

炎症性腸疾患モデルマウスにおける
ビタミン D と胆汁酸の治療効果の検討

日本大学大学院医学研究科博士課程

病理系病態代謝学専攻

氏名 窪田 仁美

修了年 2021 年

指導教員 榎島 誠

炎症性腸疾患モデルマウスにおける
ビタミン D と胆汁酸の治療効果の検討

日本大学大学院医学研究科博士課程

病理系病態代謝学専攻

氏名 窪田 仁美

修了年 2021 年

指導教員 榎島 誠

目次

第1章 概要	4
第2章 緒言	5
2-1 Inflammatory bowel disease	
2-2 薬剤誘導性の大腸炎モデルマウスを利用した IBD 研究	
2-3 Vitamin D receptor	
2-4 二次胆汁酸 Lithocholic acid	
2-5 研究の目的	
第3章 実験方法	8
3-1 実験計画書	
3-2 試薬	
3-3 マウスの飼育環境および観察方法	
3-4 溶媒及び DSS 溶液の調製	
3-5 投与リガンドの調製	
3-6 DSS 誘導性大腸炎モデルマウス実験	
3-7 大腸炎の評価	
3-8 大腸の組織学的検査	
3-9 RNA 抽出・cDNA の合成、RT-PCR	
3-10 ELISA 法	
3-11 統計解析	
第4章 結果	11
4-1 実験 1: DSS 自由摂取、リガンド経口投与によるモデルマウスの 15 日間経過観察	
4-2 実験 2: DSS 自由摂取による大腸炎モデルに対するリガンド経口投与の効果	
第5章 考察	13
5-1 ビタミン D による DSS 腸炎抑制効果の確認	
5-2 LCA 及び前駆物質 CDCA による DSS 腸炎の抑制効果の検討	
5-3 近年の報告と矛盾する点について	
第6章 結語	16
第7章 謝辞	17
第8章 表	18
第9章 図	22
第10章 図説	42
第11章 引用文献	45
第12章 業績目録	49

略語

IBD inflammatory bowel disease

VDR vitamin D receptor

LCA lithocholic acid

CDCA chenodeoxycholic acid;

DSS dextran sodium sulfate

DAI disease activity index

CD Crohn's disease

TNF- α tumor necrosis factor- α

IFN- γ interferon- γ

IL interleukin

FXR farnesoid X receptor

PXR pregnane X receptor

UDCA ursodeoxycholic acid

DAI disease activity index

RT-PCR reverse transcription-polymerase chain reaction

H-E hematoxylin-eosin

NF- κ B nuclear factor-kappa B

第1章 概要

炎症性腸疾患(inflammatory bowel disease; IBD)は、欧米を中心とした先進国で多い疾患であったが、近年では生活習慣の変化によりアジア諸国においても急激な罹患率の上昇が見られている。IBDの治療には分子標的薬が効果を示しており、長期予後は改善傾向にある。しかし、内科的治療に抵抗性を示す難治例や高額な医療費といった問題が依然として存在しており、病態の制御方法のさらなる開発が必要である。核内受容体の一種であるビタミンD受容体(vitamin D receptor; VDR)は、活性型ビタミンD₃(1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃)の結合によって活性化することで標的遺伝子の転写発現に影響を与え、生体のカルシウム代謝、細胞の増殖・分化、免疫・炎症反応などを調節する。VDRは、小腸や大腸に高発現するが、腸粘膜の透過性、腸内細菌叢、免疫反応などを制御することで、IBDの病態を抑制することが動物実験などから明らかになっている。胆汁酸であるリトコール酸(lithocholic acid; LCA)もまた、VDRの生体内リガンドである。LCAは、一次胆汁酸であるケノデオキシコール酸(chenodeoxycholic acid; CDCA)が腸内で嫌気性細菌に7-脱ヒドロキシル化されることで生じる二次胆汁酸の一種である。デキストラン硫酸ナトリウム(dextran sodium sulfate; DSS)を用いた大腸炎マウスモデルにおいて、活性型ビタミンD₃及びその誘導体の経口投与やLCAの腹腔内投与がDSS誘導性大腸炎を抑制すると報告されている。しかし、胆汁酸経口投与によるVDRの活性化の大腸炎に対する効果についての報告はない。本研究では、DSS誘導性大腸炎モデルマウスにおいて、LCA或いはその前駆体であるCDCAの経口投与を行い、大腸炎に対する抑制効果を示すかどうかを検討した。

7週齢のオスのC57BL/6マウスに3%DSS溶液を6日間自由飲水させたあと濾過滅菌水に交換し、その9日後にサンプル回収を行った。DSS投与の二日前からサンプル回収日前日まで、活性型ビタミンD₃、LCA或いはCDCAを連日マウスに経口投与した。3%DSS投与はマウスの体重を減少させたが、被験化合物投与による有意な変化は認められなかった。一方、体重、便の性状変化、血便の有無から算出されるdisease activity index(DAI)スコアはDSS投与によって上昇し、DSS投与5日目、6日目においていずれの化合物投与でもDAIスコアを有意に減少させ、炎症増悪を遅延させた。胆汁酸による病態抑制効果をより詳細に解析するため、3%DSS溶液投与6日目に着目した。DSS誘導性大腸炎モデルマウスに対して、DSS投与二日前よりサンプル回収日前日まで、LCA、CDCAを連日経口投与した。DAIスコアはDSS投与によって増加し、胆汁酸投与によって有意に減少した。組織学的検査の結果、DSS投与は炎症スコアを上昇させ、LCA、CDCAの投与は炎症スコアの増加に対して抑制傾向を示した。遺伝学的検査の結果、DSS投与は炎症マーカー遺伝子(*Il6*など)の発現を増加させ、LCA、CDCAは一部の遺伝子の発現増加を有意に抑制した。

本研究より、LCAおよびCDCAの経口投与がDSS誘導性大腸炎に対し、抑制効果を及ぼすことを明らかにした。

第2章 緒言

2-1 Inflammatory bowel disease

炎症性腸疾患(inflammatory bowel disease; IBD)とは、腸粘膜に炎症を生じる慢性炎症性腸疾患のことである。その中でも直腸を中心に連続性・びまん性に粘膜の炎症をきたしびらんを形成する潰瘍性大腸炎(ulcerative colitis; UC)と、消化管全体に非連続性・全層性肉芽種性炎症瘻孔を呈する Crohn's 病 (Crohn's disease; CD) の二つが一般的な IBD に分類される。いずれも再発と寛解を繰り返す慢性疾患であり、臨床症状としては下痢や血便、体重減少といった症状をきたすことが知られている¹⁾。疫学的に欧米を中心とした先進国で多い疾患であったが、近年では生活習慣の欧米化に伴いアジア諸国においても急激な罹患率の上昇が見られている^{2,3)}。

我が国においても、UC が 1975 年、CD が 1976 年にそれぞれ難病特定疾患に指定されて以降、有病率は年々増加の一途をたどっており、患者数は平成 26 年の時点で、UC で 17 万人、CD で 4 万人を越えている⁴⁾。いずれも比較的若年層に好発するが、UC が 20~60 代と幅広い年齢層に見られるのに対し、CD は 30~40 代の女性患者が大半を占めるとされている⁵⁾。IBD は遺伝や食餌、感染といった環境因子などが関与して、腸内細菌叢に変化が生じ、腸管免疫の過剰応答が誘引されることで腸管の炎症をきたす疾患であると考えられているが、詳細な疾患発生の機序は未だ不明である^{6,7)}。

近年、免疫系の病態機能分子の同定とそれを標的とした治療法の開発などが進んでおり、現在 IBD の治療には抗 tumor necrosis factor (TNF)- α 抗体製剤などの生物学的製剤、ステロイド、血球成分除去両方、免疫調節薬 (AZA、6-MP) が用いられている(表 1)⁸⁾。特に抗 TNF- α 製剤をはじめとした分子標的薬による治療は効果的であり、IBD の長期予後は改善傾向にある^{8,9)}。その一方で内科的治療に抵抗性を示す難治例や、結腸異形成からの癌化、皮膚疾患や関節炎などの腸管外疾患など多くの問題が依然として存在している。また罹患率の上昇や高額な生物学的製剤の普及に伴い IBD の治療費は増加の傾向にあり、さらなる病態の制御方法の開発が求められている^{10,11)}。

2-2 薬剤誘導性の大腸炎モデルマウスを利用した IBD 研究

IBD モデルマウスは①上皮バリアを障害したモデル、②自然免疫系の異常によるモデル、③過剰な T 細胞応答によるモデル、④制御性 T 細胞の不均衡によるモデル、⑤自然発症モデルの 5 つに大きく分類される¹²⁾。その中でも、デキストラン硫酸ナトリウム (dextran sodium sulfate; DSS) を自由飲水によって投与することで UC に類似した病態を呈する DSS 大腸炎モデルは、迅速性、単純性、再現性に優れ、操作も簡便であるため様々な研究で用いられている¹³⁾。DSS とは水溶性の硫酸化多糖で、腸粘膜上皮細胞の障害を誘導する働きを持つ。それによって食餌抗原や腸内細菌が腸粘膜内に侵入し、免疫応答が誘導されることで、下痢、血便、体重減少といった UC 様の症状を呈することができるとされている^{13,14)}。多くの場合、C57BL/6 や BALB/c 雄マウスに 1~5% DSS 溶液を 5-10 日投与

することで急性大腸炎を誘発する手法が用いられている¹⁵⁾。その結果見られる肉眼的所見としては盲腸から大腸にかけての出血と、大腸長の短縮が挙げられる。また組織学的には、腸粘膜の杯細胞の変化、上皮のびらん、粘膜内への炎症細胞の浸潤、陰窩の減少、ムチンの減少といった UC に類似した所見が遠位結腸優位に見られる^{14,15)}。引き起こされる炎症カスケードには TNF- α や interferon (IFN)- γ 、interleukin(IL)-1 β 、IL-10、IL-22 などの増加が報告されている¹⁵⁾。ヒトの UC に類似した病態を示す DSS 大腸炎モデルは薬効評価や免疫応答のシグナル解析に適しており、IBD の病態を組織学的、免疫学的に解明するにあたり非常に有用である。当研究室における先行研究でも、3%DSS 溶液を自由飲水させたマウスで、上記と類似した大腸炎の所見を得ている¹⁶⁾。

2-3 Vitamin D receptor

ビタミン D 受容体(vitamin D receptor; VDR) とは核内受容体の一種である。リガンドである活性型ビタミン D₃(1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃; カルシトリオールとも呼ばれる) が結合することで標的遺伝子の転写発現に影響を与え、生体のカルウム代謝、細胞の増殖・分化、免疫・炎症反応などを調節する¹⁷⁾。VDR の主たる生理作用は、小腸、骨、腎臓におけるカルシウム代謝調節だが、その他の組織にも VDR は発現しており、カルシウム代謝以外にも様々な機能を有することが近年明らかとなった¹⁷⁾。VDR は小腸だけでなく大腸にも高発現しており、腸粘膜の透過性、腸内細菌叢、免疫・炎症反応などの調節も行っている¹⁸⁾。CD 患者において、血中ビタミン D の欠乏状態がリスク因子であり、IBD 全般においてもビタミン D 欠乏状態は IBD 症状を増悪させる¹⁹⁾。また IBD 患者の腸管上皮における VDR の低発現も報告されている¹⁹⁾。DSS 大腸炎モデル動物に対しては VDR の欠損が大腸炎を増悪させ^{19,20)}、ビタミン D 投与による VDR の活性化が IBD の病態を抑制することが報告されている^{21,22)}。

2-4 二次胆汁酸 lithocholic acid

胆汁酸は、肝臓においてコレステロールより生合成されて、胆汁の成分として分泌後、胆嚢に蓄積される。脂質を摂取した際に、胆汁から総胆管を介して小腸に放出されることで脂質を乳化し、その消化・吸収の補助を行う。肝臓においてコレステロールを原料に、classical 経路を介して一次胆汁酸であるコール酸が、alternative 経路を介してケノデオキシコール酸(chenodeoxycholic acid; CDCA)が合成され、グリシンやタウリンの抱合体として胆汁中に分泌される²³⁾。リトコール酸(lithocholic acid; LCA)とは、一次胆汁酸である CDCA の抱合体が腸内嫌気性細菌によって、脱抱合及び7位の脱ヒドロキシル化をされることで生じる二次胆汁酸の一種である。上部消化管に放出された一次胆汁酸は、食物の吸収、腸内細菌による修飾を経て、回腸末端から再吸収され、肝臓に戻って再利用される。これを腸肝循環と呼ぶ。総胆汁酸の95%が再吸収されるのに対し、LCAのほとんどは腸肝循環されず、便中に排泄される²⁴⁾。

胆汁酸は脂質の消化・吸収に寄与するだけでなく、核内受容体や G タンパク質結合型受容体を活性化するシグナル分子としても機能する²⁵⁾。Farnesoid X receptor (FXR)は肝臓、下部消化管にて一次胆汁酸や二次胆汁酸に応答し、新規の胆汁酸生合成を抑制する²⁶⁾。7 回膜貫通型の G タンパク質共役受容体である G-protein coupled bile acid receptor 1 (GPBAR1)は、LCA やデオキシコール酸などの二次胆汁酸に応答しエネルギー代謝を調節する^{27,28)}。また pregnane X receptor (PXR)は、LCA やデオキシコール酸などの二次胆汁酸と結合することで、肝臓における生体異物代謝を誘導する²⁹⁾。VDR も LCA によって活性化する^{30,31)}。食事や代謝異常により胆汁酸過剰となった場合、二次胆汁酸は VDR 及び PXR によって生体異物代謝酵素や排泄トランスポーターを転写誘導し、過剰な胆汁酸の排泄促進に働くと考えられている³⁰⁾。VDR のリガンドとしてはたらく胆汁酸は LCA と LCA 構造を維持した類縁化合物、及び人工的な誘導体のみである^{31,32)}。しかし LCA の VDR 活性化能は活性型ビタミン D₃ の約 1/1,000 であり、腸内細菌が産生する LCA は下部消化管に多く存在することから、VDR を介した LCA の生理機能についてはいまだ不明な点が多い³³⁾。

先行研究においては、活性型ビタミン D₃ の経口投与は上部小腸の VDR を主に活性化したが、LCA の経口投与では下部小腸の VDR が選択的に活性化された³⁴⁾。腸肝循環における再吸収の低さを踏まえ、LCA の生体内での VDR 活性化部位は下部小腸以降であることが示唆された。

最近、LCA 或いは ursodeoxycholic acid (UDCA)の腹腔内投与で、DSS 誘導性大腸炎を抑制することも報告されているが、分子メカニズムは解析されていない^{35,36)}。胆汁酸経口投与による VDR の活性化が大腸炎を抑制するかどうかについての報告はない。

2-5 研究の目的

本研究では、①VDR リガンドである LCA とその前駆物質である CDCA が、活性型ビタミン D₃ と同様の免疫・炎症調節作用を持つかどうか、②胆汁酸の経口投与によっても大腸炎の炎症抑制効果が得られるかどうかを明らかにすることを目的として、DSS 誘導性の急性大腸炎モデルを用いて、活性型ビタミン D₃、LCA、CDCA の経口投与を行い、病態に対する影響を比較・解析した。

第3章 実験方法

3-1 動物実験の手続き

日本大学動物実験運営内規に則る手続きによって実験計画書が承認された後 (AP19MED066-1、AP20MED026-1)、日本大学動物実験マニュアルに従って動物実験を行った。

3-2 試薬

DSS(分子量: 36,000~50,000)は MP Biomedicals(Irvine、USA)、4%パラホルムアルデヒド (PFA)、活性型ビタミン D₃、コーン油は和光純薬工業株式会社(大阪、日本)、Power SYBR® Green は Thermo Fisher Scientific (Massachusetts、USA)、エタノール、2-プロパノールは関東化学株式会社 (東京、日本)、Agarose および Ethyidium Bromide Solution は Invitrogen (Massachusetts、USA)、Loading Dye、1kb DNA Ladder、ImProm- II™ Reverse Transcriptase は Promega (Madison、USA)、Oligo(dT)₁₅ Primer、Random Primer、dNTP mix および NucleoSpin® RNA Plus はタカラバイオ株式会社 (滋賀、日本)、LCA および CDCA は東京化成工業株式会社 (東京、日本) より購入した。マウス飼育用飼料 CE-2 は日本クレア (東京、日本) より購入した。

3-3 マウスの飼育環境および観察方法

7 週齢のオスの C57BL/6 マウスを日本クレア株式会社より購入した。マウスの飼育室は 12 時間毎に明暗を切り替え、湿度は 23±1°C、湿度は 45~65%の設定とした。飼育ゲージには滅菌済みの木屑を詰め、飼育用の滅菌水および餌は自由摂取とした。またマウスを購入後、4 日間を順化期間とした。

順化終了後、DSS 投与 2 日前(day-2)より連日体重、摂水量、摂餌量を測定し、糞の性状を Day0 より観察した。糞は体重測定時にマウスの肛門を紙で刺激し、その都度採取した。体重の変動は day0 の体重で除することにより算出した。摂水量、摂餌量の変動は day-1 から day0 にかけての 24 時間における摂取量でそれぞれ除することにより算出した。

3-4 溶媒及び DSS 溶液の調製

滅菌水道水は、水道水を蒸気圧滅菌後、濾過滅菌した。DSS は滅菌水道水に溶解後、濾過滅菌を行い、3%DSS 溶液を作成した。

3-5 投与リガンドの調製

活性型ビタミン D₃ はエタノールに溶解した 0.1 mM stock solution を調製し、500 pmol/ml となるよう調整した。LCA、CDCA はコーン油とエタノールを混合した溶液 (コ

ーン油 95%、エタノール 5%) に混和し、30 mg/ml となるよう調製した。

3-6 DSS 誘導性大腸炎モデルマウス実験

実験 1

すべてのマウスは濾過滅菌水と CE-2 を自由摂取させ、4 日間馴化させた (図 1)。順化開始から二日後、マウスを各ケージに振分け、表 2 に示す各条件にて連日リガンド投与を行った (表 2)。飲料水交換の際に濾過滅菌水或いは 3%DSS 溶液に交換し、投与を開始した (Day0, 図 1)。3%DSS 溶液の投与から 6 日後 (Day6)、すべての飲料水を濾過滅菌水に交換した。DSS 投与開始から 15 日後に解剖し、大腸、肝臓、脾臓及び血漿を回収した。摘出した大腸は長さを測定し、cold PBS にて腸内を洗浄後、重量を測定した。Onuki ら³⁷⁾の方法に準拠し、摘出した大腸の肛門から 1 cm までの部位を遺伝子解析用、その上部 1 cm の部位を組織学的検査用として採取した。遺伝子解析用の大腸と肝臓は -80°C 保存した。組織学的検査用の大腸と肝臓は 4%PFA で固定を行い、4°C 保存した。その他のサンプルは -80°C 保存とした。各臓器の重量はサンプル回収日のマウスの体重で除することにより重量比を算出し、各群間で比較した。

