

のスクリーニングを施行したが、両症例ともいずれも陰性であった。結局は全てのエクソンを PCR - SSCP 解析し、その後の直接塩基配列解析により、それぞれの症例の両 CFTR アリルの変異が明らかにされた。すなわち、症例 1 では Q98R と 125C が、症例 2 では E217G と Q1352H が、検出・確認された。Q98R, E217G, Q1352H はそれぞれ、欧米ではきわめて珍しい変異であり、125C はこれまで単なる多型と扱われてきたが、今回呈示した患者では Q98R と 125C 以外には変異が認められないことから、後者は何らかの形で病態形成に深く関与している異常アリルと考えられた。

すでにこれまで提唱してきた通り、わが国の CF 患者における CFTR 遺伝子の変異解析では、欧米のスクリーニング体制では変異は検出されないと考えられる。従って、今後さらにわが国の CF 症例を可及的に多く解析し、原因となる病的変異の種類、頻度を明らかにしたうえで、わが国独自のスクリーニング体制を確立して行く必要がある。

参 考 文 献

- 1) Welsh MJ, Tsui LC, Boat TF, Beaudet AL. Cystic fibrosis. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease. New York: McGraw-Hill, 1995: 3799-876.
- 2) Collins FS. Cystic fibrosis: molecular biology and therapeutic implications. Science 1992; 256: 774-9.
- 3) 吉村邦彦, 安斎千恵子. 嚢胞性線維症. 日本臨床 1996; 54: 825-33.
- 4) Yamashiro Y, Shimizu T, Oguchi S, Shioya T, Nagata S, Ohtsuka Y. The estimated incidence of cystic fibrosis in Japan. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1997; 24: 544-7.
- 5) Chillón M, Casals T, Mercier B, Bassas L, Lissens W, Silber S, Romey MC, Ruiz-Romero J, Verlingue C, Claustres M, Nunes V, Férec C, Estivill X. Mutations in the cystic fibrosis gene in patients with congenital absence of the vas deferens. N Engl J Med 1995; 332: 1475-80.
- 6) Shaere N, Schwarz M, Malone G. et al. Mutations of the cystic fibrosis gene in patients with chronic pancreatitis. N Engl J Med 1988; 339: 645-52.
- 7) Cohn JA, Friedman KJ, Noone PG, Knowles MR, Silverman LM, Jowell PS. Relation between mutations of the cystic fibrosis gene and chronic pancreatitis. N Engl J Med 1998; 339: 653-58.
- 8) Miller PW, Hamosh A, Macek M, Greenberger PA, MacLean J, Walden SM, Slavin RG, Cutting GR. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene mutations in allergic bronchopulmonary Aspergillosis. Am J Hum Genet 1996; 59: 45-51.
- 9) Marchand E, Verellen-Dumoulin C, Mairesse M, Delaunois L, Brancalone P, Rahier JF, Vandenplas O. Frequency of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene mutations and 5T allele in patients with allergic bronchopulmonary Aspergillosis. Chest 2001; 119: 762-7.
- 10) Wang X, Moylan B, Leopold DA, Kim J, Rubenstein RC, Togisa A, Proud D, Zeitlin PL, Cutting GR. Mutation in the gene responsible for cystic fibrosis and predisposition to chronic rhinosinusitis in the general population. JAMA 2000; 284: 1814-9.
- 11) Yoshimura K, Anzai C, Morokawa N, Nakata K, Eto Y. Diffuse panbronchiolitis and mutations of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene (submitted).
- 12) Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium. Cystic Fibrosis Mutation Data Base. <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/>.

研究成果の刊行に関する一覧

雜 誌

著 者 名	論 文 題 目	雜 誌 名	卷：頁，西曆年号
Hirota M, Nozawa F, Okabe A, Ikei S, Ogawa M, et al.	Relationship between plasma cytokine concentration and multiple organ failure in patients with acute pancreatitis.	Pancreas	21 : 141-146, 2000.
Hirota M, Kamekawa K, Tashima T, Mizumoto M, Ohara C, Beppu T, Shimada S, Yamaguchi Y, Ogawa M	Percutaneous embolization of the distal pancreatic duct to treat intractable pancreatic juice fistula.	Pancreas	22 : 214-216, 2001.
Okabe A, Hirota M, Nozawa F, Shibata M, Nakano S, Ogawa M	Altered cytokine response in rat acute pancreatitis complicated with endotoxemia.	Pancreas	22 : 32-39, 2001.
Jia DM, Tabaru A, Nakamura H, Fukumitsu K, Akiyama T, Otsuki M	Troglitazone prevents and reverses dyslipidemia, insulin secretory defects, and histologic abnormalities in a rat model of naturally occurring obese diabetes.	Metabolism	49 : 1167-1175, 2000.
Otsuki M	Pathophysiological role of cholecystokinin in humans.	J Gastroenterol Hepatol	15(Suppl.) : D71-D83, 2000.
Fukumitsu K, Nakamura H, Otsuki M	Chronic oral administration of protease inhibitor decreases CCK-A receptor mRNA expression but increases pancreatic growth in rats.	Pancreas	22 : 179-185, 2001.
Mizuno N, Naruse S, Kitagawa M, Ishiguro H, Hayakawa T	Effects of phospholipase A ₂ inhibitors on Ca ²⁺ oscillations in pancreatic acinar cells.	Pancreas	20 : 77-83, 2000.
Mizuno N, Naruse S, Kitagawa M, Ishiguro H, Hayakawa T	Effects of an inhibitor of myosin light chain kinase on amylase secretion from rat pancreatic acini.	Biochem Biophys Res Commun	269 : 792-797, 2000.
Ishiguro H, Naruse S, Kitagawa M, Suzuki A, Yamamoto A, Hayakawa T, Case RM, Steward MC	CO ₂ permeability and bicarbonate transport in microperfused interlobular ducts isolated from guinea-pig pancreas.	J Physiol	528 : 305-315, 2000.
Seki Y, Naruse S, Seo Y, Kitagawa M, Ishiguro H, Wang Y, Murakami M, Hayakawa T	Time-course magnetic resonance imaging of rat pancreatic cyst after experimental pancreatitis.	Magnetic Resonance Imaging	18 : 1003-1010, 2000.
Naruse S, Wang Y, Kitagawa M, Ishiguro H, Seki Y, Ozaki T, Hayakawa T	Long-term effects of nafamostat and imipenem on experimental acute pancreatitis in rats.	Pancreas	21 : 290-295, 2000.
Saito M, Tsuyuguchi T, Yamaguchi T, Ishihara T, Saisho H	Long-term outcome of endoscopic papillotomy for choledocholithiasis with cholecystolithiasis.	Gastrointest Endosc	51 : 540-545, 2000.
Suda K, Takase M, Takei K, Kumasaka T, Suzuki F	Histopathologic and immunohistochemical studies on the mechanism of interlobular fibrosis of the pancreas.	Arch Pathol Lab Med	124 : 1302-1305, 2000.

