

は、女性を中心に瀉下作用によるダイエット目的で、生鮮食品として大量に食用された。わが国へは、いつ頃からどのような形で輸入されてきたかは不明であるが、カロチノイド、ビタミンB、C、タンパク質、ミネラルの高含量を宣伝とし、若芽、葉、幼木の地上部を食用とするものや、健康食品として濃縮された加工食品が販売された。1996年に台湾からSA経口摂取にともなう閉塞性細気管支炎の発症が初めて報告された<sup>3)</sup>。日本では、2003年8月に大中原・他により第1例目が報告された<sup>4)</sup>。疫学的には、SA経口摂取と閉塞性細気管支炎の発症の因果関係は明確であるが、その発症メカニズムについては解っていない。これまでの閉塞性細気管支炎に対する基礎的な研究では、心肺移植後に閉塞性細気管支炎を発症した患者の末梢血や肺胞洗浄液のT細胞レセプター(Vβ)を解析した結果、単クローン性の増殖を示すことから特定の抗原の存在を示唆する報告や<sup>6)</sup>、気道炎症における好中球、IL-8の重要性を示唆する報告<sup>7)</sup>、さらにはTransforming growth factor beta (TGF-β)、Hepatocyte growth factor (HGF)などの炎症性サイトカインとの関係の報告があるが<sup>9)</sup>、閉塞性細気管支炎に特異的である直接的根拠は示されていない。本研究では、広い意味での薬剤性閉塞性細気管支炎の因果関係が唯一明らかなSAから、原因物質を特定することを目的とした。一部の分画で強いTNF-α産生誘導能を認めた。TNF-α産生が閉塞性細気管支炎の発症にどのように関わるのか、TNF-α以外のサイトカイン、ケモカインが誘導され、どのように免疫系を刺激することにより閉塞性細気管支炎の発症につながるのかは今後の検討課題である。さらに、SA分画の詳細な物質同定を実施することにより、原因分子を決定する計画である。原因物質を特定することにより、閉塞性細気管支炎の発症メカニズムの解明や治療薬の開発につながるものと考えられる。

## まとめ

単球系腫瘍細胞、末梢血単球、肺胞マクロファージに対するSAの効果を実験的に解析した。いずれもSAの刺激により有意なTNF-αの産生の増大がみら

れた。SAの成分解析を目的として、各種溶媒にて溶解分画化し、それぞれの分画を用いたTNF-α産生を検討した結果、水溶性分画にのみ強いTNF-αの産生能がみられた。今後、この分画に含有される物質の同定を行う予定である。

## 参考文献

- 1) 長谷川好規. 閉塞性細気管支炎の病因と病態. In: 工藤翔二, 他編. Annual Review 呼吸器 2006. 東京: 中外医学社, 2006. p 86-90.
- 2) Hasegawa Y, et al. Constrictive bronchiolitis obliterans and paraneoplastic pemphigus. Eur Respir J 13: 934-937, 1999.
- 3) Lai RS, et al.: Outbreak of bronchiolitis obliterans associated with consumption of *Sauropus androgynus* in Taiwan. Lancet 348: 83-85, 1996.
- 4) 大中原研一・他: 「アマメシバ」摂取によると思われる閉塞性細気管支炎の本邦での発生—台湾での惨事を繰り返さないための緊急報告—. 日本醫事新報, 4141: 27-30, 2003.
- 5) 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.
- 6) Duncan SR, Leonard C, Theodore J, et al. Oligoclonal CD4+T cell expansions in lung transplant recipients with obliterative bronchiolitis. Am J Respir Crit Care Med 165: 1439-44, 2002.
- 7) Zheng L, Walters EH, Ward C, et al. Airway neutrophilia in stable and bronchiolitis obliterans syndrome patients following lung transplantation. Thorax 55: 53-9, 2000.
- 8) Aharinejad S, Taghavi S, Klepetko W, et al. Prediction of lung-transplant rejection by hepatocyte growth factor. Lancet 363: 1503-8, 2004.

