

わが国の嚢胞性線維症(cystic fibrosis)患者の病態解析と新規治療の検討

研究報告者 吉村邦彦 日本赤十字社大森赤十字病院呼吸器内科 部長

共同研究者

安斎千恵子(国家公務員共済組合連合会虎の門病院呼吸器センター内科)

石黒 洋(名古屋大学総合保健体育科学センター), 成瀬 達(みよし市民病院)

下瀬川徹(東北大学病院消化器内科)

【研究要旨】

嚢胞性線維症(cystic fibrosis, CF)は、欧米コーカサス系白人種に多い常染色体劣性遺伝性疾患であり、CFTR 遺伝子の変異に起因するが、すでに2,000種近い病的 CFTR 変異がデータベース上に登録されている。従来わが国では稀な疾患と考えられていたが、その臨床の実態と原因遺伝子 CFTR の変異様相が、次第に明らかにされつつある。PCR 増幅および直接塩基配列解析を用いた遺伝子変異の検出により、われわれが解析し得た症例はこれまで2011年度に報告した2例を含めて合計27例に及んだ。わが国の CF 患者における CFTR 遺伝子変異は、国際的 CFTR 遺伝子変異データベース(CFMD)にもこれまで報告のない新規の変異、もしくは世界的にもかなり稀なものが大半を占め、欧米人の CFTR 変異スペクトラムと明らかに様相を異にしている。

一方、欧米では CF に対する薬物療法の進歩がめざましい。米国 Vertex 社の CFTR 蛋白“potentiator”である ivacaftor (VX-770)が、遺伝子変異 G551D(クラスⅡ変異)を有する CF 患者で肺機能(1秒量のベースラインからの変化量)を有意に増加させることが示され、2012年1月末に CF 患者の治療薬として米国 FDA の承認後、Kalydeco™として販売開始された。その後、同年7月にヨーロッパ、12月にカナダ当局の承認を受けるに至っている。さらに新規の CFTR 蛋白の“corrector”として lumacaftor (VX-809)が同社で開発され、CFTR F508del(クラスⅢ変異)ホモ接合体患者を対象とした ivacaftor との併用療法効果を検討する試験が行われた。2012年度にはこれらの新規開発薬物の治療に関して考察を行った。

2013年度には新規に本研究班によって CF 症例登録制度が始まり、国内の複数施設から CF 症例が登録されるようになった。2013年度には CF 症例の胸部画像に関して、登録された18症例のうち、CT 画像が確認できる13例につき検討を行った。症例は3歳から36歳と幅のある年齢分布を示し、罹病期間に相関して画像所見にも差異が認められた。典型的な画像所見は小葉中心性に散布する小粒状影、管状ないし嚢状の気管支拡張所見、斑状の濃度上昇、無気肺所見、などであった。わが国の CF に認められる胸部画像所見はこれまでの成書に記載された欧米の CF 症例の画像所見ときわめて類似した特徴を有していた。

A. 研究目的

嚢胞性線維症(cystic fibrosis, CF)は肺、膵臓、消化管などの全身の外分泌管腔臓器を冒す常染色体劣性遺伝性疾患であり、cAMP 依存性 Cl⁻ イオンチャネル CFTR をコードする遺伝子の突然変異に起因する^{1~5)}。CF は欧米白人種においては高頻度に発症するが、一方日本人をはじめとする東洋人種における CF の発症頻度はきわめて低いと考えられている³⁾。わが国の CF 症例に関しては昭和57年からの厚生省

特定疾患難治性膵疾患研究班による全国調査から29例の確診例が報告されているが⁶⁾、Yama-shiro ら⁷⁾の報告によるとわが国ではこれまでに文献的に約120例の CF 臨床診断例が記載され、発症頻度も出生35万人あたり1人程度と推定された。ハワイ在住の東洋人での CF 発症頻度が出生9万人以上あたり1人であり⁸⁾、わが国ではおよそ出生10万人あたり1人程度の発症率と考えられる。

