

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 7 月 2 日現在

機関番号：32666

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K17444

研究課題名(和文)膵酵素異常を伴うFD患者の十二指腸粘膜内GLP-1産生細胞と胃排出能との比較

研究課題名(英文)Comparison of GLP-1-producing cells in duodenal mucosa and gastric emptying in FD patients with pancreatic enzyme abnormalities

研究代表者

山脇 博士(Hiroshi, Yamawaki)

日本医科大学・医学部・助教

研究者番号：70720051

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：機能性ディスぺシア(FD)患者において特徴的である早期胃排出能と十二指腸粘膜内炎症細胞浸潤、GLP-1産生細胞の発現量との比較検討を試みた。現時点、有意な関係性は検出できていないが、FD患者の十二指腸検体を集約する過程で、膵酵素異常を有するFD患者における不安状態と外分泌膵機能不全の関連性を明らかにすることができ、新規の酸分泌抑制薬であるvonoprazanを用いて治療前後での十二指腸粘膜内の活性化した好酸球を比較検討することができた。FDにおいて十二指腸における炎症細胞や消化管ホルモンの動向を研究することで、病態の解明につながる事が一層強く期待できた。更なる検討が必要と思われる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

機能性ディスぺシア(FD)患者において特徴的である早期胃排出能と十二指腸粘膜内炎症細胞浸潤、GLP-1産生細胞の発現量との比較検討を試みた。その過程で、膵酵素異常を有するFD患者における心理的要素と外分泌膵機能の関連性を明らかにすることができた。また、膵酵素異常を伴うFD患者における脂肪摂取後の臨床的特徴に関して国際間の比較することができた。FDの病態解明の一助を担い、臨床的特徴に関しては新たな知見を加えることができたと確信している。

研究成果の概要(英文)：We attempted to compare early gastric emptying, which is characteristic in patients with functional dyspepsia (FD), with duodenal mucosal inflammation and GLP-1-producing cell expression. Although no significant relationship has been found at present, we were able to clarify the relationship between anxiety and pancreatic exocrine dysfunction in FD patients with pancreatic enzyme abnormalities by collecting duodenal specimens from FD patients. Using a new acid secretion inhibitor, vonoprazan, we compared activated eosinophils in the duodenal mucosa before and after treatment with FD patients. We strongly expect that the study of inflammation and gastrointestinal hormones in the duodenum in FD will elucidate the pathogenesis of FD. Further studies are needed.

研究分野：機能性消化管障害

キーワード：機能性ディスぺシア 膵酵素異常 十二指腸炎

## 1. 研究開始当初の背景

機能性ディスぺプシア (FD) の責任臓器として、昨今、十二指腸粘膜内の炎症がその原因の一つとして注目されてきた。我々は、以前より感染後 FD 患者の十二指腸粘膜内マクロファージ・好酸球といった炎症細胞浸潤が健常者に比較し、有意に増加していることを世界に先駆けて報告してきた(Futagami S, et al Am J Gastroenterol, 2010, 105, 1835-1842)。以降、FD 患者において十二指腸粘膜に有意な炎症細胞浸潤の増加が認められることが注目され報告されてきた。また同時に FD 患者においては、胃内容物が食後早期に十二指腸内に流出する指標としての早期胃排出能が健常者と比較して有意に障害されていることを報告してきた(Yamawaki H, et al. J Neurogastroenterol Motil, 2016)。

加えて我々は、膵酵素異常を伴う機能性ディスぺプシア患者の十二指腸粘膜内に炎症細胞の浸潤と GLP-1 産生細胞が増加していることを報告している(Yamawaki H, Futagami S, et al. Digestion, 2018, Wakabayashi M, Futagami S, Yamawaki H, et al. PLoS One, 2018)。これらから十二指腸粘膜内の炎症細胞浸潤が、この早期胃排出能の制御に影響を及ぼしている GLP-1 産生抑制に関与しているのか、十二指腸粘膜の炎症と GLP-1 産生細胞の発現制御に関する詳細なメカニズムを明らかにし、胃排出能との相関関係を検証することで、その病態の一端を明らかにするため本研究課題を考案した。

