

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患克服研究事業  
びまん性肺疾患調査研究班  
平成 16 年度 総括・分担研究報告書

平成 17 年 3 月

主任研究者 貫和敏博

**厚生労働科学研究費補助金**

**難治性疾患克服研究事業**

**びまん性肺疾患調査研究班**

**平成 16 年度総括・分担研究報告書**

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患克服研究事業  
びまん性肺疾患調査研究班  
平成 16 年度研究報告

## 目 次

班員名簿

### 総括研究報告

総括研究報告—平成 16 年度研究—	3
	主任研究者 貫和 敏博

研究班平成 16 年度経過報告	21
-----------------	----

### 研究報告

全国調査および疫学調査	(班員, 班協力者名)	
特発性間質性肺炎患者の臨床情報の WEB 登録		41
	海老名雅仁 他	
「アマメシバ」に関連した肺傷害の全国疫学調査研究		49
	大中原研一 他	
閉塞性細気管支炎の全国調査研究 —— 2 次症例調査研究 ——		54
	長谷川好規 他	
画像を中心とした間質性肺炎の疫学調査に関する研究		59
	上甲 剛 他	
特発性間質性肺炎	(班員, 班協力者名)	
家族集積性特発性間質性肺炎の臨床像と sp-C 遺伝子変異についての検討		65
	瀬戸口靖弘 他	
間質性肺炎における血中 KL-6/MUC1 ムチンと血栓形成について		71
	河野 修興 他	
Microdissection と real time PCR 法を用いた間質性肺炎肺組織における Fox f1, FGF-10, FGF-R, MMP-1, 7 の発現についての検討		77
	中山 智子 他	
線維化肺における線維芽細胞の増殖に関わる細胞周期制御因子の検討		81
	千田 金吾 他	
リンパ管構築変化の間質性肺炎病態に与える影響		85
	海老名雅仁 他	
特発性肺線維症及びその他の間質性肺炎における肺内無機沈着物の元素分析		91
	土屋 公威 他	
連続剖検例にみられた傍胸膜線維化症例の臨床病理学的検討		99
	武村 民子 他	

慢性過敏性肺炎 9 例の剖検例の病理学的特徴 .....	104
	明石 巧 他
特発性間質性肺炎「分類不能型」の臨床病理学的検討 .....	110
	宮本 篤 他
原因不明の間質性肺炎剖検例における MPO-ANCA 陽性率および陽性症例の再検討 .....	118
	本庄 原 他
CT を用いた UIP と NSIP の画像解析に関する研究 .....	122
	上甲 剛 他
特発性肺線維症患者の健康関連 QOL および運動耐容能に關与する諸指標の検討, および呼吸リハビリ テーションの効果について .....	129
	谷口 博之 他
線維化性の特発性間質性肺炎 (IPF, fibrotic NSIP) における画像病理所見と予後に関する研究 (中間解 析結果) .....	136
	井上 義一 他
特発性肺線維症の予後予測因子としての血清 SP-D の意義 .....	140
	高橋 弘毅 他
QOL・予後の面からみた特発性肺線維症の重症度分類の再評価 .....	145
	大野 彰二 他
特発性肺線維症 (IPF) の臨床的検討 —— 急性増悪例の解析 —— .....	151
	岡本 竜哉 他
肺の線維化におけるメカニカルストレスの關与 .....	160
	阿部 信二 他
肺線維症における Epithelial mesenchymal transition (EMT) .....	165
	山田 瑞穂 他
プレオマイシン肺線維症モデルにおける imatinib の抗線維化効果: $\alpha$ 1-acid glycoprotein の重要性 .....	170
	西岡 安彦 他
分子標的治療薬による肺線維症治療の可能性 —— プレオマイシン肺線維症モデルにおける EGF および PDGF 受容体チロシンキナーゼ阻害薬の 効果 —— .....	175
	石井 芳樹 他
マウスの肺線維症モデルを用いた肺線維化のメカニズムの研究 .....	181
	中野 純一 他
<b>サルコイドーシス</b> .....	(班員, 班協力者名)
サルコイドーシス病変部における抗酸性で細胞壁欠失型の <i>P. acnes</i> 菌体の同定とその内因性活性化現 象に関する研究 .....	189
	江石 義信 他
MDC 遺伝子多型とサルコイドーシスの病態 .....	198
	山口 悦郎 他
サルコイドーシス診断基準改訂に関するアンケート調査 (1) —— 専門医に対するアンケート調査結果 —— .....	204
	杉崎 勝教 他
サルコイドーシス診断基準改訂に関するアンケート調査 (2) —— 最近のサルコイドーシス症例における各種臨床指標の全国集計結果 —— .....	207
	杉崎 勝教 他
サルコイドーシスに対する抗菌薬使用経験 (全国アンケート調査より) .....	210
	折津 愈

サ症患者におけるプロピオニバクテリアの細菌学的検討 .....	214
	渡邊 邦友 他
肺サルコイドーシスにおける HRCT 所見 (長期経時変化) と肺機能に関する研究 .....	217
	審良 正則 他
肺常在プロピオニバクテリウム・アクネスにより誘導されるサルコイド様マウス肺肉芽腫の解析 .....	221
	西脇 徹 他
<b>DPB</b> .....	(班員, 班協力者名)
びまん性汎細気管支炎 (DPB) における <i>MUC5B</i> 遺伝子プロモーター多型と病態との関連の検討 .....	231
	神尾孝一郎 他
エリスロマイシンの抗炎症作用: 包括的遺伝子発現解析から (第三報) .....	243
	滝澤 始 他
<b>狭窄性細気管支炎</b> .....	(班員, 班協力者名)
ラット移植肺への IL-10 遺伝子経気道的導入による拒絶反応抑制の試み .....	251
	岡田 克典 他
<b>研究成果の刊行に関する一覧表</b> .....	259

