

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

総合研究報告書
平成14年度～平成16年度

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

総合研究報告書

平成 14 年度～平成 16 年度

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
総合研究報告書
平成 14 年度～平成 16 年度

目 次

主任研究者総括

びまん性肺疾患に関する研究	3
	主任研究者 貫和 敏博

研 究 報 告

全国調査および疫学調査	(班員, 班協力者名)
平成 16 年度	
特発性間質性肺炎患者の臨床情報の WEB 登録	17(41)
	海老名雅仁 他
閉塞性細気管支炎の全国調査研究 —— 2 次症例調査研究 ——	25(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	30(59)
	上甲 剛
特発性間質性肺炎	(班員, 班協力者名)
平成 14 年度	
特発性肺線維症の早期診断の可能性に関する研究	37(82)
	木村雄一郎 他
早期の特発性間質性肺炎の病態解析のための胸部 HRCT 値解析と血清マーカー	41(86)
	高橋 弘毅 他
間質性肺炎におけるシクロスポリンマイクロエマルジョン製剤 (ネオーラル) の 血中濃度モニタリングに関する検討	46(107)
	井上 哲郎 他
Pirfenidone (S-7701) 無作為化臨床比較第 II 相試験成績の第 2 報 (9ヶ月間の盲検比較) (班共同研究, 国内大規模臨床試験)	51(117)
	吾妻安良太 他
膠原病関連間質性肺炎における Nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) の臨床像および予後の検討	57(128)
	千田 金吾 他
Hermansky-Pudlak 症候群 (HPS) の HPS1 遺伝子解析	62(150)
	河野 修興 他
平成 15 年度	
剥離性間質性肺炎の気管支肺胞洗浄液のプロテオーム解析	66(44)
	中田 光 他

肺細胞による骨髄再建能の検討	76(91)
	阿部 信二 他
HGF による線維化肺組織修復における骨髄由来幹細胞の役割	81(96)
	海老名雅仁 他
肺線維芽細胞における Fas 感受性の制御に関する検討	86(101)
	萩本 直樹 他
アロ免疫反応に伴う閉塞性気道病変形成に対するレシピエントマクロファージ除去の効果 —— ラット異所性気管移植モデルを用いて ——	91(106)
	小柳津 毅 他
特発性肺線維症の急性増悪の新しい診断基準について	99(114)
	谷口 博之 他
特発性肺線維症に合併した原発性肺癌の胸部 CT 所見に関する研究	105(124)
	岸 一馬 他
間質性肺炎早期線維化巣における FGF-10, FGF-R, Fox f1 の発現についての検討	110(141)
	中山 智子 他
平成 16 年度	
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	115(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	121(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	127(77)
	中山 智子 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	131(91)
	土屋 公威 他
慢性過敏性肺炎 9 例の剖検例の病理学的特徴	139(104)
	明石 巧 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関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	145(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)	152(136)
	井上 義一 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	156(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 ——	162(151)
	岡本 竜哉 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: α 1-acid glycoprotein の重要性	171(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 ——	176(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	182(181)
	中野 純一 他

サルコイドーシス

(班員, 班協力者名)

平成 14 年度

抗原繫留によらないマウス肺肉芽腫症モデルの解析191(186)

西脇 徹 他

サルコイドーシス患者血清における IL-12, IL-18 濃度と疾患活動性について198(193)

杉崎 勝教 他

平成 15 年度

Propionibacterium acnes トリガーファクター蛋白による実験的マウス肺肉芽腫症の誘導201(155)

江石 義信 他

平成 16 年度

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 *P. acnes* 菌体の同定とその内因性活性化現象に関する研究208(189)

江石 義信 他

MDC 遺伝子多型とサルコイドーシスの病態217(198)

山口 悦郎 他

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223(214)

渡邊 邦友 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226(221)

西脇 徹 他

DPB

(班員, 班協力者名)

平成 14 年度

びまん性汎細気管支炎の疾患感受性遺伝子研究—ヒトゲノム上の連鎖不平衡構造との関連—237(207)

慶長 直人 他

平成 16 年度

びまん性汎細気管支炎 (DPB) における *MUC5B* 遺伝子プロモーター多型と病態との関連の検討241(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)253(243)

滝澤 始 他

追加

(班員, 班協力者名)

平成 15 年度

「アマメシバ」摂取と関連したと思われる閉塞性細気管支炎の本邦での発生——緊急報告——261(199)

松山 航 他

研究成果の刊行に関する一覧表267

★()内は, 各年度報告書毎のページを表しています。

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 研究者
(平成 14 年～16 年度)

