、これらが回復していた。一方、CD4陽性CD28陰性の通常の免疫制御から外れたT細胞の増加が確認され、粘膜における免疫監視機構の破綻が確認された。特にTregは腸管の自己抗原などへの免疫応答に関与していると考えられるが、大腸全摘後のUCでは、これらの変化は改善が見られた。一方、CD4陽性CD28陰性の細胞（Tneg）は大腸全摘後でも大きな変化が見られず、UCのより本質的な免疫異常との関係が考えられた。

図１末梢血中の制御性T細胞



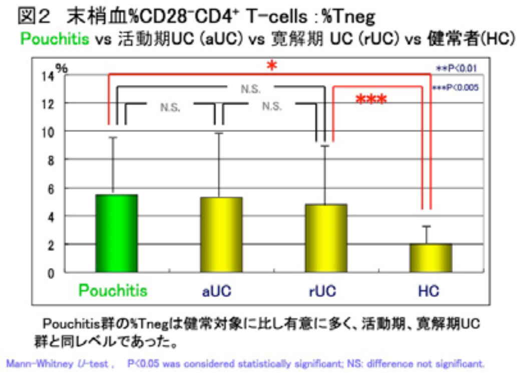
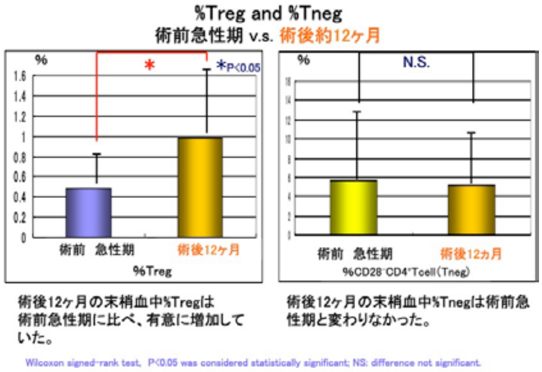


図３ CD4陽性CD28陰性細胞（Tneg）と制御性T細胞（Treg）



以上より潰瘍性大腸炎の長期経過に伴い、自然免疫系を含む、潜在的な粘膜免疫監視機構の異常が存在することが明らかとなった。

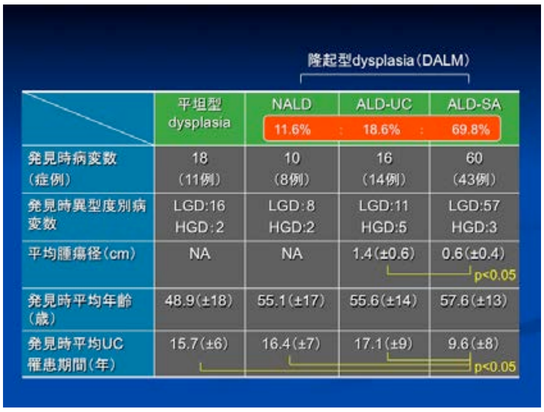
一方、内視鏡的には、Dysplasia病変は隆起型が多かったが、平坦型などは通常の色素内視鏡などでは把握困難でPDDの有用性が示された。

図４Dysplasia例の臨床的特徴

臨床的特徴

患者数	76例	腫瘍数（初回発見時）	単発：55(70%) 多発：21
男性・女性	50例・26例	発見時の腫瘍異型度（104病変）	LGD：92(62例) HGD：12(12例)
UC発症時年齢（歳）	39.5±12		
腫瘍発見時年齢（歳）	54.3±14	追跡期間（月）	20.8±9
腫瘍発見時UC罹患期間（年）	14.7±8	追跡期間中のSC数（一人当たり）	4.2±1
UC罹患範囲	全：52(68%) 左側：26	追跡期間中のSC間隔（月）	5.5±3

図５　Dysplasia 例の形態的特徴



	平坦型 dysplasia	NALD	ALD-UC	ALD-SA
		隆起型dysplasia（DALM） 11.6%	18.6%	69.8%
発見時病変数（症例）	18（11例）	10（8例）	16（14例）	60（43例）
発見時異型度別病変数	LGD:16 HGD:2	LGD:8 HGD:2	LGD:11 HGD:5	LGD:57 HGD:3
平均腫瘍径（cm）	NA	NA	1.4（±0.6）	0.6（±0.4） p<0.05
発見時平均年齢（歳）	48.9（±18）	55.1（±17）	55.6（±14）	57.6（±13）
発見時平均UC罹患期間（年）	15.7（±6）	16.4（±7）	17.1（±9）	9.6（±8） p<0.05