# 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

瀬戸口靖弘\* 阿部 哲也 横山 智央

閉塞性細気管支炎 (BO) は、臓器移植後、膠原病、薬剤等の種々の原因によって起こることが知られているが、予後改善には、呼吸機能検査、病理学的検査による早期診断が重要と言われている。また、治療効果には経時的呼吸機能検査が欠かせないものとなっている。しかし、発見時には呼吸困難度も強くこれらの検査を実施することが困難なことも少なくない。このような点から従来侵襲度が極めて小さく、肺呼吸抵抗を中枢から末梢にいたるまで分離して評価できる Impulse oscillation system (IOS) が BO 症例の呼吸生理学的病態把握に有用であるか COPD 症例、健常者と比較として検討した。IOS は、呼吸困難度の強い BO 症例や COPD 症例でも問題なく受け入れられ、各臨床パラメータの解析も可能であった。骨髄移植後の慢性 GVHD 由来の BO 症例の経時的 IOS 検査においても的確に病状の変化を示し得た。IOS は、喘息症例、COPD 症例だけでなく BO 症例においても被験者に苦痛を与えることなく呼吸生理学的変化を把握しうる評価法であると考えられた。

## Usefulness of Impulse oscillation system in clinically understanding respiratory pathphysiology for patients with bronchiolitis obliterans

Yasuhiro Setoguchi, Tetsuya Abe, and Tomohisa Yokoyama

*Division of Respiratory Medicine, Tokyo Medical University Hospital*

Bronchiolitis obliterans (BO) is histologically characterized by the presence of concentric fibrosis of the mucosa of terminal and respiratory bronchioles, with resulting and narrowing or obliteration of the airway lumen. Affected patients usually present with progressive short of breath and functional evidence of airway obstruction. In clinical practice, it is seen most commonly following childhood viral infection; in patients who have undergone lung, lung-heart, or bone marrow transplantation; and in a patients who have rheumatoid disease. With regard to pulmonary evaluation of the efficacy of treatment and clinically follow-up after treatment, dyspnea and short of breath become often major hurdle to perform conventional pulmonary function test. To circumvent this obstacle, we evaluated whether impulse oscillation system (IOS) could be useful for assessing pulmonary function in patients with BO. Major advantages of IOS consist in no-invasive technique. Nine patient with BO, fourteen patients with COPD and sixty one healthy volunteers underwent IOS measurement (R5, R20). IOS was well accepted by patients with BO or COPD, and provided reproducible and sensitive indices of lung function.