具体的には、以下の3点を中心に研究を計画していた。FD 患者の十二指腸粘膜内炎症細胞浸潤の程度と早期胃排出能との比較検討を行う。さらに、十二指腸粘膜内 GLP-1 産生に関与する、L 細胞の cell-line を用いて、FFAR1、FFAR4 刺激によって誘導される GLP-1 産生が、MCP-1 もしくは LPS+MCP-1 刺激によって制御されるのか検討する。以上の検討により、十二指腸を責任臓器とする FD の病態解明に迫れるものと考えていた。そして、

膵酵素異常を伴う FD 患者に対しては、既に内視鏡下で十二指腸生検を行っていたため、十二指腸生検材料を用いて、抗 GLP-1 抗体(Anti-GLP1 antibody ab22625 abcam)、抗 GNAT3 抗体(Anti-GNAT3 antibody ab113664 abcam)を用いて免疫染色を検討していた。

## 2. 研究の目的

本研究課題の目的は以下の3点を明らかにすることにした。

(1)膵酵素異常を伴う FD 患者を対象として、十二指腸粘膜内炎症細胞浸潤が L 細胞の FFAR1, FFAR4 を介した十二指腸粘膜内 L 細胞由来 GLP-1 産生にどのような影響を与えるか明らかにすると共に膵酵素異常を伴う FD 患者において特徴的である早期胃排出能異常との比較検討を行う。

(2)膵酵素異常を伴う FD 患者の十二指腸粘膜における GLP-1 産生細胞数、十二指腸粘膜内好酸球数が早期胃排出能と相関しているか比較検討を行うとともに、ヒト L 細胞の cell-line (CCL-251)を用いた刺激実験を行い、L 細胞由来 GLP-1 産生のシグナル伝達の詳細を明らかにする。

(3)ラットモデルを用いて、ストレス下での十二指腸粘膜内炎症細胞浸潤と血清中 GLP-1 および胃排出能の比較を行う。特に、消化管における GLP-1 産生細胞および炎症細胞浸潤の分布・局在(十二指腸より遠位小腸まで)を明らかにする。

### 3. 研究の方法

#### (1) 高脂肪食投与 FD 群(n=30)と FD 群(n=30)の十二指腸生検標本を用いて 2 群間で比較検討を行う。

膵酵素異常を伴う FD 患者(n=30)および 2 週間高脂肪食負荷を行った膵酵素異常を伴う FD 患者(n=30)を対象として、上部消化管内視鏡検査を行い十二指腸球部および下行脚より生検を行う。登録した全ての膵酵素異常を伴う FD 患者に対して  $^{13}\text{C}$  acetate 呼気試験を行い、胃排出能( $T_{\max}$ ,  $T_{1/2}$ )および早期胃排出能( $AUC_5$ ,  $AUC_{15}$  値)を測定する。さらに患者血清中の GLP-1、アシル化グレリン、デスアシル化グレリン、PYY 等の消化管ホルモンを ELISA 法を用いて測定する。十二指腸生検標本を用いて、十二指腸粘膜内炎症細胞浸潤の程度を HE 染色を用いて評価すると共に、GLP-1 産生細胞および L 細胞を免疫染色を用いて評価する。

#### (2) ヒト十二指腸粘膜内の GLP-1 および GNAT3 による二重染色

膵酵素異常を伴う FD 患者 (n=30)および高脂肪食を負荷した膵酵素異常を伴う FD 患者(n=30)の十二指腸粘膜に対して、GLP-1 抗体(Anti-GLP1 antibody ab22625 abcam)および GNAT3 抗体(Anti-GNAT3 antibody ab113664 abcam)を用いて、二重染色を行い両群の比較検討を行う。GLP-1/GNAT3 陽性細胞数と、血清 GLP-1 値、血清グレリン値、血清 PYY 値および早期胃排出能 ( $AUC_5$  および  $AUC_{15}$ )との比較検討を行う。

