

厚生労働科学研究費補助金

長寿科学総合研究事業

高齢者の消化・吸収機能の維持に関する研究

平成14年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 千葉 勉

平成15(2003)年 4月

目 次

I, 総括研究報告	
高齢者の消化・吸収機能の維持に関する研究	1
千葉 勉	
II, 分担研究報告	
1, 高齢者の消化吸収、消化管自然免疫能と ヘリコバクタ・ピロリ感染に関する研究	19
木下 芳一	
2, 高齢者における腸管粘膜防御機構の解析 - 腸管上皮細胞IgGFcレセプターと腸内細菌叢の関与	24
日比 紀文	
3, 細胞内鉄濃度非依存性鉄取り込み機構の検討	30
高後 裕	
4, 高齢者の胆汁量及び減黄における薬物の影響	34
菅野健太郎	
5, 加齢におけるソマトポーズと摂食低下に対する グレリンの効果に関する研究	38
中里 雅光	
III, 研究成果の刊行に関する一覧表	43

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）  
総括研究報告書

高齢者の消化・吸収機能の維持に関する研究

主任研究者 千葉 勉 京都大学大学院医学研究科消化器内科学講座 教授

研究要旨 高齢者の消化器臓器の特徴、さらにそれに基づく傷害の特徴について検討した。その結果 1. 高齢者では細菌成分に反応する消化管での TLR4,MD2 の発現が低下していること、2. さらに高齢者では腸粘膜への病原菌の侵入を阻止する FcBP の発現には差がないが、その IgG 結合能は低下しており、その結果腸内の嫌気性菌のフローラが変化していること、3. 鉄吸収に関与するトランスフェリン受容体が増加しており、高齢者の潜在性鉄欠乏に関与する可能性があること、4. 高齢者の閉塞性黄疸では胆道ドレナージ施行後にもかかわらず黄疸が遷延しやすく、これに対してウルソデオキシコール酸が極めて効果的であること、5. 高齢者では胃からのグレリン分泌が低下しており、食欲の低下、活動性の低下、すなわち somatopause に関与している可能性があること、などが明らかとなった。これらの変化は消化、吸収さらには腸管の感染予防など、高齢者の腸管の機能に大きく影響していると推定された。またこうした結果に基づいた、高齢者に対する新しい薬剤の開発、治療法の開発への可能性が示された。

分担研究者

木下芳一（島根医科大学第二内科 教授）  
日比紀文（慶應義塾大学医学部内科教授）  
高後 裕（旭川医科大学第三内科 教授）  
菅野健太郎（自治医科大学消化器内科教授）  
中里雅光（宮崎医科大学第三内科 講師）

A. 研究目的

高齢者では従来から加齢に伴って生じる消化器疾患そのものはあまり多くないものの、加齢による消化器臓器の機能低下によって種々の消化吸収傷害が生じること、また腸管免疫能の低下によって腸内細菌叢の異常や易感染性が生じることが指摘されてきた。しかしながら以前から消化器臓器は加齢の影響を一般的にうけにくいとされてきたため、加齢による消化管の機能の変化等につ

いては今まで十分に検討されてこなかった。ところが近年超高齢化社会になるにおよんで、こうした消化器臓器の加齢による機能傷害の存在が明らかとなると同時に、それに基づく疾病の増加、QOL の傷害が目立ってきた。例えば蛋白質の吸収傷害による低蛋白血症のための浮腫、低 Na 血症による活動性の低下、鉄吸収能の低下による貧血、腸管免疫能の低下による易感染性などである。そこで本研究では、高齢者の消化吸収能を向上させ、さらに腸管の免疫能を高めるために、種々の研究をおこなった。そしてこうした成果に基づいて、高齢者の消化吸収能を高める薬剤、さらには腸管免疫能を高める治療法の開発を目的とした。

B. 研究方法

1. ヒト、BALB/c マウスにおいてノザンブロット、免疫染色によって消化管のTLR4, MD2, CD14 の発現を検討した。さらにマウスに DSS を投与して、消化管粘膜の透過性を高めた際のこれらの変動を検討した。
2. 経内視鏡的、あるいは手術によって得られた小腸、大腸粘膜標本を用いて IgGFc 結合蛋白 (FcBP) をモノクローナル抗体 (K9) を用いた免疫染色により検討した。さらに同時に便を採取してこれを嫌気性条件下で培養し、Bacteroides 属の分布・構成を Bacteroides 属菌種特異的プライマーを用いた定量的 PCR を用いて検討した。
3. 細胞表面トランスフェリン受容体 (TfR) を反映する血清マーカーである可溶性 TfR 濃度を種々の年齢層、アルコール性肝障害患者において ELISA 法を用いて検討した。さらにラット初代培養肝細胞を用いて、エタノール投与による、TfR の発現、Tf 結合、非結合鉄の細胞への取込み、さらに TfR mRNA の調節蛋白である IRP 活性の変動を測定した。
4. 閉塞性黄疸患者に対して内視鏡的胆道ドレナージ (ENBD) または経皮経肝的胆道ドレナージ (PTCD) をおこない。血清ビリルビンを測定して、減黄良好例と不良例に分け、加齢の影響を検討した。またこれらの減黄不良例に対してウルソデオキシコール酸 (UDC) を投与して、ビリルビン値の変動を観察した。
5. ラットを用いて、胃グレリン含量を (RIA) で、胃グレリン mRNA をノザー

ンブロットで、血漿中グレリンと GH 濃度を RIA で定量した。またヒトにおいても血漿グレリンを測定した。またラットにグレリンを投与して、その摂食亢進作用を比較した。さらに迷走神経切除、カプサイシン投与の影響も検討した。

(倫理面への配慮)

これらの研究は、動物実験はすべて各大学の動物実験委員会の承認を得ておこなった。さらにヒトの研究については、研究の趣旨を十分に説明したのち、十分なインフォームド・コンセントを得ておこなった。

## C. 研究結果

1. BALB/c マウスの消化管においては、MD2, CD14 の遺伝子と蛋白は、胃、十二指腸、小腸、大腸においてほぼ均等に分布していた。一方 TLR4 は胃において少量、大腸では強い発現が見られた。このうち MD2, TLR4 は加齢によって低下した。なお免疫染色では TLR4 は pit の深部の上皮細胞に発現していた。次にマウスに DSS を投与して消化管の粘膜の透過性を亢進させると、特に大腸上皮において TLR4 の発現が増強すると共に、種々のサイトカインの発現も増強した。さらにこれに抗生物質を投与すると、TLR4 とともにサイトカインの発現も抑制された。一方ヒトでは、TLR4 はマウス同様胃で弱い発現を、大腸で強い発現を認めた。さらにこれらは加齢によって低下する傾向が認められた。また HP 感染によって胃の TLR4 発現は増強した。