著者名	論文題目	雑誌名	巻：頁，西暦年号
Takase M, <u>Suda K</u>	Histopathological study on mechanism and background of tumor-forming pancreatitis.	Pathol Int	51 : 349-354, 2001.
Seino K, <u>Nishimori I</u> , Nagai Y, Inoue H, Takada Y, Adachi S, Todoroki T, Fukao K	Idiopathic calcifying pancreatitis in a Japanese pediatric patient.	J Gastroenterol	12 : 941-944, 2000.
Frulloni L, Bovo P, Brunelli S, Vaona B, Di Francesco V, <u>Nishimori I</u> , Gavallini G	Elevated serum levels of antibodies to carbonic anhydrase I and II in patients with chronic pancreatitis.	Pancreas	20 : 382-388, 2000.
Ueda T, Takeyama Y, Hori Y, <u>Kuroda Y</u>	Hepatocyte growth factor increases in injured organs and functions as an organotrophic factor in rats with experimental acute pancreatitis.	Pancreas	20 : 94-93, 2000.
Takeyama Y, Hori Y, Takase K, <u>Kuroda Y</u>	Apoptotic cell death of hepatocytes in rat experimental severe acute pancreatitis.	Surgery	127 : 55-64, 2000.
Takeyama Y, Takase K, Ueda T, <u>Kuroda Y</u>	Peripheral lymphocyte reduction in severe acute pancreatitis is caused by apoptotic cell death.	J Gastrointestinal Surg	4 : 379-387, 2000.
Hori Y, Takeyama Y, Ueda T, <u>Kuroda Y</u>	Macrophage-derived transforming growth factor- β 1 induces hepatocellular injury via apoptosis in rat severe acute pancreatitis.	Surgery	127 : 641-649, 2000.
Ueda T, Takeyama Y, Hori Y, <u>Kuroda Y</u>	Pancreatitis-associated ascitic fluid increases intracellular Ca^{2+} concentration on hepatocytes.	J Surg Res	93 : 171-176, 2000.
Takeyama Y, Ueda T, Hori Y, <u>Kuroda Y</u>	Duodenal necrosis associated with acute pancreatitis.	Pancreas	22 : 217-219, 2001.
Masamune A, <u>Shimosegawa T</u> , Fujita M, Satoh A, Koizumi M, Toyota T	Ascites of severe acute pancreatitis in rats transcriptionally upregulates expression of interleukin-6 and -8 in vascular endothelium and mononuclear leukocytes.	Dig Dis Sci	45 : 429-437, 2000.
Masamune A, <u>Shimosegawa T</u> , Satoh A, Fujita M, Sakai Y, Toyota T	Nitric oxide decreases endothelial activation by rat experimental severe pancreatitis-associated ascitic fluids.	Pancreas	20 : 297-304, 2000.
Satoh A, <u>Shimosegawa T</u> , Satoh K, Ito H, Kohno Y, Masamune A, Fujita M, Toyota T	Activation of adenosine A1-receptor pathway induces edema formation in the pancreas of rats.	Gastroenterology	119 : 829-836, 2000.
<u>Shiratori K</u>	Intestinal necrosis associated with severe acute pancreatitis.	Intern Med	39 : 275-276, 2000.
Shimizu K, <u>Shiratori K</u> , Sawada T, Kobayashi M, Hayashi N, Saotome H, Keith JC	Recombinant human interleukin-11 decreases severity of acute necrotizing pancreatitis in mice.	Pancreas	21 : 134-140, 2000.
Shimizu K, <u>Shiratori K</u> , Hayashi N, Fujiwara T, Horikoshi H	Effect of troglitazone on exocrine pancreas in rats with streptozotocin induced diabetes mellitus.	Pancreas	21 : 421-426, 2000.

著者名	論文題目	雑誌名	巻：頁，西暦年号
Andoh A, Takaya H, Sotome T, Shimada M, Hata K, Araki Y, Nakamura F, Shintani Y, Fujiyama Y, <u>Bamba T</u>	Cytokine regulation of chemokine (IL-8, MCP-1 and RANTES) gene expression in human pancreatic periacinar myofibroblast.	Gastroenterology	119 : 211-219, 2000.
Takaya H, Andoh A, Shimada M, Hata K, Fujiyama Y, <u>Bamba T</u>	The expression of chemokine genes correlates with nuclear factor-kappa B activation in human pancreatic cancer cell lines.	Pancreas	21 : 32-40, 2000.
Andoh A, Shimada M, Takaya H, Hata K, Fujiyama Y, <u>Bamba T</u>	Transforming growth factor-beta 1 acts as a potent inhibitor of complement C3 biosynthesis in human pancreatic cancer cell lines.	Pancreas	20 : 138-145, 2000.
Suzuki, S, Kanai, S, Miyasaka K, Jimi A, <u>Funakoshi A</u>	Regulation of pancreatic secretion by vagal nerve during short-term duct occlusion in conscious rats.	Pancreas	20 : 94-101, 2000.
<u>Funakoshi A</u> , Miyasaka K, Matsumoto H, Yamamori S, Takiguchi S, Kataoka K, Takata Y, Matsusue K, Kono A, Shimokata H	Gene structure of human cholecystokinin (CCK) type-A receptor : body fat content is related to CCK type A receptor gene promoter polymorphism.	FEBS Lett	466 : 264-2666, 2000.
Kanai S, Masuda M, Suzuki S, Ohta M, Yoshida Y, <u>Funakoshi A</u> , Miyasaka K	Inhibitory effect of central calcitonin-gene related peptide (CGRP) on pancreatic secretion in conscious rats.	Jpn J Physiol	50 : 243-248, 2000.
Kawanami T, <u>Funakoshi A</u> , Suzuki S, Kanai S, Sato Y, Miyasaka K	Oral administration of a synthetic trypsin inhibitor increases pancreatic duct function in CCK-A receptor-deficient rats.	Pancreas	20 : 394-400, 2000.
Suzuki S, Miyasaka K, Jimi A, <u>Funakoshi A</u>	Induction of acute pancreatitis by cerulein in human IL-6 gene transgenic mice.	Pancreas	21 : 86-92, 2000.
Shimazoe T, Ishida J, Maetani M, Yakabe T, Yamaguchi M, Miyasaka K, Watanabe S, <u>Funakoshi A</u>	Entrainment function in the supra-chiasmatic nucleus of streptozotocin induced diabetic rats.	Jpn J Pharmacol	83 : 355-358, 2000.
Ichikawa M, Kanai S, Ichimaru Y, <u>Funakoshi A</u> , Miyasaka K	The diurnal rhythm of energy expenditure differs between obese and glucose-intolerant rats and streptozotocin-induced diabetic rats.	J Nutrition	130 : 2562-2567, 2000.
Ohta M, Kanai S, Sato Y, Masuda M, Takahashi T, Jimi A, <u>Funakoshi A</u> , Miyasaka K	Mechanism of delayed gastric emptying in naturally occurring CCK-A receptor gene knockout (OLETF) rats.	Jpn J Physiol	50 : 443-448, 2000.
Kurosawa M, Bucinskaite V, Miyasaka K, <u>Funakoshi A</u> , Lundeberg T	Effects of systemic injection of interleukin-1 β on gastric vagal afferent activity in rats lacking type A cholecystokinin receptors.	Neurosci Lett	293 : 9-12, 2000.
<u>小川道雄</u>	難病としての重症急性膵炎－救命率改善のために何が行われているか－	ICUとCCU	24 : 629-630, 2000.
<u>小川道雄</u>	侵襲後のSIRSとCARS－臓器不全の発症と関連して	Surgery Frontier	7 : 287-292, 2000.

