

# 臨床医学

## 内科学講座 消化器・肝臓内科

教授:	田尻 久雄	消化器病学 (消化管・ 膵臓)
教授 (外):	藤瀬 清隆	消化器病学 (肝臓)
助教授:	相澤 良夫	消化器病学 (肝臓)
助教授 (外):	西野 博一	消化器病学 (消化管・ 膵臓)
助教授:	高木 一郎	消化器病学 (胆道・肝 臓・膵臓)
助教授 (外):	鳥居 明	消化器病学 (消化管・ 膵臓)
講師:	中島 尚登	消化器病学 (肝臓)
講師:	山根 建樹	消化器病学 (消化管)
講師:	渡辺 文時	消化器病学 (肝臓)
講師:	村上 重人	消化器病学 (肝臓)
講師:	根岸 道子	消化器病学 (消化管)
講師:	小井戸薫雄	消化器病学 (消化管)
講師:	石川 智久	消化器病学 (肝臓)
講師:	穂苅 厚史	消化器病学 (肝臓)

### 研究概要

#### I. 消化管に関する研究

Toll-like receptor (TLR) 2/4 に関連する研究: TLR4 knockout mouse では DSS (dextran sodium sulfate) 誘発腸炎が wild mouse に比較して激しい腸炎を起こす。macrophage からの chemokine 産生低下, 粘膜内の Cox-2 産生・prostaglandin の放出能が悪く, 上皮細胞の増殖能低下・apoptosis 亢進を起こす。TLR4 由来 signal が組織内に侵入した細菌の排除だけでなく, 組織修復において重要であることを示唆する。

消化管 chemokine についての研究: Crohn 病患者の小腸腸間膜リンパ節を利用して, CCR9<sup>+</sup> T cell 活性の亢進を示すこと, CD3/IL-12・18 の刺激により, IFN- $\gamma$ /IL-17 の分泌亢進を示すことから, 小腸 Crohn 病では CCR9<sup>+</sup> T cell が局所の炎症の source になっていることを示した。

潰瘍性大腸炎 (UC) における CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> 制御性 T 細胞についての研究: UC において本来の炎症抑制として機能する CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T 細胞が十分に作動しておらず, 生体内での機能をブロックされている

か, UC の炎症の活動性を制御出来ない状態が示唆された。

消化管の樹状細胞についての研究: 腸管の樹状細胞は消化管内の無数の抗原を取り込む。異なる環境に特異的に適応する樹状細胞のサブセットの解析, 並びにパイエル板に存在する病原特異的 T 細胞の活性化に関わる樹状細胞について検討した。

Urocortin I (UcnI) に関する研究: UcnI は CRF と 45% 相同性を持つ神経ペプチドである。大腸炎症モデルマウスでは UcnI が大腸粘膜細胞に発現し, 炎症細胞においても UcnI 含有細胞が発現し, 粘膜固有層細胞への Mytogen 添加下 UcnI mRNA 量の増加・UcnI 添加下 IL 6 産生から, 大腸粘膜固有層局所では UcnI は auto-, paracrine に働いて炎症を増悪させている。

UC におけるフラクタルカインについての研究: UC 患者, 健常人の血中濃度を測定し, 罹患範囲, CAI score, CRP との関連を検討した。本濃度は健常人に比較し有意に高値であった。左側・全大腸炎型は直腸炎型に比べ本濃度が高値の傾向があり, 経時的測定では病態の活動性に相関した。

血球成分除去 (CAP) 療法での単球についての研究: 中等症の UC 患者を対象に LCAP, GCAP を施行し末梢血単球数を算出, CD14<sup>+</sup> 単球を CD16<sup>-</sup> と CD16<sup>+</sup> に分画した。CAP 療法時の単球亜分画動態は治療効果に関連しており, 初回 CAP 前後の単球動態から治療効果予測が可能と考えられた。

#### II. 消化管腫瘍免疫に関する研究

自己大腸癌細胞と未熟樹状細胞の未熟融合細胞ワクチンを効果的なワクチンにする検討を行った。樹状細胞を OK-432 処理すると成熟樹状細胞を容易に誘導することができた。成熟融合細胞で刺激された CD4 と CD8 T 細胞から高レベルで IFN-gamma の産生が認められた。誘導された CTL は従来よりも自己大腸癌に対して高い CTL 活性を有していた。

#### III. 肝臓に関する研究

経門脈リンパ球移入による肝内細胞性免疫の応答の検討: 経門脈的に活性化 CD8<sup>+</sup> T 細胞を移入するマウスモデルを用い, 活性化リンパ球が Kupffer 細胞により選択的に除去されることが解明された。Kupffer 細胞を介して活性化リンパ球を除去が系統

