

炎症性腸疾患新規治療薬開発への挑戦 - 研究人生を顧みて

新潟医療福祉大学 鈴木 健司（昭和 62 年卒）

新潟大学第三内科・消化器内科同門会の皆様、ご無沙汰いたしておりました。このたび寺井崇二教授のご高配により、これまで私が教室の先生方に助けられながら行ってきた研究について皆様にご紹介させていただく機会を頂きました。特に、今回一段落した炎症性腸疾患の新薬開発研究の経緯について記すことにいたします。

第三内科入局から大学院時代

私は昭和 62(1987)年に新潟大学を卒業し、市田文弘先生が主宰されていた第三内科に入局を決めました。大学病院、燕労災病院で内科初期研修を行ったのち、信楽園病院消化器内科で消化器内科の研修をしました。渡邊俊明先生、荒木進先生、村山久夫先生、吉田俊明先生に臨床のご指導を頂きながら、学生時代に興味を持った免疫学を消化器病領域で深めていきたいという漠然とした希望を持つようになりました。

当時の消化器病の医療は現在の医療レベルからすると隔世の感があり、C 型肝炎ウイルスはまだ発見されておらず非 A 非 B 肝炎とよばれ、三内病棟には B 型肝炎の肝硬変、巨大肝癌終末期の患者さんが大勢入院されていました。炎症性腸疾患に関しては、潰瘍性大腸炎・クローン病ともに治療薬といえばサラゾピリン、ステロイド、栄養療法で、内科治療がうまくいかない場合は外科で手術をお願いするという流れでした。

免疫学を基礎から学ぶ必要性を感じ、第二代の第三内科教授として慶應大学より赴任された朝倉均教授にご相談し、大学院に進学することにしました。平成 2(1990)年より新潟大学医学部医動物学教室の藤原道夫先生の研究室で大学院生活を開始しました。翌年には藤原先生が東京大学医学部附属動物実験施設に移動されたのに伴い、私もそれから平成 6(1994)年まで東京で研究を行うことになりました。

新潟時代の藤原道夫先生の教室では先輩の齋藤忠雄先生が、それまで適切な実験動物モデルの存在しなかった原発性胆汁性肝硬変（原発性胆汁性胆管炎）(PBC) のモデルとして、Graft-versus-host reaction (GVHR) 反応を応用したマウスモデルを開発して研究を精力的に展開していました。私もこの実験モデルを使い PBC 肝臓病変の進行機序を解析し学位を取得しました(1)。一方、国立予防衛生研究所(現、国立感染症研究所)の牧野正彦先生、岡田義昭先生との共同研究で、マウスの AIDS (MAIDS) 原因ウイルス LP-BM5 マウス白血病ウイルス (MuLV) による病態がシェーグレン症候群に類似することに気づき、さらにこの感染マウスのリンパ球をヌードマウスに移入すると炎症性腸疾患類似の病変が惹起されることを MAIDS 腸炎として報告しました(2)。当時、炎症性腸疾患の動物モデルとしては化学物質惹起性腸炎モデルとして現在も頻用される DSS 腸炎、TNBS 腸炎モデルなどが知られる程度で、

MAIDS 腸炎は IBD の動物モデルとして新規性がありました。しかし、MAIDS 腸炎では腸炎惹起に関わる要素が複雑で、その後の発展に限界がありました。ちょうどこのころ、遺伝子改変動物による病態解明技術が確立され、IL2、TGF β など特定の遺伝子のノックアウトマウスやトランスジェニックマウス作成による種々の IBD モデルの開発がブームとなり、単一遺伝子、分子の IBD における病態解明が格段に進歩する時代となっていきました。

大学院時代の重要な実験として、藤原先生の指導の下動物モデルを使って新規治療法開発に向けた探索実験を開始することになりました。白血球の接着因子の ICAM-1、LFA-1 に対する中和抗体投与によるマウスの心臓移植実験を成功させてハーバード大学留学から東大に戻ったばかりの磯部光章先生(東京医科歯科大学名誉教授)より抗体を供与してもらい、抗接着因子抗体が PBC モデルでも病変治療効果があることを、筑波大学出身の木村武志先生や三内後輩の稲田勢介先生らとともに報告しました(3)。臨床教室に在籍して基礎実験するのであれば将来の治療に結び付く研究をしたほうがより発展性が見込めるだろうとの藤原先生の助言がその後の研究方針の一つとなる経験でした。