著者名	論文題目	雑誌名	巻：頁，西暦年号
小川道雄	侵襲とサイトカイン	臨床免疫	33：401-414，2000.
小川道雄	SIRSとCARS－その後の展開	血液フロンティア	10：301-306，2000.
小川道雄	SIRSとCARS－提唱の歴史的な背景	医学のあゆみ	196：3-7，2001.
広田昌彦，桑田絹子， 木村有，井上耕太郎， 大村谷昌樹，小川道雄	急性膵炎の予後	消化器科	31：637-641，2000.
広田昌彦，小川道雄	急性膵炎	外科	62：1600-1606，2000.
広田昌彦，野澤文昭， 岡部明宏，柴田宗征， 桑田絹子，小川道雄	SIRSとCARS：急性膵炎の病態からの考察	臨床病理	48：527-532，2000.
広田昌彦，別府透， 小川道雄	重症急性膵炎に対するトリプルケア	胆と膵	21：37-42，2000.
広田昌彦，柴田宗征， 小川道雄	急性膵炎の重症化機序と重症度評価	ICUとCCU	24：631-639，2000.
広田昌彦，野澤文昭， 小川道雄	侵襲と生体反応	集中治療	12：445-451，2000.
広田昌彦，野澤文昭， 岡部明宏，柴田宗征， 桑田絹子，小川道雄	SIRSとCARS：急性膵炎の病態からの考察	侵襲と免疫	9：14-19，2000.
広田昌彦，柴田宗征， 桑田絹子，木村有， 井上耕太郎，大村谷昌樹， 小川道雄	重症急性膵炎の重症度評価と予後予測	侵襲と免疫	9：100-105，2000.
広田昌彦，桑田絹子， 柴田宗征，小川道雄	臓器不全	集中治療	12：1279-1288，2000.
広田昌彦，野澤文昭， 岡部明宏，柴田宗征， 桑田絹子，小川道雄	SIRSとCARS：急性膵炎の病態からの考察	臨床病理	527-532，2000.
広田昌彦，小川道雄	わが国における重症急性膵炎の実態	臨床外科	56：149-153，2001.
広田昌彦，小川道雄	急性膵炎とSIRS，CARS	医学のあゆみ	196：44-49，2001.
跡見裕，名郷直樹， 野田愛司，田中雅夫	座談会：胆膵のEBMを考える	胆と膵	21：1019-1033，2000.
中村早人，大槻眞	アルコール膵外分泌に対する作用	肝胆膵	40：87-95，2000.
大槻眞，山本光勝	膵外分泌の体液性調節－膵外分泌刺激ホルモナー	胆と膵	21：185-192，2000.
大槻眞	急性膵炎	総合臨牀	49：303-306，2000.
大槻眞	慢性膵炎	総合臨牀	49：307-310，2000.
大槻眞	膵癌	総合臨牀	49：311-315，2000.
成田竜一，大槻眞	高齢者の膵機能	肝胆膵	40：689-693，2000.
大槻眞，木原康之， 上田城久朗	急性膵炎	臨床医	26：1128-1134，2000.
大槻眞	慢性膵炎の診断基準・病型分類・重症度	内科	85：1214-1220，2000.
大槻眞	膵炎－急性膵炎・慢性膵炎－	総合医学	8：961-968，2000.
大槻眞	急性膵炎の診断・治療－アミラーゼはどこまで信頼できるか－	内科	86：938-943，2000.

著者名	論文題目	雑誌名	巻：頁，西暦年号
石黒 洋，成瀬 達， 北川元二，近藤孝晴， 早川哲夫	アルコール膵炎	薬局	51：686-694，2000.
北川元二，成瀬 達， 石黒 洋，早川哲夫	急性膵炎重症度判定基準の有用性と問題点	胆と膵	21：5-11，2000.
成瀬 達，北川元二， 石黒 洋，中島守夫， 伊藤 治，汪 幼学， 金 春香，早川哲夫	膵外分泌と神経ペプチド (PACAP, NPY)	胆と膵	21：213-219，2000.
成瀬 達，北川元二， 石黒 洋，濱田広幸， 早川哲夫	高脂血症と急性膵炎	医学と薬学	43：698-702.
早川哲夫，島崎修次， 杉山 貢，中野 哲， 上原総一郎，近藤重厚， 小泉 勝，野田愛司， 山本正博，小川道雄	急性膵炎の重症化の予知に関する研究	膵臓	15：133-139，2000.
北川元二，成瀬 達， 早川哲夫	急性膵炎の診断と初期治療	治療	82：2543-2548，2000.
北川元二，成瀬 達， 石黒 洋，早川哲夫	急性膵炎重症化の病態と対策	消化器科	31：656-668，2000.
山口武人，石原 武， 新島光起，門野源一郎， 露口利夫，税所宏光	慢性膵炎の主膵管狭窄に対するステント治療	臨床消化器内科	15：657-663，2000.
山口武人，石原 武， 税所宏光	慢性膵炎（膵石症）の内科的治療の進歩	内科	86：847-852，2000.
石原 武，山口武人， 露口利夫，税所宏光	胆・膵疾患	内科	86：1071-78，2000.
露口利夫，石原 武， 山口武人，税所宏光	EST - 大切開か小切開か -	胆と膵	21：977-980，2000.
山口武人，石原 武， 原 太郎，新島光起， 門野源一郎，税所宏光	重症膵炎合併症（仮性嚢胞，膵膿瘍）の経皮的治療	胆と膵	21：55-60，2000.
露口利夫，山口武人， 石原 武，税所宏光	乳頭炎と胆石症	胆と膵	21：127-130，2000.
斉藤雅彦，露口利夫， 山口武人，石原 武， 税所宏光	EST (EPT) の長期予後からみた治療方針 - 内科の立場より -	胆と膵	21：383-387，2000.
露口利夫，税所宏光	内視鏡的乳頭切開術 (Endoscopic papillotomy)	臨床成人病	28：1541-43，2000.
島村弘宗，松野正紀	慢性膵炎に対する Frey 手術	胆膵の生理機能	16：31-34，2000.
武田和憲，砂村眞琴， 渋谷和彦，山内淳一郎， 松野正紀	重症急性膵炎に対する膵局所治療としての膵酵素阻害剤・抗生物質持続動注療法	ICU と CCU	29：649-654，2000.
渋谷和彦，砂村眞琴， 山内淳一郎，島村弘宗， 武田和憲，松野正紀	慢性膵炎に対する膵管空腸側々吻合術	胆と膵	21：807-809，2000.

