

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

びまん性肺疾患に関する調査研究班

平成 17 年度研究報告書

平成 18 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  
びまん性肺疾患に関する調査研究班  
平成 17 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 17 年度研究—	3
	主任研究者 貫和 敏博

研究班平成 17 年度経過報告	19
-----------------	----

## 研究報告

特発性間質性肺炎	(班員, 班協力者名)
UIP と慢性型特発性間質性肺炎の HRCT 所見について多変量解析を用いた 92 例での検討	37
	上甲 剛 他
急速進行性特発性間質性肺炎における組織学的分類の臨床的意義	41
	近藤 康博 他
ARDS/DAD における CT 値の意義と有用性	48
	一門 和哉 他
間質性肺疾患における血清 SP-A, SP-D および KL-6 値と肺透過性との関係についての検討	53
	高橋 弘毅 他
特発性間質性肺炎における抗血管内皮細胞抗体の検討	62
	千田 金吾 他
特発性肺線維症の急性増悪に関与する免疫血清学的因子の検討	67
	小山 正平 他
間質性肺炎線維化巣における血管新生とリンパ管新生の検討	73
	中山 智子 他
慢性鳥飼病における急性増悪の病態に関する検討 —— Th1/2 タイプケモカインの役割について ——	78
	宮崎 泰成 他
ARDS におけるセレクトリン・リガンドを有する KL-6/MUC1 垂分子 (sLa-KL) の意義	84
	河野 修興 他
肺胞微石症疾患遺伝子の同定と使用手法の家族性肺線維症への応用	90
	萩原 弘一 他
肺癌合併特発性間質性肺炎の画像パターンと予後の解析	96
	深水 玲子 他
特発性間質性肺炎における原発性肺癌合併例の臨床病理学的検討	100
	宮本 篤 他

プレオマイシン誘発肺線維症マウスモデルにおける線維芽細胞, プロテオグリカンの役割 .....	107	甲斐 吉郎 他
プレオマイシン誘発肺線維症モデルにおける IKK $\beta$ 阻害剤 IMD-0354 の抗線維化効果の検討 .....	111	西岡 安彦 他
肺線維症及びプレオマイシン肺臓炎モデルにおける epithelial-mesenchymal transition (EMT) の役割 .....	117	山田 瑞穂 他
プレオマイシン肺線維症に対する EP4 選択的作動薬の抑制効果の検討 .....	121	細野 達也 他
Mechanical stress 下における HGF と肺胞上皮細胞の TGF- $\beta$ 1 産生能について .....	127	根井 貴仁 他
間質性肺炎合併肺癌外科的切除例における間質性病変の検討 .....	132	本庄 原 他
<b>サルコイドーシス</b>		
サルコイドーシス診断基準改訂について .....	139	折津 愈 他
サルコイドーシス肺病変診断のてびき (案) の策定 .....	145	杉崎 勝教 他
細胞内 <i>P. acnes</i> 認識能低下を生じる NOD1 遺伝子変異とサルコイドーシス .....	148	江石 義信 他
サルコイドーシスの遺伝要因 —— 肺胞マクロファージの transcriptome scan —— .....	156	山口 悦郎 他
サルコイドーシス症例における呼気 NO 測定の有用性 .....	160	石井 芳樹 他
<b>DPB</b>		
びまん性汎細気管支炎の疾患感受性遺伝子研究 .....	165	土方美奈子 他
ヒト末梢気道上皮細胞のケモカイン発現におけるエリスロマイシンの効果 .....	169	滝澤 始 他
<b>狭窄性細気管支炎</b>		
「アマメシバ」関連閉塞性細気管支炎の全国調査結果とその臨床像および肺病理組織所見 .....	177	大中原研一 他
閉塞性細気管支炎誘発物質であるアマメシバ ( <i>Sauropus Androgynus</i> ) の成分分析 .....	182	長谷川好規 他
閉塞性細気管支炎症例の呼吸生理学的病態把握に対する Impulse Oscillation System (IOS) の有用性の検討 .....	186	瀬戸口靖弘 他
ラット移植肺へのインターロイキン-10 遺伝子経気道的導入による拒絶反応抑制の試み —— cationic liposome を媒体として —— .....	190	大石 久 他
<b>研究成果の刊行に関する一覧表</b> .....	197	

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業  
びまん性肺疾患に関する調査研究班 名簿〔平成17年度〕

役 職	氏 名	所属施設名	職 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	教 授
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	教 授
〃	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	助教授
〃	吉 澤 靖 之	東京医科歯科大学 呼吸器内科	教 授
〃	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	助教授
〃	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	教 授
〃	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	部 長
〃	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 保健学専攻 機能診断科学講座	教 授
〃	河 野 修 興	広島大学大学院医歯薬学総合研究科 分子内科学	〃
〃	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 呼吸器センター	呼吸器セン ター部長
研究協力者	高 橋 弘 毅	札幌医科大学医学部 第三内科	教 授
〃	石 井 芳 樹	獨協医科大学 呼吸器・アレルギー内科	助教授
〃	大 田 健	帝京大学医学部 内科	教 授
〃	瀬 戸 口 靖 弘	東京医科大学病院 第一内科	助教授
〃	折 津 愈	日本赤十字社医療センター 呼吸器内科	部 長
〃	吉 村 邦 彦	虎の門病院 呼吸器センター内科	〃
〃	千 田 金 吾	浜松医科大学 第二内科	助教授

役 職	氏 名	所属施設名	職 名
研 究 協 力 者	長 谷 川 好 規	名古屋大学医学部附属病院 呼吸器内科	講 師
〃	山 口 悦 郎	愛知医科大学医学部 呼吸器・アレルギー内科	教 授
〃	谷 口 博 之	公立陶生病院 呼吸器・アレルギー内科	部 長
〃	田 口 善 夫	天理よろづ相談所病院 呼吸器内科	〃
〃	杉 崎 勝 教	独立行政法人国立病院機構 西別府病院 内科	内科部長
〃	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	教 授
〃	納 光 弘	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 神経病学講座 神経内科・老内病学	〃
〃	萩 原 弘 一	埼玉医科大学医学部 呼吸器内科	〃
〃	海 老 名 雅 仁	東北大学病院 遺伝子・呼吸器内科	講 師

総括研究報告  
——平成17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

びまん性肺疾患のなかの中心疾患である特発性間質性肺炎に関しては、診断と治療に関する新しいガイドラインも確定したことから、次の段階として難治であるままに残されている特発性肺線維症患者のより詳細でかつ総合した臨床経過を明らかにするために、専門施設による WEB 登録制と CT 画像による疫学の試みをさらに進展させ、また個人票を活用してのデータの整理にも着手した。肺線維症に高率に合併する肺がんに対する薬剤あるいは放射線による治療によって肺障害が起こりやすいことが社会的にも問題になっていることから、ガイドライン策定の基礎として現状の把握を行った。さらに肺線維症患者の予後を決定する急性増悪の病態解析を行った。サルコイドーシスに関しては新しい診断基準の策定を試みた。今後は関連学会との調節により最終に至る。発症原因としての新しい遺伝子変異も今回新しく見出されたものであり、今後の発展が待たれる。びまん性汎細気管支炎に関しては難治化関連遺伝子同定に関して新たな進展を認めた。狭窄性細気管支炎に関しては全国調査と発症機序やその病理像のみならず遺伝子導入効果が示された。これらの研究はいずれも難治性びまん性肺疾患への新しい対応の基礎となることが期待される。

## 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および難治で知られる狭窄性細気管支炎を対象疾患としている。

### 1. 特発性間質性肺炎

2004 年に完成した我国の第 4 次診断基準に沿って、罹患患者の全国疫学調査を経年的に行い、多数の罹患患者の全臨床経過を把握する。それとともに近年重要視されている患者の遺伝子背景の研究は、インフォームド・コンセントと個人情報の機密に十分配慮しつつ進める。それによって疾患の発症・進展の分子生物学的な機序を明らかにし、早期診断による疾患の予防、

および新たな治療法の開発を目標として本研究を執り行う。① 症例登録制度による前向き調査：第 4 次診断基準に基づいて WEB 登録制を運用し、本疾患の全経過を明らかにする。② 臨床調査個人票による疫学調査：新しい個人票によって患者層の変化などを把握する。③ 患者の遺伝子背景：家族性肺線維症のみならず罹患患者の遺伝子背景を探索する。④ 患者肺組織の遺伝子発現プロファイリング：外科的肺生検組織における遺伝子発現のプロファイリングを行い、欧米人のデータと比較する。⑤ 急性増悪の発症機序の解明：急性増悪に関わる遺伝子背景を含めた諸因子に関して症例を集約し、予防的治療法を確立する。⑥ CT 画像による疫学的調査：限られた区域住民の CT 画像による疫学的調査を継続して行う。⑦ 労作時呼吸困難の評価法の確立：労作時呼吸困難の評価を確立する。そのほか ⑧ 遺伝子治療の実現化、⑨ 呼吸リハビリ療法、⑩ 肺移植術の適応基準確立などを本年度の目的として掲げた。