実験 2

実験 1 で胆汁酸投与による DSS 誘導性大腸炎の抑制効果が顕著に見られた Day6 をサンプル回収日として、実験 2 を行なった。実験前の条件は実験 1 と同様とし、各投与条件は表 3 の通りとした。順化後、飲料水交換の際に、濾過滅菌水或いは 3%DSS 溶液に交換して投与を開始した (Day0, 図 1)。3%DSS 溶液の投与から 6 日後 (Day6) に解剖し、大腸、肝臓、脾臓及び血漿を回収した。

3-7 大腸炎の評価

Kim らの方法に準拠し、マウスの (1) 体重 (1-5% の減少で 1、6-10% で 2、11-20% で 3、>20% で 4)、(2) 便の正常 (軟便で 2、水様便で 4)、(3) 血便の有無 (便潜血陽性で 1、便潜血陽性および血の付着で 2、肉眼的血便で 4) を評価の対象とし、disease activity index (DAI) スコアの判定を行った (表 4)³⁸⁾。

3-8 大腸の組織学的検査

4%PFA にて固定した大腸組織を児玉真博士 (東京医科歯科大学、東京山手メディカルセンター病理診断科) に依頼し、パラフィン包埋し、hematoxylin-eosin (H-E) 染色標本および alcian blue 染色を行った。炎症変化の評価は Zhao らの方法に準拠し行った³⁹⁾。① Severity of inflammation では炎症性細胞浸潤、粘膜下組織の水腫、② Extent of injury では腸陰窩および粘膜上皮の変化全般、③ Crypt damage では腸陰窩の消失を対象として観察した。さらに上記のスコア対象の変化の範囲について④ Percentage of tissue involved (1:0-

25%、2:26-50%、3:51-75%、4:76-100%)を設け、①～③のスコアに④の値を乗算し、その値で比較を行った(表5)。

3-9 RNA 抽出・cDNA の合成、RT-PCR

凍結した大腸組織から、NucleoSpin® RNA Plus を用いて total RNA を抽出した。抽出方法は取扱説明書に従った。得られた RNA は NanoDrop2000 (Thermo Fisher Scientific)、アガロースゲル電気泳動にて濃度・品質を確認した。逆転写反応による cDNA 合成は、50 μ M Oligo(dT)₁₅ Primer、50 μ M Random Prime および Improm-II TM Reverse Transcriptase を用い、GeneAmp® PCR System 9700 (Thermo Fisher Scientific) にて、取扱説明書に記載の反応プロトコル (primer と RNA による denaturing 5min の後、酵素混合液による annealing 25°C/5min、extension 42°C/60min、incubation 70°C/15min の 2 段階反応) に従った。

前述の方法で得られた cDNA 溶液と Power SYBR® Green (Thermo Fisher Scientific)、各種遺伝子発現解析用プライマー (表 6) を用いて、Step One Plus™ リアルタイム PCR システム (Thermo Fisher Scientific) による reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) を行った。反応条件は、取扱説明書の反応プロトコル (preheat 95°C/10min、denature 95°C/15sec、annealing および extension 60°C/15min 40cycle) に準拠した。サンプル毎の cDNA 量及びその他条件のばらつきは、本研究にて内部標準遺伝子に定めた *Actb* mRNA 由来 cDNA の増幅量で除することで補正した。

3-10 ELISA 法

血漿 IL-6n の濃度は Mouse IL-6 Quantikine ELISA Kit (R&D System) を用いて、enzyme-linked immune sorbent assay (ELISA 法) にて測定した。実験プロトコルはキットに付属された取り扱い説明書に準拠した。

3-11 統計解析

全てのデータは平均値±標準誤差でしめした。統計学的解析ソフトウェアには Prism (Graph Pad) を用い、一元分散分析および Tukey 法による多重比較検定を行った。P<0.05 を統計学的に有意差ありと判定した。

第4章 結果

4-1 実験1: DSS 自由摂取、リガンド経口投与によるモデルマウスの15日間の経過観察

VDRのリガンドであるLCAが活性型ビタミンD₃と同様にDSS誘導性大腸炎に対して病態抑制効果を有するかどうかを検討した。LCAの前駆物質であるCDCAの経口投与は、糞便中のLCA濃度を増加させるため⁴⁴⁾、CDCAの経口投与の影響も検討した。

7週齢の雄C57BL/6マウスに対し、連日LCA、CDCA、活性型ビタミンD₃或いは溶媒コントロールを経口投与し、3%DSS或いは滅菌水を自由摂取させ、体重、摂餌量、摂水量、糞の性状の変化を比較した(図2-4)。DSS投与から6日後(day6)に滅菌水に交換し、更に9日後(day15)に全てのマウスを安楽死させ、サンプルを回収した。3%DSS投与は、4日後(day4)、5日後(day5)でマウスの体重減少が認められた(図2A)。体重はday8に最小値を示したあと増加傾向となり、day15までには体重の改善が認められた。リガンド投与による体重変化は認めなかった(図2B-E)。摂水量は経時的変化は認めなかった(図3A)。また摂餌量はday-2からday15にかけ減少していく傾向はあったが、各群の間で明らかな変化はなかった(図3B)。糞の性状の指標であるDAIスコアは、Ctrl+DSS群において、day4から軟便による増加が認められ、day6には血便のため更に増加し、day9にピークとなった(図4A)。一方LCA、CDCA、活性型ビタミンD₃投与群では、DAIの増加の遅延が認められた。リガンド投与によるDAIスコアの遅延はday5及びday6に最も顕著となり、有意なスコアの差が見られた(図4B-D)。Day15に回収した大腸の長さ、大腸、肝臓及び脾臓の重量に有意な差は認められなかった(図5A-D)。これらの結果から、LCA、CDCAの経口投与も活性型ビタミンD₃と同様に大腸炎の症状を軽減することが示唆された。

4-2 実験2: DSS 自由摂取による大腸炎モデルに対するリガンド経口投与の効果

実験1では、day15でDSS単独投与群の体重、DAIスコアは改善傾向となり、臓器重量も各群のあいだに有意な差は認められなかった。そのため、リガンド投与によってDAIスコアの増悪遅延が最も顕著となったday6をサンプル回収日とし、LCAおよびCDCAの病態抑制効果を検討した。7週齢の雄C57BL/6マウスに対し、連日LCA、CDCA、或いは溶媒コントロールを経口投与し、3%DSS或いは滅菌水を自由摂取させ、体重、摂餌量、摂水量、糞の性状の変化を比較した(図1)。DSS投与から6日後(day6)に全てのマウスを安楽死させ、サンプルを回収した。

体重は実験1の結果と同様に、3%DSS投与によってday4、day5で減少が見られたが、リガンド投与による有意な差は見られなかった(図6A-D)。また、摂餌量、摂水量にも各群の間に差は見られなかった(図7A、B)。DAIスコアも実験1と同様にday4にCtrl+DSS群において便の性状変化による増加が認められる一方、LCA、CDCA投与群で

は増悪が遅延する傾向にあり、day6 で有意な差が認められた(図 8A、B)。

Day6 で回収した大腸の長さは、3%DSS 投与によって有意に短縮した (図 9A)。しかし LCA、CDCA 投与による短縮の改善は認めなかった。大腸、肝臓、脾臓の重量に有意な差は認められなかった (図 9B-D)。

DSS 腸炎による大腸の炎症状態を、組織学的検査にて評価した。H-E 染色による組織学的評価では、0%DSS 投与群では明らかな炎症性変化は見られなかった(図 10A)。3%DSS 投与群では Ctrl+DSS 群で杯細胞の消失が観察されたが、LCA、CDCA 投与群では杯細胞の変化は明らかではなかった(図 10A-F)。さらに Ctrl+DSS 群では腸粘膜内への炎症性細胞の浸潤もわずかに認められた (図 10B)。alcian blue 染色では、DSS 投与群においてムチンの減少が確認された (図 10G-L)。しかしムチンの減少に対するリガンド投与の影響は見られなかった。Severity of inflammation スコア、Extent of injury スコアは Ctrl+DSS 群で上昇が認められた一方、LCA、CDCA 投与群ではスコアの上昇が見られなかった(図 10M、N)。また、Crypt damage スコアはいずれの群でも上昇が見られなかった (図 10 O)。

DSS 腸炎の炎症状態および VDR の活性化について、遺伝子発現による評価を行った。Day6 では、Ctrl 群で DSS 投与による *Il6*、*Il17a*、*Ido1* の有意な発現の上昇が見られたが、LCA 群では DSS 投与によるそれら発現上昇は見られず、CDCA 群では *Il6* と *Ido1* の有意な発現上昇が見られなかった(図 11A、B、E)。また *Il22*、*Ifng*、*Tnf*、*Vdr*、*Cyp24A1*、*Foxp3* の mRNA 発現においては、3%DSS 投与および胆汁酸による有意な発現の変化が見られなかった(図 11C、D、F-I)。

炎症マーカーとして血漿 IL-6 のタンパク質量を評価した。3%DSS 投与により IL-6 は有意な増加を示した。LCA 群において、この変化が抑制される傾向であった (図 12)。

第5章 考察

5-1 ビタミン D による DSS 腸炎抑制効果の確認

ビタミン D による大腸炎の炎症抑制メカニズムとしては、ZO-1 や Occludin などのタイトジャンクションタンパク質の発現上昇による上皮バリアの機能の上昇や⁴⁰⁾、微生物叢を介した ROR γ t/ FoxP3 +調節性 T 細胞の調整が報告されている⁴¹⁾。腸炎モデルにおいては VDR が炎症性サイトカインである TNF α によって活性化された nuclear factor-kappa B (NF- κ B) を抑制し、IKK β を調整することで PUMA の働きを阻害することが知られている^{42,43)}。実験 1 において、活性型ビタミン D₃ の経口投与は、DSS 溶液摂取による DAI スコアの経時的増加を遅延させた (図 4A-C)。この結果は、これまでの報告と矛盾しない結果であった。

5-2 LCA 及び前駆物質 CDCA による DSS 腸炎の抑制効果の検討

胆汁酸経口投与による先行研究において、LCA 投与で肝臓及び血漿の総胆汁酸量の変化がみられず、CDCA 投与で総胆汁酸量の著明な増加がみられた⁵¹⁾。また、CDCA 経口投与によって、CDCA の腸内細菌代謝産物である LCA の糞便中濃度が増加する⁴⁴⁾。主要な胆汁酸の中で VDR 活性化作用のあるものは LCA のみであり³¹⁾、内在性胆汁酸変化が VDR の活性に影響を与えたことは考えにくい。しかし、他の胆汁酸受容体である FXR の活性化による胆汁酸合成フィードバックメカニズムの影響の可能性は否定できない。本研究結果の VDR 依存性について、VDR 欠損マウスを利用した解析を進めている。

実験 1、2 において、LCA あるいは CDCA の経口投与は活性型ビタミン D₃ の経口投与と同様に DSS 依存性の DAI スコアの増加を遅延させた (図 4A-C、図 8A、B)。この結果は、LCA、CDCA の経口投与が DSS 誘導性大腸炎を抑制することを示唆している。

組織学的検査では、Ctrl+DSS 群において杯細胞の減少が確認されたが、LCA、CDCA 投与群では杯細胞の変化は明らかではなかった (図 10B、D、E)。DSS 大腸炎では DSS が上皮粘膜層に浸透することによってタイトジャンクションタンパク質の発現が低下し、上皮バリアが傷害され、結果ムチンと杯細胞の減少が生じる¹⁴⁾。本実験では胆汁酸投与が DSS 大腸炎における上皮傷害を抑制することが示唆された。

大腸組織における炎症の指標である *Ilf6* mRNA も DSS 投与で有意に増加したが、胆汁酸投与で抑制された (図 11A)。これらの結果は胆汁酸 LCA 或いは CDCA の経口投与が DSS 誘導性大腸炎を軽減させることを示したものである。

5-3 近年の報告と矛盾する点について

①DSS 腸炎に対する胆汁酸の効果が部分的であった点について

3%DSS 投与群において体重の低下を認めたものの、胆汁酸投与による有意な改善は得られなかった (図 2A-E)。また実験 2 では DSS 投与によって大腸の有意な短縮が認められた

が、胆汁酸投与による改善は得られなかった(図 9A)。DSS 誘導性大腸炎に対する胆汁酸の腹腔内投与による効果として、IL6、TNF α 、IFN γ といった炎症性サイトカインの発現抑制が報告されているが^{35,36}、実験2ではIL-6以外のサイトカインに胆汁酸投与の影響は見られなかった(図 11A-I)。また、血漿中のIL-6タンパク質レベルにおいても、胆汁酸投与による有意な変化は見られなかった(図 12)。こうした近年の報告と矛盾する結果を認めた原因として、投与経路の違いが考えられる。本実験では胆汁酸を経口投与したが、LCAは生体内での吸収効率が悪く、多くが消化管を通過したのち糞便に排出される²⁴。つまりLCAの効果は腸管内に限局しており、そのため腸管局所の*Il6*のmRNA発現は胆汁酸投与によって抑制されたにも関わらず、他の組織の影響も反映する血漿中のIL-6タンパク質レベルには影響が見られないという結果の乖離が生じたものと考えられた。または、大腸の*Il6*mRNAの変化が血漿IL-6の濃度変化に反映されるまで時間がかかる可能性がある。LCAの組織・細胞選択性及び炎症マーカーの経時変化の詳細については今後の課題である。

本研究ではday6にサンプル回収を行なっているが、Wardらなどの報告ではday7~10にサンプルを回収している^{15, 35, 36}。組織学的検査でも、Ctrl+DSS(+)群における炎症スコアの上昇のみ認められた(図 10B、M-O)。よって、本実験で採用したday6の段階は、炎症の増悪初期に相当し、サンプル間の変化が乏しかったと考えられる。胆汁酸経口投与やプロバイオティクスなどによる腸管内胆汁酸組成変化のIBDの慢性炎症モデルに対する影響の解析が今後の課題である。

②VDR活性化マーカーの発現上昇が見られなかった点について

先述の通りLCAはVDRのリガンドである。しかし実験2ではLCA、CDCAによるDSS誘導性大腸炎の遅延効果が得られたにもかかわらず、*Vdr*mRNAと*Cyp24A1*mRNAの有意な発現上昇が見られなかった(図 11H、I)。先行研究において、LCAの経口投与から14時間後に下部小腸において*Cyp24a1*mRNAの有意な発現上昇が認められる³⁴。実験2ではday5に胆汁酸の最終経口投与を行い、サンプル回収は最終投与から27時間以上経過したday6に行われた。この時間の間に*Vdr*mRNAと*Cyp24A1*mRNAの発現誘導のピークが過ぎた可能性が考えられる。またLCAはVDRのほか、FXR、PXRといった核内受容体に対してもリガンドとしてはたらく。これら受容体を介した炎症性腸疾患に対する病態抑制効果についても様々な報告がある⁴⁵⁻⁴⁸。VDR以外の受容体を介した効果であれば、*Vdr*mRNA、*Cyp24a1*mRNAの誘導がかからなかった結果は矛盾しないのかもしれない。

またmultiple drug resistance 1(MDR1)の発現は、腸粘膜から内腔への生体異物および細菌毒素の流出を仲介することで、DSS腸炎に抑制的に働くことが知られている⁵²。VDRの活性化はMDR1の遺伝子発現を誘導するほか、LCAによって活性化されるPXRもMDR1の発現を誘導する^{53,54}。本実験でもVDRの活性化もしくはPXRの活性化によ

って MDR1 が発現誘導され、DSS 腸炎が抑制された可能性はある。詳細なメカニズムの解明には更なる検証が必要である。

③LCA と腸管免疫の関係について

本実験では DSS 大腸炎に対する LCA の病態抑制効果が示唆された。しかし LCA は発癌との関連が報告されており⁴⁹⁾、治療薬としての展望には課題が残る。一方で先にも述べた Ward らの報告では、LCA は DSS 大腸炎に対し病態抑制効果を示した³⁵⁾。Lajczak らは LCA の投与は DSS 大腸炎に対し抑制的に働き、盲腸内の LCA を有意に上昇させたと報告している³⁶⁾。LCA が腸管免疫に寄与していることはこれまでの研究でも明らかであり、LCA の作用機序を検証していくことは、今後の炎症性腸疾患病態制御の発展に重要であると考えられる。

第6章 結語

LCA 及び前駆物質 CDCA の経口投与は DSS 誘導性大腸炎に対して抑制的に働くことを明らかにした。腸管内の LCA などの胆汁酸が、腸管の VDR などの胆汁酸受容体を介して消化管内の環境調節に寄与することが示唆された。

第7章 謝辞

本研究を進めるにあたり、指導教官である日本大学医学部大学院医学研究科病理系病態代謝学 槇島誠教授には終始温かなご指導ご鞭撻を賜りました。また研究におけるご助言だけでなく、論文抄読、日々の勉学など様々な面でご指導いただき、研究者としての姿勢を学ばせていただきました。心より感謝申し上げます。

日本歯科大学生命歯学部外科学講座 櫻井健一教授には研究・臨床を通じて数々のご指導を賜りました。誠にありがとうございました。

日本大学医学部生化学教室の皆様には、並ならぬご協力を頂きました。機材の取り扱いから実験手技、研究データの解析など、様々な場面で多大なご指導をいただき、感謝の念に堪えません。また石澤通康先生には研究、論文作成を通して大変お世話になりました。石澤先生のご助力なくして論文完成は成し得なかったと思います。重ねてお礼申し上げます。

東京山手メディカルセンター病理診断科 児玉真先生には病理組織検体の解析にてご協力いただきました。ご多忙のなか依頼を快くお引き受けくださり誠にありがとうございました。

最後に、同じ生化学教室で大学院生として研究を行った安達慶太先生、鈴木佑奈先生、濱田高志先生からは多大なご助力と日々の刺激を頂きました。心よりお礼申し上げます。

第8章 表

表1 潰瘍性大腸炎の主な治療

潰瘍性大腸炎の主な内科的治療
5-ASA
ステロイド
免疫調整薬(AZA/6-MP、MTXなど)
生物学的製剤(抗TNF抗体、抗インテグリン抗体など)
栄養療法
抗菌薬
血球成分除去療法

Jeong D et al: :Autoimmun Rev 18:439-454, 2019

表2 実験1におけるマウスの実験条件

Ctrl+DSS(-)	濾過滅菌水を自由摂取し、コーン油を6mg/20g経口投与される群
Ctrl+DSS(+)	3%DSS溶液を自由摂取し、コーン油を200 μ l / 20g経口投与される群
LCA+DSS(-)	濾過滅菌水を自由摂取し、LCA混和液を6mg/ 200 μ l コーン油 / 20g経口投与される群
LCA+DSS(+)	3%DSS溶液を自由摂取し、LCA混和液を6mg / 200 μ l コーン油 / 20g経口投与される群
CDCA+DSS(-)	濾過滅菌水を自由摂取し、CDCA混和液を6mg / 200 μ l コーン油 / 20g経口投与される群
CDCA+DSS(+)	3%DSS溶液を自由摂取し、CDCA混和液を6mg / 200 μ l コーン油 / 20g経口投与される群
VD+DSS(-)	濾過滅菌水を自由摂取し、活性型ビタミンD3溶液を100pmol / 200 μ l コーン油 / 20g経口投与される群
VD+DSS(+)	3%DSS溶液を自由摂取し、活性型ビタミンD3溶液を100pmol / 200 μ l コーン油 / 20g経口投与される群

