

F. 参考文献

1. Welsh MJ, Tsui L-C, Boat TF, Beaudet AL. Cystic fibrosis. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease, 7th edn. McGraw-Hill, New York, 1995; p3799-3876.
2. Collins FS. Cystic fibrosis: molecular biology and therapeutic implications. Science 1992; 256: 774-779.
3. 吉村邦彦. のう胞性線維症. 日内会誌 2003; 92: 1198-1205.
4. Tsui L-C. The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene. Am J Respir Crit Care Med 1995; 151: S47-53.
5. Cystic Fibrosis Mutation Data Base. <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/>.
6. 吉村邦彦, 安斎千恵子, 衛藤義勝. わが国の嚢胞性線維症症例における CFTR 遺伝子変異に関する解析. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業「難治性肺疾患に関する調査研究」平成 18 年度総括・分担研究報告書, p261-264, 2007.
7. 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: 544-547.
8. 吉村邦彦. 日本人における Cystic Fibrosis の実態とその CFTR 遺伝子変異. Ther Res 2005; 26: 1467-1475.
9. Yoshimura K, Wakazono Y, Iizuka S, Morokawa N, Tada H, Eto Y. A Japanese patient homozygous for the H1085R mutation in the CFTR gene presents with a severe form of cystic fibrosis. Clin Genet 1999; 56: 173-175.
10. Morokawa N, Iizuka S, Tanano A, Katsube A, Muraji T, Eto Y, Yoshimura K. Severe cystic fibrosis in a Japanese girl caused by two novel CFTR gene mutations M152R and 1540del10. Hum Mut, Mutation and Polymorphism Report #109, 2000 (online).
- 1) 吉村邦彦, 安斎千恵子, 衛藤義勝. わが国の嚢胞性線維症症例における CFTR 遺伝子変異に関する解析. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業「難治性肺疾患に関する調査研究」平成 18 年度総括・分担研究報告書 p261-264, 2007.

2. 学会発表

- 1) 安斎千恵子, 児島 章, 諸川納早, 宮本 篤, 高谷久史, 岸 一馬, 衛藤義勝, 吉村邦彦. わが国の cystic fibrosis 症例における CFTR 遺伝子変異におよび多型の解析. 第 11 回アレルギー・気道上皮細胞研究会, 東京 2007 年 12 月 8 日

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

CFTR 遺伝子の非コード領域解析

研究報告者 成瀬 達 三好町民病院 院長

共同研究者

藤木理代（名古屋学芸大学管理栄養学部）

石黒 洋，中莖みゆき，山本明子，近藤孝晴（名古屋大学大学院健康栄養医学）

【研究要旨】

CFTR 遺伝子の非コード領域が発現調節を介して腭嚢胞線維症(CF)および関連疾患である慢性肺炎の発症リスクに及ぼす影響を明らかにすることを目的として、健常人(48人)および慢性肺炎患者(69人)のCFTR 遺伝子のプロモーター領域(翻訳領域の上流約2kb)の遺伝子解析を行った。その結果、これまでに報告のない変異、-1523G/A (患者群1例)および-1523G/A (健常人1例)を同定した。-790delTは患者群にのみ2例見つかった。-895T/Gのアレル頻度は健常群で46.9%，患者群で50.7%，125G/Cのアレル頻度は健常群で6.3%，患者群で5.2%であった。

A. 研究目的

Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)は上皮細胞に発現するcAMP依存性のCl⁻イオンチャネルである。腭嚢胞線維症(cystic fibrosis; CF)はCFTR 遺伝子の変異によって発症する常染色体劣性疾患で、腸管、腭管、胆管、気道、汗腺、輸精管などの上皮膜におけるイオンおよび水輸送が障害される¹⁾。重篤な機能異常を伴う変異が両アレルに見られる場合、腭外分泌機能不全と気道感染を伴う典型的なclassic CFを呈する。軽度の機能異常を伴う変異や多型のヘテロ接合体の場合、単一臓器に障害を起こす非定型的(nonclassic) CFを発症する²⁾。これには慢性肺炎、先天性両側完全精管欠損症、気管支拡張症、鼻ポリープなどが含まれる^{2~7)}。

CFTR 遺伝子は27exonよりなり1,480アミノ酸残基をコードする。変異・多型は1,000以上報告されているが、種類と頻度は民族により異なる。私どもはこれまでに、日本人の慢性肺炎患者および健常人のCFTR 遺伝子型を解析し、Exon9のスプライシング調節部位における遺伝子多型と疾患との関連や、疾患群に多く見られる遺伝子多型を同定してきた⁸⁾。腭液のpHは腭導管のCFTRによるHCO₃⁻分泌によって調節されており、CFTR機能の低下により腭液が粘稠になる

と炎症や腭石形成が起こりやすくなることが慢性肺炎発症機序の一つと考えられている⁹⁾。また、CFTRは汗腺ではCl⁻の再吸収に必要なため、CFTR機能が低下すると汗のCl⁻濃度が高くなる。慢性肺炎患者の汗のCl⁻濃度を測定したところ、約半数が基準値(60mM)を超える高濃度を示した¹⁰⁾。すなわち、慢性肺炎とCFTR 遺伝子の関連が示唆されたが、表現型と遺伝子型が一致しない症例もあった。

これまでの解析はアミノ酸の翻訳領域が中心であった。しかし遺伝子の変異や欠損に伴うタンパクの構造変化のみならず、生産されるタンパク量も機能に大きく影響する。遺伝子の翻訳領域の上流にはプロモーター領域があり、さまざまな転写調節因子が結合することによって、遺伝子の発現が調節されている。ヒトのCFTR 遺伝子の発現調節は不明な点が多いが、プロモーター領域はExon1の上流1.6 kb 付近までに、各種転写因子が作用すると推定されるシス作用性配列が存在する。また、DNase Iフットプリント法によりCFTR 遺伝子には複数の高感受性部位(DHS)が同定されている¹¹⁾。これら非コード領域の多型が組織特異的CFTRの転写またはプロセッシング調節異常を介してCFTR蛋白の発現量に影響を与える可能性がある。本研究はヒト