#### (3) Urocortin 脳槽内投与ラットモデルにおける消化管運動能の比較

urocortin 脳槽内投与ラットモデルを用いて、胃排出能と小腸通過時間をマーカー法を用いて測定する。a)urocortin 投与群, b)urocortin+LPS 投与(腹腔内投与)群の 2 群に対して、48 時間空腹にし、屠殺前 30 分前に pontamine sky blue dye (1ml) を餌に混ぜて経口的に投与後、屠殺する。その後開腹、各消化管を摘出、小腸は 10 個に区分けし、胃・小腸内に残存しているエバンスブルーの吸光度を測定することで、胃排出能および小腸通過時間を算出する。

#### (4) Urocortin 脳槽内投与ラットモデルにおける十二指腸・小腸粘膜の GLP-1 陽性細胞の局在と、消化管運動能および GLP-1, ghrelin との比較

心臓採血にて得られた 1ml の血液を遠心分離し、アシル化グレリン、デスアシル化グレリン、GLP-1、PYY を測定する。urocortin 脳槽内投与ラットモデルの十二指腸・小腸粘膜における各群の GLP-1 産生細胞、GNAT3 陽性細胞を抗 GLP-1 抗体、抗 GNAT3 抗体を用いて、免疫染色を行い GLP-1 産生細胞、GNAT3 陽性細胞の十二指腸から小腸粘膜における局在と各部位別に陽性細胞数を評価する。

### 4. 研究成果

(1) 高脂肪食投与 FD 群(n=30)と FD 群(n=30)の十二指腸生検標本を用いて 2 群間で比較検討について、膵酵素異常を伴う FD 患者および 2 週間の高脂肪食負荷を行った膵酵素異常を伴う FD 患者を対象に得られた生検検体から検討を行ったが、異常値を示した膵酵素別に臨床症状の相違を確認することができたが、 $^{13}\text{C}$  acetate 呼気試験による胃排出能( $T_{\max}$ ,  $T_{1/2}$ )および早期胃排出能( $AUC_5$ ,  $AUC_{15}$  値)に関しては有意な関係性を確認できなかった。十二指腸生検標本を用いて、十二指腸粘膜内炎症細胞浸潤の程度を HE 染色を用いたが、両群ともに炎症細胞の浸潤を認めたが有意差は認めず、免疫染色にて GLP-1 産生細胞を評価したが、有意差は認められなかった。

(2) Urocortin 脳槽内投与ラットモデルにおける消化管運動能の比較検討について、

urocortin 脳槽内投与ラットモデルを用いて、胃排出能と小腸通過時間をマーカー法を用いて測定した。LPS 単独投与群、urocortin2 投与群、urocortin2+LPS 投与群、urocortin2+LPS+acitiamide 投与群に分類し、urocortin2+LPS 投与群は LPS 単独投与群に比較して有意な胃排出能の障害を認めた。一方で、小腸通過時間においては、urocortin2+LPS 投与群は LPS 単独群に比較して有意に小腸通過時間の改善を認めており、ストレスホルモンである urocortin2 が消化管において臓器毎に異なる作用を持つことを検出した。

(3) Urocortin 脳槽内投与ラットモデルにおける十二指腸・小腸粘膜の炎症細胞の局在に関しては得られた検体を抗 CD68 抗体、抗 CCR2 抗体を用いて免疫染色を行い陽性細胞のカウントにより評価した。空腸・回腸共に urocortin2+LPS 投与群における粘膜内および筋層間の CD68・CCR2 陽性細胞数は、LPS 単独投与群に比較して、有意に増加していた。ストレスホルモンである urocortin2 が消化管において粘膜内・筋層間に炎症を増悪させる作用を持つことを検出した。さらに興味深いことに、運動機能改善薬である acotiamide が urocortin2 による炎症細胞浸潤を有意に改善させたことを発見した。運動機能改善薬の薬効に抗炎症作用を有する可能性を動物実験において示唆することができた。