的に肝での免疫を抑制することが示唆された。

自己免疫性肝疾患における補助刺激分子 PD-1 とそのリガンドの肝内発現動態：Programmed death-1 (PD-1) とそのリガンド PD-L1, L2 は新たに同定された補助刺激分子で、免疫担当細胞や臓器細胞にも恒常的発現している。原発性胆汁性肝硬変 (PBC)、自己免疫性肝炎 (AIH) の肝内での PD-1, PD-L1, PD-L2 発現動態を解析した。AIH, PBC の浸潤 T 細胞に PD-1 を強く発現し自己免疫性肝疾患の病態形成との関与が示唆された。

C 型肝炎ウイルス (HCV) トランスジェニックマウスにおける初期免疫応答：HCV 初感染時多くが慢性化に至るのか、詳細は未だ不明である。トランスジェニックマウスを用いて免疫応答の解析を実施、宿主初期免疫反応を検討した。HCV 蛋白に対する初期免疫機構には、NK 細胞、CD4 陽性細胞、マクロファージ、CD8 陽性 T 細胞の関与が確認された。

肝細胞癌の多段階発癌における  $\beta$ -Catenin 関連遺伝子の検討：マイクロレイ解析により肝癌に特異的に発現する Wngless の下流遺伝子である *Drosophila Notum* の相同体である NOTUM を同定。臨床検体において高率に NOTUM 発現亢進を確認した。NOTUM は  $\beta$ -Catenin 安定化と関連し肝発癌との関連が示唆された。

AIH の臨床病理学的検討：AIH は薬剤減量や中止時に肝炎の再燃化、副作用の出現で治療継続に難渋することもある。組織学的炎症所見と、臨床所見とを比較検討している。検査値の正常化をみない『難治性』に加え、『見かけ』検査値が正常化を見ても組織学的に難治症例が存在することが明らかになった。

高齢者慢性 C 型肝炎 (CHC) に対するインターフェロン (IFN) 治療：平均余命の改善により肝発癌率の高い高齢症例が増加している。しかし、高齢症例では線維化進行例が多く、IFN 治療では副作用により治療中止をせざる得ないことも多い。高齢者投与時の血球減少の予測可能な可否について種々臨床因子に対する多変量解析を実施、安全、かつインターフェロン総投与量維持について検討している。

肝硬変症例における新たな栄養学的不均衡評価：早期無症候期から症候性肝硬変への病態進行において、栄養学的不均衡の有無を評価することは予後を検討する上で重要である。栄養介入の試みとして、間接カロリーメーターによる栄養評価を導入、基礎代謝熱量を反映した栄養介入を行い脳症の回避と ADL の改善の有無を評価検討している。

肝細胞癌 (HCC)：東部東京地域 (青戸病院受診地域) での HCC の発生状況と HCC の基礎疾患を検討した。2001 年に比して 2006 年度には新規 HCC 数は変わらないものの非 B 非 C 型の新規 HCC の割合が 15% 以上増加し、その主な発生源は男性では飲酒、女性では非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) と考えられた。アルコール性 HCC は、長期にわたる飲酒者のみならず 40~50 歳台の比較的短期の大量飲酒者にも発症することが示された。

非アルコール性脂肪性肝疾患 (NADFLD) に対する研究：NADFLD は非アルコール性脂肪肝 (FL) と NASH からなる。血清 ICAM-1 濃度は NASH で高値を示すもののアルコール性肝炎より有意に低値であった。NASH は高血圧罹患率が高く、血清 ICAM-1 濃度の上昇には肝臓の壊死、炎症、線維化とともにレニン・アンジオテンシン系を介して発現の増強する全身の血管内皮細胞での ICAM-1 の発現増強を反映していると考えられた。

埋め込み型バイオ人工肝臓の開発、マウスとラット肝臓における lecithin: retinol acyltransferase (LRAT), Desmin および Cellular Retinol Binding Protein 1 (CRBP1) の免疫組織化学的検討、ミニバイオ人工肝臓と  $^{13}\text{C}$  安定同位体化合物代謝を利用した肝毒性試験の開発について前年度より継続して行っている。

#### IV. 微小癌診断のための超音波分子イメージング法の開発

癌の浸潤因子で、細胞膜に発現する糖蛋白質 CD147 を分子ターゲットとして、超音波で微小癌を診断するための技術開発を行っている。

#### V. Mahalanobis-Taguchi Adjoint (MTA) 法

MTA 法で急性肝炎、慢性肝炎および肝硬変の SN 比の要因効果図を作成し、対象者の要因効果図がどの疾患の要因効果図に帰属するかを検討することにより、その診断が可能であることを明らかにした。

#### 「点検・評価」

平成 18 年度は、原著論文計 37 編、総説 50 編、著書 28 冊、その他 17 編、学会発表は 185 件であり、着実に研究業績が増加している。とくに原著論文の内訳をみると peer review journal の英文原著が 30 編と原著論文の 8 割を超え、その多くが impact factor (IF) 2~3 以上の国際的評価の高い journal である。とくに Gastroenterology, Gut, J Immunol, J