表3 実験2におけるマウスの実験条件

Ctrl+DSS(-)	濾過滅菌水を自由摂取し、コーン油を6mg/20g経口投与される群
Ctrl+DSS(+)	3%DSS溶液を自由摂取し、コーン油を200 μ l / 20g経口投与される群
LCA+DSS(-)	濾過滅菌水を自由摂取し、LCA混和液を6mg/ 200 μ l コーン油 / 20g経口投与される群
LCA+DSS(+)	3%DSS溶液を自由摂取し、LCA混和液を6mg / 200 μ l コーン油 / 20g経口投与される群
CDCA+DSS(-)	濾過滅菌水を自由摂取し、CDCA混和液を6mg / 200 μ l コーン油 / 20g経口投与される群
CDCA+DSS(+)	3%DSS溶液を自由摂取し、CDCA混和液を6mg / 200 μ l コーン油 / 20g経口投与される群

表4 DAIスコア

	Score				
	0	1	2	3	4
Weight loss(%)	0	1-5	6-10	11-20	>20
Stool consistency	normal		loose stool		diarrhea
Rectal bleeding	no blood	Hemocult positive	Hemocult positive and visual pellet bleeding		gloss bleeding

Kim J et al: J Vis Exp doi: 10.3791/3678, 2012

表5 大腸の炎症スコア

	Score				
	0	1	2	3	4
(1) Severity of inflammation	none	slight	moderate	severe	-
(2) Extent of injury	none	mucosal	mucosal and submucosal	transmural	-
(3) Crypt damage	none	basal 1/3 damaged	basal 2/3 damaged	only surface epithelium lost	entire crypt and epithelium lost

Zhao H et al: BMG Gastroenterol 30:12-57, 2012

表6 プライマー配列

Gene name	Forward(5'-3')	Reverse(3'-5')	Reference
<i>Actin</i>	AATGGCTCTGGGCTCTGTAA	GAACGCCACTTGTCCCTCTA	This study
<i>Tnf-α</i>	ATGAGCACAGAAAGCATGATC	TACAGGCTTGTCACCTCGAATT	36
<i>Ifn-γ</i>	AGCGGCTGACTGAACTCAGATTG	TCCACAGTTTTTCAGCTGTATAGGG	36
<i>Il17a</i>	TGAAGGCAGCAGCGATCA	GGAAGTCCTTGGCCTCAGTGT	36
<i>Il6</i>	GTCGGAGGCTTAATTACACA	TCTGAAGGACTCTGGCTTTG	15
<i>Ido-1</i>	GTCTTATGCAGACTGTGTCC	GCTGCGATTTCCACCAATAG	16
<i>Il-22</i>	GTGACGACCAGAACATCCA	CAATCGCCTTGATCTCTCCAC	15
<i>Foxp3</i>	AAAAGGAGAAGCTGGGAGCT	TACGATGCAGCAAGAGCTCT	16
<i>Vdr</i>	CCGCCAGACCAGAGTTCTTTT	AGGCACATTCGGTCAAAGTC	34
<i>Cyp24a1</i>	TGGAGACGACCGCAAACAG	AGGCAGCAGCTCTGGATT	34

第9章 図

図1

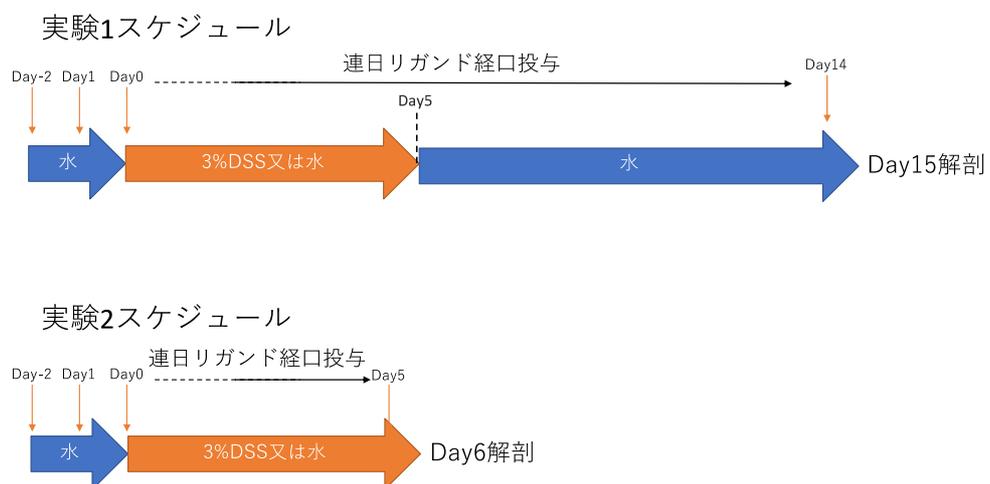
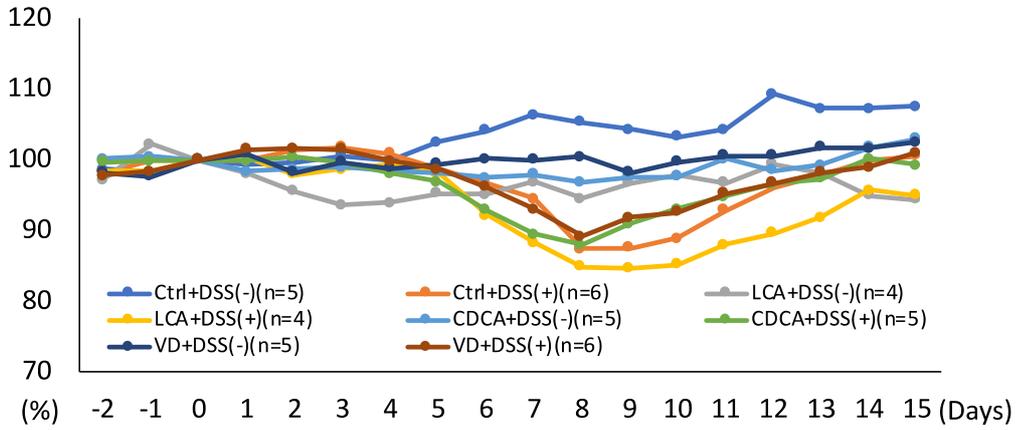
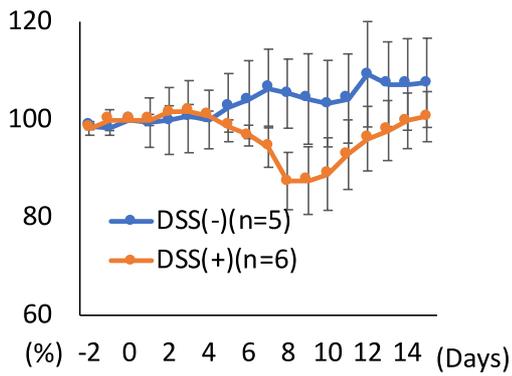


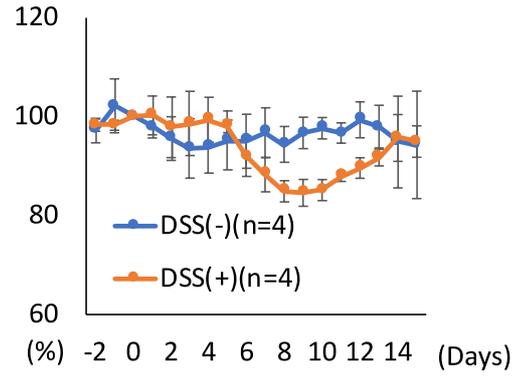
図2-A 各条件の体重変化



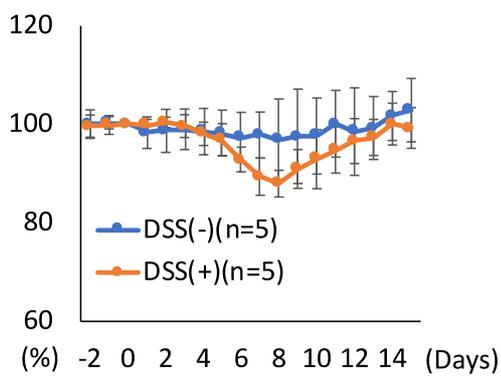
B Ctrl群



C LCA群



D CDCA群



E VD群

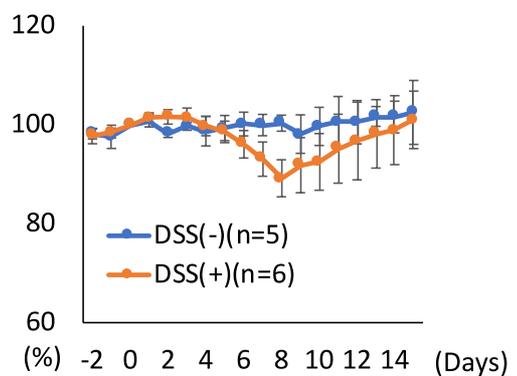
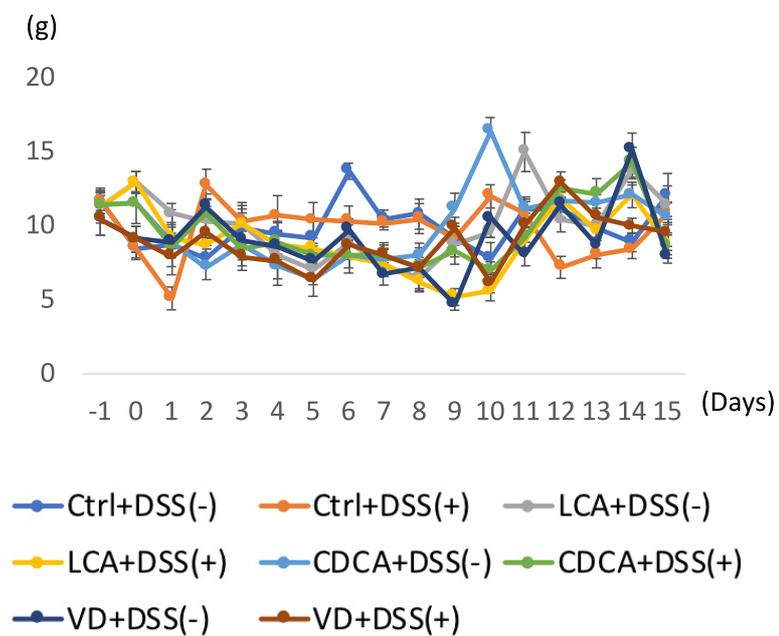


図3-A 摂水量(g)



B 摂餌量(g)

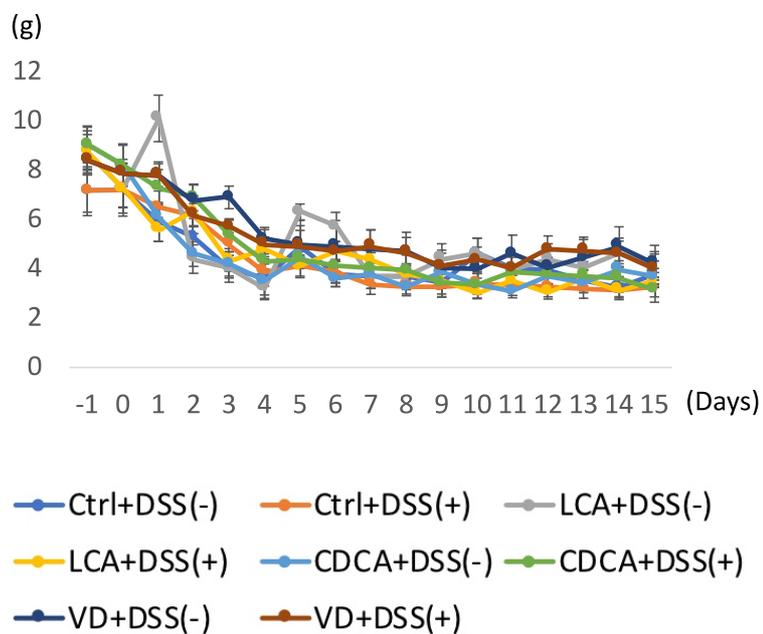
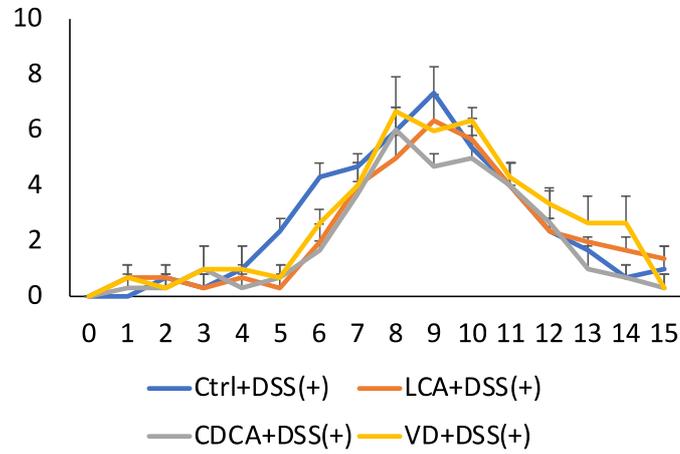
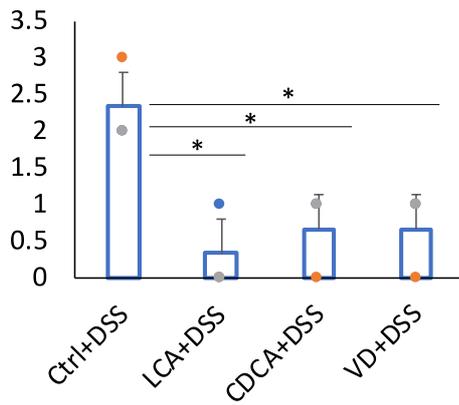