2. 腸上皮から分泌される IgGFc binding protein である FcBP は大腸、小腸の粘液産生細胞に発現していたが、年齢により IgG の結合能は低下するにも関わらず、その発現に差は認めなかった。一方、炎症性腸疾患患者での発現は低下していた。炎症性腸疾患患者では健常人に比して、偏性嫌気性菌の Bacteroidaceae, Bifidobacterium, Veillonella, 通性嫌気性菌の Enterobacteriaceae が減少していた。またクローン病では特に Candida の菌数が高値であった。これら腸内細菌の変動と FcBP の発現量低下には有意の相関関係が見られた。一方 PCR では、Bacteroides 属菌種のうち炎症性腸疾患では B.fragillis group が減少し、B.vulgatus, B.uniformis, B.thtaiotaomicron および B.fragilis の検出率が高かった。一方、加齢によりこれら腸内細菌の分布に変動が見られたが、特に今回調べた中では、ある特定の菌種の増減は見られなかった。
3. 細胞表面トランスフェリン受容体 (TfR) 量を反映する血清マーカーの可溶性 TfR 濃度は、アルコール性肝障害患者では有意に高かったが、そのヘモグロビン値や血清トランスアミナーゼ値とは相関しなかった。また sTfR は禁酒によって減少した。一方 sTfR は加齢によって増加する傾向にあった。つぎにラット初代培養肝細胞を用いた検討では、エタノール投与により TfR 蛋白が増加するとともに Tf 結合鉄の取り込みも増加した。さらに IRP 活性も増強したが、IRP mRNA は増加しなかった。
4. 閉塞性黄疸患者に対して、ENBD または PTCD をおこない7日間経過観察したところ、減黄不良例は高齢者 (65歳以上) の4.5%、65歳未満の2.6%であった。このうち65歳未満では、肝硬変は40%、高度黄疸例は20%であった。一方65歳以上では18%が肝硬変患者、高度黄疸例は36%で、原因不明例が28%に認められた。これら高齢者の減黄不良例に対してUDCを投与したところ67%の患者で黄疸の改善を認めた。UDC投与前胆汁量は平均130 ml(90—160)で、投与後平均390 mlと3倍に増加した。有効例の半数は投与1週間後に減黄高値を認めたが、残りの半数は胆道ドレナージの内瘻化の後に減黄された。
5. 正常人の血中グレリン濃度はC端抗体を用いたRIAでは $148 \pm 28$  fmol/mlで、生物活性のあるグレリンのみを測定するN端抗体によるRIAでは $5.4 \pm 1.4$  fmol/mlであった。高齢者および高齢ラットの血漿グレリン濃度は有意に低値であった。また血漿GHも明らかに低下していた。さらに高齢者では夜中に見られるグレリンとGH分泌のサージが消失していた。つぎにラットにヒトグレリンを投与したところ、若齢、高齢ラットともに有意の摂食量の増加を認めた。また赤外線ビームで測定した活動量も、高齢ラットで1.3倍に増加した。迷走神経切断ラット、およびカプサイシン

投与では、これらの反応が消失した。

#### D. 考察

今回の研究ではまず消化管粘膜全般に MD2, CD14 が、さらに胃と大腸の粘膜上皮細胞において TLR4 が発現していることが明らかとなった。また胃の TLR4 は HP 感染によって発現が増強することが判明した。したがってこの TLR4 が大腸内の腸内細菌、胃におけるヘリコバクタ・ピロリ (HP) に反応して、細菌感染の防御に関与すると同時に、胃炎や大腸炎の発症に大きく関与する可能性が示された。またこれら TLR4, MD2 の発現が加齢によって低下することから、このことが高齢者の消化管感染症に対する易感染性に関与しているものと想定された。さらに HP 感染によって生じる胃炎が加齢にともなって沈静化してくることは良く知られているが、加齢による TLR4 発現の低下はこうした現象にも関与するものと考えられる。したがって今後、高齢者の感染予防に対しては、TLR4 や MD2 の産生や効果を増強させること、逆に炎症の沈静化、さらに胃発癌の抑制に対しては、これらの産生を低下させることを考慮する必要があると考えられるが、こうした相反する方法の是非については今後の検討が必要である。

腸管に発現する FcBP は腸管粘膜から侵入する抗原を排除する作用があると考えられるが、今回の検討では FcBP の発現は加齢によって変化しなかった。しかし前年度の検討で FcBP の IgG 結合能は低下していた。したがってこのことが、今回腸内の嫌気性菌のフローラが加齢によって変化していたことと関連している可能性が考えられ

る。今後高齢者に対して、FcBP の腸内投与という方法が高齢者の感染性腸炎の治療に適用できるか否かを検討する必要がある。

高齢者では潜在性の鉄欠乏状態にあるが、今回の検討で肝細胞表面のトランスフェリン受容体 (TfR) を反映する血中 TfR は加齢によって増加する傾向にあった。これは高齢者の潜在性の鉄欠乏状態を反映していると同時に、この高 TfR 発現状態が肝内での鉄の貯蔵を促進して、高齢者の鉄欠乏に拍車をかけている可能性も考えられた。

胆道系の悪性腫瘍や胆石症による黄疸例は高齢者で特に多く見られる病態である。こうした高齢者症例では、胆道ドレナージをしたにも関わらず減黄効果が見られない症例が少なくないことが知られていたが、今回の検討はその事実を裏づけることとなった。そこで今回こうした高齢者症例に対して UDC を投与したところ、著明な減黄効果が認められた。この詳細な機序については明らかではないが、このことは高齢者閉塞性黄疸患者にとっては大きな福音であり、いまずぐにでも臨床応用が可能と期待される。

今回の検討で高齢者のグレリン分泌不全が明らかとなった。またさらに高齢者では夜中のグレリン分泌のサージ、それにともなう GH 分泌のサージが見られないことも判明した。これらのことはグレリンの分泌不全が、高齢者の食欲低下、さらに活動性の低下、すなわち somatopause に関与していることを示唆している。したがって今後、高齢者に対するグレリンあるいはその分泌を刺激する薬剤治療が十分に考慮されるべきである。

## E. 結論

1. 胃や大腸粘膜には TLR4, MD2, CD14 が存在するが、胃の TLR4 は HP 感染によって増強し、加齢によって減少する傾向にあった。この変化が高齢者の易感染性、HP 感染による萎縮性胃炎の形成、などに関与する可能性が考えられた。
2. 腸粘膜の FcBP 量は加齢によって変動しないが、IgGFc の結合能は低下していた。このことが高齢者の嫌気性菌の腸内フローラの変化に影響している可能性が推定された。
3. 高齢者の血中 sTfR 濃度は上昇していたが、これは高齢者の潜在的鉄欠乏状態を反映していると同時に、体内鉄の分布異常が高齢者の鉄欠乏に関与している可能性が考えられた。
4. 高齢者の閉塞性黄疸患者では、胆道ドレナージをおこなっても減黄効果が認められない患者が多かったが、これらの患者に対して UDC の投与が極めて有効であった。
5. 高齢ラット、高齢者では胃からのグレリン分泌は低下していた。また高齢者では夜中のグレリン分泌のサージが消失しており、それに伴って GH のサージも消失していた。したがってグレリンの分泌低下は高齢者の somatopause に大きく関与していると考えられた。

