

平成15年度

創薬等ヒューマンサイエンス研究

重点研究報告書

第2分野

創薬のための生体機能解析に関する研究

目 次

課題番号

<p>20030895A KH21009</p>	リン脂質代謝・機能の解明とその抗微生物薬開発への応用	西島正弘 …… 1
<p>896A KH21010</p>	低酸素センサーを介する虚血性および変性性神経疾患の機序解明と新規治療薬開発	芝崎 太 …… 6
<p>897A KH21011</p>	細胞内情報伝達分子を標的とした抗ウイルス剤および抗癌剤の開発	松田道行 …… 19
<p>898A KH21012</p>	抗動脈硬化性リポ蛋白質HDLの代謝制御機構	新井洋由 …… 25
<p>899A KH21013</p>	ゲノム修復と細胞分裂に関連する因子の構造機能解析と応用に関する研究	葛西正孝 …… 33
<p>900A KH21014</p>	難治性疼痛に関与するATP受容体の機能解析と医療への応用	井上和秀 …… 39
<p>901A KH21015</p>	動脈硬化症進展阻止のための血管内皮細胞特異的発現EDG受容体作働薬・拮抗薬の開発	望月直樹 …… 47
<p>902A KH21016</p>	天然物由来シグナル伝達制御物質の探索と創薬への応用に関する研究	上原至雅 …… 51
<p>903A KH21017</p>	肥満／糖尿病発症予防のためのターゲット遺伝子の同定と制御法の開発	江崎 治 …… 55
<p>904A KH21018</p>	ゲノム情報にもとづいた移植免疫抑制にかかわる遺伝子の検索と創薬への応用に関する研究	絵野沢 伸 …… 59
<p>905A KH21019</p>	神経・免疫・内分泌相関による生体防御機構の解明と創薬	田平 武 …… 62
<p>906A KH21020</p>	レクチン機能を利用した血管における生体防御システムの解明と創薬への応用	若宮伸隆 …… 67
<p>907A KH21021</p>	感染症に関連した免疫異常の解析と新規制御物質の開発	鈴木和男 …… 74
<p>908A KH21022</p>	自己免疫性膵炎発症に関連するIgG 4型抗体の認識する自己抗原の検索、ならびに特異的診断システムの開発	川 茂幸 …… 84
<p>909A KH21024</p>	動物細胞におけるラフト等の脂質膜ドメインを介した生体機能調節機構の解析と疾病関連因子探索への応用	北川隆之 …… 89
<p>910A KH21025</p>	新規サイトカインの炎症性疾患における役割の解析と創薬への応用	山越 智 …… 95
<p>911A KH21026</p>	マイクロアレイDNAチップを用いた各種病態関連発現遺伝子の解析	辻本豪三 …… 104
<p>912A KH21027</p>	細胞死をもたらすストレスシグナル伝達機構の解析および生体防御機構の解明	桃井 隆 …… 111
<p>913A KH22071</p>	ウイルスの侵入および発芽過程を標的とした次世代抗インフルエンザ薬の開発	鈴木康夫 …… 118
<p>914A KH22072</p>	サイトカインシグナル制御分子による慢性関節リウマチの治療薬の開発	吉村昭彦 …… 121
<p>915A KH22073</p>	T細胞の活性化およびヘルパーT細胞サブセットの分化を特異的に制御する手法の樹立	宮武昌一郎 …… 125
<p>916A KH22082</p>	変異型HB-EGFノックインマウスによる循環器疾患の解析	目加田英輔 …… 133

自己免疫性膵炎発症に関連するIgG 4型抗体の認識する自己抗原の検索、ならびに特異的診断システムの開発

所属 信州大学医学部第二内科学教室
研究者 川 茂幸

【研究要旨】

自己免疫性膵炎ではIgG4が関与する種々の膵外合併症を認めた。HLA抗原DRB1*0405-DQB1*0401 haplotypeと強い相関を認め、発症に関与していると考えられた。IgG4が認識する標的抗原としてSOD2の可能性が考えられた。