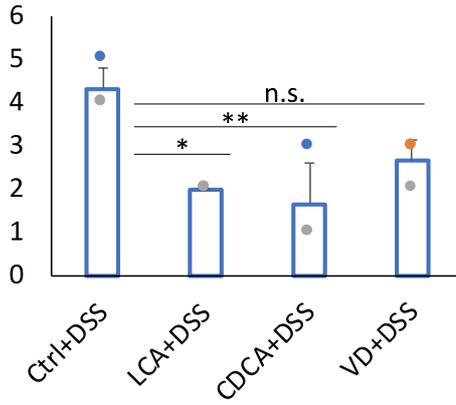
図4-A 実験1におけるDAIスコアの変化



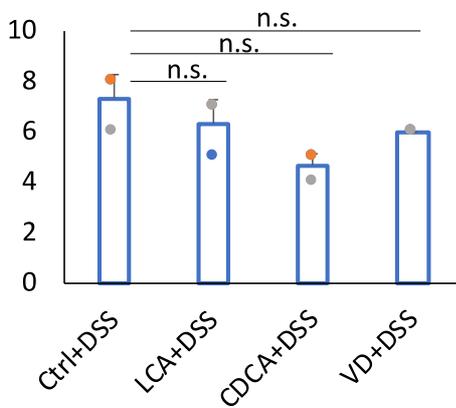
B Day5



C Day6

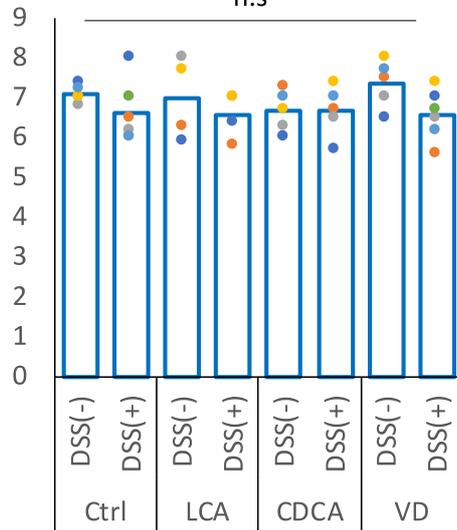


D Day9

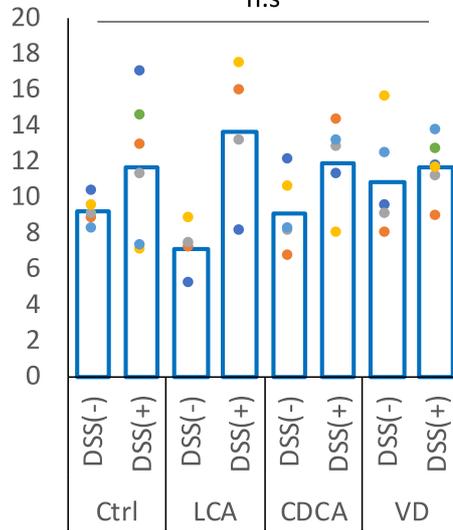


*p<0.05, **p<0.01, n.s.: not significant

図5-A 大腸の長さ(cm)
n.s

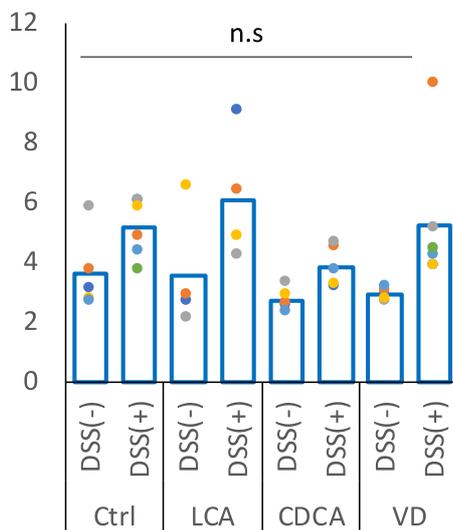


B 大腸の重(mg/BW)
n.s

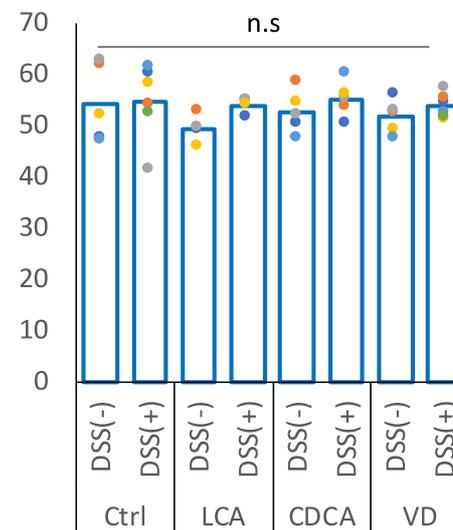


n.s.: not significant

C 脾臓の重(mg/BW)
n.s

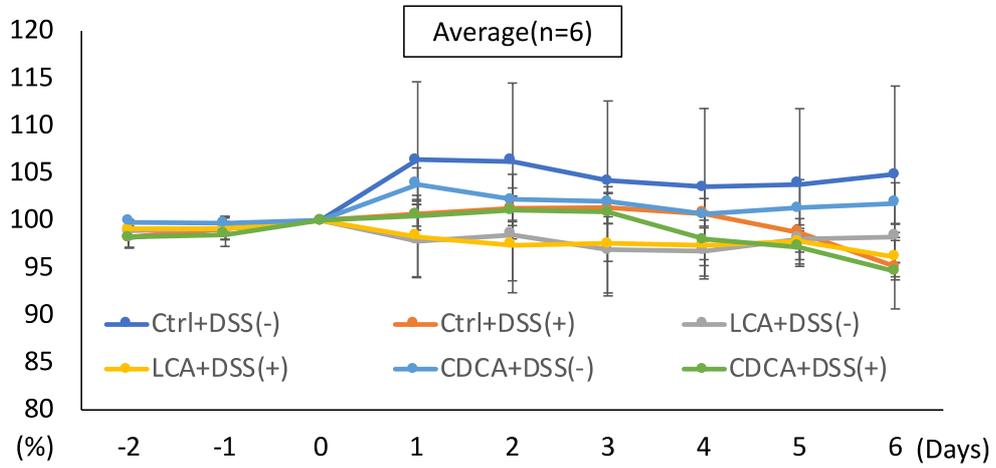


D 肝臓の重量(mg/BW)
n.s

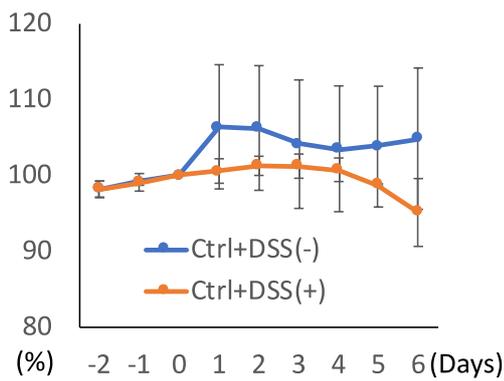


n.s.: not significant

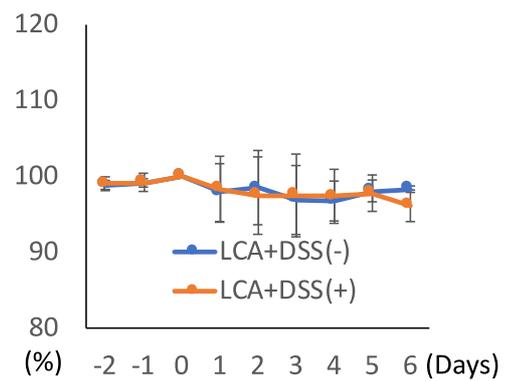
図 6-A 各条件の体重変化



B Ctrl



C LCA



D CDCA

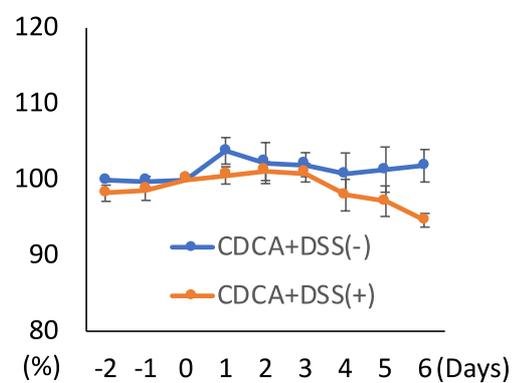
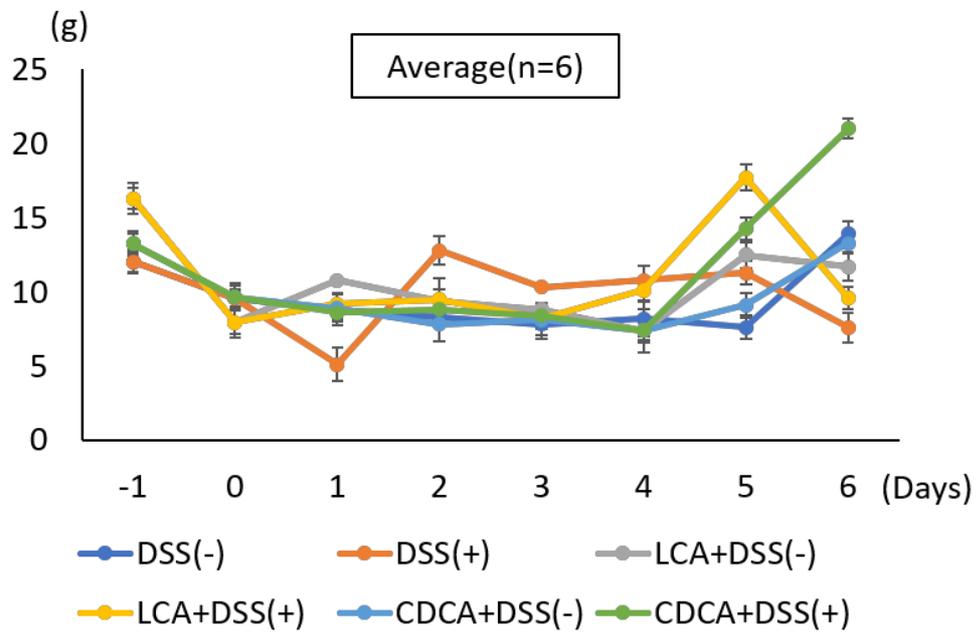


図7-A 摂水量



B 摂餌量

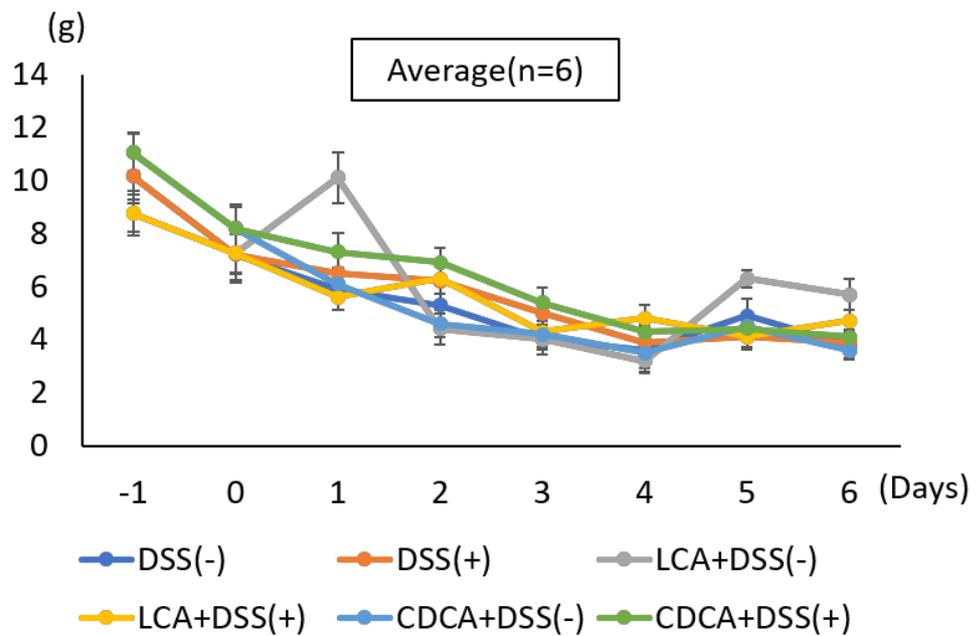
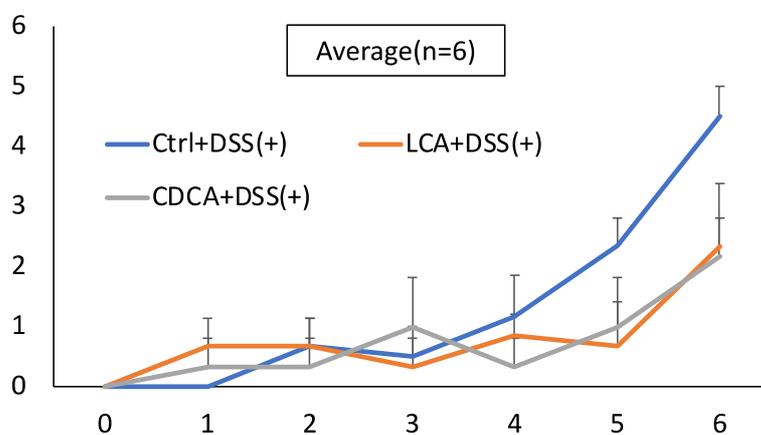


図 8-A 実験2におけるDAIスコアの変化



B Day6DAIスコア

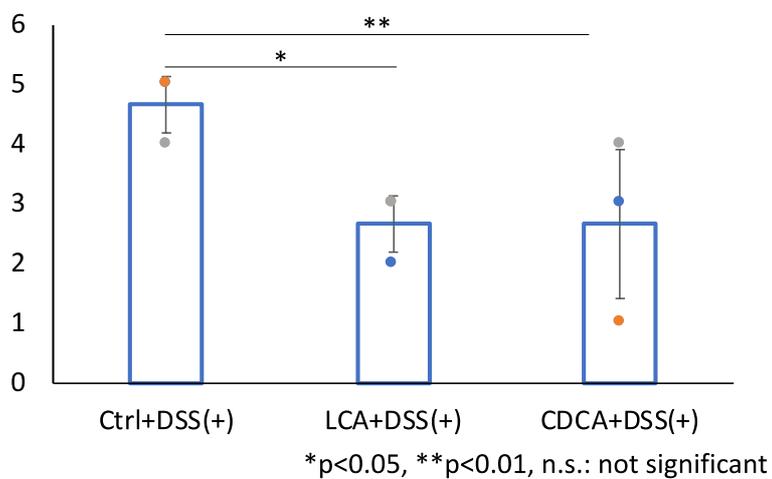
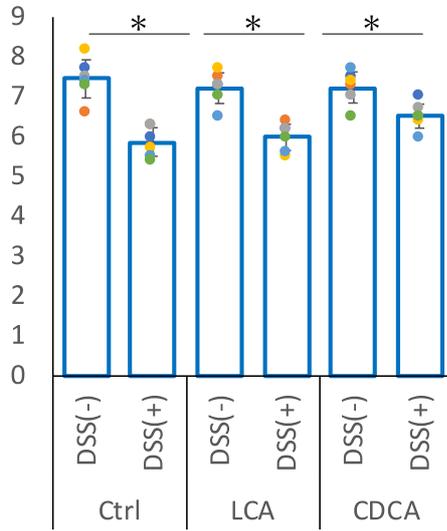
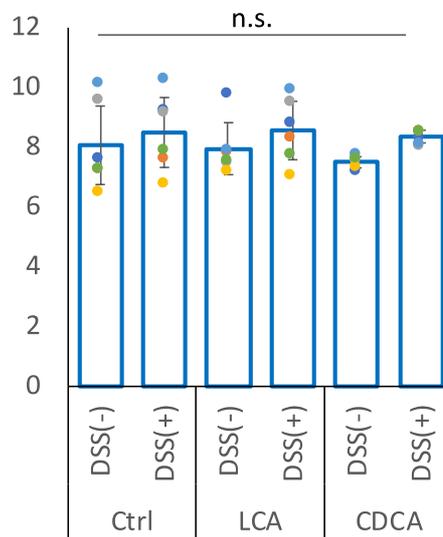


図9-A 大腸の長さ(cm)

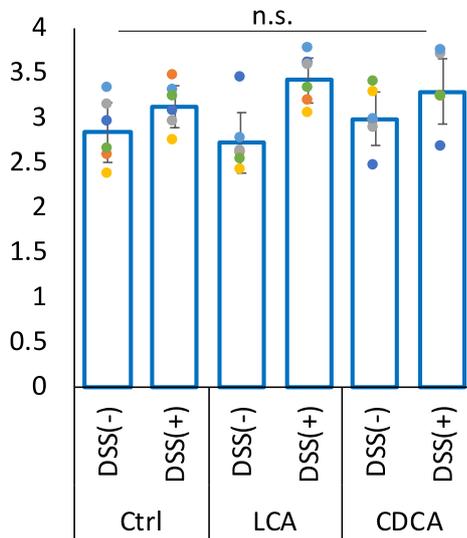


B 大腸の重量(mg/BW)

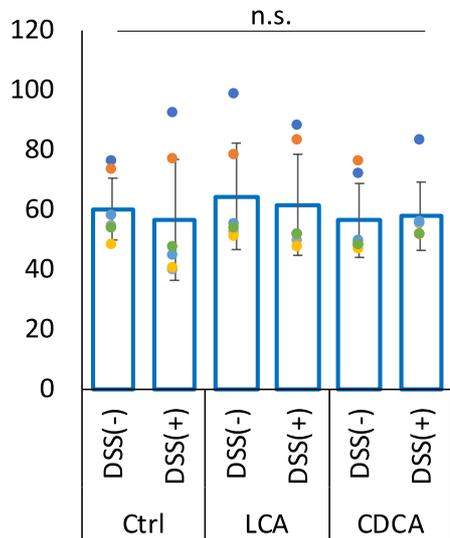


*p<0.05, n.s.: not significant

C 脾臓の重量(mg/BW)



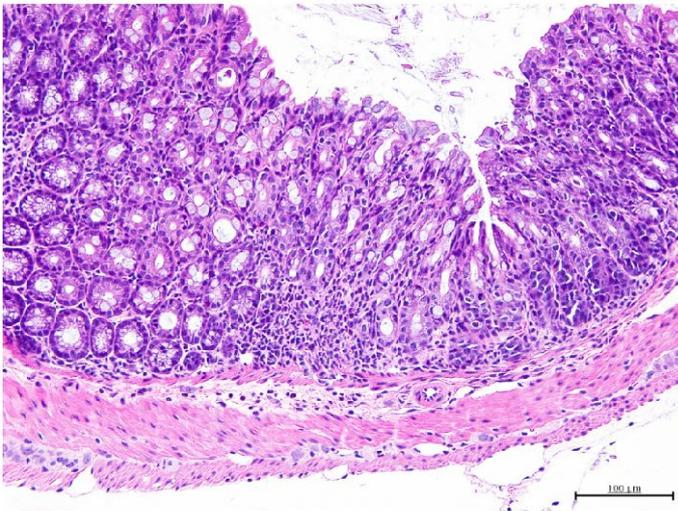
D 肝臓の重量(mg/BW)



10-A HE:Ctrl+DSS(-)



B HE:Ctrl+DSS(+)



☒10-C HE: LCA+DSS(-)



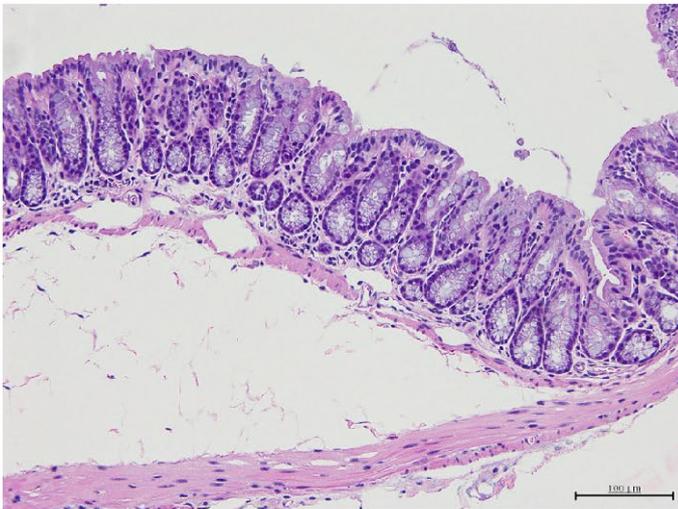
D HE: LCA+DSS(+)



☒10-E HE: CDCA+DSS(-)

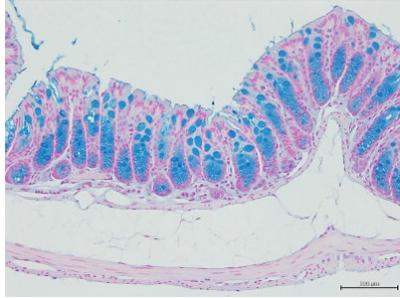


F CDCA+DSS(+)

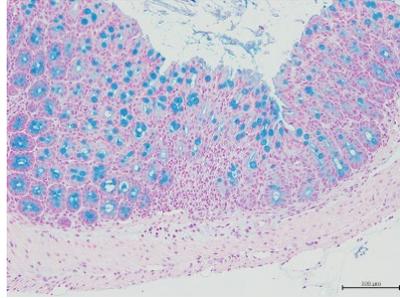


☒10

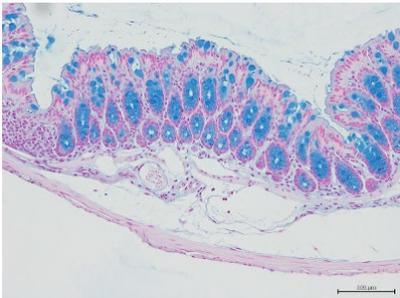
G: alcian blue:Ctrl+DSS(-)



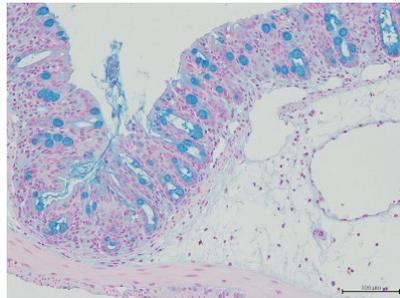
H: alcian blue: Ctrl+DSS(+)



I: alcian blue: LCA+DSS(-)



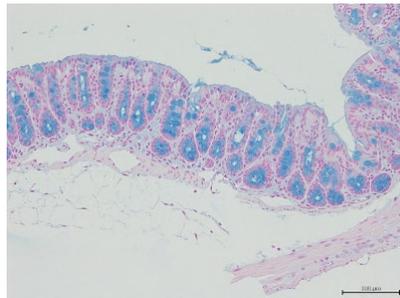
J: alcian blue: LCA+DSS(+)



K: alcian blue: CDCA+DSS(-)

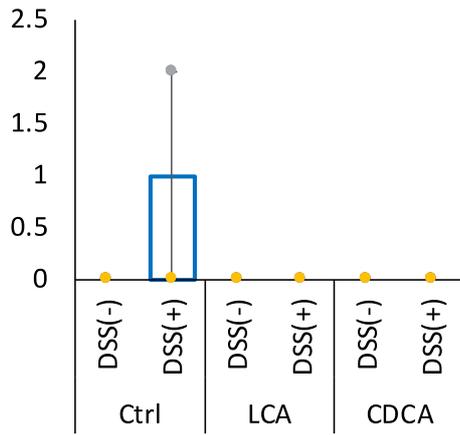


L: alcian blue: CDCA+DSS(+)