図６肉眼的に把握困難な病変への PDD 所見

以上より、潰瘍性大腸炎に伴う Dysplasia の発生には粘膜免疫監視機構の異常が関与しうること。肉眼的に把握困難な病変へは PDD 等の新たな手法が有用なことが明らかとなった。

今後これらによる早期の診断と免疫系の活性化による予防等への応用が期待される。

５．主な発表論文等
（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計 10 件）

① Watanabe T, Ajioka Y, Matsumoto T, Tomotsugu N, Takebayashi T, Inoue E, Iizuka B, Igarashi M, Iwao Y, Ohtsuka K, Kudo S, Kobayashi K, Sada M, Matsumoto T, Hirata I, Murakami K, Nagahori M, Watanabe K, Hida N, Ueno F, Tanaka S, Watanabe M, Hibi T、Target biopsy or step biopsy? Optimal surveillance for ulcerative colitis: a Japanese nationwide randomized controlled trial、J Gastroenterol.、査読有、46巻(Suppl. 1)、2011、11-16

② 樋田信幸、松本譽之、直腸炎と癌に関係はあるのか、Intestine、査読有、14巻、2010、619-622

③ 樋田信幸、松本譽之、Colitic cancer/dysplasiaの内視鏡診断、Modern Physician、査読無、30巻、2010、969-972

④ Hibi T, Sameshima Y, Sekiguchi Y, Hisatome Y, Maruyama F, Moriwaki K, Shima C, Saniabadi AR, Matsumoto T.、Treating ulcerative colitis by Adacolumn therapeutic leucocytapheresis: Clinical efficacy and safety based on surveillance of 656 patients in 53 centres in Japan.、Dig. Liver Dis.、査読有、41巻、2009、570-577

⑤ 樋田信幸、松本譽之、潰瘍性大腸炎長期罹患症例に対するサーベイランスのための腫瘍性病変内視鏡アトラス、Intestine、査読有、13巻、2009、90-91

⑥ 樋田信幸、松本譽之、NBIによる潰瘍性大腸炎のサーベイランス、Intestine、査読有、13巻、2009、283-288

⑦ Kamikozuru K, Fukunaga K, Hirota S, Hida N, Ohda Y, Yoshida K, Y Yokoyama, Tozawa K, Kawa K, Iimuro M, Nagase K, Saniabadi AR, Nakamura S, Miwa H, Matsumoto T. The expression profile of functional regulatory T cells, CD4+CD25High+/ FOXP3+, in patients with ulcerative colitis during active and quiescent disease. Clin Exp Immnol、査読有、156 巻、2009、320-327

⑧ 松本譽之、樋田信幸、炎症性腸疾患と発癌、日本内科学会雑誌、査読無、97 巻、2008、503-507

⑨ 内野 基、池内浩基、松岡宏樹、田中慶太、久 野隆史、大嶋 勉、塚本 潔、中村光宏、外賀 真、中埜廣樹、野田雅史、樋田信幸、松本譽之、竹末芳生、冨田尚裕、多彩な病理形態を示したColitic Cancerの１例、日本大腸肛門病学会誌、査読有、67 巻、2008、267-271

⑩ Matsumoto T,Iwao Y,Igarashi M.,Watanabe K,Otsuka K,Watanabe T, Iizuka B,Hida N, Sada M,Chiba T, Kudo S.E, Oshitani N, Nagawa H, Ajioka Y,Hibi T. Endoscopic and chromoendoscopic atlas featuring dysplastic lesions in surveillance colonoscopy for patients with long-standing ulcerative colitis 、 Inflamm. Bowel Dis.、査読有、14 巻、2008、259-264

〔学会発表〕(計 16 件)

① 坂東俊宏，松岡宏樹，内野 基，池内浩基，松本譽之，竹末芳生，冨田尚裕、治癒切除後10年で骨盤内再発をきたしたクローン病直腸mucinous carcinomaの1例、第65回日本大腸肛門病学会学術集会、2010年11月27日、浜松

② 樋田信幸，堀 和敏，松本譽之、潰瘍性大腸炎に発生する平坦型dysplasiaの臨床像、第96回日本消化器病学会総会、2010年4月23日、新潟

③ Watanabe T,Ajioka Y,Matsumoto T,Hibi T,Watanabe M、Random or target biopsies for colitic cancer surveillance?、第96回日本消化器病学会総会 The 2nd International Forum、2010年4月23日、福岡

④ 松本譽之、Therapeutic options for ulcerative colitis in Japan、第96回日本消化器病学会総会 The 2nd International Forum、2010年4月23日、福岡