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患克服研究事業  
びまん性肺疾患調査研究班 住所録

## 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業

役 職	氏 名	所属施設名	郵便番号
主任研究者	貫 和 敏 博	東北大学加齢医学研究所 呼吸器腫瘍研究分野	980-8575
分担研究者	近 藤 丘	東北大学加齢医学研究所 呼吸器再建研究分野	980-8575
〃	杉 山 幸 比 古	自治医科大学呼吸器内科	329-0498
〃	江 石 義 信	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 病因・病理学	113-0034
〃	吉 澤 靖 之	東京医科歯科大学大学院 呼吸器内科	113-8519
〃	松 島 綱 治	東京大学大学院医学系研究科 分子予防医学教室	113-0033
〃	滝 澤 始	東京大学医学部附属病院呼吸器内科	113-8655
〃	吾 妻 安 良 太	日本医科大学第四内科	113-8603
〃	福 田 悠	日本医科大学第一病理	113-8603
〃	慶 長 直 人	国立国際医療センター研究所呼吸器疾患研究部	162-8655
〃	井 上 義 一	独立行政法人国立病院機構 近畿中央胸部疾患 センター 臨床研究センター呼吸不全	591-8555
〃	上 甲 剛	大阪大学大学院医学系研究科 機能診断科学講座	565-0871
〃	河 野 修 興	広島大学大学院分子内科 (第二内科)	734-8551
〃	曾 根 三 郎	徳島大学医学部分子制御内科学	770-8503
〃	菅 守 隆	社会福祉法人恩賜財団済生会熊本病院呼吸器科	861-4193
研究協力者	高 橋 弘 毅	札幌医科大学医学部第三内科	060-8543
〃	石 井 芳 樹	獨協医科大学呼吸器・アレルギー内科	321-0293
〃	大 田 健	帝京大学医学部 内科	173-8605
〃	瀬 戸 口 靖 弘	東京医科大学病院 第一内科	166-0023
〃	武 村 民 子	日本赤十字社医療センター病理部	150-8935
〃	折 津 愈	日本赤十字社医療センター 呼吸器内科	150-8935
〃	吉 村 邦 彦	虎の門病院 呼吸器科	105-8470
〃	渡 邊 邦 友	岐阜大学 生命科学総合実験センター 嫌気性菌実験分野	501-1194
〃	千 田 金 吾	浜松医科大学第二内科	430-3192

## びまん性肺疾患調査研究班 住所録 [平成 16 年度]

所属住所	電話番号	FAX 番号	e-mail
宮城県仙台市青葉区星陵町 4-1	022-717-8534	022-717-8549	toshinkw@idac.tohoku.ac.jp
宮城県仙台市青葉区星陵町 4-1	022-717-8521	022-717-8527	t-kondo@idac.tohoku.ac.jp
栃木県河内郡南河内町薬師寺 3311-1	0285-58-7349	0285-44-3586	sugiyuki@jichi.ac.jp
東京都文京区湯島 1-5-45	03-5803-5964	03-5803-0123	eishi.path@tmd.ac.jp
東京都文京区湯島 1-5-45	03-5803-5950	03-5803-0167	yoshizawa.pulm@tmd.ac.jp
東京都文京区本郷 7-3-1	03-5841-3431	03-5684-2297	koujim@m.u-tokyo.ac.jp
東京都文京区本郷 7-3-1	03-5800-8826	03-5800-8826	TAKIZAWA-PHY@h.u-tokyo.ac.jp
東京都文京区千駄木 1-1-5	03-3822-2131 (7309)	03-5802-8134	a-azuma@nms.ac.jp
東京都文京区千駄木 1-1-5	03-3822-2131 (5255)	03-5685-3067	fukuda@nms.ac.jp
東京都新宿区戸山 1-21-1	03-3202-7181 (2876)	03-3207-1038	nkeicho-ky@umin.ac.jp
大阪府堺市長曾根町 1180	072-252-3021	072-251-1372	giichi@kch.hosp.go.jp
大阪府吹田市山田丘 1-7	06-6879-2560	06-6879-2560	johkoh@sahs.med.osaka-u.ac.jp
広島県広島市南区霞 1-2-3	082-257-5196	082-255-7360	nokohno@hiroshima-u.ac.jp
徳島県徳島市蔵本町 3-18	088-633-7127	088-633-2134	ssone@clin.med.tokushima-u.ac.jp
熊本県熊本市近見 5-3-1	096-351-8000	096-326-3045	suga-taka-0825@rose.odn.ne.jp
北海道札幌市中央区南一条西 16 丁目	011-611-2111 (3241)	011-613-1543	htaka@sapmed.ac.jp
栃木県下都賀郡壬生町北小林 880 番地	0282-87-2151	0282-86-7780	ishiiysk@dokkyomed.ac.jp
東京都板橋区加賀 2-11-1	03-3964-1211 (1583)	03-3964-5436	kenohta@med.teikyo-u.ac.jp
東京都新宿区西新宿 6-7-1	03-3342-6111 (5893)	03-5381-6651	ystgc@tokyo-med.ac.jp
東京都渋谷区広尾 4-1-22	03-3400-1311 (2852)	03-3409-1604	byori@med.jrc.or.jp
東京都渋谷区広尾 4-1-22	03-3400-1311 (2304)	03-3409-1604	m_oritsu.jrnc@nifty.com
東京都港区虎ノ門 2-2-2	03-3588-1111	03-3582-7068	kuniyosh@toranomom.gr.jp
岐阜県岐阜市柳町 1-1	058-230-6555	058-230-6551	kuni@cc.gifu-u.ac.jp
静岡県浜松市半田山 1 丁目 20-1	053-435-2263/2264	053-435-2354	chidak11@hama-med.ac.jp

役 職	氏 名	所属施設名	郵便番号
〃	長 谷 川 好 規	名古屋大学医学部附属病院 呼吸器内科 医学部附属病院	466-8550
〃	山 口 悦 郎	愛知医科大学医学部 呼吸器・アレルギー内科	480-1195
〃	谷 口 博 之	公立陶生病院 呼吸器・アレルギー内科	489-8642
〃	田 口 善 夫	天理よろづ相談所病院呼吸器内科	632-8552
〃	杉 崎 勝 教	独立行政法人国立病院機構 西別府病院内科	874-0838
〃	中 西 洋 一	九州大学大学院医学研究院附属胸部疾患研究施設	812-8582
〃	納 光 弘	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 神経内科・老年内科	890-8520

所 属 住 所	電話番号	FAX 番号	e-mail
名古屋市昭和区鶴舞町 65	052-744-2167	052-744-2176	yhasegawa@med.nagoya-u.ac.jp
愛知県愛知郡長久手町大字岩作字雁又 21	0561-62-3311 (3050)	0561-62-1804	etsuro@aichi-med-u.ac.jp
瀬戸市西追分町 160	0561-82-5101	0561-82-9139	tosei-lung@deluxe.ocn.ne.jp
奈良県天理市三島町 200	0743-63-5611	0743-62-5576	ytaguchi@tenriyoroze-hp.or.jp
大分県別府市大字鶴見 4548 番地	0977-24-1221	0977-26-1163	sugisakk@wbeppu.hosp.go.jp
福岡市東区馬出 3-1-1	092-642-5376	092-642-5389	yoichi@kokyu.med.kyushu-u.ac.jp
鹿児島市桜ヶ丘 8-35-1	099-275-5332	099-265-7164	osame@med6.kufm.kagoshima-u.ac.jp

総括研究報告  
——平成16年度研究——

# 総括研究報告

主任研究者 貫和敏博  
(東北大学加齢医学研究所 教授)

