

Title	慢性炎症による大腸発癌機構の解明
Sub Title	Molecular characterization of Colitis Associated Cancer
Author	日比, 紀文(Hibi, Toshifumi) 緒方, 晴彦(Ogata, Haruhiko) 金井, 隆典(Kanai, Takanori) 佐藤, 俊朗(Sato, Toshiro)
Publisher	
Publication year	2015
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書 (2014. )
JaLC DOI	
Abstract	<p>炎症性腸疾患は慢性腸管炎症を特徴とする疾患で, 本邦で近年増加中である。潰瘍性大腸炎患者は長期罹患とともに大腸発がんリスクが高くなり, 通常の大腸がんとは異なる臨床像を示し, Colitis associated cancer(CAC)と称される。我々はCAC症例より腫瘍サンプルを採取し, オルガノイドの樹立, そのCACオルガノイドの統合的な解析を行った。CACでは通常型の大腸がんに対し, 低頻度のAPC変異と高頻度のTP53変異を認めた。CACオルガノイドの樹立とその分子遺伝学的解析データが統合され, 今後のCACに対する基礎研究ならびにトランスレーショナルリサーチの進展に極めて有用と考えられる。</p> <p>Inflammatory bowel disease is characterized by chronic mucosal inflammation and the number of patients are increasing in our country. Duration of disease is positively correlated to the occurrence of colorectal cancer, which is referred to as Colitis associated cancer (CAC). CAC exhibit different clinical features and therapeutic response in comparison to sporadic colorectal cancer. To elucidate carcinogenic mechanism for CAC, we attempted to establish organoids from CAC. We established 6 CAC organoids and performed gene expression microarray analysis, exome analysis and copy number variation analysis. We observed less frequent mutations in APC and higher prevalence of TP53 mutations in CAC as compared to sporadic colorectal cancer. The established CAC organoids and their molecular characterization data can be useful resource for basic and translational research for CAC.</p>
Notes	研究種目 : 基盤研究(A) 研究期間 : 2012 ~ 2014 課題番号 : 24249046 研究分野 : 医歯薬学
Genre	Research Paper
URL	<a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_24249046seika">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_24249046seika</a>

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 2 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(A)

研究期間：2012～2014

課題番号：24249046

研究課題名(和文)慢性炎症による大腸発癌機構の解明

研究課題名(英文)Molecular characterization of Colitis Associated Cancer

研究代表者

日比 紀文(Hibi, Toshifumi)

慶應義塾大学・医学部・名誉教授

研究者番号：50129623

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 35,000,000円

研究成果の概要(和文)：炎症性腸疾患は慢性腸管炎症を特徴とする疾患で、本邦で近年増加中である。潰瘍性大腸炎患者は長期罹患とともに大腸発がんリスクが高くなり、通常の大腸がんとは異なる臨床像を示し、Colitis associated cancer (CAC)と称される。我々はCAC症例より腫瘍サンプルを採取し、オルガノイドの樹立、そのCACオルガノイドの統合的な解析を行った。CACでは通常型の大腸がんに対し、低頻度のAPC変異と高頻度のTP53変異を認めた。CACオルガノイドの樹立とその分子遺伝学的解析データが統合され、今後のCACに対する基礎研究ならびにトランスレーションナルリサーチの進展に極めて有用と考えられる。

研究成果の概要(英文)：Inflammatory bowel disease is characterized by chronic mucosal inflammation and the number of patients are increasing in our country. Duration of disease is positively correlated to the occurrence of colorectal cancer, which is referred to as Colitis associated cancer (CAC). CAC exhibit different clinical features and therapeutic response in comparison to sporadic colorectal cancer. To elucidate carcinogenic mechanism for CAC, we attempted to establish organoids from CAC. We established 6 CAC organoids and performed gene expression microarray analysis, exome analysis and copy number variation analysis. We observed less frequent mutations in APC and higher prevalence of TP53 mutations in CAC as compared to sporadic colorectal cancer. The established CAC organoids and their molecular characterization data can be useful resource for basic and translational research for CAC.