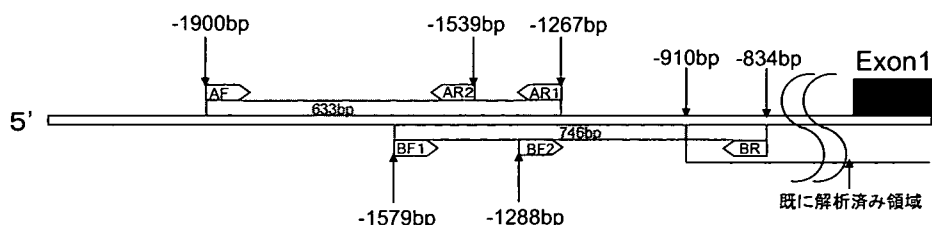


図1 CFTR遺伝子のプロモーター領域とプライマー設定位置

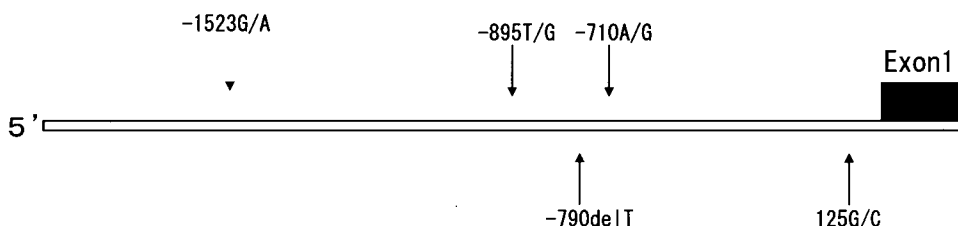


図2 CFTR遺伝子のプロモーター領域における遺伝子変異・多型

表1 CFTR遺伝子のプロモーター領域における遺伝子変異・多型の頻度

mutation	-1523G/A G/A			-895T/G T/G			-790delT delT			-710A/G A/G			125C G/C		
	%			%			%			%			%		
健常人(n=48)	G	96	100.0	T	51	53.1	+	96	100.0	A	95	99.0	G	90	93.8
	A	0	0.0	G	45	46.9	-	0	0.0	G	1	1.0	C	6	6.3
	GG	48	100.0	TT	14	29.2	+/+	48	100.0	AA	47	97.9	GG	42	87.5
	GA	0	0.0	TG	23	47.9	+/-	0	0.0	AG	1	2.1	GC	6	12.5
	AA	0	0.0	GG	11	22.9	-/-	0	0.0	GG	0	0.0	CC	0	0.0
慢性肺炎(n=69)	G	137	99.3	T	69	49.3	+	136	98.6	A	138	100.0	G	127	94.8
	A	1	0.7	G	71	50.7	-	2	1.4	G	0	0.0	C	7	5.2
	GG	68	98.6	TT	19	27.1	+/+	67	97.1	AA	69	100.0	GG	60	89.6
	GA	1	1.4	TG	31	44.3	+/-	2	2.9	AG	0	0.0	GC	7	10.4
	AA	0	0.0	GG	20	28.6	-/-	0	0.0	GG	0	0.0	CC	0	0.0

のCFTR遺伝子の非コード領域が、本遺伝子の発現調節を介してCFおよび関連疾患である慢性肺炎の発症リスクに及ぼす影響を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

インフォームドコンセントを得た健常人(48人)および慢性肺炎患者(69人)の末梢血から抽出した白血球由来のDNAを用いた。CFTR遺伝子の転写調節領域のうち、翻訳領域の上流約1kbはこれまでにすでに解析済みである。本研究ではさらに翻訳領域の上流約2kbまでを2組のプライマー (AF, AR1およびBF1, BR)を用いてPCR法により増幅し、6種類のプライマー (AF,

AR1, AR2, BF1, BF2, BR)を用いて直接シーケンス法により遺伝子配列を決定した。PCRの領域およびプライマーの位置を図1に示す。(倫理面への配慮)

CFTR遺伝子解析は名古屋大学倫理委員会(承認番号: 114-2)による承認を受けた。検体はコード化により匿名化を行った。

C. 結果

図2にCFTR遺伝子のプライマー領域、Exon1の上流-1900bpまでに同定された遺伝子変異・多型を示す。-1523G/Aはこれまでに報告のない変異であり、患者群に1例見つかった。-790delTは患者群にのみ2例見つかった。-710A/Gはこれま

でに報告のない変異であり、1例健常人に見つかった。変異・多型の頻度を表1に示す。-895T/Gのアレル頻度は健常群で46.9%，患者群で50.7%，125G/Cのアレル頻度は健常群で6.3%，患者群で5.2%であった。

D. 考察

日本におけるCFの発症率は極めて低く¹²⁾、これまで報告のあるCFTR遺伝子の変異も世界的に極めて稀なタイプのものである¹³⁾。私どもの日本人のCFTR機能解析(汗中Cl⁻濃度測定)¹⁰⁾やCFTR遺伝子多型を解析⁸⁾の結果は、日本の慢性膵炎とCFTR遺伝子との関連を示唆するものであった。しかし、表現型と遺伝子型は必ずしも一致しないことから、本研究では、遺伝子発現量の減少や発現量の上昇による機能低下の補填などの可能性を考え、遺伝子発現の調節領域の変異・多型解析を推進しているところである。

CFTR遺伝子のプロモーター領域には各種転写因子が作用すると推定されるシス作用性配列が存在する。今回行ったプロモーター領域(翻訳領域の上流約2kb)の解析で、これまでに報告のなかった2つの変異を含め、5つの変異・多型を同定した。-895T/Gのアレル頻度は健常群、患者群ともに約50%のアレル頻度であったが欧米人では10%以下であり、アジア人に多い多型である。今後これら変異・多型が遺伝子発現量に及ぼす影響をルシフェラーゼアッセイ法で測定する予定である。

E. 結論

慢性膵炎患者および健常人のCFTR遺伝子のプロモーター領域の多型解析を行った。これまでに報告のなかった2つの変異を含め、5つの変異・多型を同定した。-1523G/A(1例)、-790delT(2例)は患者群にのみ見つかった。

F. 参考文献

1. Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ. Mechanisms of disease: Cystic fibrosis. *N Eng J Med* 2005; 352: 1992-2001
2. Knowles MR, Durie PR. What is cystic fibrosis? *N Engl J Med* 2002; 347: 439-442.
3. Noone PG, Zhou Z, Silverman LM, Jowell PS, Knowles MR, Cohn JA. Cystic fibrosis gene mutations and pancreatitis risk: relation to epithelial ion transport and trypsin inhibitor gene mutations. *Gastroenterology* 2001; 121: 1310-1319.
4. Naruse S, Kitagawa M, Ishiguro H, Fujiki K, Hayakawa T. Cystic fibrosis and related diseases of the pancreas. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2002; 16: 511-526.
5. Lee JH, Choi JH, Namkung W, Hanrahan JW, Chang J, Song SY, Park SW, Kim DS, Yoon JH, Suh Y, Jang IJ, Nam JH, Kim SJ, Cho MO, Lee JE, Kim KH, Lee MG. A haplotype-based molecular analysis of CFTR mutations associated with respiratory and pancreatic diseases. *Hum Mol Genet* 2003; 12: 2321-2332.
6. Anzai C, Morokawa N, Okada H, Kamidono S, Eto Y, Yoshimura K. CFTR gene mutations in Japanese individuals with congenital bilateral absence of the vas deferens. *J Cyst Fibros* 2003; 2: 14-18.
7. Ngiam NS, Chong SS, Shek LP, Goh DL, Ong KC, Chng SY, Yeo GH, Goh DY. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene mutations in Asians with chronic pulmonary disease: a pilot study *J Cyst Fibros* 2006; 5: 159-164.
8. Fujiki K, Ishiguro H, Ko SBH, et al. Genetic evidence for CFTR dysfunction in Japanese: background for chronic pancreatitis. *J Med Genet* 2004; 41: e55.
9. 成瀬 達, 藤木理代, 石黒 洋. 慢性膵炎の発症機序とCFTR. *最新医学* 2007; 62: 62-68.
10. Naruse S, Ishiguro H, Suzuki Y, Fujiki K, Ko SB, Mizuno N, Takemura T, Yamamoto A, Yoshikawa T, Jin C, Suzuki R, Kitagawa M, Tsuda T, Kondo T, Hayakawa T. A finger sweat chloride test for the detection of the high-risk group of chronic pancreatitis. *Pancreas* 2004; 28: e80-85.
11. McCarthy VA, Harris A. The CFTR gene and regulation of its expression. *Pediatr Pulmonol* 2005; 40: 1-8.
12. 成瀬 達, 他. 第3回膵囊胞線維症全国疫学調査の集計結果について「難治性膵疾患に関する

調査研究」平成 17 年度総括，分担研究報告書.
p123-130, 2006

13. 吉村邦彦，他. わが国の嚢胞線維症症例における CFTR 遺伝子変異に関する解析「難治性肺疾患に関する調査研究」平成 18 年度総括，分担研究報告書，p261-264, 2007.