分担研究者

- (1) 国立長野病院 消化器科医長 滋野 俊
- (2) 信州大学医学部第二解剖学教室講師 中山耕造
- (3) エーザイ筑波研究所主任研究員 下水流 保範

A. 研究目的

自己免疫性膵炎は膵管の不整狭細、膵腫大、閉塞性黄疸、血清IgG高値、リンパ球浸潤を伴う著明な線維化、ステロイドに対する良好な反応性によって特徴づけられる特異な慢性膵炎である。本疾患はステロイドが著効する、膵癌との鑑別困難例を認める、の2点より迅速かつ正確な診断が臨床的に求められている。われわれは本疾患の患者血清でIgG4、IgG4型免疫複合体が特異的に増加することを報告した(New Engl J Med, 344:732-8,2001)。本疾患におけるIgG4の測定ならびに、IgG4抗体が認識する自己抗原を同定することにより特異的な診断システムを確立でき、より有効な治療が施行可能と考えられる。また、本疾患の臨床像、臨床経過などについては不明な点が多く、病態を詳細に検討する必要がある。本研究の目的は、自己免疫性膵炎の臨床的検討として本疾患の臨床像ならびに免疫遺伝学的背景(HLA抗原との関連)を明らかにし、基礎的検討としてIgG4型自己抗体が認識する自己抗原の解析を行うことである。臨床的検討は川、滋野が担当し、基礎的検討は中山、下水流が主に担当した。

B. 研究方法

(a) 臨床的検討 (1) 一般ポピュレーションでの血清IgG4値の動態を検討；2002年12月から2003年5月までに信州大学関連施設にて健康診断を受けた400名について、血清IgG4を測定し、各種血液

検査項目値と比較検討した。(2) 自己免疫性膵炎と甲状腺病変との関連；1994年から2002年までの間に診断した自己免疫性膵炎41例、通常の慢性膵炎41例を対象とし、free T3, free T4, TSH, anti-thyroglobulin antibody, anti-TPO antibodyを測定した。(3) 自己免疫性膵炎と上部消化管病変との関連；1994年から2002年までに信州大学並びに関連施設で診断された自己免疫性膵炎48例(男性38例、女性10例)について、ステロイド治療前に上部消化管検査を施行した23症例を対象として内視鏡所見を比較検討した。(4) HLA領域における自己免疫性膵炎疾患感受性遺伝子の検索；1994年から2002年までの間に診断した自己免疫性膵炎40例を対象とし、TNF- α 遺伝子 promoter 多型、I κ BL1 遺伝子 promoter 多型についてそれぞれ direct sequencing、PCR-SSCPによるスニップ解析を行った。HLA領域における疾患感受性遺伝子の検索はHLA領域内に設定した19種類のマイクロサテライトマーカで相関解析を行った。

(b) 基礎的検討、(1) IgG4型自己抗体が認識する自己抗原の解析：①ウエスタンブロッティングによる抗原の検出、②DEAEセルロース、Phenyl Sepharoseカラムによる抗原の精製、③マスマスペクトルによる精製抗原の同定、④リコンビナント蛋白質による反応性の確認、(2) イムノスクリーニング法による自己抗原の解析；ヒト膵臓由来cDNA libraryと自己免疫性膵炎患者血清を用いてイムノスクリーニング法による自己免疫性膵炎の起原抗原の検索を行った。

(倫理面への配慮)

本研究における遺伝子検体を用いた検討(HLAの

検討など)については信州大学医学部倫理委員会の承認を得(HLAの検討については平成13年3月5日審査)、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成13年3月29日文科科学省・経済産業省告示第1号)を遵守して行った。一般ポピュレーションでの血清IgG4値の動態の検討については平成14年11月12日、信州大学倫理委員会の審査をうけて承認され、検体血清の研究目的使用については文書で同意を得たうえで行った。また侵襲的検査については、その危険性と利点について十分に説明し、同意を得たうえで施行した(informed consent)。

C. 研究結果

(a) 臨床的検討

(1)一般ポピュレーションでの血清IgG4値の動態を検討;400名の血清IgG4値は1.0~216.0 mg/dlの範囲で分布し、平均±SDは41.8±37.6であった。135 mg/dlをcut-off値とすると、高値例は10名で頻度2.5%であった。血清IgG4値上昇がどのような要因に規定されるか、種々の臨床パラメータ年齢、肝酵素、胆道系酵素、クレアチニン、膵酵素、HbA1c、好酸球との相関を検討したが有意な相関を認めるものはなかった。しかし、血清IgG4上昇例で好酸球数が多い傾向を認め、アレルギー疾患の有無をチェックすることが重要と考えられた。

