

ムオキシゲナーゼの誘導はヘムオキシゲナーゼ遺伝子の上流に位置するGT反復配列で制御され、長いGT反復配列ほど抑制作用が強いことが最近報告された。これらの知見から、私たちは慢性肺気腫では喫煙中のオキシダントに対する防御能力が弱いのではないかと考え、慢性肺気腫におけるGT反復配列の遺伝子多型性を解析した。前回の研究期間である平成11年度から13年度において、1. 老年発症慢性肺気腫患者および若年発症慢性肺気腫患者では非肺気腫喫煙男性に比較してH0-1遺伝子のGT反復配列が長いこと、2. 若年性肺気腫から採取され継代細胞化したリンパ球に対する細胞傷害性がH0-1遺伝子多型性の関係すること、3. 慢性肺気腫においてグルタチオンS-トランスフェラーゼ遺伝子多型性が関係しないことを明らかにした。慢性閉塞性肺疾患(COPD)はCT上において低吸収領域が明らかに存在する肺気腫と、低吸収領域の程度が軽いかあるいは低吸収領域の認められない症例が存在する。今回の研究においてCT上における低吸収領域の程度が軽いかあるいは低吸収領域の認められないCOPDにおけるヘムオキシゲナーゼ-1の遺伝子解析を行った。

(2) インフルエンザやライノウイルスなどの気道ウイルス感染時に肺炎球菌やインフルエンザ菌が混合感染することは急性気管支炎や肺炎の患者で報告されている。しかし、慢性肺気腫や気管支喘息の急性増悪時に気道ウイルス感染と二次性細菌感染を生ずるかどうかは明確でなかった。COPDの急性増悪では気道ウイルス感染が引き金になっていることがこれまで明らかであった。しかし、ウイルスに加えて細菌感染も急性増悪に関

係するとの報告があり、ウイルスと細菌の急性増悪における関与は不明であった。今回の研究においてCOPD急性増悪10例において気道ウイルスおよび喀痰細菌同定を行なって関与を明らかにした。

(3) COPD急性増悪において炎症性サイトカイン、ヒスタミンやキニンが気道炎症や気管支平滑筋収縮、喀痰分泌を生じて気流障害を促すと考えられている。ムチンはMUC2、MUC5AC、MUC5B、MUC6などの分泌型ムチンと、細胞内および細胞膜内ドメインからなるMUC1、MUC3、MUC4、MUC12などの細胞貫通型ムチンに分類される。このうち、分泌型ムチンは気道粘液の主成分として、喀痰の主なゲル成分を構成する。ムチン合成は気道炎症で増加し、ライノウイルス感染時の増加が指摘されている。また、杯細胞などの分泌細胞の過形成や肥大との関係も指摘されている。慢性肺気腫や気管支喘息患者に生ずる呼吸不全増悪においては喀痰増加が原因の1つであり。慢性呼吸器疾患患者の急性増悪の原因に気道ウイルス感染が考えられている。しかし、ムチンは分子生物学的構造の複雑さもあって、これまで研究が進んでいなかった。このような背景から、ムチン合成に対するライノウイルス感染の作用とマクロライド抗生物質の抑制作用について、培養ヒト気管上皮細胞および気管粘膜下腺細胞を用いて検討した。

(4) 風邪およびCOPD急性増悪の主因であるライノウイルスは血清型が100種類以上もあり、有効なワクチンは開発されていない。また、感染を抑制する抗ライノウイルス薬も実用化されていない。私たちはライノウイルス感染受容体であるICAM-1の発現抑制やライノウイルスRNA細胞内放出の

場である酸性エンドゾーム減少を通じたライノウイルス感染抑制薬を探求してきた。その結果、グルココルチコイドが ICAM-1 減少を介して、また、エリスロマイシンが ICAM-1 減少と酸性エンドゾーム減少を介してライノウイルス感染抑制効果を有すると報告してきた。今回は胃壁細胞におけるプロトンポンプ阻害作用を持つランソプラゾールやオメプラゾールが気道上皮細胞の酸性エンドゾーム減少を介してライノウイルス感染を抑制するのではないかと考え、細胞実験で検討した。さらに、喀痰調整薬の COPD 急性増悪予防効果が報告されている。喀痰調整薬 L-カルボシステインのライノウイルス感染抑制効果、COPD 患者における風邪予防効果、急性増悪予防効果について、基礎的・臨床的研究を行なった。

(倫理面への配慮)

COPD の遺伝子解析および L-カルボシステイン内服研究については東北大学医学部倫理委員会の承認と患者の同意を得て行なった。ヒト気管上皮細胞培養についても東北大学医学部倫理委員会の承認を得て行なった。

B. 研究方法

(1) 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者 58 名を対象とした。COPD の診断は原則的に「慢性閉塞性肺疾患・気管支喘息の診断と治療指針 (日本胸部疾患学会 1995 年)」および「COPD (慢性閉塞性肺疾患) 診断と治療のためのガイドライン第 2 版 (日本呼吸器学会 2004 年)」に従い、肺機能、胸部 X 線、胸部 CT、動脈血ガス等を参考にした。そのうち、今回の研究対象者として、胸部 CT 上の低吸収領域の著明でない (25%未満) 症例を検討した。これと

比較するため、これまで報告してきた、典型的な LAA を認める肺気腫症例 101 例、および若年発症肺気腫 20 例も検討の対象とした。以上の対象者から末梢血を採取して DNA を抽出した後、これを鋳型として PCR を行なう。2 種のプライマー P1-s と P1-as は、HO-1 遺伝子 5' 上流域の polyGT 領域をはさむ位置とした。PCR 産物は、15%ポリアクリルアミドゲルの電気泳動を行ない、polyGT の長さを比較した。さらに、プライマー P1 をエンドラベルし、PCR 産物のシークエンスを行なった。

(2) 慢性肺気腫患者 8 症例および慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者 2 症例の風邪による急性増悪時の際に、咽頭ぬぐい液と喀痰を採取した。喀痰の細菌は通常の方法で培養・同定した。気道ウイルスは咽頭ぬぐい液あるいは鼻汁を用いて、細胞培養法あるいはライノウイルスにおいては RT-PCR 法を用いて同定した。風邪の評価は、Jackson の方法に従って、発熱、咽頭痛などの症状をスコア一化して 5 点以上とした。急性増悪は Rodrigues-Roisin の方法に従って、判定した。