### 2. サルコイドーシス

疾患発症の原因抗原としての嫌気性常在菌 *P. acnes* の体内での局在性の問題、および発症患者における自己免疫異常の可能性に基づいた新しい治療法の確立が求められている。課題としては ① *P. acnes* の疾患発症の相関、② *P. acnes* の除菌療法の試みとその評価法の確立、③ 発症における免疫学的機序と新しい治療法の開発 (抗体療法、抗生物質療法、等)、④ 新しい治療ガイドラインの作成、⑤ 新個人票に基づく疫学統計学的評価、などを目的とした。

### 3. びまん性汎細気管支炎

患者遺伝子から ① 疾患感受性遺伝子特定の試みは精力的に継続されている。この結果はまた ② マクロライドによる治療効果の機序の解明、③ 進行例ならびに難治例の機序の解明と有効な治療法の確立、などの臨床の診断、予防・治療に著しい改善をもたらすことが期待されている。

### 4. 狭窄性細気管支炎

全国調査の結果から、いずれも難治症例であること

が明らかになり、① その分子的な発症機序の研究、それに基づく ② 新しい診断・治療法の確立を試みる。またそのための ③ 罹患患者の遺伝子背景の検索を課題とした。

## 研究結果と考察 疫学調査

### 1. 特発性間質性肺炎と急性増悪の WEB 登録制の進行状況

(東北大学 海老名雅仁, 貫和敏博  
天理よろず相談所病院 田口善夫)

システムが完成したことより登録を開始した。

### 2. 個人票調査研究の進行状況

(自治医科大学 杉山幸比古)

特発性間質性肺炎とサルコイドーシスに起案した新個人票のデータ解析を開始した。

## 各個研究

### 1. 特発性間質性肺炎

(1) UIP と慢性型特発性間質性肺炎の HRCT 所見について多変量解析を用いた 92 例での検討  
(大阪大学 上甲 剛)

特発性間質性肺炎の中で病理学的に診断された UIP 20 症例, cellular NSIP 16 症例, fibrotic NSIP 16 症例, RBILD 11 症例, DIP 15 症例, LIP 14 症例を含む 92 症例について検討を行った。その結果 UIP はほぼ全ての CT 所見が見られ、多彩な像を呈していた。単変量解析では RBILD, DIP, LIP は UIP と比較して多くの所見で有意差が見られ、両者の鑑別は比較的容易と考えられた。多変量解析では UIP と cellular NSIP とでは蜂窩肺の広がりや気管支拡張 ( $p < 0.01$ )、UIP と fibrotic NSIP とでは蜂窩肺の広がり ( $p < 0.01$ ) で有意差が見られた。

(2) ARDS/DAD における CT 値の意義と有用性: 病理組織像との対比による定量的評価に向けての試み

(済生会熊本病院呼吸器科 菅 守隆)

ARDS 症例の剖検肺の Heitzman 固定肺 ( $n=4$ ) と高濃度酸素曝露によるブタの DAD モデル肺 (Radiology 2000) において、肺の組織密度と CT 値との関連を評価するために、肺容積の計測と肺重量から組織密度を算出し検討を行った。その結果 ARDS 剖検肺と DAD モデル肺とともに、肺全体の平均 CT 値と組

織密度との間には強い相関関係が確認された ( $r_s=0.91$ ,  $p < 0.01$ )。CT 値と DAD の組織学的スコア、病理学的病期との間にも相関関係が確認された ( $r_s=0.89$ ,  $p < 0.01$ )。

(3) 肺癌合併特発性間質性肺炎の画像パターンと予後の解析  
(国立病院機構近畿中央胸部疾患センター 井上義一)

肺癌を合併した特発性間質性肺炎 (IIPs) の CT 画像パターンと予後の関連を明らかにするために、1995 年から 2004 年の期間に、当院で診療を行い、肺癌が合併した特発性間質性肺炎と判断された 89 例について解析を加えた。明らかな蜂窩肺は 41 例、LAA は 61 例に認められた。32 例が IPF、57 例が non-IPF と考えられた。III, IV 期に限れば肺癌単独群と比較し IIPs 合併肺癌群は IPF 群で予後不良であったが ( $p=0.01$ )、non-IPF 群では予後に変化なかった。

(4) 間質性肺疾患における血清 SP-A, SP-D および KL-6 値と肺血管透過性との関係についての検討  
(札幌医科大学 高橋弘毅)

血清 SP-A, SP-D および KL-6 には肺透過性亢進の程度に差があることを仮説として検討を行った。肺透過性は、クエン酸 67 Ga の静注後短時間のうちに測定可能な 67Ga labeled-transferrin pulmonary leak index (PLI) を測定し評価した。その結果、肺透過性亢進と密接な関係を示すマーカーは SP-A と SP-D であることが示された。一方、KL-6 においては、PLI に反映される肺透過性の寄与度は低いものと考えられた。

(5) 特発性間質性肺炎における抗血管内皮細胞抗体の検討  
(浜松医科大学 千田金吾)

外科的生検にて病理診断が確定した IIP 12 例 (UIP 6 例/NSIP 6 例) と CVD-IP 12 例 (SLE/SSc/PM・DM/RA 各 3 例) における抗血管内皮細胞抗体 (AECA) を測定し、基礎疾患、病理組織所見、疾患活動性および既存検査値との関連を検討した。結果として IIP 症例の陽性は 4 例 (33%)、CVD-IP 症例での陽性は 6 例 (50%) であった。組織型による比較では、IIP-NSIP 症例で 6 例中 4 例が陽性、IPF/UIP 症例では全例が陰性で IIP-NSIP で陽性例が多かった。



### (6) IPF 急性増悪に関与する免疫血清学的因子の検討

(東北大学 海老名雅仁,  
公立陶生病院 谷口博之)

IPF 急性増悪患者 6名の BALF および血漿、および初回検査入院もしくは外来経過観察中の IPF 患者 18名の BALF および血漿に関して 17種類のサイトカイン・ケモカインの濃度を測定した。また IPF 急性増悪発症時の BALF に関しては培養細胞を用いて様々なウイルス検索も施行した。その結果、急性増悪患者の BALF では検討したすべてのウイルス感染は否定された。BALF 中の IL-5, IL-6, MCP-1 は初回検査時と比較し急性増悪時で有意に高値を示した。同一患者のサイトカイン・ケモカインのデータを経時的に追うことで、急性増悪の病態解明さらに急性増悪の早期診断が可能になると考えられた。

### (7) 特発性間質性肺炎と膠原病合併間質性肺炎に合併した肺癌の臨床病理学的検討

(虎の門病院 吉村邦彦)

特発性間質性肺炎 (idiopathic interstitial pneumonias, IIPs) のうち特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 以外の病理組織型に合併した原発性肺癌に関する報告はほとんどない。胸部 CT 上 IPF 臨床診断基準に合致しない間質性肺炎の肺癌合併例 (IIP/non-UIP 群) 26 例中、間質性肺炎の病理組織学的評価が可能であった 20 例を対象に、病理組織分類、肺癌と線維化の位置関係について組織学的に検討した。IIP/non-UIP 群 20 例の病理組織分類は usual interstitial pneumonia (UIP) 11 例、non-specific interstitial pneumonia (NSIP) 2 例、その他 3 例、組織学的に間質性肺炎を認めなかったもの 4 例であった。UIP 11 例のうち線維化巣と癌が接していたものが 8 例であった。胸部 CT 上、蜂巣肺を認めない非典型例でも病理組織分類が UIP である症例が存在するため、周術期管理や抗癌剤の選択には注意が必要である。

### (8) 間質性肺炎合併肺癌外科的切除例における間質性病変の検討

(天理よろづ相談所病院 田口善夫)

2000~2005 年に当院で肺全摘および肺葉切除術を施行された原発性肺癌連続症例 517 例に関して、膠原病や塵肺など原因の明らかなものを除外した症例の HRCT 画像、病理組織像の再検討を行った。組織学的に胸膜直下から 1 cm 以上の広がりで見積り

めたのは 37 例で全例喫煙歴あり、喫煙指数平均値 1,354 であった。組織所見では UIP パターンに近い病変で気腫性変化が目立つ症例 13 例、UIP パターンに近い病変だが小葉中心性の線維化病変を伴うなど定型的でないもの 11 例、UIP パターンに近い病変の広がり胸膜直下から 1~1.5 cm に留まるもの 11 例、f-NSIP パターン 2 例であった。

### (9) 間質性肺炎線維化巣における血管新生とリンパ管新生の検討

(日本医科大学 福田 悠)

間質性肺炎では、COP や NSIP といった治癒傾向に向かう予後良好のものと、UIP, AIP/DAD を主とした予後不良のものがある。これまでに我々は増生する上皮細胞、線維芽細胞、沈着する細胞外基質などの相違点を報告してきた。今回は線維化吸収の観点から、線維化巣における血管、リンパ管新生を検討した。生検で得られた UIP パターン 18 例、NSIP パターン 24 例、剖検による DAD パターン 16 例において線維化領域における血管、およびリンパ管新生の程度を光顕的免疫組織化学法により検討した。線維化巣において、血管新生、リンパ管新生はともに NSIP で多く、UIP で少なく、DAD 増殖期では血管新生はほとんどなく、リンパ管新生は多くみられた。これらの結果より、血管新生は線維化の吸収に関与することが示唆され、リンパ管新生は、炎症細胞の流出、水分の流出、線維化の吸収に関与することが示唆される。