(4) 早期慢性膵炎患者と膵酵素異常を伴う機能性ディスペプシア患者において十二指腸検体を集約する過程で、各種質問票と十二指腸炎の病理学的評価を長期的に観察した。

早期慢性膵炎患者と膵酵素異常を伴う FD 患者間に臨床的な特徴および心因的要因に有意差は認めなかったが、治療 1 年後のフォローアップで早期慢性膵炎患者の超音波内視鏡スコアの有意な改善を確認することができた。慢性膵炎は非可逆的だが、早期慢性膵炎は可逆的な疾患である可能性を示唆することができた。また、膵酵素異常を伴う FD 患者の十二指腸内の脱顆粒した好酸球浸潤が早期慢性膵炎患者に比べ有意に高値を示し、臨床的な相違が確認できなくても、症状を誘発する病態が異なる可能性を示唆することができた。

同研究経過で、膵酵素異常を有する FD 患者における不安状態と外分泌膵機能不全の関連性を明らかにすることができ、シンガポールとの共同研究にてシンガポールと日本との膵酵素異常を伴う FD 患者における脂肪摂取後の臨床的特徴に関して比較することができた。FD 患者の中には膵酵素異常を伴う患者群が確実に存在し、十二指腸の炎症や外分泌機能への影響が関係することを明らかにすることができた。今後も十二指腸を中心とした病態生理の解明が求められ、研究を継続する必要性があると考えられた。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 11件/うち国際共著 10件/うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Higuchi Kazutoshi, Futagami Seiji, Yamawaki Hiroshi, Murakami Makoto, Kirita Kumiko, Agawa Shuhei, Ikeda Go, Noda Hiroto, Kodaka Yasuhiro, Ueki Nobue, Kaneko Keiko, Gudis Katya, Ohashi Ryuji, Iwakiri Katsuhiko	4. 巻 68
2. 論文標題 Endosonographic features in patients with non-alcoholic early chronic pancreatitis improved with treatment at one year follow up	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition	6. 最初と最後の頁 86~94
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3164/jcbrn.19-130	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Yamawaki Hiroshi, Futagami Seiji, Sakasegawa Noriko, Murakami Makoto, Agawa Shuhei, Ikeda Go, Noda Hiroto, Kirita Kumiko, Gudis Katya, Higuchi Kazutoshi, Kodaka Yasuhiro, Ueki Nobue, Iwakiri Katsuhiko	4. 巻 -
2. 論文標題 Acotiamide attenuates central urocortin 2 induced intestinal inflammatory responses, and urocortin 2 treatment reduces TNF productions in LPS stimulated macrophage cell lines	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neurogastroenterology & Motility	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/nmo.13813	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Higuchi Kazutoshi, Kaise Mitsuru, Noda Hiroto, Ikeda Go, Akimoto Teppei, Yamawaki Hiroshi, Goto Osamu, Ueki Nobue, Futagami Seiji, Iwakiri Katsuhiko	4. 巻 2019
2. 論文標題 Usefulness of 3-Dimensional Flexible Endoscopy in Esophageal Endoscopic Submucosal Dissection in an Ex Vivo Animal Model	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Gastroenterology Research and Practice	6. 最初と最後の頁 1~5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2019/4051956	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Futagami Seiji, Yamawaki Hiroshi, Agawa Shuhei, Ikeda Go, Noda Hiroto, Kirita Kumiko, Higuchi Kazutoshi, Gudis Katya, Murakami Makoto, Kodaka Yasuhiro, Ueki Nobue, Iwakiri Katsuhiko	4. 巻 87
2. 論文標題 Comparison of Functional Dyspepsia and Early Chronic Pancreatitis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Nippon Medical School	6. 最初と最後の頁 2~6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1272/jnms.JNMS.2020_87-101	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Agawa Shuhei, Futagami Seiji, Yamawaki Hiroshi, Ikeda Go, Noda Hiroto, Kirita Kumiko, Higuchi Kazutoshi, Murakami Makoto, Kodaka Yasuhiro, Ueki Nobue, Akamizu Takashi, Iwakiri Katsuhiko	4. 巻 65
2. 論文標題 Acylated ghrelin levels were associated with depressive status, physical quality of life, endoscopic findings based on Kyoto classification in Japan	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition	6. 最初と最後の頁 65 ~ 70
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3164/jcfn.18-111	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Yamawaki Hiroshi, Futagami Seiji, Kaneko Keiko, Agawa Shuhei, Higuchi Kazutoshi, Murakami Makoto, Wakabayashi Mako, Sakasegawa Noriko, Kodaka Yasuhiro, Ueki Nobue, Gudis Katya, Kawamoto Chiaki, Iwakiri Katsuhiko	4. 巻 99
2. 論文標題 Camostat Mesilate, Pancrelipase, and Rabeprazole Combination Therapy Improves Epigastric Pain in Early Chronic Pancreatitis and Functional Dyspepsia with Pancreatic Enzyme Abnormalities	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Digestion	6. 最初と最後の頁 283 ~ 292