(3) ヒト気管上皮細胞および粘膜下腺細胞を試験管に培養し、ライノウイルス 14 型を感染させた。ライノウイルス感染前、感染後 8 時間、および 24 時間の時点で RNA を抽出し、また、培養液を回収した。ムチン蛋白遺伝子 MUC1-MUC3、MUC5AC、MUC5B、MUC6、MUC7、MUC8 について mRNA 発現量を定量的 RT-PCR 法で測定した。培養液ムチン量については MUC5AC および MUC17Q2 について市販の抗体を用いて ELISA 法で測定した。エリスロマイシン 10 μ M をライノウイルス感染前から培養液に加え MUC mRNA および培養液ムチン量を測定した。

(4) -1. ヒト気管上皮細胞を試験

管に培養し、ライノウイルス14型を感染させた。ライノウイルス感染3日前からランソプラゾール(10 μM)あるいはオメプラゾール(10 μM)を上皮細胞に作用させた。ライノウイルス感染前、感染後24時間、および72時間の時点で培養液を回収し、ライノウイルス量、可溶性 ICAM-1 量およびサイトカイン量を測定し、ライノウイルス RNA 量および ICAM-1 mRNA を測定した。酸性エンドゾームに対する抑制作用も蛍光色素をラベルして測定した。L-カルボシステインのライノウイルス感染抑制効果はヒト気管上皮細胞および肺胞上皮細胞 A549 細胞を試験管に培養し、ライノウイルス14型を感染させた。ライノウイルス感染3日前からL-カルボシステイン(10 μM)を作用させ、ライノウイルス培養液放出量、細胞内ライノウイルス RNA 複製量、サイトカイン mRNA 合成量を測定し、酸性エンドゾームに対する抑制作用も蛍光色素をラベルして測定した。

(4) - 2. 慢性閉塞性肺疾患(COPD)患者102名を半分に分け、L-カルボシステイン(1500mg/day)内服群を51名、非内服群51名とした。L-カルボシステイン内服群のCOPD患者においては、「COPD(慢性閉塞性肺疾患)診断と治療のためのガイドライン第2版(日本呼吸器学会)2004年」に従って通常のCOPD治療(抗コリン薬吸入、β-刺激気管支拡張薬の片方あるいは双方の使用)を行ない、さらにL-カルボシステインを内服した。非内服群においては通常のCOPD治療のみを受けることとした。風邪の回数はJacksonらの基準に従って判定した。COPD急性増悪はRodrigues-Roisinの基準に従って判定した。風邪の回数および急性増悪の回数は12ヶ月間に渡って調べた。

C. 研究結果

(1) ヘムオキシゲナーゼ-1の遺伝子発現を制御するGT反復配列のうち、遺伝子発現の弱い長いGT反復に相当するclass L alleleの頻度、およびclass L alleleを有するgroup I subgroupの頻度は喫煙男性コントロール群と比べて、胸部CTのLAAの軽いCOPDにおいて差を認めなかった。同様に、胸部CTのLAAを認めないCOPD 30症例においても、class L alleleの頻度、およびclass L alleleを有するgroup I subgroupの頻度は喫煙男性コントロール群と比べて差を認めなかった。これに比べて、LAAの著明な肺気腫100例において、class L alleleの頻度、およびclass L alleleを有するgroup I subgroupの頻度は喫煙男性コントロール群と比べて有意に高値を示した。また、呼吸不全班に登録している若年性肺気腫症例のうち、LAAの著明な20症例においてもclass L alleleの頻度、およびclass L alleleを有するgroup I subgroupの頻度は喫煙男性コントロール群と比べて有意に高値を示した。

(2) 慢性肺気腫8例およびCOPD2症例の急性増悪のうち、A型インフルエンザが3症例、ライノウイルスが2症例、およびアデノウイルスが1例に同定された。また、喀痰中にH. influenzaeが2例に、S. pneumoniaeが2例に、また、Serratia、S. aureus、M. Catarrharis、P. aeruginosaが各1例に同定された。このうち、ウイルスと細菌が同じ症例に検出されたのは4例で、そのうち、インフルエンザA型が同定された1症例でS. pneumoniaeが検出され、もう1症例でS. pneumoniae検出された。ライノウイルスが同定された1症例でH.

influenzaeが、もう1症例でSerratiaが検出された。

(3) 試験管に培養したヒト気管上皮細胞はMUC1-MUC3、MUC5AC、MUC5B、MUC6の6種類のムチン遺伝子を発現した。ライノウイルス感染後4時間で、培養ヒト気管上皮細胞はMUC1-MUC3、MUC5AC、MUC5B、MUC6の6種類のムチン遺伝子発現が増加した。24時間後にはライノウイルス感染前の発現量に戻った。培養ヒト気管上皮細胞の培養液中のムチン分泌量はライノウイルス24時間後においてMUC5AC、MUC17Q2ともに増加した。上皮細胞にエリスロマイシン10 μ Mを感染3日前から作用させると、ライノウイルス感染後24時間後の培養液MUC5AC、およびMUC17Q2量はともに減少した。また、培養ヒト気管粘膜下腺細胞はMUC1-MUC3、MUC5AC、MUC5B、MUC6およびMUC7の7種類のムチン遺伝子を発現した。ライノウイルス感染4時間後に、ヒト気管粘膜下腺細胞においてはMUC2、MUC3、MUC5ACおよびMUC5BのmRNA発現が増加した。マクロライド抗生物質エリスロマイシンおよびクラリスロマイシンはライノウイルス感染で増加した培養ヒト気管上皮細胞および培養ヒト気管粘膜下腺細胞培養液のMUC5AC分泌量を減少させた。

(4)-1. ライノウイルス感染後day1およびday3における培養液ライノウイルス量がプロトンポンプ阻害薬ランソプラゾールおよびオメプラゾールで明らかに減少した。また、細胞内ライノウイルスRNAもReal-time RT-PCR法で減少が認められた。細胞の発現するICAM-1 mRNAおよび培養液中可溶性ICAM-1濃度がランソプラゾールの処理により、ライノウイルス感染前後で減少した。また、酸性エンドゾームを蛍光顕微鏡で観察すると、ラン

ソプラゾールによって時間依存性に酸性エンドゾーム数および蛍光強度が低下した。さらに、ライノウイルスで増加する培養液中のinterleukin(IL)-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α が減少した。L-カルボシステインは培養液ライノウイルス量、細胞内ライノウイルスRNA複製量、ICAM-1合成量、IL-6およびIL-8mRNA合成量を減少した。また、酸性エンドゾームの蛍光強度を低下させた。