Hepatol など IF が 6 以上のものが 6 編 publish されており、総計 116 を超えている。toll-like receptor-4 (TLR4) に関する論文が消化器関連の journal の最高峰である Gastroenterology (IF: 12.46) に採択されたことが特筆される。

将来の臨床研究の方向性を決めていくためには、消化器病の疾病構造の変化も分析していく必要がある。その意味でも C 型慢性肝炎、肝硬変、GERD を含む酸関連疾患、炎症性腸疾患、食道・大腸をはじめ肝胆膵の悪性腫瘍の増加などに対して重点目標を定めていかなければならない。

とくに日本全体の傾向を反映して、当科外来・入院における肝癌、膵癌症例数が増加してきている。その早期診断ならびに集学的治療体系の確立に向けて、4 附属病院と関連病院を含めた内科、外科、放射線科、腫瘍・血液内科、内視鏡科など診療部門と関連する基礎・研究部門が協力して、戦略作りをしていくことが重要課題であり、慈恵医大全体の発展のために不可欠な問題である。平成 18 年度からとくに内視鏡科、放射線科とは、人事の相互交流を通じて良好な診療・教育・研究の協力関係が構築できつつある。肝移植については平成 18 年度の第 1 例目を契機として肝胆膵外科と密に連携しており、さらなる関係強化を目指している。

大学病院のもっとも重要な使命のひとつは次世代を担う若者の教育であり、当科では毎年、卒前・卒業後教育の充実にも努めている。学生教育の実習について、学生担当係がマンツーマンで回診に同行するとともに、諸種の検査・講義にも配慮を行い、疾患に対する知識と理解を深めるべく工夫と努力を重ねており、学生からの評価も良好である。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Koido S, Hara E (Saitama Cancer Cent Res Inst), Homma S, Torii A, Mitsunaga M, Yanagisawa S, Toyama Y, Kawahara H, Watanabe M, Yoshida S, Kobayashi S, Yanaga K, Fujise K, Tajiri H. Streptococcal preparation OK-432 promotes fusion efficiency and enhances induction of antigen-specific CTL by fusions of dendritic cells and colorectal cancer cells. *J Immunol* 2007; 178 (1): 613-22.
- 2) Koido S, Tanaka Y<sup>2)</sup>, Tajiri H, Gong J<sup>1,2)</sup> (<sup>1</sup>Boston Univ Sch Med, <sup>2</sup>Dana-Farber Cancer Inst, Harvard Med Sch). Generation and functional assessment of antigen-specific T cells stimulated by fusions of dendritic cells and allogeneic breast cancer cells. *Vaccine* 2007; 25(14): 2610-9.
- 3) Oikawa T, Kamimura Y<sup>1)</sup>, Akiba H<sup>2)</sup>, Yagita H<sup>2)</sup>, Okumura K<sup>2)</sup> (<sup>2</sup>Juntendo Univ Sch Med), Takahashi H, Zeniya M, Tajiri H, Azuma M<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Tokyo Medical and Dental Univ). Preferential involvement of Tim-3 in the regulation of hepatic CD8+ T cells in murine acute graft-versus-host disease. *J Immunol* 2006; 177 (7): 4281-7.
- 4) Okamoto T, Fujioka S, Yanagisawa S, Yanaga K, Kakutani H, Tajiri H, Urashima M. Placement of a metallic stent across the main duodenal papilla may predispose to cholangitis. *Gastrointest Endosc* 2006; 63(6): 792-6.
- 5) Okamoto T, Yanagisawa S, Fujioka S, Gocho T, Yanaga K, Kakutani H, Tajiri H. Is metallic stenting worthwhile for biliary obstruction due to lymph node metastases? *J Surg Oncol* 2006; 94 (7): 614-8.
- 6) Usuba T, Suzuki Y, Kuramochi A, Tajiri H, Yanaga K. Analysis of buried bumper syndrome after percutaneous endoscopic gastrostomy due to use of a button-type kit. *Dig Endosc* 2007; 19(1): 18-21.
- 7) Masaki T<sup>1,2)</sup>, Matsuura T, Ohkawa K, Miyamura T<sup>1)</sup>, Okazaki I<sup>2)</sup>, Watanabe T<sup>2)</sup> (<sup>2</sup>Tokai Univ Sch Med), Suzuki T<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Natl Inst Infectious Diseases). All-trans retinoic acid down-regulates human albumin gene expression through the induction of C/EBP $\beta$ -LIP. *Biochem J* 2006; 397(2): 345-53.
- 8) Hiramoto A<sup>1)</sup>, Matsuura T, Aizawa M<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Meiji Univ). Three-dimensional cell culture of hepatocytes using apatite-fiber scaffold and application to a radial-flow bioreactor. *Archive BioCeramics Res* 2006; 6: 220-3.
- 9) Kosuge M, Takizawa M, Maehashi H, Matsuura T, Matsufuji S. A comprehensive gene expression analysis of human hepatocellular carcinoma cell lines as components of bioartificial liver using a radial flow bioreactor. *Liver Int* 2007; 27(1): 101-8.
- 10) Kanai H, Marushima H, Kimura N, Iwaki T, Saito M, Maehashi H, Shimizu K, Muto M, Masaki T, Ohkawa K, Yokoyama K, Nakayama M, Harada T, Hano H, Hatata Y, Fukuda T, Nakamura M<sup>1)</sup>, Totsuka N<sup>1)</sup>, Ishikawa S<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Biott), Unemura Y, Ishii Y, Yanaga K, Matsuura T. Extracorporeal bioartificial liver using the radial-flow bioreactor in treatment of fatal experimental hepatic encephalopathy.