わが国の患者における CFTR 遺伝子変異解

析に関して、過去には DNA 検体の得られた少数例の患者での“c.1521_1523delCTT (p.Phe508del)” (legacy name: ΔF508) など欧米で頻度の高い数種の変異検索、あるいは限られた数のエクソンでの PCR 増幅と SSCP 解析などが検討されたが、これらの方法では有意な CFTR 遺伝子異常は確認されず、変異状況は長らく不明であった^{3,5,6)}。これはわが国の CF 患者における CFTR 変異が欧米患者と比較して、変異の頻度およびそのスペクトラムが全く異なっていることに起因する。このような経緯の中、ほぼ10年前から漸くわが国での CFTR 変異の状況が明らかにされてきている^{3,6)}、2011-2013 年度においては、引き続きわが国の CF 患者における CFTR 遺伝子変異の実態を解明することを目的とし、合わせて欧米における新規 CF 薬の開発とその臨床応用の現状を調査した。さらに、2013年度には同年より始まったわが国の CF 患者登録制度に全国より集積された CF 患者について、とくに呼吸器病態の中の画像所見の特徴に関して解析を行った。

B. 研究方法

2011年度の CFTR 遺伝子変異検索では、検査の趣旨説明と同意取得の上で末梢血の単核球から DNA を抽出し、CFTR 遺伝子の全27エクソンの塩基配列を、それぞれの 5', 3' 近接領域を含めて、直接シークエンス法で解析した。

新規 CF 治療薬に関しては、2012年内に欧米で認可された ivacaftor, ならびに臨床試験中の lumacaftor (VX-809) に関する有効性、有用性に関して文献的に検証した。

2013年度より当研究班の活動として始まった CF 症例登録制度で国内の複数施設から確診例および疑い例を含む CF 症例がかなりの数で登録されていることに鑑み、登録された生存例 16 症例、死亡例 2 例の計 18 例の CF 症例のうち、CT 画像が複数断面で確認できる 13 例につき検討を行った。胸部 CT で検出できる病変を、気管支拡張(管状、嚢状を含む)、小葉中心性粒状影、斑状影、無気肺、嚢胞性変化に分類してその有無を確認した。また、気道病変の成因に密接にかかわる緑膿菌感染の有無に関して

も、症例カードから情報の得られる範囲内で検討した。

倫理面への配慮：「虎の門病院 ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理委員会」において「日本人嚢胞性線維症患者における CFTR 遺伝子変異の検索」研究の審査を受け、承認を得た研究計画(受付番号第2005-5号)に従い、主治医から当該症例の CFTR 遺伝子変異検索の臨床的、遺伝学的意義を患者本人ないし未成年の場合は保護者に説明した上、同意を取得した。画像所見に関しては患者情報を性別、年齢以外は匿名として、個人情報をも特定できない配慮を行った。

C. 研究結果

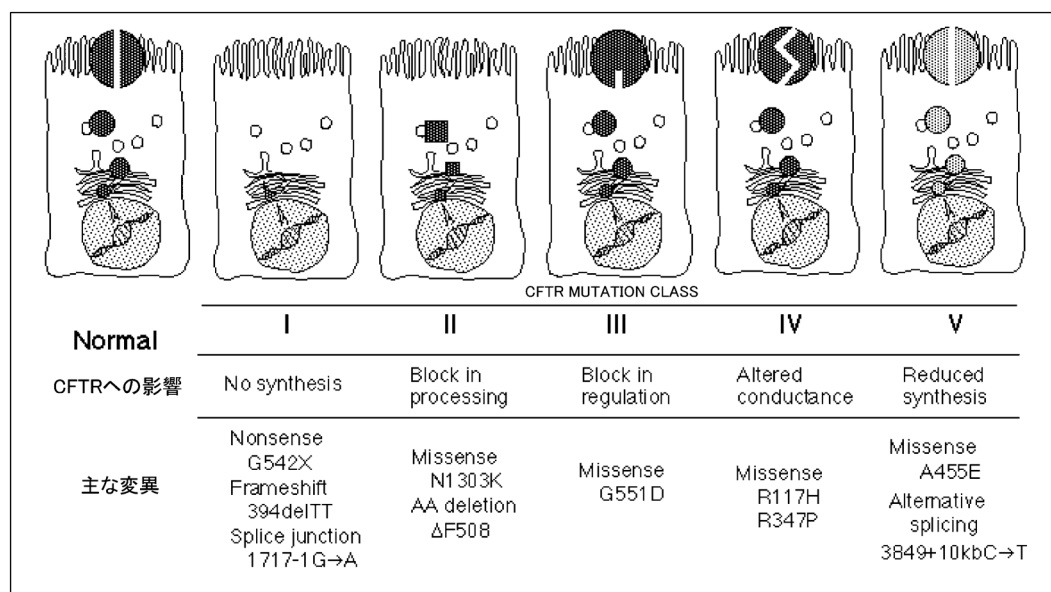
2011年度に施行した日本人の姉妹例の遺伝子解析では、いずれの症例でも一方の CFTR 遺伝子アレルの exon 4 に p.M152R[c.455T>G]変異が確認された。この変異は2000年にわれわれが当時 1 歳半の CF 女児において世界で初めて報告した変異であり、cDNA の455番目の塩基が T->G に変わるため、結果として152番目のアミノ酸残基がメチオニンからアルギニンに変わるミスセンス変異で、すでに CFMD に報告されている変異である^{5,9)}。以上、これまでにわれわれが遺伝子変異解析し得た CF 症例は合計27例となった。表 1 にその概略をまとめた。