(2)自己免疫性膵炎と甲状腺病変との関連;自己免疫性膵炎群では慢性膵炎群に比べて甲状腺自己抗体である抗サイログロブリン抗体の陽性率が有意に高かったが、抗TPO抗体については、有意差を認めなかった。自己免疫性膵炎群で5名が機能低下症のために甲状腺ホルモンの補充療法を受けていた。1例は自己免疫性膵炎発症前より、他4例は自己免疫性膵炎発症時に著しい甲状腺機能低下症を認めた。甲状腺ホルモンの補充療法を受けていた5名以外の36名中、1名でTSH高値、free T4は低値でありclinical hypothyroidismと診断した。4名でTSH高値、free T4は正常であり、これらの症例はsubclinical hypothyroidismと診断した。従って、補充療法を受けている症例とclinical hypothyroidism、subclinical hypothyroidism症例をあわせると10人が機能低下症と考えら、慢性膵炎群に比べて甲状腺機能低下症を有意に高頻度に認めた。甲状腺機能低下例と甲状腺機能正常例で各種パラメータを比較したが、IgG、IgG4、CICなどに有意差を認めなかった。抗サイログロブリン抗

体が低下群で有意に高かった。

(3)自己免疫性膵炎と上部消化管病変との関連;自己免疫性膵炎患者、コントロールでそれぞれ胃十二指腸病変を22、205病変認め、自己免疫性膵炎患者では胃潰瘍をより高頻度に認めた(34.8% vs. 13.5%)。自己免疫性膵炎で認めた潰瘍8病変中、4病変は小彎側で胃角に直行する線状の潰瘍であり、コントロールの潰瘍ではこのような形態の潰瘍は認められなかった。自己免疫性膵炎とコントロール間で年齢、性、胃潰瘍のstage NSAIDsの内服歴、血清ガストリン値に差を認めなかった。Helicobacter pylori抗体価の陽性率が自己免疫性膵炎群で有意に低かった。the Updated Sydney Systemに従えば、自己免疫性膵炎群の活動性の指標はコントロール群に比較して有意に低かった(mean score 0.38 vs.1.08, $p=0.012$)。炎症、萎縮、化生、Helicobacter pyloriスコアに関して両者間に差を認めなかった。IgG4陽性形質細胞の浸潤は自己免疫性膵炎群で有意に著明であった。

(4)HLA領域における自己免疫性膵炎疾患感受性遺伝子の検索;慢性関節リウマチにおけるsecond susceptibility geneであるI κ BL1遺伝子はHLA class III領域に存在する。promoter領域の5種類の多型との関連を検討したが、有意な相関を認めなかった。また本疾患と種々の自己免疫性疾患との関連が報告されているTNF α プロモーター領域多型との関連を検討したが、有意な相関を認めなかった。しかし、これらclass II抗原をもたない患者も存在することより、HLA領域におけるHLA遺伝子以外のsecond susceptible geneを検索する目的で、マイクロサテライトマーカーを用いてHLA領域の疾患感受性遺伝子マッピングを検討したが、DRB1*0405とDQB1*0401領域以外には、顕著な感受性を示すcandidate geneの存在は認められなかった。

(b) 基礎的検討

(1)IgG4型自己抗体が認識する自己抗原の解析:膵臓の全蛋白質をSDS-電気泳動し、複数の自己免疫性膵炎の患者血清と、複数の正常人血清を用いてウエスタンブローディングして、患者血清に特有の25kDaのバンドを認めた。この25kDaの膵蛋白質は不溶性の画分に存在した。8M尿素存在下でDEAEカラムクロマトグラフィーを行い、患者血清と特異的に反応する画分を得、マススペクトルによりcarboxypeptidase A1, carboxypeptidase B、及び、superoxide dismutase 2(SOD2)の3種が同

定されが、精製したヒト抗原を用いた実験により carboxypeptidase は患者血清とは反応しないことを明らかにした。さらに、この画分を Phenyl Sepharose カラムを用いた hydrophobic interaction クロマトグラフィーにより精製をすすめ、患者の血清と特異的に反応するバンドを同定し、マスペクトルにより蛋白質の同定をおこなった結果、superoxide dismutase 2(SOD2)が同定された。SOD2 蛋白質が対応抗原であるのか否かを明らかにするため、リコンビナント SOD2 を蛋白質大腸菌 BL21 を用いて発現させ、ウエスタンブロッティングを施行したが、リコンビナント SOD2 には患者血清も正常血清も両方とも反応しなかった。