## F. 健康危険情報

特に該当する情報は得られなかった。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Yoshida M, Watanabe T, Usui T, Matsunaga Y, Shirai Y, Yamori M, Itoh T, Habu S, Chiba T, Kita T, Wakatsuki Y: CD4 T cells monospecific to ovalbumin produced by *Escherichia coli* can induce colitis upon transfer to BALB/c and SCID mice. *International Immunol* 13:1561-1570:2001.
2. Nakajima T, Konda Y, Izumi Y, Kanai M, Hayashi N, Chiba T, Takeuchi T: Gastrin stimulates the growth of gastric pit cell precursors by inducing its own receptors. *Am J Physiol* 282:G359-366:2002.
3. Matsushima Y, Kinoshita Y, Fukui H, Maekawa T, Okada A, Nakasa H, Kawanami C, Iwano M, Hashimoto K, Takeda Z, Okazaki K, Chiba T: Immunological and molecular analysis of B lymphocytes in low-grade MALT lymphoma of the stomach. -Are there any useful markers for predicting outcome after *Helicobacter pylori* eradication?-. *J Gastroenterol* 37:428-433 2002.
4. Konishi Y, Nakamura T, Kida H, Seno H, Okazaki K, Chiba T: Catheter US probe EUS evaluation of gastric cardia and perigastric vascular structures to predict esophageal variceal recurrence. *Gastrointest Endosc* 55:197-203:2002.
5. Chiba T: Factors contributing to the development of gastric cancer due to *Helicobacter pylori* infection. *Current Gastroenterol Report* 4:267-268:2002.
6. Uchida K, Okazaki K, Nishi T, Uose S, Nakase H, Ohana M, Matsushima Y,

- Omori K, Chiba T: Experimental immune-mediated pancreatitis in neonatally thymectomized mice immunized with carbonic anhydrase II and lactoferrin. *Lab Invest* 82;411-424:2002.
7. Watanabe N, Seno H, Okazaki K, Nakajima T, Yazumi S, Miyamoto S, Matsumoto S, Itoh T, Kawanami C, Chiba T: Regression of fundic gland polyps following acquisition of helicobacter pylori. *Gut* 51:742-745:2002.
  8. Okazaki K, Chiba T: Autoimmune related pancreatitis (Leading article). *Gut* 51:1-4:2002.
  9. Nakajima T, Konda Y, Izumi Y, Kanai M, Takeuchi T, Chiba T: Gastrin interferes with the differentiation of gastric pit cells and parietal cells. *Aliment Pharmacol Ther* 16(Supple 2):3-9:2002.
  10. Yoshida M, Shirai Y, Watanabe T, Yamori M, Iwakura Y, Chiba T, Kita T, Wakatsuki Y: Differential localization of colitogenic Th1 and Th2 cells monospecific to a micro flora-associated antigen in mice. *Gastroenterology* 123:1949-1961:2002.
  11. Seno H, Oshima M, Taniguchi M, Usami K, Ishikawa T, Chiba T, Taketo MM: COX2 expression in the stomach with intestinal metaplasia and intestinal-type cancer: Prognostic implications. *Int J Oncol* 21:769-774:2002.
  12. Uchida K, Okazaki K, Asada S, Yazumi T, Inoue T, Chiba T: A case of chronic pancreatitis involving an autoimmune mechanism that extended to retroperitoneal fibrosis. *Pancreas* 2002 (in press).
  13. 渡辺 享、千葉 勉: 高齢者潰瘍 Peptic ulcer in the elderly. *日本臨床 増刊号 H.pylori 時代の消化性潰瘍学*, 603-607, 2002.
  14. 大花正也、岡崎和一、千葉 勉: Helicobacter pylori 感染と胃炎. *最新医学* 57, 1023-1027, 2002.
  15. 渡辺 享、千葉 勉: 高齢者消化性潰瘍の特徴と問題点. *日本臨床* 60, 1499-1503, 2002.
  16. 岡崎和一、浅田全範、内田一茂、千葉 勉: 自己免疫性膵炎. *肝と膵* 23, 685-691, 2002.
  17. 伊藤俊之、丸山正隆、千葉 勉: 急性胃粘膜病変. *臨床と研究* 79, 52-56, 2002.
  18. 丸澤宏之、千葉 勉: 消化器疾患における転写因子 NF- $\kappa$ B の役割. *最新医学* 57, 2205-2214, 2002.
  19. 木下芳一. むねやけ, げっぷ, もたれ感. In: 今日の治療指針 2002 (多賀須幸男, 尾形悦郎, 山口徹, 北原光夫編). 医学書院, 東京, 2002, pp324-325.
  20. 門脇泰憲, 木下芳一. 胃分泌機序. In: Annual Review 消化器 (戸田剛太郎, 税所宏光, 寺野彰, 幕内雅敏編). 中外医学社, 東京, 2002, pp80-83.
  21. 木下芳一, 石原俊治, 足立経一. EBM にもとづいたプロトンポンプ阻害剤の臨床的位置づけ. 8: Zollinger-Ellison 症候群におけるプロトンポンプ阻害薬の適応とその根拠. In: プロトンポンプ阻害薬のすべて (浅香正博, 千葉勉編). 先端