(4)-2. COPD患者の年齢、男女比、GOLDによる病期分類の頻度、肺機能はL-カルボシステイン内服群、非内服群で違いを認めなかった。12ヶ月間の観察期間で認められた風邪の累積回数は、L-カルボシステイン内服のコントロール群において209回、L-カルボシステイン内服群において102回と、明らかにL-カルボシステイン内服群で減少した(P<0.001)。さらに、COPD急性増悪の累積回数もL-カルボシステイン内服のコントロール群において102回、L-カルボシステイン内服群において35回と、明らかにL-カルボシステイン内服群で減少した(P<0.01)。

D. 考察

(1) 本研究班において私たちは喫煙者における肺気腫発症の遺伝的背景を、オキシダントを消去しにくい喫煙者が肺の傷害を受けやすく、肺気腫を発症しやすいのではないかという仮定を立てて調査・報告してきた。研究の対象となっているヘムオキシゲナーゼ-1は強力な抗酸化作用を持つ。ヘムオキシゲナーゼ-1の遺伝子発現はGT配列で制御され、私たちは以前に、長いGT反復配列を遺伝子導入した上皮細胞においてヘムオキシゲナーゼ-1の遺伝子発現が抑制され

ることを報告した。また、長い GT 反復配列を有するリンパ球の継代においては、オキシダントによる細胞傷害が起こりやすく、ヘムオキシゲナーゼ-1 の代謝産物であるビリベルジン合成が減少することも報告した。したがって、典型的な LAA を認める肺気腫群における高頻度の長い GT 反復配列は、ヘムオキシゲナーゼ-1 発現の弱い喫煙者において肺気腫が発症しやすいとの仮定を裏付けると考えられる。これに対して、LAA の軽いあるいは LAA の認められない COPD においては長い GT 反復配列の頻度は COPD のない喫煙男性と差を認めなかった。したがって、ヘムオキシゲナーゼ-1 の遺伝子多型性は LAA の軽いあるいは LAA の認められない COPD の発症と関係のないことが示唆された。このような、LAA の軽いあるいは LAA の認められない COPD の発症における別の遺伝的背景について、今後調査・検討の必要がある。

(2) インフルエンザやライノウイルスなどの気道ウイルス感染時に肺炎球菌やインフルエンザ菌が混合感染することは急性気管支炎や肺炎の患者で報告されている。本研究において 10 症例中 6 例にウイルスが同定された。ライノウイルスとインフルエンザウイルスが主であった。さらに、この症例のうち 4 例の喀痰において肺炎球菌等が同定された。気道ウイルス感染時に二次性細菌感染を生ずるかどうかは抗生物質の使用の是非に関係するため、臨床上問題となる。気道ウイルス感染時にも細菌感染に注意する必要があることが示唆された。

(3) ムチンは全身の粘膜面において合成・分泌されている。ムチンには MUC2、MUC5AC、MUC5B、MUC6 などの分泌型ムチンと、細胞内および細胞膜内

ドメインからなる MUC1、MUC3、MUC4、MUC12 などの細胞貫通型ムチンに分類される。このうち、MUC2、MUC5AC、MUC5B、特に MUC5AC および MUC5B は気道粘液の主成分として、喀痰の主なゲル成分を構成する。ムチン合成は気道炎症で増加し、ライノウイルス感染時の増加が指摘されている。また、杯細胞などの分泌細胞の過形成や肥大との関係も指摘されている。

ムチンの構成成分の 7-8 割は炭化水素、2 割が蛋白質、1-2% は糖鎖である。分泌型ムチンはジスルフィド結合でモノマーが重合し、3 次元構造をとったオリゴマーで、ゲル状になって強い粘着性を示す。気道粘膜では少なくとも 8 種類のムチンが合成され、そのうち、MUC5AC と MUC5B が主なゲルの成分である。ムチンは分子生物学的構造の複雑さもあって、これまで研究が進んでいなかった。しかし、慢性肺気腫や気管支喘息患者に生ずる呼吸不全増悪においては喀痰増加が原因の 1 つであり、慢性呼吸器疾患患者の急性増悪の原因に気道ウイルス感染が考えられている。したがって、気道ウイルス感染によるムチン合成亢進の病態解明は治療法に繋がるため、重要な意味を持つ。

本研究において、培養ヒト気管上皮細胞および気管粘膜下腺細胞は数種類の分泌型および細胞貫通型ムチンを合成することが明らかとなった。さらに、風邪の主因であるライノウイルス感染が mRNA および蛋白いずれのレベルでも、ムチン合成を亢進した。培養ヒト気管上皮細胞は MUC1-MUC3、MUC5AC、MUC5B、および MUC6 の 6 種類のムチンを合成し、そのすべてのムチンをライノウイルス感染が増加した。培養ヒト気管粘膜下腺細胞は MUC1-MUC3、MUC5AC、MUC6、および

MUC7mRNA を合成し、MUC2、MUC3、MUC5AC、およびMUC5Bがライノウイルス感染で増加した。いずれのムチン遺伝子もライノウイルス感染4時間前後で発現のピークを示し、24時間後には感染前の発現量に戻った。

本研究において、ムチン mRNA 発現が4時間でピークを示したことは、ライノウイルス感染の短時間の超急性期に既にムチン遺伝子が増加したことを意味している。これまでの私たちの研究で、培養液ライノウイルスは感染12時間で増加が認められている。したがって、24時間以降に増加を認めるインターロイキン(IL)-1 β 、IL-6、IL-8などの炎症性サイトカイン合成に比べて、短時間で増加する傾向があると認められる。風邪を引いてまもなく喀痰増加が惹起されることを意味している。実験的にライノウイルス感染をおこして気道分泌を測定した研究では、ライノウイルス感染後2-5日において鼻腔洗浄液ムチン分泌増加が報告されている。したがって、ライノウイルスによる喀痰合成は比較的長時間継続する。本研究においても、炎症性サイトカイン合成増加を認める24時間以降のムチン合成の変化について、今後研究課題として残っている。さらに、マクロライド抗生物質がライノウイルス感染によるムチン分泌を抑制した。これまで報告した通り、マクロライドはCOPDの急性増悪を予防する効果を有する。今回報告したムチン分泌抑制効果がCOPDの急性増悪を予防する効果に関連すると考えられる。

(4)-1. ライノウイルスは風邪の主原因であり、かつ、慢性閉塞性肺疾患や気管支喘息の急性増悪を惹起すると広く知られているが、これまで、ライノウイルスワクチンや抗ライノ

