

paraffin-embedded sections of biopsy and surgical specimens from lymph nodes of 15 patients with sarcoidosis, 15 patients with tuberculosis, and 15 patients with gastric cancer (controls). Quantitative PCR was done to amplify segments of 16 S rRNA of *P.acnes* and *Propionibacterium granulosum* and of insertion sequence 6110 of *M.tuberculosis*. PCR products were identified and their amounts were estimated in terms of the fluorescence of oligonucleotide reporter probes. The numbers of bacterial genomes in specimens were estimated from standard curves of serially diluted bacterial DNA. 【Results】 Many *M.tuberculosis* genomes were found in all 15 patients with tuberculosis. A few genomes of this bacterium were detected in specimens from 3 patients with sarcoidosis and in 1 control specimen (gastric cancer). Many *P.acnes* genomes were found in 12 of the 15 patients with sarcoidosis, and a few such genomes were found in 2 tuberculosis patients and 3 controls. The difference in the estimated number of *P.acnes* genomes between persons with and without sarcoidosis was on the same order of magnitude as that in the difference in the number of *M.tuberculosis* between persons with and without tuberculosis. In sarcoidosis and tuberculosis, there were 5×10^5 and 3×10^6 bacterial genomes respectively, on the average, per microgram of total DNA of affected tissue. The 3 patients with sarcoidosis but without *P.acnes* all had *P.granulosum* DNA in their biopsy specimens; the number of genomes of the bacterium was again 5×10^5 . 【Conclusion】 All patients with sarcoidosis had many genomes of *P.acnes* or *P.granulosum*: about the same number as that of *M.tuberculosis* genomes in tuberculosis patients. These data suggest that propionibacteria had resided or proliferated ectopically in the sarcoid lesions, whether there was a connection with the disease or not. If Koch's postulates are set aside, and only the results of PCR and bacterial culture are considered, we can say that propionibacteria are more likely to be a cause of sarcoidosis than mycobacteria.

はじめに

サルコイドーシス(サ症)は原因不明の全身性肉芽腫性疾患であり、その臨床的、組織学的および免疫学的類似性から結核菌をその原因とする説が欧米を中心に唱えられてきたが¹⁾、病変部から結核菌が培養された報告はほとんど存在しない²⁾。また、最近では PCR 法等の分子生物学的手法を用いて結核菌をはじめとする抗酸菌の検出が試みられているが^{3,4,5,6)}、それらの結果は必ずしも結核菌説を支持するものばかりではない。また、これらの報告は、検出感度を重点とした定性的検出であり、病変部に存在する菌量についての報告は未だなされていない。

一方、約 15 年前、日本の文部省難病研究班の阿部ら⁷⁾によってサ症病変部から嫌気性菌である *Propionibacterium acnes* (*P.acnes*) が唯一高率(40 例中 31 例)かつ多量に培養されることが報告されたが、本菌が健康人の皮膚常在菌であることや、対照群でも検出される(180 例中 38 例)ことなどから、本菌をサ症の原因菌とする結論には至っていない。

本研究ではサ症肉芽腫起因菌として可能性が提唱され

ている結核菌と *P.acnes* に関して quantitative PCR (QPCR) 法を用いた定量解析を行い、サ症リンパ節・結核症リンパ節・対照群リンパ節(非転移胃癌所属リンパ節)における定量結果を比較検討した。

対象と方法

病理組織学的に診断されたサ症リンパ節 15 例、結核症リンパ節 15 例および対照群として非転移胃癌所属リンパ節 15 例の中性緩衝ホルマリン固定パラフィン包埋切片を使用した。これらの組織切片から抽出した一定量(1 μ g)の組織 DNA について結核菌および propionibacteria (*P.acnes*, *P.granulosum*) に特異的なビオチン標識プライマーを用いた PCR 増幅を実施し、電気泳動にて増幅バンドの有無について確認した。この時、抽出 DNA の質的問題による偽陰性反応を除外するために、 β -globin に対する PCR 反応を並行して行い、その陽性バンドが確認できない症例に関してはこれを検索対象から除外した。PCR 増幅後に、各菌に特異的な TBR 標識プローブを用いて液相ハイブリダイゼーションを行った後、QPCR システム(PE Applied biosystems 社製)によって、その DNA 量を TBR の蛍光強度として測定した。また、本システムにおける各菌の検出に関する菌種特異性に関しては、種々の細菌標準株を用いて検討を行った。また、サンプル中の最終的な菌体 DNA 含有濃度に

1. 東京医科歯科大学医学部病理部

2. 日赤医療センター病理部

* びまん性肺疾患分科会 研究協力者(基礎班)

関しては、菌体抽出 DNA の希釈系列を作製して同様な定量解析を行い、その定量性を確認すると共に、含有菌体数に関しても概算値を算出した。

結 果

1. 定量システムの特異性

結核菌および *P.granulosum* に関しては他の菌種において PCR 後に増幅バンドは認められず、QPCR 解析においても特異性が確認できた。 *P.acnes* に関しては同じ cutaneous propionibacteria である *P.avidum* において増幅バンドを認め、QPCR 解析においても高値を示した(表 1)。そこで、双方の塩基配列において、 *P.avidum* にのみ認識部位のある制限酵素を用いて PCR 産物の切断の有無を確認したところ、遺伝的に相同性の高いこれら 2 菌種の鑑別が可能であることが判明した。

表 1 プライマーおよびプローブの特異性

	<i>P.acnes</i>		<i>M.tuberculosis</i>		<i>P.granulosum</i>	
	PCR	QPCR	PCR	QPCR	PCR	QPCR
<i>P.acnes</i>	+	13450	-	235	-	231
<i>P.granulosum</i>	-	248	-	148	+	12754
<i>P.avidum</i>	+	12745	-	178	-	257
<i>P.lymphophilum</i>	-	128	-	256	-	230
<i>P.frendenreichii</i>	-	147	-	115	-	157
<i>P.thoenii</i>	-	248	-	189	-	223
<i>P.jensenii</i>	-	252	-	151	-	247
<i>P.propionicum</i>	-	251	-	217	-	163
<i>P.acidi-propionici</i>	-	128	-	185	-	127
<i>C.pyogenes</i>	-	145	-	157	-	222
<i>B.vulgatus</i>	-	122	-	229	-	116
<i>B.fragilis</i>	-	119	-	231	-	154
<i>F.nucleatum</i>	-	256	-	160	-	264
<i>B.bifidum</i>	-	339	-	288	-	247
<i>L.acidophilus</i>	-	215	-	153	-	243
<i>A.israelii</i>	-	128	-	117	-	284
<i>E.coli</i>	-	226	-	372	-	214
<i>P.aeruginosa</i>	-	245	-	138	-	265
<i>K.pneumoniae</i>	-	126	-	254	-	157
<i>L.monocytogenes</i>	-	148	-	115	-	289
<i>N.asteroides</i>	-	335	-	203	-	147
<i>S.aureus</i>	-	235	-	157	-	259
<i>S.agalactiae</i>	-	236	-	170	-	223
<i>M.tuberculosis</i>	-	365	+	8690	-	115
<i>M.bivis</i> BCG	-	342	+	7781	-	135

2. 組織材料の解析

結核菌 DNA に関しては、PCR 後のバンド検出率が結核群で 15 例中 15 例で、サ症群での 15 例中 3 例および対照群での 15 例中 1 例に比べ高率であり、その定量解析では結核群で中央値 924 (25%値と 75%値はそれぞれ 657, 1380) を示し、サ症群の中央値 59 (42, 45) および対照群の中央値 59 (45, 75) に比べ高値であった(表 2)。他方、 *P.acnes* DNA の PCR では、サ症リンパ節 15 例中 12 例で陽性バンドが検出され、これは結核リンパ節 15 例中 2 例および胃癌所属リンパ節の 15 例中 3 例に比べ高率であった。また、ここで検出された DNA は制限酵素解析の結果、すべて *P.acnes* 由来であることが確認された。 *P.acnes* DNA の定量解析においては、サ症群

表 2 結核菌の PCR 検出および QPCR 定量結果

	Sarcoidosis		T	Tuberculosis		C	Control			
	PCR	QPCR		PCR	QPCR		PCR	QPCR		
S 1	-	52	T 1	+	1128	C 1	-	59		
S 2	-	58	T 2	+	1570	C 2	-	55		
S 3	+	251	T 3	+	1380	C 3	-	47		
S 4	-	36	T 4	+	854	C 4	-	63		
S 5	-	42	T 5	+	924	C 5	+	189		
S 6	+	160	T 6	+	358	C 6	-	25		
S 7	+	248	T 7	+	658	C 7	-	43		
S 8	-	65	T 8	+	579	C 8	-	45		
S 9	-	85	T 9	+	487	C 9	-	75		
S10	-	43	T10	+	1257	C10	-	96		
S11	-	64	T11	+	1386	C11	-	65		
S12	-	75	T12	+	1640	C12	-	45		
S13	-	59	T13	+	957	C13	-	75		
S14	-	36	T14	+	657	C14	-	69		
S15	-	41	T15	+	842	C15	-	45		
		3/15	59: [42, 85]			15/15	324: [657, 1380]	1/15		59: [45, 75]