- 医学社, 東京, 2002, pp134-140.
22. 川島耕作, 木下芳一. (企)診断 (併)特殊検査. In: 臨床医のための炎症性腸疾患のすべて, 潰瘍性大腸炎, クローン病の最新治療戦術 (高添正和編). メディカルビュー社, 東京, 2002, pp63-67.
  23. 足立経一, 木下芳一. 5. Q&A で読む上部消化管疾患の最近の話題 2) 逆流性食道炎と食道癌に関わる問題. In: 消化器診療ポケットブック上部消化管 (管野健太郎編). ヴァンメディカル, 東京, 2002, pp180-184.
  24. 足立経一, 有馬範行, 高島俊晴, 宮岡洋一, 木下芳一. Helicobacter pylori 感染と動脈硬化. In: 消化器疾患と動脈硬化=臨床的意義について (中澤三郎編). 杏林書院, 東京, 2002, pp111-117.
  25. 木下芳一. 食道潰瘍. In: 今日の診断指針第5版 (亀山正邦, 高久史麿編). 医学書院, 東京, 2002, pp690-692.
  26. 木下芳一, 足立経一. Helicobacter pylori 感染の動脈硬化に及ぼす影響. In: 消化器病セミナー89. 生活習慣病としての消化器疾患-最近の情勢とその予防 (荒川泰行, 中澤三郎編). へるす出版, 東京, 2002, pp83-89.
  27. 木下芳一. 悪心, 嘔吐. In: 今日の治療指針 2003. 私はこう治療している (山口徹, 北原光夫編). 医学書院, 東京, 2003, pp344.
  28. Hashimoto T, Adachi K, Ishimura N, Hirakawa K, Katsube T, Kurotani A, Hattori S, Kinoshita Y: Safety and efficacy of glucagon as a premedication for upper gastrointestinal endoscopy -a comparative study with butyl scopolamine bromide. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 16:111-118, 2002
  29. Kazumori H, Ishihara S, Fukuda R, Kinoshita Y: Localization of Reg receptor in rat fundic mucosa. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. 139: 101-108, 2002
  30. Adachi K, Ono M, Kawamura A, Yuki M, Fujishiro H, Kinoshita Y: Nizatidine and cisapride enhance salivary secretion in humans. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 16:297-301, 2002
  31. Takashima T, Adachi K, Kawamura A, Yuki M, Fujishiro H, Rumi MAK, Ishihara S, Watanabe M, Kinoshita Y: Cardiovascular risk factors in subjects with Helicobacter pylori infection. *Helicobacter*. 7:86-90, 2002
  32. Kawashima K, Ishihara S, Rumi MAK, Moriyama N, Kazumori H, Suetsugu H, Sato H, Fukuda R, Adachi K, Shibata M, Onodera S, Chiba T, Kinoshita Y: Localization of calcitonin gene-related peptide receptors in rat gastric mucosa. *Peptides*. 23:955-966, 2002
  33. Kijima I, Nakagawa M, Shintani M, Nakano A, Kinoshita Y, Harada T, Watanabe M: The distribution of endocrine cells in surgically resected stomach. *Journal of Gastroenterology*. 37:396-397, 2002
  34. Kazumori H, Ishihara S, Fukuda R, Kinoshita Y. Time course changes of ECL cell markers in acetic acid-induced gastric

- ulcers in rats. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 16:10-19, 2002
35. Sato H, Abe K, Oshima N, Kawashima K, Hamamoto N, Moritani M, Rumi MAK, Ishihara S, Adachi K, Kawauchi H, Kinoshita Y: Primary hyperparathyroidism with duodenal ulcer and H. pylori infection. *Internal Medicine*, 41:377-380, 2002
  36. Yuki M, Adachi K, Miyaoka Y, Yoshino N, Fujishiro H, Uchida Y, Ono M, Kinoshita Y: Is computerized bowel sound auscultation system useful for the detection of increased bowel motility?. *American Journal of Gastroenterology*. 97:1846-1848, 2002
  37. Rumi MAK, Sato H, Ishihara S, Ortega C, Kadowaki Y, Kinoshita Y. Growth inhibition of esophageal squamous carcinoma cells by peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  ligands. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. 140:17-26, 2002
  38. Endo H, Ashizawa N, Niigaki M, Hamamoto N, Niigaki M, Kaji T, Katsube T, Watanabe M, Naora H, Otani H, Kinoshita Y: Fine reconstruction of the pancreatic ductular system at the onset of pancreatitis. *Histology and Histopathology*. 17:107-112, 2002
  39. Adachi K, Kawamura A, Ono M, Masuzaki K, Takashima T, Yuki M, Fujishiro H, Ishihara S, Kinoshita Y. Comparative evaluation of urine-based and other minimally invasive methods for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Journal of Gastroenterology*. 37:703-708. 2002
  40. Sato H, Fujishiro H, Rumi MAK, Kinoshita Y, Niigaki M, Kohge N, Imaoka T: Successful endoscopic injection sclerotherapy for duodenal varices. *Journal of Gastroenterology* 37:143-144, 2002
  41. Kawamura A, Adachi K, Takashima T, Fujishiro H, Yuki M, Ishihara S, Kinoshita Y: *Helicobacter pylori*-independent effect of hyperglycemia on gastric mucosal atrophy. *American Journal of Gastroenterology*. 97:2479-2480, 2002
  42. Okuyama T, Yoshida M, Watanabe M, Kinoshita Y, Harada Y. Angiolipoma of the colon diagnosed after endoscopic resection. *Gastrointestinal Endoscopy* 55: 748-750. 2002
  43. Okuyama T, Ishihara S, Sato H, Rumi MAK, Miyaoka Y, Suetsugu H, Kazumori H, Ortega Cava CF, Kadowaki Y, Fukuda R, Kinoshita Y: Activation of prostaglandin E2-receptor EP2 and EP4 pathways induces growth inhibition in human gastric carcinoma cell lines. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 140:92-102, 2002
  44. Yoshino N, Adachi K, Ishihara S, Miyaoka Y, Yuki T, Kinoshita Y. *H.pylori* infection does not affect the serum level of homocysteine. *American Journal of Gastroenterology*. 97:2927-2928, 2002
  45. T Katsube, K Adachi, K Amano, M Yuki, M Ono, Y Komazawa, A Kawamura, H Fujishiro, S Ishihara, Y Amano, Y

- Kinoshita. Comparison of two kinds of special test meals for barium-enema study . Shimane Journal of Medical Science. 20:5-8, 2002
46. Kadowaki Y, Ishihara S, Miyaoka Y, Rumi MAK, Sato H, Kazumori H, Adachi K, Takasawa S, Okamoto H, Chiba T, Kinoshita Y. REG protein is overexpressed in gastric cancer cells, where it activates a signal transduction pathway which converges on ERK1/2, and stimulates growth . FEBS LETTERS . 530:59-64, 2002
47. Cesar F. Ortrga-Cava, Shunji Ishihara, Kousaku Kawashima, Mohammad A.k. Rumi, Hideaki Kazumori, Kyoichi Adachi, Yoshikazu Kinoshita. Hepatocyte growth factor expression in the regenerating colon after dextran sodium colitis in rats . Digestive Diseases and Science . 47 : 2275-2285, 2002
48. Adachi K, Katsube T, Kawamura A, Kinoshita Y. Nocturnal gastric acid breakthrough and Helicobacter pylori . Gastrointestinal Function Regulation and Disturbances. 19:47-56, 2002
49. Matsushima Y, Kinoshita Y, Fukui K, Maekawa T, Yazumi S, Okada A, Nakase H, Kawanami C, Iwano M, Hashimoto K, Takeda Z, Okazaki K, Chiba T: Immunological and molecular analysis of B lymphocytes in low-grade MALT lymphoma of the stomach. Are there any useful markers for predicting outcome after Helicobacter pylori eradication? . Journal of Gastroenterology. 37:428-433, 2002
50. Hamamoto N, Nakanishi Y, Morimoto N, Inoue H, Tatsukawa M, Nakata S, Kawai Y, Kurihara N, Ookuchi S, Shizuku T, Yamamoto S, Hamamoto S, Kazumori H, Kinoshita Y. A new water instillation method for painless total colonoscopy without sedation . Gastrointestinal Endoscopy. 56:825-828, 2002
51. Hamamoto N, Ashizawa N, Niigaki M, Kaji T, Katsube T, Endoh H, Watanabe M, Sumi S, Kinoshita Y. Morphological changes in the rat exocrine pancreas after pancreatic duct ligation. . Histology and Histopathology. 17:1033-1041, 2002
52. Kinoshita Y, Hirayama M, Hamada S, Yoshida T, Ishii N, Nakata R, Chishima J, Handa Y, Saiyo K, Takayama T, Tatsumi S, Ishii H, Kohli Y, Fujita S, Tanaka H, Ookuchi S, Suzuki S, Koyama T, Yoshida T, Kabemura T, Matsumoto K: Efficacy of rabeprazole in patients with reflux esophagiti: a single-center, open-label, practice-based, post marketing surveillance investigation- . Current Therapeutic Res. 63:810-820, 2002
53. Kaji T, Ishihara S, Ashizawa N, Hamamoto N, Endo H, Fukuda R, Adachi K, Watanabe M, Nakao M, Kinoshita Y. Adherence of Helicobacter pylori to gastric epithelial cells and mucosal inflammation. Journal of Laboratory and Clinical Medicine. 139:244-250, 2002
54. H Sato, K Kawashima, M Yuki, H Kazumori, R MAK, Ortega-Cava CF, S Ishihara, Y Kinoshita: Lafutidine, a novel