ウイルス薬は開発されていない。私たちはこれまで、グルココルチコイドやエリスロマイシンなど、いくつかの薬品がライノウイルス感染抑制効果を持つことを発表してきた。またエリスロマイシンの風邪予防効果を発表した。ライノウイルスのMajor typeは細胞接着分子ICAM-1を感染受容体として気道上皮細胞に感染する。感染後、一部のライノウイルスRNAは細胞表面から細胞内に放出されるが、他のライノウイルスは細胞内の酸性エンドゾームに取り込まれて、ここでRNAを放出する。私たちはICAM-1の発現抑制と酸性エンドゾームをアルカリにすることでライノウイルス感染抑制効果が出ると報告してきた。今回、私たちはランソプラゾールのプロトンポンプ機能抑制作用に着目し、抗ライノウイルス作用を期待して、ヒト気管上皮細胞初代培養細胞を用いたin vitro系で実験した。これらの結果から、ランソプラゾールが感染受容体であるICAM-1の減少とRNA放出の場所である酸性エンドゾームを減少することによって、ライノウイルス感染抑制効果をもたらすことが示唆された。また、炎症性サイトカインやICAM-1減少は、ライノウイルス感染でもたらされる気道炎症を抑制する作用をランソプラゾールが有している可能性が示唆された。ランソプラゾールやオメプラゾールは胃上皮細胞や白血球細胞におけるICAM-1の発現を抑制することが報告されている。また、オメプラゾールがエンドゾームの酸性化に関与するH⁺-ATPaseを腎臓尿管上皮で抑制することも報告されている。したがって、H⁺-K⁺ATPase抑制以外にもプロトン抑制作用がランソプラゾールに存在して、今回の結果に関与した可能性がある。これらの結果から、ラ

ンソプラゾールのライノウイルス感染抑制効果と気道炎症抑制効果が示唆された。

さらに、今回、私たちは喀痰調整薬 L-カルボシステインの粘液輸送系促進作用に着目し、L-カルボシステインが気道上皮細胞に直接作用して抗ライノウイルス作用を有する可能性を期待して、ヒト気管上皮細胞初代培養細胞および肺胞上皮細胞継代細胞を用いた *in vitro* 系で実験した。その結果、培養液ライノウイルス量および細胞内ライノウイルス RNA が L-カルボシステインで明らかに減少した。細胞の発現する ICAM-1 mRNA が L-カルボシステインで減少した。また、酸性エンドゾームを蛍光色素でラベルすると、L-カルボシステインによって時間依存性に蛍光強度が低下した。さらに、ライノウイルスで増加する細胞内の IL-6 および IL-8 の mRNA 発現量が減少した。これらの結果から、L-カルボシステインが感染受容体である ICAM-1 の減少と RNA 放出の場所である酸性エンドゾームを減少することによって、ライノウイルス感染抑制効果をもたらすことが示唆された。また、炎症性サイトカインや ICAM-1 減少は、ライノウイルス感染でもたらされる気道炎症を抑制する作用を L-カルボシステインが有している可能性が示唆された。L-カルボキシメチルシステインは気道上皮細胞の粘液輸送系促進効果が報告されているが、ICAM-1 発現の報告はなされていない。

(4) - 2. さらに、L-カルボシステイン類似の喀痰調整薬である S-カルボキシメチルシステインは FMLP (N-formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine) で活性化された好中球走化性および接着性を抑制する。このように喀痰調整薬の気道

炎症抑制効果に関連した作用が徐々に報告されている。臨床研究において L-カルボシステインの風邪予防効果および COPD 急性増悪予防効果を明らかにした。喀痰調整薬の COPD 急性増悪抑制効果については一致していないが、N-アセチルシステインおよびカルボシステインの COPD 急性増悪減少効果が報告されている。本研究における COPD 急性増悪抑制効果もこれらの報告に類似している。さらに、本研究における風邪予防効果は喀痰調整薬のこれまでの研究では報告されていない。この効果の一部分にライノウイルス感染抑制効果も関与している可能性がある。

このように、この3年間において、ライノウイルスを含めたウイルス感染の病態と予防法・治療法の解明がさらに深まってきた。

F. 研究発表

1. 論文発表

Yamaya M, Sasaki H: Rhinovirus and airway allergy. *Allergology International* 53: 37-45, 2004.

Yasuda H, Yamaya M, Ebihara S, Sasaki T, Maruyama M, Ishizawa K, Kanda A, Sasaki H: Increased arteio-venous Hb-CO differences in inflammatory pulmonary diseases. *Chest* 125: 2160-2168, 2004.

Furukawa E, Ohrui T, Yamaya M, Suzuki T, Nakasato H, Sasaki T, Kanda A, Yasuda H, Nishimura H, Sasaki H: Human airway submucosal glands augment eosinophil chemotaxis during rhinovirus infection. *Clin Exp Allergy* 34: 704-711, 2004.

- Yasuda H, Ebihara S, Yamaya M, Mashito Y, Nakamura M, Sasaki H: Increased arterial carboxyhemoglobin concentrations in elderly patients with silicosis. *J Am Geriatr Soc* 52: 1403-1404, 2004.
- Yasuda H, Yamaya M, Ebihara S, Sasaki T, Inoue D, Kubo H, Suzuki S, Sasaki H: Arterial carboxyhemoglobin concentrations in elderly patients with operable non-small cell lung cancer. *J Am Geriatr Soc* 52: 1592-1593, 2004.
- Ishizuka S, Yamaya M, Suzuki T, Takahashi H, Ida S, Sasaki T, Inoue D, Sekizawa K, Nishimura H, Sasaki H: Effects of rhinovirus infection on the adherence of *Streptococcus pneumoniae* to cultured human airway epithelial cells. *J Infect Dis* 188: 1928-1939, 2003.
- Yamaya M, Sasaki H: Rhinovirus and asthma. *Viral Immunol* 16: 99-109, 2003.
- Yamaya M, Nakayama K, Ebihara S, Hirai H, Higuchi S, Sasaki H: Relationship between microsatellite polymorphism in the haem oxygenase-1 gene promoter and longevity of the Japanese normal population. *J Med Genet* 40: 146-148, 2003.
- Nakajoh M, Fukushima T, Suzuki T, Yamaya M, Nakayama K, Sekizawa K, Sasaki H: Retinoic acid inhibits elastase-induced injury in human lung epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 28: 296-304, 2003.
- Ohrui T, Yasuda H, Yamaya M, Matsui T, Sasaki H: Transient relief of asthma symptoms during jaundice: a possible beneficial role of bilirubin. *Tohoku J Exp Med* 199: 193-196, 2003.
- Hirai H, Kubo H, Yamaya M, Nakayama K, Numasaki M, Kobayashi S, Suzuki S, Shibahara S, Sasaki H: Microsatellite polymorphism in heme oxygenase-1 gene promoter is associated with susceptibility to oxidant-induced apoptosis in lymphoid cell lines. *Blood* 102: 1619-1621, 2003.
- Suzuki T, Yamaya M, Sekizawa K, Hosoda M, Yamada N, Ishizuka S, Yoshino A, Yasuda H, Takahashi H, Nishimura H, Sasaki H: Erythromycin inhibits rhinovirus infection in cultured human tracheal epithelial cells. *Am J Respir Crit Care Med* 165: 1113-1118, 2002.
- Hosoda H, Yamaya M, Suzuki T, Yamada N, Kamanaka M, Sekizawa K, Butterfield JH, Watanabe T, Nishimura H, Sasaki H: Effects of rhinovirus infection on histamine and cytokine production by cell lines from human mast cells and basophils. *J Immunol* 169: 1482-1491, 2002.
- Yasuda H, Yamaya M, Yanai M, Ohrui T, Sasaki H: Increased blood carboxyhaemoglobin concentrations in inflammatory pulmonary diseases.