大学院終了後から助手時代

大学院終了後 2 年間長岡の立川総合病院での勤務となり、故片桐次郎先生、早川晃史先生、小林正明先生、米山博之先生や東京医大所属の先生方に助けてもらい臨床復帰に励みました。時々週末に限り東京に通って追加実験をすることを許してもらい、やり残した仕事を纏めることができました。この立川総合病院勤務時代に消化器内科後期研修医として在籍した米山博之先生と初めて出会ったわけですが、当時は、我々二人がその後共同研究者として炎症性腸疾患の新薬研究開発に取り組むことになるとは知る由もありませんでした。米山先生は立川総合病院勤務ののち第三内科の大学院に進学し、研究は東大の藤原道夫先生の研究室を経て、ケモカイン研究のメッカとなった東大衛生学教室の松島綱治先生の教室で研究を展開することになりました。なお松島研には米山先生に続いて第三内科の後輩の村井政子先生も国内留学し、Nature Immunology など超一流雑誌に優れた研究を発表したのち、現在はアメリカの製薬企業で活躍しています。

平成 8(1996)年に私は第三内科に戻り教室の先生方とともにチームを組んで、動物実験を主体とした炎症性腸疾患の基礎研究を進めることになりました。当初実験設備の不足などもあり、学内の腎研究施設の清水不二雄先生、河内裕先生、歯学部の永田昌毅先生と共同研究で実験を進めました。

最初に摺木陽久先生、馬場靖幸先生が研究に加わり、彼らの多大な努力のおかげで研究チームの土台が作られました。のちに相場恒男先生、佐々木俊哉先生、渡辺史郎先生、河内裕介先生、塙孝泰先生、中国黒竜江省からの留学生孫曉梅先生、新潟大学歯学部から山口花先生らが加わり研究を支えていただきました。この時期が最もアクティブに実験・研究した時代で、毎年春になるとアメリカでの消化器病学会 AGA に研究チームの先生方と参加していました。日々の多忙な業務の合間を縫って発表用ポスターを作るのは大変でしたが、皆さん

学会出発直前まで入念に立派なポスターを作りあげ発表に臨んでいました。私はどちらかというと手抜き気味で、ある年の私の発表用ポスターをご覧になった朝倉教授から、昔の研究者のポスターよりもみてくれがみすばらしいと注意され、大慌てで修正したことを思い出しました。アメリカ各地で開催された AGA 学会後に皆で慰労会や観光をして気分転換したことは今でも楽しい思い出です。

研究初期は MAIDS 腸炎などを用いた実験腸炎モデルの病態解明から炎症性腸疾患の病態に迫ることを目指しましたが、動物モデルは人の疾患とは異なるという最大の問題を克服できませんでした。臨床教室にしながら人の炎症性腸疾患でなく、鼠の腸炎を研究しているだけではないかと忸怩たる思いに悩むことが少なからずありました。しかし、この過程で種々の炎症性腸疾患動物モデルを作成・解析する技術に習熟し、さらに炎症性腸疾患の治療実験における動物モデルの評価系を作り上げることができました。また、内視鏡治療など新規治療法を動物モデルにより検証する戦略に発展させることができ、これらの技術・知見の蓄積が次の段階の研究を進めるうえで重要な鍵となりました。

この時期の取り組みとして、米山先生との共同研究で佐々木先生が実施した白血球のホーミングに係わる IP-10 に対する中和抗体による DSS 腸炎モデルの治療実験の結果を報告しました(4)。米国のフロリダ・オーランドで開催された AGA で発表したさいに、シリコンバレーのベンチャー製薬企業 MEDAREX 社の研究開発部長が会場に来て、良い発表だと握手をしてくれました。その直後に彼らは抗 IP-10 抗体の臨床治験をすでに開始しているからねと言って立ち去っていきました。彼は抗 IP-10 抗体の新薬開発競争における MEDAREX 社の勝利宣言を我々に告げるために、わざわざアメリカ大陸を横断してやってきたのだと思い知らされ愕然としました。