研究分野：医歯薬学

キーワード：下部消化管学

1. 研究開始当初の背景

潰瘍性大腸炎は主に若年者に発症する原因不明の慢性炎症性疾患である。本疾患患者数の増加と罹患患者の高齢化に伴い、潰瘍性大腸炎合併大腸癌(CAC)が増加傾向にあり、問題となっている。

2. 研究の目的

申請者グループが開発した単一腸管上皮細胞からの幹細胞クローン技術により、これまで不可能であった極小サンプルからの次世代シーケンスを用いた包括的遺伝子変異解析とその結果を応用した新規治療開発を遂行する。本研究はCACにおける責任遺伝子変異の同定を目指し、さらに、Chemical Compound Libraryを用いたスクリーニング、ならびに、責任遺伝子の生化学的情報に基づいた分子標的治療の開発により、従来の治療とは一線を画した新規治療法に取り組んでいきたい。

3. 研究の方法

7例のCACよりサンプルを採取し、消化酵素処理により上皮細胞の抽出を行った。得られた上皮細胞は既報(Sato T et al. Gastroenterology 2011)に則り、オルガノイドの樹立を行った。樹立されたCACオルガノイドは次世代シーケンサーを用いたエキソソーム解析、コピー数解析、遺伝子発現解析などの統合的な解析を行った。

4. 研究成果

CACは通常型の大腸がんに対し、培養に必要となるニッチ因子の依存性が高かった。遺伝子変異数、染色体異常は通常型の大腸がんに対して少なく、異なる発がん機構の存在が示唆された。特に、通常型大腸がんでは90%程度にWntシグナル変異が認められることに対し、CACではWntシグナル変異を認めなかった。CACは比較的稀な大腸がんであり、細胞株などのモデルが乏しい。本研究では7例のCACオルガノイドの樹立とその分子遺伝学的な統合解析を行った。これらのCACオルガノイドは今後の潰瘍性大腸炎からの発がん研究の推進に極めて有用な研究ツールとなると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計40件)

- 1) Imaeda H, Hosoe N, Kashiwagi K, Ida Y, Nakamura R, Suzuki H, Saito Y, Yahagi N, Iwao Y, Kitagawa Y, Hibi T, Ogata H, Kanai T. Surveillance using trimodal imaging endoscopy after endoscopic submucosal dissection for superficial gastric neoplasia. World Journal of Gastroenterology. 2014 Nov 21;20(43):16311-7.doi: 10.3748/wjg.v20.i43.16311. 【査読有】
- 2) Usui S, Hosoe N, Matsuoka K, Kobayashi

T, Nakano M, Naganuma M, Ishibashi Y, Kimura K, Yoneno K, Kashiwagi K, Hisamatsu T, Inoue N, Serizawa H, Hibi T, Ogata H, Kanai T. Modified bowel preparation regimen for use in second-generation colon capsule endoscopy in patients with ulcerative colitis. Digestive Endoscopy. 2014 Sep;26(5):665-72.doi : 10.1111/den.12269. 【査読有】

- 3) Hibi T, Sakuraba A, Watanabe M, Motoya S, Ito H, Sato N, Yoshinari T, Motegi K, Kinouchi Y, Takazoe M, Suzuki Y, Matsumoto T, Kawakami K, Matsumoto T, Hirata I, Tanaka S, Ashida T, Matsui T. C-reactive protein is an indicator of serum infliximab level in predicting loss of response in patients with Crohn's disease. J Gastroenterol. 2014 Feb;49(2):254-62. doi: 10.1007/s00535-013-0807-0. 【査読有】
- 4) Hosoe N, Ogata H, Hibi T. Endoscopic imaging of parasites in the human digestive tract. Parasitol Int. 2014 Feb;63(1):216-20.doi : 10.1016/j.parint.2013.08.003. 【査読有】
- 5) Mikami Y, Mizuno S, Nakamoto N, Hayashi A, Sujino T, Sato T, Kamada N, Matsuoka K, Hisamatsu T, Ebinuma H, Hibi T, Yoshimura A, Kanai T. Macrophages and Dendritic Cells Emerge in the Liver during Intestinal Inflammation and Predispose the Liver to Inflammation. PLoS One. 2014 Jan 2;9(1):e84619.doi: 10.1371/journal.pone.0084619. eCollection 2014. 【査読有】
- 6) Takabayashi K, Kashiwagi K, Kawata T, Sato T, Matsuoka K, Hisamatsu T, Takaishi H, Hibi T, Ogata H, Yahagi N, Kitagawa Y, Shigematsu N, Kanai T. Continuous low-dose irradiation by I-125 seeds induces apoptosis of gastric cancer cells regardless of histological origin. Cancer Biol Ther. 2014 Jan;15(1):81-8.doi : 10.4161/cbt.26610. 【査読有】
- 7) Hisamatsu T, Ueno F, Matsumoto T, Kobayashi K, Koganei K, Kunisaki R, Hirai F, Nagahori M, Matsushita M, Kobayashi K, Kishimoto M, Takeno M, Tanaka M, Inoue N, Hibi T. The 2nd edition of consensus statements for the diagnosis and management of intestinal Behcet's disease: indication of anti-TNF monoclonal antibodies. J Gastroenterol. 2014 Jan;49(1):156-62.doi:

- 10.1007/s00535-013-0872-4. 【査読有】
- 8) Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, Adedokun OJ, Guzzo C, Colombel JF, Reinisch W, Gibson PR, Collins J, Jannerot G, Hibi T, Rutgeerts P; PURSUIT-SC Study Group. Subcutaneous Golimumab Induces Clinical Response and Remission in Patients With Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2014 Jan;146(1):85-95. doi: 10.1053/j.gastro.2013.05.048. 【査読有】
- 9) Uo M, Hisamatsu T, Miyoshi J, Kaito D, Yoneno K, Kitazume MT, Mori M, Sugita A, Koganei K, Matsuoka K, Kanai T, Hibi T. Mucosal CXCR4+IgG plasma cells contribute to the pathogenesis of human ulcerative colitis through FcyR-mediated CD14 macrophage activation. *Gut*. 2013 Dec;62(12):1734-44. doi: 10.1136/gutjnl-2012-303063. Epub 2012 Sep 26. 【査読有】
- 10) Miyoshi J, Matsuoka K, Inoue N, Hisamatsu T, Ichikawa R, Yajima T, Okamoto S, Naganuma M, Sato T, Kanai T, Ogata H, Iwao Y, Hibi T. Mucosal healing with oral tacrolimus is associated with favorable medium- and long-term prognosis in steroid-refractory/dependent ulcerative colitis patients. *J Crohns Colitis*. 2013 Dec;7(12):e609-14. doi: 10.1016/j.crohns.2013.04.018. 【査読有】
- 11) Miyake M, Toguchi H, Nishibayashi T, Higaki K, Sugita A, Koganei K, Kamada N, Kitazume MT, Hisamatsu T, Sato T, Okamoto S, Kanai T, Hibi T. Establishment of novel prediction system of intestinal absorption in humans using human intestinal tissues. *J Pharm Sci*. 2013 Aug;102(8):2564-71. doi: 10.1002/jps.23609. Epub 2013 May 19. 【査読有】
- 12) Hosoe N, Matsuoka K, Naganuma M, Ida Y, Ishibashi Y, Kimura K, Yoneno K, Usui S, Kashiwagi K, Hisamatsu T, Inoue N, Kanai T, Imaeda H, Ogata H, Hibi T. Applicability of second-generation colon capsule endoscope to ulcerative colitis: A clinical feasibility study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013 Jul;28(7):1174-9. doi: 10.1111/jgh.12203. 【査読有】
- 13) Hayashi A, Sato T, Kamada N, Mikami Y, Matsuoka K, Hisamatsu T, Hibi T, Roers A, Yagita H, Ohteki T, Yoshimura A, Kanai T. A Single Strain of *Clostridium butyricum* Induces Intestinal IL-10-Producing Macrophages to Suppress Acute Experimental Colitis in Mice. *Cell Host Microbe*. 2013 Jun 12;13(6):711-22. doi: 10.1016/j.chom.2013.05.013. 【査読有】
- 14) Yoneno K, Hisamatsu T, Shimamura K, Kamada N, Ichikawa R, Kitazume MT, Mori M, Uo M, Namikawa Y, Matsuoka K, Sato T, Koganei K, Sugita A, Kanai T, Hibi T. TGR5 signalling inhibits the production of pro-inflammatory cytokines by in vitro differentiated inflammatory and intestinal macrophages in Crohn's disease. *Immunology*. 2013 May;139(1):19-29. doi: 10.1111/imm.12045. 【査読有】
- 15) Matsumoto A, Kanai T, Mikami Y, Chu PS, Nakamoto N, Ebinuma H, Saito H, Sato T, Yagita H, Hibi T. IL-22-producing ROR t-dependent innate lymphoid cells play a novel protective role in murine acute hepatitis. *PLoS One*. 2013 Apr 23;8(4):e62853. doi: 10.1371/journal.pone.0062853. Print 2013. 【査読有】
- 16) Sujino T, Ebinuma H, Hosoe N, Okamoto S, Imaeda H, Hayashi Y, Mukai M, Ogata H, Kanai T, Hibi T. Epstein-barr virus-associated gastritis: a case report. *Dig Dis Sci*. 2013 Mar;58(3):883-6. doi: 10.1007/s10620-012-2390-2. Epub 2012 Sep 21. 【査読有】
- 17) Takayama T, Kanai T, Matsuoka K, Okamoto S, Sujino T, Mikami Y, Hisamatsu T, Yajima T, Iwao Y, Ogata H, Hibi T. Long-term prognosis of patients with ulcerative colitis treated with cytopheresis therapy. *J Crohns Colitis*. 2013 Mar;7(2):e49-54. doi: 10.1016/j.crohns.2012.05.005. 【査読有】
- 18) Hisamatsu T, Kanai T, Mikami Y, Yoneno K, Matsuoka K, Hibi T. Immune aspects of the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Pharmacol Ther*. 2013 Mar;137(3):283-97. doi: 10.1016/j.pharmthera.2012.10.008. 【査読有】
- 19) Handa T, Kanai T, Sato T, Mikami Y, Sujino T, Hayashi A, Mizuno S, Matsumoto A, Hisamatsu T, Hibi T. Dendritic cells administered intrarectally penetrate the intestinal barrier to break