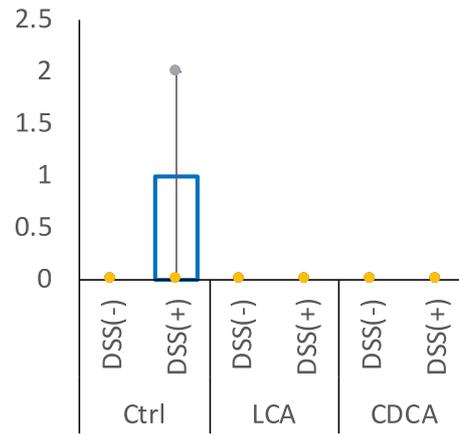
10-M

Severity of inflammation



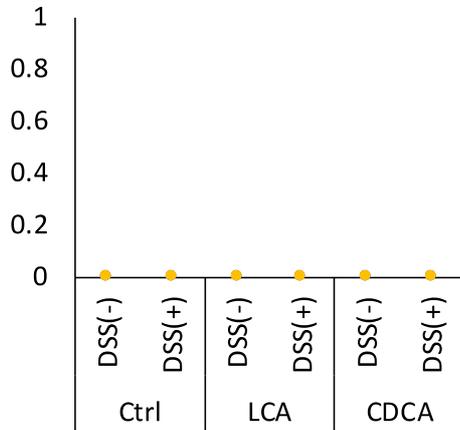
N

Extent of injury

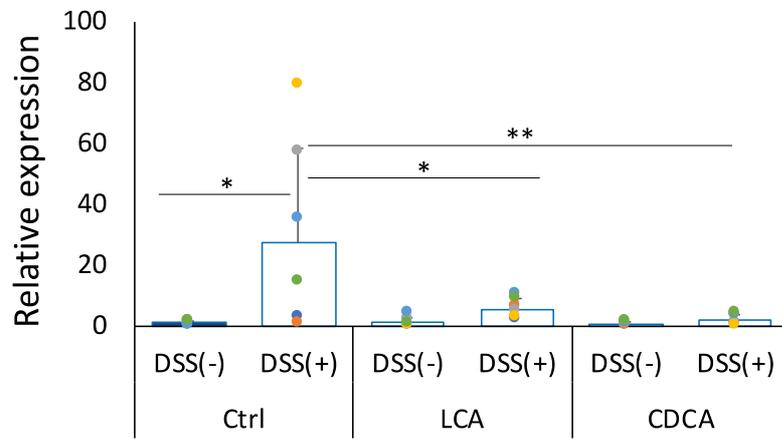


O

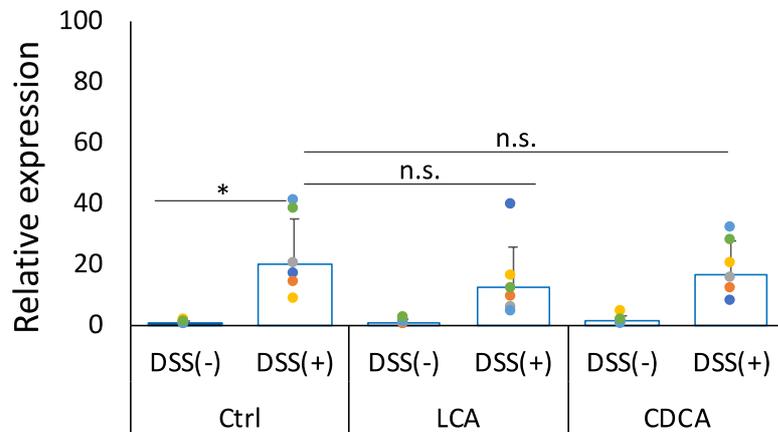
Crypt damage



11-A *Il-6*

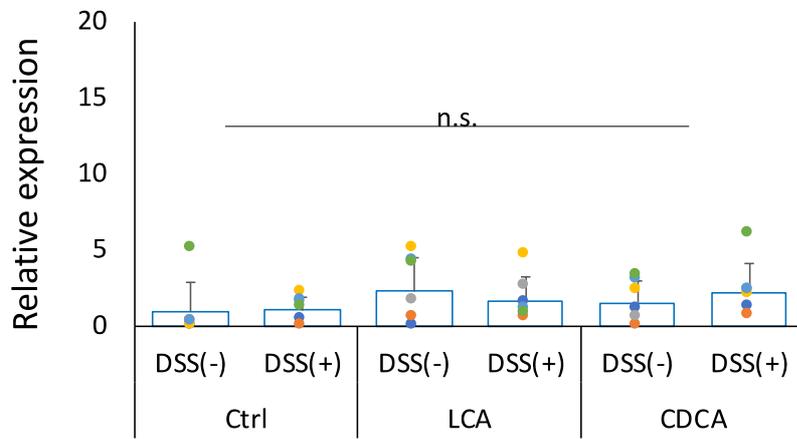


B *Il-17*

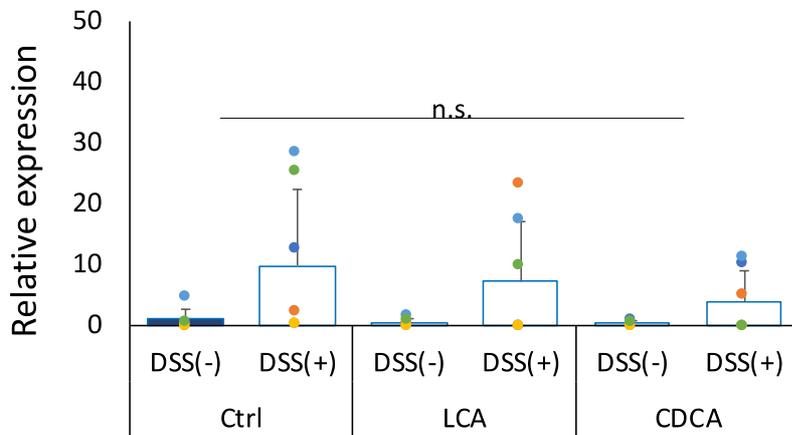


*p<0.05, **p<0.01, n.s.: not significant

☒ 11-C *Ifn-γ*

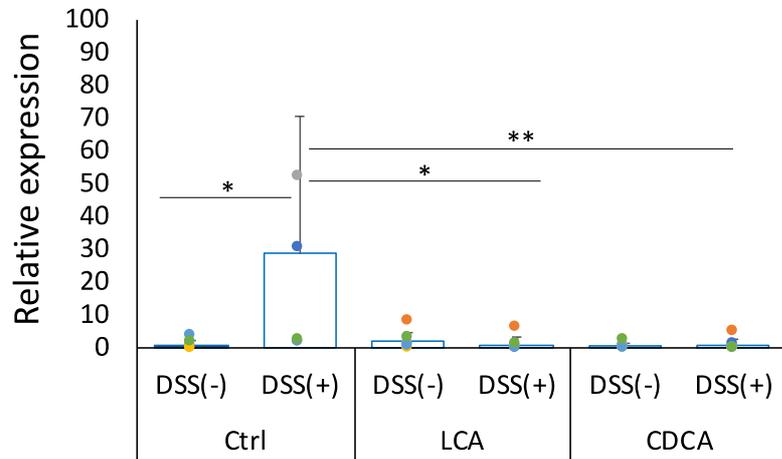


D *Tnf-α*

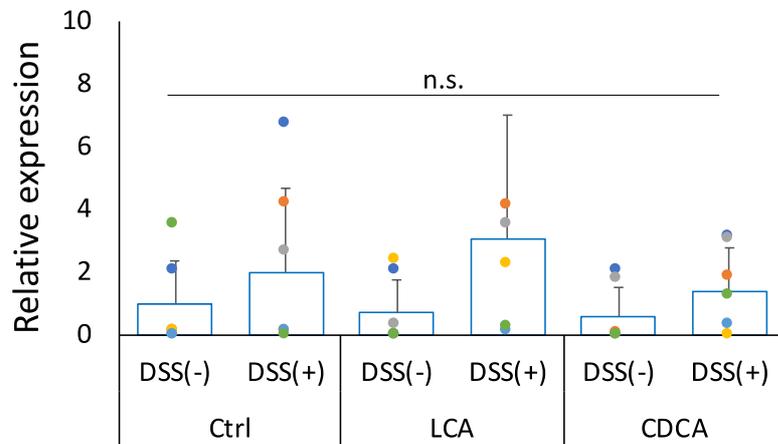


n.s.: not significant

11-E *Ido1*

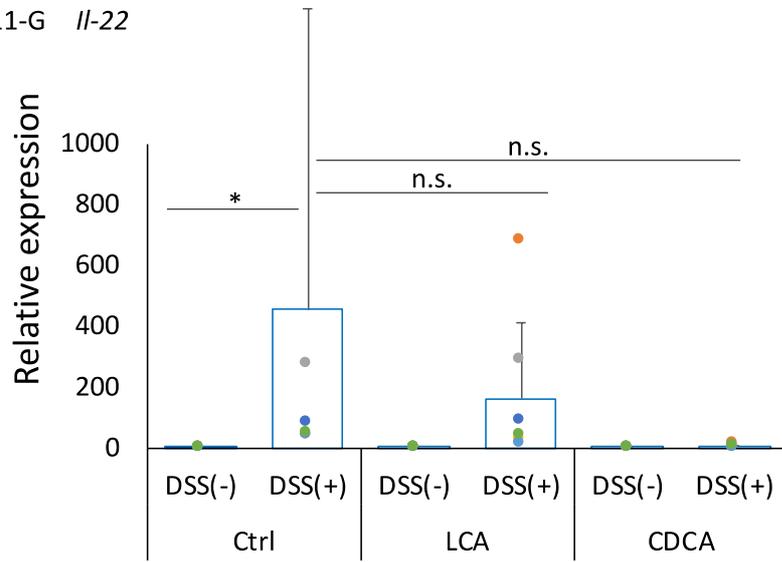


F *Foxp3*



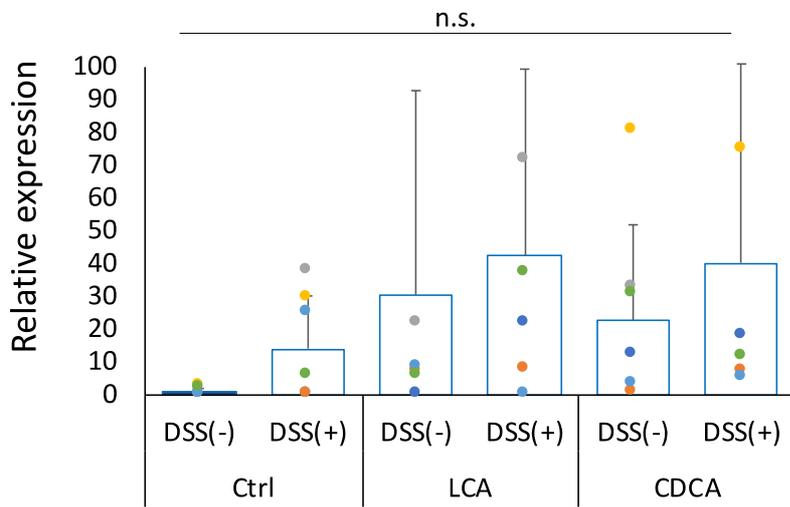
*p<0.05, **p<0.01, n.s.: not significant

11-G *Il-22*

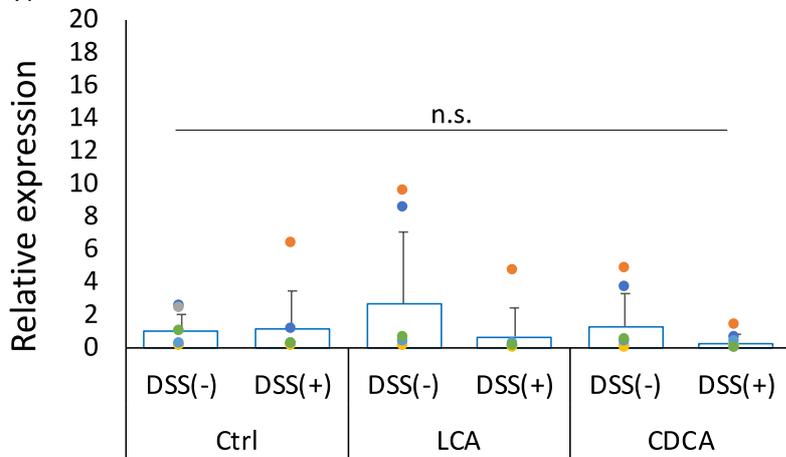


* $p < 0.05$, n.s.: not significant

11-H *Vdr*

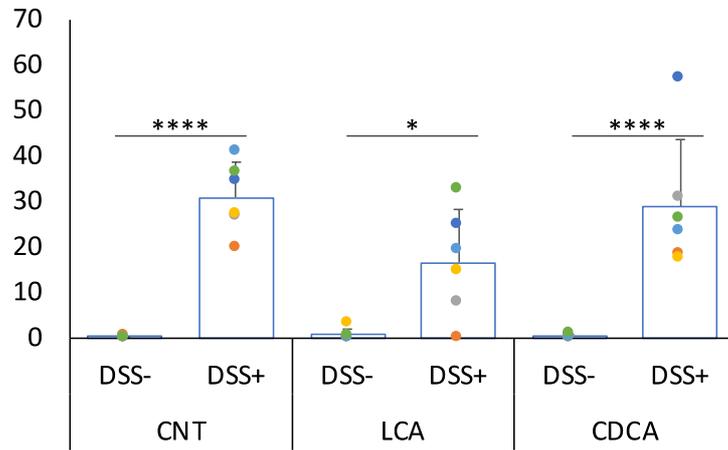


I *Cyp24a1*



n.s.: not significant

図12 血漿IL-6(pg/ml)



*p<0.05, ****p<0.0001, n.s.: not significant

第 10 章 図説

図 1 実験 1、実験 2 スケジュール

実験 1:では表のようにマウスの群を構成し、Day-2 より Day14 までリガンドを連日経口投与した。Day0 より濾過滅菌水あるいは 3%DSS 溶液に交換した。3%DSS 溶液の投与から 6 日後、すべての飲料水を濾過滅菌水に交換した。DSS 投与開始から 15 日後に解剖し、大腸、肝臓、脾臓及び血漿を回収した。実験 2:表 3 のようにマウスの群を構成し、Day-2 より Day5 までリガンドを連日経口投与した。Day0 より濾過滅菌水あるいは 3%DSS 溶液に交換した。3%DSS 溶液の投与から 6 日後(Day6)に解剖し、大腸、肝臓、脾臓及び血漿を回収した。

図 2 実験 1 におけるパラメータの比較

(A) Ctrl+DSS(-)(n=5)、Ctrl+DSS(+)(n=6)、LCA+DSS(-)(n=4)、LCA+DSS(+)(n=4)、CDCA+DSS(-)(n=5)、CDCA+DSS(+)(n=5)、VD+DSS(-)(n=5)、VD+DSS(+)(n=5) 各条件の体重変化(%)。(B)Ctrl 群、(C)LCA 投与群、(D)CDCA 投与群、(E)VD 投与群における、DSS 投与による体重変化への影響(%)。濾過滅菌水、3%DSS を投与したマウスに対し、それぞれリガンドを連日経口投与して体重変化を比較した。値は Day0 の各群の平均体重を 100%とした。算出した値は平均値および標準偏差で示し統計学的解析は Tukey 法による多重比較検定を行った(* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, n.s.: not significant)。

図 3 実験 1 における摂水量および摂餌量の変化

濾過滅菌水、3%DSS を投与したマウスに対し、それぞれリガンドを連日経口投与して Day-2 から Day15 の期間、(A)摂水量、(B)摂餌量を測定した。飼料および飲水は連日自由摂取とした。値は前日の測定値からの変化量から算出し、平均値および標準偏差で示した。

図 4 実験 1 における DAI スコア

(A) Ctrl+DSS(+), LCA+DSS(+), CDCA+DSS(+), VD+DSS(+)群における経時的 DAI スコア変化の比較。リガンド投与の効果が顕著であった(B)Day5、(C)Day6、(D) Day9 における DAI スコアにおいて表の方法に則り DAI スコアを算出し、各群間で比較した。算出した値は平均値および標準偏差で示し統計学的解析は Tukey 法による多重比較検定を行った(* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, n.s.: not significant)。

図 5 実験 1 における大腸の長さおよび各臓器の重量

Day15 にサンプル回収を行い、大腸の(A)長さ、(B)重量、(C)脾臓の重量、(D)肝臓の

重量を測定した。各臓器の重量は Day15 のマウスの体重を徐することで重量比を算出した。値は平均値および標準偏差で示し統計学的解析は Tukey 法による多重比較検定を行った(n.s.: not significant)。

図 6 実験 2 における体重変化

(A) DSS(-)、DSS(+)、LCA+DSS(-)、LCA+DSS(+)、CDCA+DSS(-)、CDCA+DSS(+各条件の体重変化。(B)Ctrl 群、(C)LCA 投与群、(D)CDCA 投与群における、DSS 投与による体重変化への影響(%)。濾過滅菌水 または 3%DSS を投与したマウスに対し、それぞれリガンドを連日経口投与して体重変化を比較した。値は Day0 の各群の平均体重を 100%とした(n=6)。算出した値は平均値および標準偏差で示した。

図 7 実験 2 における摂水量、摂餌量の変化

濾過滅菌水、3%DSS 溶液を投与したマウスに対し、それぞれリガンドを連日経口投与して Day-2 から Day6 の期間、(A)摂水量、(B)摂餌量を測定した。飼料および飲水は連日自由摂取とした。

図 8 実験 2 における DAI スコア

(A) DSS(+)、LCA+DSS(+)、CDCA+DSS(+群における経時的 DAI スコア変化の比較。(B)についても表 4 の方法に則り DAI スコアを算出し、各群間で比較した。算出した値は平均値および標準偏差で示し統計学的解析は Tukey 法による多重比較検定を行った(* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, n.s.: not significant)。

図 9 実験 2 大腸の長さおよび各臓器の重量

Day6 にサンプル回収を行い、大腸の(A)長さ、(B)重量、(C)脾臓の重量、(D)肝臓の重量を測定した。各臓器の重量は Day6 のマウスの体重を徐することで重量比を算出した。値は平均値および標準偏差で示し統計学的解析は Tukey 法による多重比較検定を行った(* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, n.s.: not significant)。

図 10 DSS 投与 6 日目における組織学的所見と胆汁酸投与の効果

- (A) DSS(-)群(H-E 染色)
- (B) DSS(+群(H-E 染色)
- (C) LCA+DSS(-)群(H-E 染色)
- (D) LCA+DSS(+群(H-E 染色)
- (E) CDCA+DSS(-)群(H-E 染色)

- (F) CDCA+DSS(+群(H-E 染色)
- (G) Ctrl+DSS(-)群(alcian blue 染色)
- (H) Ctrl+DSS(+群(alcian blue 染色)
- (I) LCA+DSS(-)群(alcian blue 染色)
- (J) LCA+DSS(+群(alcian blue 染色)
- (K) CDCA+DSS(-)群(alcian blue 染色)
- (L) CDCA+DSS(+群(alcian blue 染色)
- (M) Severity of inflammation
- (N) Extent of injury
- (O) Crypt damage

4%PFAにて固定した大腸組織をパラフィン包埋し、hematoxylin-eosin(H-E)染色標本および alcian blue 染色を行った。(E-F)炎症変化の評価は Zhao らの方法に準拠し、各スコアの値は percentage of tissue involved(1:0-25%、2:26-50%、3:51-75%、4:76-100%)を乗算することで算出した(n=4)。値は平均値および標準偏差で示した。

図 1 1 DSS 投与 6 日目における大腸組織の各種マーカー遺伝子群の mRNA 発現量 (relative expression)