Thorax 57: 779-783, 2002.

Yamaya M : Pathogenesis and management of virus infection-induced exacerbation of senile bronchial asthma and chronic pulmonary emphysema. Tohoku J Exp Med 197: 67-80, 2002.

Yamaya M, Hosoda M, Suzuki T, Yamada N, Sasaki H: Human airway epithelial cell culture. Methods in Molecular Biology 9-26, 2002.

Nakayama K, Jia YX, Hirai H, Shinkawa M, Yamaya M, Sekizawa K, Sasaki H: Acid stimulation reduces bactericidal activity of surface liquid in cultured human airway epithelial cells. Am J Respir Cell Mol Biol 26: 105-113, 2002.

G. 知的所有権の取得状況

特許取得

1. 発明の名称：慢性肺気腫の発症リスクを予測する方法

出願者：佐々木英忠、沖永壮治、

山谷睦雄、中山勝敏

アメリカ合衆国特許承認済み：

特許番号 US 6,436,645 B1

出願日 平成12年11月25日

登録日 平成14年8月22日

国内特許承認済み：特許番号

特許第 3491034 号

出願日 平成11年11月25日

登録日 平成15年11月14日

EPC 特許承認済み：特許番号 1,104,814

出願日 平成12年11月22日

交付日 平成16年10月13日

特許申請中

1. 発明の名称：ライノウイルス感染予防剤

出願者：山谷睦雄、安田浩康、
佐々木英忠

国内特許出願中：出願番号

特願 2004-98995 号

出願日：平成16年4月2日

研究成果の刊行に関する一覧表

平成14年度～16年度

平成 16 年度 (2004 年)

執著者氏名	論文題名	雑誌名(巻：頁、年)
久保恵嗣	COPD急性増悪時の評価と入院の適応。	救急・集中治療16：1303 - 1307,2004.
久保恵嗣	特集睡眠時無呼吸症候群の診断と治療 III.病態と合併症 1肺循環障害。	日本内科学会雑誌 93：37-42, 2004.
久保恵嗣	原発性肺高血圧症。	日本内科学会雑誌 91：140-145,2002.
Fujimoto K, Yasuo M, Urushibata K, Hanaoka M, Koizumi T, Kubo K.	Airway inflammation during stable and acutely exacerbated COPD.	Eur Respir J (in press).
田名部毅、藤本圭作	特集；薬物治療の新展開：急性増悪時の薬物治療—特に抗菌薬とステロイド薬の位置付け。	COPD FRONTIER 3: 136-142, 2004.
松澤幸範、漆畑一寿、藤本圭作、久保恵嗣	職場における効果的な受動喫煙防止対策について。	臨床呼吸生理 36: 45-47, 2004.
藤本圭作	エビデンスとガイドライン：COPDの治療に関する大規模臨床試験とエビデンス。	最新医学 59: 626-638, 2004.
山口伸二、平山二郎、藤本圭作、久保恵嗣	在宅酸素療法の適応と導入患者の特徴について。	豊科赤十字病院医報 11: 2-6, 2003.
藤本圭作	COPDの薬物療法の最新の話題；β2刺激薬—LABA・β2貼付薬など—。	日本胸部臨床 63: 134-143, 2004.
藤本圭作	特集：COPD管理における問題点。気道炎症の評価とその解釈。	呼吸器科 5: 316-323, 2004.
藤本圭作	心に残るCOPD症例。LVRSを施行した第1例目のCOPD症例。	COPD FRONTIER 3: 378-384, 2004.
藤本圭作	Ⅷ COPDの急性増悪；急性増悪の発症メカニズムについて教えてください。	編集：山口佳寿博、松瀬健、仲村秀俊：COPD 診療ガイドランス。pp: 150-153, 2004.

藤本圭作	X I COPDの病型によって治療内容を変更すべきでしょうか。	編集：山口佳寿博、松瀬健、仲村秀俊：COPD 診療ガイドランス。pp:201-202, 2004.
藤本圭作	4. 診断—現況と今後の課題—；鑑別診断の方法とその限界。	第25回 呼吸器セミナー 編集者代表；貫和敏博。発行者：日本呼吸器学会教育委員会。2004年4月3日 発行
藤本圭作	呼吸のアセスメント(ベーシック編) 呼吸機能検査と循環代謝指標のアセスメント。	田中一正編集 第3回呼吸ケアセミナーpp:21-28, 2004. 日本呼吸ケアネットワーク、東京。
Nagai K, Betsuyaku T, Ito Y, Nasuhara Y, Nishimura M.	Decrease of Vascular Endothelial Growth Factor in Macrophages from Long-Term Smokers.	Eur Respir J (in press).
Fuke S, Betsuyaku T, Nasuhara Y, Morikawa T, Katoh H, Nishimura M.	Chemokines in Bronchiolar Epithelium in the Development of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.	Am J Respir Cell Mol Biol 31:405-412, 2004.
Betsuyaku T, Kuroki Y, Nagai K, Nasuhara Y, Nishimura M.	Effects of aging and smoking on SP-A and SP-D levels in bronchoalveolar lavage fluid.	Eur Respir J 24:964-970, 2004.
Kobayashi M, Nasuhara Y, Betsuyaku T, Shibuya E, Tanino Y, Tanino M, Takamura K, Nagai K, Hosokawa T, Nishimura M.	Effect of low-dose theophylline on airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease.	Respirology 9:249-254, 2004.
Tatsumi K, Igarashi N, Kuriyama T.	Plasma orexin-A levels in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome.	Chest 125: 1963-1964, 2004.
Amano S, Tatsumi K, Tanabe N, Sakao S, Kasahara Y, Kurosu K, Igari H, Takiguchi Y, Kasuya Y, Kimura S, Kuriyama T.	Polymorphism of the promoter region of prostacyclin synthase gene in chronic thromboembolic pulmonary hypertension.	Respirology 9: 184-189, 2004.
Tatsumi K, Sakao S, Igari H, Kasahara Y, Tanabe N, Takiguchi Y, Kuriyama T.	Clinical phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease : Results of a nationwide epidemiological survey.	Respirology 9: 331-336, 2004.