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表 該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

腭嚢胞線維症1家系におけるCFTR遺伝子解析

研究報告者 成瀬 達 三好町民病院 院長

共同研究者

遠藤 彰（県西部浜松医療センター小児科）

石黒 洋，中莖みゆき，山本明子，近藤孝晴（名古屋大学大学院健康栄養医学）

藤木理代（名古屋学芸大学管理栄養学部）

【研究要旨】

脂肪便と呼吸器症状から腭嚢胞線維症(CF)が疑われた日系ペルー人の10カ月の女児のcystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)遺伝子解析を行った。患児および母親のCFTR遺伝子に二塩基(CA)の欠損するフレームシフト変異(1609delCA)を認めた。1609delCAはフレームシフトの結果、502番目がストップコドンになる。また、患児と父親に542番目がストップコドンになるナンセンス変異(G542X)を認めた。一方、健常な姉には両変異を認めなかった。1609delCA変異はスペイン人のCF患者に、G542X変異はヨーロッパ全体のCF患者に多い変異であり、古典的CFを発症させる重篤な変異である。わが国の若年人口の減少を補うため南米諸国からの労働人口の流入は増加傾向にある。今後、その子弟の診療機会も増えることが予想され、わが国では極めて稀であったCFも鑑別診断上、考慮する必要がある。このためには遺伝子診断のサポート体制の整備も必要である。

A. 研究目的

腭嚢胞線維症(CF)は、cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)の遺伝子変異／多型を原因とする常染色体劣性遺伝性疾患である。CFTR Cl⁻チャネルは全身の上皮膜細胞に発現し、機能不全の程度により、腭、消化管、気道粘膜、輸精管、汗管など全身の上皮膜組織にさまざまな障害され多彩な病態を示す。CFは欧米人に多いが、本邦では極めて稀である。症例は日系ペルー人の女児(10カ月)。生後より脂肪便、喘鳴を伴う呼吸困難、発育遅延にて発症。CFが疑われ、当研究班に遺伝子解析の依頼があった。

B. 研究方法

両親にCFTR遺伝子解析の臨床的意義および遺伝学的意義を説明したうえ、同意を得た。患児、両親および同胞より末梢血を採取し、DNAを抽出した。CFTR遺伝子の全エクソン部を、表1のプライマーを用いてPCR法により増幅後、シーケンス法により塩基配列を決定した。

(倫理面への配慮)

CFTR遺伝子解析は名古屋大学倫理委員会(承認番号：114-2)による承認を受けた。両親に遺伝子解析の臨床的意義および遺伝学的意義を説明したうえ、同意を得た。検体はコード化により匿名化を行った。

C. 結果

患児および母親のCFTR遺伝子で1609番目と1610番目の二塩基(CA)の欠損(1609delCA)を認めた(図1)。その結果、エクソン10のコドン493以降のアミノ酸配列に変化が起き、コドン502がストップコドンとなる。このため正常のCFTR蛋白が合成されないフレームシフト変異である(表2)。

また、患児(図2)と父親で1756番目の塩基がGからTに置換していた。図2では患児と姉を比較しているが、その結果、エクソン11のコドン542のグリシン(GGA)がストップコドン(TGA)へと変化し、正常のCFTR蛋白が合成されないナンセンス変異(G542X)であった。患児の姉には

表1 CFTR遺伝子解析プライマー

exon	Forward	Reverse
1	5' - CGT AGT GGG TGG AGA AAG C-3'	5' - TTG CAA GTA GAT GTG GCT CTC-3'
(Second PCR)	5' - AAG CCG CTA GAG CAA ATT TGG-3'	5' - CCA AAC CCA ACC CAT ACA CA-3'
2	5' - TGT AAG AGA TGA AGC CTG GTA-3'	5' - GCT CCT ATT TTT AAA TAT AAG-3'
3	5' - CCA TGA GAT TTT GTC TCT ATA-3'	5' - GAG TTG GAT TCA TCC TTT ATA-3'
4	5' - AAG AGT TTC ACA TAT GGT ATG-3'	5' - TGC CAT TTA TTT AAT AGG CAT-3'
5	5' - GAA GAT AGT AAG CTA GAT GAA-3'	5' - AAT TGA CCT TTC TTA GTT TCC-3'
6a	5' - AAT GAT TAC CTA GAT TTT AGT-3'	5' - AAT TTA ATG ACA CTG AAG ATC-3'
6b	5' -TGGAATGAGTCTGTACAGCG-3'	5' - TGCATGAATATTGACAGAACT-3'
7	5' - TAT AGG CAG AAA GAC TCT AGA-3'	5' - TCCTAGTATTAGCTGGCAACT-3'
8	5' - TGAATCCTAGTGCTTGGCAAA-3'	5' - TCCTTCCAGTTCTACCAGTTA-3'
9	5' - TAATGGATCATGGGCCATGT-3'	5' - TAAAGTTATTGAATGCTCGCCATG-3'
10	5' - TTG TGC ATA GCA GAG TAC CTG AAA-3'	5' - ATT GAT CCA TTC ACA GTA GCT-3'
11	5' - ACT GTG GTT AAA GCA ATA GTG-3'	5' - TAA ATG TGA TTC TTA ACC CAC-3'
12	5' - CTT CTG CAC CAC TTT TGA GAA-3'	5' - GCT ACA TTC TGC CAT ACC AA-3'
13	a) 5' - GGT ACC AAT TTA ATT ACT ACA G-3'	5' - ATT TGT AAG GGA GTC TTT TGC-3'
(Second PCR)	b) 5' - GCT AAA ATA CGA GAC ATA TTG C-3'	5' - TCG TAA TCC TAT GAT TTT AGT-3'
	b) 5' - CAT TAG AAG GAG ATG CTC CTG T-3'	5' - TCG TAA TCC TAT GAT TTT AGT-3'
14a	5' - ACA CTT AGA TTC AAG TAA TAC T-3'	5' - CAG AAG CTA AGA ACT ATA TGA-3'
14b	5' - GAC CCA GGA ACA CAA AGC AAA-3'	5' - TTC CAC TAC CAT AAT GCT TGG-3'
15	5' - GGG TGC ATG CTC TTC TAA TGC-3'	5' - ACA AAG GCA CAT GCC TCT GTG-3'
(Second PCR)	5' - TAG ACT CAA GTT TAG TTC CAT T-3'	5' - TTA GAA AAC CAA CAA AAC CAC A-3'
16	5' - TCT GAA TGC GTC TAC TGT GA-3'	5' - GCA ATA GAC AGG ACT TCA AC-3'
17a	5' - AGAAATAAATCACTGACACAC-3'	5' - CCATGTGTACTTTGTAATATAG-3'
17b	5' - TTT AAC CAA TGA CAT TTG TGA-3'	5' - ATA CCG ATT TCA AGG AAA TTA-3'
18	5' -TAG GAG AAG TGT GAA TAA AG-3'	5' - GAT ACA CAG TGA CCC TCA ATT-3'
19	5' - ATT GAA AAG CCC GAC AAA TAA-3'	5' - AGT TCA GAC TCT GCA AAT TAA-3'
20	5' - CAG GAT TGA AAG TGT GCA ACA-3'	5' - CTA TGA GAA AAC TGC ACT GGA-3'
21	5' - AAT GTT CAC AAG GGA CTC CAA-3'	5' - AGG TAT GTT AGG GTA CTC CA-3'
(Second PCR)	5' - AAT GTT CAC AAG GGA CTC CAA-3'	5' - GCC ATT TGT GTT GGT ATG AG-3'
22	5' - CAC GTA ATA GAC ACT CAT TGA-3'	5' - ATT TCC ACT GGG CAA TTA TTT-3'
23	5' - GCT GAT TGT GCG TAA CGC TAT-3'	5' - AGT AAA GCT GGA TGG CTG TAT-3'
24	5' - TTT CTG TCC CTG CTC TGG TC-3'	5' - ACT ATT GCC AGG AAG CCA TTT-3'