- lopathy. *Artif Organs* 2007; 31(2) : 148-51.
- 11) Fukata M, Chen A<sup>1)</sup>, Klepper A<sup>1)</sup>, Krishnareddy S<sup>1)</sup>, Vamadevan AS<sup>1)</sup>, Thomas LS (Cedars-Sinai Med Cent), Xu R<sup>1)</sup>, Inoue H (Nara Women's Univ), Arditi M (Steven Spielberg Pediatric Res Cent), Dannenberg AJ (NY Presbyterian Hosp and Weill Med College Cornell Univ), Abreu MT<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>Mount Sinai Sch Med). Cox-2 is regulated by toll-like receptor-4 (TLR4) signaling: Role in proliferation and apoptosis in the intestine. *Gastroenterology* 2006; 131(3) : 862-77.
  - 12) Saruta M, Yu QT<sup>1)</sup>, Avanesyan A<sup>1)</sup>, Fleshner PR<sup>1)</sup>, Targan SR<sup>1)</sup>, Papadakis KA<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Cedars-Sinai Med Cent and UCLA Sch Med). Phenotype and effector function of CC chemokine receptor 9-expressing lymphocytes in small intestinal Crohn's disease. *J Immunol* 2007; 178(5) : 3293-300.
  - 13) Yu QT<sup>1)</sup>, Saruta M, Avanesyan A<sup>1)</sup>, Fleshner PR<sup>1)</sup>, Banham AH (Univ Oxford), Papadakis KA<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Cedars-Sinai Med Cent, UCLA Sch Med). Expression and functional characterization of FOXP3+ CD4+ regulatory T cells in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13(2) : 191-9.
  - 14) Ito S, Yukawa T, Uetake S, Yamauchi M (Kinugasa General Hosp). Serum intercellular adhesion molecule-1 in patients with nonalcoholic steatohepatitis: Comparison with alcoholic hepatitis. *Alcohol Clin Exp Res* 2007; 31(S1) : 83S-7S.
  - 15) Komita H, Homma S, Saotome H (AHP Services Japan), Zeniya M, Ohno T, Toda G. Interferon-gamma produced by interleukin-12-activated tumor infiltrating CD8+T cells directly induces apoptosis of mouse hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2006; 45(5) : 662-72.
  - 16) Mitsunaga M, Tsubota A, Nariai K, Namiki Y, Sumi M, Yoshikawa T, Fujise K. Early apoptosis and cell death induced by ATX-S10Na (II)-mediated photodynamic therapy are Bax- and p53-dependent in human colon cancer cells. *World J Gastroenterol* 2007; 13(5) : 692-8.
  - 17) Koyama T, Tsubota A, Nariai K, Yoshikawa T, Mitsunaga M, Sumi M, Nimura H, Yanaga K, Yumoto Y, Mabashi Y, Takahashi H. Detection of sentinel nodes by a novel red-fluorescent dye, ATX-S10Na (II), in an orthotopic xenograft rat model of human gastric carcinoma. *Laser Surg Med* 2007; 39(1) : 76-82.
  - 18) Lu T, Hano H, Meng C, Nagatsuma K, Chiba S, Ikegami M. Frequent loss of heterozygosity in two distinct regions, 8p23. 1 and 8p22, in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2007; 13(7) : 1090-7.
  - 19) Hano H, Takagi I, Nagatsuma K, Lu T, Meng C, Chiba S. An autopsy case showing massive fibrinoid necrosis of the portal tracts of the liver with cholangiographic findings similar to those of primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol* 2007; 13(4) : 639-42.
  - 20) Tomimatsu M<sup>1)</sup>, Aizawa Y, Chuganji Y<sup>2)</sup>, Ishizuka H<sup>3)</sup>, Fujita Y<sup>4)</sup> (<sup>4</sup>St. Luke's Int Hosp), Aizawa R, Abe H, Matsuda T<sup>2)</sup>, Itou Y<sup>2)</sup>, Nakanishi H<sup>2)</sup> (<sup>2</sup>Tokyo Metro Bokutoh Hosp), Ushiyama H<sup>3)</sup>, Higuchi T<sup>3)</sup> (<sup>3</sup>Toubu Chiiki Hosp), Fujioto T<sup>1)</sup>, Endou H<sup>1)</sup>, Iga D<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Tokyo Women's Med Univ), Ohata K<sup>5)</sup>, Kuroda H<sup>5)</sup> (<sup>5</sup>Koto Hosp). Treatment effects and predictors of a 24-week course of interferon alpha-2b plus ribavirin combination therapy for patients with chronic hepatitis C. *J Gastroen Hepatol* 2006; 21(7) : 1177-83.
  - 21) Goda R<sup>1)</sup>, Nagai D<sup>1)</sup>, Akiyama Y<sup>1)</sup>, Nishikawa K<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Nippon Kayaku), Ikemoto I, Aizawa Y, Nagata K<sup>2)</sup>, Yamazoe Y<sup>2)</sup> (<sup>2</sup>Tohoku Univ). Detection of a new N-oxidized metabolite of flutamide, N-[4-nitro-3-(trifluoromethyl)phenyl]hydroxylamine, in human liver microsomes and urine of prostate cancer patients. *Drug Metab Dispos* 2006; 34(5) : 828-35.
  - 22) Ogata H<sup>1)</sup>, Matsui T (Fukuoka Univ Chikushi Hosp), Nakamura M, Iida M (Kyushu Univ), Takazoe M (Social Healthcare Insurance Med Cent), Suzuki Y (Chiba Univ Hosp), Hibi T<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Keio Univ Sch Med). A randomised dose finding study of oral tacrolimus (FK506) therapy in refractory ulcerative colitis. *Gut* 2006; 55(9) : 1255-62.
  - 23) Mizuno Y, Furusho T (Jr College of Tokyo Univ of Agriculture), Yoshida A<sup>1)</sup>, Nakamura H<sup>1)</sup>, Matsuura T, Eto Y (<sup>1</sup>Yokohama General Hosp). Serum vitamin A concentrations in asthmatic children in Japan. *Pediatr Int* 2006; 48(3) : 261-4.
  - 24) 中村哲也<sup>1)</sup>, 荒川哲男 (大阪市大), 後藤秀実 (名大), 櫻井幸弘 (NTT 東日本関東病院), 田尻久雄, 高橋信一 (杏林大), 飯田三雄 (九大), 千葉 勉 (京大), 日比紀文 (慶大), 寺野 彰<sup>1)</sup> (獨協医大). 小腸用カプセル内視鏡の日本人における多施設共同研究報告—原因不明消化管出血症例を中心に—. *Gastroenterol Endosc* 2007; 49(3) : 324-34.
  - 25) 藤瀬清隆, 春日葉子, 鈴木憲治, 内藤嘉彦, 小林正

