
総 説

炎症性腸疾患 (Inflammatory bowel disease: IBD) に対する分子標的治療

内藤 裕二*, 内山 和彦, 高木 智久

京都府立医科大学大学院医学研究科消化器内科学

Clinical Studies of Molecular Targeted Therapies for Inflammatory Bowel Disease

Yuji Naito, Kazuhiko Uchiyama and Tomohisa Takagi

*Department of Molecular Gastroenterology and Hepatology,
Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science*

抄 録

近年、炎症性腸疾患 (Inflammatory bowel disease: IBD) に対する生物学的製剤による治療は飛躍的に進歩してきた。腸管炎症における様々なサイトカインシグナル経路の活性化が IBD の病態形成に必須であり、それぞれのサイトカインによって誘導されるシグナル経路が治療の標的になり得ると考えられている。最近の研究では、これらのサイトカインシグナルによって、腸管粘膜での T リンパ球の活性化が誘導されることが明らかとなり、その活性化を抑制すること、T リンパ球浸潤を抑制することが有効な治療手段と考えられている。IBD の病態に関与するサイトカインとしては tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin (IL)-6, IL-12/IL-23, IL-10 が重要であり、これらの標的サイトカインのより効率的な抑制が、より副作用の少ない IBD の治療となり得ると考えられ、臨床応用、開発が進められている。

キーワード：潰瘍性大腸炎, クロウン病, 粘膜治癒, Tumor necrosis factor- α

Abstract

Therapeutic strategies for inflammatory bowel disease (IBD), particularly biological therapies, have been developed recently. The pathogenesis of IBD is based on complicated cytokine-mediated signaling pathways, which represent future drug targets. Recent data have shown that these pathways induce intestinal T-cell activation, which is a central process in disease pathogenesis, via inflammatory mediators. These inflammatory mediators, including cytokines such as tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin (IL)-6, IL-12/IL-23, and IL-10, may play important roles in disease pathogenesis, and therefore represent potential therapeutic targets. These strategies may lead to new therapeutic drugs that are more effective and less toxic in IBD.

Key Words: Ulcerative colitis, Crohn's disease, Mucosal healing, Tumor necrosis factor- α

平成26年3月4日受付

*連絡先 内藤裕二 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路ル梶井町465番地
ynaito@koto.kpu-m.ac.jp

緒言

潰瘍性大腸炎 (ulcerative colitis: UC) やクローン病 (Crohn's disease: CD) を代表とする炎症性腸疾患 (Inflammatory bowel disease: 以下 IBD) は原因不明の慢性再燃性消化管炎症疾患である¹⁾²⁾。一般的には IBD は遺伝的な素因をもとに、腸管と腸内細菌の相互作用によって異常な急性および慢性炎症が遷延する状態であると考えられている³⁻⁵⁾。UC と CD が IBD を代表する疾患であるが、いずれもその疾患活動性が患者の生活に大きく影響するため、病勢の良好なコントロールが不可欠である。UC の多くは病変が大腸に限局し、肛門から連続性の表層粘膜持続炎症が主体であり、臨床的には出血を伴った下痢が特徴である。一方、CD は多病巣性炎症を主体とし、消化管のあらゆる部位に発症しうる。また、炎症は消化管壁の全域に拡がり、病勢の増悪とともに瘻孔や消化管外に膿瘍を形成しうる。それらの IBD の病因としては、細菌やウイルスなどの感染性因子、環境因子、遺伝因子、炎症に対する粘膜免疫の不均衡などが考えられているが、いまだに明らかではない⁶⁻⁹⁾。

IBD の病因が明らかでないため、その治療は対症的となり、副腎皮質ステロイドや 5-アミノサリチル酸製剤などが IBD の治療薬として使用されてきた。しかしながら、特に副腎皮質ステロイドのみによる治療は、多くの CD 患者がステロイド依存性もしくは抵抗性に移行することが大規模臨床試験の結果から明らかとなり、IBD 患者にとって不十分な治療と考えられている¹⁰⁾。また、CD 患者の外科手術率も低下させないことが明らかとなっている¹¹⁾。このような、IBD に対する副腎皮質ステロイドの不十分な効果発現や副作用のため、副腎皮質ステロイドにかわり炎症のカスケードを特異的に阻害するような治療薬の開発、臨床応用が求められて来た。

近年、自然免疫、獲得免疫の IBD の病態への関与が明らかとなってきており、特定の炎症メディエーターを標的とした治療が可能となってきている。IBD の病態においては、腸管粘膜内

に存在する免疫担当細胞の持続する活性化が重要であり⁹⁾¹²⁾、リンパ球など免疫担当細胞から分泌される炎症性サイトカインを同定し、治療標的とすることが IBD の病態制御において効果的である。原因は不明ではあるが、IBD 患者の腸管粘膜では T リンパ球の持続的活性化が生じており、その治療法としては 1) T リンパ球の活性化に関与する特定のサイトカインシグナルを抗体やシグナル伝達阻害薬により遮断する、2) T リンパ球の末梢血から組織への浸潤機構を解析し、腸管への浸潤を抑制する、3) 本来、生体の有する炎症抑制性免疫細胞を利用して腸管炎症を制御する、ことなどが考えられる。本稿では、最近臨床応用、臨床試験が進展しているこれら分子標的薬について、現状と今後の展望を解説した。

Tumor necrosis factor- α (TNF- α)

IBD では活性化したマクロファージやリンパ球が様々な炎症性サイトカインを分泌するが、その中でも TNF- α は主要な役割を果たすことが解明されてきた。TNF- α は膜蛋白として細胞膜上に存在し、TNF- α converting enzyme によって切断され、可溶性 TNF- α となる。この可溶性 TNF- α が活性を持ち、標的細胞表面の TNF receptor 1 (TNFR1) あるいは TNF receptor 2 (TNFR2) に結合することで機能を発揮する¹³⁾¹⁴⁾。IBD 患者の腸管上皮および血清で TNF- α 発現が上昇していることは以前より報告されており、IBD の病態の中心的役割を果たしている可能性があり、治療標的として TNF- α 阻害作用を発揮する薬剤が開発されてきた。そのなかで、infliximab, adalimumab, certolizumab などの抗 TNF- α モノクローナル抗体が CD の治療薬として効果を発揮することが明らかにされた¹⁵⁻¹⁹⁾。抗 TNF- α 抗体の効果は、可溶性 TNF- α の中和作用だけではなく、TNF- α 産生細胞の細胞膜に存在する膜結合型 TNF- α に結合することによって細胞を傷害する作用にも由来する。事実、CD 患者の血中単核球のアポトーシスが Fas リガンド経路とは別の経路で、ミトコンドリアからのチトクローム c 放出に伴うアポ