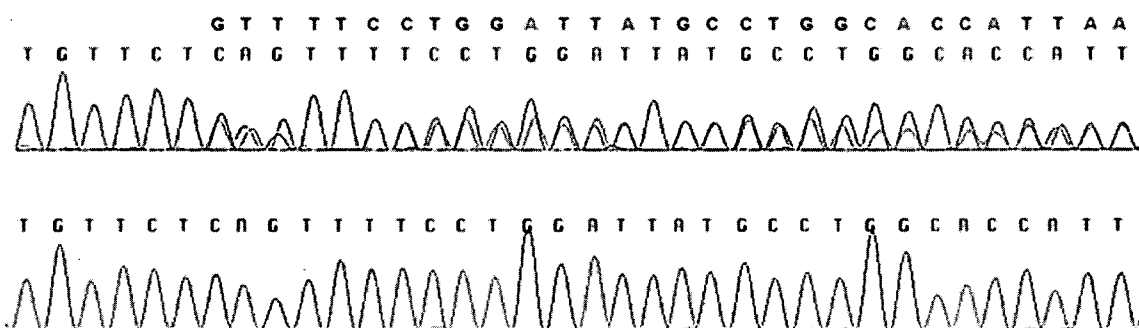


図1 フレームシフト変異(1609delCA) 上：患児，下：健常児(姉)

1609番目と1610番目の二塩基(CA)の欠損を認める。その結果、エクソン10のコドン493以降のアミノ酸配列に変化が起き、コドン502がストップコドン(TAA)となる。

1609delCAおよびG542Xを認めなかった。以上の解析結果からフレームシフト変異1609delCAを母親から、ナンセンス変異G542Xを父親から受け継いだと推定された。

D. 考察

症例は脂肪便と呼吸器症状からCFを疑い、CFTR遺伝子解析を行った日系ペルー人の女児である。患児および母親で同定された1609delCA

表2

健常人												
491	492	493	494	495	496	497	498	499	500	501	502	503
TGT	TCT	CAG	TTT	TCC	TGG	ATT	ATG	CCT	GGC	ACC	ATT	AAA
C	S	Q	F	S	W	I	M	P	G	T	I	K
患児												
491	492	493	494	495	496	497	498	499	500	501	502	
TGT	TCT	GTT	TTC	CTG	GAT	TAT	GCC	TGG	CAC	CAT	TAA	
C	S	V	F	L	D	Y	A	W	H	H	*	

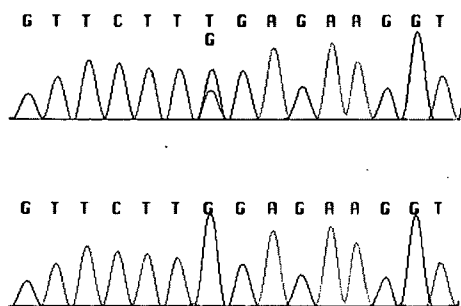


図2 ナンセンス変異(G542X) 上：患児，下：健常児(姉) 1756番目の塩基がGからTに置換。その結果，エクソン11のコードン542のグリシン(GGA)がストップコードン(TGA)へと変化。

はスペイン人のCF患者に多く報告^{1,2)}されているフレームシフト変異である。一方，患児と父親で同定されたG542Xはヨーロッパ各国のCF患者で報告^{3~6)}されているナンセンス変異であり，その頻度はΔF508に次いで2番目である⁷⁾。いずれもストップコドンが出現するため正常なCFTR蛋白の合成ができなため，CFTR機能が完全消失することが予想される。その結果，両変異のホモ接合体またはもう一方のアレルに重篤な変異を有すると(複合ヘテロ接合体)，出生直後より消化器および呼吸器症状を呈する古典的CFを発症する。両親はそれぞれの変異の保因者であり，他方のアレルは正常なため健常である。患児は1609delCAとG542Xの複合ヘテロ接合体で古典的CFを発症した。一方，患児の姉は両親より野生型のみを受け継いだため，CF発症の可能性はないことがわかる。

私どもはCFTR遺伝子のイントロン8とエクソン9の接合部にある(TG)反復多型は，日本人では(TG) 11または(TG) 12であり，(TG) 10は存在しないことを報告⁷⁾した。一方，ヨーロッ

パ人では(TG) 10または(TG) 11であり，(TG) 12はほとんど存在しない。今回の解析では，患児は(TG) 10/11，同胞は(TG) 12/12，両親は(TG) 10/12および(TG) 11/12であった。したがって，(TG) 11-1609delCAおよび(TG) 10-G542X-CFTRはヨーロッパ系の先祖から，(TG) 12-野生型CFTRは日系の先祖由来であると推定できる。

経済のグローバル化とわが国の若年労働人口の減少を補うため，南米諸国からの労働人口の流入は増加傾向にある。今後，その子弟の診療機会も増えることが予想される。わが国では稀であったCFも，消化器と呼吸器症状を呈する幼児を診た場合には考慮する必要がある。CFの確定診断のためには，汗のクロール濃度の測定が必須であり，遺伝子診断が必要なことも多いので，そのサポート体制を整える必要がある。

E. 結論

脂肪便と呼吸器症状から腭嚢胞線維症(CF)が疑われた10カ月の女兒のCFTR遺伝子解析を行った。患児のCFTR遺伝子は1609delCA変異とG542X変異の複合ヘテロ接合体であり，古典的CFであった。

F. 参考文献

1. Chillón M, Palacio A, Nunes V, Casals T, Giménez J, Estivill X. Identification of a frameshift mutation (1609delCA) in exon 10 of the CFTR gene in seven Spanish cystic fibrosis patients. Hum Mutat 1992; 1: 75-76.
2. Alonso MJ, Heine-Suñer D, Calvo M, Rosell J, Giménez J, Ramos MD, Telleria JJ, Palacio A, Estivill X, Casals T. Spectrum of mutations in the

- CFTR gene in cystic fibrosis patients of Spanish ancestry. *Ann Hum Genet* 2007; 71: 194–201.
3. Shrimpton AE, McIntosh I, Brock DJ. The incidence of different cystic fibrosis mutations in the Scottish population: effects on prenatal diagnosis and genetic counselling. *J Med Genet* 1991; 28: 317–321.
 4. Simon-Bouy B, Mornet E, Serre JL, Taillandier A, Boué J, Boué A. Nine mutations in the cystic fibrosis (CF) gene account for 80% of the CF chromosomes in French patients. *Clin Genet* 1991; 40: 218–224.
 5. Schloesser M, Arleth S, Lenz U, Bertele RM, Reiss J. A cystic fibrosis patient with the non-sense mutation G542X and the splice site mutation 1717-1. *J Med Genet* 1991; 28: 878–880.
 6. Coutelle C, Brückner R, Grade K, Behrens F, Gedschold J, Hein J, Szibor R, Bauer I, Brock J, Graupner I, et al. Prevalence of cystic fibrosis mutations in the East German population. *Hum Mutat* 1992; 1: 109–112.
 7. Zielenski J, Tsui LC. Cystic fibrosis: genotypic and phenotypic variations. *Annu Rev Genet* 1995; 29: 777–807.
 8. Fujiki K, Ishiguro H, Ko SB, Mizuno N, Suzuki Y, Takemura T, Yamamoto A, Yoshikawa T, Kitagawa M, Hayakawa T, Sakai Y, Takayama T, Saito M, Kondo T, Naruse S. Genetic evidence for CFTR dysfunction in Japanese: background for chronic pancreatitis. *J Med Genet* 2004; 41: e55.