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
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
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
〃	杉 山 幸 比 古	自治医科大学 呼吸器内科
〃	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
〃	吉 澤 靖 之	東京医科歯科大学大学院 呼吸器内科
〃	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
〃	滝 澤 始	東京大学医学部附属病院 呼吸器内科
〃	吾 妻 安 良 太	日本医科大学 第四内科
〃	福 田 悠	日本医科大学 解析人体病理学
〃	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
〃	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・難治性肺疾患研究部
〃	上 甲 剛	大阪大学大学院医学系研究科 機能診断科学講座
〃	河 野 修 興	広島大学大学院 分子内科 (第二内科)
〃	曾 根 三 郎	徳島大学大学院 ヘルスバイオサイエンス研究部分子制御内科学
〃	菅 守 隆	社会福祉法人恩賜財団済生会熊本病院 呼吸器科
研究協力者	高 橋 弘 毅	札幌医科大学医学部 第三内科
〃	石 井 芳 樹	獨協医科大学 呼吸器・アレルギー内科
〃	大 田 健	帝京大学医学部 内科
〃	瀬 戸 口 靖 弘	東京医科大学病院 第一内科
〃	武 村 民 子	日本赤十字社医療センター 病理部
〃	折 津 愈	日本赤十字社医療センター 呼吸器内科
〃	中 田 光	新潟大学医歯学総合病院 生命科学医療センター
〃	吉 村 邦 彦	虎の門病院 呼吸器科
〃	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

びまん性肺疾患調査研究班 研究者〔平成14～16年度〕

役 職	氏 名	所属施設名
〃	千 田 金 吾	浜松医科大学 第二内科
〃	下 方 薫	名古屋大学大学院医学系研究科 機能調節内科学
〃	長 谷 川 好 規	名古屋大学医学部附属病院 呼吸器内科
〃	山 口 悦 郎	愛知医科大学医学部 呼吸器・アレルギー内科
〃	谷 口 博 之	公立陶生病院 呼吸器・アレルギー内科
〃	田 口 善 夫	天理よろづ相談所病院 呼吸器内科
〃	小 橋 陽 一 郎	天理よろづ相談所病院 病理学
〃	杉 崎 勝 教	独立行政法人国立病院機構 西別府病院内科
〃	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
〃	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

主任研究者総括

びまん性肺疾患に関する研究

課題番号：H14-難治-23

主任研究者 貫和敏博

(東北大学加齢医学研究所)

分担研究者：

東北大学加齢医学研究所	近藤 丘	自治医科大学	杉山 幸比古
東京医科歯科大学	江石 義信	東京医科歯科大学	吉澤 靖之
東京大学	松島 綱治	東京大学	滝澤 始
日本医科大学	吾妻 安良太	日本医科大学	福田 悠
国際医療センター研究所	慶長 直人	近畿中央病院臨床研究センター	井上 義一
大阪大学	上甲 剛	広島大学	河野 修興
徳島大学	曾根 三郎	済生会熊本病院	菅 守隆

1. 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 属の病因的追究は、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。

2. 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関しても検討を行い、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「アマ

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 Consent」を得た症例に限り解析を行なった。

3. 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回答する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

特発性間質性肺炎の成因、機序の解明にむけて研究がなされる中、最近、米国に於いて家族性間質性肺炎症例の中にSurfactant protein C (SFTPC) 遺伝子異常が存在することがあきらかになった。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、SFTPC遺伝子解析について検討し

た。画像、病理所見から UIP パターンを示した症例が 64%, NSIP パターンを示した症例が 36% で、上葉優位症例が 36%, 診断時年齢は平均 50 歳であった。また SFTPC 遺伝子解析について exon4 (A6531C : T138N), exon5 (A7011G : N186S) に missence mutation が存在したが、いずれも遺伝子多型であった。遺伝子多型については健常ボランティア 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 に関連は認めなかった。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 fl, FGF-10, FGF-R, MMP-1, 7 の発現

間質細胞に発現する転写因子 Fox fl, 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 Foxfl と FGF-10, FGF-R の局在と発現、および Foxfl 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、Foxfl は UIP に有意に低発現であった。Foxfl の target gene として HGF, VEGFR, MMPs などがあり、UIP での Foxfl の有意な低発現は、血管形成不全、肺胞上皮再生不良、細胞外基質吸収の障害を反映している可能性が考えられる。

●特発性肺線維症患者肺における肺胞毛細血管の増殖病変

特発性肺線維症患者の生検肺標本を対象に、肺胞毛細血管の構築変化を形態定量学的に解析した。免疫組織染色で肺胞毛細血管内皮細胞は CD34 を高発現しているのに対し、従来血管内皮細胞を示すのに用いられてきた vWF や TM はすべての肺胞毛細血管で染色されてはいなかった。CD34 によって毛細血管を観察すると、線維化病変内では毛細血管は減少し、反対に線維化が軽度の病変では毛細血管が増殖していることを確認した。また、毛細血管増殖病変では血管増殖因子である VEGF や IL-8 も再生 II 型肺胞上皮から多く産生を認めた。