## 研究要旨

びまん性肺疾患に関する調査研究は、特定疾患治療研究事業対象疾患である特発性間質性肺炎とサルコイドーシスに加え、びまん性汎細気管支炎を対象疾患としている。本研究班の研究開始時には、これら三疾患のなかでもその疾患概念が混沌としていた特発性間質性肺炎、特に予後が悪いとされる特発性肺線維症に関して、従来の肺傷害・炎症から修復・再生に至る疾患成立、進展過程の基礎的な解明に加え、より臨床への応用を目指した新治療法の臨床試験と予防医学への展開としての早期症例の診断開発を中心的な研究課題とした。結果としてはCTによる画像疫学、血清マーカーを中心とした臨床病態の把握による早期診断の可能性、患者遺伝子解析による病態関連遺伝子の検索、疾患モデルによる分子病態の理解、分子標的薬剤による治療の可能性等、今後の患者の厚生行政に有益な情報を得ることが出来た。

## A. 研究目的

びまん性肺疾患に関する調査研究は、特定疾患治療研究事業対象疾患である特発性間質性肺炎とサルコイドーシスに加え、びまん性汎細気管支炎を対象疾患としている。本研究班の研究開始時には、これら三疾患のなかでもその疾患概念が混沌としていた特発性間質性肺炎、特に予後が悪いとされる特発性肺線維症に関して、従来の肺傷害・炎症から修復・再生に至る疾患成立、進展過程の基礎的な解明に加え、より臨床への応用を目指した新治療法の臨床試験と予防医学への展開としての早期症例の診断開発を中心的な研究課題と掲げた。特に世界的にも情報がない画像疫学調査や、患者の臨床情報をWEB登録する制度を構築して間質性肺炎の全臨床経過を明らかにする試みは世界的にも注目される。2年目以降においては、臓器移植や薬剤性など様々な要因から我国での発症が急激に増加している狭窄性細気管支炎も研究対象疾患とし、疫学調査、発症機序、および新たな治療法の開発等も目的とした。

### [特発性間質性肺炎]

我国の新しい診断基準が第4次診断基準改定作業を完成させ疾患概念を明確にすることによって、以下の課題に取り組んだ。

① 特発性肺線維症 (IPF) の分子細胞病態と加齢・遺

伝等の影響要因の基礎的臨床的研究。

- ② 不可逆的な線維化をきたす以前の早期 IPF 症例に対する診断方法の確立。
- ③ 急性増悪の発症機序の臨床的検討。
- ④ HRCT 画像と SP-A, D, KL-6 等の血清検査による疫学的調査。
- ⑤ 疾患重症度判定の再評価 (歩行試験)。
- ⑥ 新しい治療薬としての線維化抑制剤 Pirfenidon, インターフェロン, 免疫抑制剤などの治療効果判定のための共同臨床試験。
- ⑦ 肺特異的に遺伝子導入することを目的とした遺伝子治療の実現化。
- ⑧ 肺移植術の適応基準確立と術後障害の解決。
- ⑨ 炎症肺から肺癌合併に至る epigenetic な異常の検討。

2年目からは特発性間質性肺炎の治療開発を課題とした新しい研究班 (「特発性間質性肺炎の画期的な治療法開発の研究」) が立ち上げられることにより、⑥の課題は同班との共同で行なうことになった。また、本研究班における重要な役割である疫学的な調査研究に関して画像疫学および患者登録制度を重点課題として協力に推進させることになった。

### [サルコイドーシス]

サルコイドーシスは約 21,000 人を超える治療対象

者が存在し、病因解明・治療ガイドライン策定と難治例に対する治療法開発が必要である。本研究班において疾患発症の原因抗原として嫌気性常在菌 *P. acnes* を強く示唆する結果が得られてきた。Propionibacterium 属の病因的追求は、国際的にも本研究班がリードする研究であり、病因の特定によって治療・予防に多大な貢献を果たす。具体的には ① *P. acnes* の体内分布の差と疾患発症の相関、② *P. acnes* の内因性感染としての除菌療法の試み、③ 発症における免疫学的機序と樹状細胞の役割、④ その治療への応用の可能性等、を検討することによって、⑤ 新しい治療の確立を目的に掲げた。

#### [びまん性汎細気管支炎]

びまん性汎細気管支炎 (DPB) はマクロライド療法早期使用により約 80% は治癒される疾患となった。残るマクロライド治療抵抗性の症例の実態解明と治療法開発が必要であり、そのために ① 疾患感受性遺伝子の特定、② マクロライド療法の分子機構解明、③ ケタイド系薬剤の網羅的遺伝子情報解析、プロテオームも関与した臨床応用分野の開拓を目的に掲げた。

### B. 研究方法

#### I. 全国調査と疫学調査

(1) 全国患者調査：本研究班の対象疾患罹患患者の本邦における推移、および疾患自体に対する情報集積を目的として、疫学調査や全国調査の新たな研究方法も取り入れて以下の項目を準備・検討をおこなった。新しい第 4 次診断基準に基づく特発性間質性肺炎患者の患者情報の WEB 登録制度を構築、準備した。また厚生労働省の新規臨床個人票による患者調査の方法についても検討を行い、個人データに関する基幹班員施設での倫理委員会承認準備を進めた。また、当研究班の対象疾患である特発性間質性肺炎とサルコイドーシスの罹患患者の臨床個人票の登録内容が本研究班を中心として更新されたことに伴い、新規個人票に基づく全国調査研究計画を検討した。

(2) CT 画像による疫学調査：労作時の呼吸困難感や咳嗽などの自覚症状を呈せずにも、その胸部画像に疾患特有の陰影が出現している早期の特発性間質性肺炎患者を把握するために、マルチスライス CT を用いた検診法が開発された。

(3) アンケート調査：サルコイドーシス患者に対する新しい診断基準の策定の準備として全国アン

ケート調査を行なった。また、抗菌療法の現状に関して全国調査を行なった。社会的に問題となった「アアメシバ」に関連した肺傷害の全国調査、および骨髄・臓器移植を含めて様々な原因で発症している狭窄性細気管支炎の診断方法・治療・生存期間を含めた全国調査を行なった。

### II. 各種疾患における臨床病態研究

#### (1) 患者検体を用いた疾患病態研究

対象疾患罹患患者の生検肺組織を対象として病理形態解析・遺伝子発現解析をおこなった。また家族性肺線維症患者やびまん性汎細気管支炎患者に関しては遺伝子配列の解析を行なった。これら臨床検体の解析に関しては項目 IV で述べるように十分な倫理面での配慮を行なった。

#### (2) 臨床検査項目にもとづく診断・治療・予後に基づく研究

各施設に集積された患者臨床データを用いて主に後ろ向きの検討を行い、病態の解析を行なった。特に間質性肺炎の血清マーカーであるサーファクタント A, D, および KL-6 に関しては、欧米よりもはるかに本邦において情報が多く、その画像所見や呼吸症状との相関を中心に検討を行なった。

