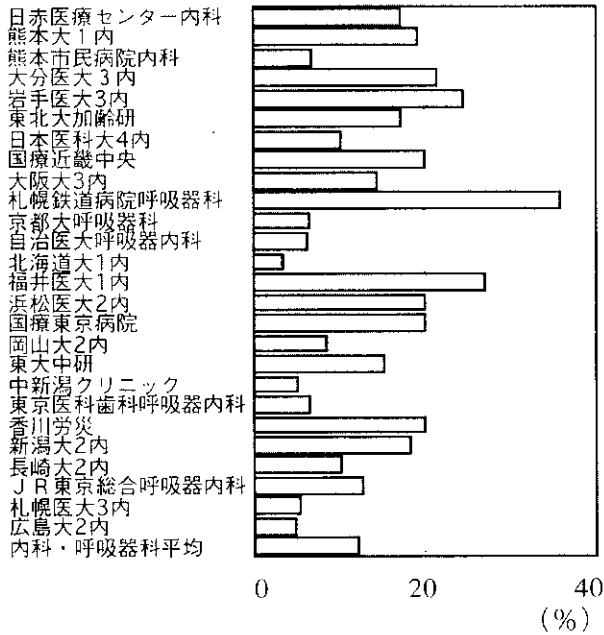
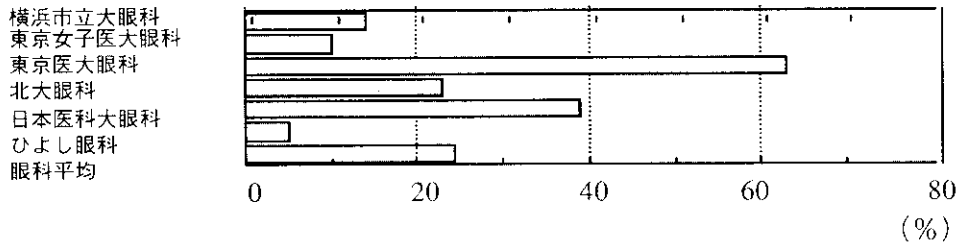


A. 内科・呼吸器科



B. 眼科



C. 循環器科

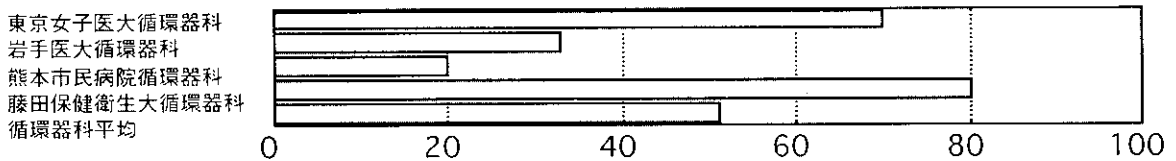


図1 各専門施設におけるステロイド治療を必要としたサ症患者の割合

47%)4. NSAID でコントロール出来ない急性サ症(1/30:3%)となっている。各項目の小項目別の%は次回報告する。2)重症の定義は「臓器病変に起因する機能障害により、日常生活活動に支障を来した症例、あるいは、生命予後が危ぶまれた例(注:眼,肺,心,腎病変の活動性が持続する多臓器病変は全ての臓器病変を勘案した評価が必要)」と考えられている(16/30:53%)。各臓器の機能障害と認めた項目と頻度は次の報告にてのべる。重症度の定義を治療の参考にすると答えた人は25/30:83%であった。3)難治性の定義は1.臓器病変の進行により機能障害に至り、治療不能の病変が残存した症例(肉芽腫の長期残存,繊維化,呼吸困難,肺機能不全等),2.治療不能の病変の残存にともなう合併症が予後不良要因と

して存在する症例(感染症,肺高血圧症),3.心サ症,で大凡包括された。難治性の判定要因の詳細は次回報告。ステロイド治療を考える場合難治性を考慮すると答えた人は23/30:77%であった。4)治療中止の判定は1.治療前に認められた自覚症状,画像所見,検査所見,臓器障害の改善が認められ,安定化し減量に際し一定期間の経過観察で再燃が認められないとき,2.重大な副作用が出現したとき,心サ症の場合は治療を中止しない場合が多い,と答えた人が30/30:100%であった。治療中止の目安小項目は次回に報告する。5)最近4年間のサ症症例数とステロイド治療症例数は(図1)に示す。集計したサ症呼吸器・内科総数1328例中ステロイド治療を受けた患者163例の割合は12%であった。眼サ症単独では29%でや

項目	方法	頻度	
初回量	20-40mg	15 (50%)	93%
	40-60mg	13 (43%)	
	>60mg	5	
初回投与量の期間	2W-4W	14 (47%)	87%
	4W-21W	11 (40%)	
	>21W	3	
	不明 1年	2 1	
維持量に移る時期	1-6M	14 (47%)	74%
	>6M	8 (27%)	
	検査を見て 審明改善 一定しない 不明	1 1 1 3	
維持量	5-10mg 毎日	17 (57%)	99%
	隔日	15 (52%)	
	10-15mg 毎日	1	
	隔日 15-20mg 毎日 2.5mg 連日 一定しない	1 1 1 2	
維持量の継続期間	6カ月以内	8 (28%)	87%
	6カ月-24カ月	18 (60%)	
	中止しない 改善するまで 一定しない	3 1 1	
全治療期間	1年未満	6	
	1年以上	20 (67%)	
	長期	1	
	中止しない	3	
	不明	2	

表1 ステロイド治療の方法 (30施設における結果)

や多く、心サ症では55%であったが集めた症例が少ないので今後症例を集める必要がある。6)ステロイド治療の方法の検討では(表1)に示す。その施設としての治療結果の評価(推定)は、50%以下の評価を示す施設が34%、50%以上の評価をした施設が55%であった。また再発・増悪は平均で21%の患者で認められるとしている。但し実数からの評価(アンケートB)は後に示すが概ね同じ結果を示していた。7)難治化要因は明確ではないが年齢40才以上の女性、高齢者、初診時に眼、皮膚、肺野病変を持つ者、多臓器病変を持つ者と報告した者が多かった。8)治療抵抗性の要因難治化要因とほぼ同じであったが明確なものは見つからない。以上がアンケートAのまとめである。

アンケートB: 次ぎにアンケートBの結果の一部を示す。登録された症例数は166症例で参加施設は40施設であった。男女比は1:1.7で、平均年齢は45.2(19-74)才である。1. 臓器別ステロイド投与症例数は(図2)に示すように、眼、肺、心、神経・筋の順で多く認められた。2. 各臓器障害別ステロイド剤の治療効果は(表2)に示すように消失・軽快は眼で80%、肺で86%、心で56%、その他で78%を示し、不変・増悪は眼で20%、肺で14%、心で44%、その他で22%であった。その他の解析は次の

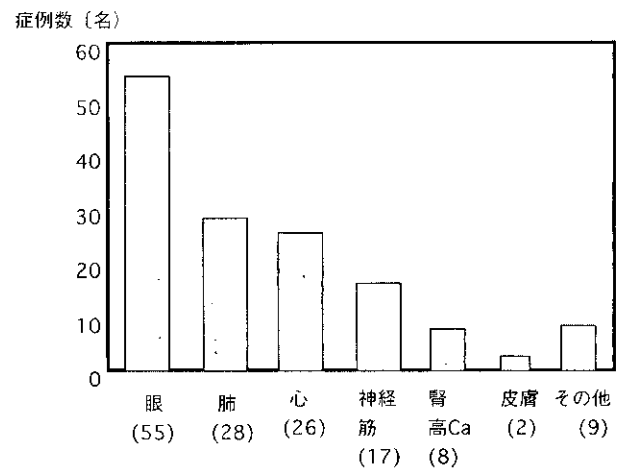


図2 ステロイド投与例における目的臓器別症例数

	消失	軽快	不変	増悪
眼病変	16%	64%	16%	4%
肺病変	21	65	7	7
心病変*	0	56	40	4
その他	11	67	14	8

* p<0.05 (心病変 vs 眼病変)

表2 臓器別ステロイド投与効果

機会に報告する。

考案・結論

今回は1982年の厚生省特定疾患調査研究班による「サルコイドーシスの治療に関する見解」が作られて以来改訂が行われていない事に注目し、新サ症ステロイド治療指針(ガイドライン)を策定する事になった。昨年はATS/WASOGによるStatement on Sarcoidosis 2がHunninghake, G.W.やCostabel, U.の司会のもとに作成され発表されたが、我が国においても日本のサ症患者に適応したEBM (evidence-based medicine) に根ざした実践的なサ症治療ガイドラインの作成が望まれていた。今回はサルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会の指導的立場にある諸先生方の長い経験に基づいたご意見をアンケートAで集め、基本的な疾患としてのサ症の概念を明らかにすると共に、アンケートBで実際の治療データを基に現在の治療の現状を把握し今後の治療方針を実践的に策定したいと考えている。アンケート調査は現在進行中であり、中長期的な予後、ステロイド以外の治療剤の検討、難治性サ症の今後の問題点、全身性疾患としてのサ症の重症度判定の問題点等々継続的な検討課題も多くデータ解析とともに今後新しい課題にたいする調査研究を計画中である。

参考文献

- 1) 厚生省特定疾患肉芽腫性疾患調査研究班：サルコイドーシスの治療に関する見解. 昭和 56 年度厚生省特定疾患肉芽腫性疾患調査研究班研究業績, 1982, pp.160-162.
- 2) Hunninghake G. W., Costabel U. et al. 1999. Statement on Sarcoidosis: The Joint Statement of American Thoracic Society (ATS), The European Respiratory Society (ERS) and The World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) was adopted by The ATS Board of Directors and by The ERS Executive Committee, February 1999. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 160: 736-755.