表 3 *P.acnes* の PCR 検出および QPCR 定量結果

	Sarcoidosis		T	Tuberculosis		C	Control			
	PCR	QPCR		PCR	QPCR		PCR	QPCR		
S 1	+	1271	T 1	-	66	C 1	-	38		
S 2	+	621	T 2	-	51	C 2	-	42		
S 3	-	60	T 3	-	45	C 3	-	57		
S 4	+	664	T 4	-	62	C 4	-	36		
S 5	+	420	T 5	+	216	C 5	-	56		
S 6	+	502	T 6	-	56	C 6	+	128		
S 7	+	739	T 7	-	42	C 7	+	157		
S 8	-	43	T 8	-	30	C 8	-	35		
S 9	+	510	T 9	-	68	C 9	-	28		
S10	+	415	T10	-	39	C10	+	118		
S11	+	535	T11	-	49	C11	-	62		
S12	-	39	T12	+	154	C12	-	61		
S13	+	627	T13	-	35	C13	-	79		
S14	+	659	T14	-	21	C14	-	57		
S15	+	421	T15	-	58	C15	-	32		
		12/15	110: [415, 658]			2/15	51: [39, 66]	3/15		57: [36, 79]

表 4 *P.granulosum* の PCR 検出および QPCR 定量結果

	Sarcoidosis		T	Tuberculosis		C	Control			
	PCR	QPCR		PCR	QPCR		PCR	QPCR		
S 1	+	135	T 1	-	56	C 1	-	57		
S 2	+	147	T 2	-	47	C 2	-	52		
S 3	+	839	T 3	-	58	C 3	-	85		
S 4	-	58	T 4	-	67	C 4	-	45		
S 5	+	201	T 5	-	29	C 5	-	59		
S 6	-	25	T 6	-	47	C 6	-	86		
S 7	-	36	T 7	-	53	C 7	-	36		
S 8	+	589	T 8	-	68	C 8	-	47		
S 9	-	26	T 9	-	98	C 9	-	91		
S10	-	64	T10	-	47	C10	-	52		
S11	-	48	T11	-	75	C11	-	67		
S12	+	745	T12	-	68	C12	-	81		
S13	+	258	T13	-	21	C13	-	33		
S14	+	128	T14	-	48	C14	-	48		
S15	+	175	T15	-	63	C15	-	76		
		9/15	135: [48, 258]			0/15	56: [47, 68]	0/15		57: [47, 81]

では中央値 510 (415, 658) を示し、結核群の中央値 51 (39, 66) および対照群の中央値 57 (36, 74) に比べ高値であった(表 3)。また、 *P.granulosum* DNA については、PCR 後にサ症群で 15 例中 9 例に陽性バンドが確認され、他群での陽性は皆無であった。さらに、 *P.acnes* 陰性であった 3 例はいずれも *P.granulosum* 陽性で、定量解析の結果も他の 6 例の陽性例よりも高値であった。(表 4)

以上の定量結果を菌 DNA の希釈系列を用いて作成した検量線に当てはめて、サンプル中に存在する菌ゲノム数の概算値⁸⁾を求めたところ、 *P.acnes* 陽性であったサ症群での *P.acnes* のゲノム数は、抽出した組織 DNA1 μ g あたり、平均で 5×10^5 個と対照群で検出されるゲノム数の約 1,000 倍と高濃度であり、結核群における結核菌 DNA のゲノム数にほぼ匹敵した。(図 1)

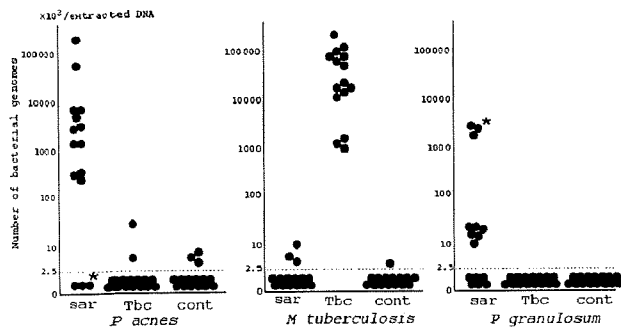


図1 *P.acnes*, *M.tuberculosis*, *P.granulosum* の QPCR による定量結果
 図中の破線は PCR 検出における検出限界を示し、アスタリスク(*)で示される3症例は PCR において *P.acnes* が検出されなかったサルコイドーシス症例である。

考案・結論

これまでの種々の報告および今回我々が行った定性解析から類推しうる事実として、病原性細菌である結核菌においても、その DNA レベルを標的として PCR 検出を行った場合、結核性病変の有無に関係なく、ヒトの組織中にはごく微量の結核菌 DNA が検出されうる事が判明した。これは、BCG 接種の既往だけの問題と言うよりもヘルペスウイルス等の場合と同様、結核菌初感染後のリンパ組織内には炎症を引き起こすことなく微量の結核菌あるいはその DNA が存在しうる可能性を示唆している。しかしながら実際に結核菌が原因となって肉芽腫性炎症を引き起こしている結核性病変においては、これらのバックグラウンドとは重複が認められないほど多量の結核菌が病変部から検出されることも判明した。この、結核性病変と結核菌量との関係は、サ症病変と *P.acnes* 菌量との関係に酷似していることから、サ症発症に *P.acnes* が関与している可能性は高いと推察される。

しかしながら、以上の推論には弱点が存在する。なぜなら、結核において結核菌は全症例において検出されたのに対して、サ症においては *P.acnes* が検出されない症例が存在したからである。過去の文部省難病研究班の培養結果報告⁹⁾ではサ症24例中12例で *P.acnes* が検出されるとともに、他の2例で *P.granulosum* が検出されている。この報告結果に基づいて *P.granulosum* に関しても同様な QPCR 解析を行ったところ、*P.acnes* 陰性のサ症例においては代わりに *P.granulosum* が大量に検出された。すなわち、サ症において *P.acnes* あるいは *P.granulosum* のいずれかが例外なく検出されると言う結果となった。本研究では、過去の細菌培養法と異なりパラフィン包埋の組織切片を使用していること、および菌が高濃度に検出されるのがサ症群のみであったことから、生検時における皮膚からのコンタミネーションの可

能性は低い。また、結核病変部からほとんど検出されずサ症病変部のみから多量に検出されたことから、肉芽腫形成に伴う2次的な菌増殖は考えにくい。現在のところ理由は不明であるがサ症においては多量の propionibacteria が異所性に存在あるいは増菌している可能性がある。

近年、胃潰瘍における *Helicobacter pylori* の関与が注目されつつあるが、サ症を引き起こす結核菌等の病原性細菌だけでなく propionibacteria など病原性の低い常在性細菌にも、もっと関心を払う必要がある。今後、常在性細菌である propionibacteria 由来の何らかの細菌抗原に対して、サ症患者に特異的な IV 型アレルギー素因が存在するとすれば I 型アレルギー疾患である花粉症等に代表されるように、環境中に常在する抗原物質に対するアレルギー疾患としてサ症の病因を理解することが可能になるかもしれない。従って、今後、サ症の病因を、常在性細菌 propionibacteria による内因性感染症あるいは Intrinsic allergic disease として今後解析していく必要がある。

参考文献

- 1) James DG. Etiology of sarcoidosis. *Sarcoidosis* 1994;11 (suppl 1):43-51
- 2) Graham DY, Markesich DC, Kalter DC. Isolation of cell wall-defective acid-fast bacteria from skin lesions in patients with sarcoidosis. Grassi C, Rizzato G, Pozzi E, eds. *Sarcoidosis and other granulomatous disorders*. Amsterdam: Elsevier, 1988:161-4
- 3) Saboor SA, Johnson NM, McFadden J. Detection of mycobacterial DNA in sarcoidosis and tuberculosis with polymerase chain reaction. *Lancet* 1992;339:1012-5
- 4) Popper HH, Winter E, Hoefler G. DNA of *Mycobacterium tuberculosis* in formalin-fixed, paraffin-embedded tissue in tuberculosis and sarcoidosis detected by polymerase chain reaction. *Am J Clin Pathol* 1994;101:738-41
- 5) Bocart D, Lecossier D, De Lassence A, Valeyre D, Battesti J-P, Hance AJ. A search for mycobacterial DNA in granulomatous tissues from patients with sarcoidosis using the polymerase chain reaction. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:1142-8
- 6) Vokurka M, Lecossier D, du Bois RM, Wallaert B, Kambouchner M, Tazi A, Hance AJ. Absence of DNA from mycobacteria of the *M.tuberculosis* complex in sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med*