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000492813	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Futagami Seiji, Yamawaki Hiroshi, Agawa Shuhei, Ikeda Go, Noda Hiroto, Kirita Kumiko, Higuchi Kazutoshi, Gudis Katya, Murakami Makoto, Kodaka Yasuhiro, Ueki Nobue, Iwakiri Katsuhiko	4. 巻 87
2. 論文標題 Comparison of Functional Dyspepsia and Early Chronic Pancreatitis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Nippon Medical School	6. 最初と最後の頁 2 ~ 6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1272/jnms.JNMS.2020_87-101	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 二神 生爾、阿川 周平、山脇 博士	4. 巻 118
2. 論文標題 早期慢性膵炎診療 拾い上げと問題点	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本消化器病学会雑誌	6. 最初と最後の頁 1098 ~ 1106
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11405/nisshoshi.118.1098	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kirita Kumiko, Kodaka Yasuhiro, Shibata Yoshiaki, Ueki Nobue, Agawa Shuhei, Yamawaki Hiroshi, Niikura Ryota, Yamamichi Nobutake, Izumi Kentaro, Hojo Mariko, Maruyama Kyohei, Yamamoto Takatsugu, Gudis Katya, Watanabe Masanori, Kaise Mitsuru, Iwakiri Katsuhiko, Futagami Seiji	4. 巻 69
2. 論文標題 Impact of clinical characteristics of colonic diverticular bleeding in extremely elderly patients treated with direct oral anti-coagulant drugs: a retrospective multi-center study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition	6. 最初と最後の頁 222 ~ 228
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3164/jcfn.20-140	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Agawa Shuhei, Futagami Seiji, Yamawaki Hiroshi, Ikeda Go, Noda Hiroto, Kirita Kumiko, Higuchi Kazutoshi, Murakami Makoto, Kodaka Yasuhiro, Ueki Nobue, Akamizu Takashi, Iwakiri Katsuhiko	4. 巻 65
2. 論文標題 Acylated ghrelin levels were associated with depressive status, physical quality of life, endoscopic findings based on Kyoto classification in Japan	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition	6. 最初と最後の頁 65 ~ 70
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3164/jcfn.18-111	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Agawa Shuhei, Futagami Seiji, Yamawaki Hiroshi, Gudis Katya, Higuchi Kazutoshi, Kaneko Keiko, Habiro Mayu, Kodaka Yasuhiro, Ueki Nobue, Watanabe Yoshiyuki, Motoda Norio, Ohashi Ryuji, Iwakiri Katsuhiko	4. 巻 70
2. 論文標題 State of anxiety may be associated with exocrine pancreatic insufficiency in functional dyspepsia patients with pancreatic enzyme abnormalities	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition	6. 最初と最後の頁 175 ~ 181
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3164/jcfn.21-67	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Futagami Seiji, Kessoku Takaomi, Kasai Yuki, Higurashi Takuma, Nakajima Atsushi, Agawa Shuhei, Yamawaki Hiroshi, Habiro Mayu, Ueki Nobue, Sanada Iori, Yamamoto Mariko, Watanabe Yoshiyuki, Yamato Hiroshi, Yamamoto Takatsugu, Takasaki Yusuke, Ito Koichi, Hojo Mariko, Isayama Hiroyuki, Siah Kewin Tien Ho, Gwee Kok Ann	4. 巻 -
2. 論文標題 Comparison of clinical characteristics, eating behaviors, and clinical symptoms following fat intake in functional dyspepsia with functional dyspepsia with pancreatic enzyme abnormalities between Singapore and Japan	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology and Hepatology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jgh.15874	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 山脇 博士, 二神生爾, 岩切勝彦
2. 発表標題 LPS刺激Urocortin 2脳槽内投与ラットを用いた消化管炎症の解析
3. 学会等名 神経消化器病学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山脇 博士, 二神生爾, 岩切勝彦
2. 発表標題 難治性心窩部痛症候群に対する治療戦略
3. 学会等名 第105回 日本消化器病学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山脇 博士, 二神生爾, 岩切勝彦
2. 発表標題 酸分泌抑制薬治療抵抗性の心窩部痛症候群に対する治療戦略 ~年齢を考慮して~
3. 学会等名 第22回 日本高齢消化器病学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山脇 博士, 二神生爾, 岩切勝彦
2. 発表標題 LPS刺激Urocortin 2脳槽内投与ラットを用いた小腸粘膜内炎症の解析-acotiamideによる小腸粘膜に対する抗炎症作用の解析-
3. 学会等名 第21回神経消化器病学会
4. 発表年 2020年