アンケート協力施設

国立療養所東京病院内科, 熊本大学第1内科, 日本医科大学眼科, JR 東京総合病院呼吸器内科, 浜松医科大学第2内科, 札幌医科大学第3内科, 九州大学胸部疾患研究施設, 熊本市市民病院呼吸器科, 熊本市市民病院循環器科, 岡山大学第2内科, 岡山大学保健学科, 東京大学検査部, 中新潟クリニック, 新潟大学第2内科, 新潟鉄道検診センター, 東京医科歯科大学呼吸器内科, 福井医科大学第3内科, 長崎大学第2内科, 北海道大学第1内科, 香川労災病院, 西神戸医療センター呼吸器内科, 産業医科大学呼吸器科, 大分医科大学第3内科, 横浜市立大学眼科, 兵庫県立成人病センター皮膚科, 藤田保健衛生大学循環器内科, 京都大学呼吸器内科, 公立昭和病院内科, 至誠会第二病院循環器内科, 神戸市立中央市民病院呼吸器内科, 福岡大学第呼吸器内科, 筑波大学呼吸器科, 都立府中病院内科, 国立姫路病院内科, 自治医科大学呼吸器内科, 三原赤十字病院呼吸器科, ひよし眼科医院, 天理よろず病院呼吸器内科, 札幌鉄道病院呼吸器内科, 日本医科大学第4内科, 国立療養所近畿中央病院内科, 大阪簡易保険総合検診センター, 伊勢丹健康保険組合健康管理センター, シャープ八尾健康管理室, 岩手医大第3内科, 信州大第1内科, 国立療養所長野病院, 日赤医療センター内科, 東京女子医大循環器内科 (順不同)

QOLの客観的評価法に関する研究

杉山幸比古^{1*} 大野 彰二¹ 押川 克久¹ 倉島 篤行^{2**}
Joseph Green³

これまでにサルコイドーシス(サ症)に関するQOL評価の報告は少なく、Sickness Impact Profile (SIP) やWHOQOL-100などの一般的健康関連質問表を用いて評価しているものがある。それによると、QOLはdepressionに関連し、肺機能には関連しないとされている。サ症のQOLを評価する方法として、新たに疾患特異的質問表を作成することが理想的であるが、その為にはサ症患者とのフォーカスインタビューを行い、質問項目を開発し、さらにその質問表について信頼性・妥当性・反応性といった一連の質問表の検定が必須となる。そこでまず一般的QOL質問表であるMedical Outcomes StudyのShort Form (SF-36)を用いて、アンケート方式でQOLの評価を行い、全国標準値との比較および臨床所見との相関、重症度との相関について検討しSF-36がサ症の疾患反応性において不十分であるならば、前述したサ症独自の特異的QOL質問表の開発を予定する。

A study of methods assessing quality of life in patients with sarcoidosis

Yukihiko Sugiyama¹, Shoji Ohno¹, Katsuhisa Oshikawa¹, Atsuyuki Kurashima²
Joseph Green³

1. Department of Pulmonary Medicine Jichi Medical School
2. Department of Respiratory Medicine National Tokyo Hospital
3. Graduate School of Medicine University of Tokyo

There are few reports about quality of life (QOL) in patients with sarcoidosis. These reports indicated QOL of sarcoidosis were associated with depressive symptoms. Moreover, no association between pulmonary function tests and QOL was found. We attempted to evaluate how QOL of sarcoidosis was assessed objectively.

We decided a general health perception assessment (Short Form (SF)-36) might be a sensitive tool for QOL of sarcoidosis. SF-36 was a world-wide questionnaire and had been used in several clinical departments. Recently, QOL in patients with interstitial lung disease including sarcoidosis was reported. In this study QOL was assessed by SF-36 and SF-36 consistently showed significant correlation with FVC, FEV1, and diffusing capacity.

If SF-36 is not sensitive, we will have to develop a new specific questionnaire for sarcoidosis from the interview with patients.

	項目	所要時間 (分)	
Sickness Impact Profile(SIP)	136	30	+
Quality of Well-Being Scale(QWB)	50	12	*
Nottingham Health Profile(NHIP)	45	10	□
SF-36(Medical Outcomes Study,MOS)	36	6	□
McMaster Health Index Questionnaire(MHIQ)	59	20	□
Psychological General Well-being Index(PGWB)	22	12	+
General Health Rating Index(GHR)	50	12	+

□自己記入式 *面接者記入 +自己記入 or 面接者記入

表1 一般的(Generic) HR-QOL 調査票
文献6)より引用

当な数であり、所要時間が短くて記入可能なものは Medical Outcomes Study の SF-36 が最適と考えられる。

この SF-36 は、近年呼吸器領域以外の慢性疾患の QOL を評価する際に多用されており、また呼吸不全研究班の睡眠時無呼吸症候群患者においても使用されている。SF-36 はその開発当初の段階より多国間・他文化間での健康関連 QOL 比較を主要な目的のひとつとして生まれた QOL 尺度であり、すでに数カ国語において翻訳と妥当性の検証が完了・発表されている。日本語版マニュアルも出版予定されている。また、SF-36 は日本人の健常者 4500 人に対して既に全国調査がなされており、国民標準値ともいえるスコアがあり、健常人との比較も可能である利点を有している。SF-36 は 8 つの下位尺度より構成され(表 2) それぞれの下位尺度は決まったスコアリング・プログラムによって 100 点満点の連続変数スケールに換算される。ひとつひとつの下位尺度は少ない質問項目ながら高い信頼性と妥当性を満たしており、連続変数のため経時的な変化に対する感受性も高い。8 つの下位尺度のうち身体機能・役割機能身体・体の痛み・全般的健康度の 4 つと役割機能精神・社会的機能・バイタリティー・精神状態の 4 つでそれぞれ身体的健康度と精神的健康度に大きくカテゴライズすることも可能で、それらの数値化プログラムも開発されている。

近年、間質性肺疾患患者に対して QOL を評価した報告がなされた⁷⁾。50 人(IPF ; 33, Sarcoidosis ; 10, Asbestosis ; 7) に肺機能・6 分間歩行・Borg スケールを測定し、QOL

- 身体機能 (physical functioning)
- 役割機能・身体 (role functioning/physical)
- 役割機能・精神 (role functioning/mental)
- 社会的機能 (social functioning)
- 体の痛み (bodily pain)
- バイタリティー (vitality)
- 精神状態 (mental health)
- 全般的健康度 (general health perception)

表2 SF-36 のサブ・スケール

として、SF-36、Quality of Well-being (QWB) の一般的質問票と CRQ、SGRQ といった COPD 用の疾患特異的質問票の 4 つの QOL 質問票を用いて、それらの相関関係を検討したものである。結果的には、4 つのなかでは、SF-36 の身体的健康度と SGRQ がよく相関した。間質性肺疾患として 10 名のサルコイドーシス患者が含まれたこの報告においても SF-36 の有用性が示されている。

結 論

サルコイドーシスは多臓器にわたり病変を呈する可能性があり、本邦では肺・眼・皮膚・心臓の順に病変の頻度が多い。それに伴い自覚症状としては、呼吸器症状として咳嗽、呼吸困難、喀痰、眼症状として霧視、視力障害、飛蚊などが多い傾向にある⁸⁾。サルコイドーシスの重症度策定方針としても、眼病変・心病変・肺病変の障害等級を指数として表わし、指数合計で重症度を決定する方向である。

今後、まず既成の SF-36 を用いて、サルコイドーシス患者に対して QOL の評価を行い、全国標準値との比較および臨床所見との相関、重症度との相関について検討する予定である。

SF-36 がサ症の疾患反応性において不十分であるならば、前述したサ症独自の特異的 QOL 質問票の開発を予定していくことが必要となろう。

参考文献

- 1) 菅 守隆, 平賀洋明, 山口哲生; サルコイドーシス重症度策定, 厚生省特定疾患呼吸器系調査班ーびまん性肺疾患分科会, 平成 10 年度研究報告書, 147-149, 1999.
- 2) Drent M, Wirnsberger RM, Breteler MHM, Kock LMM, de Vries J, Wouters EFM; Quality of life and depressive symptoms in patients suffering from sarcoidosis. Sarcoidosis Vasc Diffuse Dis, 15: 59-66, 1998.
- 3) Wirnsberger RM, de Vries J, Breteler MHM, van Heck GL, Wouters EFM, Drent M; Evaluation of quality of life in sarcoidosis patients. Respir Med, 92: 750-756, 1998.
- 4) de Vries J, Drent M, van Heck GL, Wouters EFM; Quality of life in sarcoidosis: a comparison between members of a patient organization and a random sample. Sarcoidosis Vasc Diffuse Dis, 15: 183-188, 1998.
- 5) Wirnsberger RM, de Vries J, Jansen TL, van Heck GL, Wouters EFM, Drent M; Impairment of quality of life: rheumatoid arthritis versus sarcoidosis. Neth J Med, 54: 86-95, 1999.
- 6) 可部順三郎; 喘息の Quality of Life (QOL) の判定,

- アレルギー科, 7: 527-533, 1999.
- 7) Chang JA, Curtis JR, Patrick DL, Raghu G: Assessment of Health-related quality of life in patients with interstitial lung disease. Chest 116: 1175-1182, 1999.
- 8) 佐藤篤彦, 千田金吾, 須田隆文, 工藤翔二, 横山徹爾, 田中平三; サ症重症化の要因の検討ー疫学実態調査, 厚生省特定疾患呼吸器系調査班ーびまん性肺疾患分科会, 平成10年度研究報告書, 143-146, 1999.

Propionibacterium acnes 由来の蛋白抗原 trigger factor に対する サルコイドーシス患者のアレルギー素因に関する研究

江部 由紀¹ 生島 莊一郎² 山口 哲夫³ 幸野 敬子⁴
吾妻安良太⁵ 佐藤 和人⁶ 石下 郁夫¹ 白井 裕¹
武村 民子⁷ 江石 義信^{1*}

P. acnes DNA expression library を患者血清にてスクリーニングして得られた recombinant protein (RP35) 抗原は、分子量 79 kDa の *P. acnes* trigger factor に由来しており、本年度はその全塩基配列を決定した。さらに、RP35 抗原を用いて、末梢血リンパ球の刺激試験を行ったところ、サ症 50 症例中、9 例 (18%) においてサ症患者に特異的な高い反応性が認められた。対照として用いた PPD (ツ反抗原) に対しては、結核患者 21 例中、8 例 (38%) において結核患者に特異的な高い反応性が認められた。PPD 抗原によるツ反が全例で強陽性である結核症においても、PPD 抗原に対する末梢血リンパ球の刺激試験にて、疾患特異的な高い反応性を示し得た症例は 38% のみであった事から、サ症における RP35 抗原による刺激試験・陽性率 18% は、決して低い陽性率であるとは限らず、今後、RP35 抗原による皮内反応試験を検討してみる必要がある。結論としては、活動性の低いサ症患者においても、約 2 割の患者にて、*P. acnes* trigger factor に特異的な細胞性免疫反応が検出されたことから、サ症患者においては、本菌の菌体蛋白抗原に対する IV 型アレルギー素因が、その発症に関与している可能性がある。