トースシ誘導蛋白質の Bax や Bak の活性化によって誘導される²⁰。実際、CD 患者の血中 T リンパ球だけではなく、腸管生検組織内においても、infliximab 投与によって T リンパ球のアポトーシスが確認されている²¹。さらに、これらの T リンパ球のアポトーシスは CD の病態改善に有用であることも示されている²²。

抗 TNF- α 抗体のなかでも infliximab が最初に臨床応用され、IBD 臨床の場に大きなブレイクスルーをもたらし、その後多くの抗体製剤（いわゆるバイオ製剤）が臨床応用されることになった（Table 1）。CD に対する infliximab の臨床的な有効性と安全性は ACCENT I 試験²³、ACCENT II 試験²⁴ で明らかとなった。ACCENT I 試験では、投与 54 週後の有効性が維持できたのがプラセボ群 17%、5 mg/kg 維持投与群 43%、10 mg/kg 維持投与群 53% であった。更に 10 週目の内視鏡的寛解率（mucosal healing）がプラセボ群 0%、5 mg/kg と 10 mg/kg 維持投与群を併せて 31%、54 週時点では前者が 7% であったのに対して後者が 50% であった²³。Infliximab による治療効果が臨床的な寛解だけでなく、内視鏡的寛解つまり粘膜治癒をもたらすことを初めて示した研究成果である。外瘻閉鎖効果を評価した ACCENT II 試験²⁴ では、0、2、6 週の 3 回 5 mg/kg の infliximab を投与し、10 週と 14 週の時点で外瘻が 50% 以上閉鎖していた患者の割合は 69%

であった。従来の内科治療では不可能であった外瘻治療を可能にした点で大きなブレイクスルーとなった。その後、infliximab は回盲部切除を受けた CD 患者の術後再発を防ぐことも明らかとなった²⁵。2008 年に D'Haens らが罹病期間 4 年以内の活動期 CD を対象に早期より免疫抑制剤と infliximab を投与する top-down 療法群と従来のステロイド治療にて加療した後再燃した場合に infliximab を投与する step-up 療法群間での臨床効果を比較している²⁶。結果、top-down 療法の方が寛解率も維持率も高いことが明らかとなった。

CD に対する adalimumab の臨床的な有効性は、CLASSIC-I¹³ で寛解導入効果が、CLASSIC-II²⁷ と CHARM Trial¹⁸ で寛解維持効果が示されている。CLASSIC-I 試験¹³ によると、中等症～重症 CD の寛解導入には、初回 160 mg、2 週間後 80 mg の皮下投与が adalimumab の至適用量であり、infliximab 治療歴に関わらず adalimumab の有効性が認められている。本邦でも臨床試験が行われ、保険適応となっているが、維持療法としての adalimumab は 80 mg ではなく、40 mg 投与しか認められていない。

図 1 に最近の自験例を示す。症例は 20 代前半の男性で、2ヶ月前から持続する下痢、腹痛の精査目的に近医受診。大腸内視鏡検査、病理組織検査にて活動性 CD と確定診断され、加

Table 1 IBD の治療に使用される抗体製剤

| General name | Brand name | Target molecule | Disease | Dosing regimen | |
|--------------------|------------|----------------------------|---------|---|--|
| | | | | Induction phase | Maintenance phase |
| Infliximab | Remicade® | TNF- α | CD/UC | 5 mg/kg IV at wk 0, 2, and 6 | 5 mg/kg (~10 mg/kg) IV every 8 wk thereafter |
| Adalimumab | Humira® | TNF- α | CD/UC | 160 mg SC at d 1 and 80 mg at d 15 | 40 mg SC every 2 wk thereafter |
| Certolizumab pegol | Cimzia® | TNF- α | CD/UC | 400 mg SC at wk 0, 2, 4 | 400 mg SC every 4 wk thereafter |
| Golimumab | Simponi® | TNF- α | UC | 200 mg SC at wk 0 and 100 mg SC at wk 2 | 100 mg SC every 4 wk thereafter |
| Natalizumab | Tysabri® | $\alpha 4$ integrin | CD | 300 mg IV every 4 wk | 300 mg IV every 4 wk |
| Vedolizumab | MLN0002 | $\alpha 4\beta 7$ integrin | CD/UC | 300 mg IV at wk 0 and wk 4 | 300 mg IV every 8 wk thereafter |
| Ustekinumab | Stelara® | IL-12/23 | CD | 45 mg SC at wk 0 and wk 5 (90 mg SC for individuals weighing \geq 100 kg) | 45 mg SC every 12 wk thereafter (90 mg SC for individuals weighing > 100 kg) |

療目的に当院に紹介となった。血清 CRP 高値、 $CDAI=258$ であり、免疫抑制薬 azathioprine (50 mg/kg), adalimumab (160/80 mg) による寛解導入療法と adalimumab 40 mg (隔週) で寛解維持療法を行う Top-down 療法を実施した。治療前内視鏡では、S 状結腸に CD に典型的な縦走潰瘍と敷石像を認めたが、治療 28 週後に実施した内視鏡像では、潰瘍は癒痕化し、敷石像も消失し、いわゆる粘膜治癒の所見を得た。現在も、2 週毎の adalimumab の皮下投与を自己注射により継続している。この症例のように抗 TNF- α 抗体療法により粘膜治癒が得られる症例が近年増加しているが、Top-down 療法の適応などについての本邦におけるコンセンサスは得られていない。また、同様に内視鏡的に粘膜治癒が得られている症例に関して抗 TNF- α 抗体を中止する明確な基準はなく、実際、中止後の再燃が高率であることも報告されている²⁸⁾。

UC に対する infliximab, adalimumab の臨床的な有効性と安全性は infliximab は ACT1 試験²⁹⁾, ACT2 試験²⁹⁾, adalimumab は ULTRA1 試験³⁰⁾, ULTRA2 試験³¹⁾ で明らかとなった。ACT1 試験によると中等症から重症の UC に対して infliximab 導入 8 週間後に粘膜治癒を達成した症例 (Mayo score 0,1 を粘膜治癒として定義) では、達成できなかった症例 (粘膜治癒率 18.2%) に比較して 54 週までの長期予後が良く (粘膜治癒率 45.5%), 手術回避率も高いとされた。adalimumab については、ステロイドもしくは免疫抑制薬に抵抗性の Mayo スコア 6 以上の以上かつ内視鏡スコア 2 以上の中等症～重症の活動性 UC を対象とした場合、治療 8 週後の Mayo スコアによる寛解率はプラセボ群 9.2%, adalimumab 群 18.5% であった (ULTRA 1 試験²⁷⁾)。infliximab 二次無効例また不耐例を含むステロイドもしくは免疫抑制薬に抵抗性の中等症～重症の UC を対象とした