- histamine H<sub>2</sub>-receptor antagonist, increases serum calcitonin gene-related peptide in rats after water immersion-restraint stress. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 141 : 102-105, 2003
55. K Adachi, H Fujishiro, T Mihara, Y Komazawa, and Y Kinoshita: Influence of lansoprazole, famotidine, roxatidine and rebamipide administration on the urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* : 18 : 168-171, 2003
56. Fujishiro H, Adachi K, Imaoka T, Kohge N, Kawamura A, Komazawa Y, Ono M, Yuki M, Sato H, Amano Y, Ishihara S, Kinoshita Y: Analysis of urgent colonoscopy for acute lower intestinal bleeding. *Digestive Endoscopy*. 15:117-120, 2003
57. Kinoshita Y, Adachi K, Fujishiro H. Review article : Therapeutic approaches to reflux disease, focusing on acid secretion. *Journal of Gastroenterology*, in press
58. Hamamoto S, Fukuda R, Ishimura N, Rumi MAK, Kazumori H, Uchida Y, Kadowaki Y, Ishihara S, Kinoshita Y: 9-cis retinoic acid enhances the anti-viral effect of interferon on hepatitis C virus replication through increased expression of type-I interferon receptor. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, in press
59. Y Komazawa, K Adachi, T Mihara, M Ono, A Kawamura, H Fujishiro and Y Kinoshita: Tolerance to famotidine and ranitidine treatment after 14 days of administration in healthy subject without *Helicobacter Pylori* infection.. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* , in press
60. Adachi K, Hashimoto T, Hamamoto N, Hirakawa K, Niigaki M, Miyaoka T, Taniura N, Ono M, Kaji T, Suetsugu H, Yagi J, Komazawa Y, Mihara T, Katsube T, Fujishiro H, Shizuku T, Hattori S, Yamamoto S, Kinoshita Y: Symptom relief in patients with reflux esophagitis: comparative study of omeprazole, lansoprazole and rabeprazole. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* . in press
61. Ortega CF, Ishihara S, Rumi MAK, Kawashima K, Ishimura N, Kazumori H, Udagawa J, Kadowaki Y, Kinoshita Y: Strategic compartmentalization of Tool-like receptor 4 in the mouse gut. *Journal of Immunology*, in press
62. Adachi K, Arima N, Takashima T, Miyaoka Y, Yuki M, Ono M, Komazawa Y, Kawamura A, Fujishiro H, Ishihara S, Kinoshita Y. Pulse wave velocity and cardiovascular risk factors in subjects with *Helicobacter pylori* infection. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, in press
63. Naganuma M, Iwao Y, Kashiwagi K, Funakoshi S, Ishii H and Hibi T: A case of Behcet's disease accompanied by colitis with longitudinal ulcers and granuloma. *J Gastroenterol Hepatol* 17:105-108, 2002
64. Naganuma M, and Hibi T :Do immunosuppressants really work as

- maintenatance of therapy after the achievement of remission of sever ulcerative colitis? *J Gastroenterol* 37: 315-317, 2002
65. Inoue N, Tamura K, Kinouchi Y, Fukuda Y, Takahashi S, Ogura Y, Inohara N, Nunez G, Kishi Y, Koike Y, Shimosegawa T, Shimoyama T and Hibi T: Lack of common NOD2 variants in Japanese patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 123 : 86-91, 2002
66. Naganuma M, Watanabe M, Kanai T, Iwao Y, Mukai M, Ishii H and Hibi T: Characterization of structures with T-Lymphocyte aggregates in ileal villi of Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 97:1741-1747, 2002
67. Hibi T, Ogata H, and Sakuraba A: Animal models of inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol* 37: 409-417, 2002
68. Kobayashi K, Ogata H, Iijima S, Morikawa M, Harada N, Yoshida T, Brown W R, Inoue N, Hamada Y, Ishii H, Watanabe M and Hibi T: Distribution and partial characterisation of IgG Fc binding protein in various mucin producing cells and body fluids. *Gut* 51:169-176, 2002
69. Watanabe M, Hasegawa H, Yamamoto S, Hibi T and Kitajima M: Successful Application of Laparoscopic surgery to the treatment of Crohn's disease with fistulas. *Dis Colon Rectum* 45:1057-1061, 2002
70. Okamoto R, Yajima T, Yamazaki M, Kanai T, Mukai M, Okamoto S, Ikeda Y, Hibi T, Inazawa J and Watanabe M: Damaged epithelia regenerated by bone marrow-derived cells in the human gastrointestinal tract. *Nature Med* 8:1011-1017, 2002
71. Hibi T, Fujiyama Y: Biological therapies for inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol* 37:43, 2002
72. Okazawa A, Kanai T, Watanabe M, Yamazaki M, Inoue N, Ikeda M, Kurimoto M, Ishii H, Hibi T: Th1-mediated intestinal inflammation in Crohn's disease may be induced by activation of lamina propria lymphocytes through synergistic stimulation of interleukin-12 and interleukin-18 without T cell receptor engagement. *Am J Gastroenterol* 97:3108-3117, 2002
73. Kohgo Y, Torimoto Y, Kato J. Transferrin receptor in tissue and serum: updated clinical significance of soluble receptor. *Int J Hematol.* 2002; 76: 213-218.
74. Fujiya M, Saitoh Y, Nomura M, Maemoto A, Fujiya K, Watari J, Ashida T, Ayabe T, Obara T, Kohgo Y. Minute findings by magnifying colonoscopy are useful for the evaluation of ulcerative colitis. *Gastrointest Endosc.* 2002; 56: 535-542.
75. Orii F, Ashida T, Nomura M, Maemoto A, Fujiki T, Ayabe T, Imai S, Saitoh Y, Kohgo Y. Quantitative analysis for human glucocorticoid receptor alpha/beta mRNA in IBD. *Biochem Biophys Res Commun.* 2002; 296: 1286-1294.
76. Suzuki Y, Saito H, Suzuki M, Hosoki Y, Sakurai S, Fujimoto Y, Kohgo Y. Up-regulation of transferrin receptor