厚生省の IBD 研究班でお世話いただいた鹿児島大学の坪内博仁先生からは、劇症肝炎治療薬として研究されていた組み換え HGF を頂き予備実験を行いました。また大阪大学の宮崎純一先生には HGF 遺伝子ベクターを供与いただき、肝臓への HGF 遺伝子導入療法による DSS 腸炎の治療実験を実施しました(5)。実験結果からは良好な治療効果が得られましたが、残念なことに HGF 自体の人体投与研究が発がんリスクの懸念を払しょくできないという理由から、HGF 関連の臨床応用研究の道は閉ざされてしまいました。

炎症性腸疾患の新規治療法開発に本格的に取り組み始めた講師時代

炎症性腸疾患の新薬開発への突破口が見出しづらい状況が続いていましたが、朝倉均名誉教授の後ろ盾もあり、助手時代の後半に厚生労働省の難治性炎症性腸疾患の研究班に、のちに炎症性腸疾患の画期的治療開発研究班に加えてもらうことができました。この研究班から研究費や最新の情報などの支援を受けられたことが、研究推進の大きな原動力になりました。また平成 19(2007)年には第三内科第三代教授の青柳豊先生のもと私は講師として研究を継続することが可能となりました。

このころ東大の松島研で助教となり活躍していた米山先生にも人生の一大転機が訪れる

ことになりました。平成 16(2004)年に米山先生と大学時代の数名の同級生がステリック再生医科学研究所を起業し、製薬ベンチャー業界に挑戦開始したのです。このことを初めて聞いたときはあまりにも次元の違う展開に戸惑いましたが、ともに全面協力して炎症性腸疾患の新薬開発に本気で立ち向かうことを誓いました。

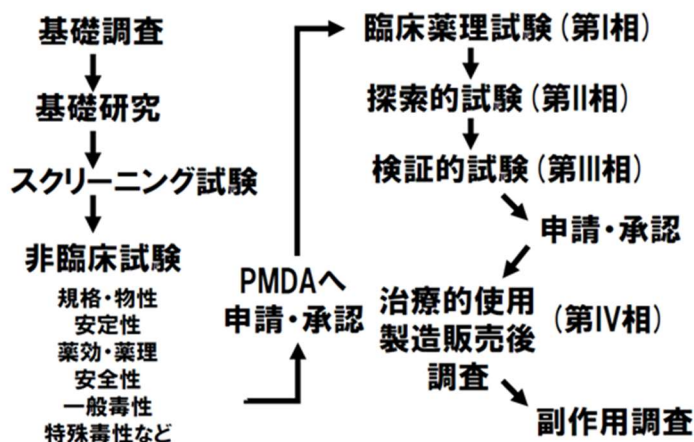
さらに新潟薬科大学臨床薬理学教室の渡辺賢一先生と共同研究を開始したことで大きな後ろ盾が得られることになりました。新薬開発にとって重要な薬理学的解析を強力にサポートしていただけたのはありがたかったです。特に渡辺研所属の多くのインドや東南アジアからの留学生に実験を手伝ってもらい、国際的な環境で研究をアクティブに行えたのは新鮮な経験でした。

ところで、新薬の開発過程はステップを踏んで段階的に行われ、大きく 2 つの段階に分けられます (図 1)。前半の前臨床試験ないし非臨床試験とよばれる段階は、主に研究者が取り組み、薬物合成に始まり、薬剤としての薬理作用や体内動態、毒性など動物実験を実施して試験します。非臨床試験終了ののち独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA) の審査の承認を得て初めて、次のヒトを対象とした臨床試験・治験に入ることができます。この段階になると医師の参加が重要となり、いわゆる「治験」として馴染みのある試験です。一般的に、新薬の候補化合物選定に数年、非臨床試験に 3~5 年を要し、続く治験では臨床薬理試験 (第 I 相)、探索的試験 (第 II 相)、検証的試験 (第 III 相) が終了するまでに 5~10 年がさらに必要とされています。このように新薬を上市するには多大な労力と 20 年近くの年月が必要で、資金面では 200 億円程度を費やし、しかも成功確率は 1~100 万分の 1 ときわめて高リスクの事業です (6)。