著者名	論文題目	雑誌名	巻：頁，西暦年号
山内淳一郎，武田和憲， 渋谷和彦，砂村眞琴， 村上泰介，松野正紀	重症急性膵炎－治療のポイント－	今月の治療	8：978-984，2000.
山内淳一郎，武田和憲， 渋谷和彦，砂村眞琴， 村上泰介，松野正紀	急性膵炎	老年消化器病	12：155-161，2000.
武田和憲，松野正紀	急性膵炎におけるCTによる重症度判定と 治療方針	画像診断	20：1120-1126，2000.
松野正紀，山内淳一郎， 渋谷和彦，武田和憲	急性膵炎	消化器の臨床	3：643-653，2000.
渋谷和彦，山内淳一郎， 三上幸夫，砂村眞琴， 武田和憲，松野正紀	重症急性膵炎に対する持続動注療法	消化器科	31：675-678，2000.
西森 功，須田耕一， 大井 至，小川道雄	自己免疫性膵炎	日消誌	97：1355-1363，2000.
眞栄城兼清，濱田義浩， 笠 普一郎，安波洋一， 池田靖洋	消化器系疾患における内視鏡下治療の進歩 －膵石症に対する内視鏡的治療	カレントセラピー	18：2206-2212，2000.
池田靖洋	消化器内視鏡治療－現在の評価と今後の展 開：胆膵	消化器病セミナー	78：21-28，2000.
竹山宜典，黒田嘉和	診断と治療のフローチャート：慢性膵炎	外科	62：1607-1614，2000.
竹山宜典，上田 隆， 黒田嘉和	重症急性膵炎の初期治療の重要性と問題 点	消化器科	31：669-674，2000.
小川 薫，佐藤信紘	膵炎（急性・慢性）	薬局	52：846-853，2001.
下瀬川徹，正宗 淳， 佐藤晃彦	膵外分泌の神経性調節	胆と膵	21：175-183，2000.
下瀬川徹，佐藤晃彦， 正宗 淳，佐藤賢一	アルコール性膵障害の発生機序	肝胆膵	40：121-130，2000.
朝倉 徹，山極哲也， 下瀬川徹	腫瘍形成性膵炎－診断は可能か－	胆と膵	21：1005-1011，2000.
正宗 淳，佐藤晃彦， 下瀬川徹	微小循環障害と膵疾患	細胞	32：97-101，2000.
佐藤晃彦，正宗 淳， 下瀬川徹	膵炎重症化の機序と対策；急性膵炎重症化 の予知指標	消化器科	31：650-655，2000.
高須充子，佐藤賢一， 佐藤晃彦，境 吉孝， 金子健蔵，長崎 裕， 正宗 淳，朝倉 徹， 下瀬川徹，豊田隆謙	ステロイド療法が奏功し，治療効果を FDG-PETにて判定しえた自己免疫性膵炎 と思われる一例	膵臓	15：459-465，2000.
篠崎幸子，清水京子， 白鳥敬子，星野容子， 唐澤英偉，土岐文武， 林 直諒	膵仮性嚢胞にメチシリン耐性黄色ブドウ球 菌（MRSA）感染を併発し，抗菌薬にて 治療しえた1例	膵臓	15：173-178，2000.
池田みどり，白鳥敬子， 林 直諒，小林横雄	慢性膵炎に合併した膵悪性リンパ腫の1例	膵臓	15：466-472，2000.
神津知永，久田生子， 白鳥敬子	膵疾患：急性膵炎を中心に。	クリニカ	27：316-325，2000.

著者名	論文題目	雑誌名	巻：頁，西暦年号
野田愛司，泉 順子， 村山英生，長谷 智， 伊吹恵里，須賀 敬， 佐藤真紀子，太田美樹子	各種重症度スコアリングスケールにおける 重症急性膵炎の死亡リスクの検討： Evidence-based Medicine に立脚した死亡 リスク比からのアプローチ	膵臓	15：151-156，2000.
泉 順子，野田愛司， 村山英生	石灰化膵石および蛋白栓に対する溶解療法 の臨床的検討	胆膵の生理機能	16：15-18，2000.
船越顕博，小島瑞穂， 若杉英之	慢性膵炎の成因について	肝・胆・膵フロン ティア	8：7-13，2000.
船越顕博，宮坂京子	消化管ホルモン	図説消化器病シ リーズ	1：25-35，2000.
船越顕博，宮坂京子	CCK-A 受容体遺伝子異常と生活習慣病	日消誌	97：311-318，2000.
船越顕博，宮坂京子	コレシストキニン（CCK）受容体	臨牀消化器内科	15：427-435，2000.
宮坂京子，増田正雄， 船越顕博	膵外分泌の体液性調節－膵外分泌抑制ホル モン	胆と膵	21：193-198，2000.
船越顕博，篠崎博嗣， 宮坂京子	膵外分泌と CCK 受容体	胆と膵	21：205-212，2000.
鈴木伸治，宮坂京子 船越顕博	膵炎重症化の機序	消化器科	31：642-649，2000.
河合宏美，明石哲郎， 福富真理恵，横田昌樹， 井口東郎，船越顕博， 若杉英之，瀬尾洋介， 福谷龍郎	動脈硬化が原因と考えられる慢性膵炎に合 併した胃十二指腸動脈瘤破裂による特異な 消化管出血の1例	膵臓	15：473-478，2000.
丸山勝也，高橋久雄， 奥山啓二，横山 顕， 中村雄二，黒田真理， 石井裕正	アルコール代謝酵素の多型性とアルコール 性膵炎の関連	肝胆膵	40：97-106，2000.
丸山勝也	アルコールと膵疾患	Modern Physician	20：983-987，2000.
丸山勝也	飲酒は膵臓にも負担をかけている	食生活	94：91-95，2000.
吉村邦彦，飯塚佐代子， 諸川納早，衛藤義勝， 中田紘一郎	DPB として加療された経過中に呼吸不全 にて死亡した cystic fibrosis の1例	Therapeutic Research	21：1876-1878，2000.