●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顕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巢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巢肺 (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 1,540 (IPF/UIP では 33/6, 75 歳, 1,588), 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 例に蜂巢肺を認めた。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, 顕微鏡的蜂巢肺が 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, 画像上蜂巢肺を呈する 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 2 cm 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 2 cm 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 で蜂巢肺の有無を確認することは重要であるが, 画像で蜂巢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, PaO₂, 6 分間歩行試験 (6MWT) 時の最低 SpO₂, 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/VCO₂ 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。

●肺選択的 HGF 遺伝子発現プラスミド導入による線維化抑制の試み

HGF は抗炎症作用や抗線維化作用が示されていることから、肺線維症に対する遺伝子治療の候補と期待される。肺線維症に対する新しい治療の試みとしての遺伝子治療は期待されているものの、新しい炎症を惹起する可能性のあるウイルスベクターを介した遺伝子導入は臨床応用の可能性は極めて低い。そこで肺血流シンチで用いられている MAA を介して HGF 発現プラスミドを、肺泡毛細血管を通して肺選択的に HGF 遺伝子を導入する新しい遺伝子治療の試みを行った。マウス・ブレオマイシン肺において HGF 遺伝子は肺内によく取り込まれ、アデノウイルスベクターと異なって炎症も引き起こさず、効果的に線維化を抑制することを確認した。

●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- β 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 α_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 gefitinib 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、シエ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- β 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 α -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- β 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 (1)

P. acnes の反復免疫により誘導される Th1 型マウス肺肉芽腫モデルの発症機序を検討した。正常マウス

肺で *P. acnes* は存在し, 正常肺所属リンパ節で成立している *P. acnes* に対し免疫反応が示された。また肺外増殖した *P. acnes* 感作リンパ球は循環血流由来を経て肺肉芽腫を誘導しうることを示した。

●サルコイドーシスの肉芽形成機序 (2)

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, 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 1 g 当たり $\sim 10^3$ 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 Propionibacterium 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 多型はケモケ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 などがあった.

4. 評価

(1) 達成度について

本研究班の特徴のひとつは, 多方面の分担研究者と研究協力者に臨床と基礎研究が支えられてきたことにある. このため今回狭窄性細気管支炎をいれた 4 疾患に対して, その臨床, 基礎の融合研究が可能になった. 実際に研究発表会議においても様々な観点からの解析がなされ, 達成度は極めて高かったものと評価できる.

特発性間質性肺炎に関しては, 本研究班の研究開始初年度から懸案であった特発性間質性肺炎の第 4 次診断基準を世界的なガイドラインと対応させて策定したことにより, 臨床個人票を改定した. 今後は一層その疾患概念が浸透することが期待される.

課題に関していえば, 家族性肺線維症における SFTPC の遺伝子多型の解析に着手したことは, 複雑な病態を示す肺線維症の病態のひとつの足がかりとなった. 近年疾患モデルを用いた実験的な解析が盛んになされてきたが, 最近では患者肺の詳細な解析法の開発も重要とされてきている. 当班研究も患者検体を用いた解析研究が盛んに行なわれるようになった. 当班研究が中心になって進めてきた間質性肺炎の血清マーカーの増減と患者病態との比較は, より早期の段階での診断, 患者の重症度との相関, 急性増悪時の病態の理解を可能にした. HRCT による小諸地区の疫学

調査は無症状患者の病態を鮮明に表出することとなった。これは早期診断の評価を可能にすると同時に、今後のフィールドでの経過観察によって今まで不明瞭であった疾患初期からの全経過が明らかになる。この意味でも研究開始当時には予定しなかった WEB による患者登録制の構築は極めて重要な研究課題である。新しい治療の開発として最も実現性の高い線維化抑制剤（ピルフェニドン、現在第 III 相試験が進行中）、インターフェロン、免疫抑制剤などの治療効果判定は、画期的な治療班が主体となった共同臨床治験として遂行中である。抗がん剤として開発された分子標的治療薬が肺障害を発症させることが臨床的に知られることになったが、本研究班では因子を明らかにすることに多大な貢献をなした（Lancet, 2003）。さらに将来の遺伝子治療として期待される肺特異的な HGF 遺伝子治療導入は、肺線維症患者肺における毛細血管増殖病変との関わりからさらに効果が期待された。本研究班でとりあげた狭窄性細気管支炎の全国調査はその重症度を明らかにしたと同時に今後より一層の病態解明による予防対応が可能となることを示した。