之, 久保政勝. ヒト培養細胞由来 B 型肝炎ワクチンの有用性の検討. 環境感染 2006; 21(4): 258-62.

- 26) 中島尚登, 矢野耕也 (ツムラ), 高木一郎, 小宮佐和子, 武田邦彦, 上竹信一郎, 伊藤周二, 田尻久雄. MT 法を用いた新しい肝移植適応基準の作成の試み. 品質工学 2006; 14(4): 550-8.

## II. 総 説

- 1) Tajiri H. How shall we effectively train gastrointestinal fellows in the near future? Dig Endosc 2006; 18(Suppl. 1): S143-S9.
- 2) Braet F<sup>1)</sup>, Nagatsuma K, Saito M, Soon L<sup>1)</sup>, Wisse E<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Univ Sydney), Matsuura T. The hepatic sinusoidal endothelial lining and colorectal liver metastases. World J Gastroenterol 2007; 13(6): 821-5.
- 3) 須藤 訓, 田尻久雄. 消化管内視鏡治療 2006 通過障害に対する内視鏡治療 イレウス管挿入 経鼻. 胃と腸 2006; 41(4): 649-53.
- 4) 深田雅之, 田尻久雄. 炎症性腸疾患における toll-like receptor (TLR) の役割. 臨牀内科 2007; 22(3): 337-41.
- 5) 高原映崇, 田尻久雄. 各科領域における腫瘍マーカーの評価 胆道癌・膵臓癌. 医と薬学 2006; 56(6): 835-40.
- 6) 西野博一. 身近にある胆・膵疾患 外来フォローアップ 慢性膵炎のフォローアップ 食事など日常指導を含めて, 慢性膵炎患者の外来診療のポイントについて. 診断と治療 2007; 95(3): 459-64.
- 7) 石川智久. C 型肝炎の標準治療とケアがわかる! C 型肝炎と生活習慣病の相互関係. 看技 2007; 53(1): 24-5.
- 8) 穂苧厚史, 銭谷幹男. C 型肝炎の標準治療とケアがわかる! ペグインターフェロン・リバビリン併用療法が効かない患者の治療法. 看技 2007; 53(1): 31-6.
- 9) 鳥巢勇一, 銭谷幹男. 診断法をめぐる最近の進歩 Overview 肝機能検査の総合的評価. 医のあゆみ 2006; 別冊 (消化器疾患 Ver. 3 消化器疾患 state of arts II. 肝・胆・膵): 252-6.
- 10) 相澤良夫. 感染症学総論 抗菌薬 副作用, 安全性 肝障害. 日臨 2007; 65(増刊 2 新感染症学 (上)): 601-4.