Immune response to *Propionibacterium acnes* trigger factor in sarcoidosis

Ebe Yuki¹, Ikushima Soichiro², Yamaguchi Tetsuo³, Kohno Keiko⁴
Azuma Arata⁵, Sato Kazuto⁶, Ishige Ikuo¹, Usui Yutaka¹
Takemura Tamiko⁷, Eishi Yoshinobu¹

1. Department of Pathology, Tokyo Medical and Dental University.
2. Japanese Red Cross Medical Center; Department of Internal Medicine.
3. JR Tokyo General Hospital.
4. Department of Ophthalmology, Tokyo Women's Medical College.
5. Nippon Medical School.
6. Department of Rheumatology, Tokyo Marine Clinic.
7. Japanese Red Cross Medical center

Pooled sera from patients with sarcoidosis were used to screen a λ gt11 genomic DNA expression library of *Propionibacterium acnes* for identification of antigens recognized by such patients. Of 180,000 plaques screened, two clones coded for an identical recombinant protein, RP35, recognized by sera. Rabbit antiserum to RP35 reacted with a 79-kDa protein in a *P. acnes* lysate. N-terminal amino acid sequencing of this protein and DNA sequencing of the upstream region of the insert DNA encoding RP35 showed it to be the C-terminal region of *P. acnes* trigger factor. RP35 caused sarcoidosis-specific proliferation by peripheral blood mononuclear cells from 9 (18%) of 50 patients; in a similar way, purified protein derivative from *Mycobacterium tuberculosis* evoked tuberculosis-specific responses in 8 (38%) of 21 patients with tuberculosis. Serum levels of IgG and IgA antibodies to RP35 were high in sarcoidosis and other lung diseases. In bronchoalveolar lavage fluid, levels of IgG or IgA antibodies were high in 7 (18%) and 15 (40%), respectively, of 38 patients with sarcoidosis, and in 2 (3%) and 1 (2%), respectively, of 63 patients with other lung diseases. The protein from *P. acnes*, which is normally present, may cause sarcoidosis in susceptible subjects by an allergic mechanism.

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、その病因は何らかの起因体に対する宿主側の過敏性免疫反応(Coomb's IV型アレルギー反応)によるものと推測されている^{1,2)}。日本国内では、サ症患者の病変部から分離培養された微生物が *Propionibacterium acnes* (*Pacnes*) であること、病変部組織内に *Pacnes* および *P.granulosum* 由来の菌体DNAが多量に検出されたことなどから、サ症の病因に関与し得る微生物として propionibacteria が注目を集めている^{3,4)}。しかし、*Pacnes* は健康人の皮膚や腸内細菌叢からも分離可能な常在性細菌であるため、本菌がサ症の原因菌であることを証明するには、従来の病原微生物学的な考えからすると大変難しい⁵⁾。サ症病態の形成(肉芽腫形成)には、多数の活性化されたマクロファージやヘルパーT細胞が関与することから、もし、*Pacnes* がサ症を引き起こす原因菌ならば本菌由来の抗原に対する患者特異的な細胞性免疫応答が存在するはずである^{6,7)}。細胞性免疫応答の上昇に伴い、体液性免疫応答の上昇も十分起こりうるという仮定のもとに、本研究では *Pacnes* ゲノムDNAライブラリーから、サ症患者血清と強い免疫反応性を有する菌体蛋白の遺伝子クローニングを行い、その菌体蛋白に対するサ症群および対照群における免疫反応性を比較検討した。

材料と方法

Pacnes ゲノムDNAライブラリースクリーニングおよびリコンビナント蛋白の調製

Pacnes からゲノムDNAを抽出し、λgt11ファージベクターを用いて *Pacnes* ゲノムDNAライブラリーを作製した。これを大腸菌に感染させ、各プラークにライブラリーの挿入遺伝子を発現させ、ニトロセルロースメンブレンに転写した。これを、肺胞洗浄液(BALF)中CD4/CD8比が12以上の高値を呈した3人のサ症患者の血清を用いて免疫染色し、陽性プラークを選別した。陽性プラークから抽出した挿入遺伝子断片をpGEXプラスミドベクターにサブクローニングしてGST融合リコンビナント蛋白(GST-RP35)を発現させ、

1. 東京医科歯科大学医学部病理
2. 日赤医療センター呼吸器内科
3. JR東京総合病院呼吸器内科
4. 東京女子医科大学眼科
5. 日本医科大学第四内科
6. 東京海上クリニクリウマチ診療科
7. 日赤医療センター病理
- * びまん性肺疾患研究班 特別研究員

GSTアフィニティーカラムを用いて精製した。western blottingにより、スクリーニングに用いた患者血清は、GST-RP35に対して反応し、GST単体には反応しないことを確認した(図1)。

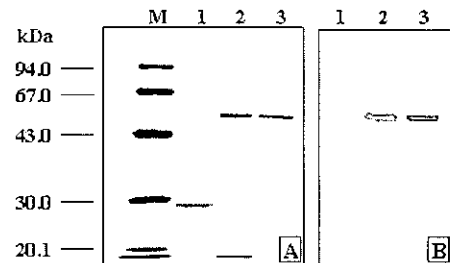


図1 (A) SDS-PAGE(10%ポリアクリルアミドゲル、クマシー染色)の結果。GST (lane1)、GST-RP35 (lane2, 3)ただし、lane2, 3は別クローンから得られた蛋白。M、分子量マーカー。(B) 同蛋白を転写し、患者血清を用いた western blottingの結果。SDS-PAGEおよびwestern blottingにおいてsingle bandが得られたlane3のクローンを後のアッセイで使用した。

RP35 上流遺伝子配列の検索

RP35 遺伝子断片が挿入されたpGEXプラスミドベクターを用いてRP35のDNA配列をシーケンシングした。得られた配列から作製した3'プライマーとλgt11配列から設計した5'プライマーを用いて *Pacnes* ゲノムDNAライブラリーをPCRにより増幅し、得られたDNA産物をシーケンシングすることにより、挿入遺伝子よりさらに上流の遺伝子配列を決定した。

RP35と同エピトープを持つ *Pacnes* 菌体蛋白の検索

GST-RP35を免疫して得られたウサギ抗血清中の抗GST抗体をGST結合ビーズにより吸収し、吸収後の抗血清の *Pacnes* 破砕液に対する反応をwestern blottingで検討した。反応した蛋白バンドを精製するために、*Pacnes* 破砕液をイオン交換クロマトグラフィーにて分画化し、反応蛋白を含む分画をSDS-ポリアクリルアミド電気泳動でさらに分別しメンブレンに転写後、CBBで染色して反応蛋白バンドを切り出した。精製した蛋白のN末端アミノ酸配列を解析した。

BALFおよび血清中の抗体価測定

GST-RP35およびGSTを抗原として、サ症患者(38人)、間質性肺炎(IP)患者(32人)、過敏性肺臓炎(HP)患者(13人)、好酸球性肺炎(PIE)患者(13人)、結核患者(5人)および健康人(4人)のBALFおよび上記検体に加えて慢性関節リウマチ(22人)、結核患者(21人)および健康人(18人)の血清中のIgG、IgA、IgM抗体価を蛍光イムノアッセイにより測定した。GST-RP35抗体価からGST抗体価を引いた値をRP35特異的抗体価として求めた。

末梢血単核球幼若化反応の検討

サ症患者 (50 人), 結核患者 (21 人), 慢性関節リウマチ患者 (32 人) および健常人 (32 人) の末梢血から単核球を分離し, GST, GST-RP35, および結核菌由来ツベルクリン反応用蛋白分画 (PPD) を抗原として加え, 培養した. 培養 5 日目に ³H-thymidine を添加し 24 時間後に細胞の放射活性を測定することにより細胞増殖を調べた. GST-RP35 および PPD 添加群の平均値を GST 添加群および抗原未添加群の平均値で除した値を stimulation index (SI) として求めた.

結 果

RP35 および同エピトープを持つ *Pacnes* 菌体蛋白の検索

western blotting の結果, 抗 RP35 抗血清は *Pacnes* 破砕液中の約 79 kDa 蛋白と反応した (図 2). 反応した蛋白の N 末端アミノ酸配列を解析し, 既知蛋白との相同性検索を行った結果, *Mycobacterium tuberculosis* 由来 trigger factor 蛋白の N 末端配列と最も高い相同性を示した (Identities=47%). また, RP35 の遺伝子配列よりさらに上流の遺伝子配列中に, 79 kDa 蛋白の N 末端アミノ酸配列をコードする配列が存在することを確認した. N 末端配列から stop codon までの全アミノ酸配列と既知蛋白との相同性検索を行った結果, 同様に *M.tuberculosis* 由来 trigger factor 蛋白と最も高い相同性を示した (Identities=40%) (図 3).

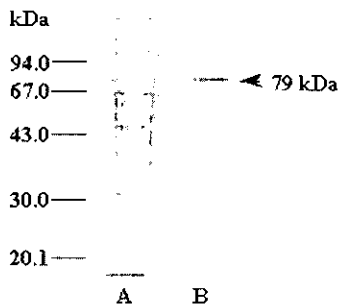


図 2 (A) SDS-PAGE (10%ポリアクリルアミドゲル, クマシー染色) の結果, *Pacnes* 破砕菌 (60 μg) を泳動. (B) 同蛋白を転写し, RP35 に対するウサギ抗血清を用いた western blotting の結果, 抗血清に反応する 79 kDa の band が検出された.

血清中および BALF 中の抗体価測定

RP35 に対する血清中の IgM 抗体価はすべての検体において, ほとんど検出されなかった. サ症群および他の疾患対照群と健常人群間の RP35 に対する血清中 IgG, IgA 抗体価の有意差を Mann-Whitney の U 検定により検定した結果, IgG に関してはサ症のみで, IgA に関してはサ症, IP および PIE 群において健常人群に対する有意差が見られた (図 4). BALF 中抗体価においても IgM 抗体価はすべての検体においてほとんど検

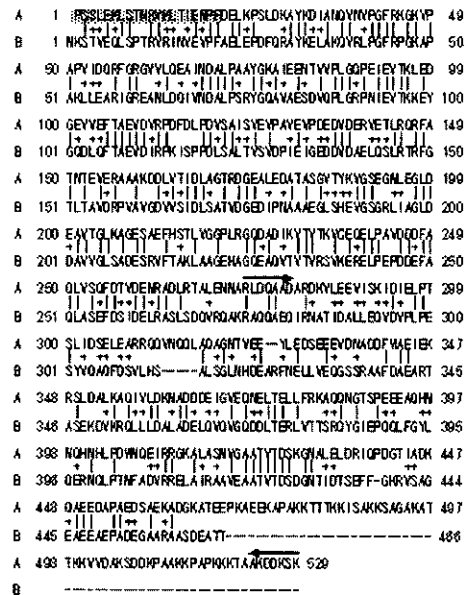


図 3 RP35 の上流を含む遺伝子配列から変換されたアミノ酸配列 (A) と *M.tuberculosis* 由来 trigger factor 蛋白 (B) との相同性解析の結果. 図中の bar は同一アミノ酸, + は保存的变化を表す. →は RP35 の 5' および 3' 末端を示す. N 末端側の網掛け部は, western blotting により RP35 ウサギ抗血清と反応した *Pacnes* 由来 79kDa 蛋白の N 末端アミノ酸配列と等しかった.