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表 該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

研究成果の刊行に関する一覧表

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Suda K, Nobukawa B, Suzuki F, Fujii H, Matsumoto M, Matsumoto Y, Miyano T.	Anomalous lesions of the pancreatic head and vaterian system, related to their structures.	Suda K	Pancreas- Pathological practice and research	Karger	Basel	2007	12-24
Matsukuma S, <u>Suda K.</u>	Pancreatic ischemic lesions.	Suda K	Pancreas- Pathological practice and research	Karger	Basel	2007	36-44
Suda K, Tsukahara M, Takase M, Arakawa A, Izumi H, Mizutani Y.	Repair/reparative change in acute pancreatitis and the role of fat necrosis.	Suda K	Pancreas- Pathological practice and research	Karger	Basel	2007	45-55
Izumi M, <u>Suda K.</u>	Pancreatic ductal myofibroblasts.	Suda K	Pancreas- Pathological practice and research	Karger	Basel	2007	56-66
<u>Suda K.</u>	Distribution, pathogenesis and progression of human pancreatic fibrosis.	Suda K	Pancreas- Pathological practice and research	Karger	Basel	2007	67-79
Kuroda J, <u>Suda K.</u> , Hosokawa Y.	Electron-microscopic aspect of pancreatic fibrosis:pancreatic periacinar collagenization at the initial stage.	Suda K	Pancreas- Pathological practice and research	Karger	Basel	2007	80-93
Kakinuma C, Abe H, <u>Suda K.</u>	Experimental animal models of pancreatic fibrosis.	Suda K	Pancreas- Pathological practice and research	Karger	Basel	2007	105-134
大槻 眞, 岡崎和一, 神澤輝実, 川 茂幸, 西森 功, 乾 和郎, 中村雄太, 伊藤鉄英, 河邊 顕, 大原弘隆, 中沢貴宏, 田中滋城, 吉田 仁, 須田耕二, 西野隆義, 土岐文武, 小泉 勝, 成瀬 達, 内田一茂, 浜野英明, 高瀬 優		厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 難治性膵疾患に関する調査研究班 主任研究者 大槻 眞, 分担研究者 岡崎和一	自己免疫性膵炎アトラス	アークメディア	東京	2007	
大槻 眞	膵疾患	和田 攻, 大久保昭行, 矢崎義雄, 大内尉義	臨床検査ガイド 2007-2008これだけは必要な検査のすすめかた・データのよみかた	文光堂	東京	2007	9-16
木原康之, 大槻 眞	急性膵炎 医療経済	下瀬川徹	新しい診断と治療のABC 54 膵炎・膵癌 消化器 8	最新医学社	大阪	2008	45-51

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
片岡慶正, 下瀬川徹, 大槻 眞	慢性膵炎 慢性膵炎診療ガイドラ イン	下瀬川徹	新しい診断と治療 のABC 54 膵炎・膵癌 消化器 8	最新医学 社	大阪	2008	107-121
大槻 眞, 西森 功	自己免疫性膵炎 - 概念・定義と疫学	下瀬川徹	新しい診断と治療 のABC 54 膵炎・膵癌 消化器 8	最新医学 社	大阪	2008	122-128
西森 功, 大西三郎, 大槻 眞	自己免疫性膵炎：管理・ 治療・予後	下瀬川徹	新しい診断と治療 のABC「膵炎・膵 癌」	最新医学 社	東京	2008	151-158
西森 功, 大槻 眞	自己免疫性膵炎. 治療と予後	下瀬川徹	膵疾患へのアプロ ーチ	中外医学 社	東京	2008	in press
伊藤鉄英, 大槻 眞	膵性糖尿病の基本的な考 え方と心理的アプローチ 膵疾患	永淵正法	合併症の治療	中外医学 社	東京		in press
伊藤鉄英	すい臓の働きとすい炎 -生活習慣病とすい臓病-	伊藤鉄英	生活習慣とすい臓 病	海鳥社	福岡	2007	1-32
伊藤鉄英	慢性膵炎 内科治療・予後	下瀬川徹	新しい診断と治療 のABC 54 膵炎・膵癌 消化器 8	最新医学 社	大阪	2008	91-99
岡崎和一	自己免疫性膵炎	林 紀夫, 日比紀文, 上西紀夫, 下瀬川徹	Annual Review消 化器 2007	中外医学 社	東京	2007	201-207
岡崎和一, 内田一茂, 高岡 亮	自己免疫性膵炎 診断	下瀬川徹	新しい診断と治療 のABC 54 膵炎・膵癌 消化器 8	最新医学 社	大阪	2008	142-148
片岡慶正, 阪上順一	経口蛋白分解酵素阻害薬 の有効性は？-慢性膵 炎, 膵性糖尿病	跡見 裕, 上村直実, 白鳥敬子, 正木尚彦	臨床に直結する 肝・胆・膵疾患治 療のエビデンス	文光堂	東京	2007	255-256
片岡慶正	膵疾患へのアプローチ: 膵疾患を理解するための 基礎的事項	井村裕夫編	わかりやすい内科 学 第3版	文光堂	東京		in press
片岡慶正	膵炎 (急性, 慢性)	井村裕夫編	わかりやすい内科 学 第3版	文光堂	東京		in press
神澤輝実	慢性膵炎	山口 徹, 北原光夫, 福井次矢	今日の治療指針 2007年版	医学書院	東京	2007	406-407
神澤輝実	慢性膵炎 内科的治療	菅野健太郎, 上西紀夫, 井廻道夫	消化器疾患 最新の診療 2007-2008	南江堂	東京	2007	387-390
神澤輝実, 岡本篤武	自己免疫性膵炎 病態生理	下瀬川徹	新しい診断と治療 のABC 54 膵炎・膵癌 消化器 8	最新医学 社	大阪	2008	136-141

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
川 茂幸	自己免疫性膵炎 診断基準と治療方針は？	跡見 裕, 上村直実, 白鳥敬子, 正木尚彦	臨床に直結する肝・胆・膵疾患治療のエビデンス	文光堂	東京	2007	275-278
正宗 淳, 下瀬川徹	慢性膵炎 診断	下瀬川徹	新しい診断と治療のABC 54 膵炎・膵癌 消化器8	最新医学社	大阪	2008	80-90
佐藤晃彦, 下瀬川徹	急性膵炎 診断	下瀬川徹	新しい診断と治療のABC 54 膵炎・膵癌 消化器8	最新医学社	大阪	2008	25-34
武田和憲	急性膵炎, 重症急性膵炎 急性膵炎における初期治療の重要性と最も優先すべき治療は何か？	跡見 裕, 上村直実, 白鳥敬子, 正木尚彦	臨床に直結する肝・胆・膵疾患治療のエビデンス	文光堂	東京	2007	214-215
武田和憲	急性膵炎 定義・概念・疫学	下瀬川徹	新しい診断と治療のABC 54 膵炎・膵癌 消化器 8	最新医学社	大阪	2008	9-15
竹山宜典	急性膵炎 管理・治療・予後	下瀬川徹	新しい診断と治療のABC 54 膵炎・膵癌 消化器 8	最新医学社	大阪	2008	35-44
山本泰猛, 西森 功	慢性膵炎の診断と治療方針	岡庭 豊	Year note 2008	Medic Media	東京	2007	317-330
石黒 洋, 水野伸匡, 近藤孝晴	慢性膵炎 病理・病態生理	下瀬川徹	新しい診断と治療のABC 54 膵炎・膵癌 消化器 8	最新医学社	大阪	2008	73-79
中村雄太, 乾 和郎	膵石に対するESWLの有用性は？	跡見 裕, 上村直実, 白鳥敬子, 正木尚彦	臨床に直結する肝・胆・膵疾患治療のエビデンス	文光堂	東京	2007	267-269
佐田尚宏	慢性膵炎 外科治療・予後	下瀬川徹	新しい診断と治療のABC 54 膵炎・膵癌 消化器 8	最新医学社	大阪	2008	100-106
大橋美穂, 清水京子, 白鳥敬子	慢性膵炎 概念・定義と疫学	下瀬川徹	新しい診断と治療のABC 54 膵炎・膵癌 消化器 8	最新医学社	大阪	2008	61-72
丹藤雄介, 松本敦史, 柳町 幸, 田村綾女, 志津野江里, 松橋有紀, 田中 光, 中村光男	内科部門からの機能評価 (膵の外分泌機能)	¹³ C 医学応用研究会編	¹³ C-呼気試験の実際 生命科学の解明に向けて	¹³ C 医学応用研究会	東京	2007	26-31