1. 発表者名 山脇 博士、二神生爾、岩切勝彦
2. 発表標題 ～ 日常診療における上腹部消化管診療～ 機能性ディスペプシアの治療の考え方
3. 学会等名 第16回日本消化管学会総会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yamawaki H, Futagami S, Kaneko K, Agawa S, Higuchi K, Murakami M, Wakabayashi M, Sakasegawa N, Kodaka Y, Ueki N, Gudis K, Kawamoto C, Iwakiri K
2. 発表標題 Camostat mesilate, pancrelipase and rabeprazole combination therapy improves epigastric pain in early chronic pancreatitis and functional dyspepsia with pancreatic enzyme abnormalities
3. 学会等名 Digestive Disease Week 2019（国際学会）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計5件

1. 著者名 山脇 博士、二神 生爾、岩切 勝彦	4. 発行年 2021年
2. 出版社 総合医学社	5. 総ページ数 8
3. 書名 『最新ガイドラインに基づく 消化器疾患診療指針 2021- '23』	

1. 著者名 山脇 博士、二神 生爾、岩切 勝彦	4. 発行年 2021年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 7
3. 書名 臨床外科 便秘の最近の治療	

1. 著者名 山脇 博士、二神 生爾、岩切 勝彦	4. 発行年 2021年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 3
3. 書名 臨床雑誌 内科127巻4号	

1. 著者名 山脇 博士、二神生爾、岩切勝彦	4. 発行年 2019年
2. 出版社 ヴァン メディカル	5. 総ページ数 6
3. 書名 消化器の臨床	

1. 著者名 山脇 博士、二神生爾、岩切勝彦	4. 発行年 2019年
2. 出版社 日本臨牀	5. 総ページ数 7
3. 書名 消化管症候群	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>日本医科大学 消化器内科学 研究業績  <a href="https://www.nmsgastro.jp/papers/">https://www.nmsgastro.jp/papers/</a></p>
--

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
シンガポール	National University of Singapore			