- intestinal tolerance via Th2-mediated colitis in mice. *Immunol Lett.* 2013 Feb;150(1-2):123-9. doi: 10.1016/j.imlet.2013.01.010.【査読有】
- 20) Kishikawa H, Nishida J, Takarabe S, Arahata K, Ito A, Miyoshi J, Kaida S, Hibi T. "Circular reddish lesions": a possibly characteristic endoscopic finding in Henoch-Schonlein purpura. *Endoscopy.* 2013;45 Suppl 2 UCTN:E33-4. doi: 10.1055/s-0032-1325886. Epub 2013 Mar 22. 【査読有】
- 21) Matsuoka K, Hibi T. Treatment guidelines in inflammatory bowel disease: the Japanese perspectives. *Dig Dis.* 2013;31(3-4):363-7. doi: 10.1159/000354696. Epub 2013 Nov 14. 【査読有】
- 22) Uo M, Hisamatsu T, Miyoshi J, Kaito D, Yoneno K, Kitazume MT, Mori M, Sugita A, Koganei K, Matsuoka K, Kanai T, Hibi T. Mucosal CXCR4+ IgG plasma cells contribute to the pathogenesis of human ulcerative colitis through Fc R-mediated CD14 macrophage activation. *Gut.* 2012.Dec;62(12):1734-44. doi: 10.1136/gutjnl-2012-303063. 【査読有】
- 23) Nishida A, Nagahama K, Imaeda H, Ogawa A, Lau CW, Kobayashi T, Hisamatsu T, Preffer FI, Mizoguchi E, Ikeuchi H, Hibi T, Fukuda M, Andoh A, Blumberg RS, Mizoguchi A. Inducible colitis-associated glycome capable of stimulating the proliferation of memory CD4+ T cells. *J Exp Med.* 2012 Dec 17;209(13):2383-94. doi: 10.1084/jem.20112631. 【査読有】
- 24) Peyrin-Biroulet L, Billioud V, D'Haens G, Panaccione R, Feagan B, Panés J, Danese S, Schreiber S, Ogata H, Hibi T, Higgins PD, Beaugerie L, Chowers Y, Louis E, Steinwurz F, Reinisch W, Rutgeerts P, Colombel JF, Travis S, Sandborn WJ. Development of the Paris definition of early Crohn's disease for disease-modification trials: results of an international expert opinion process. *Am J Gastroenterol.* 2012 Dec;107(12):1770-6. doi: 10.1038/ajg.2012.117 【査読有】
- 25) Koike Y, Kanai T, Saeki K, Nakamura Y, Nakano M, Mikami Y, Yamagishi Y, Nakamoto N, Ebinuma H, Hibi T. MyD88-dependent interleukin-10 production from regulatory CD11b<sup>+</sup>Gr-1(high) cells suppresses development of acute cerulein pancreatitis in mice. *Immunol Lett*2012 Dec 17;148(2):172-7. doi: 10.1016/j.imlet.2012.08.008. 【査読有】