実験 2 で採取した大腸組織より RNA 抽出を行い、cDNA を合成し、RT-PCR にて測定した。各遺伝子に特異的なプライマーを用い、(A) *Il6*、(B) *Il17a*、(C) *Il22*、(D) *Ifng*、(E) *Tnf*、(F) *Ido1*、(G) *Foxp3*、(H) *Vdr*、(I) *Cyp24a1* の mRNA 発現量を評価した。値は平均値および標準偏差で示し、統計学的解析は Tukey 法による多重比較検定を行った(* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, n.s.: not significant)。

図 12 DSS 投与 6 日目における血中 IL-6 タンパク質量

ELISA 法を用いて血漿の IL-6 を測定した。値は平均値および標準偏差で示し、統計学的解析は Tukey 法による多重比較検定を行った(* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, n.s.: not significant)。

第 11 章 引用文献

- 1) P.Weimers, P.Munkholm: The Natural History of IBD: Lessons Learned. *Curr Treat Options Gastroenterol* 16:101-111, 2018.
- 2) Siew C: Epidemiology of inflammatory bowel disease: Focus on Asia. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 28:363-372, 2014
- 3) Wee K, Sunny H, Siew C: Changing epidemiological trends of inflammatory bowel disease in Asia. *Intest Res* 14: 111–119, 2016.
- 4) 難病情報センター. 特定疾患医療受給者証所持者数
<https://www.nanbyou.or.jp/entry/1356>
- 5) Ross JP, Rahul K, Gwo-T H: Ulcerative colitis: Recent advances in the understanding of disease pathogenesis. *F1000Research* 294: 2020
- 6) Pariente B, Consnes J, Danese S, et al: A human gut microbial gene catalogue established by metagenomics sequencing. *Nature* 464:59-65,2010
- 7) Sartor RB, Mazmanian SK: Intestinal microbes in Inflammatory Bowel Disease. *Am. J. Gastroenterol. Suppl.* 1:15-21, 2012
- 8) Jeong D, Kim S, Son M, et al. Induction and maintenance treatment of inflammatory bowel disease: A comprehensive review. *Autoimmun Rev* 18:439-454, 2019
- 9) Ben-Horin S, Kopylov U, Chowers Y: Optimizing anti-TNF treatments in inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev* 13: 24-30. 2014
- 10) Kappelman M, Moore K, Allen J, et al: Recent Trends in the Prevalence of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in a Commercially Insured US Population. *Dig Dis Sci* 58: 519–525, 2013
- 11) Burisch J, Jess T, Martinato M, et al: The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *J Crohns Colitis* 7:322-337, 2013
- 12) Valatas V, Bamias G, Kolios G. Experimental colitis models: Insights into the pathogenesis of inflammatory bowel disease and translational issues. *759:253-264*, 2012
- 13) Okayasu I, Hatakeyama S, Yamada M, et al: A novel method in the induction of reliable experimental acute and chronic ulcerative colitis in mice. *Gastroenterology* 98:694-702, 1990
- 14) Chassaing B, Aitken J, Malleshappa M, et al: Dextran sulfate sodium (DSS)-induced colitis in mice. *Curr Protoc Immunol* 104:15.25.1-15.25.14, 2014
- 15) Eichele D, Kharbanda K. Dextran sodium sulfate colitis murine model: An indispensable tool for advancing our understanding of inflammatory bowel diseases pathogenesis. *World J Gastroenterol* 23:6016-6029, 2017
- 16) 安達慶太, 石澤 通康, 宇野 茂之: 炎症性腸疾患モデルにおける benzo[a]pyrene の炎症抑制効果. *日大医学雑誌* 79:52, 2020

- 17) Adams J, Hewison M. Update in Vitamin D: *J Clin Endocrinol Metab.* 95: 471-478, 2010
- 18) Wang Y, Zhu J, Deluca H: Where is the vitamin D receptor? *Archives of Biochemistry and Biophysics.* 1:123-133, 2012
- 18) S.Meeker, A.Seamons, et al. Protective links between vitamin D, inflammatory bowel disease and colon cancer. *World J Gastroenterol* 22: 933–948, 2016
- 19) Liu W, Chen Y, Golan M, et al: Intestinal epithelial vitamin D receptor signaling inhibits experimental colitis. *J Clin Invest* 123:3983-3996, 2013
- 20) Kim JH, Yamaori S, Tanabe T. Implication of intestinal VDR deficiency in inflammatory bowel disease. *BBA - General Subjects* 1:2118-2128, 2013
- 21) Meeker S, Seamons , et al: Protective links between vitamin D, inflammatory bowel disease and colon cancer. *World J Gastroenterol.* 22: 933–948, 2016
- 22) Lin L, Chun RE, Lagishetty V, et al: Altered endocrine and autocrine metabolism of vitamin D in a mouse model of gastrointestinal inflammation. *Endocrinology* 149:4799-4808, 2008
- 23) Sarenac TM, Mikov M: Bile Acid Synthesis: From Nature to the Chemical Modification and Synthesis and Their Applications as Drugs and Nutrients. *Front Pharmacol.* 9: 939, 2018
- 24) Ciaula A, Garrui G, Baccetto R, et al: Bile Acid Physiology. *Annals of Hepatology* 16:S4-S14, 2017
- 25) Bile Acids Activated Receptors Regulate Innate Immunity. *Front Immunol* 13:1853, 2018
- 26) Frank J Gonzalez. Nuclear Receptor Control of Enterohepatic Circulation. *Compr Physiol* 2:2811-2828,2012
- 27) Jia E, Liu Z, Pan M, et al. Regulation of bile acid metabolism-related signaling pathways by gut microbiota in diseases. *J Zhejiang Univ Sci B* 20: 781–792, 2019
- 28) Katsuma S, Hirasawa A, Tsujimoto G. Bile acids promote glucagon-like peptide-1 secretion through TGR5 in a murine enteroendocrine cell line STC-1. *Biochem Biophys Res Commun* 329: 386–390, 2005
- 29) Staudinger J. L, Goodwin B, Jones S. A, et al. The nuclear receptor PXR is a lithocholic acid sensor that protects against liver toxicity. *Proc. Natl. Acad. Sci* 98: 3369–3374, 2001
- 30) Chiang J: Bile acids: regulation of synthesis. *J Lipid Res* 50:1955-1966, 2009
- 31) Makishima M, Lu T, Xie W, et al. Vitamin D receptor as an intestinal bile acid sensor. *Science* 296:1313-1316,2002
- 32) Ishizawa M, Matsunawa M, Adachi R, et al: Lithocholic acid derivatives act as selective vitamin D receptor modulators without inducing hypercalcemia. *J Lipid Res* 49:763-772, 2008
- 33) Nehring J, Zierold C, DeLuca H: Lithocholic acid can carry out in vivo functions of vitamin D. *PNAS* 104:10006-10009, 2007
- 34) Ishizawa M, Akagi D, Makishima M: Lithocholic Acid Is a Vitamin D Receptor Ligand

That Acts Preferentially in the Ileum. *Int J Mol Sci* 19:1975, 2018

35) Ward J, Lajczak N, Kelly O, et al: Ursodeoxycholic acid and lithocholic acid exert anti-inflammatory actions in the colon. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 312:550-558, 2017

36) Lajczak N, Porru E, Fallon C, et al: The secondary bile acids, ursodeoxycholic acid and lithocholic acid, protect against intestinal inflammation by inhibition of epithelial apoptosis. *Physiol Rep* 8:e14456, 2020

37) Onuki M, Watanabe M, Ishihara N, et al: A partial agonist for retinoid X receptor mitigates experimental colitis. *Int Immunol* 31:251-262, 2019

38) Kim J, Shajib M, Manocha M, et al: Investigating intestinal inflammation in DSS-induced model of IBD. *J Vis Exp* :3678, 2012

39) Zhao H, Zhang H, Wu H, et al: Protective role of 1,25(OH)₂ vitamin D₃ in the mucosal injury and epithelial barrier disruption in DSS-induced acute colitis in mice. *BMG Gastroenterol* 30:12-57, 2012

40) Zhang Y, Lu R, Xia Y, et al: Lack of Vitamin D Receptor Leads to Hyperfunction of Claudin-2 in Intestinal Inflammatory Responses. *Inflamm Bowel Dis* 25: 97–110, 2019

41) Adorini L, Penna G: Dendritic cell tolerogenicity: a key mechanism in immunomodulation by vitamin D receptor agonists. *Hum Immunol* 70:345-352, 2009

42) Bakke D, Sun J: Ancient Nuclear Receptor VDR With New Functions: Microbiome and Inflammation. *Inflamm Bowel Dis* 24: 1149–1154, 2018

43) Sun J, Mutafi R, Cerda S, et al. Lithocholic acid down-regulation of NF- κ B activity through vitamin D receptor in colonic cancer cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 111: 37–40, 2008

44) Nishida S, Ishizawa M, Kato S, et al. Vitamin D Receptor Deletion Changes Bile Acid Composition in Mice Orally Administered Chenodeoxycholic Acid. *J Nutr Sci Vitaminol* 66:370-374,2020

45) Cipriani S, Mencare A, Chini G, et al: The bile acid receptor GPBAR-1 (TGR5) modulates integrity of intestinal barrier and immune response to experimental colitis. *PLoS One* 6:e25637, 2011

46) Gadaleta R, Oldenburg B, Willemsen E, et al. Activation of bile salt nuclear receptor FXR is repressed by pro-inflammatory cytokines activating NF- κ B signaling in the intestine. *Biochim Biophys Acta* 1812:851-858, 2011

47) Vavassori P, Mencarelli A, Renga B, et al. The Bile Acid Receptor FXR Is a Modulator of Intestinal Innate Immunity. *J Immunol* 183: 6251-6261, 2009

48) Pregnane X receptor activation ameliorates DSS-induced inflammatory bowel disease via inhibition of NF-kappaB target gene expression. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 292:G1114-1122, 2007

- 49) Kozoni V, Tsioulis G, Shiff S, et al: The effect of lithocholic acid on proliferation and apoptosis during the early stages of colon carcinogenesis: differential effect on apoptosis in the presence of a colon carcinogen. *Carcinogenesis* 21: 999–1005, 2000
- 50) Wu Y, Li Y, Ruan Z, et al: Puerarin Rebuilding the Mucus Layer and Regulating Mucin-Utilizing Bacteria to Relieve Ulcerative Colitis: *J Agric Food Chem* 14:11402-11411, 2020
- 51) Nishida S, Okazaki J, Makishima M: Modulation of Bile Acid Metabolism by 1α -Hydroxyvitamin D₃ Administration in Mice. *Drug Metab Dispos* 37:2037-44, 2009
- 52) Saksena S, Goyal S, Raheja G, et al: Upregulation of P-glycoprotein by probiotics in intestinal epithelial cells and in the dextran sulfate sodium model of colitis in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 300:1115-1123, . 2011
- 53) Chow E, Matthew R, Carolyn L, et al: 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ Up-Regulates P-Glycoprotein via the Vitamin D Receptor and Not Farnesoid X Receptor in Both *fxr*(/) and *fxr*(/) Mice and Increased Renal and Brain Efflux of Digoxin in Mice In Vivo. *J Pharmacol Exp Ther* 337:846-59, 2011
- 54) Xie W, Radomska-Pandya A, Shi Y, et al: An essential role for nuclear receptors SXRyPXR in detoxification of cholestatic bile acids. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98:3375-3380, 2001

第 12 章 業績目録

12-1 一般発表

1. 櫻井 健一, 藤崎 滋, 鈴木 周平, 安達 慶太, 窪田 仁美, 増尾 有紀, 長島 沙樹, 原 由起子, 和賀 瑛子, 榎本 克久, 富田 涼一, 平野 智寛:長期にわたる Fulvestrant による内分泌療法が奏功し切除可能となった局所進行乳癌の 1 例, 第 29 回日本内分泌外科学会総会, 神戸, 2017 年 4 月
2. 櫻井 健一, 藤崎 滋, 鈴木 周平, 安達 慶太, 窪田 仁美, 増尾 有紀, 長島 沙樹, 原 由起子, 和賀 瑛子, 榎本 克久, 富田 涼一, 平野 智寛: 内分泌療法中に発生した異時性乳房 3 多発癌の 1 例, 第 29 回日本内分泌外科学会総会, 神戸, 2017 年 4 月
3. 櫻井 健一, 安達 慶太, 窪田 仁美, 鈴木 周平, 原 由起子, 和賀 瑛子, 榎本 克久, 平野 智寛, 富田 涼一, 藤崎 滋: 若年男性に発症した巨大甲状腺癌の 1 例, 第 29 回日本内分泌外科学会総会, 神戸, 2017 年 4 月
4. 櫻井 健一, 藤崎 滋, 原 由起子, 窪田 仁美, 鈴木 周平, 安達 慶太, 増尾 有紀, 榎本 克久, 富田 涼一, 平野 智寛: HNPCC に併発した甲状腺乳頭癌術後リンパ節転移に超音波検査が有用であった 1 例, 日本超音波医学会第 90 回学術集会, 宇都宮, 2017 年 5 月
5. 安達 慶太, 鈴木 周平, 原 由起子, 長島 沙樹, 増尾 有紀, 窪田 仁美, 和賀 瑛子, 平野 智寛, 榎本 克久, 櫻井 健一: 乳房超音波検査にて多彩な腫瘍像を複数個認めた乳癌の 1 例, 日本超音波医学会第 90 回学術集会, 宇都宮, 2017 年 5 月
6. 櫻井 健一, 藤崎 滋, 原 由起子, 窪田 仁美, 鈴木 周平, 安達 慶太, 増尾 有紀, 榎本 克久, 富田 涼一, 平野 智寛: 超音波検査が有用であった異時性両側乳房 3 多発癌の 1 例, 日本超音波医学会第 90 回学術集会, 宇都宮, 2017 年 5 月
7. 安達 慶太, 鈴木 周平, 原 由起子, 長島 沙樹, 増尾 有紀, 窪田 仁美, 和賀 瑛子, 平野 智寛, 榎本 克久, 櫻井 健一: 乳房超音波検査にて多彩な腫瘍像を複数個認めた乳癌の 1 例, 日本超音波医学会第 90 回学術集会, 宇都宮, 2017 年 5 月
8. 櫻井 健一, 藤崎 滋, 原 由起子, 窪田 仁美, 鈴木 周平, 安達 慶太, 増尾 有紀, 榎本 克久, 富田 涼一, 平野 智寛: 超音波検査が有用であった異時性両側乳房 3 多発癌の 1 例, 日本超音波医学会第 90 回学術集会, 宇都宮, 2017 年 5 月

9. 櫻井 健一, 藤崎 滋, 原 由起子, 窪田 仁美, 鈴木 周平, 安達 慶太, 増尾 有紀, 榎本 克久, 富田 涼一, 平野 智寛: HNPCC に併発した甲状腺乳頭癌術後リンパ節転移に超音波検査が有用であった 1 例, 日本超音波医学会第 90 回学術集会, 宇都宮, 2017 年 5 月
10. 櫻井 健一, 原 由起子, 鈴木 周平, 安達 慶太, 青木 史恵, 榎本 克久, 窪田 仁美, 藤崎 滋, 塩味 正雄, 鍋木 淳一: 人間ドックで発見された乳頭血性異常分泌症の病態について, 第 58 回日本人間ドック学会学術大会, 大宮, 2017 年 7 月
11. 櫻井 健一, 藤崎 滋, 安達 慶太, 鈴木 周平, 窪田 仁美, 増尾 有紀, 長島 沙樹, 和賀 瑛子, 原 由起子, 榎本 克久, 富田 涼一, 平野 智寛: 液性成分を伴う乳房増殖性病変における Indoleamine 2,3-dioxygenase の発現について, 第 25 回日本乳癌学会学術総会, 福岡, 2017 年 7 月
12. 安達 慶太, 鈴木 周平, 増尾 有紀, 窪田 仁美, 原 由起子, 長島 沙樹, 小山 祐未, 森 聡史, 藤原 麻子, 和賀 瑛子, 平野 智寛, 榎本 克久, 櫻井 健一: 乳癌初回治療後に腋窩リンパ節単独再発をきたした 3 例の検討, 第 25 回日本乳癌学会学術総会, 福岡, 2017 年 7 月
13. 窪田 仁美, 安達 慶太, 鈴木 周平, 藤崎 滋, 増尾 有紀, 長島 沙樹, 和賀 瑛子, 原 由起子, 榎本 克久, 平野 智寛, 富田 涼一, 櫻井 健一: 中枢性単発性の乳管内乳頭腫が癌化したと考えられた乳腺非浸潤性神経内分泌癌の 1 例, 第 25 回日本乳癌学会学術総会, 福岡, 2017 年 7 月
14. 櫻井 健一, 藤崎 滋, 安達 慶太, 窪田 仁美, 鈴木 周平, 原 由起子, 榎本 克久, 平野 智寛, 富田 涼一: 嚢胞内腫瘍性病変における Indoleamine 2,3-dioxygenase の発現について, 第 76 回日本癌学会学術総会, 横浜, 2017 年 9 月
15. 安達 慶太, 鈴木 周平, 窪田 仁美, 原 由起子, 櫻井 健一: 当院における 20 代発症若年性乳癌の検討, 第 76 回日本癌学会学術総会, 横浜, 2017 年 9 月
16. 窪田 仁美, 安達 慶太, 原 由起子, 長島 沙樹, 櫻井 健一: 術前化学療法により病変に縮小を認めた粘液癌の 3 例の検討, 第 55 回日本癌治療学会学術集会, 横浜, 2017 年 10 月

17. 安達 慶太, 鈴木 周平, 原 由起子, 窪田 仁美, 増尾 有紀, 阿部 華保里, 小山 祐未, 森 聡史, 高木 真由子, 藤原 麻子, 平野 智寛, 榎本 克久, 櫻井 健一: 乳癌骨転移により運動麻痺をきたした脊髄圧迫症候群の1例, 第55回日本癌治療学会学術集会, 横浜, 2017年10月
18. 櫻井 健一, 原 由起子, 鈴木 周平, 安達 慶太, 和賀 瑛子, 後藤 洋伯, 榎本 克久, 窪田 仁美, 藤崎 滋, 富田 涼一, 平野 智寛: 2次検診施設における人間ドックで発見された乳頭血性異常分泌症の病態の検討, 第55回日本癌治療学会学術集会, 横浜, 2017年10月
19. 櫻井 健一, 藤崎 滋, 原 由起子, 鈴木 周平, 安達 慶太, 窪田 仁美, 増尾 有紀, 藤原 麻子, 渡邊 美帆, 禹 由佳里, 和賀 瑛子, 後藤 洋伯, 榎本 克久, 富田 涼一, 平野 智寛: 超高齢者乳癌における外科的治療の役割, 第55回日本癌治療学会学術集会, 横浜, 2017年10月
20. 櫻井 健一, 安達 慶太, 窪田 仁美, 鈴木 周平, 原 由起子, 藤原 麻子, 和賀 瑛子, 渡邊 美帆, 後藤 洋伯, 禹 由佳里, 榎本 克久, 平野 智寛, 富田 涼一, 藤崎 滋: 高齢者乳癌の治療上の問題点 高齢者局所進行(T4b)乳癌に対する手術療法の効用について, 第79回日本臨床外科学会総会, 東京, 2017年11月
21. 櫻井 健一, 安達 慶太, 窪田 仁美, 鈴木 周平, 原 由起子, 藤原 麻子, 和賀 瑛子, 榎本 克久, 平野 智寛, 富田 涼一, 藤崎 滋: 外側側方切開による内視鏡補助下乳頭乳輪温存胸筋温存乳房切除術の検討, 第79回日本臨床外科学会総会, 東京, 2017年11月
22. 安達 慶太, 窪田 仁美, 鈴木 周平, 原 由起子, 藤原 麻子, 和賀 瑛子, 平野 智寛, 榎本 克久, 櫻井 健一: 温存乳房内再発に対し再部分切除を施行した症例の治療戦略, 第79回日本臨床外科学会総会, 東京, 2017年11月
23. 窪田 仁美, 安達 慶太, 原 由起子, 榎本 克久, 平野 智寛, 藤崎 滋, 櫻井 健一: 同側異時性3多発乳癌に対し乳頭乳輪温存乳房切除術を施行した1例, 第79回日本臨床外科学会総会, 東京, 2017年11月
24. 窪田 仁美, 安達 慶太, 原 由起子, 榎本 克久, 平野 智寛, 藤崎 滋, 櫻井 健一: 術前内分泌療法が有用であった高齢者局所進行男性乳癌の1例, 第79回日本臨床外科学会総会, 東京, 2017年11月