- expression in hepatocytes by habitual alcohol drinking is implicated in hepatic iron overload in alcoholic liver disease. *Alcohol Clin Exp Res.* 2002; 26: 26S-31S.
77. Watari J, Saitoh Y, Obara T, Fujiya M, Maemoto A, Ayabe T, Ashida T, Yokota K, Orii Y, Kohgo Y. Natural history of colorectal nonpolypoid adenomas: a prospective colonoscopic study and relation with cell kinetics and K-ras mutations. *Am J Gastroenterol.* 2002; 97: 2109-2115.
  78. Kohgo Y, Hibi H, Chiba T, Shimoyama T, Muto T, Yamamura K, Popovsky MA. Leukocyte apheresis using a centrifugal cell separator in refractory ulcerative colitis: a multicenter open label trial. *Ther Apher.* 2002; 6: 255-260.
  79. Takeuchi S, Okumura T, Motomura W, Nagamine M, Takahashi N, Kohgo Y. Troglitazone Induces G1 Arrest by p27 (Kip1) Induction That Is Mediated by Inhibition of Proteasome in Human Gastric Cancer Cells. *Jpn J Cancer Res.* 2002; 93: 774-782.
  80. Naraki T, Kohno N, Saito H, Fujimoto Y, Ohhira M, Morita T, Kohgo Y. gamma-Carboxyglutamic acid content of hepatocellular carcinoma-associated des-gamma-carboxy prothrombin. *Biochim Biophys Acta.* 2002; 158: 287-298.
  81. Waxman I, Saitoh Y, Raju GS, Watari J, Yokota K, Reeves AL, Kohgo Y. High-frequency probe EUS-assisted endoscopic mucosal resection: a therapeutic strategy for submucosal tumors of the GI tract. *Gastrointest Endosc.* 2002; 55: 44-49.
  82. Kato J, Kobune M, Kohgo Y, Fujikawa K, Takimoto R, Torimoto Y, Ito Y, Bessho M, Hotta T, Hikawa A, Fujii T, Punnonen K, Niitsu Y. Ratio of transferrin (Tf) to Tf-receptor complex in circulation differs depending on Tf iron saturation. *Clin Chem.* 2002; 48: 181-183.
  83. Shibata N, Watari J, Fujiya M, Tanno S, Saitoh Y, Kohgo Y. Cell kinetics and genetic instabilities in differentiated type early gastric cancers with different mucin phenotype. *Hum Pathol.* 2003; 34: 32-40.
  84. Tamada K, Tomiyama T, Wada S, Ohashi A, Ido K, Sugano K: Safe percutaneous canalization of the biliary tree using a sheath in patients with malignant biliary stenosis. *Abdom. Imaging* 27(5): 549-551, 2002
  85. K.Tamada, T.Tomiyama, S.Wada, A.Ohashi, Y.Satoh, K.Ido, K.Sugano: Endoscopic transpapillary bile duct biopsy with the combination of intraductal ultrasonography in the diagnosis of biliary strictures. *GUT* 50(3):326-331,2002
  86. Utsunomiya K, Tamada K, Tomiyama T, Wada S, Ohashi A, Ido K, Sugano K: Calcified bile duct stone not crushable by endotripter or mechanical lithotripter: case report. *Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech.* 12(3): 184-186, 2002
  87. Higashizawa T, Tamada K, Tomiyama T, Wada S, Ohashi A, Satoh Y, Gotoh Y, Miyata T, Ido K, Sugano K: Biliary

- guidewire facilitates bile duct biopsy and endoscopic drainage. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 17(3): 332-336, 2002
88. Date Y, Nakazato M, Hashiguchi S, Dezaki K, Mondal MS, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K, Arima T, Matsuo M, Yada T, Matsukura M: Ghrelin is present in pancreatic  $\alpha$ -cells of humans and rats and stimulates insulin secretion. *Diabetes*, 51: 124-129, 2002.
  89. Shiiya T, Nakazato M, Yamaguchi H, Mizuta M, Date Y, Mondal MS, Tanaka M, Nozoe S, Hosoda H, Kangawa K, Matsukura S: Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion. *J Clin Endocrinol Metab*, 87: 240-244, 2002.
  90. Lu S, Guan JL, Wand QP, Uehara K, Yamada S, Goto N, Date Y, Nakazato M, Kojima M, Kangawa K, Shioda S.: Immunocytochemical observation of ghrelin-containing neurons in the rat arcuate nucleus. *Neurosci Lett*, 321: 157-160, 2002.
  91. Date Y, Murakami N, Toshinai K, Matsukura S, Nijima A, Matsuo H, Kangawa K, Nakazato M.: The role of the gastric afferent vagal nerve in ghrelin-induced feeding and growth hormone secretion. *Gastroenterology*, 123: 1120-1128, 2002.
  92. Yoshihara F, Kojima M, Hosoda H, Nakazato M, Kangawa K.: Ghrelin: a novel peptide for growth hormone release and feeding regulation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 5: 391-395, 2002.
  93. Tanaka M, Naruo T, Muranaga T, Yasuhara D, Shiiya T, Nakazato M, Matsukura S, Nozoe S.: Increased fasting plasma ghrelin levels in patients with bulimia nervosa. *Eur J Endocrinol*, 146: R1-R3, 2002.
  94. Hayashida T, Nakahara K, Mondal MS, Date Y, Nakazato M, Kojima M, Kangawa K, Murakami N.: Ghrelin in neonatal rats: distribution in stomach and its possible role. *J Endocrinol*, 173:239-245, 2002.
  95. Murakami N, Hayashida T, Kuroiwa T, Nakahara K, Ida T, Mondal MS, Nakazato M, Kojima M, Kangawa K.: Role for central ghrelin in food intake and secretion profile of stomach ghrelin in rats. *J Endocrinol*, 174: 283-288, 2002.
  96. Tanaka M, Naruo T, Nagai N, Kuroki N, Shiiya T, Nakazato M, Matsukura S, Nozoe S.: Habitual binge/purge behavior influences circulating ghrelin levels in eating disorders. *J Psychiatr Res*, 37: 17-22, 2003.
  97. Hanada T, Toshinai K, Kajimura N, Nara-Ahizawa N, Tsukada T, Hayashi Y, Kangawa K, Matsukura S, Nakazato M.: Anti-cachectic effect of ghrelin in nude mice bearing human melanoma cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 301: 275-279, 2003.
  98. Chu C, Jin Q, Kunitake T, Kato K, Nabekura T, Nakazato M, Kangawa K, Kannan H.: Cardiovascular actions of central neuromedin U in conscious rats. *Regul Pept*, 105: 29-34, 2002.
  99. Ozaki Y, Onaka T, Nakazato M, Saito J,