## III. 学会発表

- 1) 松岡美佳, 小田原俊一, 吉澤 海, 北原拓也, 安部宏, 會澤亮一, 宮川佳也, 相澤良夫, 田尻久雄. 潰瘍性大腸炎における末梢血単球表面マーカーの発現動態に関する検討. 第 92 回日本消化器病学会総会. 北九州, 4 月. [日消誌 2006; 103(臨増): A204]

- 2) 會澤亮一, 小田原俊一, 吉澤 海, 北原拓也, 安部宏, 宮川佳也, 松岡美佳, 相澤良夫, 田尻久雄. 慢性 C 型肝炎 (CH-C) 血小板減少例に対する脾動脈塞栓術 (PSE) の有用性に関する検討. 第 92 回日本消化器病学会総会. 北九州, 4 月. [日消誌 2006; 103(臨増): A275]

- 3) 吉澤 海, 安部 宏, 小田原俊一, 北原拓也, 會澤亮一, 宮川佳也, 松岡美佳, 相澤良夫, 田尻久雄. PegIFN- $\alpha$ 2b およびリバビリン併用療法の早期治療効果に及ぼす因子の検討. 第 92 回日本消化器病学会総会. 北九州, 4 月. [日消誌 2006; 103(臨増): A310]

- 4) 山根建樹, 中村 眞, 内山 幹, 石井隆幸, 小井戸薫雄, 藤瀬清隆, 田尻久雄. 難治性胃潰瘍症例の検討. 第 92 回日本消化器病学会総会. 北九州, 4 月. [日消誌 2006; 103(臨増): A320]

- 5) 田尻久雄. (特別企画 基調講演) 内視鏡機器開発における産学共同研究の現状と課題: 基調講演一日本の課題一. 第 71 回日本消化器内視鏡学会総会. 東京, 5 月. [Gastroenterol Endosc 2006; 48(Suppl 1): 556]

- 6) Mitsunaga M, Tsubota A, Nariai K, Sumi M, Yoshikawa T, Torii A, Tajiri H, Fujise K. Early apoptosis and cell death by ATX-S10na (II)-mediated photodynamic therapy are BAX- and P53-dependent in human colon cancer cells. 107th Annual Meeting of the American Gastroenterological Association. Los Angeles, May. [Gastroenterology 2006; 130(4 Suppl 2): A-533]

- 7) Fukata M, Chen A<sup>1)</sup>, Krishnareddy S<sup>1)</sup>, Maki J<sup>1)</sup>, Arditi M (Steven Spielberg Pediatric Res Cent), Abreu M<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Mount Sinai Sch Med). Toll-like receptor (TLR) 4 is involved in the epithelial to mesenchymal transition (EMT): Implications for colitis-associated cancer. 107th Annual Meeting of the American Gastroenterological Association. Los Angeles, May. [Gastroenterology 2006; 130(4 Suppl 2): A-141]

- 8) Saruta M, Yu QT<sup>1)</sup>, Banham AH (Univ Oxford), Papadakis KA<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Cedars-Sinai Med Cent and the UCLA Sch Med). Characterization of Foxp3+ Cd4+ Cd25+ regulatory T cells from mesenteric lymph nodes in human ulcerative colitis (UC). 107th Annual Meeting of the American Gastroenterological Association. Los Angeles, May. [Gastroenterology 2006; 130(4 Suppl 2): A-87]

- 9) 小井戸薫雄, 本間 定, 藤瀬清隆, 田尻久雄, 戸田剛太郎 (せんぼ東京高輪病院). (ワークショップ) 自己肝細胞癌細胞と樹状細胞の融合細胞ワクチン療法を施行した肝細胞癌患者の抗腫瘍免疫誘導. 第 42 回日本肝臓学会総会. 京都, 5 月. [肝臓 2006; 47(Suppl 1):

A56]