### (10) 慢性鳥飼病における急性増悪の病態に関する検討; Th1/2 タイプケモカインの役割について

(東京医科歯科大学 吉澤靖之)

慢性鳥飼病は、しばしば特発性肺線維症 (IPF) との鑑別を要する疾患群で急性増悪をきたす。呼吸器内科を受診した慢性鳥飼病 CBFL (38 例) を対象とし、急性増悪した症例の安定期 13 例 (増悪群, EX 群) と現時点で急性増悪していない 25 例 (非増悪群, NEX 群) とに分け、臨床病理学的検討と臨床検体のケモカイン及びケモカインレセプターを検討した。EX 群では、NEX 群と比較して肺機能の低下が有意に認められたが、全観察期間に有意差はなかった。BAL 細胞分画では、EX 群で好中球が多く、NEX 群ではリンパ球が有意に多かった。健康者、急性鳥飼病、NEX 群、EX 群と増悪時の血清および BALF の検討では、血清 TARC/IP-10 比は NEX 群に比べ、EX 群と増悪時で

有意に上昇, BALF でも同様の結果だった. NEX 群に比べ EX 群では, CCR4 (TARC のリガンド) 陽性細胞の割合が有意に高くなっていた. 急性増悪群の安定期では, より Th2 優位の病態があることが示唆された.

**(11) ARDS におけるセレクチン・リガンドを有する KL-6/MUC1 亜分子 (sLa-KL) の意義 (広島大学 河野修興)**

急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) において凝固線溶系の異常が高頻度に合併し, 予後に関与することが知られている. 今回我々はセレクチンリガンドを有する KL-6/MUC1 亜分子を測定し, その意義を検討した. ARDS 患者 (n=32) の診断時血清を用い, シアリル・ルイス a を認識する抗体と抗 KL-6 抗体を用いた ELISA にて KL-6/MUC1 亜分子 (sLa-KL と命名) を測定した. 診断時の sLa-KL は非合併群に比較して DIC 合併群では有意に高値であった. ROC 曲線からカットオフ値を決定すると, sLa-KL 高値群では有意に DIC の発症が多く, また, 有意に予後不良であった. ARDS においてセレクチンリガンドを有する KL-6/MUC1 の検出が可能であり, その値は DIC 合併および予後不良を予測する新たなマーカーとして有用と考えられた.

**(12) Homozygosity fingerprinting 法による家族性肺線維症責任遺伝子の検索 (埼玉医科大 萩原弘一)**

劣性遺伝疾患では, 疾患発症には疾患遺伝子がホモ接合となる必要がある. 近親婚によるホモ接合性の増加が原因となり, 特定の先祖がヘテロ接合として有していた疾患遺伝子がホモ接合となる機会の方が, 特に日本のように近親婚率が世界的にも高い国では遥かに多いと考えられる. よって, 常染色体劣性の疾患遺伝子は, 近親婚によるホモ接合部位, すなわち同祖染色体領域に存在すると考えられる. 近年 Gene-Chip 技術が進歩し, 全ゲノム SNP タイピングが簡便に行えるようになった. 我々は, homozygosity mapping を GeneChip 解析データに効率よく適用するアルゴリズムを考案し, 家族性肺線維症疾患遺伝子同定へと応用することを計画し, サンプル収集を行っている.

**(13) プレオマイシン誘発肺線維症モデルにおける IKK  $\beta$  阻害剤 IMD-0354 の抗線維化効果 (徳島大学 曾根三郎)**

IKK $\beta$  阻害剤として臨床試験が進められている IMD-0354 の抗線維化効果をプレオマイシン (BLM) 誘発肺線維症モデルにより検討した. IMD-0354 (Institute of Medicinal Molecular Design, Inc. より供与) を連日腹腔内投与し, 28 日後に肺コラーゲンの定量, 組織学的な線維化の評価を行った. 気管支肺胞洗浄液 (BALF) および肺ホモジネート中の NF- $\kappa$ B 活性化状態を EMSA および TransAM キットにて, TNF- $\alpha$  や IL-1 $\beta$  については ELISA で検討した. 20 mg/kg/day の IMD-0354 投与は, BLM によって誘導されるマウスの体重減少および肺線維化を有意に抑制した. IMD-0354 投与により, 肺における NF- $\kappa$ B の活性化, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  発現の抑制が見られ, BALF 中の好中球 (day 7), リンパ球増加 (day 14) が抑制された. これらの結果から IMD-0354 は NF- $\kappa$ B 活性化抑制により肺線維症を抑制することが示唆された.

**(14) マウスプレオマイシン肺臓炎における epithelial-mesenchymal transition (EMT) の経時的検討 (九州大学 中西洋一)**

特発性肺線維症, マウス・プレオマイシン (BLM) 肺臓炎モデルにおける EMT を検討した. 肺組織の E-cadherin と  $\alpha$ -smooth muscle actin の蛍光免疫二重染色を行い, EMT を検出した結果, IPF においては fibroblastic foci の被覆上皮細胞に, EMT を認めた. BLM 投与後 7 日目の細気管支上皮に有意な EMT の所見を認め, 10 日目, 14 日目には細気管支上皮の EMT は減少したが, 14 日目の細気管支上皮周囲の線維化組織に EMT を認めた. これらの結果から肺線維症, BLM 肺臓炎モデルにおける線維化に EMT が関与していることが示唆された.

**(15) EP4 選択的作動薬による肺線維化抑制の検討 (自治医科大学 杉山幸比古)**

5-lipoxygenase knock out mouse においてプレオマイシン (BLM) 肺障害が PGE2 増加により抑制されると報告されている. PGE2 には 4 つの受容体が存在し, EP2/EP4 受容体を介した線維化抑制効果が期待されている. BLM 肺線維症モデルにおける EP4 選択的作動薬 (ONO-AE1-329) の肺線維化抑制効果について検討した. BLM (1mg/kg) を気管内投与した

C57BL/6 マウスに、前期・後期に群別し ONO-AE1-329 を 1 日 2 回投与した。EP4 前期投与群はコントロール群や後期投与群に比較し生存率や急性期の体重減少を改善させたが、day 28 での肺ハイドロキシプロリン量は低下させなかった。EP4 投与群にて day 7 での気管支肺胞洗浄液中の総細胞数や好中球数の低下傾向が認められた。EP4 作動薬の BLM 肺線維症モデルにおける効果は、線維化抑制よりも急性期の炎症抑制による可能性が高いと考えられた。

**(16) プレオマイシン誘発肺線維症マウスモデルにおける線維芽細胞、プロテオグリカンの役割 (東京大学 松島綱治)**

マウスプレオマイシン誘発肺線維症モデルにおいて線維芽細胞、プロテオグリカンの経時的な変化、局在を免疫染色により詳細に検討した。プレオマイシン投与前では ER-TR7 陽性 fibroblast は主に気管支周囲、肺胞間質に局在し、投与後には同位部で fibroblast の増殖を認めた。またプロテオグリカンもプレオマイシン投与前には気管支周囲、肺胞間質に局在し、投与後には線維化病変形成部にびまん性に認めた。蛍光免疫染色によりプロテオグリカンは初期より主に線維芽細胞より産生が亢進することが分かった。時間的・空間的に fibroblast の遊走・活性化様式を詳細に解析し、かつその亜集団の同定を試みることは、サブセット選択的あるいは分化段階選択的な fibroblast を標的とした新しい肺線維症治療法開発への基礎的知見を提供できるものと期待できる。

**(17) 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 (帝京大学 大田 健)**

肺線維症の進行・増悪に関与する責任分子を明らかにするために、1) シリカ、2) 放射線胸部照射によるマウス肺線維症モデルを用いて肺線維症病態に PDGF が関与することを明らかにした。シリカ肺線維症モデルでは、抗 PDGF 抗体の持続投与による阻害実験で、炎症細胞浸潤、HOP 量、病理学的変化の全てが抑制された。また、C57BL/6 を用いた放射線肺臓炎モデルでは、抗 PDGF 抗体により BALF 好中球分画比率が照射後 4 w で一過性に抑制された。以上から、PDGF は双方の線維化病態に機能的に関与していることが示唆された。

## サルコイドーシス

**(1) サルコイドーシス診断基準改訂について (日赤医療センター 折津 愈, 西別府病院 杉崎勝教)**

サルコイドーシス診断基準改訂については、サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会と厚労省びまん性肺疾患調査研究班の共同で進められてきたが最近最終案がまとまりつつある。その基本的概念は (1) サルコイドーシスは多臓器病変であり 2 臓器以上に病変を認めることを基本とすること (2) 現在あるサルコイドーシス眼病変および心臓病変診断の手引きを改訂し、新たに肺、神経・筋、皮膚、その他臓器病変の手引きも作成する。さらに各臓器病変も組織診断群と臨床診断群に分けること (3) 現サルコイドーシス診断基準の検査所見を見直し、特に必須項目であった ACE 値高値またはツベルクリン反応陰性を条件とせず、新たな検査項目として ① 胸部 X 線上 BHL を認める ② 血清 ACE 高値 ③ ツベルクリン反応陰性 ④ ガリウムシンチグラフィ集積 ⑤ 気管支肺胞洗浄検査 ⑥ 血清あるいは尿中カリウムの増加に整理した。(4) サルコイドーシス基本診断として組織診断群と臨床診断群に分けることなどである。サルコイドーシス診断基準の組織診断群は 2 臓器以上の組織所見、または 1 臓器の組織所見に他臓器病変の臨床診断群を満たすもの、または 1 臓器の組織所見に上記の 6 項目の検査所見の 2 項目以上を満たすものとし、臨床診断群は 2 臓器以上に臓器病変診断の手引きの臨床診断を満たし、かつ上記検査所見 2 項目以上陽性とする案が検討されている。