(2) イムノスクリーニング法による自己抗原の解析; 1stスクリーニングは、library phage 5000 個/plate で、1回あたり 25 プレーットのトータル 75 プレート (375000 プラーク) について試験した。2ndスクリーニングは、1stスクリーニングで取得したプラークの確認のために phage 300 個/plate で行った。これまでのスクリーニングにおいてプラークの形成に若干の問題があったため、条件検討した新たな方法により 2ndスクリーニングで取得した 88 クローンについて再測定した (3rdスクリーニング)。3rdスクリーニングで選択・採取した 11 クローンは、陰性クローンと陽性クローンにより形成されたプラークの濃淡が明確な陽性反応を示した。

3rdスクリーニングで取得した最終候補の 11 クローンについてパネル血清 23 例を用いて特異性試験を行った。健常人 5 例、Sjögren 1 例、PBC2 例は、いずれも 11 クローンに対して明確な陽性反応を示さなかった。IgG4 濃度の高い自己免疫性肝炎 (AIH) は、11 クローン中 8 クローンに対して弱い陽性反応を示した。一方、AIP は、14 例中 8 例で 11 クローンの中のいずれかに対して非常に強い陽性反応を示した。これらの結果から、AIP とのみ反応した 3 クローンは、AIP に対して特異性の高いクローンと考えられた。IgG4 濃度が、プラークの形成と濃淡に影響する可能性が高く、延いては取得したクローンの特異性を左右することになるため同一の IgG4 濃度に調製したパネル血清で特異性試験を行う必要がある。

D. 考察

一般のポピュレーションで血清 IgG4 の軽度上昇を 2.5%に認め、血清 IgG4 値上昇例の好酸球数が多い傾向を認め、アレルギー性疾患の関与が示唆さ

れた。

自己免疫性膵炎では 10 例 (24.4%) に甲状腺機能低下を認め、通常の慢性膵炎群に比べて有意に高頻度であった。自己免疫性膵炎では甲状腺特異抗原に対する自己抗体が産生されやすい状況が、甲状腺障害に関与していると考えられる。甲状腺に膵臓と同様の病理学的変化が生じているか否かについては組織学的検討を行っていないので不明である。しかし、以下の理由により膵臓と同様の病態が甲状腺障害をきたしているとは考えにくい。①機能低下例で著明な甲状腺腫大を呈すると思われるが、全経過を通じて認められなかった。②Riedel's thyroiditis が甲状腺病変と報告されているが、周囲臓器に著大な線維化が広がっていることもなく、その存在を考えにくかった。③本疾患では IgG4 が疾患活動性を反映しているが、甲状腺機能低下例で有意に上昇を認めなかった。④ステロイド治療により、甲状腺機能が著明に改善することはなかった (unpublished data)。しかし、本姓で認められる甲状腺機能低下症は、高齢者男性に多く、甲状腺腫を認めず、また抗 TPO 抗体よりも抗サイログロブリン抗体の陽性率が高いなどの点から通常の橋本病とは異なっている。前述した如く橋本病に特徴的な HLA 抗原の出現もない。従って、単純に自己免疫性膵炎に橋本病が合併したと断定することもできず、本疾患における甲状腺障害の機序は不明である。

今回の検討では自己免疫性膵炎患者ではコントロールと比較して胃潰瘍の頻度が有意に高いことが明らかになった。そして自己免疫性膵炎患者の潰瘍は 50%が胃小彎に直行する線状潰瘍であり、このような形態はコントロールの潰瘍では認めなかった。潰瘍を有する自己免疫性膵炎患者では HP 感染の比率が低く、また NSAIDs の服用とも関連を認めず、ガストリン値も正常であった。従って自己免疫性膵炎患者に認める潰瘍は、これら従来の潰瘍に関連する因子との関連を認めなかった。組織学的な検討では、自己免疫性膵炎に伴う潰瘍では the Updated Sydney System による胃炎の活動性は低く、また IgG4 陽性の形質細胞の浸潤を病変局所に著明に認めた。従って、自己免疫性膵炎患者に認める潰瘍病変は、膵病変と同様の機序によるものと考えられた。

TNF α 、I κ BL1 を含め、マイクロサテライトマーカーを用いて HLA 領域の疾患感受性遺伝子マッピングを検討したが HLA 領域には有為な疾患感受性遺伝子を認めなかった。従って、自己免疫性膵炎では HLA DRB1*0405-DQB1*0401 haplotype が

HLA 領域における疾患感受性遺伝子と考えられる。今後は HLA 領域以外について、マイクロサテライトや SNP を用いたゲノムワイドな解析により疾患感受性遺伝子の検索を行っていく予定である。