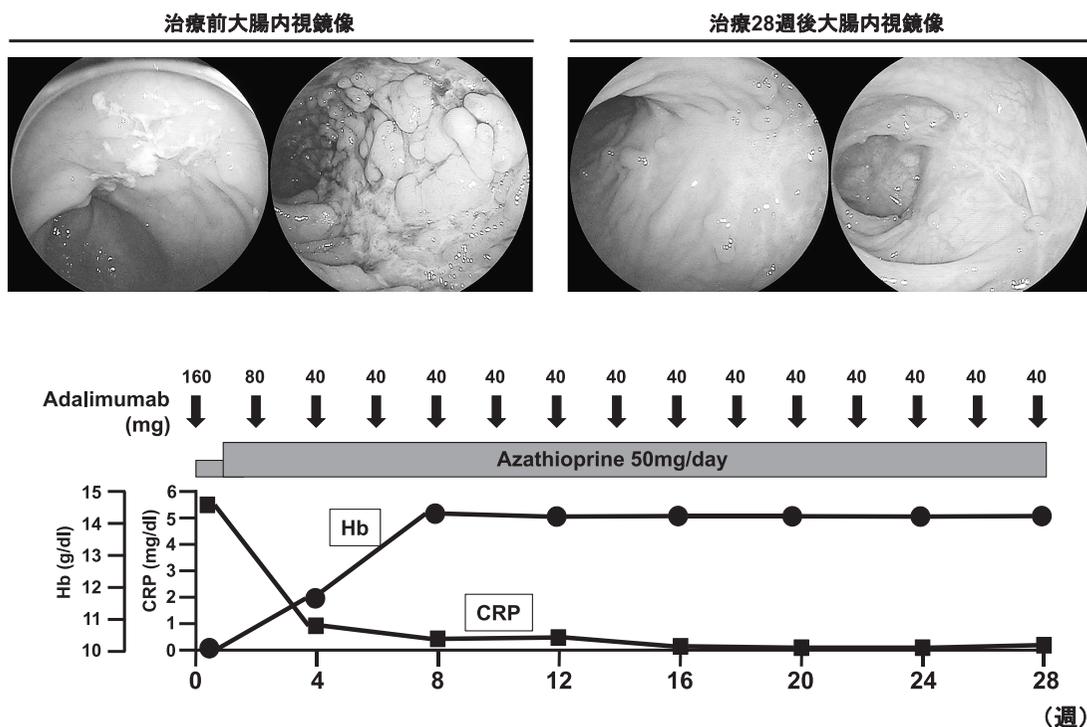


図1 当院での adalimumab を用いた Top down 療法の一例。治療開始 28 週後の大腸内視鏡像では粘膜治癒が得られている。

場合、治療8週後のMayoスコアによる寛解率はプラセボ群9.3%、adalimumab群16.5%であった(ULTRA2試験²⁹⁾。さらに52週時点での寛解率はプラセボ群8.5%、adalimumab群17.3%であった。本邦では、他の治療法で効果不十分な中等症または重症のUC患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験が8週および52週後の寛解率を主要評価項目として実施された。8週後の寛解率はプラセボ群11.5%、adalimumab 160/80 mg 群10.0%、80/40 mg 群13.8%と有意な差はなく、52週後の寛解率はプラセボ群7.3%、adalimumab 160/80 mg 群20%、80/40 mg 群26%とadalimumab群に有意であった³²⁾。以上の結果から、UCに対してもinfliximab、adalimumab使用は保険認可されている。最初に臨床応用されたinfliximabとadalimumabの2つの抗TNF- α 抗体製剤の登場は、中等症～重症のIBDに対するこれまでステロイド薬中心の治療に劇的な変革をもたらしたことは事実であり、本製剤により手術回避、救命された患者が多いことも臨床現場の実感として強烈なインパクトがあった。

しかし、CDに対する抗TNF- α 抗体療法は投与初期からの無効例(一次無効)、維持療法中での無効例(二時無効)、副作用などで投与困難な抗TNF- α 抗体不耐性などの「抗TNF- α 抗体不応例」が稀ではないことが明らかとなり、現在、このような不応例に対する新規な治療法の登場が待たれている(Table 1)。抗TNF- α 抗体療法の副作用としては、易感染性、特に結核、B型肝炎ウイルスの再活性化ならびに悪性腫瘍、特に肝脾リンパ腫の発生が心配されてきたが、結核に関しては投与前のスクリーニングの実施により発症は極めて低頻度に抑制できている。肝脾リンパ腫ならびに悪性腫瘍の発生に関しては世界的にみても治療歴が短く明確な結論は出ていない。

Interleukin-6 (IL-6)

炎症性サイトカインであるInterleukin-6 (IL-6)がIBDの病態形成に関与している事は知られており、実際、活動期CD患者の血中IL-6は上昇している³³⁻³⁵⁾。また、血中IL-6濃度がCDの

活動性に関連していることより、血中IL-6濃度がCDの疾患活動性指標としても有用である³⁶⁾。また、腸管粘膜におけるIL-6 mRNAもCDにおいて上昇しており、CDの内視鏡所見および組織炎症の程度と相関している³⁷⁻³⁹⁾。腸管粘膜におけるIL-6は粘膜内のTリンパ球やマクロファージが産生するとされ⁴⁰⁻⁴¹⁾、マウス腸炎モデル(dextran sulfate sodium: DSS誘発腸炎モデル)において、IL-6欠損マウスでは腸管粘膜の炎症が軽減することが報告されている⁴²⁾。

IL-6はマクロファージの膜表面に存在する膜結合型受容体が加水分解を受けて生成される可溶性受容体に結合して効果を発揮する⁴³⁾。このIL-6受容体に対する抗体投与により、様々なマウス腸炎モデルで腸管粘膜の炎症が軽減されたことより、実験腸炎モデルにおいてもIL-6が腸管炎症に重要な役割を果たしている事が証明されてきた⁴⁰⁻⁴⁴⁾。抗IL-6受容体抗体を用いたCDに対する臨床試験は本邦で実施され、CDの疾患活動性指標(Crohn's Disease Activity Index: CDAI)が抗IL-6受容体抗体投与によって改善されることが明らかとなっている⁴⁵⁻⁴⁶⁾。しかしながら、内視鏡所見および組織炎症スコアは抗体投与によっても改善を認めず、現段階において臨床応用には至っていない。

Interleukin-12/23 (IL-12/23)