1997;156:1000-3

- 7) Abe C, Iwai K, Mikami R, Hosoda Y. Frequent isolation of *Propionibacterium acnes* from sarcoid lymph nodes. *Zbl Bakt Hyg* 1984;256:541-7
- 8) Baess I. Determination and re-examination of genome sizes and base ratios on deoxyribonucleic acid from mycobacteria. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand* 1984;92:209-11
- 9) Suzuki S. Basic search for the point of anaerobe infection. Reports of basic studies of intractable disease at the Ministry of Education; 1975 (in Japanese)

サルコイドーシスへの細菌学的アプローチ：*P.acnes* 菌株による 宿主感作能の違いとサ症への関与の可能性について

光山 正雄^{1*} 望月 博史²

【目的】サルコイドーシス（サ症）患者検体から *P.acnes* が高頻度で分離される事実が東大医科研から 1978 年に報告されて以来、本菌のサ症への関与が示唆されてきてはいるものの、欧米では注目されていない。我々は、サ症由来菌株と非サ症由来菌株の間に宿主免疫系を刺激する能力に違いがあり、それがサ症での肉芽腫形成に関与する可能性を考え、1978 年の報告で分離された菌株を用いて、比較検討を行った。

【方法】サ症由来株と対照株の *P.acnes* を培養し、保存生菌浮遊液とした。マウスの脾細胞、マクロファージを刺激し、各種炎症性サイトカイン誘導能を比較した。また、各菌株の異なる菌数でマウスを感作し、7 日後に細菌内毒素（LPS）またはリステリア（*Listeria monocytogenes*）を接種して、内毒素感受性と感染抵抗性の変化をしらべた。【結果】サ症患者分離菌株は強い proinflammatory cytokine 誘導活性を示したが、対照株との間に普遍的な有意差は得られなかった。*P.acnes* で感作したマウスでは、著明な LPS 感受性の亢進がみられ、非感作マウスでは致死量以下の少量の LPS 投与で死亡した。一方リステリア感染においては生存するマウスが多く、感染抵抗性の亢進が誘導された。【総括】*P.acnes* はマクロファージからの IL-12 など炎症性モノカイン産生を促し、マクロファージを活性化する能力が高く、その結果宿主の 2 次刺激に対するサイトカイン応答が亢進し、結果的に LPS 感受性や感染抵抗性が亢進すると考えられた。このような宿主感作能が高い株がサ症に関与する可能性が示唆された。

Bacteriological approach to sarcoidosis.: On the difference of host-sensitizing activity of *P.acnes* strains and possible contribution to sarcoidosis.

Mitsuyama Masao¹, Mochizuki Hiroshi²

1. Kyoto University Graduate School of Medicine, Department of Microbiology

2. Niigata University School of Medicine, Department of Bacteriology

【Purpose】*Propionibacterium acnes* has been implicated as the etiologic agent of sarcoidosis since the isolation of this bacterium at a high incidence from sarcoidosis specimens in 1978. However, this possibility has not been established or accepted widely yet. We have obtained the *P.acnes* strains isolated in that study. Based on the idea that the ability of *P.acnes* strains for sensitization of the host may be involved in the pathology of sarcoidosis, we have compared the strains from sarcoidosis and those from control. 【Method】*P.acnes* strains were cultured and preserved as viable bacterial suspension. Spleen cells or macrophages from normal mice were stimulated with various strains of *P.acnes* and the cytokine-inducing ability has been compared. Mice were sensitized with each strain for 7 days and were examined for the change of susceptibility to LPS challenge and resistance to infection with *Listeria monocytogenes*. 【Results】*P.acnes* strains isolated from sarcoidosis showed a very high level of ability to induce pro-inflammatory cytokines, however, a significant difference was not observed in such ability between strains with or without association with sarcoidosis. In mice sensitized *in vivo* with *P.acnes* strains, elevation of both sensitivity to LPS and resistance to Listerial infection was observed. 【Conclusion】The results suggested that *P.acnes* strains associated with sarcoidosis possess a very high ability to sensitize the host resulting in the enhanced response including LPS sensitivity and infection resistance. It appeared that strains with a high ability of this regard may be responsible for the enhanced cytokine response to various secondary agents and involved in the establishment of sarcoidosis.

はじめに

いまなお原因不明のサルコイドーシス（以下サ症）は全身性肉芽腫を特徴とした疾患である。病理組織学的には非乾酪性類上皮肉芽腫の存在が重要であり、その形成には何らかの物質に対する宿主側の特殊な免疫応答が関与する可能性が示唆されている。しかし原因となる因子については種々の微生物の関与のほか化学物質、金属、花粉、粘土などが想定されてきたものの、いずれの症例でもサ症との関係を直接実証できてはいない¹⁾。日本では1970年代にHomma（本間）らがサ症患者検体より高頻度に *Propionibacterium acnes* が分離されることを報告²⁾して以来、*P.acnes* の実験的肉芽腫形成能、*P.acnes* 特異抗体のサ症肉芽腫内での証明、PCRによる病巣での *P.acnes* DNA の証明、抗原添加時のリンパ球幼若化などを通じてサ症と *P.acnes* の関与についての間接的証明が試みられてきた。しかし国際的には、*P.acnes* がサ症の原因であるというための Koch's postulates を満たし得る結果がないこと、*P.acnes* は皮膚常在菌でありコンタミネーションの可能性を否定しきれないこと、宿主側の要因の関与が強く考えられること、などの理由から原因菌としての *P.acnes* を支持するものは少なく、国外ではむしろ抗酸菌群を候補とする考えが強い³⁾。

我々は本菌のサ症への関与の可能性について、従来用いられた患者からの菌の検出や免疫応答の観察とは異なった方法でアプローチを試みた。この病態にマクロファージ活性化やサイトカインが関与することが考えられるので、常在菌的な *P.acnes* の菌株によって宿主サイトカイン誘導能または2次刺激応答への感作能の違いがあり、その違いがサ症の発症に関与する可能性を考えた。そこで、サ症由来株と非サ症由来株を用いてマウスに対するサイトカイン誘導能と、宿主を感作し2次刺激に対する応答を変化させる能力に違いがみられないか否かを検討した。

対象と方法

Homma らによって1978年に報告されたサ症病変部由来及び非サ症由来の *P.acnes* 各2菌株を結核研究所阿部千代治博士より分譲を受けた。各菌株はアニデント嫌気性菌同定システム（Api Bio Merieux, France）で菌種の同定再確認を行った上で、嫌氣的に ABCM broth（栄研）で培養し、一定の生菌浮遊保存液として分注保存した。

- 1. 京都大学大学院医学研究科微生物感染症学
- 2. 新潟大学医学部細菌学

* びまん性肺疾患分科会 研究協力者(基礎班)

8週令前後の雄の C3H/He マウスを用いた。正常マウスの脾細胞および腹腔マクロファージを採取し、*in vitro* で各種濃度の生菌で刺激し、産生される各炎症性サイトカインを測定定量した。

正常マウスに各種濃度の生菌を接種して感作し、7日後に感作マウスとして、LPS（大腸菌由来）またはリステリア生菌（*Listeria monocytogenes*）を腹腔内接種して、内毒素感受性および感染抵抗性をしらべ、*P.acnes* 菌株による宿主感作能の違いを比較した。

結 果

1. サイトカイン誘導能

マクロファージを刺激すると、IL-1, TNF α , IL-12 などいわゆる inflammatory cytokine の産生誘導能が認められた。脾細胞を刺激するとこれらに加えて IFN- γ の産生誘導もみられた。その活性は多の細菌種よりは高い傾向を示したが、サ症由来株と非サ症由来株の間には、当初期待されたような大きな違いを認めることはできなかった。

2. マウス感作能の違い

一方マウスを *in vivo* で感作した場合、*P.acnes* 菌株による感作自身ではマウスの死亡はみられず、接種菌の臓器内増殖もみられなかった。感作後1週目に内毒素としての E.coli LPS を投与すると、感作群では著明な感受性亢進がみられ、非感作マウスが全例生存する量の LPS により感作マウスはほぼ全例が死亡した（図1）。この傾向は感作菌数にある程度平行していた。一方同様の感作マウスにグラム陽性菌であるリステリアを接種すると、正常マウスにとっての致死量感染に対して大半が生存し、著明な感染抵抗性亢進が認められた（図2）。