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
丹藤雄介, 松橋有紀, 中村光男	膵性糖尿病はどのように に治療するのか?	跡見 裕, 上村直実, 白鳥敬子, 正木尚彦	臨床に直結する 肝・胆・膵疾患治 療のエビデンス	文光堂	東京	2007	272-274
柳町 幸, 丹藤雄介, 中村光男	膵疾患	医歯薬出版株式会社	目でみる臨床栄養 学UP DATE	医歯薬出 版株式会 社	東京	2007	49-56
能登原憲司	自己免疫性膵炎 病理	下瀬川徹	新しい診断と治療 のABC 54 膵炎・膵癌 消化器8	最新医学 社	大阪	2008	129-135
広田昌彦, 金光敬一郎, 高森啓史, 馬場秀夫	急性膵炎の重症度判定法 は?	跡見 裕, 上村直実, 白鳥敬子, 正木尚彦	臨床に直結する 肝・胆・膵疾患治 療のエビデンス	文光堂	東京	2007	216-218
広田昌彦, 馬場秀夫	膵炎	日本薬学会	知っておきたい臨 床検査値	東京化学 同人	東京	2007	106-109
広田昌彦, 大村谷昌樹, 橋本大輔, 陶山浩一, 藤村美憲, 市原敦史, 田中 洋, 高森啓史, 馬場秀夫	急性膵炎 病態生理	下瀬川徹	新しい診断と治療 のABC 54 膵炎・膵癌 消化器8	最新医学 社	大阪	2008	16-24

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌	巻号	ページ	出版年
<u>Otsuki M.</u> , Tashiro M.	Chronic pancreatitis and pancreatic cancer, lifestyle-related diseases.	Intern Med	46	109-113	2007
<u>Otsuki M.</u>	Chronic pancreatitis: current problems of the diagnostic criteria.	J Gastroenterol	42 Suppl. 17	52-54	2007
<u>Otsuki M.</u>	Autoimmune pancreatitis: a message from Japan.	J Gastroenterol	42 Suppl. 18	1-5	2007
<u>Nishimori I.</u> , Tamakoshi A, <u>Otsuki M.</u> , and the research committee on intractable diseases of the pancreas, ministry of health, labour, and welfare of Japan.	Prevalence of autoimmune pancreatitis in Japan from a nationwide survey in 2002.	J Gastroenterol	42 Suppl. 18	6-8	2007
<u>Ito T.</u> , <u>Nishimori I.</u> , Inoue N, Kawabe K, Gibo J, Arita Y, <u>Okazaki K.</u> , Takayanagi R, <u>Otsuki M.</u>	Treatment for autoimmune pancreatitis: consensus on the treatment for patients with autoimmune pancreatitis in Japan.	J Gastroenterol	42 Suppl. 18	50-58	2007
<u>Ito T.</u> , <u>Otsuki M.</u> , Itoi T, <u>Shimosegawa T.</u> , <u>Funakoshi A.</u> , Shiratori K, <u>Naruse S.</u> , <u>Kuroda Y.</u> , and The Research Committee of Intractable Diseases of the Pancreas.	Pancreatic diabetes in a follow-up survey of chronic pancreatitis in Japan.	J Gastroenterol	42	291-297	2007
Asaumi H, Watanabe S, Taguchi M, Tashiro M, <u>Otsuki M.</u>	Externally applied pressure activates pancreatic stellate cells through the generation of intracellular reactive oxygen species.	Am J Gastrointest Liver Physiology	293	G972-G978	2007
Nagashio Y, <u>Otsuki M.</u>	Action of antiproteases on fibrosis in experimental chronic pancreatitis.	JOP	8 Suppl. 4	495-500	2007
<u>Maruyama K.</u> , <u>Otsuki M.</u>	Incidence of alcoholic pancreatitis in Japanese alcoholics: survey of male sobriety association members in Japan.	Pancreas	34	63-65	2007
<u>Kamisawa T.</u> , Chung JB, Irie H, Nishino T, Ueki T, <u>Takase M.</u> , <u>Kawa S.</u> , <u>Nishimori I.</u> , <u>Okazaki K.</u> , Kim MH, <u>Otsuki M.</u>	Japan-Korea symposium on autoimmune pancreatitis (KOKURA 2007).	Pancreas	35	281-284	2007
<u>Nakamura H.</u> , Tashiro M, Yamaguchi T, Asaumi H, Nomiyama Y, Watanabe S, Nagashio Y, Miyamoto T, <u>Otsuki M.</u>	Preferential increase of extracellular matrix expression relative to transforming growth factor $\beta 1$ in the pancreas during the early stage of acute hemorrhagic pancreatitis in rats.	Pancreas	35	e23-e29	2007
<u>Maruyama K.</u> , Harada S, Yokoyama A, <u>Naruse S.</u> , <u>Hirota M.</u> , <u>Nishimori I.</u> , <u>Otsuki M.</u>	Association analysis among polymorphisms of the various genes and chronic alcoholic pancreatitis.	J Gastroenterol and Hepatol			in press
<u>Ito T</u>	Can measurement of chemokines become useful biological and functional markers of early-stage chronic pancreatitis?	J Gastroenterol	42 Suppl. 17	72-77	2007

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌	巻号	ページ	出版年
Ito T, Kawabe K, Arita Y, Hisano T, Igarashi H, <u>Funakoshi A</u> , Sumii T, Yamanaka T, Takayanagi R.	Evaluation of pancreatic endocrine and exocrine function in patients with autoimmune pancreatitis.	Pancreas	34	254-259	2007
Kaku T, Oono T, Zhao H, Gibo J, Kawabe K, <u>Ito T</u> , Takayanagi R.	IS-741 attenuates local migration of monocytes and subsequent pancreatic fibrosis in experimental chronic pancreatitis induced by dibutyltin dichloride in rats.	Pancreas	34	299-309	2007
Igarashi H, <u>Ito T</u> , Kuwano-Kojima M, Takayanagi R, Coy DH, Jensen RT.	Involvement of VPAC1 and VPAC2 receptors for increasing in local pancreatic blood flow in anaesthetized rats.	Pancreas			in press
Gonzalez N, Moody TW, Igarashi H, <u>Ito T</u> , Jensen RT.	Bombesin-related peptides and their receptors: recent advances in their role in physiology and disease states.	Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes	15	1-7	in press
Ishibashi T, Zhao H, Kawabe K, Oono T, Egashira K, Suzuki K, Nawata H, Takayanagi R, <u>Ito T</u> .	Blocking of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) activity attenuates the severity of acute pancreatitis in rats.	J Gastroenterol			in press
<u>Okazaki K</u> , Uchida k, Matsushita M, Takaoka M.	How to diagnose autoimmune pancreatitis by the revised Japanese clinical criteria.	J Gastroenterol	42 Suppl. 18	32-38	2007
Uchida K, Satoi S, Miyoshi H, Hachimine D, Ikeura T, Shimatani M, Matsushita M, Takaoka M, Takai S, Ashida K, <u>Okazaki K</u> .	Inflammatory pseudotumors of the pancreas and liver with infiltration of IgG4-positive plasma cells.	Intern Med	46	1409-1412	2007
Ikeura T, Kataoka Y, Wakabayashi T, Mori T, Takamori Y, Takamido S, <u>Okazaki K</u> , Yamada H.	Effects of sensory denervation by neonatal capsaicin administration on experimental pancreatitis induced by dibutyltin dichloride.	Med Mol Morphol	40	141-149	2007
Miyoshi H, Uchida K, Taniguchi T, Yazumi S, Matsushita M, Takaoka M, <u>Okazaki K</u> .	Circulating naive and CD4+CD25high regulatory T cells in patients with autoimmune pancreatitis.	Pancreas			in press
<u>Kamisawa T</u> , Tu Y, Nakajima H, Egawa N, Tsuruta K, Okamoto A, Matsukawa M.	Acute pancreatitis and a long common channel.	Abdom Imaging	32	365-369	2007
<u>Kamisawa T</u> , Okamoto A.	Prognosis of autoimmune pancreatitis.	J Gastroenterol	42 Suppl. 18	59-62	2007
<u>Kamisawa T</u> , Matsukawa M.	Possibility of diagnosing early-stage chronic pancreatitis by endoscopic retrograde pancreatography.	J Gastroenterol	42 Suppl. 17	103-107	2007
<u>Kamisawa T</u> , Tu Y, Sasaki R, Egawa N, Kamata N, Sasaki T.	The relationship of salivary gland function to elevated serum IgG4 in autoimmune pancreatitis.	Intern Med	46	435-439	2007
<u>Kamisawa T</u> , Tu Y, Egawa N, Nakajima H, Tsuruta K, Okamoto A.	The incidence of pancreatic and extrapancreatic cancers in Japanese patients with chronic pancreatitis.	Hepato-gastroenterology	54	1579-1581	2007