- 10) 及川恒一, 高橋宏樹, 石川智久, 穂苅厚史, 田尻久雄, 銭谷幹男, 東みゆき (東京医歯科大). 自己免疫性肝疾患における PD-1/PD-L1/PD-L2 の肝内発現動態の検討. 第 42 回日本肝臓学会総会. 京都, 5 月. [肝臓 2006; 47(Suppl 1): A112]
- 11) 齋藤勝也, 松浦知和, 永妻啓介, 田中 賢, 幡場良明, 佐々木博之, 前橋はるか, 政木隆博 (国立感染症研), Braet F (シドニー大), 田尻久雄. 3 次元還流共培養下での類洞内皮細胞の節板状小孔形成—マレイン酸イルソグラディンによるギャップジャンクション機能変化を介して—. 第 42 回日本肝臓学会総会. 京都, 5 月. [肝臓 2006; 47(Suppl 1): A144]
- 12) 安部 宏, 吉澤 海, 北原拓也, 會澤亮一, 宮川佳也, 松岡美佳, 相澤良夫, 田尻久雄. 慢性肝疾患患者における胃食道逆流症 (GERD) スクリーニングの意義. 第 42 回日本肝臓学会総会. 京都, 5 月. [肝臓 2006; 47(Suppl 1): A212]
- 13) 高松正視, 坪田昭人, 相澤摩周, 佐藤憲一, 飯沼敏朗, 天野克之, 國安祐史, 馬場 仁, 藤瀬清隆, 田尻久雄. 難治性 C 型慢性肝炎 (1b, 高ウイルス量) に対する IFN- $\beta$ 2 分割投与を導入した PEG-IFN $\alpha$ 2b・リバビリン併用療法の有用性の検討. 第 42 回日本肝臓学会総会. 京都, 5 月. [肝臓 2006; 47(Suppl 1): A227]
- 14) 相澤摩周, 佐藤憲一, 高松正視, 國安祐史, 馬場 仁, 鈴木憲治, 大谷 圭, 春日葉子, 内藤嘉彦, 坪田昭人, 新谷 稔, 藤瀬清隆, 田尻久雄. ラミブジン耐性 B 型肝炎ウイルスによる breakthrough hepatitis に対するアデフォビル併用投与と早期の抗ウイルス効果に関する検討. 第 42 回日本肝臓学会総会. 京都, 5 月. [肝臓 2006; 47(Suppl 1): A230]
- 15) 穂苅厚史, 銭谷幹男, 石川智久, 中野真範, 石黒晴哉, 松平 浩, 木下晃吉, 鳥巢勇一, 玉城成雄, 小池和彦, 高橋宏樹, 渡辺文時, 田尻久雄. 肝疾患における F スケール問診票 (FSSG) 使用の意義. 第 48 回日本消化器病学会大会. 札幌, 10 月. [日消誌 2006; 103(臨時増刊号): A757]
- 16) 宮川佳也, 吉澤 海, 北原拓也, 安部 宏, 會澤亮一, 松岡美佳, 相澤良夫, 田尻久雄. (一般演題ポスター優秀演題) 潰瘍性大腸炎患者における血中フラクタルカイン濃度測定の意義. 第 48 回日本消化器病学会大会. 札幌, 10 月. [日消誌 2006; 103(臨時増刊号): A855]
- 17) 内山 幹, 中村 眞, 小井戸薫雄, 山根建樹, 藤瀬清隆, 田尻久雄. 内視鏡的緩解導入困難な潰瘍性大腸炎症例に対する免疫抑制剤—顆粒球除去療法併用による Bridging therapy の有効性の検討. 第 48 回日本消化器病学会大会. 札幌, 10 月. [日消誌 2006; 103(臨時増刊号): A857]
- 18) 石川智久, 木下晃吉, 銭谷幹男, 渡辺文時, 中野真範, 鳥巢勇一, 玉城成雄, 穂苅厚史, 小池和彦, 高橋宏樹, 田尻久雄. 自己免疫性肝炎における臨床像と組織学的所見の相違. 第 10 回日本肝臓学会大会. 札幌, 10 月. [肝臓 2006; 47(Suppl 2): A426]
- 19) Aizawa Y, Matsuoka M, Miyakawa Y, Tajiri H. Expression of immune-related receptors on circulating monocytes in patients with ulcerative colitis (UC). 2006 CCFA National Research and Clinical Conference 5th Annual Advances in the IBD. Miami, Dec. [Final Program, Presentation Sumries & Abstracts (2006 CCFA National Research and Clinical Conference 5th Annual Advances in the Inflammatory Bowel Diseases) 2006: 264]
- 20) Itsubo M, Koike K, Nakano M, Ishiguro H, Tajiri H. The cases of HCC effectively diagnosed with diffusion-weighted MR imaging. 17th Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL). Kyoto, Mar. [Hepatol Int 2007; 1(1): 173]