### III. 動物モデルを用いた病態基礎解析

特発性肺線維症の動物モデルとしてはマウス・ブレオマイシン肺やシリカ肺、放射線照射肺を用いて、将来的に臨床応用が期待される新しい治療法の効果を解析した。具体的には遺伝子発現プラスミドや EGF 受容体チロシンキナーゼ阻害薬、PDGF 受容体チロシンキナーゼ阻害薬などの分子標的薬を投与し、その治療効果の検討を行なった。

### IV. 倫理面での配慮：

厚生労働省からの通達に準拠し、患者の臨床個人情報集積、得られた病理組織標本や遺伝子配列の解析に際しては、各施設における倫理委員会の認可を受け、患者・家族に十分に説明を行い、その「インフォームドコンセント」を得た症例に限り解析を行なった。

## C & D 研究結果と考察

### I. 全国調査と疫学調査

#### (1) 特発性間質性肺炎患者の全国調査：

新しい第4次診断基準に基づく特発性間質性肺炎患者の全国調査を行なうために、当班に関連している医療施設の協力によって、患者情報のWEB登録制度を構築した。その調査項目は、まだ全体の病態が明らかになっていない特発性間質性肺炎、とくに特発性肺線維症の罹患患者を長期観察することにより初めて明らかになる。病態の推移に伴う臨床検査データの変化、特に本疾患の末期段階で発現する急性増悪の発症率やその前駆症状、治療効果の判定の把握を可能にするようにプログラムされている。

#### (2) 世界初のHRCT画像疫学調査：

2003年4月より2004年3月に小諸厚生病院にてCT検診を施行された1,112例(男性772例、女性340例)に対して間質性肺炎の合併の有無を検討し、男女比、人口比率、喫煙歴を統計学的にmatchさせ対10万人あたりの有病率を検出した。両側肺底に対称に間質性変化を認めるものは74例(6.7%)に見られそのうち、NSIP疑い例は6例、UIP疑い例は8例、DIP疑い例は2例、分類不能例は56例であった。現時点での解析が終わった年齢調整有病率は、10万人あたりUIPは男性351人女性196人、両側肺底に対称に間質性変化を認めるもの男性1,901人女性2,818人であった。

#### (3) 個人票に基づく全国調査研究：

当研究班の対象疾患である特発性間質性肺炎とサルコイドーシスの罹患患者の臨床個人票の登録内容が本研究班を中心として更新されたことに伴い、新規個人票に基づく全国調査研究計画を検討した。どちらもこれまでの患者群と、軽快者の概念が加わったことによる推移が注目される。

#### (4) サルコイドーシスの臨床診断基準と抗菌薬療法の効果判定の全国調査：

今回サ症診断基準の改訂にあたり全国の専門医にアンケートを送付し現在の診断基準に対する問題点を検討した。現在の診断基準について問題点があると専門医は回答者全体の83%であった。また問題点として最も多数の回答者が指摘していたのはBHLなどの特徴的な胸部X線画像が十分に診断基準に反映されていない点であった。一方検査項目については従

来からいわれているようにガンマグロブリンの陽性率が低いこと、リゾチームなど保険適応がない項目があるなどの問題点があった。さらに検査項目中最も特異度の高いSACEの陽性率が以前の調査結果に比べ低下していた。

本邦におけるサ症病因論の視点から、抗菌薬による治療が以前より注目されていたが、今回サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会評議員の先生方にアンケートをお願いし、サ症に対する抗菌薬の使用経験を調査した。アンケート依頼82施設、回答66施設(80.5%)抗菌薬の使用経験有19施設(28.8%)、無47施設(71.2%)。現時点では対象サ症は皮膚、肺、眼サ症を中心に単独または複数臓器に対してミノマイシン単独を中心に使用されており、その効果は有効41例中20例(48.8%)、無効21例(51.2%)であった。

#### (5) 狭窄性細気管支炎の全国調査：

「アマメシバ」関連狭窄性細気管支炎の本邦初発例を報告し、全国規模での被害の実態及び発症に関与する要因の解明を目的として全国疫学調査を施行した。200床以上の入院施設を有し、呼吸器内科および呼吸器外科を標榜する全国の医療機関(1,823施設)に一次調査票を送付し、11月25日現在で904施設から返信があり、10例になんらかの肺障害が見られたとの回答を得た。

また原因を問わない狭窄性細気管支炎患者に関して、全国1,118施設への一次アンケート調査を実施した結果、287例の症例が報告された。この結果に基づき、一次アンケートで症例ありと返事をいただいた133施設あてに、集積症例の個別調査を目的とした二次アンケート調査を実施した。その結果、39例(27施設)の症例情報を得た。男女比は、男性22名、女性17名。平均年齢は33歳であり、患者は9歳から75歳に及んだ。肺生検による組織診断が得られている症例が18例であり、残りの21例は、臨床診断によるものであった。30例が、血液疾患治療に関連した造血細胞移植症例であり、1例が腎移植症例であった。4例がリウマチを基礎疾患としていた。明らかな基礎疾患がないものが2例、皮膚疾患2例が含まれていた。

## II. 各種疾患における病態・臨床・基礎研究

### [特発性間質性肺炎]

#### \* 家族性肺線維症の疾患関連遺伝子解析

家族性間質性肺炎は、歴史的に1907年Sandozが

18歳の一卵性双生児が肺線維症を発症したことを報告したことが最初である。家族性間質性肺炎の病因の研究は、特発性間質性肺炎の成因、機序の解明を、最近、米国に於いて家族性間質性肺炎症例の中に Surfactant protein C (Sp-C) 遺伝子異常や ABC transporter の遺伝子異常が存在することが相次いで報告されている。このような状況を踏まえインフォームドコンセントの得られた家族性間質性肺炎症例 13 家系 29 症例を集め、画像、臨床像、病理組織像、Sp-C 遺伝子解析の調査とまた Sp-C 遺伝子変異について解析をおこなった。また Sp-C 遺伝子解析について exon4 と exon5 に遺伝子多型を見出した。も存在することから間質性肺炎のない健常ボランティア 40 名、間質性肺炎患者 33 名についても調べ比較検討した結果 exon5 の遺伝子多型については間質性肺炎との統計学的偏りがあることを見いだした。

#### \* 特発性間質性肺炎早期病変検出システムの開発

自覚症状が出現する以前の段階の、線維化が軽い早期段階での診断確率のために、血清マーカーと CT 画像の比較を行なった。その結果、自覚症状はないもののがん検診等で偶然 CT 画像で軽度の蜂巣肺病変が検出された患者において、血清マーカーのうち SP-D が KL-6 よりも有意に高値を示す傾向が見られた。この結果は将来的に検診時の血清マーカーの有効である可能性を示す。