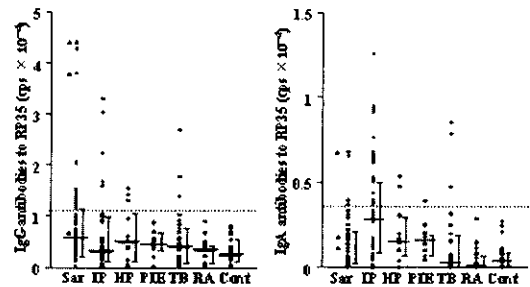


図 4 RP35 に対する血清中の IgG および IgA 抗体価. 図中点線は健常人群の抗体価の平均値 +3SD を表す. 水平の実線は, 下から 25 パーセントイル, 中央値, 75 パーセントイルを示す. 健常人群の値と比較して IgG に関してはサ症群で有意に高く (p=0.007), IgA に関してはサ症, IP, PIE 群において有意に高かった (サ症 (P=0.049), IP (P<0.001), PIE (P=0.010)). 図中 * 印の検体は, 今回 *Pacnes* ゲノム DNA ライブラリースクリーニングに用いられた検体である.

出されなかった. サ症群と全対照群間の IgG, IgA 抗体価の有意差を同様に検定した結果, IgG ではサ症群において IP, HP, PIE 群に対する有意差が見られた. IgA に関しては, サ症群において IP, HP, PIE および健常人群間に対する有意差が見られた (図 5).

末梢血単核球幼若化反応の検討

サ症群と, 他の対照群間の RP35 に対する末梢血単核球幼若化反応性 (SI) の有意差を Mann-Whitney の U 検定により検定した結果, 全対照群 (結核, 慢性関節リウマチ, 健常) に対する有意差が見られた. 同様に結核群と他群間の PPD に対する末梢血単核球幼若化反応

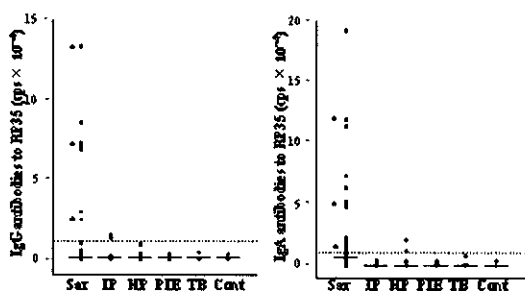


図5 RP35 に対する BALF 中の IgG および IgA 抗体価。図中点線は 1×10^4 cps を表す。水平の実線は中央値を示す。IgG に関してはサ症群において IP (P=0.030), HP (P=0.042), PIE (P=0.046)。IgA に関してはサ症群において IP (P<0.001), HP (P=0.004), PIE (P<0.001), 健常人 (P=0.008)。図中 * 印の検体は、今回 *P.acnes* ゲノム DNA ライブラリースクリーニングに用いられた検体である。

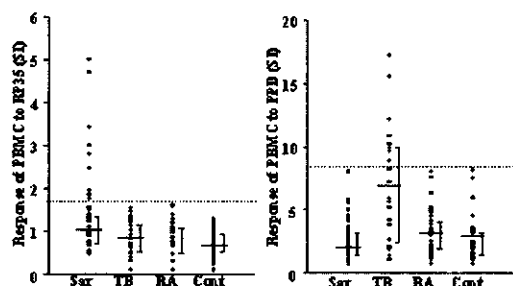


図6 RP35 および PPD に対する末梢血単核球幼若化反応の結果。図中点線は健常人の SI の平均値 +3SD を表す。水平の実線は、下から 25 パーセントイル、中央値、75 パーセントイルを示す。RP35 に対する反応性は、サ症群において他対照群に対して有意に高かった (Tb (P=0.024), RA (P=0.008), 健常人 (P<0.001))。PPD に対する反応性は、結核群において他対照群に対して有意に高かった (サ症 (P<0.001), RA (P=0.003), 健常人 (P<0.001))。

性の有意差を検定した結果、結核群においてサ症、慢性関節リウマチおよび健常人群に対する有意差が見られた。各抗原に関して、健常人群の SI 値の平均値に標準偏差値の 3 倍を足した値をしきい値として、しきい値以上の陽性率を求めた結果、RP35 に対する反応のサ症群陽性率は 18%、PPD に対する反応の結核群陽性率は 38% であった (図 6)。

考 察

Siltzbach の原著⁸⁾によれば、サ症患者病変部組織の懸濁液を皮下注射したところ、生検によって確認された 165 症例のサ症患者のうち 139 例 (84%) において、皮下注射部位に一致して、注射後 4 ~ 6 週に最大サイズとなる肉芽腫が引き起こされた。対照群 303 例中においては、2 例 (1% 未満) のみがそのような肉芽腫形成反応を示したにすぎなかった。この Kveim 現象には、サ症の病因に関して重要な情報が含まれている。第一に、サ症の原因

物質が肉芽腫組織中に存在すること。第二に、サ症患者以外のほとんどがその原因物質に対し肉芽腫反応を示さなかったことである。

病変部リンパ節中にある原因物質を探し出す目的で、定量 PCR を行った結果、2 種の *propionibacterium* 由来の DNA を高率かつ多量に検出した⁴⁾。そこで今回我々は、*propionibacteria* を標的として、サ症患者においてのみ細胞免疫応答が認められるような 1 つないし複数の菌体抗原を得ようと試みた。

日本人サ症患者の肺に集積する T 細胞はオリゴクロナルであったという報告⁹⁾があることから、責任抗原物質の種類は決して多くはないものと予想される。結果的に、今回のサ症患者血清を用いたスクリーニングにより *P.acnes* ゲノム DNA ライブラリーから得られた唯一のリコンビナント蛋白 (RP35) は *P.acnes* 由来 trigger factor 蛋白の一部である事が判明しているが、他の患者血清を用いた場合に、これとは異なる蛋白抗原が検出される可能性は否定はできない。

ヒトにとって *P.acnes* 由来 trigger factor 蛋白がどれだけ高い抗原性を示しうるかは明らかではないが、一部のサ症患者においては、体液性免疫応答のみならず細胞性免疫応答も誘導されていた。現時点では、この trigger factor 蛋白についてあまり知られていないが、*Escherichia coli* 由来 trigger factor 蛋白はある種の heat shock protein と同様に分子シャペロン群に属していることが分かっている¹⁰⁾。heat shock protein は異なる細菌間において配列保存性が高いことが知られており、時に菌種間で強い交叉免疫反応が認められる¹¹⁾。それとは対照的に、1996 年以前に確認された細菌由来の trigger factor は、比較した 4 菌種中の 3 種が類似しておらず¹²⁾、trigger factor 蛋白においては heat shock protein のような交叉免疫反応は生じにくいと思われる。我々が Swiss-Prot データベースを用いて、trigger factor に関して *M.tuberculosis* と他の 10 種の細菌間で相同性検索を行ったところ、いずれの相同性も 30% 以下であり、配列保存性はあまり高くないと思われる。今回同定された *P.acnes* 由来の trigger factor 蛋白のアミノ酸配列は、結核菌 trigger factor 蛋白に対して 40% の相同性が認められ、両者が最も類似していることが分かった。このことより、GP35 が *P.acnes* 由来 trigger factor であることが示唆された。

P.acnes がアレルギー機序を介してサルコイドーシスを引き起こす原因となつているとすれば、その責任抗原は、*P.acnes* 菌種に特異的な抗原である必要がある。*P.acnes* 由来 trigger factor の C 末端のアミノ酸配列 (Asp-463 から Lys-529 まで) は、Swiss-Prot データベースで検索した結果では、他の細菌蛋白アミノ酸配列と相同性がなかった。しかし、C 末端の Ser-491 から Lys-529 までの範囲は、アミノ酸配列からの構造予測解析において、抗

原性が高いということが分かった(データ未表示)。このことから、この領域が *Pacnes* に特有な抗原決定基である可能性が示唆された。ただし、本来の細菌蛋白 (SDS-PAGE の結果では 79kDa) と GP35 (アミノ酸配列からの計算値では 58kDa) との大きさの不一致に対する理由はまだ明らかではない。

RP35 に対する血清抗体価の上昇は、サ症群のみならず他対照群においても見られたが、BALF 中抗体価の上昇はサ症群に特異的に見られた。これは肺野部の病変局所における RP35 抗体産生の特異的な亢進を反映していると考えられる。RP35 に対する末梢血単核球幼若化反応の特異的な上昇はサ症群の 18% で見られたが、ツベルクリン反応で強陽性を示す結核患者において PPD に対する末梢血単核球幼若化反応の特異的な上昇が 38% しか見られなかったことからすると、RP35 抗原を用いてツベルクリン反応と同様の皮内反応を検討した場合、サ症患者における反応陽性率が上昇することは十分考えられ得る。また、過去の PCR 定量解析の結果¹³⁾によれば、サ症病変部から *P.granulosum* の菌体 DNA も検出されていることから、今回 RP35 に対して末梢血単核球幼若化反応の上昇が見られなかった患者の中には *P.granulosum* が発症に関与しているものが含まれていると考えることが出来る。

以上のように、サ症患者における RP35 に対する PBMC の反応陽性率は低かったとはいえ、それは疾患特異的であった。このことから、サ症患者のみが *Pacnes* に感染しているという解釈もし得るが、サ症以外の肺疾患患者においても RP35 に対する血清抗体価の上昇が見られたので、この解釈はありえそうにもない。より可能性のある解釈としては、サ症患者において Th1 細胞が遺伝的に RP35 に対して強く反応するが、サ症以外の患者の Th1 細胞は RP35 に全く反応しないか、あるいは、反応するにしても弱くなるよう制御されている可能性がある。T 細胞依存性の抗原に対する反応が上昇するか否かは、主要組織適合遺伝子複合体 (MHC) が支配していて、サブレッサー T 細胞を活性化させることで反応を起こらないようにしているのかもしれない¹³⁾。また、一部の民族でサ症が家族性に発症しているという報告¹⁴⁾は、少なくとも一部の患者においては遺伝性素因があることを示唆している。欧州 2 国で行われた臨床・免疫遺伝学の研究における調査で HLA-A1, B8, DR3 型とサルコイドーシスの関連が示され、HLA-B12 と DR4 には関連が示されなかったという報告¹⁵⁾もある。