#### IV. 著 書

- 1) Storkus WJ<sup>1)</sup>, Komita H, Wesa AK<sup>1)</sup> (Univ Pittsburgh Sch Med). Cytokine gene therapy of cancer: Lessons learned and future potential. In: Hermonat PL, ed. Cancer and Gene therapy. Kerala: Transworld Research Network, 2007. p. 29-40.
- 2) 田辺 聡 (北里大), 田尻久雄, 赤星和也 (麻生飯塚病院). 内視鏡的止血法ガイドライン. 日本消化器内視鏡学会監修, 日本消化器内視鏡学会卒業教育委員会責任編集. 消化器内視鏡ガイドライン. 第 3 版. 東京: 医学書院, 2006. p. 188-205.
- 3) 西野博一. 慢性膵炎の診断基準. 棟方昭博, 小池和彦, 田尻久雄編. 臨床に役立つ消化器疾患の診断基準・病型分類・重症度の用い方. 東京: 日本メディカルセンター, 2006. p. 334-42.
- 4) 西野博一. 肝・胆・膵疾患 膵 急性膵炎 内科的治療. 菅野健太郎, 上西紀夫, 井廻道夫編. 消化器疾患最新の治療 2007-2008. 東京: 南江堂, 2007. p. 379-82.
- 5) 穂苅厚史, 銭谷幹男. 抗平滑筋抗体, 抗 LKM-1 抗体. Medical Practice 編集委員会 (和田 攻, 大久保照行, 矢崎義雄, 大内尉義) 編. 臨床検査ガイド 2007~2008. 東京: 文光堂, 2007. p. 671-2.

#### V. その他

- 1) Yamane T, Uchiyama K, Hata D, Nakamura M, Ishii T, Koido S, Fujise K, Tajiri H. A Japanese case of familial mediterranean fever with onset in

the fifties. Internal Med 2006; 45(8) : 515-7.

- 2) Okamoto T, Yanaga K, Kakutani H, Tajiri H. The type of intervention on the sphincter of Oddi is also an important risk factor of cholangitis after metallic biliary stent placement. Gastrointest Endosc 2006; 64(5) : 844-5.
- 3) 小田 彩, 石川智久, 齋藤勝也, 鳥巢勇一, 石井宏則, 高橋宏樹, 穂苅厚史, 小池和彦, 鳥居 明, 銭谷幹男, 田尻久雄. メシル酸イマチニブによる治療経過が内視鏡的に観察された十二指腸 GIST の 1 例. Gastroenterol Endosc 2006; 48(5) : 1116-21.
- 4) 山根建樹, 内山 幹, 中村 眞, 石井隆幸, 畔田浩明, 畑 太悟, 小井戸薫雄, 加藤智弘, 藤瀬清隆, 田尻久雄. 圧排により胆管の著明な屈曲をきたした肝外門脈瘤の 1 例. 日消誌 2006; 103(9) : 1067-72.
- 5) 内山 幹, 中村 眞, 月永真太郎, 小井戸薫雄, 山根建樹, 藤瀬清隆, 良元和久, 石井隆幸, 大村光浩, 山口 裕, 田尻久雄. 肺癌治療切除 8 年後に腹膜播種および小腸転移により広汎な回腸狭窄を呈した 1 例. 日消誌 2007; 104(3) : 381-7.

## 神 経 内 科

教授: 井上 聖啓	脊髄
教授: 持尾聰一郎	自律神経
助教授: 岡 尚省	自律神経
助教授: 栗田 正	神経生理
講師: 松井 和隆	神経病理
講師: 佐藤 浩則	神経免疫
講師: 鈴木 正彦	神経核医学

### 研究概要

#### I. 臨床研究

##### 1. 運動失調に関する研究

脊髄小脳変性症 (SCD) において, 経口治療薬の taltirelin の有用性に関して検討した。以前から開発し解析を行ってきた小脳性運動失調を定量的に評価できる圧センサー内蔵の指 tapping 検査法を用いて評価した。

##### 2. 自律神経機能障害に関する研究

パーキンソン病 (PD) を始めとする Lewy 小体病 (LBD) では自律神経機能障害を合併する。心臓交感神経機能を反映する <sup>123</sup>I-MIBG 心筋シンチグラフィと血行力学的自律神経機能検査法である Valsalva 試験により LBD の心血管系自律神経機能障害の臨床的評価を行った。PD としばしば鑑別が困難な多系統萎縮症の鑑別に <sup>123</sup>I-MIBG 心筋シンチグラフィと血行力学的自律神経機能検査が有用か否かも検討を行った。

##### 3. 痴呆性疾患における視覚情報処理機能の神経生理学的研究

相貌刺激を用いた視覚性事象関連電位を用いて, レビー小体型痴呆 (DLB), アルツハイマー病 (AD) や幻視を伴う PD 患者の視覚情報処理機能と幻視との関係を検討した。

##### 4. 糖尿病性神経障害に関する研究

新たに開発した足部の感覚障害に関する診察法と末梢神経伝導検査を用いて糖尿病患者の神経障害の早期発見に関する指標を検討した。

##### 5. 神経免疫学に関する研究

多発性硬化症 (MS) は, 時間的空間的多発をみる中枢神経障害である。一方, シェーグレン症候群 (SS) の中枢神経障害も時間的空間的多発を認めることがあり, その異同は不明である。神経障害を呈する SS では乾燥症状を伴わない事が多く診断が困難である。MS と診断されている症例において, 眼および口腔内乾燥症状, 抗 Ro/SS-A, La/SS-B 抗体,