**(2) サルコイドーシス肺病変診断の手引き (西別府病院 杉崎勝教, 日赤医療センター 折津 愈)**

現在使用されているサルコイドーシス (以下サ症) の診断基準は 1989 年にびまん性肺疾患調査研究班により作成されたものである。この診断基準には肺病変に対する独立した診断のてびきはなく基本診断基準に含まれる形となっていた。今回基本診断基準自体の診断法が大きく変化したことに伴い肺病変についても新たな診断のてびきが作成された。サ症において肺は最も罹患頻度の高い臓器でありサ症肺病変の診断はサ症診断の要である。まず新しく策定されたサ症肺病変の診断のてびき (案) ではサ症肺病変の HRCT

を含めた画像所見についての記載を改訂した。ついで組織診断群と臨床診断群を設定した。すなわち組織診断群はサ症に矛盾しない画像所見や内視鏡所見をもちかつ病変局所から TBLB や VATS などにより十分量の類細胞細胞肉芽腫を含む組織が得られた症例である。一方臨床診断群は組織学的検査を施行できなかったか組織学的検査を行ったが陽性所見が得られなかった症例で臨床的にサ症肺病変の存在を強く疑う症例である。この群については両側肺門、縦隔のリンパ節腫大 (BHL) を持つ症例と持たない症例にわけ、持つ群では基本検査所見 5 項目中 1 項目以上を満たした場合、また BHL をもたない症例では 5 項目中 2 項目以上を満たした症例とした。BHL の有無により診断基準に重みをつけたのは BHL がサ症肺病変の診断にきわめて特異的な所見と考えたからである。最後に鑑別すべき主な疾患をあげ除外診断が必要であることを記載した。上記の手順を踏んで診断されたサ症肺病変は基本診断基準の診断基準に従いさらに全身的な多臓器病変の一つとして再度評価が行われ、最終的にサ症の一臓器病変として診断される。

### (3) 細胞内 *P. acnes* 認識能低下を生じる NOD1 遺伝子変異とサルコイドーシス

(東京医科歯科大学 江石義信,  
日赤医療センター 折津 愈)

近年種々の肉芽腫性疾患で NOD2 遺伝子異常が報告されたがサ症との関連は否定されている。我々は、細胞侵入性を有する *P. acnes* 患者分離株が NOD1 および NOD2 依存性に NF- $\kappa$ B を活性化することから、サ症における NOD1 遺伝子異常の可能性を検索した。サ症患者 50 名の NOD1 遺伝子全長を解読し、一個のアミノ酸変異を伴う 2 種類のハプロタイプ (野生型 G 型と変異型 A 型) を検出した。サ症患者 73 名、間質性肺炎患者 52 名、健常人 215 名を対象に Taq-Man PCR 法によるアリル解析を行った結果、間質性肺炎患者 ( $p=0.036$ ) および健常人 ( $p=0.011$ ) と比較して NOD1-A/A 型の頻度がサ症患者で有意に高頻度であった。間質性肺炎 (OR 1.831; 95% CI 1.374-2.435) 健常人 (OR 1.757; 95% CI 1.322-2.296) いずれの対照群と比較しても NOD1-A 型アリル頻度はサ症と有意な相関を示した。また、A 型 NOD1 遺伝子を有する HEK293T 細胞は G 型 NOD1 遺伝子を有する細胞と比較して *P. acnes* 細胞内感染に対する NF- $\kappa$ B 活性化能が有意に低下していた。NOD1 蛋白による細胞

内 *P. acnes* の認識能低下はサ症疾患感受性になんらかの影響を与えている。病因との関連性を追求するには臨床所見との対比解析が必要と考えられる。

### (4) サルコイドーシスの遺伝素因

(愛知医科大学 山口悦郎)

複数名のサルコイドーシス患者と対照者の気管支肺胞洗浄細胞から、ビーズ法により肺胞マクロファージを分離し、抽出した RNA について oligo DNA microarray (CodeLink, Amersham Biosciences) を用い、対照と比較する形でサルコイドーシスで強発現している遺伝子を検索した。house keeping gene である GAPDH より発現比の高い遺伝子が 12 個見出された。中でもっとも高い発現を示した遺伝子は、leukocyte-derived arginine aminopeptidase (LRAP) であった。理化学研究所で同定した JSNP 中には、LRAP の一塩基多型 (SNP) が 24 個含まれており、そのうち coding region の 3 つの SNP (JST039064 A/G, JST087747 G/T, JST087623 C/T) とサルコイドーシス発症との相関を検討した。その結果、第 9 エクソンの JST039064 (A/G) はサルコイドーシスの発症と関連していた。また 3 つの SNP で構成されるハプロタイプのうち、039064G/087747G/087623C がサルコイドーシスで有意に高い頻度を示した。

### (5) サルコイドーシス症例管理における呼気 NO 測定の有用性の検討

(獨協医科大学 石井芳樹)

サルコイドーシス (サ症) の活動性や予後を反映する種々のマーカーとして、呼気 NO 測定の有用性を他の活動性マーカーと比較検討した。3ヶ月以内に眼病変や皮膚病変などが発症し、新規にサ症と診断され症例や経過観察中に新たな肺野病変の出現を認めた活動性例 ( $n=9$ )、経過観察中の症例のうち肺野病変や BHL の縮小改善を認め 1 年以上安定している改善例 ( $n=21$ )、肺野病変や BHL が残存するものの 1 年以上変化がなく安定している残存安定例 ( $n=21$ ) において、呼気 NO 測定と同時に血清 ACE, sIL2R を測定し比較した。呼気 NO 値は健常者 ( $n=20$ ) で  $22.7 \pm 4.6$  ppb に対してサ症全例 ( $n=51$ ) では、 $40.8 \pm 17.5$  と有意に高値であった。しかし活動度とは相関せず、病変が残存している例で高値を示す傾向が見られた。血清 sIL-2R は、活動性例で高値を示すが改善例では低下し活動性を比較的良く反映するマーカーと考えられた。

## びまん性汎細気管支炎 (DPB)

### (1) びまん性汎細気管支炎の疾患感受性遺伝子研究

(国立国際医療センター研究所 慶長直人)

びまん性汎細気管支炎 (diffuse panbronchiolitis, DPB) は東アジア地域に集積し、日本人では HLA-B54 抗原と、韓国人では HLA-A11 抗原とそれぞれ強い関連があることが知られており、疾患感受性候補遺伝領域として、第 6 染色体短腕 21.3 の HLA-A と HLA-B 遺伝子の間にある 200 kb の領域が推定されている。遺伝子予測プログラムにより予測されたエクソン部分を中心に同定した 100 個以上の一塩基多型 (SNPs) の解析から、この 200 kb のうち HLA-B 遺伝子に近い 80 kb で特に連鎖不平衡が強く、また、この 80 kb の領域内の複数の SNPs が疾患と有意な関連を示していることがわかった。我々は、関連 SNPs のハプロタイプ解析をすすめる一方、この領域にエクソンの一部がかかる新規の膜型ムチン様遺伝子をクローニングし、その発現を検討した。この遺伝子が真の疾患感受性遺伝子であるかどうかの決定には今後韓国人 DPB 患者検体の解析が不可欠であるが、現時点では候補領域にある他の遺伝子と比較して可能性が高いと考えられた。

### (2) ヒト末梢気道上皮細胞のケモカイン発現におけるエリスロマイシンの効果

(東京大学 滝澤 始)

エリスロマイシン (EM) など 14 員環マクロライド抗生物質の慢性気道炎症性疾患における有効性の機序を解明するためにサイトカイン、ケモカインに焦点をあてて検討した。ヒト正常末梢気管支上皮 (SAEC, Clonetics TM) を培養し、コントロール (TNF $\alpha$  のみ)、または Erythromycin (EM) 10-6M 24 時間前処理したのち、total RNA を抽出し RT-PCR にて CCL5 (RANTES), CXCL6 (Granulocyte Chemotactic Protein-2), IL-17C の発現を検討した。採取された EM 療法前後での DPB 3 例、気管支拡張症 3 例、副鼻腔気管支症候群 2 例、及び COPD (bronchitis type) 3 例の末梢気道上皮細胞において、CCL5, CXCL6 の発現レベルを調べた。その結果、1) CCL5 (RANTES), CXCL6 (Granulocyte Chemotactic Protein-2), IL-17C のうち、前 2 者が無刺激及び TNF $\alpha$  刺激下で検出され、EM 処理により低下した。CCL5 で