#### \* 間質性肺炎における血中 KL-6/MUC1 ムチンと血栓形成について

MUC1 ムチンには血管内皮細胞や血小板と結合する能力があり、血栓形成に関与しうる。血中に KL-6 が増加する間質性肺炎において血栓形成に KL-6/MUC1 が関与するか否かを検討した。[方法] 間質性肺炎 (n=47) あるいは ARDS 患者 (n=34) の診断時血清 KL-6 と D-Dimer の関係を検討した。間質性肺炎あるいは ARDS 患者の診断時血清 KL-6 と D-D には有意の相関は認めなかった。しかし、ARDS 患者における KL-6 増加率と D-D 増加率の間には有意の相関を認め、ARDS 患者の DIC 合併群では、KL-6 増加率は有意に高かった。

#### \* 間質性肺炎患者肺組織における Fox f1, FGF-10, FGF-R, MMP-1,7 の発現

間質細胞に発現する転写因子 Fox f1, 上皮増殖因子 FGF-10 は肺の形成、上皮増殖に重要な役割を持つ。UIP と COP において Foxf1 と FGF-10, FGF-R の局在と発現、および Foxf1 の転写 target とされる MMP-1, UIP 肺組織で上昇が報告されている MMP-7 の検討も行った。免疫組織化学では FGF-10 は UIP, COP の早期線維化巣の線維芽細胞に陽性であり、FGF-R は、UIP, COP の再生上皮に強い陽性を示した。Real time PCR では、Foxf1 は UIP に有意に低発現であった。Foxf1 の target gene として HGF, VEGFR, MMPs などがあり、UIP での Foxf1 の有意な低発現は、血管形成不全、肺胞上皮再生不良、細胞外基質吸収の阻害を反映している可能性が考えられる。

#### \* 特発性肺線維症および他の間質性肺炎における肺内無機沈着物の元素分析

無機粉塵曝露は肺線維化に関与すると推測されるので、間質性肺炎の組織中に沈着する無機粉塵の元素組成を疾患別に比較し、また特発性肺線維症 (IPF) について職業曝露の有無による比較も行った。炭粉沈着部位 5ヵ所を選択し走査電頭によるエネルギー分散型 X線分光法 (EDS) で元素分析を行った。組織中の各元素重量濃度は組織量に比例すると思われる硫黄 (S) で補正した。疾患別では IPF 群において Fe/S 比が cBFL 群, CVD 群より有意に高く、Al/S 比は cBFL 群より有意に高くまた CVD 群より高い傾向であった。瀬戸市 IPF の検討では職業曝露例は非曝露例に比べて Al/S 比が有意に高く、Si/S, Fe/S 比も高い傾向にあった。明らかな職業曝露のない IPF 例の中に無自覚に無機粉塵曝露を受けていたと推測される症例があり、またその症例で多く認める元素は職業曝露のある IPF でも多く検出され、肺線維化との関与が示唆された。

#### \* 連続剖検例にみられた蜂巣肺症例の臨床病理学的検討

IPF/UIP の初期病変の解明のため、臨床的に顕在化せず、剖検において認められた蜂巣肺 (以下 f-UIP) 症例の解析した。f-UIP 例は男女比 26/10, 平均年齢 77 歳, 喫煙指数 1540 (IPF/UIP では 33/6, 75 歳, 1588), 肝疾患の合併は f-UIP 28%, IPF/UIP 23%, 糖

尿病合併は f-UIP 47%, IPF/UIP 44% であった。病理学的には f-UIP では IPF/UIP と同様に下葉肺底部、背側胸膜下の肺胞虚脱、気腔の拡張、細気管支上皮化生とともに、巣状の胸膜下、小葉辺縁の肺胞腔内器質化がみられたが、線維芽細胞巣ならびに間質の平滑筋量は IPF/UIP よりも少なかった。

**\* 特発性間質性肺炎「分類不能型」の臨床病理学的検討**

特発性間質性肺炎の一部には病理組織学的に ATS/ERS International Consensus Statement の 7 病型に分類できない「分類不能型」(unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia: u-IIP) が存在する。今回 u-IIP と診断された症例についてその臨床病理学的特徴を検討した。2000 年 4 月より 2004 年 10 月までに外科的肺生検が可能であった IIP 症例のうち、病理学的に u-IIP と診断された 12 例 (男性 9 例, 女性 3 例, 平均年齢 55.4 歳) を対象とし、臨床所見, high resolution CT (HRCT) 所見, 病理学的所見の特徴についてレトロスペクティブに検討した。12 例全例に聴診上 fine crackle を聴取し、基礎疾患として膠原病の疑い例は 4 例であった。HRCT では 8 例に ground glass opacity, 4 例に consolidation, 2 例に蜂巣肺を認めた。組織学的に、いわゆる広義の間質の線維化が 11 例、胸膜直下の限局性線維化が 9 例、顕微鏡的蜂巣肺が 4 例にそれぞれ認められた。[結語] u-IIP は多彩な臨床病理像を呈するため、画像上蜂巣肺を呈する IIP 症例では、臨床的に特発性肺線維症との鑑別診断が重要である。

**\* CT を用いた UIP と NSIP の画像解析に関する研究**

通常型間質性肺炎 (UIP) と非特異型間質性肺炎 (NSIP) の CT 画像をコンピューターを用いて解析し定量的に評価することができれば診断上非常に有用と言える。今回 CT の thin section data より全肺, 右下葉, 病変部 2cm 角立方体の 3 種の volume data を抽出し、各々 Contrast, Entropy, Variance の 3 種の特徴量を算出、UIP・NSIP 間で比較を行った。その結果、全肺の data では有意差が認められなかったが、病変部 2cm 角立方体の data では CNT, EPY で UIP が有意に高かった。病変部位を抽出することにより volume histogram 法にて UIP, NSIP 間で特徴量に傾向がみられ、自動診断の可能性が示唆された。

**\* 線維化性の特発性間質性肺炎における画像病理所見と予後の関係**

外科的肺生検で診断された線維化性の IIPs 127 例 [UIP 58 例{年齢 61±10 (SD) 歳}, FNSIP 69 例{58±10 歳}] である。病理で UIP パターンであった症例 (n=58) は FNSIP パターン (n=69) に比べ予後は有意に不良であった (p<0.001)。画像で HC+(n=30) は HC-(n=97) に比べ予後不良 (p=0.04)。画像で HC-(n=97) であった症例の中で病理で UIP パターンであったものは FNSIP パターンであったものより予後は不良であったが (n<0.0001)、画像で HC+ であった症例 (n=30) の中では病理所見で予後の差は認めなかった。線維化性の IIPs の予後評価において、HRCT で蜂巣肺の有無を確認することは重要であるが、画像で蜂巣肺を認めない場合は病理パターンの決定が重要である。