P.acnes 10⁸感作後にLPS50 μ g接種したマウスの生存曲線

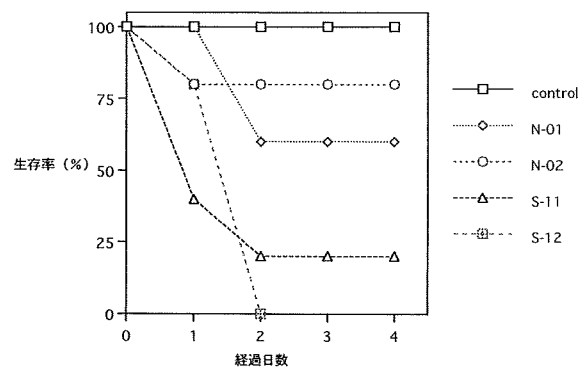


図1 *P.acnes*で感作したマウスにおけるLPS感受性の変化。サ症由来株（S-11, S-12）および非サ症由来株（N-01, N-02）を10⁷~8 cfuずつ6週令C57BL/6マウス腹腔内に接種し、7日後全マウスに50 μ gのLPSを腹腔内投与して経時的な死亡を観察して生存率の変化を示した。

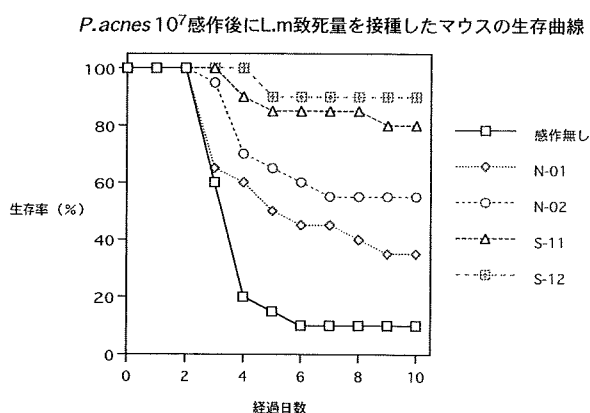


図2 *P.acnes*で感作したマウスにおけるリステリア感染抵抗性の変化。

サ症由来株 (S-11, S-12) および非サ症由来株 (N-01, N-02) を10⁷ずつ6週令C57BL/6マウス腹腔内に接種し、7日後全マウスに10⁶cfu(最小致死量)の *Listeria monocytogenes* EGD株を腹腔内感染させ、以後経時的に死亡数を計測した。

このような、*P.acnes*感作により誘導される宿主の内毒素感受性と感染抵抗性の亢進は、サ症由来株による感作マウスでより明らかな傾向が見られた。

考案・結論

今回の実験結果から、サ症患者由来 *P.acnes* 菌株の1次サイトカイン誘導能が特に高いとはいえ、それがサ症の発症に直接関与する可能性は否定的であった。しかし、菌株でマウスを感作して一定期間をおいた後に、LPSやリステリアをいった2次刺激を与えると、それぞれ感受性や感染抵抗性の亢進がみられ、サ症由来菌株にこの現象でみた宿主感作能が高いことが示唆された。我々がリステリアの実験系で明らかにしているように、感染刺激に対してマクロファージはIL-12やIL-18を産生し、これらがさらに非特異的なNK細胞活性化をひき起こしてIFN- γ 産生を誘導する^{4,5)}。内毒素感受性や感染抵抗性の亢進は、一見相反する事象に見えるが、何れもサイトカインによるマクロファージ系活性化が関与するので、*P.acnes* 菌株のうち、宿主を強く感作する活性の高いも

のが持続的に感染(?)した個体では、同じ *P.acnes* や種々の外来性2次刺激に対するサイトカイン応答が亢進し、結果的に肉芽腫形成などサ症特有の病態を形成する可能性は考えられるであろう。予備実験では、感作マウスから7日目に採取した脾細胞を *in vitro* で培養しLPSやリステリアで2次刺激した培養上清中のサイトカイン量には、菌株による違いは認めていない。しかしながら、感作マウスの臓器では違いが存在することは否定できず、現在、感作後にLPSやリステリアを腹腔接種し、血液や臓器内のサイトカインレベルを測定している。このレベルに *P.acnes* 菌株により差異が認められれば、上記の可能性は大きいと考えられる。

参考文献

- 1) Newman LS, Rose CS & Maier LA: Sarcoidosis (Medical Progress). New Engl J Med 1997;336:1224-1234.
- 2) Homma JY, Abe C, Chosa H, et al: Bacteriological investigation on biopsy specimens from patients with sarcoidosis. Jpn J Exp Med 1978; 48:251-255.
- 3) Mangiapan G & Hance AJ: Mycobacteria and sarcoidosis:an overview and summary of recent molecular biological data. Sarcoidosis 1995;12:20-37.
- 4) Xiong, H., Ohya, S., Tanabe, Y. & Mitsuyama, M.: Administration of killed bacteria together with listeriolysin O induces protective immunity against *Listeria monocytogenes* in mice. Immunology 1998; 94:14-21.
- 5) Tanabe, Y., Xiong, H., Nomura, T., Arakawa, M. & Mitsuyama, M.: Induction of protective T cells against *Listeria monocytogenes* in mice by immunization with a non-immunogenic strain of bacteria and liposome-encapsulated listeriolysin O. Infect Immun 1999;67:568-575.

研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

- (1) Homma S., Kawabata M., Kishi K., Tsuboi E., Narui K., Nakatani T., Uekusa T., Saiki S., Nakata K.: Diffuse panbronchiolitis in rheumatoid arthritis. *Eur. Respir. J*;12:444-452, 1998.
- (2) 菅 守隆, 安藤正幸: 間質性肺炎のステロイド療法. 分子呼吸器病学 1:41-46, 1997. 先端医学社
- (3) 菅 守隆: 特発性間質性肺炎と上皮系細胞の機能変化. *Progress in Medicine* 17:172-183, 1997. ライフサイエンスメディカ
- (4) Hidetoshi Furue, Hisato Yamasaki, Moritaka Suga, and Masayuki Ando: Altered accessory cell function of alveolar macrophages from patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 10:787-794, 1997. ERS Journals, Ltd.
- (5) Tatuya Okamoto, Takaaki Akaike, Tetuo Nagano, Seiya Miyajima, Moritaka Suga, Masayuki Ando, Koji Ichimori, and Hiroshi Maeda: Activation of human neutrophil procollagenase by nitrogen dioxide and peroxynitrite: A novel mechanism for procollagenase activation involving nitric oxide. *Arch Biochem Biophys* 342:261-274, 1997. Academic Press
- (6) Kazuhiro Iyonaga, Sinji Miyajima, Moritaka Suga, Naoki Saita, and Masayuki Ando: Alterations in cytokeratin expression by the alveolar lining epithelial cells in the lung tissues from patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Pathol* 182:217-224, 1997. John Wiley & Sons, Ltd.
- (7) Moritaka Suga, Tatuya Okamoto, Masayuki Ando.: Nitric oxide and interstitial lung disease. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 4:251-255, 1998. Lippincott Williams & Wilkins
- (8) Taro Yamamoto, Kazuhiro Iyonaga, Motohiro Takeya, Naoki Saita, Moritaka Suga, Masayuki Ando, and Kiyoshi Takahashi: Morphological alteration of cultured tracheobronchial epithelial cells is accompanied by the expression of chemokines, MCP-1 and CINC/gro, in rats. *Inter J Exper Path* 79:81-92, 1998. Blackwell Science, Ltd.
- (9) 菅 守隆, 岡本竜哉, 彌永和宏: 肺のリモデリングー肺障害とリモデリングの分子生物学的機構ー. 呼吸 17:254-266, 1998. レスピレーションリサーチファンデーション
- (10) 菅 守隆: 間質性肺炎の血清学的診断と治療. *The Medical & Test Journal* 第608号, 5-8, 1998. The Medical & Test Journal
- (11) 菅 守隆: HTLV-1 関連肺疾患. 化学療法の領域 14:219-22, 1998. 医薬ジャーナル社
- (12) 彌永和宏, 菅 守隆, 安藤正幸: 肉芽・線維症とケモカイン-MCP-1 を中心にー. 血液・免疫・腫瘍 3:649-655, 1998. メディカルレビュー社
- (13) 菅 守隆: 肺胞領域における初期防御機構. 分子呼吸器病学 2:257-263, 1998. 先端医学社
- (14) 菅 守隆: 呼吸不全の診断と病態ー基礎疾患の病因, 病態. 日内会誌 88:37-44, 1999. 日本内科学会
- (15) 彌永和宏, 菅 守隆: HTLV-1 関連肺病変. 病理と臨床 17:169-175, 1999. 文光堂
- (16) 慶長直人: 第24回びまん性汎細気管支炎をめぐる研究会シンポジウム: 日本のDPBとHLA関連遺伝子との相関. *Ther. Res.* 19:2276-2278, 1998
- (17) 神尾孝一郎, 吾妻安良太, 竹中 圭, 山本和男, 岡野哲也, 渡辺秀一, 長谷川浩一, 慶長直人, 工藤翔二: DPBの家族発症が疑われた中国残留孤児の1家系. *Ther. Res.* 19:2264-2267, 1998
- (18) Keicho, N., K. Tokunaga., K. Nakata., Y. Taguchi., A. Azuma., M. Bannai., M. Emi., N. Ohishi., Y. Yazaki., and S. Kudoh.: Contribution of HLA Genes to Genetic Predisposition in Diffuse Panbronchiolitis, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 158: 846-850, 1998
- (19) 慶長直人: びまん性汎細気管支炎の遺伝的背景. Annual Review 呼吸器 1999, 103-111, 1999. 中外医学社
- (20) 慶長直人: 気道分泌と炎症病態. 現代医療, 31:453-457, 1999
- (21) Keicho, N., K. Tokunaga, K. Nakata, Y. Taguchi, A. Azuma, K. Tanabe, M. Matsushita, M. Emi, N. Ohishi, and S. Kudoh.: Contribution of TAP genes to genetic predisposition for diffuse panbronchiolitis, *Tissue Antigens* 53:366-373, 1999
- (22) Emi, M., N. Keicho, K. Tokunaga, H. Katsumata, S. Souma, K. Nakata, Y. Taguchi, N. Ohishi, A. Azuma, and S. Kudoh.: Association of diffuse panbronchiolitis with microsatellite polymorphism at the human interleukin 8 (IL-8) locus, *J. Hum. Genet.* 44:169-172, 1999