単行本

著者名	題名	書名	編集者名	発行社名(発行地名)	発行西暦年号, 頁
Ogawa M, Hirota M, Nozawa F, Okabe A, Shibata M, Kuwata K	Relationship between plasma concentrations of cytokine modulators and multiple organ failure in acute pancreatitis.	5 th World Congress on Trauma, Shock, Inflammation and Sepsis Pathophysiology, Immune Consequences and Therapy	Faist E	Monduzzi Editore (Bologna)	575-578, 2000.
Shibata M, Hirota M, Okabe A, Ogawa M	High incidence of infectious complications in severe acute pancreatitis.	5 th World Congress on Trauma, Shock, Inflammation and Sepsis Pathophysiology, Immune Consequences and Therapy	Faist E	Monduzzi Editore (Bologna)	589-592, 2000.
小川道雄	PSTI (膵分泌性トリプシンインヒビター)	検査値のみかた	中井利昭	中外医学社 (東京)	959-961, 2000.
小川道雄	侵襲とサイトカイン	サイトカインと疾患	今西二郎	医歯薬出版 (東京)	3-7, 2000.
小川道雄	重症急性膵炎と SIRS の診断と治療	第86回日本消化器病学会総会ポストグラデュエイトコース	朝倉 均	第86回日本消化器病学会総会	29-33, 2000.
小川道雄	膵ホスホリパーゼ A ₂	検査値のみかた	中井利昭	中外医学社 (東京)	353-354, 2000.
小川道雄, 広田昌彦	膵囊胞線維症	難病の最新情報－疫学から臨床のケアまで－	大野良之, 田中平三, 中谷比呂樹, 黒川 清, 斎藤英彦	南山堂 (東京)	324-325, 2000.
小川道雄, 広田昌彦, 林 櫻松, 川村 孝	慢性膵炎	難病の最新情報－疫学から臨床のケアまで－	大野良之, 田中平三, 中谷比呂樹, 黒川 清, 斎藤英彦	南山堂 (東京)	330-333, 2000.
小川道雄, 広田昌彦, 林 櫻松, 川村 孝	重症急性膵炎	難病の最新情報－疫学から臨床のケアまで－	大野良之, 田中平三, 中谷比呂樹, 黒川 清, 斎藤英彦	南山堂 (東京)	326-329, 2000.
大槻 眞	セルレイン, セクレチンによる膵液分泌	臓器灌流実験講座	臓器灌流研究会	新興医学出版社 (東京)	2000, 165-170.
大槻 眞	遊離膵腺房による膵外分泌反応	臓器灌流実験講座	臓器灌流研究会	新興医学出版社 (東京)	2000, 180-186.
大神吉光, 大槻 眞	慢性膵炎	臨床薬物治療学－疾病の解説と薬の使い方－	医療薬学研究協議会	アークメディア (東京)	2000, 431-435.

著者名	題名	書名	編集者名	発行者名(発行地名)	発行西暦年号, 頁
秋山俊治, 大槻 眞	急性膵炎－わが国の実態	図説 消化器病シリーズ14 膵炎, 膵癌	早川哲夫	メジカルビュー社 (東京)	2001, 14-19.
大槻 眞, 秋山俊治	急性膵炎－成因と発症機序・重症化機序	図説 消化器病シリーズ14 膵炎, 膵癌	早川哲夫	メジカルビュー社 (東京)	2001, 20-36.
福満健一郎, 大槻 眞	膵疾患	認定医・専門医のための内科学 レビュー 2001	酒井 紀, 早川弘一, 西崎 統, 小林祥泰, 福井次矢	総合医学社 (東京)	2001, 117-123.
石原 武, 山口武人, 尾高健夫, 露口利夫, 税所宏光	腫瘍形成性膵炎について	肝・胆・膵フロンティア8 慢性膵炎 診断と治療の進歩	税所宏光, 江原正明	診断と治療社 (東京)	2000, 139-145.
西森 功, 大西三朗	膵炎と遺伝子異常	図説 消化器病シリーズ14 膵炎, 膵癌	早川哲夫	メジカルビュー社 (東京)	2001, 99-100.
竹山宣典, 黒田嘉和	重症急性膵炎の初期治療の評価と問題点	ミレニアム消化器2000 (肝胆膵)	朝倉 均, 中澤三郎	日本メディカルセンター(東京)	2001, 279-281.
佐藤晃彦, 正宗 淳, 下瀬川徹	膵炎	Annual Review 消化器 2000	戸田剛太郎, 税所宏光, 寺野 彰, 幕内雅敏	中外医学社 (東京)	2000, 325-329.
佐藤晃彦, 下瀬川徹	急性膵炎とその他の膵疾患	知っておきたい腹痛の診断と治療	日比紀文	真興交易医書 (東京)	2000, 81-96.
白鳥敬子	膵外分泌調節機構	Annual Review 消化器2000	戸田剛太郎, 税所宏光, 寺野 彰, 幕内雅敏	中外医学社 (東京)	2000, 123-129.
野田愛司, 泉 順子, 須賀 敬	慢性膵炎の治療法：膵石溶解療法	肝・胆・膵フロンティア8 慢性膵炎 診断と治療の進歩	辻井 正, 沖田 極, 小林健一, 神代正道, 二川俊二	診断と治療社 (東京)	2000, 83-91.
奥山 誠, 野田愛司, 長谷 智, 伊吹恵里, 竹内一浩, 村山英生, 須賀 敬, 首藤宗一郎, 初山喜樹	黄疸および消化管出血をきたし急激な転帰をとった全身疾患の1例	腹部臓器相関：肝・膵と消化管の相関について	腹部臓器相関研究会	医療科学社 (東京)	2000, 41-47.
新谷 寛, 馬場忠雄	慢性膵炎 わが国の実態	図説 消化器病シリーズ14 膵炎, 膵癌	早川哲夫	メジカルビュー社 (東京)	2001, 84-89.
新谷 寛, 馬場忠雄	慢性膵炎 成因と発症機序・進展機序	図説 消化器病シリーズ14 膵炎, 膵癌	早川哲夫	メジカルビュー社 (東京)	2001, 90-98.

厚生労働省特定疾患対策研究事業
難治性膵疾患に関する調査研究班
(班長 小川道雄)

共同研究プロジェクト
「家族性膵炎，若年性膵炎の疫学調査，および原因遺伝子の解析」
膵炎の原因遺伝子の解析についての研究計画書

平成12年12月1日

本計画書は厚生労働省厚生科学審議会，先端医療技術評価部会による「遺伝子解析研究に付随する倫理問題等に対応するための指針」（平成12年4月28日）に基づき作製した（以下「厚生労働省指針」と略す）。

《研究計画》

(1) 研究の目的

遺伝子の解明とヒトゲノムの全塩基配列の解読が進む中で、一人ひとりの遺伝情報の違いと疾病との関連を研究し、それを疾病の予防、早期発見、早期治療に結びつけようとする努力が開始されている。このような研究の成果により患者一人ひとりの体質や薬剤に対する副作用の違いなどがより科学的に明らかになり、その違いに応じて医療を提供し（オーダー・メイド医療）、医薬品の適正使用を行うなど、人々の福祉に大きく貢献することが期待される。