図1. 医薬品開発の流れ

研究者により行われる試験

医師の参加による試験



東大での研究者・医師としての安定した立場から飛び出て、このような博打のような事業に乗り出した米山先生と同僚の面々に、心底驚嘆・敬服すると同時に、私自身も覚悟を決めて研究を進めなければいけないと気持ちを新たにしました。

私が医学生時代から基礎医学分野では免疫学や遺伝子工学の分野で目覚ましい発展がみられ、日本人研究者の活躍も目覚ましいものでした。昭和 62(1987)年、抗体遺伝子のクラススイッチ機序の解明の功績に対し、利根川進博士に日本人初のノーベル医学生理学賞受賞が授与されました。免疫系のホルモンともいえる各種サイトカインも続々と発見され、その分子・遺伝子構造が次々と明らかとなっていました。さらには遺伝子導入や遺伝子改変により、トランスジェニック動物や特定の遺伝子の改変動物が生み出されました。再生医療の分野でも革新的な進歩があり、平成 24(2012)年には山中伸弥先生が iPS 細胞の発見で日本人二人目のノーベル医学生理学賞を受賞されました。この後も 2015 大村里先生が感染症治療薬の研究で、2016 年大隅良典先生がオートファジーの研究で、平成 30(2018)年本庶佑先生が免疫チェックポイント阻害因子の発見と臨床応用の成果でノーベル医学生理学賞を獲得されました。

基礎医学の臨床応用に目を転じると、炎症性腸疾患領域において免疫学発展の臨床応用された典型例を、私の医師人生において目の当たりにすることができたのは非常に貴重な経験でした。ロンドンのケネディリウマチ研究所のウクライナ出身のフェルドマン博士とインド出身のマイニ博士らは TNF α を発見し、リウマチ発症における TNF α 説を唱えて、1980 年代から同研究所は自己免疫疾患研究の拠点となっていました。この抗 TNF α 抗体 - バイオ製剤の元祖インフリキシマブ（レミケード[®]）の開発にはニューヨーク大学でチェコ出身ビルセック博士が重要な役割を果たしました。そして、ケネディ研究所とのつながりからオランダでクローン病の少女に世界初のインフリキシマブが投与され、その有効性が報告されるや欧米での臨床応用が始まったのです。いよいよ平成 14(2002)年日本においてもクローン病へのレミケード投与が認可され、のちに潰瘍性大腸炎にも適応拡大されました。その後はレミケードに続くバイオ製剤、バイオシミラーの全盛時代に進んでいきました。このあたりの製薬開発事情の詳細については「新薬誕生」(7)という書籍に詳しく書いてありますので、ご興味のある方は参照してください。当初は懐疑の目で見られたバイオ製剤ですが、直にその有効性は臨床的に証明され、レミケードは炎症性腸疾患のみならずリウマチなどの自己免疫疾患治療においてミラクルドラッグとしての地位を固めていったのです。

一時はバイオ製剤で炎症性腸疾患は根治できるのではないかと期待もありましたが、バイオ製剤を用いてもなお治しきれない患者さんが存在することが次第に明らかとなりました。厚生労働省の炎症性腸疾患研究班の当時の班長の慶応大学の日比紀文先生らは、日本の免疫学・消化器病学の発展を生かして、日本オリジナルの炎症性腸疾患に対する画期的新薬を開発する必要性を認め、新しいプロジェクトを立ち上げることになりました。初代班長として東京医科歯科大学の渡辺守先生、続いて関西医科大学の岡崎和一先生が班長となり

炎症性腸疾患の画期的治療開発研究班が動き出しました。私たちもこの研究班の末席に加えていただき、そのおかげで私たちの研究の非臨床試験が実施できるようになりました。

STNM01 開発プロジェクト - RNA 干渉によるクローン病腸狭窄症治療薬

クローン病患者の最大の合併症である腸狭窄症は、従来は外科手術、内視鏡的バルーン拡張術しか治療方法がなく、再狭窄・再入院の繰り返しにより QOL は一生低下したままでした。クローン病腸狭窄症（CD stricture: CDS）は、消化管癌や潰瘍性大腸炎とは異なり、切除しても完治しない唯一の胃腸病であり、如何に腸管を温存して腸狭窄症を治療するかが最大の課題でした。この状況は炎症性腸疾患治療のチャンピオンドラッグであるインフリキシマブが登場してからも大きな変化がみられず、腸狭窄症の原因となる腸管線維化は改善されないため、手術症例数の減少は得られないことが明らかとなってきました。