- (23) 慶長直人：びまん性汎細気管支炎の発症関連遺伝子：わが国におけるHLA研究。分子呼吸器病 3:211-213, 1999
- (24) 慶長直人：Common diseaseの最近の話題：細気管支炎。現代医療 31:1713-1717, 1999
- (25) Keicho N., M. Emi, K. Nakata, Y. Taguchi, A. Azuma, K. Tokunaga, N. Ohishi and S. Kudoh.: Promoter variation of tumor necrosis factor-alpha gene: possible high risk for chronic bronchitis but not diffuse panbronchiolitis. *Resp. Med.* 1999 in press
- (26) Keicho, N., Y. Higashimoto, G.P. Bondy, W. M. Elliott, J. C. Hogg, and S. Hayashi: Endotoxin-specific NF- κ B activation in pulmonary epithelial cells harbouring adenovirus E1A. *Am. J. Physiol. (Lung Cell. Mol. Physiol.)* 1999 in press
- (27) Furukawa, H., S. Murata, T. Yabe, N. Shimbara, N. Keicho, K. Kashiwase, K. Watanabe, Y. Ishikawa, T. Akaza, K. Tadokoro, S. Tohma, T. Inoue, K. Tokunaga, K. Yamamoto, K. Tanaka, and T. Juji.: Splice acceptor site mutation of the transporter associated with antigen processing 1 gene in human histocompatibility leukocyte antigen class I deficiency. *J. Clin. Invest.* 103: 649-652, 1999
- (28) Takizawa H. Airway epithelial cells as regulators of airway inflammation. *International Journal of Molecular Medicine* 1:367-378, 1998.
- (29) Shin Kawasaki, Hajime Takizawa, Takayuki Ohtoshi, Naonobu Takeuchi, Tadashi Kohyama, Hidenori Nakamura, Tsuyoshi Kasama, Kazuo Kobayashi, Kazuhiko Nakahara, Yutaka Morita, Kazuhiko Yamamoto: Roxithromycin Inhibits Cytokine Production and Neutrophil Attachment with Human Bronchial Epithelial Cells *in vitro*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 42:1499-1502, 1998.
- (30) Masato Kobayashi, Tomoyuki Niitsuma, Toru Hayashi, Mitsuru Tanaka, Hajime Takizawa: Interferon- γ inhibits the growth of human bronchial epithelial cells independently of transforming growth factor- β -1 and nitric oxide (NO). *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 244:126-130, 1998.
- (31) Takayuki Ohtoshi, Hajime Takizawa, Hitoshi Okazaki, Shin Kawasaki, Naonobu Takeuchi, Ken Ohta, Koji Ito. Diesel exhaust particles (DEP) stimulate human airway epithelial cells to produce cytokines relevant to airway inflammation *in vitro*. *J. Allergy Clin. Immunol.* 101:778-785, 1998.
- (32) 滝沢 始：気道のリモデリング：気道粘膜の修復障害という観点から。呼吸 17:602-605, 1998.
- (33) 滝沢 始：Proinflammatory cytokines 呼吸 17: 141-146, 1998.
- (34) 滝沢 始：ヒスタミンによる気道上皮細胞の活性化。アレルギー科 5:519-524, 1998.
- (35) Matsumoto K, Hashimoto S, Gon Y, Nakayama T, Takizawa H, Horie T. N-acetylcysteine inhibits IL-1 α -induced IL-8 secretion by bronchial epithelial cells. *Respir. Med.* 92:512-515, 1998.
- (36) Hajime Takizawa, Masashi Desaki, Takayuki Ohtoshi, Shin Kawasaki, Tadashi Kohyama, Makoto Sato, Jun Nakajima, M. Yanagisawa, Koji Ito. Erythromycin and clarithromycin attenuate cytokine-induced endothelin-1 expression in human bronchial epithelial cells. *Eur. Respir. J.* 12:57-63, 1998.
- (37) H. Takizawa, S. Kawasaki, T. Ohtoshi: Environmental lung disease with special reference to current problems in Japan. *Internal Medicine* (Official Journal of the Royal College of Physicians of Thailand)13:88-97, 1998.
- (38) Suzuki N, Takizawa H: The pathogenesis of environmental disease. *J. Environ. Dis.* (Thailand) 1:102-121, 1999.
- (39) Nakajima J, Ono M, Kobayashi J, Takeda M, Kawachi M, Takamoto S, Takizawa H. Effect of cryopreservation on the allogenicity of an airway epithelial cell line. *Transplant. Proc.* 30:3366-3367, 1998.
- (40) Takizawa H: Cytokines/chemokines and adhesion molecules in local inflammatory responses of the lung. *Drug News Perspect* 11:611-619, 1998.
- (41) Tadashi Kohyama, Hajime Takizawa, Shin Kawasaki, Norihisa Akiyama, Makoto Sato and Koji Ito: 14-Member Macrolides Inhibit IL-8 Release by Human Eosinophils from Atopic Donors. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1999. (in press)
- (42) Hajime Takizawa, Takayuki Ohtoshi, Shin Kawasaki, Tadashi Kohyama, Masashi Desaki, Tsuyoshi Kasama, Kazuo Kobayashi, Kazuhiko Nakahara, Kazuhiko Yamamoto, Kouji Matsushima and Shoji Kudoh: Diesel exhaust particles (DEP) induce nuclear factor-kappa B