膵炎（急性膵炎および慢性膵炎を含む）の原因の第一はアルコール過飲とされるが、アルコールに対する個々人の感受性の違いもあり、その病態は不明な点が多い。また、原因の特定できない、いわゆる特発性の膵炎も多く認められる。一方、膵炎の家族歴をもつ家族性および遺伝性膵炎については疾患遺伝子の研究が進められ、次第に原因遺伝子の特定と遺伝子異常が明らかとなりつつある。膵炎遺伝子の解析は家族性および遺伝性膵炎の病態を解明し、将来の新しい治療方法の開発に寄与するばかりでなく、急性あるいは慢性を問わず膵炎全般の病態解明に役立つと考えられる。

本研究では家族性および遺伝性膵炎罹患者とその他の原因による膵炎罹患者、さらに健常対照者において、既に膵炎との有意な因果関係について報告された下記（4-1）の3種類の遺伝子および遺伝子群についてその遺伝子異常を検討する。

(2) 試料提供者を選ぶ方針、考え方または基準

本研究は下記の3群の試料提供者を対象とする。

(2-1) 膵炎罹患者および遺伝子の一部を共有するその血縁者（厚生労働省指針における第一群試料等提供者）

家系内に膵炎の発症者を有する膵炎罹患者とその血縁者であり、その病名の告知を受けている人。遺伝子解析研究による新たな知見が、その人の健康状態の評価および膵炎の予防、診断および治療方針に影響すると考えられる。下記の基準により遺伝性膵炎と家族性膵炎に大別する。

遺伝性膵炎の診断基準（Gross JB, Hereditary pancreatitis. *The pancreas: biology, pathobiology, and disease*. Go VLW, et al. 2nd ed. 1095-1101, Raven Press, Nw York, 1986)

- ①同一家系に膵炎患者が3人以上みられること
- ②発症年齢が若いこと
- ③アルコール過飲、胆石、外傷など膵炎の発症に関連する要因がみられないこと

家族性膵炎の定義：同一家系内に2人以上の膵炎患者がみられるもの（家族性膵炎以外に、アルコール、胆石、腹部外傷、高脂血症など他の成因による膵炎症例も含まれる）

(2-2) 上記(2-1)の遺伝性および家族性膵炎以外の原因による膵炎罹患者(厚生労働省指針における第二群試料等提供者)

遺伝素因の関与の程度が明らかでない膵炎罹患者で、その病名の告知を受けている人。遺伝子解析研究の結果は、その人の健康状態の評価や疾病予防、診断または治療方針に直ちには影響しないと考えられる。急性膵炎の診断は「厚生労働省特定疾患難治性膵疾患調査研究班、急性膵炎臨床診断基準(1990年)」、慢性膵炎の診断は「日本膵臓病学会、慢性膵炎臨床診断基準(1995年)」に従う。

(2-3) 健常対照者(厚生労働省指針における第三群試料等提供者)

本研究に自発的に協力する通常健康状態の人であって、膵炎に罹患しているかどうか明らかでない人。遺伝子解析研究の結果はその人の健康状態の評価や疾病の予防、診断または治療方針に影響しないと考えられる。

(3) 提供を受けようとする試料等の種類とそれぞれの量

本研究は体細胞遺伝子解析研究(体細胞のDNAに起きた病的な変化を調べるため、DNAの塩基配列等の構造を解析する研究)であり、体細胞として末梢血白血球を用いるため、試料提供者に末梢血液10mlの提供をお願いする。

(4) 研究方法と予想される成果

(4-1) 解析対象遺伝子

膵炎発症との関連が想定される以下の3種類の遺伝子および遺伝子群に限り体細胞遺伝子解析研究を行う。その他の遺伝子については本研究の対象とはしないが、提供頂いた資料は同意のうえ保存する。他の遺伝子についての解析研究の必要性が生じた場合は、新たに研究計画書の作成を行い、再び当該研究に関する同意書を得た後、保存された資料を研究に供する。

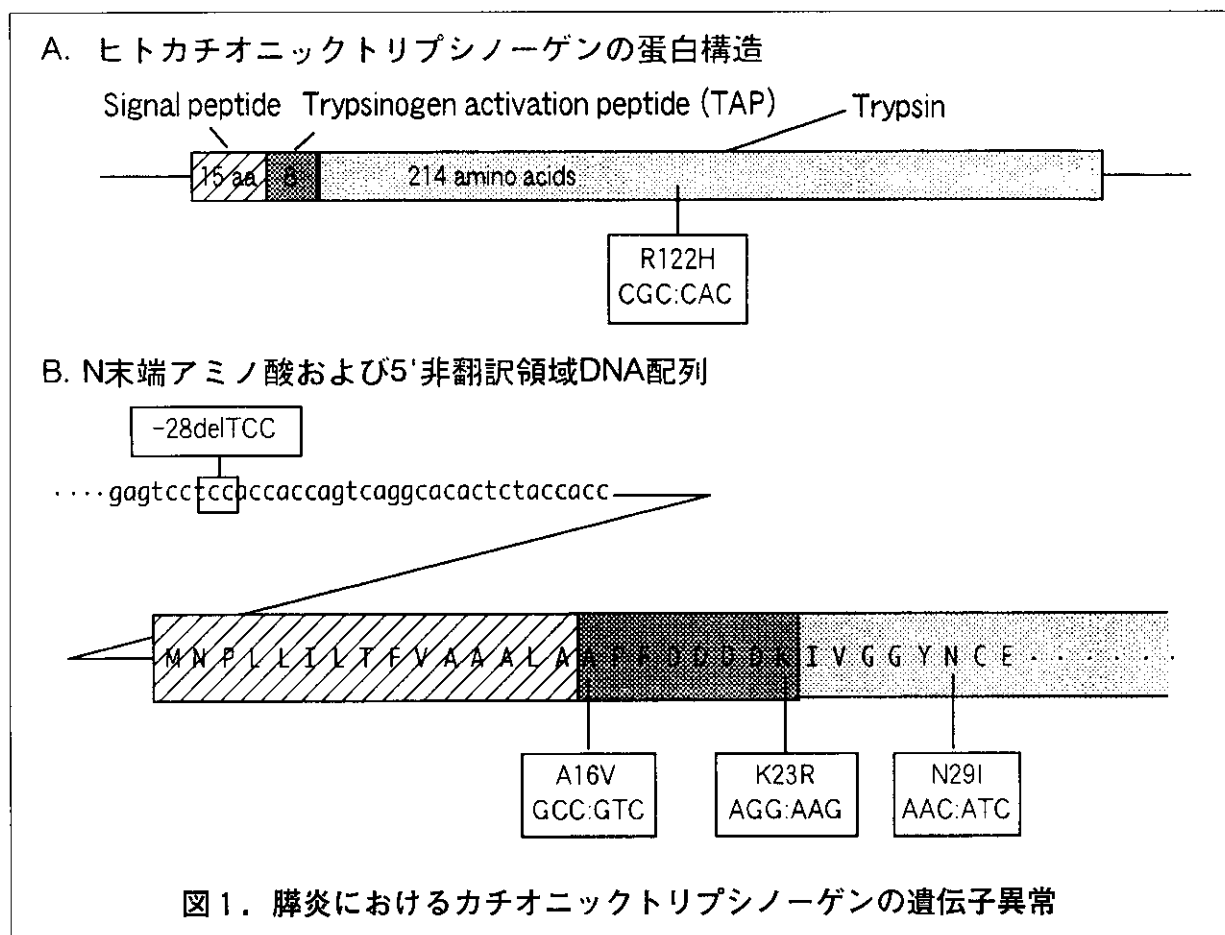
1. カチオニックトリプシノーゲンおよびトリプシノーゲンアイソザイム
2. 膵分泌性トリプシンインヒビター(PSTI)
3. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator(CFTR)