- Kanemoto K, Matsumoto T, and Ueta Y.: Centrally administered neuromedin U activates neurosecretion and induction of c-fos messenger ribonucleic acid in the paraventricular and supraoptic nuclei of rat. *Endocrinology*, 143: 4320-4329, 2002.
100. Nakazato M, Date Y, Mondal MS, Murakami N, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K, Matsuo H, Matsukura S.: Ghrelin: a novel peptide hormone involved in the regulation of growth hormone secretion and energy balance. *Endocrine J*, in press
- 101: Toshinai K, Date Y, Murakami N, Shimada M, Guan J, Wang Q, Funahashi H, Sakurai T, Shioda S, Matsukura S, Kangawa K, Nakazato M.: Ghrelin-induced food intake is mediated via the orexin pathway. *Endocrinology*, in press
102. Tanaka M, Naruo T, Yasuhara D, Tarebe Y, Nagai N, Shiiya T, Nakazato M, Matsukura S, Nozoe S.: Fasting plasma ghrelin levels in subtypes of anorexia nervosa. *Psychoneuroendocrinology*, in press
103. Shimada M, Date Y, Mondal MS, Toshinai K, Shimbara T, Fukunaga K, Murakami N, Miyazato M, Kangawa K, Yoshimatsu H, Matsuo H, Nakazato M.: Somatostatin suppresses ghrelin secretion from the rat stomach. *Biochem Biophys Res Commun*, in press
104. Mondal MS, Date Y, Murakami N, Toshinai K, Shimbara T, Kangawa K, Nakazato M.: Neuromedin U acts in the central nervous system to inhibit gastric acid secretion via corticotropin-releasing hormone system. *Am J Physiol*, in press
105. 中里雅光: グレリン 日本内科学会雑誌 印刷中
2. 学会発表
1. 松本繁己、岡崎和一、千葉 勉: 完全切除を目指した内視鏡的胃粘膜切除術の工夫. 第68回日本消化器内視鏡学会近畿地方会・ワークショップ, 京都, 2002.3.2.
  2. M Matsuura, K Okazaki, H Nakasae, Y Tabata, M Ohana, T Nishi, T Watanabe, H Tamaki, K Uchida, T Chiba: Rectal Immunization with Antigen-Containing Microspheres Induces Stronger Th2 Responses Than Oral Immunization: A New Method for Vaccination. Digestive Disease Week and the 103rd Annual Meeting of the American Gastroenterological Association, San Francisco, 2002.5.19-22.
  3. T Nakajima, Y konda, Y Izumi, M Kanai, N Kanda, A Nanakin, T Chiba: Possible Role of Asparatic protease Cathepsin E on Anti-apoptotic Activity of Gastric Pit Cells. Digestive Disease Week and the 103rd Annual Meeting of the American Gastroenterological Association, San Francisco, 2002.5.19-22.
  4. M Ohana, K Okazaki, K Kawasaki, T Fukui, H Tamaki, M Matsuura, M Asada, T Nishi, K Uchida, H Iwano, T Chiba: Inhibitory Effects of Helicobacter pylori Infection on Murine Autoimmune



- Gastritis. Digestive Disease Week and the 103rd Annual Meeting of the American Gastroenterological Association, San Francisco, 2002.5.19-22.
5. K Kawasaki, M Ohana, K Okazaki, N Fujita, H Tamaki, M Matsuura, M Asada, T Nishi, K Uchida, T Chiba: Helicobacter pylori Upregulates Expression of IL-7 in the Gastric Epithelial Cell Lines. Digestive Disease Week and the 103rd Annual Meeting of the American Gastroenterological Association, San Francisco, 2002.5.19-22.
  6. T Chiba: Reg: A Novel Growth Regulating Factor in the Stomach. Digestive Disease Week and the 103rd Annual Meeting of the American Gastroenterological Association, San Francisco, 2002.5.19-22.
  7. 家森正志、吉田 優、渡辺智裕、白井泰彦、勝倉浩昭、小室泰子、飯塚忠彦、千葉 勉、北 徹、若月芳雄: 胃炎組織のリモデリングにおける宿主免疫応答の果たす役割. 第8回日本ヘリコバクター学会, 栃木, 2002.6.27-28.
  8. 川崎公男、大花正也、岡崎和一、千葉 勉: Helicobacter 感染胃粘膜上皮細胞株における IL-7 の発現増加. 第8回日本ヘリコバクター学会, 栃木, 2002.6.27-28.
  9. 大花正也、川崎公男、岡崎和一: Helicobacter 胃炎における IL-7/IL-7 レセプターシグナルの関与. 第44回日本消化器病学会大会, 横浜, 2002.10.23-27.
  10. 福井広一、菅田芳孝、千葉 勉: H. pylori 感染胃炎および胃癌における Reg 蛋白の発現. 第30回日本実験潰瘍学会, 大阪, 2003.3.8.
  11. Hibi T: Genetic alterations in ulcerative colitis-associated colorectal cancer. 26th International Congress of Internal Medicine 2002.5.29
  12. Funakoshi S, Azuma T, Nakano M, et al: Active-Rac Controls Colon-Cancer Cell Motility. The 3rd International Symposium on Cancer Research and Therapy, Tokyo, 2002.11.22-23
  13. Watanabe M, Yamazaki M, Ohshima S, et al: Mucosal IL-7/IL-7 Receptor Dependent Signals in The Development of Chronic Intestinal Inflammation; Therapeutic Approaches by Specific Targeting of Highly IL-7 Receptor Expressing Mucosal Lymphocytes. 11th International Congress of Mucosal Immunology, Orlando, June16-20.2002
  14. Inoue N, Nakano M, Hisamatsu T, et al: Aminosalicylates Inhibit Cyclooxygenase-2 Through Suppression of NF-kB Activity and Have A Potency to Suppress The Carcinogenesis in Ulcerative Colitis. 11th International Congress of Mucosal Immunology, Orlando, June16-20, 2002
  15. Kanai T, Totsuka T, Uraushihara K, et al: Ameliorating Effect of Anti-ICOSA MAb in A Murine Model of Chronic Colitis. 11th International Congress of