はタンパクレベルでも確認された。2) 治療前後の末梢気道上皮細胞において、CCL5, CXCL6 の発現レベルはマクロライド療法により低下する傾向が認められた。マクロライドの抗炎症作用解明のためにジーンチップによる包括的遺伝子発現の検討を行い、CCL5, CXCL6 がマクロライド療法の標的遺伝子に含まれることが示唆された。

## 狭窄性細気管支炎気管支炎 (CBO)

### (1) 「アマメシバ」関連閉塞性細気管支炎の全国調査結果とその臨床像および肺病理組織所見 (鹿児島大学 納 光弘, 名古屋大学 長谷川好規)

平成 15 年「アマメシバ」関連閉塞性細気管支炎の本邦初発例報告後に行った全国 1,823 施設を対象とした症例調査の結果、合計 8 例の閉塞性細気管支炎疑いとされるアマメシバ服用症例が発見された。8 例全員が女性でアマメシバ総摂取量は 300~4,380 g、発症までの服用期間は 120~720 日で、服用中止後も呼吸器症状は改善しないか増悪を示した。これら症例のうち 1 例 (当科) が生体肺移植手術、1 例 (神奈川) が死亡、剖検となったため、2 例の肺組織が得られた。摘出肺の病理組織学的検討を行ったところ、両者ともに細気管支上皮の剝離、内腔の狭窄や上皮下の線維化が全周性に見られるなど、いずれも組織学的にも閉塞性細気管支炎と確定しえた。

### (2) 閉塞性細気管支炎誘発物質であるアマメシバ (Sauropus Androgynus) の成分分析 (名古屋大学 長谷川好規)

アマメシバ (Sauropus Androgynus 以下 SA) は、葉の抽出物を摂取することにより BO を発症することが知られ、これらの患者では血清の TNF- $\alpha$  が増加していることが報告されている。今回、SA が単球、マクロファージ系細胞に与える影響を SA の可溶性分画を中心に検討した。単球系の腫瘍細胞株 (U937, THP-1, RAW), ヒト末梢血単球, ヒト及びマウス肺泡マクロファージを用いて、SA 溶液を加え培養し、上清中の TNF- $\alpha$  を ELISA 法にて測定した。また、SA を各種溶媒 (水, ヘキサン, メタノール, アセトン) にて溶解分画化し、それぞれの分画を上記細胞群の培養液中に添加した際の TNF- $\alpha$  産生を検討した。結果および考察: 単球系腫瘍細胞, 末梢血単球, 肺泡マクロ

ファージいずれも SA の刺激により有意な TNF- $\alpha$  の産生の増大がみられた。また, SA の分画中では水溶性分画に強い TNF- $\alpha$  の産生能がみられ, 同分画に BO の発症に関与する物質が含有することが予想される。

### (3) 狭窄性細気管支炎 (broncholitis obliterans: BO) の非侵襲的評価法の検討

(東京医科大学病院 瀬戸口靖弘)

移植後 GVHD に伴う肺障害の中でも狭窄性細気管支炎 (broncholitis obliterans: BO) は, 移植患者の QOL を著しく悪化させる合併症である。予後の改善には, 肺機能検査などによる早期発見・加療が重要と言われており, 診断には病理組織診断が必要であるが, 不可能なことも多く, 臨床経過からの診断・治療を行うことが多い。これらの問題点を解決するために IOS (impulse oscillation system) による評価法を検討した。この方法は, 特別な呼吸法や被験者の協力をほとんど必要としない非侵襲的な呼吸機能検査である。当院にて臨床的に診断した骨髄移植後 GVHD 症例 (BO 症例を含む), COPD 症例, 健常者による, IOS による resistance 5 Hz (R5), resistance 20 Hz (R20),  $\Delta(R5-R20)\%$ , 5 Hz の reactance (x5) を求め, 従来の呼吸機能検査と比較検討した。また 3D 再構成された全肺野の CT 値を求め画像との比較検討を行った。IOS 検査に於ける R5,  $\Delta(R5-R20)\%$  は BO の診断に限らず移植後 GVHD に伴う BO の早期診断に有用である可能性が示唆された。

### (4) 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効果

(東北大学 近藤 丘)

肺移植後の急性拒絶反応の抑制を目的に, ラット肺移植モデルを用いて, 移植肺への IL-10 遺伝子導入の効果について検討した。ヒト IL-10 遺伝子を内包する CMV プラスミドを作成し, 遺伝子導入媒体 cationic liposome とともにドナー肺へ経気道的に遺伝子導入した。肺移植後 6 日目に移植肺を摘出し, 拒絶反応の程度を組織学的に評価した。この結果, 移植肺への IL-10 遺伝子導入は, 拒絶反応に伴う移植肺炎症反応を有意に抑制することが示された。

## 結 論

特発性間質性肺炎の新しい診断と治療のガイドラインに準拠して, 専門施設による WEB 登録制度が実

施され始め, 今後多数の患者の長期にわたる臨床記録が合同で調査できるようになったことは, きわめて貴重である。新個人票に基づく調査とあわせて, 今後の厚生医療対策にも役立つことも期待される。また, 本年度研究申請当初は課題として掲げなかったものの, 薬剤性肺障害が社会的にも取り上げられることが多くなったことや, 医療側の意識の変化からも, 間質性肺炎を併発している肺がん患者の治療ガイドライン策定に着手したことも, 極めて重要であると考えられる。間質性肺炎患者の生命予後を左右する急性増悪の発症機序の理解に関しては進歩が認められた。今後はさらに早期の診断・治療の開発が望まれる。分子標的薬剤に関しても今後の新しい治療の開発が大きく期待できる成果が得られた。狭窄性細気管支炎に関しては, 依然としてその難治性が強調されるものの, まだ診断および治療の点で開発が遅れていることは欧米と同様であるが, さらに発展を望まれた。

## 健康危険情報

該当せず

## 研究発表 主な論文発表 (英文論文 97)

1. Shinya K, Ebina M, Shinya Y, Ono M, Kasai N, Kawaoka Y. Avian flu: Influenza virus receptors in the human airway. *Nature* 440, 435-436, 2006.
2. Watanabe M, Ebina M, Nakamura A, Koinuma D, Akiyama K, Maemondo M, Okouchi S, Ota H, Kubota K, Orson FM, Matsumoto K, Nakamura T, and Nukiwa T. Hepatocyte growth factor gene transfer to alveolar septa efficiently prevents lung injury by bleomycin. *Molecular Therapy* 12: 58-67, 2005.
3. Tazawa R, Hamano E, Ohta H, Arai T, Ishimoto O, Uchida K, Watanabe M, Saito J, Takeshita M, Hirabayashi Y, Ishige I, Eishi Y, Hagiwara K, Ebina M, Inoue Y, Nakata K, Nukiwa T. Granulocyte-macrophage colony stimulating factor and lung immunity in pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 171: 1142-1149, 2005.