CFTR 変異は結果的に生じる CFTR 蛋白機能の質的・量的障害に基づいてクラス I ~ V に分類される(図 1)^{4,10)}。米国 Vertex Pharmaceuticals Inc. (Vertex 社)が開発した CFTR 蛋白の“potentiator”である ivacaftor (VX-770) が、クラス III の CFTR 遺伝子変異 G551D を少なくとも一方のアレルに有する12歳以上の CF 患者での二重盲検臨床試験において、予測 1 秒量を投与開始後24週以上48週まで約10%増加させることが示された¹¹⁾。このほか、ivacaftor 群で急性増悪の危険性が55%減ずること、自覚症状の改善、体重の平均3.1 kg の増加、汗中 Cl⁻ イオン濃度の -48 mEq/L 改善、QOL (CFQ-R スコアで 6 ポイント改善)においても

表 1 これまでに確認された CF 症例の臨床的特徴とその CFTR 遺伝子変異

Case	Age	Sex	PI/PS	Cl ⁻	Mutation	Exon	Mutation	Exon	Outcome
1	15y	F	PI	201	H1085R	17b	H1085R	17b	alive
2	1y5m	F	PI	126	M152R	4	1540del10	10	alive
3	1y1m	F	PI	ND	ΔF508	10	L571S	12	deceased
4	15y	M	PI	74	125C	1	Q98R	4	alive
5	42y	F	PS	ND	E217G	4	Q1352H	22	deceased
6*	21y	M	PI	166	125C	1	L441P	9	alive
7*	16y	F	PI	100	125C	1	L441P	9	deceased
8	9y	F	PI	166	1540del10	10	1540del10	10	alive
9*	30y	M	PS	403	125C + T1086I	1, 17b	125C + T1086I	1, 17b	alive/ABPA
10*	28y	F	PS	ND	125C + T1086I	1, 17b	125C + T1086I	1, 17b	alive
11	17y	F	PS	ND	R75X	3	R347H	7	alive
12	26y	F	PI	121	E267V	6b	T663P	13	alive/TP
13	28y	M	PI	117	125C	1	460insAT	4	deceased
14	11y	M	PI	154	125C + dele16-17b	1, 16-17b	125C + dele16-17b	1, 16-17b	deceased
15	24y	F	PI	91	L548Q	11	2848delA	15	alive
16	2y	F	PI	ND	L441P	9	ND	?	deceased
17	18y	M	PS	93	125C + del16-17b	1, 16-17b	125C + del16-17b + V1318I	1, 16-17b, 21	deceased/ABPA
18	9y	F	PI	40	5T	intron 8	D924N	15	alive
19	13y	F	PI	55	Q98R	4	Q98R	4	alive
20	29y	F	PI	60	125C	1	R347H	7	alive
21	11y	F	PS	22	R1453W	24	ND	?	alive
22	18y	M	PI	ND	I556V	11	ND	?	alive
23	4m	F	PI	ND	125C	1	G85R	3	alive
24	42y	F	PS	ND	E217G	4	Q1352H	22	alive
25	2y	F	PS	207	dele16-17b	16-17b	dele16-17b	16-17b	deceased
26*	7y	F	PI	150	M152R	4	ND	?	alive
27*	3y	F	PI	ND	M152R	4	ND	?	alive

PI/PS: pancreatic insufficiency/sufficiency. CP: consanguineous parents, * siblings, TP: live lung transplantation, ABPA: allergic bronchopulmonary aspergillosis, ND: not detected



(文献4より引用, 一部改変)