Shimura R, Tatsumi K, Nakamura A, Kasahara Y, Tanabe N, Takiguchi Y, Kuriyama T.	Fat accumulation, leptin and hypercapnia in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome.	Chest 127:543-549, 2005.
Tatsumi K, Kasahara Y, Kurosu K, Tanabe N, Takiguchi Y, Kuriyama T.	Sleep oxygen desaturation and circulating leptin in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome.	Chest 127:716-721, 2005.
Hamaoka T, Tatsumi K, Saito Y, Arai Y, Horie Y, Masuyama S, Tanabe N, Takiguchi Y, Ikehira H, Obata T, Sasaki Y, Syuzi Tanada S, Kuriyama T.	Metabolic activity in skeletal muscles of patients with chronic obstructive pulmonary disease studied by ³¹ P-MRS.	Respirology (in press)
堀江孝至	睡眠時無呼吸症候群の診断と治療。	日本内科学会雑誌 93 : 1-2,2004.
Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Hajiro T, Sato S, Ikeda A, Hamadas C, Mishima M.	Longitudinal changes in health status using the chronic respiratory disease questionnaire and pulmonary function in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease.	Qual Life Res. 13:1109-16, 2004.
Sato S, Nishimura K, Tsukino M, Oga T, Hajiro T, Ikeda A, Mishima M.	Possible maximal change in the SF-36 of outpatients with chronic obstructive pulmonary disease and asthma.	J Asthma 41:355-65,2004.
Nakamura T, Chin K, Hosokawa R, Takahashi K, Sumi K, Ohi M, Mishima M.	Corrected QT dispersion and cardiac sympathetic function in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome.	Chest 125:2107-14, 2004.
Chin K, Fukuhara S, Takahashi K, Sumi K, Nakamura T, Matsumoto H, Niimi A, Hattori N, Mishima M, Nakamura T.	Response shift in perception of sleepiness in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome before and after treatment with nasal CPAP.	Sleep 27:490-3, 2004.
Ito I, Nagai S, Hoshino Y, Muro S, Hirai T, Tsukino M, Mishima M.	Risk and severity of COPD is associated with the group-specific component of serum globulin 1F allele.	Chest 125:63-70, 2004 .
Ohwada A, Yoshioka Y, Iwabuchi K, Nagaoka I, Dambara T, Fukuchi Y.	VEGF regulates the proliferation of acid-exposed alveolar lining epithelial cells.	Thorax 58: 328-332, 2003.

Mori T, Ishigami A, Seyama K, Onai R, Kubo S, Shimizu K, Maruyama N, Fukuchi Y.	Senescence marker protein-30 knockout mouse as a novel murine model of senile lung.	Pathology International 54:167-173,2004.
Kumasaka T, Seyama K, Mitani K, Sato T, Souma S, Kondo T, Hayashi S, Minami M, Uekusa T, Fukuchi Y, Suda K.	Lymphangiogenesis in Lymphangioliomyomatosis: Its Implication in the Progression of Lymphangioliomyomatosis.	Am J Surg Pathol 28:1007-1016, 2004.
Sato T, Seyama K, Kumasaka T, Fujii H, Setoguchi Y, Shirai T, Tomino Y, Hino O, Fukuchi Y.	A patient with TSC1 germline mutation whose clinical phenotype was limited to lymphangioliomyomatosis.	J Intern Med 256:166-173,2004.
Shiota S, Okada T, Naitoh H, Ochi R, Fukuchi Y.	Hypoxia and hypercapnia affect contractile and histological properties of rat diaphragm and hind limb muscles.	Pathophysiology 11: 23-30, 2004.
植木純、吉見格、福地義之助	呼吸リハビリテーションのガイドラインとその位置づけ。	総合リハ32: 107-112, 2004.
吉見格、植木純、福地義之助	COPD急性増悪時の治療管理 -薬物療法-	看護技術 50: 19-22, 2004.
福地義之助	COPDへのアプローチ その1 慢性閉塞性肺疾患の概念と変遷。	Medical Practice 21:1786-1790, 2004.
Aoshiba K, Koinuma M, Yokohori, N, Nagai A.	Differences in the distribution of CD4+ and CD8+ T-cells in emphysematous lungs.	Respiration 71:184-190, 2004.
Aoshiba K, Nagai A.	Differences in airway remodeling between asthma and chronic obstructive pulmonary disease.	Clin Rev Allergy Immunol 27: 35-44, 2004.
Tsuji T, Aoshiba K, Nagai A.	Cigarette smoke induces senescence in alveolar epithelial cells.	Am J Respir Cell Mol Biol 31:643-649, 2004.
Yokohori N, Aoshiba K, Nagai A.	Increased levels of cell death and proliferation in alveolar wall cells in patients with pulmonary emphysema.	Chest 125:626-32, 2004.
Morisaki H, Nakanishi N, Kyotani S, Takashima A, Tomoike H, Morisaki T.	BMPR2 mutations found in Japanese patients with familial and sporadic primary pulmonary hypertension.	Hum Mutat 23 : 632. 2004 .