## IOSの臨床的パラメーター

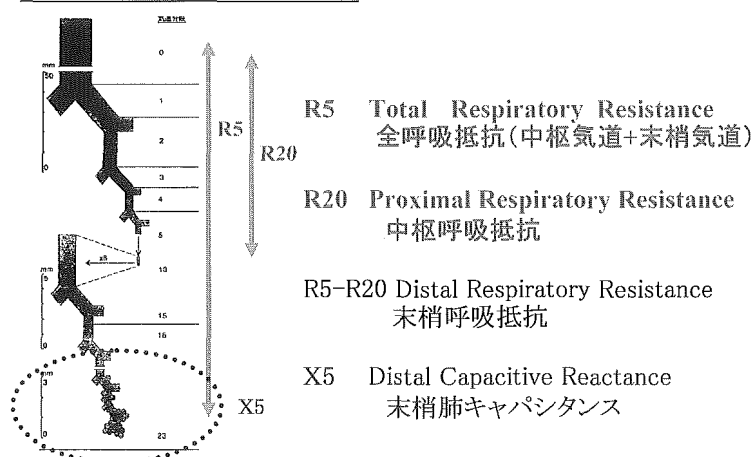


図1 IOSの臨床的パラメーター

## はじめに

閉塞性細気管支炎 (Bronchiolitis Obliterans: BO) は、移植後の GVHD、膠原病、ウイルス感染、薬剤、ガスの吸入などに起こることが知られている。中でも移植後慢性 GVHD 由来 BO は、生存者の 50% に起こっていることも明らかになっている。末梢気道特に呼吸細気管支領域の傷害と器質的閉塞による気流制限が病態の主体をなしているが、初期の BO は、flow-volume 曲線において effort-independent 流速の低下し、病勢の進行と共に effort-dependent な領域の流速の低下も来すようになると言われている。臨床の場に於いては、BO は早期に発見すること、また、病勢進行後の治療に対する呼吸機能評価は、重要であると考えられているが呼吸困難も強く極めて困難になることが多い。このような状況を改善する目的で従来小児科領域で使用されてきている Impulse oscillation system (IOS) に着目して BO の呼吸生理学的評価に臨床的応用が可能か検討した。IOS は、口元から一定圧 (周波数 0-100 Hz, 幅 45 msec) を繰り返し連続的に負荷することにより呼吸器系統に誘発した振動を高速フーリエ変換し、呼吸運動を妨げる要素 (粘性抵抗, 弾性抵抗, 慣性抵抗) を考慮して呼吸抵抗を測定する方法である。最大の特徴として小児でも可能なように安静呼吸下で被験者の努力を要せずに非侵襲的に呼吸抵抗を測定できることがあげられる。また呼吸生理学的

には気道特性や、肺実質 (肺胞, 間質) や胸郭の特性を分離して全肺呼吸抵抗, 中枢呼吸抵抗, 末梢呼吸抵抗を区別して評価できる利点がある。

## 対象と方法

対象: BO 同様に気流制限をともない残気量増大に伴う過膨張所見を呈する COPD 症例を比較対象として選択した。COPD は GOLD の重症度分類で予測 1 秒量 (%FEV1.0) が 80% 以下の症例を選択した (14 例: 年齢  $65 \pm 10.8$  歳)。BO は、臨床経過, 呼吸機能, HRCT により臨床的に診断また病理組織学的診断のついた骨髄移植後の慢性 GVHD と膠原病症例を選択した (9 症例:  $58.9 \pm 13$  歳)。コントロールとして健常者 61 名 ( $25.9 \pm 9.7$  歳) を選択した。呼吸生理学的評価は、スパイロメトリーを実施し、肺気量分画の測定には Body plethysmography を使用した。画像評価には CT を用い windows level  $-500 \sim -700$  HU, windows width 1,500~1,700 HU の条件で 深吸呼気レベルで撮影し 3D 再構成を行い平均 CT 値を求めた。

IOS 検査は、Impulse oscillation system (Jepen 社) を用い図 1 に示すように R5 の全肺呼吸抵抗, R20 中枢呼吸抵抗, 末梢呼吸抵抗を示す R5-R20, 末梢肺キャパシタンスを示す X5 を測定した。