本疾患の患者血清に特異的に反応する、25kDa の蛋白質を検出した。精製後、マスペクトルにより同定したところ、superoxide dismutase 2(SOD2)が同定された。SOD2 は、いくつかの自己免疫疾患やウイルス感染時に検出される自己抗体に対する抗原であると考えられており、自己免疫性膵炎においても対応抗原である可能性は否定できない。しかしながら、リコンビナント SOD2 は患者血清とは反応しなかった。もし患者血清が糖鎖を認識しているのなら、大腸菌で発現させた蛋白質とは反応しないことになり、今後、培養細胞を用いてリコンビナント蛋白質を発現させ、この点を明らかにしたい。

今回、ヒト膵臓由来 cDNA Library と自己免疫性膵炎患者血清を用いてイムノスクリーニング法による「自己免疫性膵炎の起因抗原の検索」を行った。最終候補の 11 クローン中 3 クローンは、自己免疫性膵炎患者血清とのみ反応する特異性の高いクローンと考えられた。他の 8 クローンは、自己免疫性膵炎患者血清と自己免疫性肝炎患者血清の両者に陽性反応を示した。自己免疫性疾患である自己免疫性肝炎と原発性胆汁性肝硬変では、それぞれの自己抗体が認識する対応抗原として、前者では 3 種類（核酸、肝腎ミクロソーム、肝可溶性抗原）、後者では 1 種類（ミトコンドリア）がすでに判明している。また前者の自己免疫性肝炎では、特異抗体以外に各種の自己抗体（抗平滑筋抗体、抗アクチン抗体、抗アジアロ糖蛋白レセプター抗体）が存在するも明らかとなっている。今回、取得した 3 クローンは、自己免疫性膵炎患者血清とのみ反応することより IgG4 抗体が認識する対応抗原あるいは自己免疫性膵炎の起因抗原として可能性が高いと考えられる。また他の 8 クローンは、自己免疫性膵炎においても自己免疫性肝炎と同様に各種の自己抗体の存在が予測されることよりその対応抗原としての可能性がある。このため今回取得した 11 クローンの抗原解析は、起因抗原の同定と共に自己免疫性膵炎に存在する各種の自己抗体の有無を解明するためにも必要かつ重要である。

E. 結語

自己免疫性膵炎は血清 IgG4 が高率かつ特異的に

上昇する膵炎であり、IgG4 が病態に大きく関与していることが考えられる。今回の臨床的検討からは IgG4 測定の診断的有用性を確認するために一般ポピュレーションでの IgG4 の動態を検討したが、血清 IgG4 の軽度上昇を 2.5%に認め、アレルギー性疾患の関与が示唆された。従って、IgG4 の上昇は本疾患に対する診断的価値が高いと考えられる。今回膵外病変の検討として、甲状腺病変と上部消化管病変について調べた。いずれについてもコントロールと比較して有意に高率に認めた。上部消化管病変については IgG4 の関与が認められたが、甲状腺病変については膵病変と同様の変化が生じているという確証を得ることはできなかった。HLA 領域について疾患感受性遺伝子の検索を行った結果、HLA-DRB1*0405-DQB1*0401 haplotype 以外には有意に相関を認めるものはなく、この class II 抗原が本疾患の HLA 領域における疾患感受性遺伝子と考えられた。これら class II 抗原で呈示されるペプチド抗原が Tcell の活性化をきたし、発症にいたると考えられる。ペプチド抗原解析の点から標的抗原を明らかにできる可能性があり、今後の検討課題である。また、本疾患は多因子が関連していると考えられ、HLA 領域以外についてもゲノムワイドに検索をすすめていく予定である。本疾患の患者血清に特異的に反応する 25kDa の蛋白質を検出し、superoxide dismutase 2(SOD2)が同定された。今回のリコンビナント SOD2 を用いた検討では、残念ながら SOD2 が本疾患の標的抗原であることは確認できなかった。しかし、SOD2 は種々の自己免疫性疾患で検出される自己抗体に対する抗原であると報告されており、今後、培養細胞を用いてリコンビナント蛋白質を発現させ反応性を確認する必要がある。

ヒト膵臓由来 cDNA Library と自己免疫性膵炎患者血清を用いてイムノスクリーニング法による「自己免疫性膵炎の起因抗原の検索」を行い、自己免疫性膵炎患者血清とのみ反応する特異性の高い 3 クローンを取得した。今後、候補クローンとして採取した 11 クローン（3 クローンを含む）の全てについて IgG4 濃度を調製したパネル血清による特異性試験、DNA シークエンス、同定抗原を用いた各種血清のスクリーニングなどを行い起因抗原を同定する予定である。

H. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Saegusa H, Momose M, Kawa S, Hamano H, Ochi Y, Takayama M, Kiyosawa K, Kadoya M. Hilar and pancreatic gallium-67 accumulation is characteristic feature of autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 27:20-25,(2003)
- 2) Kawa S, Hamano H, Autoimmune pancreatitis and bile duct lesions. *J Gastroenterol* 38:1201-1203 (2003)
- 3) Takayama M, Hamano H, Ochi Y, Saegusa H, Komatsu K, Muraki T, Arakura N, Imai, Hasebe O, Kawa S. Recurrent attacks of autoimmune pancreatitis result in pancreatic stone formation. *Am J Gastroenterol* (in press)
- 4) Shinji A, Sano K, Hamano H, Unno H, Fukushima M, Nakamura N, Akamatsu T, Kawa S, Kiyosawa K. Autoimmune Pancreatitis is Closely Associated with Gastric Ulcer Presenting with Abundant IgG4-bearing Plasma Cell Infiltration *Gastrointest Endosc* (in press)
- 5) 川 茂幸, 浜野英明, 越知泰英. 自己免疫性膵炎の診断と治療. *日本医事新報* 4143, 8-13, (2003)
- 6) 川 茂幸, 浜野英明, 越知泰英, 三枝久能, 高山真理, 小松健一, 村木 崇, 清澤研道. 自己免疫性膵炎の臨床, *ENDOSCOPIC FORUM for digestive disease*, 19,149-157,2003
- 7) 小松健一, 浜野英明, 越知泰英, 三枝久能, 高山真理, 横山太郎, 村木 崇, 津金永二, 宮田和信, 五十嵐 亨, 川 茂幸, 清澤研道. 膵尾部癌との鑑別が困難であった自己免疫性膵炎の一例, *肝胆膵* 47,985-991(2003)
- 8) 小松健一, 川 茂幸, 越知泰英, 浜野英明, 三枝久能, 高山真理, 清澤研道, 長谷部 修. 自己免疫性膵炎の経過観察中に膵管内結石を発症し体外衝撃波破碎療法を施行した一例 *膵臓* 18 : 489-494(2003)

2. 学会発表

- 1) 浜野英明, 川 茂幸, 清澤研道 「自己免疫性膵炎の再燃症例と膵外病変の検討」, ワークショップ, 第 89 回日本消化器病学会総会, 2003.4.26,

埼玉

- 2) 越知泰英, 小松健一, 高山真理, 三枝久能, 浜野英明, 川 茂幸, 唐沢保之 「膵石症に対する体外衝撃波療法の有用性」口演, 第 89 回日本消化器病学会総会, 2003.4.25, 埼玉
- 3) 小松健一, 浜野英明, 川 茂幸, 越知泰英, 三枝久能, 高山真理, 村木 崇, 清澤研道 「自己免疫性膵炎の免疫遺伝学的背景」口演, 第 34 回日本膵臓学会大会, 2003 7.11.千葉
- 4) 浜野英明, 川 茂幸, 越知泰英, 三枝久能, 高山真理, 小松健一, 村木 崇, 堀内 朗, 清澤研道 「自己免疫性膵炎 47 症例における膵外病変と予後」, コンセンサスミーティング, 第 34 回日本膵臓学会大会, 2003.7.10.千葉
- 5) 三枝久能, 川 茂幸, 浜野英明, 越知泰英, 高山真理, 小松健一, 村木 崇, 清澤研道 「自己免疫性膵炎における肺門部および肺へのガリウム 67 集積」ポスター発表, 第 45 回日本消化器病学会大会, 2003.10.15, 大阪
- 6) 浜野英明, 川 茂幸, 清澤研道 「IgG サブクラスと間接蛍光抗体法 ANCA (抗好中球細胞質抗体) による, 典型的原発性硬化性胆管炎と自己免疫性膵炎に伴う硬化性胆管炎の血清学的鑑別」ワークショップ, 第 45 回日本消化器病学会大会, 2003.10.15, 大阪

I. 知的財産権の出願・登録状況 なし

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

平成15年度

創薬等ヒューマンサイエンス研究
重点研究報告書

第2分野

創薬のための生体機能解析に関する研究

平成16年9月30日発行

発行 財団法人 ヒューマンサイエンス振興財団

〒103-0001 東京都中央区日本橋小伝馬町13番4号
共同ビル（小伝馬町駅前）4F
電話 03(3663)8641 FAX 03(3663)0448

印刷 株式会社 ソーラン社