⑤ Hida N,Hori K,Fukunaga K,Ohda Y,Iimuro M,Yoshida K,Yokoyama Y,Kamikozuru K,Nakamura S, Matsumoto T、A clinical follow-up study of three subtypes of dysplasiaassociated lesions or masses in Japanese patients with chronic ulcerative colitis 、 GASTRO 2009(UEGW/WCOG) 2009、2009年11月24日、ロンドン（イギリス）

⑥ 松本譽之、クローン病の臨床病態と素因－肉芽腫性疾患としての意義、第29回日本サルコイドーシス／肉芽腫性疾患学会総会、2009年10月21日、宇都宮

⑦ 樋田信幸，堀 和敏，松本譽之、潰瘍性大腸炎合併腫瘍性病変の取り扱いと経過、第51回日本消化器病学会大会・第78回日本消化器内視鏡学会総会(JDDW2009)、2009年10月15日、京都

⑧ 應田義雄，西上隆之，松本譽之、腸結核による慢性炎症から発生したと考えられる早期大腸癌の検討－（UCを背景とするdysplasiaとの比較)、第83回日本消化器内視鏡学会近畿地方会、2009年9月9日、京都

⑨ 樋田信幸，堀 和敏，松本譽之、潰瘍性大腸炎に発生したdysplasiaの追跡研究、第95回日本消化器病学会総会、2009年5月9日、札幌

⑩ 樋田信幸，渡辺憲治，味岡洋一，堀 和敏，押谷伸英，中村志郎，荒川哲男，松本譽之、潰瘍性大腸炎関連腫瘍に対する光線力学的診断法の有用性の検討-invisible flat dysplasiaの視認に向けて-、第26回日本大腸検査学会総会、2008年11月30日、東京

⑪ Yokoyama Y,Fukunaga K,Kamikozuru K,Nakmaura S,Miwa H,Matsumoto T 、Demonstration of low CD25 high+CD4+ and highCD28-CD4+ T-cell subsets in patients with ulcerative colitis、The 16th United European Gastroenterology Week (UEGW2008)、2008年10月22日、ウィーン（オーストリア）

⑫ Kamikozuru K,Fukunaga K,Hirota S,Yokoyama Y,Ohda Y,Hida N,Nakamura S,Miwa H, Matsumoto,T、In patients with active ulcerative colitis,selective depletion of granulocytes and monocytes by extracorporeal adsorption impacts peripheral and mucosal level of

CD4+ regulatory T-cells、The 16th United European Gastroenterology Week (UEGW2008)、2008年10月22日、ウィーン（オーストリア）

⑬ Fukunaga K,Yoshida K,Kamikozuru K,Miwa H,Matsumoto T、Expression of the peripheral CD25high+CD4+ regulatory T-cells define the immunological characteristics of IBD、The 16th United European Gastroenterology Week (UEGW2008)、2008年10月20日、ウィーン（オーストリア）

⑭ Watanabe T,Matsumoto T,Watanabe M, Hibi T、For the establishment of surveillance of colitic cancer、The 3rd Japan-Korea IBD symposium、2008年9月20日、ソウル（大韓民国）

⑮ Yokoyama Y,Fukunaga K,Ikeuchi H,Kamikozuru K,Tozawa K,Uchino M,Yoshida K,Hida N,Nakamura S,Miwa H,Matsumoto T、The Expression of CD25highCD4+ T-cells and CD28-CD4+ T-cells in ulcerative colitis、The 3rd Japan-Korea IBD symposium、2008年9月20日、ソウル（大韓民国）

⑯ Hida N,Watanabe K,Oshitani N,Arakawa T,Matsumoto T、Fluorescence endoscopy for further workup of neoplastic lesions in ulcerative colitis using local 5-aminolaevulinic acid-induced photosensitization、Digestive Disease Week and the 109th Annual Meeting of the AGA Institute(DDW2008)、2008年5月20日、サンディエゴ（アメリカ）

〔図書〕（計１件）

① 樋田信幸，松本譽之、癌化・dysplasiaのサーベイランス、炎症性腸疾患、2010、93-99

６．研究組織

(1)研究代表者

松本　譽之（MATSUMOTO TAKAYUKI）
兵庫医科大学・医学部・教授
研究者番号：10209637

(2)研究分担者

池内　浩基（IKEUCHI HIROKI）
兵庫医科大学・医学部・教授
研究者番号：80319863

樋田　信幸（HIDA NOBUYUKI）
兵庫医科大学・医学部・講師
研究者番号：40340963

福永　健（FUKUNAGA KEN）
兵庫医科大学・医学部・講師
研究者番号：80333540

應田　義雄（OHDA YOSHIO）
兵庫医科大学・医学部・助教
研究者番号：10388811

(3)連携研究者

（　　）

研究者番号：