大家晃子、井上義一、田中勲、小塚健倫、審良正則、前田優華、深水玲子、新井徹、林清二、木村謙太郎、坂谷光則	肺リンパ脈管筋腫症の気腫性病変の評価：3次元 computed tomography による試み。	臨床放射線 (in press)
井上義一	海外における LAM 事情，患者団体の活動支援状況。	J-Breath 17: 10-11,2004.
Sakuma M, Nakamura M, Nakanishi N, Miyahara Y, Tanane N, Yamada N, Fujioka H, Kuriyama T, Kunieda T, Sugimoto T, Nakano T, Shirato K.	Inferior vena cava filter is a new additional therapeutic option to reduce mortality from acute pulmonary embolism.	Circ J 68: 816-821, 2004.
Suzuki T, Nakano H, Maekawa J, Okamoto Y, Ohnishi Y, Yamauchi M, Kimura H.	Obstructive sleep apnea and carotid artery intima-media thickness.	Sleep 27 : 129-133, 2004.
Itoh T, Nagaya N, Fujii T, Iwase T, Nakanishi N, Hamada K, Kangawa K, Kimura H.	A combination of oral sildenafil and beraprost ameliorates pulmonary hypertension in rats.	Am J Respir Crit Care Med 169: 34-38,2004.
Yamauchi M, Nakano H, Maekawa J, Okamoto Y, Ohnishi Y, Suzuki T, Kimura H.	Oxidative stress in obstructive sleep apnea.	Chest 2004 (in press).
Itoh T, Nagaya N, Murakami S, Fujii T, Iwase T, Ishibashi-Ueda H, Yutani C, Yamagishi M, Kimura H, Kangawa K.	C-Type Natriuretic Peptide Ameliorates Monocrotaline-induced Pulmonary Hypertension in Rats.	Am J Respir Crit Care Med 170: 1204-1211, 2004.
Miyamoto K, Iwase M, Kimura H, Homma I.	Central histamine contributes to the inspiratory off-switch mechanism via H1 receptors in mice.	Respir Physiol Neurobiol 144:25-33, 2004.
Itoh T, Nagaya N, Yoshikawa M, Fukuoka A, Takenaka H, Shimizu Y, Haruta Y, Oya H, Yamagishi M, Hosoda, H, Kangawa K, Kimura H.	Elevated Plasma Ghrelin Level in Underweight Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease.	Am J Respir Crit Care Med 170: 870-878, 2004.

Kasahara K, Maeda K, Mikasa K, Uno K, Takahashi K, Konishi M, Yoshimoto E, Murakawa K, Kita E, Kimura H.	Longterm azithromycin therapy for three patients with chronic lower respiratory tract infections.	J Infect Chemother 10:42-45, 2004.
吉川雅則、福岡篤彦、竹中英昭、玉置伸二、牧之段潔、友田恒一、木村弘	特集：呼吸器疾患と運動 呼吸器疾患の運動と栄養。	臨床スポーツ医学 21:335-342,2004.
吉川雅則、福岡篤彦、木村弘	安定期 COPD 患者の外来管理: 栄養管理はどのようにしたらよいのでしょうか。	COPD 診療ガイドンス 116-118,2004.
濱田 薫、玉置伸二、竹中英昭、武田真幸、善本英一郎、吉川雅則、前田光一、辻本正之、木村弘	難治性気道疾患—呼吸細気管支・細気管支の病態 5 外科的生検にて細気管支病変を難治性気管支喘息の2例。	THERAPEUTIC RESEARCH 25:252-253,2004.
福岡篤彦、吉川雅則、友田恒一、宮本謙一、伊藤武文、牧之段潔、玉置伸二、木村弘	エネルギー代謝と栄養—重要な管理の実際—	Medical Practice 21:1871-1875,2004.
竹中英昭、吉川雅則、福岡篤彦、友田恒一、玉置伸二、長 澄人、米田尚弘、木村弘	慢性閉塞性肺疾患患者に対する栄養治療経過の検討	栄養—評価と治療 20 : 63-67,2004.
吉川雅則、木村弘	1. 症例に学ぶ疾患別の栄養管理.慢性呼吸不全.	事例・症例に学ぶ栄養管理 南山堂, 東京. pp:112-113,2004.
泉崎雅彦、木村弘	老化と COPD—換気調節からみた老化と呼吸	COPD FRONTIER 3:40-46,2004.
Yamazaki S, Sokejima S, Nitta H, Nakayama T, Fukuhara S.	Living Close to Automobile Traffic and Quality of Life in Japan: A Population-Based Survey.	Int J Environ Health Res 2004.(in press)

Alonso J, Ferrer M, Gandek B, Ware JE, Aaronson NK, Mosconi P, Rasmussen NK, Bullinger M, Fukuhara S, Kaasa S, Leplege A and the IQOLA Project Group.	Health-related quality of life associated with chronic conditions in eight countries: Results from the International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project.	Quality of Life Research 13(2): 283-298, 2004.
Fukuhara S, Nishimura M, Nordyke RJ, Zaher CA, Peabody JW .	Patterns of Care for Chronic Obstructive Pulmonary Disease by Japanese Physicians.	Respirology, 10(3): 2004 (in press)
Harada M, Taniguchi M, Ohi M, Nakai N, Okura M, Wakamura T, Tamura M, Kadotani H, Chin K.	Acceptance and short-term tolerance of nasal continuous positive airway pressure therapy in elderly patients with obstructive sleep apnea.	Sleep and Biological Rhythms 2:53-56.2004.
Chin K.	Obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome and cardiovascular diseases.	Inter Med 43:527-528,2004.
Chin K.	Effects of therapy on the metabolism and humoral factor in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome.	Sleep and Biological Rhythms 2: 23-27. 2004.
陳 和夫、大井元晴。	COPD の酸素療法と NPPV 療法。	日本医師会雑誌 132:367-370,2004.
赤柴恒人、巽浩一郎、陳和夫、木村弘、西村正治、飛田渉、福原俊一、藤本圭作、三嶋理晃、堀江孝至(委員長)、日本呼吸器学会、睡眠時無呼吸症候群に関する検討委員会。	日本呼吸器学会認定施設における SAS 診療の現状—アンケート調査から—。	日本呼吸器学会誌 42:568-570,2004.
陳 和夫、巽浩一郎、赤柴恒人、木村弘、西村正治、飛田渉、福原俊一、藤本圭作、三嶋理晃、堀江孝至(委員長)、日本呼吸器学会、睡眠時無呼吸症候群に関する検討委員会。	閉塞型睡眠時無呼吸低呼吸症候群における眠気評価と運転リスク。	日本呼吸器学会誌 42:571-574,2004.