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌	巻号	ページ	出版年
Hamed G, Tsushima K, Yasuo M, Kubo K, Yamazaki S, <u>Kawa S</u> , Hamano H, Yamamoto H.	Inflammatory lesions of the lung, submandibular gland, bile duct and prostate in a patient with IgG4-associated multifocal systemic fibrosclerosis.	Respirology	12	455-457	2007
Ota M, Katsuyama Y, Hamano H, Umemura T, Kimura A, Yoshizawa K, Kiyosawa K, Fukushima H, Bahram S, Inoko H, <u>Kawa S</u> .	Two critical genes (HLA-DRB1 and ABCF1) in the HLA region are associated with the susceptibility to autoimmune pancreatitis.	Immunogenetics	59	45-52	2007
Tsushima K, Hamano H, <u>Kawa S</u> , Kubo K.	IgG4-associated multifocal systemic fibrosis presenting with fever of unknown origin.	QJM	100	141-142	2007
Hamano H, Umemura T, Uehara T, <u>Kawa S</u> , Kiyosawa K.	IgG4-related sclerosing cholangitis should be included as an exclusion criterion for the diagnosis of primary sclerosing cholangitis.	Am J Gastroenterol	102	691-692	2007
<u>Kawa S</u> , Hamano H.	Clinical features of autoimmune pancreatitis.	J Gastroenterol	42 Suppl. 18	9-14	2007
Umemura T, Zen Y, Hamano H, <u>Kawa S</u> , Nakanuma Y, Kiyosawa K.	Immunoglobulin G4-hepatopathy: association of immunoglobulinG4-bearing plasma cells in liver with autoimmune pancreatitis.	Hepatology	46	463-471	2007
<u>Kawa S</u> , Hamano H, Umemura T, Kiyosawa K, Uehara T.	Sclerosing cholangitis associated with autoimmune pancreatitis.	Hepatol Res	37	S487-S495	2007
Umemura T, Ota M, Hamano H, Katsuyama Y, Muraki T, Arakura N, <u>Kawa S</u> , Kiyosawa K.	Association of autoimmune pancreatitis with cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 gene polymorphisms in japanese patients.	Am J Gastroenterol			in press
Ozaki Y, Oguchi K, Hamano H, Arakura N, Muraki T, Kiyosawa K, Momose M, Miyata K, Kadoya M, Aizawa T, <u>Kawa S</u> .	Differentiation of autoimmune pancreatitis from suspected pancreatic cancer by FDG-PET.	J Gastroenterol			in press
Masamune A, Kume K, <u>Shimosegawa T</u> .	Differential roles of the SPINK1 gene mutations in alcoholic and nonalcoholic chronic pancreatitis.	J Gastroenterol	42 Suppl. 17	135-140	2007
Masamune A, Watanabe T, Kikuta K, Satoh K, <u>Shimosegawa T</u> .	NADPH oxidase plays a crucial role in the activation of pancreatic stellate cells.	Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol	294	G99-G108	2007
Masamune A, Kume K, Takagi Y, Kikuta K, Satoh K, Satoh A <u>Shimosegawa T</u> .	N34S mutation in the SPINK1 gene is not associated with alternative splicing.	Pancreas	34	423-428	2007
<u>Takeda K</u> .	Antiproteases in the treatment of acute necrotizing pancreatitis: continuous regional arterial infusion.	JOP	8 Suppl. 4	526-532	2007

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌	巻号	ページ	出版年
Yasuda T, Ueda T, <u>Takeyama Y</u> , Shinzeki M, Sawa H, Nakajima T, Matsumoto I, Fujita T, Sakai T, Ajiki T, Fujino Y, <u>Kuroda Y</u> .	Treatment strategy against infection: clinical outcome of continuous regional arterial infusion, enteral nutrition, and surgery in severe acute pancreatitis.	J Gastroenterol	42	681-689	2007
Sawa H, Ueda T, <u>Takeyama Y</u> , Yasuda T, Shinzeki M, Matsumura N, Nakajima T, Matsumoto I, Fujita T, Ajiki T, Fujino Y, <u>Kuroda Y</u> .	Treatment outcome of selective digestive decontamination and enteral nutrition in patients with severe acute pancreatitis.	J Hepatobiliary Pancreat Surg	14	503-508	2007
Matsumura N, <u>Takeyama Y</u> , Ueda T, Yasuda T, Shinzeki M, Sawa H, Nakajima T, <u>Kuroda Y</u> .	Decreased expression of toll-like receptor 2 and 4 on macrophages in experimental severe acute pancreatitis.	Kobe J Med Sci	53	219-227	2007
Nakajima T, Ueda T, <u>Takeyama Y</u> , Yasuda T, Shinzeki M, Sawa H, <u>Kuroda Y</u> .	Protective effects of vascular endothelial growth factor on intestinal epithelial apoptosis and bacterial translocation in experimental severe acute pancreatitis.	Pancreas	34	410-416	2007
Yasuda T, Ueda T, Shinzeki M, Sawa H, Nakajima T, <u>Takeyama Y</u> , <u>Kuroda Y</u> .	Increase of high-mobility group box chromosomal protein 1 in blood and injured organs in experimental severe acute pancreatitis.	Pancreas	34	487-488	2007
Shinzeki M, Ueda T, <u>Takeyama Y</u> , Yasuda T, Sawa H, Nakajima T, Matsumoto I, Fujita T, Ajiki T, Fujino Y, <u>Kuroda Y</u> .	Serum immunosuppressive acidic protein levels in patients with severe acute pancreatitis.	Pancreas	35	327-333	2007
Ueda T, <u>Takeyama Y</u> , Yasuda T, Shinzeki M, Sawa H, Nakajima T, Matsumoto I, Ajiki T, Fujino Y, <u>Kuroda Y</u> .	Lactate dehydrogenase-to-lymphocyte ratio for the prediction of infection in acute necrotizing pancreatitis.	Pancreas	35	378-380	2007
Ueda T, <u>Takeyama Y</u> , Yasuda T, Matsumura N, Sawa H, Nakajima T, Ajiki T, Fujino Y, Suzuki Y, <u>Kuroda Y</u> .	Simple scoring system for the prediction of the prognosis of severe acute pancreatitis.	Surgery	141	51-58	2007
Ueda T, <u>Takeyama Y</u> , Yasuda T, Shinzeki M, Sawa H, Nakajima T, Takase K, Matsumoto I, Fujita T, Ajiki T, Fujino Y, <u>Kuroda Y</u> .	Serum interleukin-15 level is a useful predictor of the complications and mortality in severe acute pancreatitis.	Surgery	142	319-326	2007
Yasuda T, <u>Takeyama Y</u> , Ueda T, Shinzeki M, Kishi S, Sawa H, Nakajima T, <u>Kuroda Y</u> .	Protective effect of caspase inhibitor on intestinal integrity in experimental severe acute pancreatitis.	J Surg Res	138	300-307	2007