## 結 果

## IOS の臨床パラメーターの比較

R5 (全肺呼吸抵抗) は、図 2 に示すように BO,

東京医科大学病院呼吸器内科

\* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究協力者

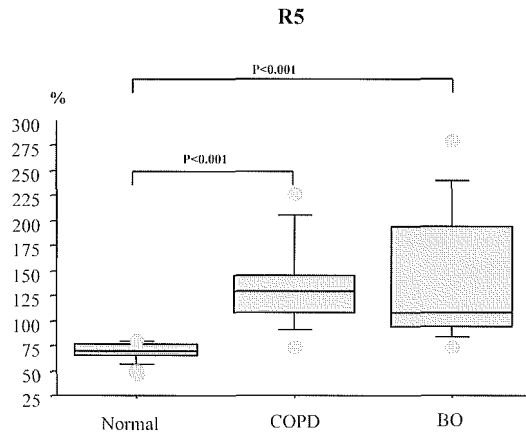


図 2 全肺呼吸抵抗

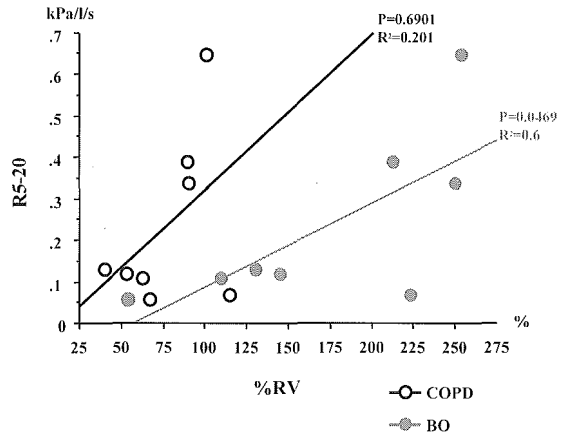


図 5 末梢呼吸抵抗と残気量

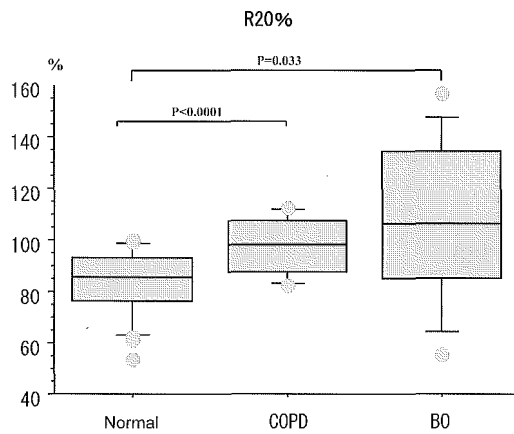


図 3 中枢呼吸抵抗

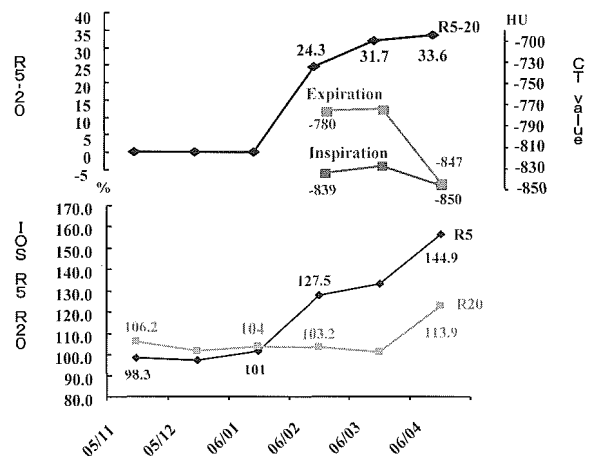


図 6 慢性 GVHD 由来 BO 症例の経過における IOS パラメーターと 3D-CT の CT 値

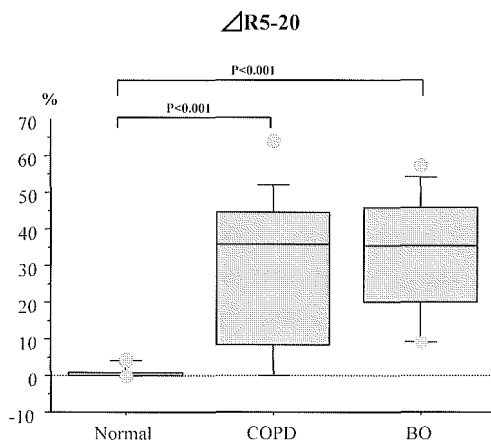


図 4 末梢呼吸抵抗

COPD 症例とも健常者に比較して統計学的に有意に上昇していたが、BO 症例、COPD 症例両者間の差は認めなかった (健常者  $68.7 \pm 9.2\%$ ; COPD 症例  $139.1 \pm 43.9\%$  ( $p < 0.001$ ); BO 症例  $138.8 \pm 66.4\%$  ( $p <$