**\* 特発性肺線維症の予後予測因子としての血清 SP-D の意義**

間質性肺疾患の特異的血清マーカーである SP-A, SP-D, KL-6 の予後予測因子としての有用性について分析した。2003 年までの 17 年間に当院を受診し予後を追跡しえた IPF 患者 109 例のうち、観察期間に悪性新生物や心血管疾患を主因に死亡した 27 例を除外した残り 82 例を血清マーカーの分析対象とした。29 例は外科的肺生検, 残りの 62 例は臨床診断例である。5 年生存率は 55.6%, 中央生存期間は 71ヶ月だった。各血液検査項目の中央値を基準に対象患者を 2 群に分けて Kaplan-Meier 生存曲線分析を施行した。SP-D, KL-6, ESR において、2 群間に生存期間の有意差を認め、いずれも高値群が有意に予後不良であることが示された。一方、SP-A と ESR には、生存期間に有意差はみられなかった。5 項目について生命予後におよぼす同時効果を Cox の比例ハザードモデルを用い解析した結果、SP-D が最も予後を鋭敏に反映することが示された。

**\* 特発性肺線維症患者の健康関連 QOL および運動耐容能に関する諸指標の検討、および呼吸リハビリテーションの効果について**

ATS/ERS の国際的多分野合意分類の診断基準により診断された特発性肺線維症 (IPF) 患者の健康関連 QOL および運動耐容能に関する諸指標の検討を行

なった。また、IPF 患者に対する運動療法を中心とした外来呼吸リハビリテーションの有効性を検討した。対象は IPF 患者 41 例 (臨床診断例 20 例, 外科的肺生検例 21 例)。健康関連 QOL は St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ: 西村浩一訳) を用いた。SGRQ の Total score は TLC, DLco, PaO<sub>2</sub>, 6 分間歩行試験 (6MWT) 時の最低 SpO<sub>2</sub>, 呼吸困難の程度 (baseline dyspnea index: BDI) と有意な相関を認めた。重回帰分析の結果では BDI のみが SGRQ の Total score の説明因子であった。重回帰分析の結果では VC, VE/VCO<sub>2</sub> at end-exercise および QF が有意な説明因子であった。以上の結果をふまえ、IPF 患者に対する運動療法を中心とした外来呼吸リハビリテーションの有効性を検討した。呼吸リハ群 (n=13) はコントロール群 (n=15) に比べ、有意に 6MWT の距離および SGRQ の Total score の改善を認めた。

**\*ブレオマイシン誘発肺線維症モデルにおける Gleevec の抗線維化効果**

特発性肺線維症 (IPF) は予後不良の慢性進行性肺疾患で新規抗線維化薬の開発が望まれている。我々は、分子標的治療薬である Gleevec の PDGF-R リン酸化阻害作用に注目し抗線維化効果について検討してきた。その結果、Gleevec は in vitro において PDGF 刺激による肺線維芽細胞の増殖反応および PDGFR- $\beta$  の自己リン酸化を濃度依存的に抑制することを報告した。BLM 肺線維症モデルによる検討では、50 mg/kg/day の Gleevec 投与により BLM 投与 28 日目の組織学的肺線維化スコアおよび肺の collagen assay において有意に肺線維化を抑制した。しかしながら Gleevec の抗線維化効果の time kinetics の検討から、後半 14 日間の投与では抗線維化効果が認められないことが明らかとなった。その原因として、BLM 投与 7 日目頃より増加してくる血清  $\alpha$ 1-acid glycoprotein (AGP) の関与が示唆された。AGP による Gleevec の作用阻害の解除には erythromycin の併用が有効であり、線維化後期の併用投与において明らかな抗線維化効果が認められた。

**\*分子標的薬による肺線維化治療の可能性と問題点**

EGF 受容体チロシンキナーゼ阻害薬 (EGFR-TKI) は肺癌治療薬として、PDGFR-TKI は白血病治療薬として臨床使用されている。これらの薬剤は、線

維芽細胞の増殖因子シグナルを阻害するため肺線維化治療薬としての応用の可能性もある。一方で、これらの薬剤による肺傷害も報告され問題となっているが、メカニズムは十分に解明されていない。これらの薬剤がマウスブレオマイシン (BLM) 誘発肺臓炎モデルに及ぼす影響を検討した。BLM による線維化を EGFR-TKI である gefitini および AG1478 は有意に抑制した。PDGFR-TKI である AG1296 も同様に線維化を抑制した。免疫組織染色で間葉系細胞の各受容体のリン酸化も抑制されていた。

**\*肺の線維化におけるメカニカルストレスの関与**

特発性肺線維症 IPF の一般的な臨床病理学的特徴として、1) 加齢肺、2) 肺底部胸膜直下背側から始まる線維化、3) びまん性肺胞障害 (DAD) を生じやすい、4) 肺癌を合併しやすい、5) 糖尿病との関連が示唆されている (Enomoto et al 2001) 等がある。このうち線維化が肺底部胸膜直下背側から始まることに着目した。この部位は重力による肺胞の虚脱が生じやすく、線維芽細胞や血管内皮細胞など支持組織による interdependence が作用する部位でもあり、シェアストレスやメカニカルストレスが重要な役割をはたしている。

**\*肺線維症における Epithelial mesenchymal transition (EMT)**

C57/BL6 マウスにブレオマイシンを気管内投与し、可溶性 TGF- $\beta$ RII を in vivo electroporation で遺伝子導入した。肺組織の HE 染色, TUNEL 染色, E-cadherin と  $\alpha$ -smooth muscle actin の蛍光免疫二重染色を行った。IPF の肺組織でも同様の蛍光免疫二重染色を行った。ヒト、マウスモデル共に fibroblastic foci の周囲に EMT が観察された。可溶性 TGF- $\beta$ RII 投与によって、BLM 投与後の肺臓炎、線維化の抑制、TUNEL 陽性細胞の減少、EMT の所見の減弱が認められた。EMT は肺線維症における fibroblastic foci の形成に関与していると考えられた。

**[サルコイドーシス]**

**\*サルコイドーシス病変部における cell-wall deficient 型 P. acnes 菌体の同定とその内因性活性化現象に関する研究**

サ症病変部リンパ節に認められる細胞内封入体

Hamazaki-Wesenberg (HW) 小体は、その形態学的な特徴から Cell wall deficient (CWD) 型マイコバクテリアであると考えられてきた。PAB 抗体は *P. acnes* 特異的であり菌体細胞膜から細胞壁を貫いて分布するリポテイコ酸と反応する。また、TIG 抗体も *P. acnes* 特異的で細胞質内に多量に存在するリボゾーム結合性のシャペロン蛋白である trigger factor 蛋白と反応する。HW 小体はすべてこの 2 種類の *P. acnes* 特異的抗体に反応した。免疫電顕では PAB 抗体は HW 小体周辺部を取り囲むように陽性であり、TIG 抗体は HW 小体の中心部高電子密度領域にスポット状に陽性を呈しており、HW 小体が巨大化した CWD 型の *P. acnes* 菌体そのものである可能性が高い。