- (NF- κ B) activation in human bronchial epithelial cells *in vitro*: importance in cytokine transcription. *J. Immunol.* 1999 (in press)
- (43) 千田金吾, 佐藤 潤, 土屋智義, 佐藤篤彦: サルコイドーシスの病態と臨床症状. *呼吸と循環* 46(1):13-20, 1998.
- (44) 千田金吾: サルコイドーシスの病因. *FUTURE* 3(5):12-13, 1998.
- (45) 小林 明, 豊嶋幹生, 吉富 淳, 千田金吾, 松原亨一, 小出幸夫, 佐藤篤彦, 吉田孝人: 日本人サルコイドーシス患者のHLAクラスII-DRB1, -DQB1, -DPB1各対立遺伝子のDNAタイピング. *日本組織適合性学会誌* 4(3):131-137, 1998.
- (46) R. Tamura, A. Sato, K. Chida, and H. Suganuma: Fibroblasts as Target and Effector Cells in Japanese Patients with Sarcoidosis. *Lung* 176:75-87, 1998.
- (47) Suda T., Chida K., Hayakawa H., Imokawa S., Iwata M., Nakamura H., Sato A.: Development of bronchus-associated lymphoid tissue (BALT) in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 115(2):357-363, 1999.
- (48) Ikuo Ishige, Yutaka Usui, Tamiko Takemura, Yoshinobu Eishi: Quantitative PCR of mycobacterial and propionibacterial DNA in lymph nodes of Japanese patients with sarcoidosis. *Lancet* 354:120-123, 1999
- (49) Ohya, S., Xiong, H., Tanabe, Y., Arakawa, M. & Mitsuyama, M.: Killing mechanism of *Listeria monocytogenes* in activated macrophages as determined by an improved assay system. *J. Med. Microbiol.* 47(2):211-215, 1998. 英国病理学会
- (50) Yoshimoto, T., Wang, C., Yoneto, T., Waki, S., Sunaga, S., Komagata, Y., Mitsuyama, M., Miyazaki, J. & Nariuchi, H.: Reduced Th1 responses in interleukin-12 p40 transgenic mice. *J. Immunol.*, 160:588-594, 1998. 米国免疫学会
- (51) Kobayashi, T., Ohmori, T., Yanai, M., Takeshita, Y. & Mitsuyama, M.: Protective effect of administration of skim milk on exogenous and endogenous infection in mice. *Microbiol. Immunol.* 42(3):203-209, 1998. 学会誌刊行センター
- (52) Tachibana, T., Matsuyama, T. & Mitsuyama, M.: Characteristic infectivity of *Sporothrix schenckii* to mice depending on routes of infection and inherent fungal pathogenicity. *Medical Mycology* 36(1):21-27, 1998. 国際真菌学会連合
- (53) Xiong, H., Ohya, S., Tanabe, Y. & Mitsuyama, M.: Administration of killed bacteria together with listeriolysin O induces protective immunity against *Listeria monocytogenes* in mice. *Immunology*: 94(1):14-21, 1998. ブラックウェル
- (54) Ohya, S., Tanabe, Y., Makino, M., Nomura, T., Xiong, H., Arakawa, M. & Mitsuyama, M.: The contribution of reactive oxygen intermediates and reactive nitrogen intermediates to listericidal mechanisms differ in macrophages activated pre- and postinfection. *Infect Immun* 66(9):4043-4049, 1998. 米国微生物学会
- (55) Tanabe, Y., Xiong, H., Nomura, T., Arakawa, M. & Mitsuyama, M.: Induction of protective T cells against *Listeria monocytogenes* in mice by immunization with a non-immunogenic strain of bacteria and liposome-encapsulated listeriolysin O. *Infect Immun* 67(2):568-575, 1999. 米国微生物学会
- (56) Ebe Y, Hasegawa G, Takatsuka H, Umezumi H, Watanabe H, Mitsuyama M, Arakawa M, Mukaida N, Matsushima K. & Naito M.: The role of Kupffer cells and regulation of neutrophil migration into the liver by a C-X-C chemokines in primary listeriosis. *Pathology International*, in press, 1999. 国際病理学連合
- (57) 光山正雄, 野村卓正: ツベルクン反応とBCG. *臨床と研究* 75(4):751-757, 1998. 大道学館出版部
- (58) 光山正雄: 生体防御と感染. *現代医療* 30(5):1157-1162, 1998. 現代医療社
- (59) 河村伊久雄, 光山正雄: 特異的・非特異的感染防御因子. *INFECTION CONTROL* 7(9):902-908, 1998. メデイカ出版
- (60) 光山正雄: 抗酸菌に対する免疫病理学的反応とサイトカインネットワーク. *分子呼吸器病* 2(5):14-20, 1998. 先端医学社
- (61) 光山正雄: 生体は感染をどう防御しているか? . *Convention Insights on Chemotherapy* 13(2):10-11, 1998. 医薬ジャーナル社
- (62) 光山正雄: 結核防御免疫の誘導と発現. *結核* 73(11):639-644, 1998. 日本結核病学会
- (63) 光山正雄: 細胞内寄生菌研究の動向. *学術月報* 52(2):142-146, 1999. 日本学術振興会
- (64) Kikuchi T, Abe T, Hoshi S, Matsubara N, Tominaga Y, Satoh K, Nukiwa T: Structure of the murine secretory leukoprotease inhibitor (*Slpi*) gene and chromosomal localization of the human and murine *SLPI* genes. *Am J Respir Cell Mol Biol* 19:875-880, 1998

- (65) Tahara M, Matsumoto K, Nukiwa T, Nakamura T: Hepatocyte growth factor leads to recovery from alcohol-induced fatty liver in rats. *J Clin Invest* 103:313-320, 1999
- (66) 貫和敏博: 特発性間質性肺炎の病態と新しい治療法開発の展望. 呼吸器疾患最新の治療 1998-2000 (工藤翔二, 中田紘一郎編集), pp.14-18, 南江堂, 東京, 1998
- (67) 貫和敏博: 間質性肺炎, 肺線維症. 呼吸器疾患の分子生物学, pp.37-40, 医学書院, 東京, 1998
- (68) 貫和敏博, 八重柏政宏: 肺線維症 (間質性肺炎). HGF の分子医学, pp.193-199, メディカルビュー社, 東京, 1998
- (69) 八重柏政宏: 間質性肺炎の遺伝子治療にむけて. 臨床医 24:67-71, 1998
- (70) 貫和敏博, 阿部達也: 間質性肺炎の遺伝的背景と家系調査システム. *Molecular medicine* 36:4-8, 1999
- (71) 貫和敏博: 肺線維症の現状. *The Lung perspectives* 7:15-18, 1999
- (72) 佐藤 研, 八重柏政宏, 鳴海 晃, 貫和敏博, 中村敏一, 宗像 浩: 作用機序の異なる TGF- β アンタゴニスト併用による肺線維症治療の試み. 1998年度厚生省特定疾患研究事業 (重点研究) 臓器線維症における線維化抑制物質デコリンの誘発を活用した治療法開発に関する研究班報告書: 33-36, 1999
- (73) 新藤 哲, 佐藤 研, 酒井俊彦, 八重柏政宏, 阿部達也, 貫和敏博: 炎症肺組織好酸球における Hepatocyte Growth Factor (HGF) の発現. 日本呼吸器学会雑誌 37:25-30, 1999
- (74) 海老名雅仁: 肺線維症. 現代医療 31:80-86, 1999
- (75) 海老名雅仁: 肺線維症における血管増殖因子および血管新生. 呼吸 (印刷中):1999
- (76) 八重柏政宏: 特発性間質性肺炎の病態と家族背景因子. 現代医療 31:123-128, 1999
- (77) 八重柏政宏: 肺線維症の遺伝子治療の試み. *The Lung perspectives* 7:59-64, 1999
- (78) Suzuki T, Saijo Y, Ebina M, *et al.*: Bilateral pneumothoraces with multiple bullae in a patient with asymptomatic bronchiolitis obliterans 10 years after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 23(8):829-31, 1999.
- (79) 海老名雅仁: 血管内皮細胞と肺の炎症・線維化. 現代医療 31(2):39-42, 1998.
- (80) 海老名雅仁: 増殖因子とサイトカイン. 医学のあゆみ: States of Arts Ver.3;46-48, 1999.
- (81) 海老名雅仁, 貫和敏博: 特発性間質性肺炎. 医学のあゆみ: States of Arts Ver.3;351-353, 1999.
- (82) 小林 淳, 北村 論: 特発性間質性肺炎における血清マーカー KL-6 の有用性の検討: 医学と薬学 41(2):297-304, 1999
- (83) 阿部庄作, 高橋弘毅, 藤島卓哉, 他. 特発性間質性肺炎の病態による肺サーファクタント蛋白質-A の動態. 安藤正幸監修, 間質性肺炎の病態と治療, 大阪, 診療新社, 1996, 77-86.
- (84) 阿部庄作, 高橋弘毅, 特集: びまん性肺疾患-病態解明と治療の進歩: 特発性間質性肺炎の診断と治療: トピックス: 特発性間質性肺炎における肺サーファクタントタンパク質の動態と活動性の指標. 内科, 1996, 77:664-666.
- (85) Honda Y, Takahashi H, Abe S, *et al.* Decreased contents of surfactant proteins A and D in BAL fluids of healthy smokers. *Chest*, 1996, 109:1006-1009.
- (86) Hattori A, Takahashi H, 阿部庄作, *et al.* Surfactant protein A accumulating in the alveoli of patients with pulmonary alveolar proteinosis: oligometric structure and interaction with lipids. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 1996, 14:608-619.
- (87) Takahashi H, Abe S, *et al.* Lipid analysis and surfactant-associated protein expression in lung adenocarcinoma cells from pleural effusion. *Respiration*, 1996, 63:390-396.
- (88) 永江尚人, 高橋弘毅, 阿部庄作, 他. 肺サーファクタント蛋白質 D(SP-D) の血清濃度測定キットの開発. 医学と薬学, 1996, 36:803-808.
- (89) 本田泰人, 高橋弘毅, 阿部庄作, 他. 肺疾患の診断における肺サーファクタント蛋白質 D(SP-D) 血清測定キットの有用性. 医学と薬学, 1996, 36, 809-815.
- (90) 本田泰人, 高橋弘毅, 阿部庄作, 他. 特発性間質性肺炎における気管支肺胞洗浄液中サーファクタント蛋白質 A(SP-A) 値の検討. 日胸疾会誌, 1996, 34:1326-1330.
- (91) Hattori A, Kuroki Y, Takahashi H, *et al.* Immunoglobulin G is associated with surfactant protein A aggregate isolated from patients with pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 1997, 155:1785-1788.
- (92) Nagae H, Takahashi H, Abe S, *et al.* Enzyme-linked immunosorbent assay using F(ab')₂ fragment for the detection of human pulmonary surfactant D in sera. *Clin Chim Acta*, 1997, 266:157-171.
- (93) 藤嶋卓哉, 高橋弘毅, 阿部庄作, 他. 特発性間質性肺炎におけるサーファクタント蛋白質 A(SP-A) の変動と局在およびその臨床的意義. 札幌医誌,