4. Kanemi O, Zhang X, Sakamoto Y, Ebina M, Nagatomi R. Acute stress reduces intraparenchymal lung natural killer cells via beta-adrenergic stimulation. *Clin Exp Immunol.* 139 : 25-34, 2005.
5. Suda K, Kitagawa Y, Ozawa S, Saikawa Y, Ueda M, Ebina M, Yamada S, Hashimoto S, Fukata S, Abraham E, Kitajima M, Ishizaka A. Anti-high-mobility group box chromosomal protein 1 antibodies improve survival of rats in sepsis. *World Journal of Surgery* 2006, *in press*.
6. Nishiyama O, Taniguchi H, Kondoh Y, Kimura T, Ogawa T, Watanabe F, Nishimura K. Health-related quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. What is the main contributing factor? *Respir Med* 99 : 408-414, 2005.
7. Kataoka K, Taniguchi H, Kondoh Y, Kimura T, Nishiyama O, Hasegawa Y, Kume H, Suzuki R and Shimokata K. Interstitial pneumonia associated with Gefitinib. *Respir Med* 100 : 698-704, 2006.
8. Zhou Y, Yamaguchi E, Hizawa N, Nishimura M. Roles of functional polymorphisms in the interleukin-18 gene promoter in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasculitis and Diffuse Lung Diseases* 2005 ; 22 : 105-113.
9. Zhou Y, Yamaguchi E, Fukui Y, Konno S, Maeda Y, Kimata K, Nishimura M. Enhanced expression of interleukin-18 receptor chain by CD4+ T cells in sarcoidosis. *Chest* 2005 : 128 : 2497-2503.
10. Kikuchi I, Nagata M, Sakamoto Y, Saito K, Hagiwara K, Kanazawa M. Activated neutrophils augment trans-basement membrane migration of eosinophils. *Am J Resp Cell Mol Biol.* *In press*.
11. Janssen R, Grutters JC, Sato H, van Velzen-Blad H, Zanen P, Kohno N, Welsh KI, du Bois RM, van den Bosch JMM. Analysis of KL-6 and SP-D as disease markers in bird fancier's lung. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2005 ; 22(1) : 51-57
12. Ohshimo S, Yokoyama A, Hattori N, Ishikawa N, Hirasawa Y, Kohno N. KL-6, a human MUC1 mucin, promotes proliferation and survival of lung fibroblasts. *Biochem Biophys Res Commun* 2005 ; 1845-1852
13. Inayama M, Nishioka Y, Azuma M, Muto S, Aono Y, Makino H, Tani K, Uehara H, Izumi K, Itai A, Sone S. A novel I $\kappa$ B kinase- $\beta$  inhibitor ameliorates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice. *Am J Respir Crit Care Med.*, *in press*
14. Aono, Y., Nishioka, Y., Inayama, M., Ugai, M., Kishi, J., Uehara, H., Izumi, K. and Sone, S. Imatinib as a novel antifibrotic agent in bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice. *Am J Respir Crit Care Med* 171, 1279-1285, 2005.
15. Ali, N., Yoshizumi, M., Fujita, Y., Izawa, Y., Kanematsu, Y., Ishizawa, K., Tsuchiya, K., Yano, S., Sone, S. and Tamaki, T. A novel src kinase inhibitor, M475271, inhibits VEGF-induced human umbilical vein endothelial cell proliferation and migration. *J Pharmacol Sci.* 98, 130-141, 2005.
16. Kimura, M., Tani, K., Miyata, J., Sato, K., Hayashi, A., Otsuka, S., Urata, T. and Sone, S. The significance of cathepsins, thrombin and aminopeptidase in diffuse interstitial lung diseases. *JMI* 52, 93-100, 2005.
17. Manabe, K., Nishioka, Y., Kishi, J., Inayama, M., Aono, Y., Nakamura, Y., Ogushi, F., Bando, H., Tani, K. and Sone, S. Elevation of macrophage-derived chemokine in eosinophilic pneumonia: a role of alveolar macrophages. *JMI*, 52, 85-92, 2005.
18. Takahashi H, Sano H, Chiba H, Kuroki Y. Pulmonary surfactant proteins A and D: innate immune functions and biomarkers for lung diseases. *Curr Pharm Des.* 2006 ; 12 : 589-598.
19. Takahashi H, Shiratori M, Kanai A, Chiba H, Kuroki Y, Abe S. Monitoring markers of disease activity for interstitial lung diseases with serum surfactant proteins A and D. *Respirology.* 2006 ; Suppl : S51-54.
20. Al-Salmi QA, Walter JN, Colasurdo GN, Sockrider MM, Smith EO, Takahashi H, Fan LL. Serum KL-6 and surfactant proteins A and D in pediatric interstitial lung diseases. *Chest* 2005 ; 127 : 403-407.
21. Hiraga J, Kondoh Y, Taniguchi H, Kinoshita T, Naoe T. A case of interstitial pneumonia induced by rituximab therapy. *International of Hematology* 81 ; 169-170, 2005.
22. Hamano E, Hijikata M, Itoyama S, Quy T, Phi

- NC, Long HT, Ha LD, Ban VV, Matsushita I, Yanai H, Kirikae F, Kirikae T, Kuratsuji T, Sasazuki T, Keicho N. Polymorphisms of interferon-inducible genes OAS-1 and MxA associated with SARS in the Vietnamese population. *Biochem Biophys Res Commun* 329(4): 1234-1239, 2005.
23. Itoyama S, Keicho N, Hijikata M, Quy T, Phi NC, Long HT, Ha LD, Ban VV, Matsushita I, Yanai H, Kirikae F, Kirikae T, Kuratsuji T, Sasazuki T. Identification of an alternative 5'-untranslated exon and new polymorphisms of angiotensin-converting enzyme 2 gene: Lack of association with SARS in the Vietnamese population. *Am J Med Genet A*. 136(1): 52-57., 2005.
24. Kamio K, Matsushita I, Hijikata M, Kobashi Y, Tanaka G, Nakata K, Ishida T, Tokunaga K, Taguchi Y, Homma S, Nakata K, Azuma A, Kudoh S, Keicho N. Promoter analysis and aberrant expression of the MUC5B gene in diffuse panbronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 171(9): 949-957, 2005.
25. Kojima S, Waikagul J, Rojekittikhun W, Keicho N. The current situation regarding the establishment of national ethical guidelines for biomedical research in Thailand and its neighboring countries. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 36(3): 728-732, 2005.
26. Nam MH, Hijikata M, Tuan LA, Lien LT, Shojima J, Horie T, Nakata K, Matsushita I, Ohashi J, Tokunaga K, Keicho N. Variations of the CFTR gene in the Hanoi-Vietnamese. *Am J Med Genet A*. 136 (3): 249-253, 2005.
27. Nishiura H, Kuratsuji T, Quy T, Phi NC, Ban VV, Ha LD, Long HT, Yanai H, Keicho N, Kirikae T, Sasazuki T, Anderson RM. Rapid awareness and transmission of severe acute respiratory syndrome in Hanoi French Hospital, Vietnam. *Am J Trop Med Hyg* 73(1): 17-25, 2005.
28. Tanaka G, Matsushita I, Ohashi J, Tsuchiya N, Ikushima S, Oritsu M, Hijikata M, Nagata T, Yamamoto K, Tokunaga K, Keicho N. Evaluation of microsatellite markers in association studies: a search for an immune-related susceptibility gene in sarcoidosis. *Immunogenetics* 56(12): 861-870, 2005.
29. Tsubamoto M, Muller NL, Johkoh T, Ichikado K, Taniguchi H, Kondoh Y, Fujimoto K, Arakawa H, Koyama M, Kozuka T, Inoue A, Sumikawa M, Murai S, Honda O, Tomiyama N, Hamada S, Nakamura H. Pathologic subgroups of nonspecific interstitial pneumonia: differential diagnosis from other idiopathic interstitial pneumonias on high-resolution computed tomography. *Journal of computer assisted tomography* 29; 793-800, 2005.
30. Nishiyama O, Taniguchi H, Kondoh Y, Kimura T, Ogawa T, Watanabe F, Arizono S. Quadriceps weakness is related to exercise capacity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 127; 2028-2033, 2005.
31. Oonakahara K, Matsuyama W, Higashimoto I, Machida K, Kawabata M, Arimura K, Osame M, Hayashi M, Ogura T, Imaizumi K, Hasegawa Y. Outbreak of Bronchiolitis obliterans associated with consumption of *Sauropus androgynus* in Japan — alert of food-associated pulmonary disorders from Japan. *Respiration* 72: 221, 2005
32. Kataoka K, Taniguchi H, Hasegawa Y, Kondoh Y, Kimura T, Nishiyama O, Imaizumi K, Kawabe T, Kume H, Shimokata K. Interstitial lung disease associated with gefitinib. *Respir Med* (in press)
33. Mochimaru H., Kawamoto, M., Fukuda Y., Kudoh S.: Clinical differences between acute and chronic eosinophilic pneumonia. *Respirology* 10: 76-85, 2005
34. Terasaki, Y., Fukuda, Y., Suga, M., Ikeguchi, N., Takeya, M.: Eimorphin expression in interstitial pneumonia. *Respir Res* 16; 6(1): 6, 2005
35. Ohta M, Tateishi K, Kanai F, Ueha S, Guleng B, Washida M, Tanaka Y, Ijichi H, Ikenoue T, Sata M, Sudo T, Shiina S, Kawabe T, Matsushima K, Omata M. Reduced p38 mitogen-activated protein kinase in donor grafts accelerates acute intestinal graft-versus-host disease in mice. *Eur J Immunol*. 35(7): 2210-2221, 2005.
36. Akadegawa K, Ishikawa S, Sato T, Suzuki J, Yurino H, Kitabatake M, Ito T, Kuriyama T, Matsushima K. Breakdown of mucosal immunity in the gut and resultant systemic sensitization by oral antigens in a murine model for systemic lupus erythematosus. *J Immunol*. 174(9): 5499-5506, 2005.