IL-12とIL-23は構造的に類似し、共通したサブユニットp40を有するヘテロ二量体のサイトカインであり、IL-12/23シグナル経路に関連する遺伝子の変異が、CDの病態に関与していることがgenome wide association study (GWAS)で明らかにされた⁴⁷⁾。複数の免疫応答の段階や、ナイーブT細胞の分化がこれらのサイトカインによって調整されている。IL-12はCD4細胞のTh1細胞への分化を促進し、またIL-23は炎症反応に重要であるTh17細胞のCD4細胞からの分化を促進している。従って、IL-12/23経路およびTh17に関連するIL-17経路はUCやCD治療の標的である。その経路としてはIL-12, p40, IL-17受容体, JAK3, IL-23受容体に対する抗体が含まれ、その中でIL-12とIL-23の共通

するサブユニットである p40 に対する抗体である ustekinumab が phase II 臨床試験で CD 患者に対して有効であることが示され⁴⁸⁾、その後、抗 TNF- α 抗体不応の 526 名 CD を対象とした ustekinumab 1, 3, 6 mg/kg 群とプラセボとの比較試験が実施された⁴⁹⁾。投与 6 週後の奏功率では 6 mg/kg 群はプラセボ群に比較して有意な差を認めたと、寛解率では差がなかった。維持療法の評価では 6 mg/kg 群はプラセボ群に比較して有意に寛解率を高めている結果となった。現在、日本を含むグローバル試験での評価が進められている。他に経口的に投与する抗 IL-12/23 抗体である apilimod mesylate が phase II 臨床試験で検討されたが、この薬剤に関してはプラセボと比較して有効性は認められなかった⁵⁰⁾。

Interleukin-10 (IL-10)

IL-10 遺伝子の変異はヨーロッパの GWAS において UC の発症に関連すると報告されている⁵¹⁾。抗炎症性サイトカインである IL-10 は腸管での炎症を抑制し、IL-10 欠損マウスでは腸炎を自然発症する⁵²⁾。これらの結果を元に、IL-10 の皮下投与が CD の患者に対して検討されたが、残念ながら CD の改善効果は認められなかった。しかし、UC の患者に対して経口あるいは注腸投与による臨床検討が始まっており、現在その効果について検証中である⁵³⁾。

Interferon- α (IFN- α)

CD 患者においては活動期の腸管粘膜における IL-12 と IL-18 の産生が亢進しており、その結果、免疫応答が Th1 有意となる。そのため、Th1 サイトカインの代表である IFN- α を阻害することが、CD の治療に有用であり、抗 IFN- α 抗体である fontolizumab は CD に対する臨床試験においてプラセボ群と比較し CDAI と CRP の著明な改善を認めた⁵⁴⁾。fontolizumab に関しては 133 人および 45 人の CD 患者を対象とした臨床検討が報告されているが、それぞれの検討で臨床症状改善および寛解導入率でプラセボ群と比較して有用であったとされている⁵⁵⁾⁵⁶⁾。CD に対する fontolizumab の臨床的有用性を評価する為に、

さらなる大規模な検討が必要である。

Toll-like receptors (TLRs)

マウス実験潰瘍モデルでは、腸炎の形成は全てのモデルにおいて腸内細菌の存在が必要であり、リポポリサッカライド、peptidoglycan、flagellin などの腸内細菌由来抗原が腸管上皮細胞における免疫応答に深く関与していることが報告されている⁵⁷⁾。腸管上皮細胞に存在する Toll-like receptor (TLR) はこれらの腸内細菌由来抗原を認識し、炎症性サイトカイン産生などの細胞内シグナル経路を活性化する⁵⁸⁾。大腸で炎症が惹起されると TLR の発現が亢進し、さらに TLR2, TLR4, TLR5, TLR9 の遺伝子変異が CD の病態に関与していることも報告されている⁵⁹⁻⁶²⁾。特にグラム陰性菌による TLR4 の刺激は、腸管上皮細胞からの炎症性サイトカインの持続的な産生を促し、IBD 患者の大腸粘膜上皮で TLR4 の発現が亢進している⁶³⁾。TLR は宿主・腸内細菌間の相互作用で中心的な役割を果たすものであり、この相互作用を制御することが IBD の病勢コントロールに重要であると考えられている。

Adhesion molecules

血管内皮細胞に発現する E-selection, ICAM-1, ICAM-2, VCAM-1, Mad-CAM-1 などの接着分子は白血球の血管壁接着を誘導し、消化管組織への白血球遊走を促進することで、組織炎症を増強する。これらの接着分子は白血球に存在するインテグリンと相互作用を示し、血管内から組織へ遊走する。いくつかの接着分子は IBD の長期寛解維持あるいは、再燃予防のための標的因子として注目されてきた⁶⁴⁾。natalizumab は好中球以外の流血中白血球の細胞膜表面に発現している $\alpha 4$ インテグリンに対するヒト化したモノクローナル抗体であり、VCAM-1/ $\alpha 4\beta 1$ と MAdCAM-1/ $\alpha 4\beta 7$ を介した白血球接着、遊走経路を阻害し、炎症細胞の腸管組織への侵入を阻害することが期待された。活動期 CD を対象とした臨床試験は、投与 8 週後の CDAI が 70% 以上低下し、12 週まで維持されていることを主要

評価項目として natalizumab (300 mg, 0, 4, 8 週) の寛解導入効果が比較された。結果, 12 週時点での寛解率はプラセボ群 32%, natalizumab 群 48% で, natalizumab による有意な寛解導入効果が得られた⁶⁵⁾。 $\alpha 4\beta 7$ に対する抗体製剤である vedolizumab の既存治療不応の UC ならびに CD を対象としたグローバル臨床試験の結果が最近報告されている⁶⁶⁾⁶⁷⁾。抗 TNF- α 抗体不応の UC を対象とした GEMINI I 試験では, 投与 6 週後の Mayo スコア改善率および投与 52 週後の寛解率 (Mayo スコアが 2 以下かつ他のサブスコアで 1 を超えるものがない) の主要評価項目でプラセボに比較して vedolizumab 投与群で有意に有効であり, 副次評価項目の粘膜治癒率, ステロイドフリー寛解率においても vedolizumab 投与群で有意であった⁶⁷⁾。抗 TNF- α 抗体不応の CD を対象とした GEMINI II 試験では, 主要評価項目である CDAI で評価した投与 6 週後, 52 週後の寛解率は vedolizumab 投与群で有意に改善していた⁶⁸⁾。また, ICAM-1 発現を抑制する遺伝子のアンチセンスを用いた抗 ICAM-1 療法は, IBD 患者の治療に有用であると考えられている。残念ながら全身投与での検討では有用な結果は得られなかったが, 局所投与, 特に大腸切除後の回腸囊炎に対する治療では良好な結果が得られている⁶⁸⁾。