図 1 CFTR 遺伝子変異の蛋白産生に及ぼす影響のクラス分類と代表的な変異

有意に優れた結果が示された¹¹⁾。この成績をもとに、2012年1月末にCF患者の治療薬として米国FDAによる承認を受け、Vertex社はivacaftorをKalydeco™として販売開始した。その後、同年7月にヨーロッパ、12月にカナダ当局の臨床使用承認を受けるに至っている。一方、クラスIIのCFTR遺伝子変異の代表格であるF508delに対して、同様にVertex社の開発したCFTR蛋白“corrector”であるlumacaftor(VX-809)のIIa相のCFTR F508delホモ接合体患者を対象とした臨床試験では、lumacaftor単剤での肺機能に対する有効性は確認されず、唯一汗中Cl⁻イオン濃度の僅かな低下(-8 mEq/L)が得られるに留まった¹²⁾。その後、lumacaftorとivacaftorとの併用療法効果を検討するPhase II試験をCFTR F508delホモ接合体患者を対象に行い、肺機能(1秒量)の改善(予測1秒量の6.1%の増加)、汗中Cl⁻イオン濃度の約10 mEq/L程度の低下得られることを、Boyleらが2012年10月の北米CF会議

で報告している¹³⁾。

2013年度にわが国のCF症例登録制度で主治医から登録された症例のうち、症例番号のA1~17は調査登録時で生存例、B1~2は死亡例である。胸部単純X線写真のある症例ではその所見も加えた。胸部CT所見に関しては、上記所見の有無を記載するにとどめ、定量ないし半定量的な評価は今回行わなかった。その結果は表2に示す通りである。胸部所見は基本的に患者の年齢、罹病期間、気道感染症起炎菌における緑膿菌の関与、などによって概ね共通の所見を呈していた。胸部X線写真では気管支の透亮像を伴う浸潤影、気管支の拡張像が半数以上の症例で認められた。胸部CTでは嚢状ないし管状の気管支拡張が胸部CTの評価可能な13例中11例(84.6%)に、斑状影が8例(61.5%)、小葉中心性粒状影が7例(53.8%)、無気肺5例(38.5%)、嚢胞性変化3例(23.1%)に認められた。気管支拡張、嚢胞性変化は気道病変の罹病期間の長さを反映する構造改変と考えら

表2 わが国のCF登録症例の胸部画像所見

症例番号	性別	年齢	緑膿菌 気道感染	胸部 Xp	胸部 CT				
					気管支拡張	小葉中心性粒状影	斑状影	無気肺	嚢胞性変化
A1	M	24	+	円形無気肺	-	-	-	+	-
A2	F	36	+	過膨張, 開胸術後	+	+	-	-	+
A3	M	29	+						
A4	M	23			+	+	+	-	-
A6	F	5	-		-	+	+	+	-
A7	M	4	+						
A8	M	17		浸潤影, 気管支拡張	+	+	+	-	+
A9	F	5	-						
A10	F	8	-		+	-	-	-	-
A11	F	6	-	浸潤影, 気管支拡張					
A12	M	1							
A13	F	5	-	斑状影, 気管支拡張	+	+	+	-	-
A14	F	9	-		+	-	-	-	-
A15	F	10			+	+	+	-	-
A16	M	25	+		+	-	+	+	-
A17	F	7	-		+	+	+	-	-
B1	M	1	+	斑状影, 気管支拡張	+	-	+	+	-
B2	M	34	+	気管支拡張, 嚢胞	+	-	+	-	+

(A:登録時生存例, B:登録時死亡例)

れ、緑膿菌の持続的気道感染のある症例は画像で確認できる気管支の構造変化に加え、患者年齢も多くが高く、CF発症からの経過の長さが、画像所見、難治性緑膿菌気道感染の成立に密接に関わることが推察された。

D. 考察

2011年度に報告した2症例は、胎便イレウス、臍機能不全、難治性呼吸器感染症と呼吸不全を呈し、姉症例では汗Cl⁻濃度の異常高値も確認された典型的なCFである。一方のCFTR遺伝子にp.M152R[c.455T>G]変異が検出されたが、既報告例とは血縁関係はなく、出生地も異なる⁹⁾。詳細な検討にもかかわらず、もう一方のアリルでのCFTR変異は確認されていない。現時点ですでに重症であるため、今後の予後の厳しさが推定される。これまで解析した27例のCF症例における遺伝子変異ではCFTRdele16-17b変異がアリル頻度6となり、最頻の変異となっている⁶⁾。

2012年度に引用・検討したCFTR治療薬は、上述のように主としてivacaftor (VX-770, KALYDECO™)とlumacaftor (VX-809)であるが、いずれもCFTR蛋白の機能を調整することで、肺機能の改善などの臨床効果を得るといふ、これまでの対症的CF治療薬にはない画期的な分子レベルの調整薬である¹⁰⁾。