37. Iizasa H, Yoneyama H, Mukaida N, Katakoka Y, Naito M, Yoshida N, Nakashima E, Matsushima K. Exacerbation of granuloma formation in IL-1 receptor antagonist-deficient mice with impaired dendritic cell maturation associated with Th2 cytokine production. *J Immunol.* 174(6): 3273-3280, 2005.
38. Ohno, S., Nakazawa, S., Kobayashi, A., Bando, M., Sugiyama, Y.: Reassessment of the classification of the severity in idiopathic pulmonary fibrosis using SF-36 questionnaire. *Intern Med* 44: 196-199, 2005.
39. Daimon, T., Tajima, S., Oshikawa, K., Bando, M., Ohno, S., Sugiyama, Y.: KL-6 and surfactant proteins A and D in serum and bronchoalveolar lavage fluid in patients with acute eosinophilic pneumonia. *Intern Med* 44: 811-817, 2005.
40. Ohno, S., Nakazawa, S., Kobayashi, A., Yamazawa, H., Bando, M., Sugiyama, Y.: Inhaled corticosteroid rapidly improved pulmonary sarcoidosis. *Intern Med* 44: 1276-1279, 2005.
41. Sreaton NJ, Hiorns MP, Lee KS, Johkoh T, Fujimoto K, Ichikado K, Colby TV, Miller NL. Serial high-resolution CT in non-specific interstitial pneumonia: prognostic value of the initial pattern. *Clinical Radiology.* 2005; 60(1): 96-104
42. Sumikawa H, Johkoh T, Tomiyama N, Hamada S, Koyama M, Tsubamoto M, Murai S, Inoue A, Nakamura H, Tachibana T, Miller NL. Pulmonary alveolar microlithiasis: CT and pathologic findings in 10 patients. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2005; 63(1): 59-64
43. Ito I, Nagai S, Kitaichi M, Nicholson AG, Johkoh T, Noma S, Kim DS, Handa T, Izumi T, Mishima M. Pulmonary Manifestations of Primary Sjogren's Syndrome: A Clinical, Radiologic, and Pathologic Study. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2005; 15: 171(6): 632-638
44. Silva CI, Miller NL, Fujimoto K, Johkoh T, Ajzen SA, Churg A. Churg-Strauss Syndrome High Resolution CT and Pathologic Findings. *J Thorac Imaging.* 2005; 20(2): 74-80.
45. Tateishi U, Miller NL, Johkoh T, Maeshima A, Asamura H, Satake M, Kusumoto M, Arai Y. Mucin-Producing Adenocarcinoma of the Lung: Thin-Section Computed Tomography Findings in 48 Patients and Their Effect on Prognosis. *J Comput Assist Tomogr.* 2005; 29 (3): 361-368.
46. Ueguchi T, Johkoh T, Tomiyama N, Honda O, Mihara N, Hamada S, Murai S, Ogata Y, Matsumoto M, Nakamura H. Full-size Digital Storage Phosphor Chest Radiography: Effect of 4K versus 2K Matrix Size on Observer Performance in Detection of Subtle Interstitial Abnormalities. *Radiat Med.* 2005; 23(3): 170-174
47. Murai S, Hamada S, Ueguchi T, Khankan AA, Sumikawa H, Inoue A, Tsubamoto M, Honda O, Tomiyama N, Johkoh T, Nakamura H. Aortic compliance in patients with aortic regurgitation: evaluation with magnetic resonance imaging. *Radiat Med.* 2005; 23(4): 236-241
48. Ueguchi T, Johkoh T, Koyama M, Honda O, Tanaka C, Hamada S, Tomiyama N, Kozuka T, Tsubamoto M, Murai S, Yamamoto S, Ogata Y, Matsumoto M, Nakamura H. Voxel dimensions required for micromorphologic evaluation of ground-glass opacity on lung high-resolution CT. *Radiat Med.* 2005; 23(4): 261-270.
49. Natsag J, Tomiyama N, Inoue A, Bryce TJ, Damdinsuren B, Honda O, Mihara N, Sumikawa H, Fujita S, Johkoh T, Hatazawa J, Nakamura H. Pulmonary mucosa-associated lymphoid tissue type lymphoma with increased accumulation of fluorine 18-fluorodeoxyglucose on positron emission tomography. *J Comput Assist Tomogr.* 2005; 29(5): 640-643.
50. Nishimoto N, Kanakura Y, Aozasa K, Johkoh T, Nakamura M, Nakano S, Nakano N, Ikeda Y, Sasaki T, Nishioka K, Hara M, Taguchi H, Kimura Y, Kato Y, Asaoku H, Kumagai S, Kodama F, Nakahara H, Hagihara K, Yoshizaki K, Kishimoto T. Humanized anti-interleukin-6 receptor antibody treatment of multicentric castlemans disease. *Blood.* 2005; 106(8): 2627-2632.
51. Tsubamoto M, Johkoh T, Ichikado K, Taniguchi H, Kondoh Y, Fujimoto K, Arakawa H, Koyama M, Kozuka T, Murai S, Tomiyama N, Hamada S, Nakamura H, Muller NL. Pathologic Subgroups of Nonspecific Interstitial Pneumonia: Differential

- Diagnosis from Other Idiopathic Interstitial Pneumonias with High-Resolution CT. *J Comput Assist Tomogr.* 2005 ; 29(6) : 793-800
52. Yamaguchi M, Fujita H, Asai Y, Uemura M, Ookura Y, Matsumoto M, Johkoh T. Psycho-physical analysis of monitor display functions affecting observer diagnostic performance of CT image on liquid crystal display monitors. *Eur Radiol.* 2005 ; 15(12) : 2487-2496.
53. Sumikawa H, Johkoh T, Koyama M, Kozuka T, Ikemoto M, Inoue A, Murai S, Tsubamoto M, Honda O, Tomiyama N, Hamada S, Nakamura H, Narita H. Image quality of high-resolution CT with 16-channel multidetector-row CT: Comparison between helical scan and conventional step-shoot scan. *Radiat Med.* 2005 ; 23(8) : 539-544.
54. Ichikado K, Suga M, Muranaka H, Gushima Y, Miyakawa H, Tsubamoto M, Johkoh T, Hirata N, Yoshinaga T, Kinoshita Y, Yamashita Y, Sasaki Y. Prediction of prognosis for acute respiratory distress syndrome with Thin-section CT: Validation in 44 cases. *Radiology.* 2006 ; 238(1) : 321-329
55. Althoff Souza C, Muller N, Johkoh T, Akira M. Drug-induced eosinophilic pneumonia: high-resolution CT findings in 14 patients. *Am J Roentgenol.* 2006 ; 186(2) : 368-373.
56. Ogata Y, Naito H, Azuma H, Toyota H, Ueguchi T, Matsumoto M, Tamura S, Nakamura H, Johkoh T. Novel display technique for reference images for visibility of temporal change on radiographs-Color digital summation radiography-. *Radiat Med.* 2006 ; 24 (1) : 28-34.
57. Althoff Souza C, Muller NL, Lee KS, Johkoh T, Sumikawa H, Chong S. Idiopathic interstitial pneumonias: prevalence of mediastinal lymph node enlargement in 206 patients. *Am. J. Roentgenol.* 2006 ; in press.
58. Sumikawa H, Johkoh T. Usual interstitial pneumonia and other chronic idiopathic interstitial pneumonias: Univariate and multivariate analysis of appearances on thin-section CT in 92 patients. *Radiology.* 2006 ; in press.
59. Kondoh Y, Taniguchi H, Yokoi T, Nishiyama O, Ohishi T, Kato T, Suzuki K, Suzuki R. Cyclophosphamide and low-dose prednisolone in idiopathic pulmonary fibrosis and fibrosing nonspecific interstitial pneumonia. *EurRespir J* 25 ; 528-533, 2005.
60. Homma S, Miyamoto A, Sakamoto S, Kishi K, Motoi N, Yoshimura K. Pulmonary fibrosis in an individual occupationally exposed to inhaled indium-tin oxide *Eur Respir J* 25 ; 200-204, 2005.
61. Suzuki S, Tsubochi H, Ishibashi H, Matsuda Y, Suzuki T, Zygmunt S. Kprozowski, Sasano H, Kondo T: Inflammatory Mediators down-Regulate  $11\beta$ -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 2 in a Human Lung Epithelial Cell Line BEAS-2B and the Rat Lung. *Tohoku J Exp Med* 207 : 293-301, 2005.
62. Yamane H, Tachibana I, Takeda Y, Saito Y, Tamura Y, He P, Suzuki M, Shima Y, Yoneda T, Hoshino S, Inoue K, Kijima T, Yoshida M, Kumagai T, Osaki T, Eishi Y, Kawase I. Propionibacterium acnes-induced hepatic granuloma formations is impaired in mice lacking tetraspanin CD9. *J Pathol* 206 : 486-492, 2005.
63. Ishige I, Eishi Y, Takemura T, Kobayashi I, Nakata K, Tanaka I, Nagaoka S, Iwai K, Watanabe K, Takizawa T, Koike M. Propionibacterium acnes is the most common bacterium commensal in peripheral lung tissue and mediastinal lymph nodes from subjects without sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 22 : 33-42, 2005.
64. Miyake Y, Sasaki S, Yokoyama T, Chida K, Azuma A, Suda T, Kudoh S, Sakamoto N, Okamoto K, Kobayashi G, Washio M, Inaba Y, Tanaka H: Occupational and environmental factors and idiopathic pulmonary fibrosis in Japan. *Ann Occup Hyg* 49(3) : 259-265, 2005.
65. Miyake Y, Sasaki S, Yokoyama T, Chida K, Azuma A, Suda T, Kudoh S, Sakamoto N, Okamoto K, Kobashi G, Washio M, Inaba Y, Tanaka H and The Japan Idiopathic Pulmonary Fibrosis Study Group: Case-control study of medical history and idiopathic pulmonary fibrosis in Japan. *Respirology* 10 : 504-509, 2005.
66. Matsuda H, Suda T, Sato J, Nagata T, Koide Y, Chida K and Nakamura H:  $\alpha$ -galactosylceramide, a ligand of natural killer T cells, Inhibits allergic airway inflammation. *Am J of Respir Cell Mol Biol*