Growth factors

Growth factor (GF) は腸管上皮細胞の創傷治癒過程を促進することが知られている⁶⁹⁾。これまでの臨床研究で, IBD においては損傷を受けた腸管粘膜の上皮再生はその病態を考える上で非常に重要であり, epidermal growth factor (EGF), keratinocyte growth factor (KGF), growth hormone (GH), granulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) などの GF は腸管炎症の制御や組織修復を促す因子として注目されてきた。その中でも, GM-CSF は 5-ASA 製剤で治療中の CD 患者に対して有用性は認めなかったが, ステロイド依存性 CD 患者に対して, プラセボ群と比較して有意にステロイド離

脱が可能であったと報告されている⁷⁰⁾。また, G-CSF は手術後 CD 患者の再燃を予防するとされている⁷¹⁾⁷²⁾。しかしながら, 他の GH に関しての臨床効果は現在のところ認められていない。KGF-2, EGF に関する phase II 臨床試験においても, CD, UC ともに治療効果はみられなかった⁷³⁾⁷⁴⁾。

腸内細菌

従来, 腸内細菌は培養法により解析が行われてきたが, メタゲノム解析の進歩により新たな知見が集積されつつある。腸管の免疫制御において樹状細胞, マクロファージ, 制御性 T 細胞などによる免疫制御機構が明らかとなりつつある。ヒトの腸内から免疫反応を抑制する制御性 T 細胞を誘導する腸内細菌が同定され, 17 種類のクロストリジウム属菌からなることが明らかとなった⁷⁵⁾。さらに, 健康人の便を IBD 患者に移入 (feces transplantation) することにより腸炎を治療しようとする臨床試験も開始されている。腸内細菌による免疫抑制には, 食物繊維を細菌が代謝し産生する酪酸などの短鎖脂肪酸が関与することも報告されており⁷⁶⁾, Microbiome-Gut axis には新たな治療標的分子が潜んでいる可能性が高い。

おわりに

IBD の病態は複雑であり, T リンパ球やマクロファージなどの免疫担当細胞のみならず, 大腸上皮細胞も治療標的細胞と考えられている。また, IBD の病態に関与する様々な分子も治療標的として検討されている⁷⁷⁾。近年, IBD における詳細な免疫機構が明らかとなりつつあり, 臨床的により効果的な分子標的薬が開発されている。バイオ製剤の臨床試験はグローバル試験が採用されている。欧米の臨床応用に時間差無く本邦の IBD 患者に新薬を届けるためには時代の流れから必然であり, 医師として積極的な協力が必要である。しかしながら, GWAS で得られた疾患感受性遺伝子は欧米と日本 (東アジア) では大きく異なる⁷⁸⁾。欧米で同定された自然免疫, 獲得免疫に重要な NOD2, IL23R, TYK2 遺伝

子 SNP は本邦では全く検出されない。本邦あるいは東アジアの IBD 患者に適切な治療法も必要なのではないかと考えている。

内藤裕二は、エーザイ株式会社から消化管炎症病態の

基礎的研究に対して奨学寄附金を受けている。本文中 infliximab の臨床開発試験に協力医師として参加した。内山和彦、高木智久は開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

- 1) Podolsky DK. Inflammatory bowel disease(1). *N Engl J Med* 1991; 325: 928-37.
- 2) Podolsky DK. Inflammatory bowel disease(2). *N Engl J Med* 1991; 325: 1008-16.
- 3) Parkes M. Evidence from genetics for a role of autophagy and innate immunity in IBD pathogenesis. *Dig Dis* 2012; 30: 330-3.
- 4) Hisamatsu T, Kanai T, Mikami Y, Yoneno K, Matsuoka K, Hibi T. Immune aspects of the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Pharmacol Ther* 2013; 137: 283-97.
- 5) Zhang YZ, Li YY. Inflammatory bowel disease: pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 91-9.
- 6) Foster A, Jacobson K. Changing Incidence of Inflammatory Bowel Disease: Environmental Influences and Lessons Learnt from the South Asian Population. *Front Pediatr* 2013; 1: 34.
- 7) Graham DB, Xavier RJ. From genetics of inflammatory bowel disease towards mechanistic insights. *Trends Immunol* 2013; 34: 371-8.
- 8) Ng SC, Bernstein CN, Vatn MH, Lakatos PL, Loftus EV, Jr., Tysk C, O'Morain C, Moum B, Colombel JF. Geographical variability and environmental risk factors in inflammatory bowel disease. *Gut* 2013; 62: 630-49.
- 9) Cader MZ, Kaser A. Recent advances in inflammatory bowel disease: mucosal immune cells in intestinal inflammation. *Gut* 2013; 62: 1653-64.
- 10) Rutgeerts PJ. Review article: the limitations of corticosteroid therapy in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1515-25.
- 11) Steinhart AH, Ewe K, Griffiths AM, Modigliani R, Thomsen OO. Corticosteroids for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD000301.
- 12) Ogino T, Nishimura J, Barman S, Kayama H, Uematsu S, Okuzaki D, Osawa H, Haraguchi N, Uemura M, Hata T, Takemasa I, Mizushima T, Yamamoto H, Takeda K, Doki Y, Mori M. Increased Th17-inducing activity of CD14+ CD163 low myeloid cells in intestinal lamina propria of patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2013; 145: 1380-91 e1.
- 13) Eissner G, Kolch W, Scheurich P. Ligands working as receptors: reverse signaling by members of the TNF superfamily enhance the plasticity of the immune system. *Cytokine Growth Factor Rev* 2004; 15: 353-66.
- 14) Wajant H, Pfizenmaier K, Scheurich P. Tumor necrosis factor signaling. *Cell Death Differ* 2003; 10: 45-65.
- 15) Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T, DeWoody KL, Schaible TF, Rutgeerts PJ. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337: 1029-35.
- 16) Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, Rachmilewitz D, Wolf DC, Olson A, Bao W, Rutgeerts P. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1541-9.
- 17) Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D, Panaccione R, Wolf D, Pollack P. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* 2006; 130: 323-33; quiz 591.
- 18) Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, Schreiber S, Byczkowski D, Li J, Kent JD, Pollack PF. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007; 132: 52-65.
- 19) Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, Honiball PJ, Rutgeerts P, Mason D, Bloomfield R, Schreiber S. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 228-38.