- 66:327-340, 1997.
- (94) 原田尚雄, 阿部庄作. CT を用いた慢性間質性肺炎患者の肺葉容積の測定. 日胸疾会誌, 35:495, 1997.
- (95) 吉田和浩, 阿部庄作. びまん性肺胞障害の線維化過程の解析: コンピューター断層像と病理像との相関. 札幌医誌, 66:189, 1997.
- (96) Shijyubo N, Abe S, *et al.* Serum and BAL clara cell 10kDa protein (CC10) levels and CC10-positive bronchiolar cells are decreased in smokers. *Eur Respir J*, 10:1108,1997.
- (97) 本田泰人, 阿部庄作. サーファクタントト間質性肺疾患. 呼と循, 45:549, 1997.
- (98) 四十坊典晴, 阿部庄作. 新しい肺のバイオマーカー: 肺サーファクタント蛋白質. *THE LUNG prospective*, 5:23, 1997.
- (99) Kuroki Y, Takahashi H, *et al.* Surfactant protein A and D: disease markers. *Biochim Biophys Acta*, 1998, 1408:334-345.
- (100) 高橋弘毅, 阿部庄作. トピックス: 間質性肺炎および急性肺傷害の血清診断のためのバイオマーカー, 最新医学, 1998, 53:2728-2732.
- (101) 高橋弘毅, 阿部庄作. 肺サーファクタントと線維化. *THE LUNG prospective* (in press).
- (102) Oshima M., Maeda A., Ishioka S., Hiyama K., Yamakido M.: Expression of C-C Chemokines in Bronchoalveolar Lavage Cells from Patients with Granulomatous Lung Diseases: *Lung* (in press)
- (103) Ishioka S., Nishisaka T., Maeda A., Hiyama K., Yamakido M.: A case of Group II nonspecific interstitial pneumonia developed during corticosteroid therapy after acute respiratory distress syndrome: *Respirology* (in press)
- (104) Ishioka S., Hiyama K., Hozawa S., Maeda A., Maeda H., Yamakido M.: A case of sarcoidosis with increased response of peripheral blood mononuclear cells to purified protein derivative antigen after depletion of CD8+ T cells *in vitro*: *Sarcoidosis Vasculitis and Diffuse Lung Diseases* 15(2):194-195, 1998
- (105) 石岡伸一, 前田晃宏, 峠岡康幸, 山木戸道郎: 間質性肺炎の治療ーブレオマイシン誘発肺線維症モデルの経験からー: 日本胸部臨床 57(5):370-376, 1998
- (106) 前田晃宏, 石岡伸一, 山木戸道郎: 間質性肺炎の治療 慢性期の維持管理: 臨床医 24(12):2401-2404, 1998
- (107) 前田晃宏, 小西太, 山木戸道郎: 肉芽腫性肺疾患のスペクトラム: 現代医療 31(2):479-482, 1999
- (108) 峠岡康幸, 石岡伸一, 山木戸道郎: 肺線維症: 分子呼吸器病 3(2):84-88, 1999
- (109) Fukuda, Y., Ishizaki, M., Kitaichi, M., Kudoh, S., Yamanaka, N.: Lab Invest. Localization of matrix metalloproteinases-1, -2 and -9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 in interstitial lung diseases. 78:687-698, 1998. 6.
- (110) Yaguchi, T., Fukuda, Y., Ishizaki, M., Yamanaka, N.: Pathol Intern. Immunohistochemical and gelatin zymography studies for matrix metalloproteinases in bleomycin-induced pulmonary fibrosis. 48:954-963, 1998. 12.
- (111) Ueda M, Nakamura T, Hirata T, Fukuse T, Suzuki Y, Hitomi S, Wada H: Dibutyl cyclc adenosine monophosphate attenuates damage in the ultrastructure of endothelial cells in 15-hour cold preserved rat lungs. *Transplantation Proceedings*, 30:53-55, 1998.
- (112) Nakamura T, Hirata T, Fukuse T, Ueda M, Hitomi S, Wada H: Dibutyl cyclc adenosine monophosphate attenuates lung injury caused by cold preservation and ischemia-reperfusion. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 114(4):635-42, 1997.
- (113) 中村隆之, 和田洋巳, 人見滋樹: 新しい肺保存液の開発. 低温医学 23(2):113-121, 1997.
- (114) Maeda H, Okamoto T and Akaike T: Human matrix metalloprotease activation by insults of bacterial infection involving proteases and free radicals: *Biol Chem* 379:193-200, 1998
- (115) Sato K, Suga M, Akaike T, Fujii S, Muranaka H, Doi T, Maeda H and Ando M: Therapeutic effect of erythromycin on influenza virus-induced lung injury in mice: *Am J Respir Crit Care Med* 157:853-857, 1998
- (116) Maeda H and Akaike T: Nitric oxide and oxygen radicals in infection, inflammation, and cancer: *Biochemistry (Moscow)* 63:854-865, 1998
- (117) Yoshida M, Akaike T, Inadome A, Takahashi W, Seshita H, Yono M, Goto S, Maeda H and Ueda S: The possible effect of nitric oxide on relaxation and noradrenaline release in the isolated rabbit urethra: *Eur J Pharmacol* 357:213-219, 1998
- (118) Nakatsubo N, Kojima H, Sakurai K, Kikuchi K, Nagoshi H, Hirata Y, Akaike T, Maeda H, Urano Y, Higuchi T and Nagano T: Improved nitric oxide detection using 2,3-diaminonaphthalene and its application to the evaluation of novel nitric oxide synthase inhibitors: *Biol Pharm Bull*

- 21:1247-1250, 1998
- (119) Doi K, Akaike T, Fujii S, Tanaka S, Ikebe N, Beppu T, Shibahara S, Ogawa M and Maeda H: Induction of heme oxygenase-1 by nitric oxide and ischemia in experimental solid tumors and implications for tumor growth: *Br J Cancer* (in press):1999
- (120) Fujii S, Akaike T and Maeda H: Role of nitric oxide in pathogenesis of herpes simplex virus encephalitis in rats: *Virology* (in press):1999
- (121) Akaike T and Maeda H: Nitric oxide in influenza pathogenesis: *Nitric Oxide and Infection*, Fang FC, Plenum Publishing Co, New York (in press):1999
- (122) 赤池孝章: ウイルス感染とレドックス: 呼吸と循環 47:127-134 1999
- (123) 赤池孝章: 肺の炎症・線維化における酸化・抗酸化因子: 現代医療 31:407-417, 1999
- (124) 赤池孝章: 肺における活性酸素とスカベンジャー: *Annual Review 呼吸器* 1998, 工藤翔二, 土屋了介, 金沢 実, 大田 健 編, (株) 中外医学社 (東京) pp.34-46:1998
- (125) Inoue K, Akaike T, Y. Miyamoto, M. Otagiri, S. Suzuki, T. Yoshimura and H. Maeda: Nitrosothiol formation catalyzed by ceruloplasmin: *J Biol Chem* (投稿中)
- (126) Akaike T, Fujii S, Kato A, Akaki J, Miyamoto Y, Sawa T, Asakawa M, Okamoto S, Suga M, Nagai Y and Maeda H: Viral mutation accelerated by nitric oxide-induced oxidative stress: *Nature* (投稿中)
- (127) 林 清二: 間質性肺炎発症とサイトカイン-日本内科学会雑誌. 87, 163-168, 1998.
- (128) 林 清二: 間質性肺炎発症におけるサイトカインの役割. 炎症と免疫. 6, 534-541, 1998.
- (129) 貫和敏博: 間質性肺炎, 肺線維症, 呼吸器疾患の分子生物学 (編集: 川上義和, 谷口直之, 木田厚瑞), 医学書院, pp39-39, (1998)
- (130) 菅 守隆, 岡本竜哉, 弥永和宏: 肺のリモデリング-肺障害とリモデリングの分子生物学的機構-. 呼吸. 17:254-266. (1998)
- (131) Suga M, Okamoto T, and Ando M: Nitric oxide and interstitial lung disease. *Current opinion in pulmonary medicine*. 4:251-255 (1998)
- (132) Okamoto T, Akaike T, Nagano T, Miyajima S, Suga M, Ando M, Ichimori K, and Maeda H: Activation of human neutrophil procollagenase by nitrogen dioxide and peroxynitrite: a novel mechanism for procollagenase activation involving nitric oxide. *Arch. Biochem. Biophys.* 342:261-274 (1997)
- (133) Okamoto T, Akaike T, Suga M, Maeda H and Ando M: Redox-Based Remodeling of Extracellular Matrix by Matrix metalloproteinases Involving Peroxynitrite and Glutathione. In *The Biology of Nitric Oxide* Part 6 (ed. S. Moncada, N. Toda, H. Maeda, E. A. Higgs, Portland Press, London) pp.283 (1998)
- (134) Yoshida M, Sakuma J, Hayashi S, *et al.* A histologically distinctive interstitial pneumonia induced by overexpression of the interleukin 6, transforming growth factor β -1, or platelet-derived growth factor B gene. *Proc Natl Acad Sci USA*, 92:9570-9574 (1995)
- (135) Maeda M, Hiyama K, Yamakido H, Ishioka S, Yamakido M: Increased expression of platelet-derived growth factor-A and insulin-like growth factor-I in bronchoalveolar lavage cells during the development of bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice. *Chest*, 109:780-786, (1996)
- (136) Yoshida M, Hayashi S, Abe K, Arai T, Kaneda Y, Kishimoto T. In vivo transfer of an extracellular domain of platelet-derived growth factor receptor β chain gene by HVJ-liposome method ameliorates bleomycin-induced pulmonary fibrosis. (submitted)
- (137) Shimizugawa M, Ebina M, Ohnuma K, Kanazawa H, Nakayama S, Yaekashiwa M, Takahashi T, Fujimura S, Nukiwa T. Angiogenetic factors as possible pathogenesis of interstitial pneumonia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*; 155:A75. (1998)
- (138) Takaoka Y, Maeda A, Hiyama K, Ishioka S, Yamakido M.: Effects of neutrophil elastase inhibitor on bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 156:260-265, (1997)
- (139) 石井芳樹, 北村 論: 間質性肺炎に対するN-アセチルシステイン (NAC) 吸入療法. 分子呼吸器病, 2:451-453 (1998)
- (140) Yaekashiwa M, Nakayama S, Ohnuma K, Sakai T, Abe T, Satoh K, Matsumoto K, Nakamura T, Takahashi T, Nukiwa T. Simultaneous or delayed administration of hepatocyte growth factor equally represses the fibrotic changes in murine