ステリック再生医科学研究所立ち上げに際して、米山先生がこの腸管線維化における重要分子として着目し創薬ターゲット分子に選んだのが、糖硫酸転移酵素である CHST15（Carbohydrate sulfotransferase 15）でした。われわれは RNA 干渉機序によりこの分子の発現を抑制する siRNA (STNM01) を核酸医薬として確立すべく STNM01 開発プロジェクトを立ち上げました。三内からのプロジェクトメンバーとして河内裕介先生のほかに、新戦力として炎症性腸疾患患者治療のベテランの本田穰先生と、大学院で炎症性腸疾患の病理学を究めた横山純二先生があらたに加わり、ステリックとの共同研究体制を作りました。

研究を進めるうえでの行程表を下図に示します。以下研究内容は概略を紹介するにとどめ、作用機序の詳細などに関しては紙面の制約もあるため参考文献を見ていただければ幸いです (8)。

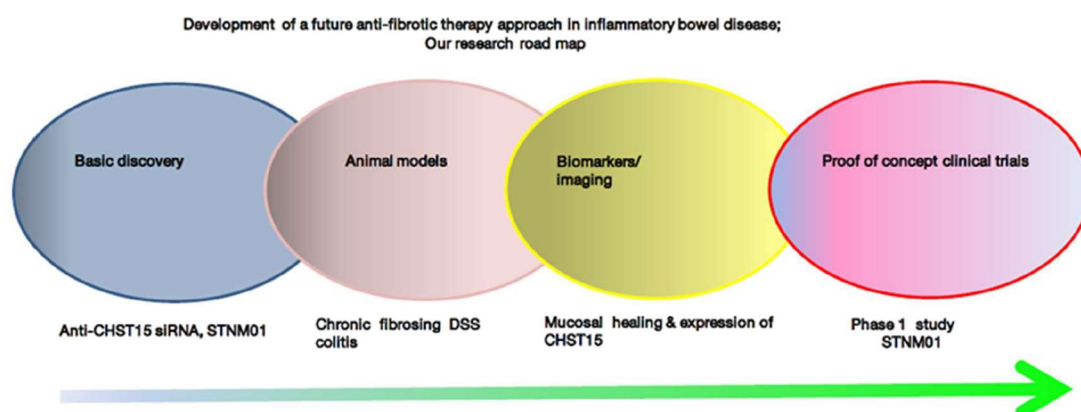


図 2. STNM01 開発プロジェクト行程表

前臨床試験においてもっとも重要な標的分子はこうして決まりましたが、この分子発現

を制御するための薬剤をどのように作るかが次の課題でした。薬剤は低分子薬、バイオ製剤を含む高分子薬、核酸医薬の3つに分けられます。低分子薬剤の製造は、候補薬物を大量に合成し、その中から繰り返しスクリーニング試験を行って最適薬を探し出す方法で、大手製薬メーカー以外では困難です。抗体医薬も大量の細胞培養装置が必要でかかる費用も莫大のため、新興ベンチャーが手を出す余地がありません。そこで合成の迅速性と対費用効果から選択されたのが siRNA でした。RNA 干渉は 1998 年アメリカの A ファイアー博士と G メロー博士により発見された現象で、siRNA が mRNA の破壊により配列特異的に遺伝子の発現を抑制できることが示されました。2006 年にこの功績に対しノーベル賞が授与されました。いまでこそ多くの人々が COVID-19 に対する mRNA ワクチンを実際に経験し、核酸医薬・ワクチンという言葉が身近になっていますが、STNM01 プロジェクト開始にあたり siRNA 医薬の安全性・実用を信じてもらうことにはかなりの抵抗がありました(9)。