- Mucosal Immunology, Orlando,  
June16-20, 2002
16. Sato T, Inoue N, Sakuraba A, et al: The Up-Regulation of Osteopontin and Its Pathogenetic Role in Crohn's Disease
  17. 11th International Congress of Mucosal Immunology, Orlando, June16-20, 2002
  18. Tamura N, Sato T, Sakuraba A, et al: The Effects of Atorvastatin For Epithelial Cells and Ulcerative Colitis. 11th International Congress of Mucosal Immunology, Orlando, June16-20, 2002
  19. Sakuraba A, Sato T, Inoue N, et al: Phenotypic and Functional Analysis of Dendritic Cells Isolated From The Mesenteric Lymph Nodes of Inflammatory Bowel Disease. 11th International Congress of Mucosal Immunology, Orlando, June16-20, 2002
  20. Ogata H, Kishi Y, Watanabe M, et al: The Role of Epithelial Cells in Inflammatory Process of Ulcerative Colitis: Ubiquitin-Proteasome System and I $\kappa$ B Degeneration. DDW, San Francisco, May 19-22. 2002
  21. Matsuoka K, Inoue N, Sato T, et al: T-bet Is Indispensable for Intestinal Inflammation of Crohn's Disease. DDW, San Francisco, May 19-22.2002
  22. Sato T, Inoue N, Sato T, et al: Up-Regulation of Osteopontin and Its Pathogenetic Role in of Crohn's Disease. DDW, San Francisco, May 19-22.2002
  23. Inoue N, Nakano M, Kishi Y, et al: The Expression of Cyclooxygenase-2 was Upregulated in Epithelium of Ulcerative Colitis and Inhibited by Aminosalicylates through Suppression of NF- $\kappa$ B Activity. DDW, San Francisco, May 19-22. 2002
  24. Sakuraba A, Sato T, Tamura N, et al: Effect of Atorvastatin on Colonic Epithelial Cells and Its Application to Therapy for Ulcerative Colitis. DDW, San Francisco, May 19-22.2002
  25. Naganuma M, Iwao Y, Inoue N, et al: Treatment Options of Intravenous Cyclosporin A and Granulocytapheresis for Steroid-Resistant or Dependent Ulcerative Colitis. DDW, San Francisco, May 19-22.2002
  26. Kohgo Y, Torimoto Y, Saito H, Ikuta K, Fujimoto Y: Dysregulation of iron metabolism in chronic inflammation. 6th international porphyrin-hem symposium in association with 9th international SPACC symposium. 2002: July 6-7, Tokyo, Japan
  27. Ohnishi K, Torimoto Y, Inamura J, Iuchi Y, Ikuta K, Shinzaki H, Tanaka S, Hamano A, Kohgo Y: Detection of soluble HFE protein associated with soluble transferrin receptor in human serum. 44th Annual Meeting and Exposition. 2002: December 6-10, Philadelphia, PE, USA.
  28. 生田克哉、Zak O、Aisen P、稲村純季、井内康之、新崎人士、大西浩平、鳥本悦宏、高後 裕：トランスフェリン受容体 2 $\alpha$ を介するトランスフェリンおよび鉄の取り込み経路に関する検討。第64回日本血液学会総会、

- 2002年9月12-15日、横浜
29. 鈴木康秋、斉藤浩之、鈴木晶子、細木弥生、井上充貴、藤本佳範、高後裕：アルコール性肝障害における血清可溶性トランスフェリン受容体濃度の検討。第22回アルコール医学生物研究会、2002年6月21-22日、旭川
  30. 生田克哉、稲村純季、井内康之、新崎人士、大西浩平、鳥本悦宏、高後裕、Zac D、Aisen P：肝細胞におけるトランスフェリン受容体1非依存性のトランスフェリンおよびトランスフェリン結合鉄の取り込み経路に関する検討。第26回鉄代謝研究会、2002年9月7日、福井
  31. 花塚和伸、富山剛、田野茂夫、菅野健太郎：経乳頭的に2本のmetallic stentを挿入し得た悪性肝門部胆管狭窄の2例-経乳頭的stent through stent留置法の経験-。第75回日本消化器内視鏡学会関東地方会、横浜、2002年12月7日
  32. 本多さやか、武藤弘行、菅野健太郎：(パネルディスカッション(4)：消化器疾患と胆汁酸研究：今後の展開)胆汁酸刺激による胃培養細胞におけるIL-8の発現誘導。第88回日本消化器病学会総会、旭川、2002年4月25日(日消誌99(臨増)：A58、2002)
  33. 佐藤幸浩、武藤弘行、本多さやか、関根豊、大橋明、玉田喜一、菅野健太郎：binding epidermal growth factor like growyh factor (HB=EGF)の発現誘導。第88回日本消化器病学会総会、旭川、2002年4月24日(日消誌99(臨増)：A125、2002)
  34. 富山剛、田野茂夫、相澤俊幸、和田伸一、菅野健太郎：胆道癌に対する造影超音波検査法。第88回日本消化器病学会総会、旭川、2002年4月25日(日消誌99(臨増)：A312、2002)
  35. 富山剛、田野茂夫、菅野健太郎：膵胆道疾患における造影超音波検査法の有用性。第44回日本消化器病学会大会、横浜、2002年10月24日(日消誌99(臨増)：A478、2002)
  36. 本多さやか、武藤弘行、菅野健太郎：Bile acids induce interleukin-8 expression through NF-KB activation in gastric epithelial cell lines。第6回US-Japan GI Meeting。
  37. 斧淵泰裕、磯田憲夫、井戸健一、小野和則、佐藤義明、穂積正則、稲森英明、小林裕子、大竹俊哉、菅野健太郎：肝細胞癌に対する腹腔鏡的マイクロ波凝固療法に合併した胆管損傷に対し、内視鏡的経鼻胆管ドレナージ(ENBD)により保存的に治療し得た1例。第21回Microwave Surgery研究会、名古屋、2002.9.14。
  38. 中里雅光、伊達紫、寒川賢治、松倉茂：視床下部グレリンニューロンと摂食関連ニューロンとの神経相関。第77回日本内分泌学会総会シンポジウム(2002)
  39. 中里雅光：胃グレリンの神経系を介する摂食調節情報の伝達に関する研究。第23回日本肥満学会シンポジウム(2002)
  40. 中里雅光、伊達紫、十枝内厚次、松倉茂、矢田俊彦、塩田清二、寒

- 川賢治：グレリンの摂食亢進機序および病態との関連。GPCR シンポジウム (2002)
41. Date Y, Nakazato M.: Ghrelin: a novel gastric peptide regulating feeding. American Gastroenterological Association (2002)
42. Nakazato M.: Hypothalamic circuit of feeding by ghrelin. 9th International Congress on Obesity (2002)
43. Nakazato M.: Feeding regulation by ghrelin. Regulatory Peptides 2002 (2002)
- H. 知的財産権の出願・登録状況  
該当なし