- 26) Ono Y, Kanai T, Sujino T, Nemoto Y, Kanai Y, Mikami Y, Hayashi A, Matsumoto A, Takaishi H, Ogata H, Matsuoka K, Hisamatsu T, Watanabe M, Hibi T. T-helper 17 and interleukin-17-producing lymphoid tissue inducer-like cells make different contributions to colitis in mice. *Gastroenterology.* 2012 Nov;143(5):1288-97. doi: 10.1053/j.gastro.2012.07.108. Epub 2012 Jul 28. 【査読有】
- 27) Kimura K, Kanai T, Hayashi A, Mikami Y, Sujino T, Mizuno S, Handa T, Matsuoka K, Hisamatsu T, Sato T, Hibi T. Dysregulated balance of retinoid-related orphan receptor t-dependent innate lymphoid cells is involved in the pathogenesis of chronic DSS-induced colitis. *Biochem Biophys Res Commun.* 2012 Nov 2;427(4):694-700. doi: 10.1016/j.bbrc.2012.09.091. Epub 2012 Sep 26. 【査読有】
- 28) Hosoe N, Nakashita M, Imaeda H, Sujino T, Bessho R, Ichikawa R, Inoue N, Kanai T, Hibi T, Ogata H. Comparison of patient acceptance of sodium phosphate versus polyethylene glycol plus sodium picosulfate for colon cleansing in Japanese. *J Gastroenterol Hepatol.* 2012 Oct;27(10):1617-22. doi: 10.1111/j.1440-1746.2012.07190.x. 【査読有】
- 29) Doi T, Kanai T, Mikami Y, Sujino T, Jun L, Ono Y, Hayashi A, Hibi T. IgA plasma cells express the negative regulatory co-stimulatory molecule programmed cell death 1 ligand and have a potential tolerogenic role in the intestine. *Biochem Biophys Res Commun.* 2012 Sep 7;425(4):918-23. doi: 10.1016/j.bbrc.2012.08.010. 【査読有】
- 30) Mizukami T, Kanai T, Mikami Y, Hayashi A, Doi T, Handa T, Matsumoto A, Jun L, Matsuoka K, Sato T, Hisamatsu T, Hibi T. CCR9+ macrophages are required for eradication of peritoneal bacterial infections and prevention of polymicrobial sepsis. *Immunol Lett.* 2012 Sep;147(1-2):75-9. doi: 10.1016/j.imlet.2012.06.006. 【査読有】
- 31) Takaishi H, Kanai T, Nakazawa A, Sugata F, Nikai A, Yoshizawa S,