次に問題となるのはこの新規薬剤をどのように病変局所に投与するかというドラッグデリバリーです。ここで我々が実験を繰り返して確立した人用の細径内視鏡をラットの大腸に挿入し、大腸粘膜下に薬剤を注入する技術が生きてきました。内視鏡下に粘膜下投与した siRNA が大腸局所にとどまり、局所でのみ薬剤効果を発揮すること、siRNA は全身に漏出しないことを動物実験で証明しました。

siRNA の線維化治療効果を評価できる動物実験モデルが存在しなかったため、自分たちで DSS 腸炎の改良により薬剤治療効果判定モデルを作成しました(10)。そして線維化の評価のために CHST15 発現量、CHST15 発現細胞の蛍光多重染色による同定などの指標に加え、内視鏡による粘膜状態の評価基準などを設定し、総合的に STNM01 の内視鏡的粘膜下投与が腸管線維化を治療しうることを証明しました(11)。

このような地道な動物実験、基礎実験等を進めるのと並行して、臨床治験遂行に必須となる資金援助を国から獲得するため、JST の創薬プロジェクトに応募しました。平成 21(2009)年、幸いにも STNM01 研究計画が採択され 10 億円の補助が得られることになりました。ところが、時の民主党政権の事業仕分けのあおりを受け、2 割近くが減額されたことは今もって納得がいきません。

ともあれ JST 創薬プロジェクト採択は STNM01 プロジェクトを先に進めるうえで大きな推進力となりました。ステリックで種々の追加試験を実施したうえで、いよいよ PMDA の治験審査に臨みました。かなり緊張したヒアリングでしたが、無事第 I 相治験開始の許可が下りました。厚労省研究班班長の岡崎和一先生、鈴木康夫先生らのバックアップをいただき、国内数病院での倫理申請もクリアし治験を開始しました。横浜にある治験病院でクローン病患者さんに世界初の siRNA 大腸粘膜下注入を行いました。当日は快晴の冬の寒い日でしたが、新潟始発の新幹線で上京し、米山先生と一緒に固唾を吞んで処置が無事終わるのを待っていました。治験全体を通して重大な副反応は発生せず、心底安堵しました。治験は順調に進み最終的に第 I 相試験を完了することができました(12)。こうしてクローン病腸狭窄症治療薬としての STNM01 は次のステップを目指す権利を確保できました。

その後、次の第 II 相試験へ進むべく PMDA の審査に臨みましたが、第 I 相の審査とは打って変わって担当者の、とりわけたった 1 名の担当者（某医大出身で臨床経験不明の医師）の抵抗もあり、むしろ日本国内での第 II 相試験にこれ以上固執せず一時断念し、軌道修正という苦渋の決断を下しました。

日本国内での薬事行政の状況が芳しくないことを痛感したことから、海外での治験を目指し慶応大学の日比先生の後押しを得て、ドイツのエールランゲン大学のニューラーズ先生と米山先生が交渉することになりました。ステリックとエールランゲン大学などドイツの幾つかの大学病院との国際共同研究体制が成立しました。日本での第 I 相試験結果で明らかとなったのは、STNM01 は腸管線維化治療効果を有するのみならず、クローン病大腸粘膜病変を内視鏡的に改善し粘膜治癒効果も有する可能性が示されたのです(12)。STNM01 をより確実に上市する戦略を考えると、クローン病腸狭窄症よりも潰瘍性大腸炎の粘膜治癒を評価目標としたほうが治験成功の確率が高まるとの判断から、ドイツでの STNM01 の第 II 相治験を潰瘍性大腸炎に変更して実施し、成功することができました(13)。また、日本国内においてもバイオ不応性の潰瘍性大腸炎に対する STNM01 の Proof-of-Concept 治験を実施し有効性を証明することができました(14)。

このようにしてクローン病と潰瘍性大腸炎の両疾患において炎症性腸疾患に対する siRNA の大腸粘膜下局注療法の治験を成功裏に終えることができました。

平成 28(2016)年、私は新潟医療福祉大学に移動し、現在に至ります。米山先生のステリック再生医科学研究所は平成 29(2017)年、国内製薬大手の田辺三菱製薬に買収されました。薬剤ベンチャー企業の運営としては理想の展開となり、ビジネス的に米山先生は大成功を収めたこととなります。ただし、この買収により炎症性腸疾患関連の開発に関して今後我々が関与することは不可能となりました。炎症性腸疾患の新規治療薬開発の夢は我々の手から離れ製薬企業に託されました。今後の治験進行と STNM01 がいつの日か新薬として上市されることを見守っていきたいです。