このような宿主固有の遺伝的素因とアレルギー性疾患の発症との関連は、実験的に用いた近交系動物のアレルギー性甲状腺炎でも示されている。RT1^u 遺伝子型のラット (DA 系ラット) にサイログロブリンをアジュバントとともに免疫注射すると、アレルギー性甲状腺炎を引き起こすが、RT1^d 遺伝子型をもつ別系統ラット (PVG 系

ラット) には発症は見られない。甲状腺炎は DA 系ラットでは肉芽腫形成を伴って強い炎症が認められるにも関わらず、PVG 系ラットには何の炎症もみられない。しかし、サイログロブリンに対する液性抗体価の上昇は両者において認められる¹⁶⁾。今回の研究においても、同じ抗原に対する体液性免疫応答と細胞性免疫応答の不一致現象が認められた。すなわち、RP35 に対する血清 IgG と IgA 抗体価はサ症患者のみならず対照群でも高い値を示したが、この抗原に対する PBMC における細胞性免疫反応はサ症患者のみにおいて認められた。

サ症以外の患者において RP35 に対する PBMC の免疫応答が低かったのは、RP35 反応性 T 細胞のクローナルな欠落に原因を帰すべきか、能動的な免疫応答の抑制機構が働いたことによるものかは確定しえないが、能動的抑制という説明のほうがありえそうである。なぜなら、RP35 に対する抗体は、一部のサ症以外の患者でも誘導されていたからである。

サ症の病状の程度やその持続期間が何によって支配されているかは明確ではないが、原因となる抗原物質に対する細胞性免疫応答が環境要因によって影響され、その結果として、病状が良くなったり、悪くなったりしているのかもしれない。

細菌が関連する疾患においては、外因性感染症だけでなく、内因性感染症も考慮しておく必要がある。サ症の病因を常在性細菌が関与する“内因性感染症”という観点でとらえ、本研究は進められたが、常在性細菌由来の抗原に対する過敏性免疫反応 (Coomb's IV 型アレルギー反応) が誘導され、病態の基本となる肉芽腫形成に至るまでの過程には、サ症患者に特異的な免疫応答がその背景にあるはずである。患者の免疫遺伝学的素因が抗原に対する感受性を決定し、発症へと導いている可能性がある。先述したようにサ症に特異的な疾患感受性の存在は Kveim 現象からも明らかである。サルコイドーシスは *propionibacteria* 由来の抗原 (一種もしくは数種) への Th1 細胞性免疫応答が関与し、患者個人の遺伝的素因もしくは後天的に獲得された免疫システムの異常性に起因して引き起こされる疾患である可能性が高い。

参考文献

- 1) Hunninghake, G. W., U. Costabel, M. Ando, R. Baughman, J. F. Cordier, R. du Bois, A. Eklund, M. Kitaichi, J. Lynch, G. Rizzato, et al. 1999. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. *Sarcoidosis, Vasculitis, and Diffuse Lung Diseases* 16: 149-173.
- 2) James, D. G. 1994. Etiology of sarcoidosis. *Sarcoidosis* 11 (suppl 1): 43-58.
- 3) Abe, C., K. Iwai, R. Mikami, and Y. Hosoda.

1984. Frequent isolation of *Propionibacterium acnes* from sarcoidosis lymph nodes. *Zentralbl. Bakteriol. Hyg. A.* 256: 541-547.
- 4) Ishige, I., Y. Usui, T. Takemura, and Y. Eishi. 1999. Quantitative PCR of mycobacterial and propionibacterial DNA in lymph nodes of Japanese patients with sarcoidosis. *Lancet* 354: 120-123.
- 5) Yi, E. S., H. Lee, Y. K. Suh, W. Tang, M. Qi, S. Yin, D. G. Remick, and T. R. Ulich. 1996. Experimental extrinsic allergic alveolitis and pulmonary angiitis induced by intratracheal or intravenous challenge with *Corynebacterium parvum* in sensitized rats. *Am. J. Pathol.* 149: 1303-1312.
- 6) Hunninghake, G. W., and R. G. Crystal. 1981. Pulmonary sarcoidosis: a disorder mediated by excess helper T-lymphocyte activity at sites of disease activity. *N. Engl. J. Med.* 305: 429-434.
- 7) Moller, D. R., J. D. Forman, M. C. Liu, P. W. Noble, B. M. Greenlee, P. Vyas, D. A. Holden, J. M. Forrester, A. Lazarus, M. Wysocka, et al. 1996. Enhanced expression of IL-12 associated with Th1 cytokine profiles in active pulmonary sarcoidosis. *J. Immunol.* 156: 4952-4960.
- 8) Siltzbach, L. E. 1961. The Kveim test in sarcoidosis. *JAMA* 178: 476-482.
- 9) Usui, Y., H. Kohsaka, Y. Eishi, I. Saito, F. Marumo, and N. Miyasaka. 1996. Shared amino acid motif in T-cell receptor b junctional regions of bronchoalveolar T cells in patients with pulmonary sarcoidosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 154: 50-56.
- 10) Stoller, G., T. Tradler, K. P. Rucknagel, J.-U. Rahfeld, and G. Fischer. 1996. An 11. 8 kDa proteolytic fragment of the *E. coli* trigger factor represents the domain carrying the peptidyl-prolyl cis/trans isomerase activity. *FEBS Lett.* 384: 117-122.
- 11) Lamb, J. R., V. Bal, P. Mendez-Samperio, A. Mehlert, A. So, J. Rothbard, S. Jindal, R. A. Young, and D. B. Young. 1989. Stress proteins may provide a link between the immune response to infection and autoimmunity. *Int. Immunol.* 1: 191-196.
- 12) Hesterkamp, T., and B. Bukau. 1996. Identification of the prolyl isomerase domain of *Escherichia coli* trigger factor. *FEBS Lett.* 385: 67-71.
- 13) Ottenhoff, T. H. M., C. Walford, Y. Nishimura, N. B. B. Reddy, and T. Sasazuki. 1990. HLA-DQ molecules and the control of *Mycobacterium leprae*-specific T cell nonresponsiveness in lepromatous leprosy patients. *Eur. J. Immunol.* 20: 2347-2350.
- 14) Harrington, D. W., M. Major, B. Rybicki, J. Popovich, M. Maliarik, and M. C. Iannuzzi. 1994. Familial sarcoidosis: analysis of 91 families. *Sarcoidosis* 11 (suppl 1): 240-243.
- 15) Martinetti, M., C. Tinelli, V. Kolek, M. Cuccia, L. Salvaneschi, L. Pastureni, G. Semenzato, A. Cipriani, A. Bartova, and M. Luisetti. 1995. "The sarcoidosis map": a joint survey of clinical and immunogenetic findings in two European countries. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 152: 557-564.
- 16) Eishi, Y., and P. McCullagh. 1988. PVG rats, resistant to experimental allergic thyroiditis, develop high serum levels of thyroglobulin after sensitization. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 49: 101-106.