図1に示した様に、ivacaftorはG551Dに留まらずその他のクラスⅢの変異への臨床応用と、R117H, R347PなどのクラスⅣの変異へ治療効果も期待されている¹⁰⁾。

2013年度にCF症例登録制度で研究班に登録されたわが国のCF症例は小児から成人まで年齢構成では幅広く分布していた。画像データで観察可能な病変は、小気管支や細気管支を中心にした炎症所見を表わす小葉中心性の小粒状影、炎症反復の結果生じた管状や囊状の気管支拡張所見、気管支肺炎を表わす斑状影、肺胞の破壊と気腔拡大を表わす囊胞性変化、などと記載することができる。とくに、気管支拡張所見は気道病変の罹病期間の長さを反映する構造変化と考えられ、年齢が比較的高く、CFとしても罹病期間の長い症例に認められている。ま

た、緑膿菌の喀痰からの持続検出は同様に罹病期間、重症度に相関しており、気管支拡張や囊胞などのcolonizationしやすい形態的環境が関与しているものと考えられる。一方、肺炎を示唆する浸潤影のうち、比較的小範囲の斑状影は、気道病態に加えて肺実質の感染症である気管支肺炎の存在を意味しており、時に増悪して入院治療を要する際に、比較的高頻度に検出されることが伺われた。これらの所見は、従来欧米人の小児や成人のCF患者で認められる画像所見として成書に記載された報告にきわめて酷似しており、今後CFが疑われる症例では画像所見からもCF診断へのアプローチが可能であることを示唆している^{14,15)}。

E. 結論

CF症例においては人種や民族により臨床像やCFTR変異のスペクトラムが大きく異なっていることがすでに明らかにされている。したがって、診断や保因者スクリーニングの上で対象集団の人種、民族性がきわめて重要である。今後もわが国の日本人CF症例に関し、本研究班を中心として、さらに単一臓器病変のみを呈するCFTR関連疾患にもその対象を広げて出来る限り多く遺伝子変異を解析し、原因となるCFTR遺伝子の病的変異の種類、頻度を明らかにしたうえで、わが国独自の疾患特異的なスクリーニング体制を確立すべきであると考えられた。

CF症例登録制度をもとに国内の複数施設から登録されたCF症例のうち、胸部画像に関しては欧米CaucasianのCF症例との共通性が確認できた。

今後は欧米で認可されたivacaftor (VX-770)、ならびに臨床試験中のlumacaftor (VX-809)などの薬物が、わが国のCF症例に対しても臨床応用が可能であるかの検証が必要と考えられる。

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, p3799–p3876, 1995.
2. Collins FS. Cystic fibrosis: molecular biology and therapeutic implications. *Science*, 256: 774–779, 1992.
 3. 吉村邦彦. 日本における嚢胞性線維症. *呼吸*, 30(6): 535–545, 2011.
 4. Tsui L-C. The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene. *Am J Respir Crit Care Med*, 151: S47–S53, 1995.
 5. Cystic Fibrosis Mutation Data Base. <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/>.
 6. 吉村邦彦, 安斎千恵子. わが国における嚢胞性線維症症例のCFTR遺伝子変異解析. 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23年度総合研究報告書, p371–374, 2012.
 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*, 24: 544–547, 1997.
 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* 26: 1467–1475, 2005.
 9. 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 Mutat (Online)*, May; 15(5): 485, 2000.
 10. Rowe SM, Borowitz DS, Burns JL, Clancy JP, Donaldson SH, Retsch-Bogart G, Sagel SD, Ramsey BW. Progress in cystic fibrosis and the CF Therapeutic Development Network. *Thorax*, 67: 882–890, 2012.
 11. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Dřevinek P, Griese M, McKone EF, Wainwright CE, Konstan MW, Moss R, Ratjen F, Sermet-Gaudelus I, Rowe SM, Dong Q, Rodriguez S, Yen K, Ordonez C, Elborn JS; VX08-770-102 Study Group. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med*, 365: 1663–1672, 2011.
 12. Clancy JP, Rowe SM, Accurso FJ, Aitken ML, Amin RS, Ashlock MA, Ballmann M, Boyle MP, Bronsveld I, Campbell PW, De Boeck K, Donaldson SH, Dorkin HL, Dunitz JM, Durie PR, Jain M, Leonard A, McCoy KS, Moss RB, Pilewski JM, Rosenbluth DB, Rubenstein RC, Schechter MS, Botfield M, Ordonez CL, Spencer-Green GT, Vernillet L, Wisseh S, Yen K, Konstan MW. Results of a phase IIa study of VX-809, an investigational CFTR corrector compound, in subjects with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation. *Thorax*, 67: 12–18, 2012.
 13. Boyle M. The investigational CFTR corrector, VX-809, co-administered with the oral potentiator ivacaftor improved CFTR and lung function in F508del homozygous patients: Phase 2 study results. Poster #260 in the 2012 North American Cystic Fibrosis Conference.
 14. Davis SD, Fordham LA, Brody AS, Noah TL, Retsch-Bogart GZ, Qaqish BF, Yankaskas BC, Johnson RC, Leigh MW. Computed tomography reflects lower airway inflammation and tracks changes in early cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 175: 943–950, 2007.
 15. Robinson TE. Computed tomography scanning techniques for the evaluation of cystic fibrosis lung disease. *Proc Am Thorac Soc*, 4: 310–315, 2007.
- ## G. 研究発表
1. 論文発表
 - 1) 吉村邦彦, 安斎千恵子. わが国のcystic fibrosis患者におけるCFTR遺伝子変異の解析状況. 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22年度総括・分担研究報告書 2011; 315–318.
 - 2) 吉村邦彦, 安斎千恵子. わが国のcystic fibrosis患者におけるCFTR遺伝子変異の解析. 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20–22年度総合研究報告書 2011; 433–437.