サルコイドーシスは肺のみならず多臓器が関与される疾患であるので、今期ではサルコイドーシス学会と共同の診断基準の改定には至らなかったものの、P. acnes の病態関与の解明には著しい発展が見られ、その免疫応答の特殊性にも解明が得られた。除菌療法の評価に関しては、その治療方針および除菌の評価法などに問題が残されたものの、今後取り組まれるべき課題として残された。患者側の遺伝子多型の評価は、常在菌に対する免疫反応の異常を示唆した。

びまん性汎細気管支炎ではその疾患関連遺伝子を特定し、患者における遺伝子異常の存在が明らかになった。難治化していく機序はマイクロアレイを用いることによって様々な遺伝子産物が明らかになった。

(2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

今回の特発性間質性肺炎の国際的ガイドラインに対応して HRCT 画像疫学による検診制度や、本邦において開発された血清マーカーの推移の研究は欧米に比べてはるかに研究成果を上げてきた。この成果は早期病変の診断、さらに最も効果的な疾患対策である予防治療を可能にするものである。また WEB 登録の構築によって無症状早期から全経過を多数の患者で

比較・観察することが可能になり、一方死亡の大きな原因である急性増悪の病態も明らかになる。この情報は今後社会的にも高く評価され、診断や治療の開発に直接結びつくものである。また患者検体を用いた多方面の積極的な解析は、国際的にも新しい観点をしめしている。疾患モデルを用いた線維化分子病態の解析や、新薬および遺伝子導入療法の可能性をより高め、臨床応用による難治性の罹患患者の治療が期待されるが期待される。

サルコイドーシスの発症病態解析は、欧米においても学術的に高い評価を受けている。この結果に基づいたステロイドを用いない新しい治療法の開発は、多くの副作用から患者を救済することになる。

びまん性汎細気管支炎の遺伝子解析も国際的に高い評価を受けると共に疾患感受性遺伝子の同定によって疾患発症予防の可能性を示している。

狭窄性細気管支炎はようやく研究対象となり、本邦における実情が明らかになった。

(3) 今後の展望について

特発性間質性肺炎の患者登録は今後極めて重要な課題になり、いままで不明なままに残されてきた疾患の全経過が初めて明らかにされていくことが期待される。また、患者検体を用いた検討は多施設間の集積が必要であるが、各施設の倫理的問題を解決して取り組まれていくものと予想される。特に多数の同質の患者群における遺伝子多型 (SNPs) を中心とした解析は、今後他プロジェクトの連携を考慮すべき課題である。この結果は、とくに日本人の患者と欧米の患者とのデータを比較することで、日本人に多いことが示されつつある薬剤性肺障害、あるいは肺線維症患者における急性増悪が高頻度である原因を究明し、その発症の予知に役立つものと期待される。この意味で欧米人のデータベースが完備している研究施設との共同研究も不可欠である。

サルコイドーシスの発症病態探求はきわめて先端的な研究となりつつある。罹患患者、非罹患患者における免疫反応の差に関する研究と共に、今後の発展がますます期待される。ここでも患者の遺伝子背景の解析は重要になってくることが予想される。多施設間の患者検体の共有、および欧米との遺伝子背景の差異が明らかになることで、サルコイドーシス罹患患者の全身症状の差や重症度の差が理解されていくことであ

ろう。除菌療法、あるいは抗 TNF- α 療法等もこの意味で、単に欧米の成績を本邦にもちこむことはできず、本邦独自の評価法と治療方針の確立が望まれる。びまん性汎細気管支炎の疾患感受性遺伝子同定に伴う関連遺伝子群の発掘は、アジア人に多いとされる本疾患のみならず、周辺疾患の病態も明らかになると思われる。狭窄性細気管支炎はようやく研究対象となり、肺線維症がそうであったように、今後の病態解析と治療法の開発に多くの成果が期待される。

(4) 研究内容の効率性について

上述したように本研究班の組織の大きな特徴のひとつは、様々な臨床施設・研究施設が有機的に協力し合って、特発性間質性肺炎中心とする複雑な病態の解析に貢献している点にある。これにより、研究の幅が広がると共に、基礎病態と臨床・病理・画像診断との効率性を上げてきたことは確かなことであると考えられる。重点研究に関する研究費枠が与えられればさらに効率的に研究遂行が可能となる。

5. 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った 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。

6. 研究発表

1) 国内	
口頭発表	459 件
原著論文による発表	57 件
それ以外 (レビュー等) の発表	435 件
2) 海外	
口頭発表	146 件
原著論文による発表	223 件
それ以外 (レビュー等) の発表	18 件

各論文リストは巻末の「研究成果の刊行に関する一覧表」を参照のこと。

7. 知的所有権の出願・取得状況

HGF 遺伝子と粗大凝集アルブミン-ポリエチレンイミン (MAA-PEI) の複合体
(発明者: 東北大学 海老名雅仁・貫和敏博, 出願番号: 2005-119014)

研 究 報 告