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) 田口善夫:工藤翔二, 永井厚志 編:呼吸器疾患-専門医に聞く最新の治療:びまん性汎細気管支炎-. p158-160, 1999.
- 2) 田口善夫:清水喜八郎, 大村 智 監修/工藤翔二 責任編集:炎症・免疫とマクロライド UP TO DATE 2:DPB にたいするマクロライド療法のガイドライン. p41-47, 1999.
- 3) 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.* 277(Lung Cell. Mol. Physiol. 21): L523-L532, 1999.
- 4) 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.* 93: 752-753, 1999.
- 5) Keicho N., J. Ohashi, G. Tamiya, K. Nakata, Y. Taguchi, A. Azuma, N. Ohishi, M. Emi, M. H. Park, H. Inoko, K. Tokunaga and S. Kudoh. Fine localization of a major disease-susceptibility locus for diffuse panbronchiolitis. *Am. J. Hum. Genet.* 66: 501-507, 2000.
- 6) Higashimoto Y., N. Keicho, W. M. Elliott, J. C. Hogg and S. Hayashi. Effect of adenovirus E1A on ICAM-1 promoter activity in human alveolar and bronchial epithelial cells. *Gene Expr.* 8: 287-297, 1999.
- 7) 貫和敏博:肺の線維症の現状. *The Lung perspectives* 7: 15-18, 1999.
- 8) 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.
- 9) 八重柏政宏:HGF 遺伝子導入によるブレオマイシン肺傷害の抑制. *The Lung perspectives* 7: 173-177, 1999.
- 10) 貫和敏博:間質性肺炎の病因. *Clinician* 478: 17-26, 1999.
- 11) 貫和敏博:肺の傷害・線維化・修復オーバービュー. *現代医療* 31: 368-372, 1999.
- 12) 海老名雅仁, 貫和敏博:血管内皮細胞と肺の炎症・線維化. *現代医療* 31: 385-388, 1999.
- 13) 阿部達也, 貫和敏博:肺の炎症におけるプロテアーゼ・アンチプロテアーゼ. *現代医療* 31: 419-424, 1999.
- 14) 八重柏政宏, 貫和敏博:特発性間質性肺炎の病態と家族背景因子. *現代医療* 31: 469-474, 1999.
- 15) 海老名雅仁:肺線維症. *現代医療* 31: 1696-1702, 1999.
- 16) 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: 48, 1999.
- 17) 貫和敏博, 阿部達也:家族集積からみた特発性間質性肺炎の病因研究の展望. *呼吸器 News and Views*, 7-9, 1999.
- 18) 阿部達也, 三木 誠, 貫和敏博:間質性肺炎. *内科* 83: 1100-1104, 1999.
- 19) 阿部成房, 貫和敏博:ステロイド療法. *ICU と CCU* 23: 341-349, 1999.
- 20) 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* 1999.
- 21) 三木 誠, 貫和敏博:間質性肺炎の治療戦略と将来展望. *Annual Review 呼吸器* 2000 256-265, 2000.
- 22) 森ゆり子, 貫和敏博:間質性肺炎の病因を考える. *BIO Clinica* 14: 783-787, 2000.
- 23) 海老名雅仁, 清水川稔, 鳴海 晃, 他:ブレオマイシン肺線維症モデルに対するデコリン遺伝子導入:デコリンによる肺線維症遺伝子治療の臨床応用への可能性の検討. 厚生省特定疾患臓器線維症における線維化抑制物質の誘発を活用した治療法開発に関する研究班平成 11 年度研究報告書. 33-38, 2000.
- 24) 海老名雅仁, 鳴海 晃, 佐藤 研, 他:デコリンの肺線維化抑制機能の基礎的研究. 厚生省特定疾患臓器線維症における線維化抑制物質の誘発を活用した治療法開発に関する研究班平成 11 年度研究報告書. 39-44, 2000.
- 25) Suzuki T, Saijo Y, Ebina M, Yaekashiwa M, Minegishi M, Tsuchiya S, Konno T, Ono S, Matsumura Y, Fujimura S, Nukiwa T. 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.
- 26) Kanazawa H, Ebina M, Ino-oka N, Shimizukawa M, Takahashi T, Fujimura S, Imai T, Nukiwa T. Transition from squamous cell carcinoma to adenocarcinoma in adenosquamous carcinoma of the lung. *Am J Pathol* 156: 1289-1298 2000.
- 27) Tadashi Kohyama, Hajime Takizawa, Shin Kawasaki, Norihisa Akiyama, Makoto Sato and Koji Ito: Fourteen-member macrolides inhibit IL-8 release by human eosinophils from atopic donors. *Antimicrob. Agents Chemother.* 43: 907-911, 1999.
- 28) 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. 162: 4705-4711, 1999.
- 29) T. Kohyama, H. Takizawa, S. Kawasaki, N. Akiyama, M. Sato, K. Ito, K. Yamamoto: A potent immunosuppressant FK506 inhibits IL-8 expression in human eosinophils. Mol. Cell Biol. Res. Commun. 1: 72-77, 1999.
- 30) 滝沢 始: マクロライド療法の作用機序 今月の治療 6: 575-577, 1998.
- 31) 滝沢 始, 河崎 伸: DEP: 空気中の汚染物質と呼吸器疾患の現状. 喘息 12: 43-47, 1999.
- 32) Sunazuka T, Takizawa H, Desaki M, Suzuki K, Obata R, Otoguro K, Omura S: Effects of erythromycin and its derivatives on interleukin-8 release by human bronchial epithelial cell line BEAS-2B cells. J. Antibiotics 52: 71-4, 1999.
- 33) Nakajima J, Ono M, Kobayashi J, Ming-Chung L, Takeda M, Kawauchi M, Takamoto S, Takizawa H. Viability and allogenicity of airway epithelial cells after cryopreservation. Transplant. Proc. 30: 3395-3396, 1998.
- 34) 滝沢 始: 膠原病の間質性肺病変における臨床マーカー: その有用性と限界. 呼吸 18: 1139-1153, 1999.
- 35) Desaki M, Takizawa H, Ohtoshi T, Kasama T, Kobayashi K, Sunazuka T, Omura S, Yamamoto K, Ito K. Erythromycin suppresses nuclear factor-kappa B and activator protein-1 activation in human bronchial epithelial cells. Biochem. Biophys. Res. Commun. 267: 124-128, 2000.
- 36) Abe S., Takizawa H., Sugawara I., Kudoh S. Diesel exhausts (DE) induced cytokine expression in human bronchial epithelial cells: A study with a new cell exposure system to freshly generated diesel exhaust *in vitro*. Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. (in press).
- 37) Hashimoto S., Gon Y., Takeshita I., Matsumoto K., Takizawa H., Horie T. Diesel exhaust particles activate p38 MAP kinase to produce IL-8 and RANTES by human bronchial epithelial cells and N-acetyl cysteine attenuates p38 MAP kinase activation. Am. J. Respir. Crit. Care Med. (in press).
- 38) H. Takizawa, M. Tanaka, K. Takami, T. Ohtoshi, K. Ito, M. Satoh, Y. Okada, F. Yamasawa, A. Umeda. Increased expression of inflammatory mediators in small airway epithelium from tobacco smokers. Am. J. Physiol. (in press).
- 39) H. Takizawa, T. Ohtoshi, S. Kawasaki, S. Abe, I. Sugawara, K. Nakahara, K. Matsushima, S. Kudoh: Diesel exhaust particles (DEP) activate human bronchial epithelial cells to express inflammatory mediators in the airways: A review. Respirology (in press).
- 40) 滝沢 始: 気道上皮細胞の関与とそのコントロール. Mebio16: 38-4, 3, 1999.
- 41) 松井弘稔, 滝沢 始: クラリスロマイシンと粘液纖毛輸送能増強作用- 気道分泌に対するCAMの効果. 分子呼吸器病 3: 367-372, 1999.
- 42) 滝沢 始: 膠原病に伴う肺病変. 間質性肺疾患- 難治性要因からみた最新治療. 内科 84: 864-868, 1999.
- 43) Chida K, Shirai M, Sato M, Sato J, Nakamura H: Successful Treatment of Hepatic Sarcoidosis with Hormont Replacement in a Post-menopausal Woman. Respirology 4: 259-261, 1999.
- 44) Chida K, Sato A, Sato J, Ide K, Shirai M, Iwata M, Nakamura H: Lymphoma of Bronchus-associated Lymphoid Tissue (BALToma) Resembling Middle Lobe Syndrome. Respirology 4: 189-193, 1999.
- 45) 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: 357-363, 1999.
- 46) Ide K, Hayakawa H, Yagi T, Sato A, Koide Y, Yoshida A, Uchiyama M, Suda T, Chida K, Nakamura H: Decreased Expression of Th2 Type Cytokine mRNA Contributes to the Lack of Allergic Bronchial Inflammation In Aged Rats. J Immunol 163: 396-302, 1999.
- 47) Yoshitomi A, Sato A, Hayakawa H, Chida K, Toyoshima M, Uchijima M, Yoshida A, Koide Y: Biased T cell receptor V β gene expression in bronchoalveolar lavage fluid from Japanese patients with sarcoidosis. Respirology 4: 339-347, 1999.
- 48) Zhao DM, Xue HH, Chida K, Suda T, Oki Y, Kanai M, Uchida C, Ichiyama A, Nakamura H: Effect of erythromycin on ATP-induced intracellular calcium response in A549 cells. Am J Physiol 278: L726-736, 2000.
- 49) 千田金吾, 佐藤篤彦: リンパ球と間質性肺炎. Molecular Medicine 36 (1): 62-73, 1999.
- 50) 千田金吾: リンパ球. 別冊・医学のあゆみ 3: 109-112, 1999.
- 51) 千田金吾: 呼吸器疾患における樹状細胞 (dendritic cell) の役割. 呼吸 18: 574-581, 1999.
- 52) 井手協太郎, 千田金吾, 須田隆文, 妹川史朗, 塚本克紀, 戸館亮人, 佐藤 潤, 米川 修, 中村浩淑: 肺梗塞を繰り返したプロテイン S 分子異常症の1例. 日本呼吸器学会雑誌 35: 410-414, 1999.

- 53) 須田隆文, 佐藤篤彦: 悪性リンパ腫の肺病変. 別冊・医学のあゆみ 呼吸器疾患 - state of arts - Ver.3: 539-540, 1999.
- 54) 千田金吾, 中村祐太郎, 乾 直輝, 佐藤篤彦: 閉塞性細気管支炎. CURRENT THERAPY 17: 1426-1432, 1999.
- 55) 吉富 淳, 千田金吾, 須田隆文, 桑田博史, 戸舘亮人, 塚本克紀, 中村浩淑, 高橋 毅, 鈴木一也: 胸壁開窓術後に化学療法を施行した膿胸関連リンパ腫の1例. 日本呼吸器学会雑誌 37: 619-622, 1999.
- 56) 乾 直輝, 千田金吾, 須田隆文, 朝田和博, 中村祐太郎, 土屋智義, 佐藤 潤, 井手協太郎, 戸舘亮人, 中村浩淑: 原因不明の細気管支炎の1例. THERAPEUTIC RESEARCH 20: 1555-1556, 1999.
- 57) 乾 直輝, 千田金吾, 須田隆文, 豊嶋幹生, 戸舘亮人, 井手協太郎, 塚本克紀, 土屋智義, 佐藤 潤, 中村浩淑: 胸膜直下に斑状影を呈した肺胞蛋白症の1例. 日本呼吸器学会雑誌 37: 333-336, 1999.
- 58) 永山雅晴, 千田金吾: 高カルシウム血症, 尿路結石症, 腎機能障害, 心不全を呈したサルコイドーシスの1例. 日本呼吸器学会雑誌 37: 571-576, 1999.
- 59) 桑田博史, 千田金吾, 須田隆文, 乾 直輝, 山村亨治, 吉富 淳, 中村浩淑: シェーグレン症候群を合併したサルコイドーシスの2例. サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会雑誌 19: 59-63, 1999.
- 60) 豊嶋幹生, 千田金吾, 増田昌文, 江口豊寿, 妹川史朗, 中村祐太郎, 須田隆文, 中村浩淑: 精巣病変を伴ったサルコイドーシスの1例. 日本呼吸器学会雑誌 38: 63-66, 2000.
- 61) Sawabe T, Shiokawa, Sugisaki K *et al*: Accumulation of common clonal T cells in Multiple lesions of sarcoidosis. Molecular Medicine 2000 (in press).
- 62) 杉崎勝教, 松本哲郎, 重永武彦他: 自己抗体の発現を伴うサルコイドーシス患者の臨床的特徴 - 特に多臓器障害との関連について - サルコイドーシス/肉芽腫性疾患 2000: (投稿中).
- 63) 松本哲郎, 澤部俊之, 杉崎勝教他: 高Ca血症を呈し, PTHrPが高値を呈したサルコイドーシスの2例. サルコイドーシス/肉芽腫性疾患 2000: (投稿中).
- 64) Sugisaki K, Miyazaki E, Fukami T *et al*: A case of sarcoidosis presenting as multiple pulmonary nodules, nasopharyngeal and cerebellopontine tumors. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 17: 81-85, 2000.
- 65) 津田富康: Th1, Th2 と呼吸器疾患. 分子呼吸器病 4: 117-123, 2000.
- 66) 吉松哲之, 津田富康, 田端千幸他: サルコイドーシスの家族発症例. サルコイドーシス/肉芽腫性疾患 16: 87-90, 1999.
- 67) 津田富康: サルコイドーシス. 別冊医学のあゆみ 49: 409-410, 1999.
- 68) 津田富康, 杉崎勝教: サルコイドーシス. 外来診療のすべて 468-469, 1999.
- 69) Ishige I, Usui Y, Takemura T, and Eishi Y: Quantitative PCR of mycobacterial and propionibacterial DNA in lymph nodes of Japanese patients with sarcoidosis. The Lancet 354: 120-123, 1999.
- 70) Ebe Y, Ikushima S, Yamaguchi T, Azuma A, Kouno K, Sato K, Takemura T, Usui Y, Ishige I, and Eishi Y: Proliferative response of peripheral blood mononuclear cells and levels of antibody to recombinant protein from Propionibacterium acnes DNA expression library in Japanese patients with sarcoidosis. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 17: 256-265, 2000.
- 71) Takahashi H, Fujishima T, Koba H, Murakami S, Kurokawa K, Shibuya Y, Shiratori M, Kuroki Y, and Abe S. Serum Levels of Surfactant Proteins A and D as prognostic factors in idiopathic pulmonary fibrosis and their relationship to disease extent. Am J Respir Crit Care Med (in press).
- 72) Takahashi H, Kuroki Y, Tanaka H, Saito T, Kurokawa K, Chiba H, Sagawa A, Nagae H, and Abe S. Serum Levels of Surfactant Proteins A and D are useful biomarkers for interstitial lung disease in patients with progressive systemic sclerosis. Am J Respir Crit Care Med (in press).
- 73) 阿部庄作, 高橋弘毅. 呼吸器疾患の分子病態と臨床 - びまん性肺疾患. 日本内科学会雑誌 (印刷中).
- 74) 佐川 昭, 篠原正英, 谷村一秀, 北野明美, 三上通英, 宇野美穂子, 成田明宏, 高橋弘毅, 田中裕士, 阿部庄作. 強皮症における肺病変の診療 - 間質性肺炎のマーカー (SP-D, KL-6) を用いて -. リウマチ科 23: 29-35, 2000.
- 75) 高橋弘毅, 白鳥正典, 阿部庄作. 特集: 肺線維化: 肺サーファクタントと線維化. THE LUNG prospective 7: 25-30, 1999.
- 76) 阿部庄作, 高橋弘毅, 相坂治彦. 特集: 間質性肺炎: 間質性肺炎の疫学 - 北海道における特定疾患「肺線維化」対策事業の考察から. Clinician 46: 90-94, 1999.
- 77) 阿部庄作, 高橋弘毅. 特集: 呼吸器病の検査と治療: 特発性間質性肺炎. SRL 宝函 25: 140-144, 1999.
- 78) Yasuyuki Yoshizawa, Yoshio Ohtani, Hirishi Hayakawa, Atsuhiko Sato, Moritaka Suga, Masayuki Ando Chronic hypersensitivity pneumonitis in Japan: A nationwide epidemiologic survey. J Allergy Clin Immunol 103: Part 1, 315-320, 1999.
- 79) Keizo Sato, Moritaka Suga, akaaki Akaike, Shigemoto