- 20) Lugerig A, Schmidt M, Lugerig N, Pauels HG, Domschke W, Kucharzik T. Infliximab induces apoptosis in monocytes from patients with chronic active Crohn's disease by using a caspase-dependent pathway. *Gastroenterology* 2001; 121: 1145-57.
- 21) ten Hove T, van Montfrans C, Peppelenbosch MP, van Deventer SJ. Infliximab treatment induces apoptosis of lamina propria T lymphocytes in Crohn's disease. *Gut* 2002; 50: 206-11.
- 22) Van den Brande JM, Koehler TC, Zelinkova Z, Bennink RJ, te Velde AA, ten Cate FJ, van Deventer SJ, Peppelenbosch MP, Hommes DW. Prediction of antitumour necrosis factor clinical efficacy by real-time visualisation of apoptosis in patients with Crohn's disease. *Gut* 2007; 56: 509-17.
- 23) Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S. Optimizing anti-TNF treatment in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2004; 126: 1593-610.
- 24) Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, Kamm MA, Korzenik JR, Lashner BA, Onken JE, Rachmilewitz D, Rutgeerts P, Wild G, Wolf DC, Marsters PA, Travers SB, Blank MA, van Deventer SJ. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 876-85.
- 25) Rutgeerts P, Diamond RH, Bala M, Olson A, Lichtenstein GR, Bao W, Patel K, Wolf DC, Safdi M, Colombel JF, Lashner B, Hanauer SB. Scheduled maintenance treatment with infliximab is superior to episodic treatment for the healing of mucosal ulceration associated with Crohn's disease. *Gastrointest Endosc* 2006;63:433-42; quiz 464.
- 26) D'Haens G, Baert F, van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, Tuynman H, De Vos M, van Deventer S, Stitt L, Donner A, Vermeire S, Van de Mierop FJ, Coche JC, van der Woude J, Ochsenkuhn T, van Bodegraven AA, Van Hootegem PP, Lambrecht GL, Mana F, Rutgeerts P, Feagan BG, Hommes D. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet* 2008; 371: 660-7.
- 27) Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh DG, Panaccione R, Wolf D, Kent JD, Bittle B, Li J, Pollack PF. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut* 2007; 56: 1232-9.
- 28) Louis E, Mary JY, Vernier-Massouille G, Grimaud JC, Bouhnik Y, Laharie D, Dupas JL, Pillant H, Picon L, Veyrac M, Flamant M, Savoye G, Jian R, Devos M, Porcher R, Pintaud G, Piver E, Colombel JF, Lemann M. Maintenance of remission among patients with Crohn's disease on antimetabolite therapy after infliximab therapy is stopped. *Gastroenterology* 2012; 142: 63-70.
- 29) Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, Travers S, Rachmilewitz D, Hanauer SB, Lichtenstein GR, de Villiers WJ, Present D, Sands BE, Colombel JF. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2462-76.
- 30) Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, D'Haens G, Hanauer S, Schreiber S, Panaccione R, Fedorak RN, Tighe MB, Huang B, Kampman W, Lazar A, Thakkar R. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. *Gut* 2011; 60: 780-7.
- 31) Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, Colombel JF, D'Haens G, Wolf DC, Kron M, Tighe MB, Lazar A, Thakkar RB. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2012; 142: 257-65 e1-3.
- 32) Suzuki Y, Motoya S, Hanai H, Matsumoto T, Hibi T, Robinson AM, Mostafa NM, Chao J, Arora V, Camez A, Thakkar RB, Watanabe M. Efficacy and safety of adalimumab in Japanese patients with moderately to severely active ulcerative colitis. *J Gastroenterol* 2014; 49: 283-94.
- 33) Gross V, Andus T, Caesar I, Roth M, Scholmerich J. Evidence for continuous stimulation of interleukin-6 production in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1992; 102: 514-9.
- 34) Holub MC, Mako E, Devay T, Dank M, Szalai C, Fenyvesi A, Falus A. Increased interleukin-6 levels, interleukin-6 receptor and gp130 expression in peripheral lymphocytes of patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1998; 228: 47-50.
- 35) Hyams JS, Fitzgerald JE, Treem WR, Wyzga N, Kreutzer DL. Relationship of functional and antigenic interleukin 6 to disease activity in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1993; 104: 1285-92.

- 36) Reinisch W, Gasche C, Tillinger W, Wyatt J, Lichtenberger C, Willheim M, Dejaco C, Waldhor T, Bakos S, Vogelsang H, Gangl A, Lochs H. Clinical relevance of serum interleukin-6 in Crohn's disease: single point measurements, therapy monitoring, and prediction of clinical relapse. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2156-64.
- 37) Isaacs KL, Sartor RB, Haskill S. Cytokine messenger RNA profiles in inflammatory bowel disease mucosa detected by polymerase chain reaction amplification. *Gastroenterology* 1992; 103: 1587-95.
- 38) Reinecker HC, Steffen M, Witthoef T, Pflueger I, Schreiber S, MacDermott RP, Raedler A. Enhanced secretion of tumour necrosis factor-alpha, IL-6, and IL-1 beta by isolated lamina propria mononuclear cells from patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Clin Exp Immunol* 1993; 94: 174-81.
- 39) Kusugami K, Fukatsu A, Tanimoto M, Shinoda M, Haruta J, Kuroiwa A, Ina K, Kanayama K, Ando T, Matsuura T, et al. Elevation of interleukin-6 in inflammatory bowel disease is macrophage- and epithelial cell-dependent. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 949-59.
- 40) Atreya R, Mudter J, Finotto S, Mullberg J, Jostock T, Wirtz S, Schutz M, Bartsch B, Holtmann M, Becker C, Strand D, Czaja J, Schlaak JF, Lehr HA, Autschbach F, Schurmann G, Nishimoto N, Yoshizaki K, Ito H, Kishimoto T, Galle PR, Rose-John S, Neurath MF. Blockade of interleukin 6 trans signaling suppresses T-cell resistance against apoptosis in chronic intestinal inflammation: evidence in crohn disease and experimental colitis in vivo. *Nat Med* 2000; 6: 583-8.
- 41) Taga T, Hibi M, Hirata Y, Yawata H, Natsuka S, Yasukawa K, Totsuka T, Yamasaki K, Hirano T, Kishimoto T. Interleukin-6 receptor and a unique mechanism of its signal transduction. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 1989; 54 Pt 2: 713-22.
- 42) Suzuki A, Hanada T, Mitsuyama K, Yoshida T, Kamizono S, Hoshino T, Kubo M, Yamashita A, Okabe M, Takeda K, Akira S, Matsumoto S, Toyonaga A, Sata M, Yoshimura A. CIS3/SOCS3/SSI3 plays a negative regulatory role in STAT3 activation and intestinal inflammation. *J Exp Med* 2001; 193: 471-81.
- 43) Mitsuyama K, Toyonaga A, Sasaki E, Ishida O, Ikeda H, Tsuruta O, Harada K, Tateishi H, Nishiyama T, Tanikawa K. Soluble interleukin-6 receptors in inflammatory bowel disease: relation to circulating interleukin-6. *Gut* 1995;36:45-9.
- 44) Yamamoto M, Yoshizaki K, Kishimoto T, Ito H. IL-6 is required for the development of Th1 cell-mediated murine colitis. *J Immunol* 2000; 164: 4878-82.
- 45) Ito H, Takazoe M, Fukuda Y, Hibi T, Kusugami K, Andoh A, Matsumoto T, Yamamura T, Azuma J, Nishimoto N, Yoshizaki K, Shimoyama T, Kishimoto T. A pilot randomized trial of a human anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody in active Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004; 126: 989-96; discussion 947.
- 46) Ito H. Treatment of Crohn's disease with anti-IL-6 receptor antibody. *J Gastroenterol* 2005; 40 Suppl 16: 32-4.
- 47) Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, Rioux JD, Silverberg MS, Daly MJ, Steinhart AH, Abraham C, Regueiro M, Griffiths A, Dassopoulos T, Bitton A, Yang H, Targan S, Datta LW, Kistner EO, Schumm LP, Lee AT, Gregersen PK, Barmada MM, Rotter JI, Nicolae DL, Cho JH. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science* 2006; 314: 1461-3.
- 48) Sandborn WJ, Feagan BG, Fedorak RN, Scherl E, Fleisher MR, Katz S, Johanns J, Blank M, Rutgeerts P. A randomized trial of Ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe Crohn's disease. *Gastroenterology* 2008; 135: 1130-41.
- 49) Sandborn WJ, Gasink C, Gao LL, Blank MA, Johanns J, Guzzo C, Sands BE, Hanauer SB, Targan S, Rutgeerts P, Ghosh S, de Villiers WJ, Panaccione R, Greenberg G, Schreiber S, Lichtiger S, Feagan BG. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *N Engl J Med* 2012; 367: 1519-28.
- 50) Sands BE, Jacobson EW, Sylwestrowicz T, Younes Z, Dryden G, Fedorak R, Greenbloom S. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the oral interleukin-12/23 inhibitor apilimod mesylate for treatment of active Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16 :1209-18.
- 51) Franke A, Balschun T, Karlsen TH, Sventoraityte J, Nikolaus S, Mayr G, Domingues FS, Albrecht M, Nothnagel M, Ellinghaus D, Sina C, Onnie CM, Weersma RK, Stokkers PC, Wijmenga C, Gazouli M, Strachan D, McArdle WL, Vermeire S, Rutgeerts P, Rosenstiel P, Krawczak M, Vatn MH, Mathew CG, Schreiber S. Sequence variants in IL10, ARPC2 and