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌	巻号	ページ	出版年
Sawa H, Ueda T, <u>Takeyama Y</u> , Yasuda T, Shinzeki M, Nakajima T, <u>Kuroda Y</u> .	Role of toll-like receptor 4 in the pathophysiology of severe acute pancreatitis in mice.	Surg Today	37	867-873	2007
Sawa H, Ueda T, <u>Takeyama Y</u> , Yasuda T, Shinzeki M, Matsumura N, Nakajima T, <u>Kuroda Y</u> .	Expression of toll-like receptor 2 and 4 in intestinal mucosa in experimental severe acute pancreatitis.	Hepato-gastroenterology			in press
Yasuda T, Ueda T, <u>Takeyama Y</u> , Shinzeki M, Sawa H, Nakajima T, <u>Kuroda Y</u> .	Prevention of life-threatening complications in severe acute pancreatitis: results of our research.	Pancreatitis Research Advances			in press
Yasuda T, Ueda T, <u>Takeyama Y</u> , Shinzeki M, Sawa H, Nakajima T, <u>Kuroda Y</u> .	Long-term outcome of severe acute pancreatitis.	J Hepatobiliary Pancreat Surg			in press
Ko SB, <u>Naruse S</u> , <u>Ishiguro H</u> , Yoshikawa T, Yamamoto T, Futakuchi S, Goto H.	Allochronic biliary strictures appeared in the different regions of the bile duct tree in a patient with autoimmune pancreatitis.	Pancreas	34	479-481	2007
<u>Ishiguro H</u> , Steward M, <u>Naruse S</u> .	Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator and SLC26 transporters in HCO ₃ ⁻ secretion by pancreatic duct cells.	Sheng Li Xue Bao	59	465-476	2007
Okabayashi T, <u>Nishimori I</u> , Kobayashi M, Sugimoto T, Kohsaki T, Okamoto K, Ito S, Moriki T, Araki K, Onishi S.	Xanthogranulomatous pancreatic abscess secondary to acute pancreatitis: two case reports.	Hepato-gastroenterology	54	1648-1651	2007
<u>Nishimori I</u> , Kohsaki T, Onishi S, Shuin T, Kohsaki S, Ogawa Y, Matsumoto M, Hiroi M, Hamano H, <u>Kawa S</u> .	IgG4-related autoimmune prostatitis: two cases with or without autoimmune pancreatitis.	Intern Med	46	1983-1989	2007
<u>Mine T</u> .	Is post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis the same as acute clinical pancreatitis?	J Gastroenterol	42	265-266	2007
Irisawa A, Katakura K, Ohira H, Manoop SB, Lyndon VH, <u>Koizumi M</u> .	Usefulness of endoscopic ultrasound to diagnose the severity of chronic pancreatitis.	J Gastroenterol	42 Suppl. 17	90-94	2007
Imamura H, <u>Irisawa A</u> , Takagi T, Shibukawa G, Wakatsuki T, Takahashi Y, Sato A, Sato M, Hikichi T, Obara K, Ohira H.	Two cases of pancreatic abscess associated with penetration to the gastrointestinal tract during treatment using endoscopic ultrasound-guided drainage.	Fukushima J Med Sci	53	39-49	2007
<u>Irisawa A</u> , Sato A, Hernandez LV, Katakura K, Bhutani MS, Yamao K, Koizumi M, Ohira H.	Role of EUS in the diagnosis of early chronic pancreatitis.	Pancreas			in press
Nakazawa T, <u>Ohara H</u> , Sano H, Ando T, Imai H, Takada H, Hayashi K, Kitajima Y, Joh T.	Difficulty in diagnosing autoimmune pancreatitis by imaging findings.	Gastrointest Endosc	65	99-108	2007

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌	巻号	ページ	出版年
Hayashi K, Nakazawa T, <u>Ohara H</u> , Ando T, Takada H, Tanaka H, Sasaki M, Kataoka H, Nakao H, Joh T.	Autoimmune sclerosing cholangiopancreatitis with little pancreatic involvements by imaging findings.	Hepato-gastroenterology	54	2146-2151	2007
<u>Ohara H</u> , Nakazawa T, Ando T, Joh T.	Systemic extrapancreatic lesions associated with autoimmune pancreatitis.	J Gastroenterol	42 Suppl. 17	15-21	2007
<u>Kitagawa M</u> , Hayakawa T.	Antiproteases in the treatment of acute pancreatitis.	JOP	8 Suppl. 4	518-525	2007
<u>Kitagawa M</u> , Kataoka M, Saito M, Takahashi A.	The relation of visceral adipose tissue to the metabolic syndrome.	名古屋学芸大学健康・栄養研究所年報	1	35-39	2007
Yasuda T, Ueda T, Fujino Y, Matsumoto I, Nakajima T, Sawa H, Fujita T, Ajiki T, Suzuki Y, <u>Kuroda Y</u> .	Pancreaticobronchial fistula associated with chronic pancreatitis: report of a case.	Surg Today	37	338-341	2007
<u>Sata N</u> , Koizumi M, Nagai H.	Alcoholic pancreatopathy: a proposed new diagnostic category representing the preclinical stage of alcoholic pancreatic injury.	J Gastroenterol	42 suppl. 17	131-134	2007
Miyakawa H, <u>Suga T</u> , Okamura K.	Usefulness of endoscopic ultrasonography for the diagnosis of chronic pancreatitis.	J Gastroenterol	42 suppl. 17	85-89	2007
<u>Suda K</u> , Fukumura Y, Takase M, Kashiwagi S, Izumi M, Kumasaka T, Suzuki F.	Activated perilobular, not periacinar, pancreatic stellate cells contribute to fibrogenesis in chronic alcoholic pancreatitis.	Pathol Int	57	21-25	2007
<u>Suda K</u> , Takase M, Fukumura Y, Kashiwagi S.	Pathology of autoimmune pancreatitis and tumor-forming pancreatitis.	J Gastroenterol	42 Suppl. 18	22-27	2007
Miyauchi M, <u>Suda K</u> , Kuwayama C, Abe H, Kakinuma C.	Role of fibrosis-related genes and pancreatic duct obstruction in rat pancreatitis models: implications for chronic pancreatitis.	Histol Histopathol	22	1119-1127	2007
Fukumura Y, <u>Suda K</u> , Mitani K, Takase M, Kumasaka T.	Expression of transforming growth factor β by small duct epithelium in chronic, cancer-associated, obstructive pancreatitis an in situ hybridization study and review of the literature.	Pancreas	35	353-357	2007
Takase M, <u>Suda K</u> , Nobukawa B, Fukumura Y, Suzuki F, Fujii H.	Is IgG4-positive plasma cell specific in autoimmune pancreatitis?	Pancreas			in press
Zhang L, <u>Notohara K</u> , Levy MJ, Chari ST, Smyrk TC.	IgG4-positive plasma cell infiltration in the diagnosis of autoimmune pancreatitis.	Modern Pathology	20	23-28	2007
Fujimura Y, <u>Hirota M</u> , Ichihara A, Takamori H, Baba H.	Platelet count as a sensitive and convenient parameter for assessing the prognosis in acute pancreatitis.	Pancreas			in press
Inatomi O, Andoh A, Yagi Y, Ogawa A, Hata K, Shiomi H, Tani T, Takayanagi A, Shimizu N, <u>Fujiyama Y</u> .	Matrix metalloproteinase-3 secretion from human pancreatic periacinar myofibroblasts in response to inflammatory mediators.	Pancreas	34	126-132	2007
Nishida A, Andoh A, Shioya M, Kim-Mitsuyama S, Takayanagi A, <u>Fujiyama Y</u> .	Phosphatidylinositol 3-Kinase/Akt signaling mediates interleukin-32 {alpha} induction in human pancreatic periacinar myofibroblasts.	Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol	Jan 31; Epub		2008