- Fujii, Hiroyuki Muranaka, Toshinori Doi, Hiroshi Meda, and Masayuki Ando. Therapeutic Effect of Erythromycin on Influenza Virus-induced Lung Injury in Mice. *Am Respir Crit Care Med* 157: 853-857, 1999.
- 80) Takaaki Akaike, Moritaka Suga, and Hiroshi Maeda. Free Radicals in Viral Pathogenesis: Molecular Mechanisms Involving Superoxide and NO (44206). *Free Radicals in Viral Pathogenesis*: 65-73, 1999.
- 81) Hidenori Ichiyasu, Moritaka Suga, Akihiro Matsukawa, Kazuhiro Iyonaga, Takanori Mizobe, Toshihiro Takahashi, and Masayuki Ando. Functional roles of MCP-1 in propionibacterium acnes-induced, Tcell-mediated pulmonary granulomatosis in rabbits. *Journal of Leukocyte Biology* 65: 482-91, 1999.
- 82) Masayuki Ando, Moritaka Suga, and Hirotosugu Kohrogi. A new look at hypersensitivity pneumonitis. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 5: 299-304, 1999.
- 83) Isamu Okamoto, Yoshiaki Kawano, Mitsuhiro Matsumoto, Moritaka Suga, Kozo Kaibuchi Masayuki Ando, and Hideyuki Saya. Regulated CD44 Cleavage under the Control of Protein Kinase C, Calcium Influx, and the Rho Family of Small G proteins. *J Biology Chemistry* 274: 25525-25534, 1999.
- 84) Yoshihisa Takano, Moritaka Suga, Osamu Sakamoto, Keizo Sato, Masayuki Ando. Satisfaction of Patients Treated Surgically for Intractable Aspiration. *Chest* 166: 1251-1256, 1999.
- 85) M Suga, K. Iyonaga, H. Ichiyasu, N. Saia, H. Yamasaki, M. Ando. Clinical significance of MCP-1 levels in BALF and serum in patients with interstitial lung diseases. *Eur Respir J* 14: 376-382, 1999.
- 86) K Iyonaga, M Suga, T Yamamoto, H Ichiyasu, H Miyakawa, M Ando. Elevated bronchoalveolar concentrations of MCP-1 in patients with pulmonary alveolar protenosis *Eur Respir J* 14: 383-389, 1999.
- 87) Masafumi Miyajima, Moritaka Suga, Kazuko Nakagawa, Kiyotaka Ito, and Masayuki Ando Effects of erythromycin on experimental extrinsic allergic alveolitis. *Clin Exp Allergy* 29: 253-61, 1999.
- 88) Mera A, Suga M, Ando M, Suda T, Yamaguchi N. Induction of Cell Shape Changes through Activation of the Interleukin-3 Common beta Chain Receptor by the RON Receptor-type Tyrosine Kinase. *J Biol Chem* 274: 15766-15774, 1999.
- 89) Ichikado K, Suga M, Gushima Y, Johkoh T, Iyonaga K, Yokoyama T, Honda O, Shigeto Y, Tomiguchi S, Takahashi M, Itoh H, Ikezoe J, Muller NL, Ando M. Hyperoxia-induced diffuse alveolar damage in pig: correlation between thin-section computed tomographic and pathologic findings. *Radiology* 261:531-538, 2000.
- 90) Yoshihisa Takano, Osamu Sakamoto, Moritaka Suga, Toshio Suda*, Masayuki Ando. Elevated levels of macrophage-stimulating protein in induced sputum of patients with bronchiectasis. *Resir Med*, 94:784-790, 2000.
- 91) Moritaka Suga, Kazuhiro Iyonaga, Tatsuya Okamoto, Yasuhiro Gushima, Hisako Miyakawa, Takaaki Akaike, and Masayuki Ando. Characteristic Elevation of Matrix Metalloproteinase Activity in Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am Respir Crit Care Med* 162:1949-1956, 2000.
- 92) Misae Fujiki, Toshifumi Shinbori, Moritaka Suga, Hisako Miyakawa, Takanori Mizobe, and Masayuki Ando. Bacterial superantigen staphylococcal enterotoxin B induces interstitial pneumonia in SCID mice reconstituted with peripheral blood mononuclear cells from collagen vascular disease patients. *Clin Immun* 96:38-43, 2000.
- 93) 菅 守隆. 好中球遊走因子 in Key Word. 山本戸道郎, 日和田邦男, 小倉 剛編 先端医学社 p84-85, 1999.
- 94) 菅 守隆. 急性間質性肺炎(特発性間質性肺炎の急性型). 今日の治療指針1999 医学書院 316, 1999.
- 95) 菅 守隆. 肺胞マクロファージ. In 呼吸器疾患 Ver. 3 -state of arts- 北村 論 編 医学のあゆみ 医歯薬出版 p99-102, 1999.
- 96) 菅 守隆. 過敏性肺炎. In 外来診療のすべて. 高久史磨 監修 メジカルビュー社 p452-453, 1999.
- 97) 菅 守隆. 特発性間質性肺炎における上皮細胞の機能的変化-サイトケラチンによる. *Current Opinion 呼吸と循環* 47: 933-937, 1999.
- 98) 菅 守隆. 特発性間質性肺炎の治療. *呼吸と循環* 47: 933-937, 1999.
- 99) 菅 守隆. 免疫アレルギー疾患-発症要因に迫る治療は可能か: サルコイドーシス. *内科* 84 (5): 873-876, 1999.
- 100) 菅 守隆. 過敏性肺炎の病態 *現代医療* 31: 475-478, 1999.
- 101) 菅 守隆. 間質性肺炎におけるマクロファージの役割. In *Annual Review 1999* 中外医学社 p89-98, 1999.
- 102) 菅 守隆. 間質性肺炎・肺線維症. *medicins* 36: 938-945, 1999.
- 103) 菅 守隆. 肉芽腫性肺疾患-肉芽腫形成機序- *呼吸* 18: 798-806, 1999.
- 104) 一安秀範, 彌永和宏, 菅 守隆. 肉芽腫形成とマクロファージ. *臨床免疫* 31: 158-165, 1999.
- 105) 菅 守隆, 一安秀範, 一門和哉. 肉芽腫性肺疾患. *現代医療* 31: 1719-1724, 1999.
- 106) 菅 守隆. 過敏性肺炎の診断と治療. in 呼吸器疾患