- Hamamoto Y, Funakoshi S, Yajima T, Iwao Y, Takemura M, Ozaki S, Hibi T. Anti-high mobility group box 1 and 2 protein(HMGB1/HMGB2) antibodies and anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies(ASCA): accuracy in differentially diagnosing UC and CD and correlation with inflammatory bowel disease phenotype. *J Gastroenterol*. 2012 Sep;47(9):969-77. doi: 10.1007/s00535-012-0566-3. 【査読有】
- 32) Mizuno S, Kanai T, Mikami Y, Sujino T, Ono Y, Hayashi A, Handa T, Matsumoto A, Nakamoto N, Matsuoka K, Hisamatsu T, Takaishi H, Hibi T. CCR9+ plasmacytoid dendritic cells in the small intestine suppress development of intestinal inflammation in mice. *Immunol Lett*. 2012 Aug 30;146(1-2):64-9. doi: 10.1016/j.imlet.2012.05.001. 【査読有】
- 33) Imaeda H, Hosoe N, Ida Y, Nakamizo H, Kashiwagi K, kanai T, Iwao Y, Hibi T, Ogata H. Novel technique of endoscopic submucosal dissection by using external forceps for early rectal cancer(with videos). *Gastrointest Endosc*. 2012 Jun;75(6):1253-7. doi: 10.1016/j.gie.2012.02.018. 【査読有】
- 34) Sakuraba A, Sato T, Morohoshi Y, Matsuoka K, Okamoto S, Inoue N, Takaishi H, Ogata H, Iwao Y, Hibi T. Intermittent granulocyte and monocyte apheresis versus mercaptopurine formaintaining remission of ulcerative colitis: a pilot study. *Ther Apher Dial*. 2012 Jun;16(3):213-8. doi: 10.1111/j.1744-9987.2012.01064.x. 【査読有】
- 35) Ichikawa R, Takayama T, Yoneno K, Kamada N, Kitazume MT, Higuchi H, Matsuoka K, Watanabe M, Itoh H, Kanai T, Hisamatsu T, Hibi T. Bile acids induce monocyte differentiation toward IL-12 hypo-producing dendritic cells via a TGR5-dependent pathway. *Immunology*. 2012 Jun;136(2):153-62. doi: 10.1111/j.1365-2567.2012.03554.x. 【査読有】
- 36) Hisamatsu T, Hibi T. Is the dendritic cell a missing piece in the pathogenesis model of post-infectious irritable bowel syndrome? *J Gastroenterol Hepatol*. 2012 May;27(5):847-8. doi: 10.1111/j.1440-1746.2012.07095.x.
- 【査読有】
- 37) Saeki K, Kanai T, Nakano M, Nakamura Y, Miyata N, Sujino T, Yamagishi Y, Ebinuma H, Takaishi H, Ono Y, Takeda K, Hozawa S, Yoshimura A, Hibi T. CCL2-induced migration and SOCS3-mediated activation of macrophages are involved in cerulein-induced pancreatitis in mice. *Gastroenterology*. 2012 Apr;142(4):1010-1020.e9. doi: 10.1053/j.gastro.2011.12.054. 【査読有】
- 38) Takayama T, Kanai T, Matsuoka K, Okamoto S, Sujino T, Mikami Y, Hisamatsu T, Yajima T, Iwao Y, Ogata H, Hibi T. Long-term prognosis of patients with ulcerative colitis treated with cytapheresis therapy. *J Crohns Colitis*. 2013 Mar;7(2):e49-54. doi: 10.1016/j.crohns.2012.05.005. 【査読有】
- 39) Hosoe N, Rey JF, Imaeda H, Bessho R, Ichikawa R, Ida Y, Naganuma M, Kanai T, Hibi T, Ogata H. Evaluations of capsule endoscopy software in reducing the reading time and the rate of false negatives by inexperienced endoscopists. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2012 Feb;36(1):66-71. doi: 10.1016/j.clinre.2011.09.009. 【査読有】
- 40) Hisamatsu T, Okamoto S, Hashimoto M, Muramatsu T, Andou A, Uo M, Kitazume MT, Matsuoka K, Yajima T, Inoue N, Kanai T, Ogata H, Iwao Y, Yamakado M, Sakai R, Ono N, Ando T, Suzuki M and Hibi T. Novel, Objective, Multivariate Biomarkers Composed of Plasma Amino Acid Profiles for the Diagnosis and Assessment of Inflammatory Bowel Disease. *PLoS ONE*. 2012;7(1):e31131. doi: 10.1371/journal.pone.0031131. 【査読有】
- 〔学会発表〕(計12件)
- 1) F.Ueno, Y.Nakayama, E.Hagiwara, O.Mikami, A.Inamine-Sasaki, T.Hibi. Impact of Inflammatory Bowel Disease on Japanese patients' lives : International comparison of patients' views. 10th Congress of ECCO CCIB Barcelona. 2015/2/18 ~ 2015/2/21. バルセロナ(スペイン)
- 2) Y.Suzuki, S.Motoya, F.Hirai, H.Ogata, H.Ito, N.Sato, K.Ozaki, M.Watanabe, T.Hibi. Infliximab therapy for Japanese patients with Ulcerative Colitis : Efficacy, safety, and association