- 33(1) : 22-31, 2005.
67. Shirai T, Shimota H, Chida K, Sano S, Takeuchi Y, Yasueda H: Anaphylaxis to aprotinin in fibrin sealant. *Intern Med* 44(10) : 1088-1089, 2005.
68. Suzuki K, Suda T, Naito T, Ide K, Chida K, Nakamura H: Impaired toll-like receptor 9 expression in alveolar macrophages with no sensitivity to CpG DNA. *Am J Respir Crit Care Med* 171(7) : 707-713, 2005.
69. Miyake Y, Sasaki S, Yokoyama T, Chida K, Azuma A, Suda T, Kudoh S, Sakamoto N, Okamoto K, Kobashi G, Washio M, Inaba Y, Tanaka H: Dietary fat and meat intake and idiopathic pulmonary fibrosis: a case-control study in Japan. *Int J Tuberc Lung Dis* 10(3) : 333-339, 2006.
70. Nakashima N, Kuwano K, Maeyama T, Hagimoto N, Yoshimi M, Hamada N, Yamada M, Nakanishi Y. The p53-Mdm2 association in epithelial cells in idiopathic pulmonary fibrosis and non-specific interstitial pneumonia. *J Clin Pathol* 58(6) : 583-589, 2005.
71. Hamada N, Kuwano K, Yamada M, Hagimoto N, Hiasa K, Egashira K, Nakashima N, Maeyama T, Yoshimi M, Nakanishi Y. Anti-vascular endothelial growth factor gene therapy attenuates lung injury and fibrosis in mice. *J Immunol* 175 : 1224-1231, 2005.
72. Meng J, Thongngarm T, Nakajima M, Yamashita N, Ohta K, Bates CA, Grunwald GK, Rosenwasser LJ. Association of Transforming Growth Factor-beta1 Single Nucleotide Polymorphism C-509T with Allergy and Immunological Activities. *Int Arch Allergy Immunol.* 138(2) : 151-160, 2005.
73. Suzukawa M, Hirai K, Iikura M, Nagase H, Komiya A, Yoshimura-Uchiyama C, Yamada H, Ra C, Ohta K, Yamamoto K, Yamaguchi M. IgE- and Fc{varepsilon}RI-mediated migration of human basophils. *Int Immunol.* 17(9) : 1249-1255, 2005.
74. Yamashita N, Tashimo H, Ishida H, Matsuo Y, Arai H, Nagase H, Adachi T, Ohta K. Role of insulin-like growth factor-I in allergen-induced airway inflammation and remodeling. *Cell Immunol.* 235(2) : 85-91, 2005.
75. Nakano J, Yano T, Yamamura K, Yoshihara H, Ohbayashi O, Yamashita N, Ohta K. Aminophil-line suppress the release of chemical mediators in treatment of acute asthma. *Respir Med.* ; 100(3) : 542-550, 2006.
76. Kuwano K, Yoshimi M, Maeyama T, Hamada N, Yamada M, Nakanishi Y. Apoptosis signaling pathways in lung diseases. *Medicinal Chemistry I* : 49-56, 2005.
77. Kishi K, Homma S, Miyamoto A, Kurosaki A, Motoi N, Kohno T, Yoshimura K. Rounded atelectasis associated with pulmonary lymphangiomyomatosis. *Intern Med* 44 : 625-627, 2005.
78. Homma S, Sakamoto S, Kawabata M, Kishi K, Tsuboi E, Motoi N, Yoshimura K. Cyclosporin treatment in steroid-resistant and acutely exacerbated interstitial pneumonia. *Intern Med* 44 : 1144-1150, 2005.
79. Homma S, Sakamoto S, Kawabata M, Kishi K, Tsuboi E, Hebisawa A, Motoi N, Yoshimura K. Comparative clinicopathology of obliterative bronchiolitis and diffuse panbronchiolitis. *Respiration* Sept 29 : Epub ahead of print, 2005.
80. Kishi, K, Homma S, Kurosaki A, Motoi N, Yoshimura K. High-resolution computed tomography findings of lung cancer associated with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Comput Assist Tomogr* 30 : 95-99, 2006.
81. Kato J, Kohyama T, Okazaki H, Desaki M, Nagase T, Rennard SI, Takizawa H. Leukotriene D4 potentiates fibronectin-induced migration of human lung fibroblasts. *Clin Immunol* 117(2) : 177-81, 2005.
82. Sunohara M, Takizawa H. Lung Remodeling in Interstitial Pneumonia: A New Molecular Target of Pulmonary Fibrosis. *Current Respiratory Medicine Reviews* 1(1) : 93-101, 2005.
83. Inoue Y, Nakata K, Arai T, Tazawa R, Hamano E, Nukiwa T, Kudo K, Keicho N, Hizawa N, Yamaguchi E, Eda R, Oishi K, Maeda Y, Koreeda Y, Kodo N, Sakatani M. Epidemiological and clinical features of idiopathic pulmonary alveolar proteinosis in Japan. *Respirology* 11 : S55-60, 2006.
84. Akira M, Kozuka T, Inoue Y, Sakatani M.

- Long-term follow-up CT scan evaluation in patients with pulmonary sarcoidosis. *Chest* 127: 185-91, 2005.
85. Wasfi YS, Rose CS, Murphy JR, Silveira LJ, Grutters JC, Inoue Y, Judson MA, Maier LA. A new tool to assess sarcoidosis severity. *Chest*: 2006 (in press)
86. N. Yoshimi, Y. Ikura, Y. Sugama, S. Kayo, M. Ohsawa, S. Yamamoto, Y. Inoue, K. Hirata, H. Itabe, J. Yoshikawa, and M. Ueda. Oxidized Phosphatidylcholine in Alveolar macrophages in idiopathic interstitial pneumonias. *Lung* 183: 109-121, 2005.
87. Arai T, Inoue Y, Yamamoto S, Akira M, Uesugi H, Hayashi S, Sakatani M. Incipient stage of pulmonary Langerhans-cell histiocytosis complicated with pulmonary tuberculosis was examined by high-resolution computed tomography. *Respir Med* 99: 1188-90, 2005.
88. Arai T, Inoue Y, Hayashi S, Yamamoto S, Sakatani M. Risedronate induced BOOP complicated with sarcoidosis. *Thorax* 60: 613-4, 2005.
89. Tazawa R, Nakata K, Inoue Y, Nukiwa T. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor inhalation therapy for patients with idiopathic pulmonary alveolar proteinosis: a pilot study; and long-term treatment with aerosolized granulocyte-macrophage colony-stimulating factor: a case report. *Respirology* 11: S61-4, 2006.
90. Tazawa R, Hamano E, Arai T, Ohta H, Ishimoto O, Uchida K, Watanabe M, Saito J, Takeshita M, Hirabayashi Y, Ishige I, Eishi Y, Hagiwara K, Ebina M, Inoue Y, Nakata K, Nukiwa T. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and lung immunity in pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med* 171: 1142-9, 2005.
91. Yoshida S, Tanaka T, Kita Y, Kuwayama S, Kanamaru N, Muraki Y, Hashimoto S, Inoue Y, Sakatani M, Kobayashi E, Kaneda Y, Okada M. DNA vaccine using hemagglutinating virus of Japan-liposome encapsulating combination encoding mycobacterial heat shock protein 65 and interleukin-12 confers protection against Mycobacterium tuberculosis by T cell activation. *Vaccine Epub. Sep* 19: 2005 (2006 in press).
92. Kita Y, Tanaka T, Yoshida S, Ohara N, Kaneda Y, Kuwayama S, Muraki Y, Kanamaru N, Hashimoto S, Takai H, Okada C, Fukunaga Y, Sakaguchi Y, Furukawa I, Yamada K, Inoue Y, Takemoto Y, Naito M, Yamada T, Matsumoto M, McMurray DN, Cruz EC, Tan EV, Abalos RM, Burgos JA, Gelber R, Skeiky Y, Reed S, Sakatani M, Okada M. Novel recombinant BCG and DNA-vaccination against tuberculosis in a cynomolgus monkey model. *Vaccine* 18 23: 2132-5, 2005.
93. Fink JN, Ortega HG, Reynolds HY, Cormier YF, Fan LL, Franks TJ, Kreiss K, Kunkel S, Lynch D, Quirce S, Rose C, Schleimer RP, Schuyler MR, Selman M, Trout D, Yoshizawa Y. Needs and Opportunities for Research in Hypersensitivity Pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med* 171: 792-798, 2005.
94. Ohtani Y, Saiki S, Kitaichi M, Usui Y, Inase N, Costabel U, Yoshizawa Y. Chronic bird fancier's lung: histopathological and clinical correlation. An application of the 2002 ATS/ERS consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Thorax* 60: 665-671, 2005.
95. Tojo N, Ichioka M, Chida M, Miyazato I, Yoshizawa Y, Miyasaki N. Pulmonary Exercise Testing Predicts Prognosis in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Internal Medicine* 44: 20-25, 2005.
96. Konno K, Wakabayashi Y, Akashi-Takamura S, Ishii T, Kobayashi M, Takahashi K, Kusumoto Y, Saitoh S, Yoshizawa Y, Miyake K. A molecule that is associated with Toll-like receptor 4 and regulates its cell surface expression. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 339: 1076-1082, 2006.
97. Kim, Y.W., Sugiyama, Y. Diffuse Panbronchiolitis. *Respiratory Medicine* Edited by Mary IP, Moira CHAN-YEUNG, Wah kit LAM, Nan Shan ZHONG. 香港大学出版社, 香港: 123-131, 2005.

知的財産権の出願・登録状況

特記事項なし