#### \*サルコイドーシスの肉芽形成機序

サルコイドーシスの肉芽形成機序における脂質抗原関与を、CD1 分子の発現から解析した。

サルコイドーシス患者の樹状細胞上の CD1 分子の発現は 9 例中 5 例に確認されたが、対照者の樹状細胞には発現をみなかった。しかし、サルコイドーシス患者での CD1 陽性症例群と CD1 陰性症例群との間には臨床症状の差を認めなかった。

#### \*下部及び上部消化管における Propionibacteria の分布

Propionibacteria がサルコイドーシスと関連しているとすると、患者の体内への侵入門戸を明らかにする必要がある。皮膚そして結膜の常在菌としては知られている Propionibacteria が、その他の粘膜にも分布していることはすでに知られているが、詳細な検討成績はない。そこで、下部消化管における本菌の分布を、選択性の強い自製選択培地を用い、調査検討を実施した。サルコイドーシス患者を対象とした 2 度トライアルの結果、68% が腸管内に糞便 1g 当たり  $\sim 10^8$  cfu 程度の Propionibacteria を保持することが示された。2 度目のトライアルについて、患者記録を調査し、今回新たに年代別の検出率で整理した。20 代～70 代において検出率に特に差はなく、また、菌量についても、最高菌量 (100～999 cfu/g) の区分と平均菌量が年代の上昇に伴い減少する傾向が見られたが、明確な違いを認めなかった。今回、新規に、口腔内粘膜の Propionibacteria の分布を 20 代の健康成人の唾液を対象として検討した。87.5% から平均菌量約 500 cfu/g

の本菌が分離された。

#### \* MDC 遺伝子多型とサルコイドーシスの病態

Th2 特異的なケモカインである MDC の意義について、Th1 免疫応答が優位であるサルコイドーシスではこれまで検討されていない。そこで MDC 遺伝子多型がサルコイドーシスの発症や病態に与える影響を検討した。対象は健常者 394 名とサルコイドーシス患者 211 名で、MDC プロモーター領域の一塩基多型である -942 (G/A), -721 (G/A), -469 (T/C) 多型を、ARMS 法により同定した。MDC -942 (G/A) は性、年齢で補正した場合、有意にサルコイドーシスの発症と相関しており、特に発症年齢が 40 歳未満のサ症患者に限ると、本多型の影響はさらに明確になった (オッズ比 0.58,  $p=0.0032$ )。本多型は 40 歳未満のサルコイドーシス患者で、血清 MDC 濃度と有意な相関を示した ( $p<0.05$ )。さらにプロモーター領域配列をルシフェラーゼレポーターベクターに挿入し、転写活性を測定したところ、遺伝子型 GG は AA より有意に高い活性を示し、血清濃度の個体差と符合した。MDC 多型はケモカインの産生を調節し、Th1 優位であるサルコイドーシスの発症や病態にも影響を与える可能性がある。

#### [びまん性汎細気管支炎]

##### \*びまん性汎細気管支炎患者における遺伝子解析

びまん性汎細気管支炎に関わる遺伝子のひとつが、HLA-A, B 遺伝子座の間にあり、HLA-A11 と B54 を併せ持つ祖先染色体上で、その遺伝子に変異が起こり、世代を経た結果、日本人集団では、A 遺伝子座側に主に組換えが生じ、結果的に B54 との関連性が保たれ、韓国人集団では、B 遺伝子座側に主に組換えが生じ、結果的に A11 との関連性が保たれたと考えるのもっともうまく説明される。この領域に関して、Genscan による遺伝子予測を行い、12 個の遺伝子様構造を確認した。その結果として、100 以上の SNP が同定した。その SNP 間での連鎖不平衡の状態を、Gold のプログラムを用いて、D' を指標に目盛りますと、前半の 80 kb の領域が、赤色で示される、強い連鎖不平衡の及ぶ領域で、この領域内に先ほどの関連分析のピークが落ちることも明らかにした。領域内の新規遺伝子のクローニングを進めました結果、クローニングされた、もともと G4 として予測された遺伝子で、蛋白の構造

上、細胞表面発現型のムチンファミリーに属す新規遺伝子と予測された。臓器パネルでは、肺、胎盤、脾臓に陽的な発現シグナルが認められた。

\*エリスロマイシンの抗炎症作用：包括的遺伝子発現解析

びまん性汎細気管支炎の特効薬である14員環マクロライド系抗生物質の抗炎症作用を包括的に検討するためにヒト気管支上皮細胞株およびヒト正常末梢気管支上皮細胞の定常状態においてトランスクリプトーム解析を行った。ヒト正常末梢気管支上皮細胞の炎症性刺激(TNF $\alpha$ )下で、エリスロマイシン(EM)及びその抗菌作用のない類縁体EM703を前処置し、遺伝子発現への作用をジーンチップにより包括的に評価した。TNF $\alpha$ で2倍以上遺伝子発現が上昇した420遺伝子のうち、EMで30%以上抑制された遺伝子は72個で、そのうちEM703でも同様に抑制されたものが45個(62.5%)あった。さらにEM703で25%以上抑制されたものは55個(76.4%)にのぼった。既知のもので気道炎症に関連性が推測されるものには、CCL5(RANTES)やCXCL6(granulocyte chemotactic protein-2)などのケモカイン、IFNAR2(interferon受容体)、RAB、RAPIAなどのRas関連分子、mitogen-activated protein kinase 3などのシグナル関連分子、TCF2などの転写因子、tissue plasminogen activatorやcell death activator CIDE-3などがあつた。

## E. 結 論

本研究班は臨床および基礎部門の多方面の分担研究者および研究協力者の効率的な研究協力体制を構成することで、研究開始時の研究目的を達成することができた。その結果、特発性間質性肺炎は新しい診断基準と治療ガイドラインを策定し、それにもとづく臨床個人票を新規に作成した。またこの診断基準にそつたHRCT画像疫学調査が欧米に先駆けては着手された。一方、日本が先進的に開発してきた間質性肺炎のマーカーの詳細な検討によって、疾患の全国登録性が可能になった。これは今後も継続されるべき重要な研究課題であり、そこから得られる情報によって複雑な疾患の全体像の理解が各段に進むことが理解される。さらに患者遺伝子背景の解析も開始され、この疾患における日本人の特性が明らかになることが期待される。サルコイドーシスもびまん性汎細気管支炎もその