現在までの報告等から、予想される結果について個々に概説する。

(4-1-1) カチオニックトリプシノーゲンおよびトリプシノーゲンアイソザイム

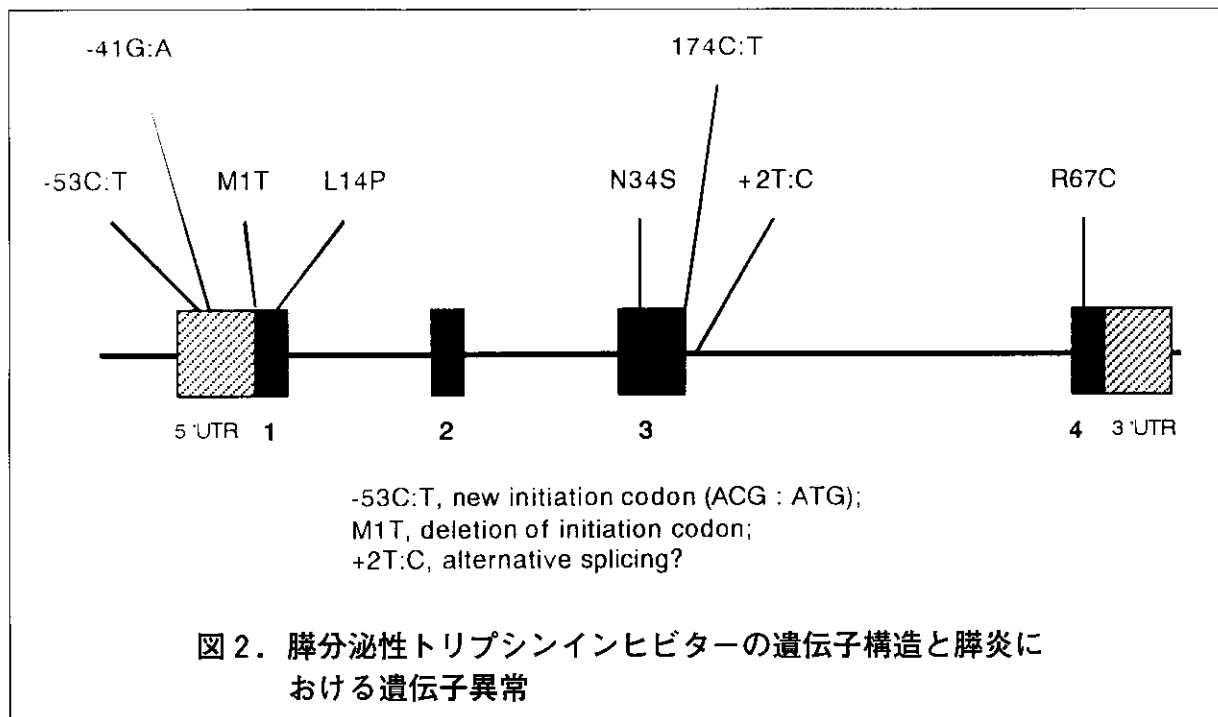
1996年、ポジショナルクローニングと呼ばれる分子遺伝学的手法により、遺伝性膵炎の疾患遺伝子としてカチオニックトリプシノーゲン(cationic trypsinogen, 以下CTと略)が同定され、白人の遺伝性膵炎家系において遺伝子異常が報告された。この報告以来、世界の遺伝性膵炎における解析が行われ、現在まで合計5種類の遺伝子異常が報告されている(図1)。これらの変異の中で最も高頻度にみられる遺伝子異常はエクソン3の点突然変異であり、122番目のアミノ酸でアルギニンからヒスチジンへの置換を生ずる(Arg(CGC):His(CAC);R122H, 図1A)。現在まで、白人の遺伝性膵炎あるいは家族性膵炎28家系以上でこの遺伝子異常が確認されている。次に多い変異はエクソン2の点突然変異であ

り、29番目のアミノ酸でアスパラギンからイソロイシンへのアミノ酸置換を生ずる (Asn (AAC) : Ile (ATC) ; N29I, 図1 B)。この遺伝子異常は白人の遺伝性および家族性膵炎の7家系以上で報告されている。これら2つの遺伝子変異は膵炎の家族集積性と合致することより、膵炎の原因遺伝子としてほぼ間違いない。本邦の遺伝性および家族性膵炎においても、R122Hが6家系、N29Iが2家系報告され、これらの遺伝子変異に人種特異性のないことが示されている。その他の3つの変異については現在のところ稀な変異であり (A16VおよびK23Rは各々家族性膵炎1家系での報告)、家族歴のない膵炎患者にもみられることより (-28TCCdelは特発性膵炎でのみの報告)、膵炎発症との直接的な因果関係については今後の検討を要する。また、遺伝性膵炎の約半数の家系では膵炎遺伝子は未だ明らかでないことより、トリプシノーゲンアイソザイムであるアニオニックトリプシノーゲンおよびメゾトリプシノーゲンについての遺伝子解析が必要である。現在まで、これら2種類のトリプシノーゲンアイソザイムについて遺伝子異常の報告はみられない。