- 3) 吉村邦彦. 日本における嚢胞性線維症. 呼吸 2011; 30(6): 535-545.
 - 4) 吉村邦彦, 安斎千恵子. わが国における嚢胞性線維症症例のCFTR 遺伝子変異解析. 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23年度総合研究報告書 2012; 371-374.
 - 5) 吉村邦彦, 江島美保. 嚢胞性線維症. 別冊日本臨床. 新領域別症候群シリーズ No. 20, 先天代謝異常症候群(第2版)下. 一病因・病態研究, 診断・治療の進歩— 2012; 821-830.
 - 6) 吉村邦彦. わが国のCF. 日本胸部臨床 2012; 71(増刊号): S101-S109.
 - 7) 吉村邦彦, 江島美保. のう胞性線維症におけるトランスレーショナルリサーチ. 呼吸器内科 2012; 21(6): 565-574.
 - 8) 石黒 洋, 山本明子, 中莖みゆき, 成瀬達, 吉村邦彦, 菊田和宏, 正宗 淳, 下瀬川徹, 新井勝大, 泉川公一, 今井博則, 影山さち子, 加藤忠明, 漢人直之, 慶長直人, 洪 繁, 小島大英, 坂本修, 佐藤陽子, 眞田幸弘, 清水真樹, 少路誠一, 相馬義郎, 東馬智子, 藤木理代, 柳元孝介. 肺嚢胞線維症(嚢胞性線維症CF)登録制度. 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24年度総括・分担研究報告書 2013; 225-247.
 - 9) 成瀬 達, 石黒 洋, 山本明子, 吉村邦彦, 正宗 淳, 下瀬川徹. 肺嚢胞線維症の新規および未承認薬の現況. 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24年度総括・分担研究報告書 2013; 248-252.
 - 10) 吉村邦彦, 安斎千恵子. 嚢胞性線維症に対する新たな薬物療法. 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24年度総括・分担研究報告書 2013; 255-258.
 - 11) 吉村邦彦. cystic fibrosis と鼻副鼻腔病変. JOHNS 2013; 29(5): 871-875.
2. 学会発表
- 1) Yoshimura K, Anzai C, Ejima M, Tsujikawa Y, Maniwa K, Tomoyasu H. CFTR Gene Mutation Detected in Japanese Individuals with Cystic Fibrosis are Quite Distinct from those of the Caucasians. 第51回日本呼吸器学会学術講演会. 東京. 2011年4月22日
 - 2) Yoshimura K, Anzai C, Ejima M, Tsujikawa Y, Maniwa K. Genetic Analysis of the CFTR Gene Mutations in Japanese Patients with Cystic Fibrosis. 第52回日本呼吸器学会学術講演会. 神戸. 2012年4月22日
 - 3) Yoshimura K, Anzai C, Ejima M, Tsujikawa Y, Maniwa K. Genetic Analysis Of The CFTR Gene Mutations In Japanese Patients With Cystic Fibrosis. American Thoracic Society International Conference, San Francisco, California, USA. 2012.5.18-23.
- 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