- multiple other loci contribute to ulcerative colitis susceptibility. *Nat Genet* 2008; 40: 1319-23.
- 52) Berg DJ, Davidson N, Kuhn R, Muller W, Menon S, Holland G, Thompson-Snipes L, Leach MW, Rennick D. Enterocolitis and colon cancer in interleukin-10-deficient mice are associated with aberrant cytokine production and CD4 (+) TH1-like responses. *J Clin Invest* 1996; 98: 1010-20.
- 53) Schreiber S, Fedorak RN, Nielsen OH, Wild G, Williams CN, Nikolaus S, Jacyna M, Lashner BA, Gangl A, Rutgeerts P, Isaacs K, van Deventer SJ, Koningsberger JC, Cohard M, LeBeaut A, Hanauer SB. Safety and efficacy of recombinant human interleukin 10 in chronic active Crohn's disease. Crohn's Disease IL-10 Cooperative Study Group. *Gastroenterology* 2000; 119: 1461-72.
- 54) Reinisch W, de Villiers W, Bene L, Simon L, Racz I, Katz S, Altorjay I, Feagan B, Riff D, Bernstein CN, Hommes D, Rutgeerts P, Cortot A, Gaspari M, Cheng M, Pearce T, Sands BE. Fontolizumab in moderate to severe Crohn's disease: a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple-dose study. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 233-42.
- 55) Hommes DW, Mikhajlova TL, Stoinov S, Stimac D, Vucelic B, Lonovics J, Zakuciova M, D'Haens G, Van Assche G, Ba S, Lee S, Pearce T. Fontolizumab, a humanised anti-interferon gamma antibody, demonstrates safety and clinical activity in patients with moderate to severe Crohn's disease. *Gut* 2006; 55: 1131-7.
- 56) Reinisch W, Hommes DW, Van Assche G, Colombel JF, Gendre JP, Oldenburg B, Teml A, Geboes K, Ding H, Zhang L, Tang M, Cheng M, van Deventer SJ, Rutgeerts P, Pearce T. A dose escalating, placebo controlled, double blind, single dose and multidose, safety and tolerability study of fontolizumab, a humanised anti-interferon gamma antibody, in patients with moderate to severe Crohn's disease. *Gut* 2006; 55: 1138-44.
- 57) Melmed GY, Abreu MT. New insights into the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2004;6:474-81.
- 58) Rosenstiel P, Till A, Schreiber S. NOD-like receptors and human diseases. *Microbes Infect* 2007; 9: 648-57.
- 59) Franchimont D, Vermeire S, El Housni H, Pierik M, Van Steen K, Gustot T, Quertinmont E, Abramowicz M, Van Gossum A, Deviere J, Rutgeerts P. Deficient host-bacteria interactions in inflammatory bowel disease? The toll-like receptor (TLR)-4 Asp299gly polymorphism is associated with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gut* 2004; 53: 987-92.
- 60) Gewirtz AT, Vijay-Kumar M, Brant SR, Duerr RH, Nicolae DL, Cho JH. Dominant-negative TLR5 polymorphism reduces adaptive immune response to flagellin and negatively associates with Crohn's disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 290: G1157-63.
- 61) Torok HP, Glas J, Tonenchi L, Mussack T, Folwaczny C. Polymorphisms of the lipopolysaccharide-signaling complex in inflammatory bowel disease: association of a mutation in the Toll-like receptor 4 gene with ulcerative colitis. *Clin Immunol* 2004; 112: 85-91.
- 62) Torok HP, Glas J, Tonenchi L, Bruennler G, Folwaczny M, Folwaczny C. Crohn's disease is associated with a toll-like receptor-9 polymorphism. *Gastroenterology* 2004; 127: 365-6.
- 63) Abreu MT, Arnold ET, Thomas LS, Gonsky R, Zhou Y, Hu B, Arditi M. TLR4 and MD-2 expression is regulated by immune-mediated signals in human intestinal epithelial cells. *J Biol Chem* 2002; 277: 20431-7.
- 64) Ghosh S, Panaccione R. Anti-adhesion molecule therapy for inflammatory bowel disease. *Therap Adv Gastroenterol* 2010; 3:2 39-58.
- 65) Targan SR, Feagan BG, Fedorak RN, Lashner BA, Panaccione R, Present DH, Spehlmann ME, Rutgeerts PJ, Tulassay Z, Volfova M, Wolf DC, Hernandez C, Bornstein J, Sandborn WJ. Natalizumab for the treatment of active Crohn's disease: results of the ENCORE Trial. *Gastroenterology* 2007; 132: 1672-83.
- 66) Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel JF, Sands BE, Lukas M, Fedorak RN, Lee S, Bressler B, Fox I, Rosario M, Sankoh S, Xu J, Stephens K, Milch C, Parikh A. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2013; 369: 711-21.
- 67) Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ, Van Assche G, Axler J, Kim HJ, Danese S, Fox I, Milch C, Sankoh S, Wyant T, Xu J, Parikh A. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2013; 369: 699-710.
- 68) Philpott JR, Miner PB, Jr. Antisense inhibition of ICAM-1 expression as therapy provides insight into