25. 櫻井 健一, 安達 慶太, 窪田 仁美, 鈴木 周平, 原 由起子, 藤原 麻子, 和賀 瑛子, 渡邊 美帆, 後藤 洋伯, 富田 涼一, 藤崎 滋: 超音波検査で診断が困難であった乳腺繊維腺腫摘出部位より発生した葉状腫瘍の1例, 第79回日本臨床外科学会総会, 東京, 2017年11月
26. 櫻井 健一, 安達 慶太, 窪田 仁美, 鈴木 周平, 原 由起子, 藤原 麻子, 和賀 瑛子, 渡邊 美帆, 後藤 洋伯, 富田 涼一, 藤崎 滋: 急速に増大し乳癌との鑑別が困難であった乳管内乳頭腫の1例, 第79回日本臨床外科学会総会, 東京, 2017年11月
27. 櫻井 健一, 安達 慶太, 窪田 仁美, 鈴木 周平, 原 由起子, 藤原 麻子, 和賀 瑛子, 渡邊 美帆, 後藤 洋伯, 禹 由佳里, 榎本 克久, 平野 智寛, 富田 涼一, 藤崎 滋: 乳房切除後疼痛症候群(PMPS)に対する Lafutidine 投与の有効性検討, 第79回日本臨床外科学会総会, 東京, 2017年11月
28. 窪田 仁美, 安達 慶太, 原 由起子, 榎本 克久, 平野 智寛, 藤崎 滋, 櫻井 健一: 乳癌術後補助化学療法中に発見され脳転移との鑑別に難渋した髄膜腫の1例, 第79回日本臨床外科学会総会, 東京, 2017年11月
29. 安達 慶太, 窪田 仁美, 鈴木 周平, 原 由起子, 後藤 洋伯, 禹 有佳里, 渡邊 美帆, 藤原 麻子, 平野 智寛, 榎本 克久, 櫻井 健一: 外科的生検により乳腺原発悪性リンパ腫と診断された1例, 第79回日本臨床外科学会総会, 東京, 2017年11月
30. 禹 有佳里, 藤崎 滋, 高階 幹, 櫻井 健一, 鈴木 周平, 窪田 仁美, 富田 涼一, 高山 忠利: 片側が破骨細胞様巨細胞を伴う乳癌の診断であった両側乳癌の一例, 第79回日本臨床外科学会総会, 東京, 2017年11月
31. 安達 慶太, 鈴木 周平, 窪田 仁美, 阿部 華保里, 小山 祐未, 森 聡史, 高木 真由子, 藤原 麻子, 平野 智寛, 榎本 克久, 櫻井 健一: 脊髄圧迫症候群を契機に診断された乳癌の1例, 第79回日本臨床外科学会総会, 東京, 2017年11月
32. 窪田 仁美, 安達 慶太, 原 由起子, 榎本 克久, 平野 智寛, 藤崎 滋, 櫻井 健一: 転移確認後14年間生存中の乳癌術後多発性骨転移の1例, 第79回日本臨床外科学会総会, 東京, 2017年11月
33. 小山 祐未, 安達 慶太, 窪田 仁美, 鈴木 周平, 原 由起子, 森 聡史, 阿部 華保里, 榎本 克久, 富田 涼一, 藤崎 滋, 平野 智寛, 櫻井 健一: 高齢者に発症した同時性両側性

乳癌の1例, 第79回日本臨床外科学会総会, 東京, 2017年11月

34. 禹 有佳里, 榎本 克久, 窪田 仁美, 阿部 華保里, 高木 真由子, 後藤 洋伯, 渡邊 美帆, 藤原 麻子, 安達 慶太, 和賀 瑛子, 原 由起子, 平野 智寛, 櫻井 健一: 乳腺神経内分泌癌の臨床病理学的検討, 第548回日本大学医学部例会, 東京, 2018年1月
35. 後藤 洋伯, 櫻井 健一, 榎本 克久, 平野 智寛, 原 由起子, 和賀 瑛子, 安達 慶太, 藤原 麻子, 渡邊 美帆, 禹 有佳里, 原 華保里, 高木 真由子, 窪田 仁美: 乳房再建を前提とした外側側方切開による乳頭温存乳房切除術の一例, 第548回日本大学医学部例会, 東京, 2018年1月
36. 窪田 仁美, 原 華保里, 高木 真由子, 禹 有佳里, 渡邊 美帆, 後藤 洋伯, 藤原 麻子, 安達 慶太, 和賀 瑛子, 原 由起子, 平野 智寛, 榎本 克久, 櫻井 健一: 超音波検査で微小な所見が得られたDCISの一例, 第548回日本大学医学部例会, 東京, 2018年1月
37. 安達 慶太, 鈴木 周平, 窪田 仁美, 原 由起子, 阿部 華保里, 小山 祐未, 森 聡史, 高木 真由子, 平野 智寛, 榎本 克久, 櫻井 健一: 乳腺原発悪性リンパ腫の1例, 第37回日本画像医学会, 東京, 2018年2月
38. 窪田 仁美, 安達 慶太, 鈴木 周平, 原 由起子, 平野 智寛, 櫻井 健一: 超音波検査上増大を認めるも、他検査で所見が得られなかったDCISの一例, 第37回日本画像医学会, 東京, 2018年2月
39. 櫻井 健一, 藤崎 滋, 原 由起子, 鈴木 周平, 安達 慶太, 榎本 克久, 平野 智寛, 富田 涼一, 窪田 仁美: 術式決定に全自動乳房超音波診断装置(ABUS)が有用であった1例, 第37回日本画像医学会, 東京, 2018年2月
40. 櫻井 健一, 安達 慶太, 窪田 仁美, 鈴木 佑奈, 武井 咲月, 鈴木 周平, 原 由起子, 榎本 克久, 平野 智寛, 藤崎 滋: 急速に増大し嚢胞内癌との鑑別が困難であった乳管内乳頭腫の1例, 第37回日本画像医学会, 東京, 2018年2月
41. 窪田 仁美, 安達 慶太, 鈴木 周平, 原 由起子, 平野 智寛, 榎本 克久, 藤崎 滋, 櫻井 健一: 浸潤性小葉癌に対する術前薬物療法についての検討, 第118回日本外科学会定期学術集会, 2018年4月

42. 櫻井 健一, 安達 慶太, 窪田 仁美, 鈴木 周平, 原 由起子, 平野 智寛, 榎本 克久, 富田 涼一, 藤崎 滋: 乳頭乳輪温存手術における全自動乳房用超音波画像診断装置の有用性, 第 118 回日本外科学会定期学術集会, 2018 年 4 月
43. 安達 慶太, 鈴木 周平, 窪田 仁美, 原 由起子, 藤原 麻子, 和賀 瑛子, 平野 智寛, 榎本 克久, 櫻井 健一: 術前に DCIS と診断された乳癌症例の検討, 118 回日本外科学会定期学術集会, 2018 年 4 月
44. 平野 智寛, 窪田 仁美, 高木 真由子, 森 聡史, 小山 祐未, 阿部 華保里, 渡邊 美帆, 禹 有佳里, 後藤 洋伯, 藤原 麻子, 安達 慶太, 鈴木 周平, 和賀 瑛子, 原 由起子, 榎本 克久, 櫻井 健一: 医学部生から見た乳腺外科という選択肢 5 年生 BSL アンケートから見えたもの, 第 26 回日本乳癌学会学術総会, 2018 年 5 月
45. 渡邊 美帆, 榎本 克久, 窪田 仁美, 小山 祐未, 阿部 華保里, 森 聡史, 高木 真由子, 後藤 洋伯, 禹 有佳里, 藤原 麻子, 安達 慶太, 和賀 瑛子, 原 由起子, 平野 智寛, 櫻井 健一: 尋常性天疱瘡加療中に乳癌を併発した症例の治療経験, 第 26 回日本乳癌学会学術総会, 2018 年 5 月
46. 窪田 仁美, 門傳 香織, 安達 慶太, 鈴木 周平, 原 由起子, 平野 智寛, 櫻井 健一: 子宮・膣壁に転移を認めた術後再発乳癌の一例, 第 26 回日本乳癌学会学術総会, 2018 年 5 月
47. 高木 真由子, 榎本 克久, 窪田 仁美, 森 聡史, 小山 祐未, 阿部 華保里, 渡邊 美帆, 禹 有佳里, 後藤 洋伯, 安達 慶太, 平野 智寛, 櫻井 健一: 重症筋無力症を併存した乳癌治療の周術期管理, 第 26 回日本乳癌学会学術総会, 2018 年 5 月
48. 禹 有佳里, 榎本 克久, 窪田 仁美, 高木 真由子, 森 聡史, 小山 祐未, 阿部 華保里, 渡邊 美帆, 後藤 洋伯, 藤原 麻子, 安達 慶太, 和賀 瑛子, 原 由起子, 平野 智寛, 櫻井 健一: 乳腺神経内分泌癌の臨床病理学的検討, 第 26 回日本乳癌学会学術総会, 2018 年 5 月
49. 藤原 麻子, 榎本 克久, 窪田 仁美, 高木 真由子, 森 聡史, 小山 祐未, 阿部 華保里, 渡邊 美帆, 禹 有佳里, 後藤 洋伯, 安達 慶太, 小野 容子, 山室 みのり, 和賀 瑛子, 堀 京子, 原 由起子, 平野 智寛, 櫻井 健一: 混合型乳腺扁平上皮癌の治療経験, 第 26 回日本乳癌学会学術総会, 2018 年 5 月

50. 原 華保里, 榎本 克久, 窪田 仁美, 小山 祐未, 森 聡史, 高木 真由子, 後藤 洋伯, 禹 有佳里, 渡邊 美帆, 安達 慶太, 藤原 麻子, 原 由起子, 和賀 瑛子, 村上 絵里子, 平野 智寛, 櫻井 健一: 非典型的な臨床的所見を認めた Paget 病の治療経験, 第 26 回日本乳癌学会学術総会, 2018 年 5 月
51. 櫻井 健一, 安達 慶太, 窪田 仁美, 鈴木 佑奈, 鈴木 周平, 原 由起子, 榎本 克久, 平野 智寛, 富田 涼一, 藤崎 滋: 局所進行(T4b)乳癌に対する手術療法の付加と予後の検討, 第 26 回日本乳癌学会学術総会, 2018 年 5 月
52. 榎本 克久, 窪田 仁美, 阿部 華保里, 森 聡史, 小山 祐未, 渡邊 美帆, 禹 有佳里, 高木 真由子, 後藤 洋伯, 藤原 麻子, 安達 慶太, 小野 容子, 山室 みのり, 鈴木 周平, 和賀 瑛子, 原 由起子, 松本 京子, 平野 智寛, 櫻井 健一: 縮小手術に伴うドレーン留置の意義, 第 26 回日本乳癌学会学術総会, 2018 年 5 月
53. 安達 慶太, 鈴木 周平, 鈴木 佑奈, 武井 咲月, 窪田 仁美, 櫻井 健一: 乳腺原発悪性リンパ腫の 2 例, 第 26 回日本乳癌学会学術総会, 2018 年 5 月
54. 武井 咲月, 櫻井 健一, 安達 慶太, 窪田 仁美, 鈴木 佑奈, 原 由起子, 鈴木 周平, 榎本 克久, 平野 智寛, 富田 涼一, 藤崎 滋: 長期間の術前内分泌療法により切除可能となった高齢者局所進行乳癌の 1 例, 第 26 回日本乳癌学会学術総会, 2018 年 5 月
55. 小山 祐未, 谷 眞弓, 松野 有紀, 小関 淳, 阿部 華保里, 森 聡史, 高木 真由子, 窪田 仁美, 安達 慶太, 藤原 麻子, 鈴木 周平, 和賀 瑛子, 堀 京子, 原 由起子, 平野 智寛, 榎本 克久, 櫻井 健一: Bevacizumab+Paclitaxel 治療中に発症した肺血栓塞栓症の 1 例, 第 26 回日本乳癌学会学術総会, 2018 年 5 月
56. 後藤 洋伯, 原 由起子, 窪田 仁美, 高木 真由子, 阿部 華保里, 森 聡史, 小山 祐美, 禹 有佳里, 渡邊 美帆, 安達 慶太, 藤原 麻子, 和賀 瑛子, 平野 智寛, 榎本 克久, 櫻井 健一: 転移性乳癌に対し、eribulin 投与にて long SD を認めた 3 例, 第 26 回日本乳癌学会学術総会, 2018 年 5 月
57. 鈴木 周平, 櫻井 健一, 安達 慶太, 窪田 仁美, 榎本 克久, 平野 智寛, 原 由起子, 和賀 瑛子, 藤原 麻子, 後藤 洋伯, 禹 有佳里, 渡邊 美帆, 阿部 華保里, 小山 祐未, 森 聡史, 高木 真由子: 進行・再発乳癌における nab-paclitaxel と docetaxel の交差耐性についての検討, 第 26 回日本乳癌学会学術総会, 2018 年 5 月

58. 鈴木 佑奈, 櫻井 健一, 安達 慶太, 窪田 仁美, 鈴木 周平, 原 由起子, 榎本 克久, 平野 智寛, 富田 涼一, 武井 咲月, 藤崎 滋: 術式決定に全自動乳房超音波診断装置 (ABUS)が有用であった1例, 第26回日本乳癌学会学術総会, 2018年5月
59. 武井 咲月, 櫻井 健一, 安達 慶太, 窪田 仁美, 鈴木 佑奈, 原 由起子, 鈴木 周平, 榎本 克久, 平野 智寛, 藤崎 滋: 長期術前内分泌療法が奏効した高齢者局所進行乳癌の1例, 日本超音波医学会第91回学術集会, 神戸, 2018年6月
60. 窪田 仁美, 門傳 香織, 藤原 麻子, 安達 慶太, 原 由起子, 櫻井 健一: 経過観察に超音波検査が有用であった同側性異時性3多発乳癌の一例, 日本超音波医学会第91回学術集会, 神戸, 2018年6月
61. 安達 慶太, 鈴木 周平, 鈴木 佑奈, 武井 咲月, 窪田 仁美, 原 由起子, 櫻井 健一: 乳腺症経過観察中に乳房用自動超音波画像診断装置にて発見された乳癌の1例, 日本超音波医学会第91回学術集会, 神戸, 2018年6月
62. 安達 慶太, 鈴木 周平, 鈴木 佑奈, 武井 咲月, 窪田 仁美, 小野 容子, 原 由起子, 櫻井 健一: 広がり診断に造影超音波検査が有用であった乳癌の1例, 日本超音波医学会第91回学術集会, 神戸, 2018年6月
63. 窪田 仁美, 門傳 香織, 鈴木 佑奈, 武井 咲月, 安達 慶太, 原 由起子, 藤崎 滋, 櫻井 健一: 切除範囲の同定に超音波下での生検マーカー確認が有用であった一例, 日本超音波医学会第91回学術集会, 神戸, 2018年6月
64. 鈴木 佑奈, 櫻井 健一, 安達 慶太, 窪田 仁美, 鈴木 周平, 原 由起子, 榎本 克久, 平野 智寛, 武井 咲月, 藤崎 滋: 全自動乳房超音波診断装置が乳癌の乳頭乳輪温存手術に有用であった1例, 日本超音波医学会第91回学術集会, 神戸, 2018年6月
65. 櫻井 健一, 安達 慶太, 窪田 仁美, 鈴木 佑奈, 武井 咲月, 鈴木 周平, 原 由起子, 榎本 克久, 平野 智寛, 藤崎 滋: 内視鏡補助下乳頭乳輪温存胸筋温存乳房切除術の超音波検査による適応決定について, 日本超音波医学会第91回学術集会, 神戸, 2018年6月
66. 櫻井 健一, 安達 慶太, 窪田 仁美, 鈴木 周平, 原 由起子, 武井 咲月, 鈴木 佑奈, 榎本 克久, 原 華保里, 平野 智寛, 富田 涼一, 藤崎 滋, 権田 憲士: 知っておきたい他科の手術手技 内視鏡補助下乳頭乳輪温存胸筋温存乳房切除術の検討, 第43回日本外

科系連合学会学術集会, 2018年6月

67. 櫻井 健一, 安達 慶太, 窪田 仁美, 鈴木 周平, 原 由起子, 鈴木 佑奈, 武井 咲月, 榎本 克久, 平野 智寛, 富田 涼一, 藤崎 滋, 権田 憲士: 急速に増大し葉状腫瘍との鑑別が困難であった骨・軟骨化生を伴う乳癌の1例, 第43回日本外科系連合学会学術集会, 2018年6月
68. 安達 慶太, 鈴木 周平, 鈴木 佑奈, 武井 咲月, 窪田 仁美, 原 由起子, 櫻井 健一: 整容性を意識して工夫した乳癌手術の1症例, 第43回日本外科系連合学会学術集会, 2018年6月
69. 窪田 仁美, 鈴木 祐奈, 武井 咲月, 原 華保里, 安達 慶太, 原 由起子, 櫻井 健一: 血清乳頭分泌に対し腺葉区域切除術を施行した女性化乳房の一例, 第43回日本外科系連合学会学術集会, 2018年6月
70. 櫻井 健一, 安達 慶太, 窪田 仁美, 鈴木 佑奈, 原 由起子, 榎本 克久, 鈴木 周平, 平野 智寛, 藤崎 滋, 富田 涼一: 術前診断に難渋した異所性甲状腺腫の1例, 第30回日本内分泌外科学会総会, 札幌, 2018年6月
71. 櫻井 健一, 安達 慶太, 窪田 仁美, 鈴木 佑奈, 鈴木 周平, 藤崎 滋, 富田 涼一: 女性がん検診の現状と今後の展望, 第26回日本がん検診・診断学会総会, 2018年9月
72. 鈴木 佑奈, 櫻井 健一, 安達 慶太, 窪田 仁美, 武井 咲月, 鈴木 周平, 原 由起子, 榎本 克久, 平野 智寛: 検診マンモグラフィーで発見された非触知乳癌の一例, 第26回日本がん検診・診断学会総会, 2018年9月
73. 鈴木 佑奈, 櫻井 健一, 安達 慶太, 窪田 仁美, 武井 咲月, 鈴木 周平, 原 由起子, 榎本 克久, 平野 智寛: 超音波併用検診が有用であった浸潤性乳管癌の一例, 第26回日本がん検診・診断学会総会, 2018年9月
74. 窪田 仁美, 櫻井 健一, 安達 慶太, 鈴木 佑奈, 鈴木 周平, 原 由起子, 榎本 克久, 平野 智寛, 藤崎 滋, 富田 涼一: 乳がん検診で発見され、全自動乳房超音波診断装置 (ABUS)が広がり診断に有用であった乳癌の1例, 第26回日本がん検診・診断学会総会, 2018年9月
75. 櫻井 健一, 安達 慶太, 窪田 仁美, 鈴木 佑奈, 原 由起子, 鈴木 周平, 榎本 克久, 平