0.001))。

R20 (中枢呼吸抵抗) は、図 3 に示すように健常者との比較で BO 症例、COPD 症例ともに統計学的有意差をもって上昇していたが、R5 同様 BO 症例、COPD 症例間では較差を認めなかった。

$\Delta R5-R20$  (末梢呼吸抵抗) (図 4) 全肺呼吸抵抗から中枢呼吸抵抗を減じた末梢呼吸抵抗も BO 症例と COPD 症例で健常者に比し統計学的に有意差をもって増加していた (健常者  $0.94 \pm 1.71\%$ ; COPD 症例  $29.13 \pm 20.8\%$  ( $p < 0.001$ ); BO 症例  $32.98 \pm 16.32\%$  ( $P < 0.001$ )) が、BO 症例と COPD 症例間の較差は認めなかった。

$\Delta R5-R20$  (末梢呼吸抵抗) と残気量 %RV との相関 (図 5)

$\Delta R5-R20$  と %RV の関係は、COPD 症例に比して BO 症例で強い正の相関を示した (COPD:  $R = 0.201$ ,

$r=0.6901$ ; BO:  $R=0.6$ ,  $r=0.049$ ).

### BO 症例の IOS パラメータと 3DCT の吸呼気 CT 値の臨床経過に於ける変動

急性リンパ性白血病に対する骨髄移植後の慢性 GVHD に伴う BO 症例を図 6 に示す。骨髄移植後免疫抑制剤が減量された 2006 年 1 月頃から全肺呼吸抵抗 R5 が増加し始めているが、中枢呼吸抵抗は変化を認めていない、つまり末梢呼吸抵抗 (R5-R20) の増加が認められる。この現象と一致するように呼気時の CT 値も減少し、更に呼気 CT 値が吸気 CT 値に近づいている。これは、airtrapping により肺の過膨張が進行し、収縮力も減少してきていることを示している。これら IOS 評価による呼吸生理学的変化と 3D-CT による画像的評価は、共に臨床経過と一致していた。

### 考 察

これまで IOS による呼吸抵抗の測定は、喘息、小児の呼吸機能測定に用いられてきていたが、最近、COPD に於いても用いられ病態解析や薬物治療の効果判定に応用されつつある。呼吸困難の強い BO 症例の病態把握、治療効果判定や経過観察において呼吸機能検査を行うのは困難である。この点を改善する目的で IOS による測定が有用かどうか検討を加えた。全肺抵抗から末梢呼吸抵抗までを測定し、COPD と対比することで検討を加え、BO 症例にも使用できること、また苦痛がないため頻回に測定が可能であった。また BO 症例では末梢呼吸抵抗の増大が COPD 症例以上に残気量増大に強い影響を及ぼしていることを被験

者の無理な努力を要せずに容易に評価できることが明らかになった。これは、従来の呼吸機能測定では困難であったことから考えると大きな長所である。さらに具体的 BO 症例に対する臨床応用を検討する意味で骨髄移植後の慢性 GVHD による BO 症例を取り上げ IOS 評価と 3D-CT を用いた吸呼気 CT 値の比較検討を行った。この結果は図 6 に示すように 3D-CT を用いた CT 値とも相関し、臨床病態と一致して病態把握に有用であることも明らかにした。以上から IOS は、BO 症例のような呼吸困難度の強い症例については、被験者の努力を要せず治療効果や病態把握を可能とする優れた測定法であると考えられた。

### 参考文献

- King TE. Overview of bronchiolitis. Clin Chest Med 14: 607-610, 1993.
- Vink GR, Arets HG, van der Laag J et al. Impulse oscillometry: a measure for airway obstruction. Pediatr Pulmonol 35: 214-219, 2003.
- Orits G, Menendez R: The effects of inhaled albuterol and salmeterol in 2-to-5-year-old asthmatic children as measured by impulse oscillometry. J Asthma 39: 531-536, 2002.
- Kohlhauff M, Brand P, Scheuch G, et al. Impulse oscillometry in healthy non-smokers and asymptomatic smokers: effects of bronchial challenge with methacholine. J Aerosol Med. 14: 1-12, 2001.