- ー専門医にきく最新の臨床ー工藤翔二, 永井厚志編 中外医学社 p183-185, 2000.
- 107) 菅 守隆. 過敏性肺炎. In ー呼吸器疾患ー清水喜八郎, 松島敏春, 佐々木英忠, 永井厚志監修・編集. 日常診療の手引き p-1-8, 2000.
- 108) Kawano, T., Ogushi, F., Tani, K., Endo, T., Ohmoto, Y., Hayashi, Y. and Sone, S.; Comparison of suppressive effects of a new anti-inflammatory compound, FR167653, on production of PGE2 and inflammatory cytokines, human monocytes, and alveolar macrophages in response to endotoxin *J. Leukoc. Biol.* 65: 80-86, 1999.
- 109) Nokihara, H., Nishioka, Y., Yano, S., Mukaida, N., Matsushima, K., Tsuruo, T. and Sone, S.; Monocyte chemoattractant protein-1 gene modification of multidrug-resistant human lung cancer enhances antimetastatic effect of therapy with anti-P-glycoprotein antibody in SCID mice *Int. J. Cancer*: 80, 773-780, 1999.
- 110) Ogushi, F., Endo, T., Tani, K., Asada, K., Kawano, T., Tada, H., Maniwa, K. and Sone, S.; Decreased prostaglandin E2 synthesis by lung fibroblasts isolated from rats with bleomycin-induced lung fibrosis *Int. J. Exp. Path.* 80: 41-49, 1999.
- 111) Yamamoto, A., Shimizu, E., Takeuchi, E., Houchi, H., Doi, H., Bando, H., Ogura, T. and Sone, S.; Infrequent Presence of Anti-c-Myc Antibodies and Absence of c-Myc Oncoprotein in Sera from Lung Cancer Patients *Oncology* 56: 129-133, 1999.
- 112) Namikawa, O., Shimizu, E., Sumitomo, K. and Sone, S.; Analysis of antibodies to P16INK4A tumor suppressor gene products in lung cancer patients *Int. J. Cancer* 14: 681-685, 1999.
- 113) Yanagawa, H., Takeuchi, E., Miyata, J., Maniwa, K., Suzuki, Y., Ogushi, F. and Sone, S.; Rheumatoid pleural effusion with detectable level of interleukin-15 *J. Intern. Med.* 243: 327-332, 1999.
- 114) Yanagawa, H., Takeuchi, E., Suzuki, Y., Ohmoto, Y., Bando, H., and Sone, S. Presence and potent immunosuppressive role of interleukin-10 in malignant pleural effusion due to lung cancer *Cancer Let.* 136: 27-32, 1999.
- 115) Sumitomo, K., Shimizu, E., Shinohara, A., Yokota, J. and Sone, S.; Activation of RB tumor suppressor protein and growth suppression of small cell Lung carcinoma cells by reintroduction of p16INK4a gene *Int. J. Oncol.* 14: 1075-1080, 1999.
- 116) Yano, S., Hanibuchi, M., Nishioka, Y., Nokihara, H., Nishimura, N., Tsuruo, T. and Sone, S.; Combined therapy with anti-p-glycoprotein antibody and macrophage colony-stimulating factor gene transduction for multiorgan metastases of multidrug-resistant human small cell lung cancer in NK cell-depleted scid mice *Int. J. Cancer* 82: 105-111, 1999.
- 117) Sone, S., Yano, S., Hanibuchi, M., Nokihara, H., Miki, T., Nishioka, Y., and Shinohara, T.; Heterogeneity of multiorgan metastases of human lung cancer cells genetically engineered to produce cytokines and reversal using chimeric monoclonal antibodies in natural killer cell-depleted severe combined immunodeficient mice *Cancer Chemother. Pharmacol.* 43 (Suppl): S 26-31 1999.
- 118) Parajuli, P., Nishioka, Y., Singh, S., Hanibuchi, M., Nokihara, H., Yanagawa, H., and Sone, S; cytotoxicity of human dendritic cells by autologous lymphokine-activated killer cells: participation of both T cells and NK cells in the killing *J. Leukoc. Biol.* 65: 764-770, 1999.
- 119) Nishioka, Y., Hirao, M., Robbins, P., Lotze, M., and Tahara, H Induction of Systemic and Therapeutic Antitumor Immunity Using Intratumoral Injection of Dendritic Cells Genetically Modified to Express Interleukin 12 *Cancer Res.* 59: 4035-4041, 1999.
- 120) Nakamura, K., Hanibuchi, M., Yano, S., Tanaka, Y., Fujino, I., Inoue, M., Takezawa, T., Shitara, K., Sone, S. and Hanai, N; Apoptosis Induction of Human Lung Cancer Cell Line in Multicellular Heterospheroids with Humanized Antiganglioside GM2 Monoclonal Antibody *Cancer Res.* 59: 5323-5330, 1999.
- 121) Yanagawa, H., Takeuchi, E., Suzuki, Y.; Hanibuchi, M., Haku, T., Ohmoto, Y., and Sone, S; Production of interleukin-10 by alveolar macrophages from lung cancer patients *Respir. Med.* 93: 666-671, 1999.
- 122) Parajuli, P., Yano, S., Nishioka, Y., Nokihara, H., Hanibuchi, M., Nishimura, N., Utsugi, Teruhiro., and Sone, S; Therapeutic Efficacy of a New topoisomerase I and II Inhibitor TAS-103, Against Both P-Glycoprotein-Expressing and -Nonexpressing Drug-Resistant Human Small-Cell Lung Cancer *Oncol. Res.* 11: 219-224, 1999.
- 123) Ichikawa, W., Ogushi, F., Tani, K., Maniwa, K., Kamada, M., Ohmoto, Y., Sakatani, M., and Sone, S; Characterization of immunoglobulin binding factor in sputum from patients with chronic airway diseases *Respirology* 4: 375-381, 1999.
- 124) Hitoe Torisu, Mayumi Ono, Hironaro Kiryu, Masataka Furue, Yasukazu Ohmoto, Junichiro Nakayama, Yasuhiko Nishioka, Saburo Sone, and Michihiko Kuwano; Macrophage infiltration correlates with tumor stage and

- angiogenesis in human malignant melanoma: Possible involvement of TNF α and IL-1 α *Int. J. Cancer* 85: 182-188 (2000).
- 125) Hiroaki Yanagawa, Takashi Haku, Eiji Takeuchi, Yoshihiro Suzuki, Hiroshi Nokihara, Saburo Sone; Intrapleural therapy with MDP-Lys (L18), a synthetic derivative of muramyl dipeptide, against malignant pleurisy associated with lung cancer. *Lung Cancer* 27: 67-73, 2000.
- 126) Junko Iwano, Yoichi Nakamura, Takashi Izumida, Masayuki Yokota, Yoshiharu Takiguchi, Kazuo Minakuchi, and Saburo Sone; Synergistic effect of combining theophylline and drugs that potentially elevate serum creatine kinase. *J. Med. Invest.* 47: 54-72, 2000.
- 127) Toshiya Takahashi, Ken-ichi Maeda, Yoichi Nakamura, Yoshio Okano, Ning Ge, and Saburo Sone; Interleukin-10 inhibits the production of inflammatory cytokines by antigen-stimulated mononuclear cells from asthmatic patients. *Allergy International* 49: 55-62, 2000.
- 128) Tani K, Ogushi F, Huang L, Kawano T, Tada T, Hariguchi T, Sone S. CD13/aminopeptidase N: A novel chemoattractant for T lymphocytes in pulmonary sarcoidosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* (in press).
- 129) Tani K, Ogushi F, Kido H, Kawano T, Kunori Y, Kamimura T, Cui P, Sone S. Chymase is a potent chemoattractant for human monocytes and neutrophils. *J. Leukoc. Biol.* (in press).
- 130) Shinohara, H., Yano, S., Bucana, C. D., and Fidler, I. J.: Induction of chemokine secretion and enhancement of contact-dependent macrophage cytotoxicity by engineered expression of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in human colon cancer cells. *Journal of Immunology* 164: 2728-2737, 2000.
- 131) Yanagawa, H., Haku, T., Takeuchi, E., Suzuki, Y., Nokihara, H., and Sone, S. :Intrapleural therapy with MDP-Lys (L18), a synthetic derivative of muramyl dipeptide, against malignant pleurisy associated with lung cancer. *Lung Cancer* 27: 67-73, 2000.
- 132) Yano, S., Herbst, R. S., Shinohara, H., Knighton, B., Bucana, C. D., Killian, J. J., Wood, J., and Fidler, I. J.: Treatment for malignant pleural effusion of human lung adenocarcinoma by inhibition of vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase phosphorylation. *Clinical Cancer Research* 6: 957-965, March 2000.
- 133) Herbst, R. S., Yano, S., Kuniyasu, H., Khuri, F. R., Bucana, C. D., Guo, F., Liu, D., Kemp, B., Lee, J. J., Hong, W. K., and Fidler, I. J.: Differential expression of e-cadherin and type IV collagenase genes predicts outcome in patients with stage I non-small cell lung carcinoma. *Clinical Cancer Research* 6: 790-797, March 2000.
- 134) Singh, S. M., Yanagawa, Y., Hanibuchi, M., Miki, T., Okamura, H., and Sone, S.: Augmentation by interleukin-18 of MHC-nonrestricted killer activity of human peripheral blood mononuclear cells in response to interleukin-12. *International J of Immunopharmacology* 22, 35-43, 2000.
- 135) Tani, K., Ogushi, F., Kido, H., Kawano, T., Kunori, Y., Kamimura, T., Cui, P., and Sone, S.: Chymase is a potent chemoattractant for human monocytes and neutrophils. *J. Leukocyte Biology* Vol. 67, 585-589, April 2000.
- 136) Tani, K., Murphy, W. J., Chertov, O., Saccedo, R., Koh, C. Y., Utsunomiya, I., Funakoshi, S., Asai, O., Herrmann, S. H., Wang, J. M., Kwak, L. W., and Oppenheim, J. J.: Defensins act as potent adjuvants that promote cellular and humoral immune responses in mice to a lymphoma idiotype and carrier antigens. *International Immunology*, Vol.12, No.5, 691-700, 2000.
- 137) Tani, K., Ogushi, F., Huang, L., Kawano, T., Tada, H., Hariguchi, N., and Sone, S.; CD13/aminopeptidase N, a novel chemoattractant for T lymphocytes in pulmonary sarcoidosis. *American J. of Respiratory and Critical Care Medicine* Vol. 161 No. 5 2000.
- 138) Lang, S., Atarashi, Y., Nishioka, Y., Stanson, J., Meidenbauer, N., and Whiteside, T. L.; B7. 1 on human carcinomas: Costimulation of T cells and enhanced tumor-induced T-cell death *Cellular Immunology* 201, 132-143, 2000.
- 139) Nishimura, N., Nishioka, Y., Shinohara, T., Tani, K., and Sone, S: Down-regulation by a new anti-inflammatory compound, FR167653, of differentiation and maturation of human monocytes and bone marrow CD34+ cells to dendritic cells. *Int. J. of Immunopharmacology* 22 (2000) 501-514.
- 140) Sugiyama, Y., Kitamura, S.: Antineutrophil cytoplasmic antibodies in diffuse panbronchiolitis. *Respiration* 66: 233-5, 1999.
- 141) Sugiyama, Y., Yanagisawa, K., Tominaga, S., Kitamura, S.: Effects of long-term administration of erythromycin on cytokine production in rat alveolar macrophages. *Eur Respir J* 14: 1113-6, 1999.
- 142) Tamagawa K., Taooka Y., Maeda A., Hiyama K.,