巽浩一郎、陳 和夫、赤柴恒人、木村弘、西村正治、飛田渉、福原俊一、藤本圭作、三嶋理晃、堀江孝至(委員長)、日本呼吸器学会、睡眠時無呼吸症候群に関する検討委員会。	閉塞型睡眠時無呼吸低呼吸症候群における交通事故発生リスクの軽減に関する提言。	日本呼吸器学会誌 42:575-579, 2004.
陳 和夫	睡眠時無呼吸症候群の診断と治療 III 病態と合併症 4.肥満と内分泌疾患。	日本内科学会誌 93:1120-1126, 2004.
陳 和夫	睡眠関連疾患診療のノウハウ、睡眠呼吸障害—呼吸器内科医の立場から。	診断と治療 92:1133-1138, 2004.
陳 和夫	Current Opinion in Respiration & Circulation 睡眠時無呼吸症候群、社会的問題と生活習慣病の発症因子を中心として。	呼吸と循環 52:301-305, 2004.
陳 和夫	睡眠中の呼吸機能の評価「換気からみた呼吸機能の評価シリーズ」(2)睡眠中の呼吸機能の評価	呼吸 23:136-142, 2004.
陳 和夫	呼吸管理の実際 急性呼吸不全の呼吸管理、免疫不全。	臨床医 30:1373-1375, 2004.
陳 和夫	睡眠時無呼吸症候群と肥満。	Progress in Medicine 24:37-42. 2004.
陳 和夫	睡眠時無呼吸と血圧の関係は？	肥満と糖尿病 3:52-54, 2004.
陳 和夫	呼吸管理。	呼吸器病学総合講座。和田洋巳、三嶋理晃編、 pp:117-123,2004.メデイカルレビュー
陳 和夫	睡眠時無呼吸症候群。	ガイドライン外来診療。泉孝英編、pp:353-354,2004.日経メデイカル
陳 和夫	睡眠医歯学の臨床、睡眠時無呼吸症候群と口腔内装置 第4章 SASの合併症と予防 1.肥満と生活習慣病。	塩見利明、菊池哲編著、 pp:56-63,2004.ヒョーロン

陳 和夫	NPPV	リハ実践テクニック、呼吸ケア。塩谷隆信、高橋仁美編 pp:137-141,2004.メディカルビュー
陳 和夫	肺理学療法(吸入療法と体位ドレナージ)。	今日の治療指針 192-194,2004. 医学書院
Yasuda H, Yamaya M, Ebihara S, Sasaki T, Maruyama M, Ishizawa K, Kanda A, Sasaki H.	Increased arteio-venous Hb-CO differences in inflammatory pulmonary diseases.	Chest 125: 2160-2168, 2004.
Furukawa E, Ohru T, Yamaya M, Suzuki T, Nakasato H, Sasaki T, Kanda A, Yasuda H, Nishimura H, Sasaki H.	Human airway submucosal glands augment eosinophil chemotaxis during rhinovirus infection.	Clin Exp Allergy 34: 704-711, 2004.
Yasuda H, Ebihara S, Yamaya M, Mashito Y, Nakamura M, Sasaki H.	Increased arterial carboxyhemoglobin concentrations in elderly patients with silicosis.	J Am Geriatr Soc 52: 1403-1404, 2004.
Yasuda H, Yamaya M, Ebihara S, Sasaki T, Inoue D, Kubo H, Suzuki S, Sasaki H.	Arterial carboxyhemoglobin concentrations in elderly patients with operable non-small cell lung cancer.	J Am Geriatr Soc 52: 1592-1593, 2004.
Ishizuka S, Yamaya M, Suzuki T, Takahashi H, Ida S, Sasaki T, Inoue D, Sekizawa K, Nishimura H, Sasaki H.	Effects of rhinovirus infection on the adherence of Streptococcus pneumoniae to cultured human airway epithelial cells.	J Infect Dis 188: 1928-1939, 2003.

平成 15 年度 (2003 年) 別冊過去提出済

執著者氏名	論文題名	雑誌名(巻:頁、年)
Fujimoto K, Yamaguchi S, Urushibata K, Koizumi T, Kubo K.	Sputum eosinophilia and bronchial responsiveness in patients with chronic non-productive cough responsive to anti-asthma therapy.	Respirology 8: 168-174, 2003.
Yu X, Fujimoto K, Urushibata K, Matsuzawa Y, Kubo K.	Cephalometric analysis in obese and non-obese patients with obstructive sleep apnea syndrome.	Chest 124: 212-218, 2003.
Hayashi M, Fujimoto K, Urushibata K, Uchikawa S, Imamura H, Kubo K.	Nocturnal oxygen desaturation correlates with the severity of coronary atherosclerosis in coronary artery disease.	Chest 124: 936-941, 2003.
Gono H, Fujimoto K, Kawakami S, Kubo K.	Evaluation of airway wall thickness and air trapping by HRCT in asymptomatic asthma.	Eur Respir J 22: 965-971, 2003.
Honda T, Ota H, Yamazaki Y, Yoshizawa A, Fujimoto K, Sone S.	Proliferation of type II pneumocytes in the lung biopsy specimens reflecting alveolar damage.	Respiratory Medicine 97: 80-85, 2003.
Hanaoka M, Droma Y, Naramoto A, Honda T, Kobayashi T, Kubo K.	Vascular endothelial growth factor in patients with high-altitude pulmonary edema.	J Appl Physiol 94: 1836-40, 2003.
Hanaoka M, Droma Y, Hotta J, Matsuzawa Y, Kobayashi T, Kubo K , Ota M.	Polymorphisms of the tyrosine hydroxylase gene in subjects susceptible to high-altitude pulmonary edema.	Chest 123: 54-8, 2003.
Haniuda M, Kubo K , Fujimoto K, Honda T, Yamaguchi S, Yoshida K, Amano J.	Effects of pulmonary artery remodeling on pulmonary circulation after lung volume reduction surgery.	Thorac Cardiovasc Surg 51: 154-8, 2003.
Ogasawara H, Koizumi T, Yamamoto H, Kubo K.	Effects of a Selective Nitric Oxide Synthase Inhibitor on Endotoxin-Induced Alteration in Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction in Sheep.	J Cardiovasc Pharmacol 42: 521-526, 2003.
藤本圭作	COPDをめぐる臨床エビデンス—β2刺激薬の定期吸入はCOPD患者の予後を改善するか。特集; COPD (慢性閉塞性肺疾患) の治療	EBM ジャーナル 4 (4): 426-430, 2003.