- lung injury induced by bleomycin. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 156:1937-1944. (1997)
- (141) Kudoh S, Azuma A, Yamamoto M, Izumi T, Ando M: Improvement of survival inpatients with diffuse panbronchiolitis, *Am J Respir Critic Care Med*, 157:1829-32 (1998)
- (142) Kudoh S: Erythromycin treatment in diffuse panbronchiolitis, *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 4:116-21 (1998)
- (143) Yamanishi Y., Maeda H., Hiyama K., Ishioka S., Yamakido M.: Rheumatoid arthritis associated with diffuse panbronchiolitis. *Internal Med.*, 37:338-341 (1998)
- (144) Nagae H, Takahashi H, Kuroki Y, Honda Y, Nagata A, Ogasawara Y, Abe S, Akino T. Enzyme-linked immunosorbent assay using F (ab')₂ fragment for the detection of human pulmonary surfactant D in sera. *Clin Chim Acta*, 266:157-171 (1997)
- (145) Symposium "Diffuse Panbronchiolitis in Asia (President: Ando M, Chairpersons: Kudoh S, Zhu YJ)", 日本呼吸器学会雑誌, 36(増), 103-108, (1998)
- (146) Keicho, N., Tokunaga K, Nakata K, Taguchi Y, Azuma A, Bannai M, Emi M, Ohishi N, Yazaki Y, and S. Kudoh. Contribution of HLA genes to genetic predisposition in diffuse panbronchiolitis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 158:846-850 (1998)
- (147) Furukawa, H., S. Murata, T. Yabe, N. Shinbara, N. Keicho, K. Kashiwase, K. Watanabe, Y. Ishikawa, T. Akaza, K. Tadokoro, S. Tohma, T. Inoue, K. Yamamoto, K. Tanaka, T. Juji. A splice acceptor site mutation of the TAP1 gene causes human HLA class I deficiency. *Arthritis. Rheum.* 41:S82 (1998)
- (148) Keicho N., Tokunaga K, Nakata K, Taguchi Y, Azuma A, Tanabe K, Matsushita M, Emi M, Ohishi N, and S. Kudoh. Contribution of TAP genes to genetic predisposition in diffuse panbronchiolitis. *Tissue Antigens* 53:366-373 (1999)
- (149) Takizawa H, Desaki M, Ohtoshi T, Kawasak S, Kohyama T, Sato M, Tanaka M, Kasama T, Kobayashi K, Nakajima J, Ito K: Erythromycin Modulates IL-8 Expression in Human Bronchial Epithelial Cells: Studies with Normal and Inflamated Airway Epithelium. *Am J Respir Crit Care Med* 156:266-271 (1997)
- (150) Muranaka H, Suga M, Sato K, Nakagawa K, Akaike T, Okamoto T, Maeda H, and Ando M. Superoxide scavenging activity of erythromycin-iron complex. *Biochem Biophys Research Commun* 232:183-187 (1997)
- (151) Sato K, Suga M, Akaike T, Fujii S, Muranaka Y, Doi T, Maeda H and Ando M: Therapeutic effect of erythromycin on influenza virus-induced lung injury in mice. *Am J Respir Crit Care Med* 157:853-857 (1998)
- (152) Azuma A. Furuta T. Enomoto T. Hashimoto Y. Uematsu K. Nukariya N. Murata A. Kudoh S. Preventive effect of erythromycin on experimental bleomycin-induced acute lung injury in rats. *Thorax.* 53(3):186-9, (1998)
- (153) Miyajima M, Suga M, Nakagawa K, Ito K, and Ando M: Effects of Erythromycin on Experimental Extrinsic Allergic Alveolitis *Clin Exp Allergy* (1998)(in press)
- (154) Kawasaki S, Takizawa H, Ohtoshi T, Takeuchi T, Kohyama T, Nakamura H, Kasama T, Kobayashi K, Nakahara K, Morita Y, Yamamoto K: Roxithromycin Inhibits Cytokine Production and Neutrophil Attachment with Human Bronchial Epithelial Cells *in vitro*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 42:1499-1502 (1998)
- (155) Takizawa H, Desaki M, Ohtoshi T, Kawasaki S, Kohyama T, Sato M, Nakajima J, Yanagisawa J, Ito K. Erythromycin and clarithromycin attenuate cytokine-induced endothelin-1 expression in human bronchial epithelial cells. *Eur. Respir. J.* 12:57-63 (1998)
- (156) Takizawa H. Airway epithelial cells as regulators of airway inflammation. *International Journal of Molecular Medicine* 1:367-378 (1998)
- (157) Desaki M, Takizawa H, Ohtoshi T, *et al*: Erythromycin suppresses transcription factor AP-1 activation in human bronchial epithelial cells: Possible mechanisms of its anti-inflammatory action (in preparation)
- (158) Ishioka S, Saito T, Hiyama K, Haruta Y, Akihiro M, Hozawa S, Inamizu T, Yamakido M: Increased expression of tumor necrosis factor- α , interleukin-6, platelet-derived growth factor-B and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor mRNA in cells of bronchoalveolar lavage

- fluid from patients with sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.*, 13:139-145 (1996)
- (159) Wiwien HW, Hiyama K, Maeda H, Ishioka S, Yamakido M: Differential display of messenger RNA expressed in bronchoalveolar lavage cells in pulmonary sarcoidosis patients. *Hiroshima J. Med. Sci.*, 45:1-10 (1996)
- (160) Iyonaga K, Suga K, Ichiyasu H, Yamamoto H, Hiraga Y, Ando M. Measurement of serum monocyte chemoattractant protein-1 and its clinical application for estimating the activity of granuloma formation in sarcoidosis. *Sarcoidosis* 15:165-172, (1998)
- (161) Ishioka S., Hiyama K., Hozawa S., Maeda A., Maeda H., Yamakido M.: A case of sarcoidosis with increased response of peripheral blood mononuclear cells to purified protein derivative antigen after depletion of CD8+ Tcells *in vitro*. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.*, 15:194-195 (1998)
- (162) Ichiji I, Usui Y, Takemura T, Eishi Y: Quantitative PCR of mycobacterial and propionibacterial DNA in lymph nodes of Japanese patients with sarcoidosis, *Lancet*, 354:120-123 (1999)
- (163) Ichiyasu H, Suga M, Matsukawa A, Mizobe T, Iyonaga K, Takahashi T, Yoshinaga M, Ando M, Multifunctional Roles of Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1) for monocyte and T cell recruitment of *Propionibacterium acnes* induced pulmonary granuloma formation in sensitized rabbits. *J Leukocyte biology* 1999 (in press).

厚生省特定疾患
呼吸器系疾患調査研究班
びまん性肺疾患分科会
平成10年度研究報告書

平成11年3月29日 印刷
平成11年3月31日 発行

発行所 厚生省特定疾患 呼吸器系疾患調査研究班
びまん性肺疾患分科会
〒113-8602 東京都文京区千駄木 1-1-5
日本医科大学第四内科
TEL 03-3822-2131
EX 6482

編集人 吾 妻 安良太
発行人 工 藤 翔 二
レイアウト 安 本 昌 弘
校正
印刷所 (株) 太 陽 社

〒862-0972 熊本市新大江 2-5-18
TEL 096-366-1251