# 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 ——

大石 久<sup>1</sup> 岡田 克典<sup>1</sup> 菊地 利明<sup>2</sup> 佐渡 哲<sup>1</sup>  
小柳津 毅<sup>1</sup> 松村 輔二<sup>1</sup> 貫和 敏博<sup>2\*</sup> 近藤 丘<sup>1\*\*</sup>

【背景】 インターロイキン-10 (IL-10) は免疫抑制作用を持つことが知られており、臓器移植後の拒絶反応抑制への応用が期待されている。今回我々は、IL-10 遺伝子をラット移植肺へ経気道的に導入し、拒絶反応抑制効果が得られるか否かにつき検討した。【方法】 BN ラットより左肺を摘出し、ヒト IL-10 遺伝子を内包した遺伝子プラスミド (pCMVhIL-10)、またはコントロールプラスミド (pCMV $\beta$ ) を cationic liposome を媒体として経気道的に遺伝子導入した。遺伝子導入後、ドナー肺を MHC 不適合の Lew ラットに同所性に移植した。移植後 6 日目に移植肺を摘出し、移植肺の拒絶反応の stage (0-IV) を組織学的に評価した。また、拒絶反応に伴う急性炎症の病理学的パラメーター (リンパ球浸潤、浮腫、肺胞内出血、壊死) を設定し、各所見が切片全体に占める割合に基づき、それぞれの程度を 0-4 にスコアリングした。【結果】 IL-10 群ならびにコントロール群の拒絶反応の stage は、 $3.1 \pm 0.4$  vs.  $3.8 \pm 0.4$  であり、IL-10 群で拒絶反応の進行が有意に抑制されていた。急性炎症のパラメーターのスコア (IL-10 群 vs. コントロール群) は、リンパ球浸潤:  $3.4 \pm 0.5$  vs.  $3.2 \pm 0.4$ , 浮腫:  $2.3 \pm 0.8$  vs.  $3.2 \pm 0.4$ , 肺胞内出血:  $0.3 \pm 0.5$  vs.  $2.2 \pm 0.8$ , 壊死:  $0.3 \pm 0.5$  vs.  $1.2 \pm 0.5$  であり、浮腫、肺胞内出血、壊死の程度が IL-10 群において有意に軽減されていた。【考察・結論】 我々はこれまで、同様のモデルを用いてアデノウイルスベクターによる移植肺への IL-10 遺伝子実験を行ったが、拒絶反応を有意に抑制するに至らなかった。ウイルスベクターの抗原性が結果に関わる可能性を考え、媒体を cationic liposome に変更し、上記実験を行った。この結果、移植肺への cationic liposome を用いた IL-10 遺伝子の経気道的導入が、ラット移植肺急性拒絶反応を有意に抑制することが示された。

## Role of cationic liposome-mediated interleukin-10 gene transfer on preventing lung allograft rejection in a rat model of lung transplantation

Hisashi Oishi<sup>1</sup>, Yoshinori Okada<sup>1</sup>, Toshiaki Kikuchi<sup>2</sup>, Tetsu Sado<sup>1</sup>, Takeshi Oyaizu<sup>1</sup>,  
Yuji Matsumura<sup>1</sup>, Toshihiro Nukiwa<sup>2</sup>, and Takashi Kondo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Thoracic Surgery and <sup>2</sup>Department of Respiratory Oncology and Molecular Medicine, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University, Sendai, Japan