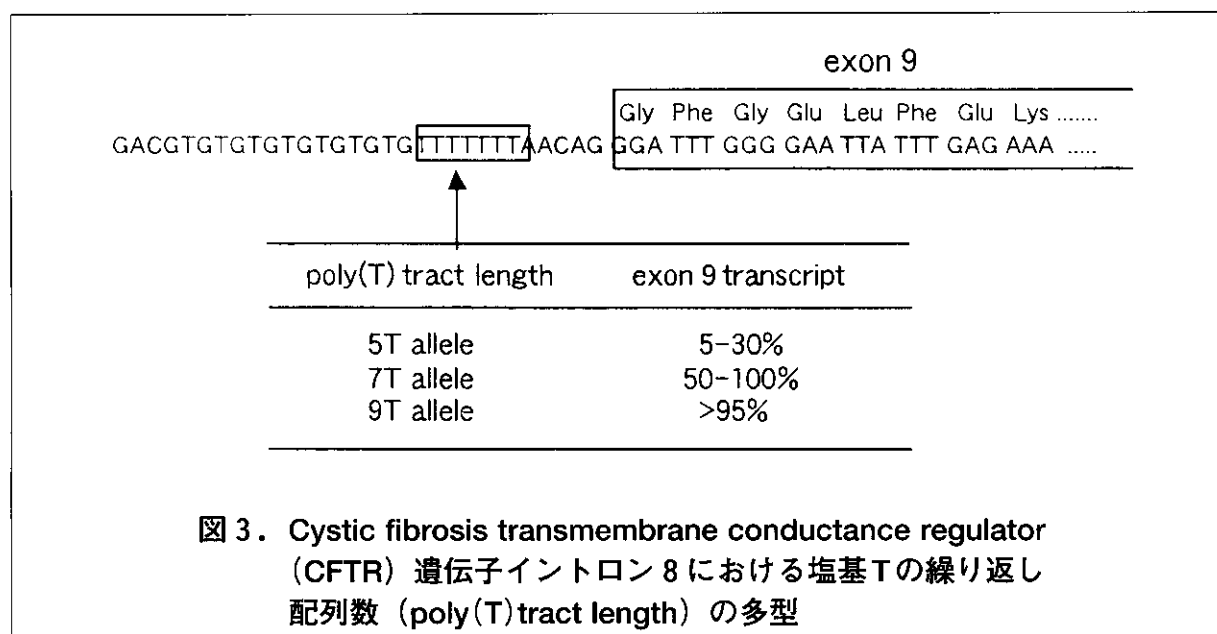
(4-1-2) 膵分泌性トリプシンインヒビター

膵分泌性トリプシンインヒビター (pancreatic secretory trypsin inhibitor, PSTI) はトリプシンの蛋白分解活性を抑制する蛋白で、4つのエクソンにコードされ、79アミノ酸残基より構成される。遺伝性および家族性膵炎、および家族歴のない散発性膵炎で種々の遺伝子異常が報告されている (図2)。最も頻度の高い遺伝子異常はエクソン3のN34Sで1家系の遺伝性膵炎、1家系の家族性膵炎、18例の散発性膵炎、2人の正常人で確認されている。その他はいずれも頻度の低い遺伝子異常であり膵炎発症との関連については今後の検討が必要である。



(4-1-3) Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator

Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) は嚢胞性線維症 (cystic fibrosis, CF) の責任遺伝子として発見された。ゲノム DNA は全長250kbであり、cDNA は27のエクソンで構成される。mRNA は約6.5kbで、1,480アミノ酸からなる分子量約170kDの内因性 cyclic AMP 依存性 Cl⁻チャンネル蛋白をコードする。嚢胞性線維症は常染色体劣性遺伝を示し、膵臓、呼吸器、消化管などの全身の外分泌腺臓器障害を来す疾患である。北ヨーロッパの白人に多く、欧米では出生児2,500人あたり1人の発症頻度であるが、黒色および黄色人種での発症は極めて稀で、遺伝性膵炎とは異なり発症率に人種間で大きな違いがみられる。



本邦では、厚生労働省特定疾患－難治性膵疾患研究班の全国調査により29例の嚢胞性線維症の確診例が報告されているが、本邦の嚢胞性線維症症例における CFTR 遺伝子異常は白人と比較して大きく異なると考えられている。近年、特発性膵炎において上記 CFTR の遺伝子変異（ヘテロ接合体）が報告され注目されている。特に、イントロン 8 の T の繰り返し配列数の多型において、5 T 遺伝子型（5 個の T）を持つ頻度が有意に高いとされる（図 3）。この遺伝子型では正常の CFTR 蛋白の合成が低下する。しかし、これらの検討は嚢胞性線維症の多い白人での統計学的検討であり、同疾患の少ない本邦での再検討が必要である。

（4-2）遺伝子解析方法

上記に示した 3 種類の遺伝子および遺伝子群について DNA 配列を解析する。まず、採取された末梢血白血球より DNA を分離し、以下の方法にて一次スクリーニングおよび直接 DNA 配列決定を行う。遺伝子異常のある場合、forward および reverse 両方向からの DNA 配列決定を行い、再確認および PCR エラーを除外する。

（4-2-1）カチオニックトリプシノーゲンおよびトリプシノーゲンアイソザイム

トリプシノーゲンの 5 つのエクソン近傍のイントロン領域にプライマーを設定し（配列特異性に乏しい場合は nested primer を設定）、polymerase chain reaction (PCR) 法により DNA 断片を増幅する。得られた DNA 断片の塩基配列を PCR を用いたサイクルシーケンス（ダイデオキシ法）により決定する。カチオニックトリプシノーゲンのエクソン 3、R122H の遺伝子異常については、同エクソンを PCR で増幅後、制限酵素 *Afl* III による切断の可否にて判定する一次スクリーニングを併用する。

（4-2-2）膵分泌性トリプシンインヒビター

膵分泌性トリプシンインヒビターの 4 つのエクソン近傍のイントロン領域にプライマーを設定し（配列特異性に乏しい場合は nested primer を設定）、polymerase chain reaction (PCR) 法により DNA 断片を増幅する。得られた DNA 断片の塩基配列を PCR を用いたサイクルシーケンス（ダイデオキシ法）により決定する。エクソン 3 の N34S、エクソン 4 の R67C の遺伝子異常については、既に報告された変異遺伝子配列を有する mismatch primer を用い、PCR による増幅の可否にて判定する一次スクリーニングを併用する。

（4-2-3）Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)

CFTR 遺伝子イントロン 8 における塩基 T の繰り返し配列数（poly(T) tract length）の多型について、同配列内に塩基 T を 5 個、7 個、9 個含むプライマーを作製し、エクソン 9 に設定したプライマーとの組み合わせで PCR を行う。遺伝子断片の増幅の可否により遺伝子多型を判定する一次スクリーニングを行う。5 個あるいは 7 個の塩基 T を持つ場合、PCR 増幅遺伝子断片の DNA 配列を PCR を用いたサイクルシーケンス（ダイデオキシ法）により再確認する。

（5）研究の期間

平成13年2月1日から平成14年3月31日

(6) 共同研究機関および研究者の名称と役割

この研究が行われる研究機関と責任者、および役割を下表に示す。

研究機関名	研究責任者名	職名	役割
熊本大学医学部 第二外科	小川 道雄	教授	・膵分泌性トリプシンインヒビターの 遺伝子解析
産業医科大学医学部 第三内科	大槻 眞	教授	・研究統括
名古屋大学医学部 第二内科	早川 哲夫	教授	・Cystic fibrosis transmembrane con- ductance regulator (CFTR) の遺伝子 解析
東北大学大学院 消化器病態学分野	下瀬川 徹	教授	・個人識別情報管理 ・カチオニックトリプシノーゲンおよ びトリプシノーゲンアイソザイムの 遺伝子解析
高知医科大学医学部 第一内科	西森 功	助手	・個人識別情報管理 ・カチオニックトリプシノーゲンおよ びトリプシノーゲンアイソザイムの 遺伝子解析

なお、遺伝子解析研究の手順（資料の流れ）を次に示す。