between serum infliximab levels and early response in a randomized, double-blind, placebo-controlled study. 10th Congress of ECCO CCIB Barcelona. 2015/2/18 ~ 2015/2/21. バルセロナ (スペイン)

- 3) 細江直樹、宮永亮一、三枝慶一郎、小林拓、中野雅、長沼誠、日比紀文、金井隆典、緒方晴彦. 潰瘍性大腸炎患者に対する大腸カプセル内視鏡前処置の工夫(クエン酸モサプリドの効果). 第8回日本カプセル内視鏡学会学術集会. 2015/2/15. 東京
- 4) 細江直樹、中野雅、南木康作、三枝慶一郎、碓井真吾、筋野智久、小林拓、松岡克善、長沼誠、久松理一、井上詠、芹澤宏、日比紀文、金井隆典、緒方晴彦. 潰瘍性大腸炎患者に対するクエン酸モサプリドを用いた大腸カプセル内視鏡前処置法. 第32回日本大腸検査学会総会. 2014/9/6. 東京
- 5) Haruhiko Ogata, Mamoru Watanabe, Toshiyuki Matsui, Sadanori Abe, Shigenori Haruna, Toshifumi Hibi. Efficacy, Safety, and Demographics Factor of Adalimumab Therapy in 1693 Japanese Crohn's Disease Patients. DDW. 2014/5/3-5/6. 神戸
- 6) 小林拓、長沼誠、久松理一、松岡克善、中野雅、緒方晴彦、日比紀文、金井隆典. クロウン病狭窄病変に対する内視鏡的バルーン拡張術の短期・長期成績. 第87回日本消化器内視鏡学会総会. 2014/5/15~17. 福岡
- 7) Hisamatsu T, Uo M, Miyoshi J, Yoneno K, Matsuoka K, Kanai T, Ogata H, Hibi T. Intestinal CXCR4+IgG+ Immature Plasma Cells Contribute to the Pathogenesis of Ulcerative Colitis through IgG-Immune Complex-Fc R Signaling. The 6th Korea-Japan IBD Symposium. 2012. 東京
- 8) Sujino T, Kanai T, Hayashi A, Mikami Y, Matsuoka K, Hisamatsu T, Hibi T. The 98th General meeting of the Japanese Society of Gastroenterology-The 3rd International Forum. 2012. 東京
- 9) Hisamatsu T, Uo M, Miyoshi J, Yoneno K, Matsuoka K, Kanai T, Hibi T. Intestinal CXCR4+IgG+ Immature Plasma Cells Contribute to the Pathogenesis of Ulcerative Colitis through IgG-Immune Complex-Fc R Signaling. The 14th Meeting of International Conference on Ulcer Research. 2012. 東京
- 10) Hosoe N, Matsuoka K, Yoneno K, Usui S, Ishibashi Y, Kimura K, Naganuma M, Hisamatsu T, Inoue N, Kanai T, Hibi T, Ogata H. Feasibility of evaluating the

severity of mucosal inflammation in patients with ulcerative colitis by using a second generation colon capsule endoscope. The 14th Meeting of International Conference on Ulcer Research. 2012. 東京

- 11) Hayashi A, Kanai T, Sujino T, Mikami Y, Mizuno S, Handa T, Matsumoto A, Matsuoka K, Yajima T, Sato T, Hisamatsu T, Ogata H, Hibi T. A Single Strain of Clostridium Butyricum Suppresses Intestinal Inflammation by Converting Activated Lamina Propria Cd11b+CD11cInt Macrophages to IL-10-Producing Regulatory Macrophages. Digestive Disease Week® (American Gastroenterology Association). 2012. サンディエゴ (アメリカ)
- 12) 小野祐一、金井隆典、筋野智久、三上洋平、林篤史、松本淳宏、半田一己、松岡克善、久松理一、日比紀文. Naturally-occurring Th17 細胞と Colitogenic Th17 細胞の分化発達におけるリンパ装置の必須性. 第49回日本消化器免疫学会総会. 2012. 鹿児島

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕  
出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕  
なし

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

日比 紀文 (Toshifumi Hibi)  
慶應義塾大学・医学部・名誉教授  
研究者番号: 50129623

### (2) 研究分担者

緒方 晴彦 (Haruhiko Ogata)  
慶應義塾大学・医学部・教授  
研究者番号: 30177117

金井 隆典 (Takanori Kanai)  
慶應義塾大学・医学部・教授  
研究者番号: 40245478

佐藤 俊朗 (Toshiro Sato)  
慶應義塾大学・医学部・特任准教授  
研究者番号: 70365245

### (3) 連携研究者

なし