発症病態の解明には、欧米でも高い評価をうける学術的な発展が認められ、今後さらにその診断、発症予防、および新たな治療法の開発が期待されている。

## F. 健康危険情報

とくになし

## G. 研究発表

1. Watanabe M, Ebina M, Orson FM Nakamura A, Koinuma D, Akiyama K, Maemondo M, Okouchi S, Ota H, Kubota K, Matsumoto K, Nakamura T, and Nukiwa T. Hepatocyte growth factor gene transfer to alveolar septa efficiently prevents lung injury by bleomycin. *Molecular Therapy*, 2005, in press.
2. Ebina M, Shimizukawa M, Suzuki T, Onuma K, Kanazawa H, Ino-oka N, Kimura Y, Fujimura S, Takahashi T, Nukiwa T. Remodeling of alveolar capillaries in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 169: 1203-8, 2004.
3. K Hiramatsu, Y Saito, K Sakakibara, A Azuma, S Kudoh, I Sugawara. The Effects Of Inhalation Of Diesel Exhaust On Murine Mycobacterial Infection. *Experimental Lung Research* (in press) 2005.
4. K Kamio, I Matsushita, M Hijikata, G Tanaka, K Nakata, K Tokunaga, Y Kobashi, Y Taguchi, S Homma, K Nakata, A Azuma, S Kudoh, and N Keicho. Promoter analysis and aberrant expression of *MUC5B* gene in diffuse panbronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* (in press) 2005.
5. A Azuma, T Nukiwa, E Tsuboi, M Suga, S Abe, K Nakata, Y Taguchi, S Nagai, H Itoh, M Ohi, A Sato, S Kudoh, and Members of Research Group for Diffuse Lung Diseases in Japan, G Raghu. A Double Blind And Placebo-Controlled Clinical Study Of Pirfenidone In Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* (in print) 2005.
6. A Azuma, YJ Li, J Usuki, S Abe, K Matsuda, S Henmi, Y Miyauchi, A Izawa, S Sone, S Hashimoto, S Kudoh. Interferon- $\beta$  Inhibits Bleomycin-Induced Lung Fibrosis by Decreasing TGF- $\beta$  and Thrombospondin. *Am J Respir Cell Mol Biol* 32: 93-8, 2005. 2004.

7. Y Miyake, S Sasaki, T Yokoyama, K Chida, A Azuma, T Suda, S Kudoh, N Sakamoto, K Okamoto, G Kobashi, M Washio, Y Inaba, H Tanaka. Vegetable, Fruit, and Cereal Intake and Risk of Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Japan. *Annals of Nutrition and Metabolism* 48(6): 390-397, 2004.
8. F Sakai, S Noma, Y Kurihara, Y Yamada, A Azuma, S Kudoh, S Ichikawa. Leflunomide-related lung injury: Imaging features. *Modern Rheumatology*. (in press)
9. Y Miyake, S Sasaki, T Yokoyama, K Chida, A Azuma, T Suda, S Kudoh, N Sakamoto, K Okamoto, G Kobashi, M Washio, Y Inaba, H Tanaka. Occupational and Environmental Factors and Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Japan. *Annals of Occupational Hygiene* (in press) 2005 Jan 7;
10. A Azuma and S Kudoh. *Editorial*: Securing Safety and Efficacy of Macrolide Therapy for Chronic Small Airway Diseases. *Internal Medicine* 44(1): 2005. (in press)
11. Isogai S, Taha R, Tamaoka M, Yoshizawa Y, Hamid Q, Martin JG. CD8<sup>+</sup> alphabeta T cells can mediate late airway responses and airway eosinophilia in rats. *Journal of Allergy & Clinical Immunology*. 2004; 114(6): 1345-52.
12. Isogai S, Miyata S, Taha R, Yoshizawa Y, Martin JG, Hamid Q. CD4<sup>+</sup> T cells migrate from airway to bone marrow after antigen inhalation in rats. *Journal of Allergy & Clinical Immunology*. 2004; 113(3): 455-61.
13. Inase N, Sakashita H, Ohtani Y, Sogou Y, Sumi Y, Umino T, Usui Y, Yoshizawa Y. Chronic bird fancier's lung presenting with acute exacerbation due to use of a feather duvet. *Internal Medicine*. 2004; 43(9): 835-7.
14. Okada Y, Matsumura Y, Shimada K, Sado T, Oyaizu T, Sugawara T, Matsuda Y, *J Heart Lung Transplant*. 2004 Dec; 23(12): 1392-5.
15. Suzuki S, Matsuda Y, Sugawara T, Tabata T, Ishibashi H, Hoshikawa Y, Kubo H, Kondo T. Effects of carbenoxolone on alveolar fluid clearance and lung inflammation in the rat. *Am Rev Crit Care Med*. 2004 Sep; 32(9): 1910-5.
16. Arai T, Hamano E, Inoue Y, Ryushi T, Nukiwa T, Sakatani M, Nakata K. Serum neutralizing capacity of GM-CSF reflects disease severity in a patient with pulmonary alveolar proteinosis successfully treated with inhaled GM-CSF. *Respir Med*. 2004 98: 1227-30.
17. Gomi K, Tokue Y, Kobayashi T, Takahashi H, Watanabe A, Fujita T, Nukiwa T. Mannose-binding lectin gene polymorphism is a modulating factor in repeated respiratory infections. *Chest*. 2004 Jul; 126(1): 95-9.
18. Sakakibara T, Nemoto Y, Nukiwa T, Takeshima H. Identification and characterization of a novel Rho GTPase activating protein implicated in receptor-mediated endocytosis. *FEBS Lett*. 2004 May 21; 566(1-3): 294-300.
19. Saito A, Takizawa H, Sato M, Suzuki K, Miyata T, Tazawa T, Nukiwa T, Morita Y. Alpha-1 antitrypsin deficiency with severe pulmonary emphysema. *Intern Med*. 2004 43: 223-6.
20. Takahashi H, Tokue Y, Kikuchi T, Kobayashi T, Gomi K, Goto I, Shiraishi H, Fukushi H, Hirai K, Nukiwa T, Watanabe A. Prevalence of community-acquired respiratory tract infections associated with Q fever in Japan. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2004 Apr; 48(4): 247-521; 172(3): 1727-34.
21. Desaki M, Okazaki H, Sunazuka T, Omura S, Yamamoto K, Takizawa H. Molecular Mechanisms of Anti-Inflammatory Action of Erythromycin in Human Bronchial Epithelial Cells: Possible Role in the Signaling Pathway That Regulates Nuclear Factor-kappaB Activation. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004 May; 48(5): 1581-5.
22. Saito A, Takizawa H, Sato M, Suzuki K, Miyata T, Tazawa T, Nukiwa T, Morita Y. Alpha-1 antitrypsin deficiency with severe pulmonary emphysema. *Intern Med*. 2004 Mar; 43(3): 223-6.
23. Yamauchi Y, Okazaki H, Desaki M, Kohyama T, Kawasaki S, Yamamoto K, Takizawa H. Methotrexate induces interleukin-8 production by human bronchial and alveolar epithelial cells. *Clin Sci*