- basic inflammatory pathways through early experiences in IBD. *Expert Opin Biol Ther* 2008; 8: 1627-32.
- 69) Uchiyama K, Naito Y, Takagi T, Mizushima K, Hayashi N, Handa O, Ishikawa T, Yagi N, Kokura S, Yoshikawa T. FGF19 protects colonic epithelial cells against hydrogen peroxide. *Digestion* 2011; 83: 180-3.
- 70) Bernasconi E, Favre L, Maillard MH, Bachmann D, Pythoud C, Bouzourene H, Croze E, Velichko S, Parkinson J, Michetti P, Velin D. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor elicits bone marrow-derived cells that promote efficient colonic mucosal healing. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 428-41.
- 71) Dieckgraefe BK, Korzenik JR. Treatment of active Crohn's disease with recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Lancet* 2002; 360: 1478-80.
- 72) Korzenik JR, Dieckgraefe BK, Valentine JF, Hausman DE, Gilbert MJ. Sargramostim for active Crohn's disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 2193-201.
- 73) Krishnan K, Arnone B, Buchman A. Intestinal growth factors: potential use in the treatment of inflammatory bowel disease and their role in mucosal healing. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 410-22.
- 74) Barahona-Garrido J, Yamamoto-Furusho JK. New treatment options in the management of IBD-focus on colony stimulating factors. *Biologics* 2008; 2: 501-4.
- 75) Atarashi K, Tanoue T, Oshima K, Suda W, Nagano Y, Nishikawa H, Fukuda S, Saito T, Narushima S, Hase K, Kim S, Fritz JV, Wilmes P, Ueha S, Matsushima K, Ohno H, Olle B, Sakaguchi S, Taniguchi T, Morita H, Hattori M, Honda K. Treg induction by a rationally selected mixture of Clostridia strains from the human microbiota. *Nature* 2013; 500: 232-6.
- 76) Furusawa Y, Obata Y, Fukuda S, Endo TA, Nakato G, Takahashi D, Nakanishi Y, Uetake C, Kato K, Kato T, Takahashi M, Fukuda NN, Murakami S, Miyauchi E, Hino S, Atarashi K, Onawa S, Fujimura Y, Lockett T, Clarke JM, Topping DL, Tomita M, Hori S, Ohara O, Morita T, Koseki H, Kikuchi J, Honda K, Hase K, Ohno H. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature* 2013; 504: 446-50.
- 77) Danese S. New therapies for inflammatory bowel disease: from the bench to the bedside. *Gut* 2012; 61: 918-32.
- 78) Hirano A, Yamazaki K, Umeno J, Ashikawa K, Aoki M, Matsumoto T, Nakamura S, Ninomiya T, Matsui T, Hirai F, Kawaguchi T, Takazoe M, Tanaka H, Motoya S, Kiyohara Y, Kitazono T, Nakamura Y, Kamatani N, Kubo M. Association study of 71 European Crohn's disease susceptibility loci in a Japanese population. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 526-33.

著者プロフィール



内藤 裕二 Yuji Naito

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科消化器内科学・准教授

京都府立医科大学附属病院中央診断部内視鏡室長

略歴：昭和58年5月 京都府立医科大学附属病院研修医，第一内科勤務

昭和60年4月 健康保険鞍馬口病院内科医員

昭和62年4月 京都府立医科大学附属病院修練医，第一内科勤務

平成2年4月 彦根中央病院内科勤務

平成10年4月 京都府立医科大学助手，第一内科学教室勤務

平成12年4月 京都府知事公室職員課参事，京都府立医科大学助手（併任）

平成14年4月 京都府立医科大学講師（学内），第一内科学教室勤務

平成17年6月 京都府立医科大学医学部生体機能分析医学講座助教授

平成20年7月 京都府立医科大学医学部内科学教室（消化器内科学部門）／消化器先進医療開発講座 准教授

平成21年4月 京都府立医科大学大学院医学研究科消化器内科学准教授，中央診断部内視鏡室長・現在に至る

専門分野：消化器内科，消化器内視鏡，炎症性腸疾患

- 主な業績：1. Fukui A, Naito Y, Handa O, et al. Acetyl salicylic acid induces damage to intestinal epithelial cells by oxidation-related modifications of ZO-1. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 303: G927-36.
2. Takagi T, Naito Y, Okada H, et al. Hemopexin is upregulated in rat intestinal mucosa injured by indomethacin. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27 Suppl 3: 70-5.
3. Uchiyama K, Naito Y, Takagi T, et al. Serpin B1 protects colonic epithelial cell via blockage of neutrophil elastase activity and its expression is enhanced in patients with ulcerative colitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 302: G1163-70.
4. Yamada S, Naito Y, Takagi T, et al. Rebamipide ameliorates indomethacin-induced small intestinal injury in rats via the inhibition of matrix metalloproteinases activity. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 1816-24.
5. Aoi W, Naito Y, Takagi T, et al. A novel myokine, secreted protein acidic and rich in cysteine (SPARC), suppresses colon tumorigenesis via regular exercise. *Gut* 2013; 62: 882-9.
6. Harusato A, Naito Y, Takagi T, et al. BTB and CNC homolog 1 (Bach1) deficiency ameliorates TNBS colitis in mice: role of M2 macrophages and heme oxygenase-1. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 740-53.
7. Higashimura Y, Naito Y, Takagi T, et al. Oligosaccharides from agar inhibit murine intestinal inflammation through the induction of heme oxygenase-1 expression. *J Gastroenterol* 2013; 48: 897-909.
8. Yoriki H, Naito Y, Takagi T, et al. Hemin ameliorates indomethacin-induced small intestinal injury in mice through the induction of heme oxygenase-1. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 632-8.
9. Higashimura Y, Naito Y, Takagi T, et al. Preventive effect of agaro-oligosaccharides on non-steroidal anti-inflammatory drug-induced small intestinal injury in mice. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 310-7.
10. Naito Y, Takagi T, Handa O, et al. Lipid hydroperoxide-derived modification of proteins in gastrointestinal tract. *Subcell Biochem* 2014; 77: 137-48.