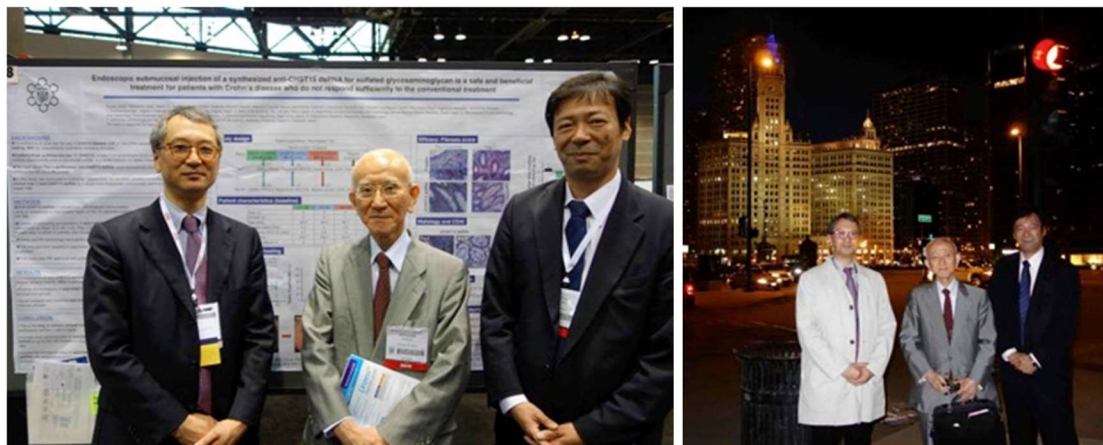


図 3 . DDW Chicago 2014 でP1結果発表

左から順に鈴木、朝倉均先生、米山博之先生

研究人生を顧みて

こうして改めて自分の携わってきた研究の軌跡を顧みると、第三内科初代教授の市田文弘先生の掲げられた「模倣、蓄積、創造」の教えに適った道のを歩むことができたのではないかと、少しばかりの肯定感をもった気持ちになれます。研究の過程で多くの指導者、同僚、後輩の先生方との出会いがあり、その幸運なくしては今の自分はなかったことが痛感されます。これらの人々はそれぞれ尊敬に値する立派な方々ばかりでした。たとえ後輩であろうとも、リスペクトの念を持って対等の人間として接することの重要性を感じました。

研究人生を振り返ると、時に天にも昇らんばかりの幸福感や高揚感を感じる瞬間もありましたし、時に奈落の底に突き落とされ絶望感に浸ることも経験しました。このような時に幾度となく思い出したのが Apple 創業者スティーブ ジョブスの言葉です。彼のスタンフォード大学の卒業式での祝辞として “Stay hungry, stay foolish !” が有名ですが、私が好きなのはその式辞の中で述べられた別の言葉です。人生の局面において絶望や幸福に直面した瞬間は、それは偶然にしか過ぎないと感じるかもしれないが、後で人生を振り返ってみると一つ一つの出来事が見事に関連しあって、それらは必然でありその一つでもかかってしまったら今の自分はないというくだりです。現在、研究や臨床に励んでいる教室の先生の中で、もしも現状に悩み迷っている人がおられたら、この言葉を思い出して勇気と希望をもって仕事を進めて頂きたいです。我々がなしえなかった新薬や新規治療を臨床現場に届ける夢を、教室の先生方が成し遂げられる日が来ることを希望をもって見守っています。

このたび、このような私の研究人生を振り返りその思いを公表させていただく機会を与えていただいた寺井崇二先生に改めて感謝申し上げます。大学院時代にその後の研究の一

貫したスタイルが身につくようにご指導いただいた藤原道夫先生、炎症性腸疾患研究に集中できるよう終始サポートいただいた朝倉均先生、実際の新薬開発研究をともに成し遂げた米山博之先生、そして臨床研究が失敗しないよう支えてくれた渡辺賢一先生との出会いがなかったらこのような研究人生を送ることはできませんでした。心よりお礼申し上げます。また、私たちが成し遂げた研究業績は研究チームで私と一緒に実際の研究を行ってくれた先生方個々の業績の積み重ねにほかなりません。本当にありがとうございました。本文中で名前を挙げてお礼できなかった教室の先生方、関連の皆様のサポートが大きな励みでした。支えてくださった全ての皆様に改めて感謝いたします。