- 野 智寛, 藤崎 滋, 富田 涼一, 対策型検診で発見され4年間で異時性に3ヶ所に発生した乳癌症例, 第26回日本がん検診・診断学会総会, 2018年9月
76. 櫻井 健一, 安達 慶太, 窪田 仁美, 鈴木 佑奈, 原 由起子, 鈴木 周平, 榎本 克久, 平野 智寛, 藤崎 滋, 富田 涼一: 検診で発見された片側性単孔性乳頭異常分泌症に対する超音波所見の検討, 第26回日本がん検診・診断学会総会, 2018年9月
77. 窪田 仁美, 櫻井 健一, 藤崎 滋, 安達 慶太, 鈴木 佑奈, 鈴木 周平, 原 由起子, 榎本 克久, 平野 智寛, 富田 涼一: 同種異型皮膚移植時における indoleamine 2,3-dioxygenase の働きについて(Study of the effect of indoleamine 2,3-dioxygenase on murine skin allograft rejection), 第77回日本癌学会学術総会, 大阪, 2018年9月
78. 櫻井 健一, 藤崎 滋, 安達 慶太, 鈴木 佑奈, 窪田 仁美, 鈴木 周平, 原 由起子, 榎本 克久, 平野 智寛, 富田 涼一: 超高齢者局所進行乳癌症例に対する Letrozole 治療経過中の Indoleamine 2,3-dioxygenase の発現について(Indoleamine 2,3-dioxygenase Activity During Letrozole Therapy for Elderly Breast Cancer Patient), 第77回日本癌学会学術総会, 大阪, 2018年9月
79. 鈴木 佑奈, 櫻井 健一, 安達 慶太, 窪田 仁美, 原 由紀子, 榎本 克久, 平野 智寛, 富田 涼一, 藤崎 滋: 術前化学療法後に乳房温存療法を選択した潜在性乳癌の1例, 第56回日本癌治療学会学術集会, 横浜, 2018年10月
80. 櫻井 健一, 安達 慶太, 窪田 仁美, 鈴木 周平, 鈴木 佑奈, 原 由起子, 平野 智寛, 榎本 克久, 富田 涼一, 藤崎 滋: Aromatase 阻害剤抵抗性転移性乳癌に対する Paclitaxel+Toremifene の併用効果, 第56回日本癌治療学会学術集会, 横浜, 2018年10月
81. 窪田 仁美, 安達 慶太, 鈴木 佑奈, 原 由起子, 鈴木 周平, 藤崎 滋, 櫻井 健一: Eribulin を投与した乳癌患者の治療効果と好中球・リンパ球比, 第56回日本癌治療学会学術集会, 横浜, 2018年10月
82. 櫻井 健一, 藤崎 滋, 安達 慶太, 鈴木 佑奈, 窪田 仁美, 鈴木 周平, 原 由起子, 榎本 克久, 平野 智寛, 富田 涼一: 超高齢者局所進行乳癌に対する内分泌治療経過中の Indoleamine 2,3-dioxygenase の発現, 第56回日本癌治療学会学術集会, 横浜, 2018年10月

83. 窪田 仁美, 鈴木 佑奈, 安達 慶太, 門傳 香織, 原 由起子, 藤崎 滋, 櫻井 健一: 術後断端陽性となった浸潤性小葉癌の検討, 第 56 回日本癌治療学会学術集会, 横浜, 2018 年 10 月
84. 櫻井 健一, 窪田 仁美, 安達 慶太, 鈴木 佑奈, 鈴木 周平, 原 由起子, 榎本 克久, 平野 智寛, 藤崎 滋, 富田 涼一: 乳癌における oligometastasis 症例に対する治療戦略, 第 80 回日本臨床外科学会総会, 東京, 2018 年 11 月
85. 櫻井 健一, 窪田 仁美, 安達 慶太, 鈴木 佑奈, 鈴木 周平, 原 由起子, 榎本 克久, 平野 智寛, 藤崎 滋, 富田 涼一: 検診で発見された片側性単孔性乳頭異常分泌症に対する超音波所見の検討, 第 80 回日本臨床外科学会総会, 東京, 2018 年 11 月
86. 窪田 仁美, 門傳 香織, 鈴木 佑奈, 武井 咲月, 安達 慶太, 櫻井 健一, 藤崎 滋: 術後腫瘍の残存を認め、再手術となった乳癌症例の検討, 第 80 回日本臨床外科学会総会, 東京, 2018 年 11 月
87. 鈴木 佑奈, 櫻井 健一, 安達 慶太, 窪田 仁美, 鈴木 周平, 武井 咲月, 原 由起子, 平野 智寛, 榎本 克久: 葉状腫瘍近傍に非浸潤性乳管癌を合併した 1 例, 第 80 回日本臨床外科学会総会, 東京, 2018 年 11 月
88. 鈴木 佑奈, 櫻井 健一, 安達 慶太, 窪田 仁美, 鈴木 周平, 原 由起子, 榎本 克久, 平野 智寛: トラスツズマブ投与後に冠動脈狭窄による心機能低下を認めた乳癌の一例, 第 80 回日本臨床外科学会総会, 東京, 2018 年 11 月
89. 鈴木 佑奈, 櫻井 健一, 安達 慶太, 窪田 仁美, 鈴木 周平, 原 由起子, 平野 智寛, 榎本 克久, 藤崎 滋, 富田 涼一, 榎島 誠: 炎症性腸疾患 model mouse における IFN- γ と indoleamine 2,3-dioxygenase 発現について, 第 119 回定期学術集会, 大阪, 2019 年 4 月
90. 櫻井 健一, 安達 慶太, 窪田 仁美, 鈴木 佑奈, 鈴木 周平, 原 由起子, 平野 智寛, 榎本 克久, 藤崎 滋, 富田 涼一: 炎症性乳癌型再発時の indoleamine 2,3-dioxygenase 発現状態, 第 119 回定期学術集会, 大阪, 2019 年 4 月
91. 櫻井 健一, 安達 慶太, 窪田 仁美, 鈴木 佑奈, 鈴木 周平, 原 由起子, 榎本 克久, 平野 智寛, 藤崎 滋, 富田 涼一: 5cm を超える乳癌に対して全自動乳房超音波診断装置が広がり診断に有用であった 1 例, 日本超音波医学会第 92 回学術集会, 東京, 2019 年

5月

92. 櫻井 健一, 安達 慶太, 窪田 仁美, 鈴木 佑奈, 鈴木 周平, 原 由起子, 榎本 克久, 平野 智寛, 藤崎 滋, 富田 涼一: 乳房嚢胞内腫瘍に対する全自動乳房超音波診断装置 (ABUS)の使用経験, 日本超音波医学会第 92 回学術集会, 東京, 2019 年 5 月
93. 櫻井 健一, 鈴木 周平, 平野 智寛, 安達 慶太, 窪田 仁美, 鈴木 佑奈, 後藤 洋伯, 塩味 正雄, 藤崎 滋, 富田 涼一: 検診で発見された小腫瘍径の乳癌に対する超音波検査の検討, 第 60 回日本人間ドック学会学術大会, 2019 年 7 月

12-2 原著論文

1. 櫻井 健一, 藤崎 滋, 窪田 仁美, 原 由起子, 鈴木 周平, 安達 慶太, 富田 涼一, 榎本 克久, 平野 智寛, 嵯峨 玲奈, 榎島 誠: 乳癌担癌状態で同一臨床病期における年齢別 Indoleamine 2,3-Dioxygenase の発現状態の検討, 癌と化学療法 44:886-888,2017
2. 後藤 洋伯, 櫻井 健一, 藤崎 滋, 窪田 仁美, 原 由起子, 鈴木 周平, 安達 慶太, 富田 涼一, 榎本 克久, 平野 智寛, 嵯峨 玲奈, 榎島 誠: 炎症性乳癌型再発における治療経過中の IAP の変化について, 癌と化学療法, 44: 909-911,2017
3. 窪田 仁美, 櫻井 健一, 藤崎 滋, 原 由起子, 鈴木 周平, 安達 慶太, 富田 涼一, 榎本 克久, 平野 智寛, 嵯峨 玲奈, 榎島 誠: 局所進行乳癌における Mohs ペースト使用時の Indoleamine 2,3-Dioxygenase 発現の変化について, 癌と化学療法, 44: 915-917, 2017
4. 窪田 仁美, 安達 慶太, 鈴木 周平, 原 由起子, 藤崎 滋, 富田 涼一, 榎本 克久, 平野 智寛, 櫻井 健一: 乳癌 Eribulin 投与群における治療効果と好中球・リンパ球比の検討, 癌と化学療法, 45: 1492-1494, 2018

12-3 症例報告

1. 櫻井 健一, 藤崎 滋, 窪田 仁美, 原 由起子, 鈴木 周平, 安達 慶太, 富田 涼一, 榎本 克久, 平野 智寛, 嵯峨 玲奈, 榎島 誠: Letrozol が長期に奏効している超高齢者局所進行乳癌症例治療経過中の Indoleamine 2,3-Dioxygenase の発現について, 癌と化学療法, 44: 892-895, 2017
2. 櫻井 健一, 藤崎 滋, 窪田 仁美, 原 由起子, 鈴木 周平, 安達 慶太, 富田 涼一, 榎本 克久, 平野 智寛, 嵯峨 玲奈, 榎島 誠: Letrozol が長期に奏効している超高齢者局所進

行乳癌症例治療経過中の Indoleamine 2,3-Dioxygenase の発現について, 癌と化学療法, 44: 892-895, 2017

3. 安達 慶太, 鈴木 周平, 窪田 仁美, 原 由起子, 藤原 麻子, 和賀 瑛子, 平野 智寛, 榎本 克久, 櫻井 健一, 槇島 誠, 越永 従道: タキサン系薬剤抵抗性進行乳癌に対しエリブリン投与が効果的であった 2 症例の検討, 癌と化学療法, 44: 938-940, 2017
4. 藤原 麻子, 櫻井 健一, 藤崎 滋, 窪田 仁美, 原 由起子, 鈴木 周平, 安達 慶太, 富田 涼一, 榎本 克久, 平野 智寛: 嚢胞内腫瘍の形態を呈した乳腺非浸潤性神経内分泌癌の 1 例
5. : 癌と化学療法, 44: 1592-1594, 2017
6. 安達 慶太, 櫻井 健一, 鈴木 周平, 窪田 仁美, 原 由起子, 阿部 華保里, 藤原 麻子, 平野 智寛, 榎本 克久, 増田 しのぶ, 槇島 誠, 越永 従道: 腋窩部に発生した乳癌の 1 例, 癌と化学療法, 44: 1635-1637, 2017
7. 櫻井 健一, 藤崎 滋, 窪田 仁美, 原 由起子, 鈴木 周平, 安達 慶太, 富田 涼一, 榎本 克久, 平野 智寛: 浸潤性小葉癌と非浸潤性乳管癌が同時に併存した 1 例, 癌と化学療法, 45: 73-75, 2018 年
8. 櫻井 健一, 藤崎 滋, 窪田 仁美, 原 由起子, 鈴木 周平, 安達 慶太, 富田 涼一, 榎本 克久, 平野 智寛: Fulvestrant による長期内分泌療法が奏効し切除可能となった高齢者局所進行乳癌の 1 例, 癌と化学療法, 45: 76-78, 2018
9. 安達 慶太, 櫻井 健一, 鈴木 周平, 窪田 仁美, 原 由起子, 藤原 麻子, 榎本 克久, 伊豆 麻未, 杉谷 雅彦, 槇島 誠, 越永 従道: カペシタビンとホルモン剤の長期投与が奏効した局所進行乳癌の 1 例, 癌と化学療法, 45: 94-96, 2018
10. 阪上 雅史, 平野 智寛, 鈴木 周平, 安達 慶太, 窪田 仁美, 原 由起子, 榎本 克久, 富田 涼一, 藤崎 滋, 櫻井 健一: 集学的治療により pCR を得た Stage IV 乳癌の 1 例, 癌と化学療法, 45: 190-192, 2018
11. 窪田 仁美, 安達 慶太, 鈴木 周平, 藤崎 滋, 原 由起子, 榎本 克久, 富田 涼一, 平野 智寛, 櫻井 健一: 乳房温存手術が可能であった若年者同時性・同側性多発乳癌の 1 例, 癌と化学療法, 45: 655-657, 2018

12. 平野 智寛, 鈴木 周平, 安達 慶太, 窪田 仁美, 原 由起子, 榎本 克久, 富田 涼一, 藤崎 滋, 櫻井 健一: 長期乳頭異常分泌の経過観察の末に発見され診断に難渋した非浸潤性乳管癌の 1 例, 癌と化学療法, 45: 685-687, 2018
13. 櫻井 健一, 藤崎 滋, 窪田 仁美, 鈴木 佑奈, 安達 慶太, 鈴木 周平, 平野 智寛, 富田 涼一: 一般病院で経験した神経内分泌乳癌の 1 例, 癌と化学療法, 45: 1904-1906, 2018
14. 安達 慶太, 鈴木 周平, 窪田 仁美, 原 由起子, 禹 有佳里, 平野 智寛, 榎本 克久, 櫻井 健一: 超音波検査で多彩な腫瘤像を複数個認めた乳癌症例: 板橋区医師会医学会誌, 22: 227-229, 2018
15. 鈴木 佑奈, 櫻井 健一, 安達 慶太, 窪田 仁美, 鈴木 周平, 武井 咲月, 原 由起子, 榎本 克久, 平野 智寛, 槇島 誠: 長期内分泌療法が奏効した超高齢者進行乳癌症例治療経過中の Indoleamine 2,3-Dioxygenase の発現経過, 癌と化学療法, 45: 1495-1497, 2018
16. 櫻井 健一, 藤崎 滋, 窪田 仁美, 鈴木 佑奈, 原 由起子, 鈴木 周平, 安達 慶太, 富田 涼一, 榎本 克久, 平野 智寛, 嵯峨 玲奈, 槇島 誠: 新規 Checkpoint Inhibitor である Palbociclib の治療経験, 癌と化学療法, 45: 1498-1500, 2018
17. 安達 慶太, 櫻井 健一, 窪田 仁美, 鈴木 佑奈, 鈴木 周平, 槇島 誠, 越永 従道: 免疫抑制剤使用中に手術を施行した乳癌の 1 例, 癌と化学療法, 45: 1501-1502, 2018
18. 安達 慶太, 櫻井 健一, 原 由起子, 鈴木 周平, 窪田 仁美, 阿部 華保里, 平野 智寛, 榎本 克久: 妊娠期局所進行同時性両側乳癌の 1 例, 日大医学雑誌, 77: 105-107, 2018
19. 安達 慶太, 櫻井 健一, 窪田 仁美, 鈴木 佑奈, 鈴木 周平, 槇島 誠, 越永 従道: 年齢を考慮した高齢者男性乳癌の治療経験, 癌と化学療法, 46: 309-311, 2019
20. 安達 慶太, 櫻井 健一, 窪田 仁美, 鈴木 佑奈, 鈴木 周平, 槇島 誠, 越永 従道: 頸部リンパ節腫脹を契機に発見された高齢者進行乳癌の 1 例, 癌と化学療法, 46: 312-314, 2019
21. 森 聡史, 櫻井 健一, 藤崎 滋, 窪田 仁美, 鈴木 佑奈, 安達 慶太, 鈴木 周平, 富田 涼一: 高齢者に発症しセンチネルリンパ節生検を施行した男性乳癌の 1 例, 癌と化学療法, 46: 333-335, 2019

22. 窪田 仁美, 鈴木 佑奈, 安達 慶太, 鈴木 周平, 原 由起子, 藤崎 滋, 槇島 誠, 嵯峨 玲奈, 平野 智寛, 櫻井 健一: 乳癌・子宮体癌を同時に呈した重複癌の1例, 癌と化学療法, 46: 339-341, 2019
23. 門傳 香織, 櫻井 健一, 藤崎 滋, 窪田 仁美, 鈴木 佑奈, 安達 慶太, 鈴木 周平, 富田 涼一: 全自動乳房超音波画像診断装置(ABUS)の高齢者への使用経験, 癌と化学療法, 46: 339-341, 2019
24. 平野 智寛, 櫻井 健一, 藤崎 滋, 窪田 仁美, 鈴木 佑奈, 安達 慶太, 鈴木 周平, 富田 涼一: 全自動乳房超音波画像診断装置(ABUS)の Paget 病診断時の問題点について, 癌と化学療法, 46: 348-350, 2019
25. 小山 祐未, 櫻井 健一, 藤崎 滋, 窪田 仁美, 鈴木 佑奈, 安達 慶太, 鈴木 周平, 富田 涼一: 高齢者に発症した同時性両側性乳癌の1例: 癌と化学療法, 46: 351-353, 2019
26. 鈴木 佑奈, 櫻井 健一, 安達 慶太, 窪田 仁美, 鈴木 周平, 武井 咲月, 原 由起子, 榎本 克久, 平野 智寛, 槇島 誠: 術式決定に全自動乳房超音波診断装置(ABUS)が有用であった1例, 癌と化学療法, 46: 778-780, 2019
27. 鈴木 佑奈, 櫻井 健一, 安達 慶太, 窪田 仁美, 鈴木 周平, 武井 咲月, 原 由起子, 榎本 克久, 平野 智寛, 槇島 誠: 乳癌術後経過観察に超音波検査が有用であった異時性多発乳癌の1例, 癌と化学療法, 46: 781-783, 2019
28. 窪田 仁美, 鈴木 佑奈, 安達 慶太, 鈴木 周平, 原 由起子, 藤崎 滋, 槇島 誠, 嵯峨 玲奈, 平野 智寛, 櫻井 健一: 局所制御目的に乳房切除術を施行し術後に Paget 病の診断となった高齢者乳癌の1例, 癌と化学療法, 46: 814-816, 2019

12-4 総説

1. 櫻井 健一, 安達 慶太, 窪田 仁美, 増尾 有紀, 鈴木 周平, 藤原 麻子, 渡邊 美帆, 和賀 瑛子, 原 由起子, 榎本 克久, 平野 智寛: 全自動乳房用超音波画像診断装置を用いた地域医療連携の可能性, 練馬医学会誌, 24: 101-104, 2018