最後に、生まれて幼い長女を残して研究のため東京での単身赴任生活に飛び出して以来、悔いることなく研究できたのも、私の我儘を許してくれた家族のおかげです。お詫びと感謝をささげて、稿を閉じさせていただきます。

参考文献

1. Suzuki K, Narita T, Yui R, Asakura H, Fujiwara M. Mechanism of the induction of autoimmune disease by graft-versus-host reaction. Role of CD8+ cells in the development of hepatic and ductal lesions induced by CD4+ cells in MHC class I plus II-different host. *Lab Invest* 1994;70:609-619.
2. Suzuki K, Narita T, Yui R, Ohtsuka K, Inada S, Kimura T, Okada Y, Makino M, Mizuochi T, Asakura H, Fujiwara M. Induction of intestinal lesions in nu/nu mice induced by transfer of lymphocytes from syngeneic mice infected with murine retrovirus. *Gut* 1997;41:221-228.
3. Kimura T, Suzuki K, Inada S, Hayashi A, Narita T, Yui R, Asakura H, Fujiwara M. Monoclonal antibody against lymphocyte function-associated antigen 1 inhibits the formation of primary biliary cirrhosis-like lesions induced by murine graft-versus-host reaction. *Hepatology* 1996;24:888-894.
4. Sasaki S, Yoneyama H, Suzuki K, Suriki H, Aiba T, Watanabe S, Kawauchi Y, Kawachi H, Shimizu F, Matsushima K, Asakura H, Narumi S. Blockade of CXCL10 protects mice from acute colitis and enhances crypt cell survival. *Eur J Immunol* 2002;32:3197-3205.
5. Hanawa T, Suzuki K, Kawauchi Y, Kawauchi Y, Takamura M, Yoneyama H, Han GD, Kawachi H, Shimizu F, Asakura H, Miyazaki J, Maruyama H, Aoyagi Y. Attenuation of mouse acute colitis by naked hepatocyte growth factor gene transfer into the liver. *J Gene Med* 2006;8:623-635.
6. 鈴木健司. 新薬はどのように開発するか? クローン病に対する世界初のsiRNA干渉薬開発の試み. *新潟医学誌* 2013;127(7):344-349.
7. ロバート・L・シュック著、小林 力訳. 新薬誕生-100万分の1に挑戦した科学者たち. ダイヤモンド社.
8. Suzuki K, Yoneyama H. New endoscopic approach of anti-fibrotic therapy for inflammatory bowel disease. *Ann Transl Med* 2017; Apr,5(8):191.

9. Kiryu H, Terai G, Imamura O, Yoneyama H, Suzuki K, Asai K. A detailed investigation of accessibilities around target sites of siRNAs and miRNAs. *Bioinformatics* 2011;6:1788-97.
10. Suzuki K, Sun X, Nagata M, Kawase T, Yamaguchi H, Sukumaran V, Kawauchi Y, Kawachi H, Nihsino T, Watanabe K, Yoneyama H, Asakura H. Analysis of intestinal fibrosis in chronic colitis in mice induced by dextran sulfate sodium. *Pathol Int* 2011;61:228-238.
11. Suzuki K, Arumugam S, Yoneyama H, et.al. Pivotal role of carbohydrate sulfphotransferase 15 in fibrosis and mucosal healing in mouse colitis. *PLoS One* 2016;11:e0158967.
12. Suzuki K, Yokoyama J, Kawauchi Y, et. al. Phase 1 clinical study of siRNA targeting carbohydrate sulphotransferase 15 in Crohn's disease patients with active mucosal lesions. *J Crohns Colitis* 2017;11(2):221-228.
13. Atreya R, Kuhbacher T, Waldner MJ, et. al. Submucosal injection of the RNA oligonucleotide GUT-1 in active ulcerative colitis patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled Phase 2a induction trial. *J Crohns Colitis* 2024;18(3): 406-415.
14. Suzuki K, Sameshima Y, Yokoyama J, et. al. Add-on multiple submucosal injections of the RNA oligonucleotide GUT-1 to anti-TNF antibody treatment in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis: an open-label, proof-of concept study. *Inflamm Regen* 2024; 44(1):22.