【Background】 The ability to express genes with potential immunoregulatory capacity could reduce allograft rejection (AR). Here, we examined the effects of trans-bronchial interleukin-10 (IL-10) gene transfer on preventing acute lung AR in a rat model of lung transplantation. 【Methods】 The donor (BN) left lung was harvested and then intra-bronchially instilled with a plasmid encoding human IL-10 (pCMVhIL-10) or a control plasmid encoding  $\beta$ -galactosidase (pCMV $\beta$ ), mediated by cationic liposome. Following the gene transfer, the donor lung was transplanted into the histoincompatible recipient rat (Lew). The allograft was harvested on day 6 post-transplant and AR was graded histologically (0-IV). Several pathological categories of acute inflammation related to AR (lymphocytic infiltration, edema, intraalveolar hemorrhage, necrosis) were also scored on a scale of 0-4. 【Results】 The stage of AR was significantly reduced in the IL-10 group compared with the control group ( $3.1 \pm 0.4$  vs.  $3.8 \pm 0.4$ ). Although the intensity of lymphocytic infiltration was comparable between the both groups ( $3.4 \pm 0.5$  vs.  $3.2 \pm 0.4$ ), the degree of edema ( $2.3 \pm 0.8$  vs.  $3.2 \pm 0.4$ ),

intraalveolar hemorrhage ( $0.3 \pm 0.5$  vs.  $2.2 \pm 0.8$ ), and necrosis ( $0.3 \pm 0.5$  vs.  $1.2 \pm 0.4$ ) was significantly decreased in the IL-10 group compared with the control group. 【Discussion and Conclusion】 Our previous experiment showed that adenovirus-mediated IL-10 gene transfer in the same model of rat lung transplantation did not reduce lung AR significantly, which may associated with an antigenecity of the adenoviral vector. The present study showed that cationic liposome-mediated trans-bronchial IL-10 gene transfer significantly improved lung AR in a rat model of lung transplantation.

肺移植は終末期肺疾患患者に対する有効な治療法として確立しているが、術後5年生存率は今日でも50%にとどまっております、未だ満足すべきものではない<sup>1)</sup>。国際心・肺移植学会の報告によると、術後死因の多くを感染症と慢性拒絶反応が占めていることから、免疫抑制法の改良が肺移植の成績向上に必要な不可欠な課題である。

臓器移植における理想的な免疫抑制は、ドナー特異的な免疫応答の制御、つまりトレランスの導入である。近年、様々な実験モデルを用いた研究結果から、トレランス導入のメカニズムの一つとして、Th1/Th2パラダイムが提唱されている<sup>2)</sup>。これは、同種移植における拒絶反応において主要な役割を果たすヘルパーT細胞が、主としてinterleukin-2 (IL-2) や $\gamma$ -IFNを産生するTh1細胞と、主としてinterleukin-4 (IL-4) やinterleukin-10 (IL-10) を産生するTh2細胞との2つのサブセットに分類され、移植臓器におけるTh1細胞とTh2細胞の機能的なバランスによって拒絶反応が制御されるという考え方である。Th2細胞が産生するIL-10などのサイトカインは、Th1細胞の活性を抑制し、さらに細胞傷害性T細胞のエフェクター作用をも抑制する活性を持つことが報告されていることから、移植臓器にIL-10などの免疫抑制性サイトカインを人為的に発現させることで拒絶反応を制御し、さらにトレランスを誘導しようとする実験的研究が、近年報告されるようになった<sup>3)</sup>。

我々は、ラット肺移植モデルを用いて、IL-10遺伝子の経気道的導入が移植肺拒絶反応を抑制するか否かについて検討してきた。しかし、不活化アデノウイルスベクターを用いた遺伝子導入実験では移植肺急性拒絶反応を有意に抑制するには至らなかった。こ

の結果には、アデノウイルスベクター自体の抗原性が関与する可能性も考えられた。そこで今回は、遺伝子導入媒体としてcationic liposomeを用い、IL-10の遺伝子導入が、ラット移植肺の急性拒絶反応を抑制するか否かについて検討した。

## 方 法

プラスミド作成：大腸菌由来の $\beta$ -galactosidase 遺伝子を内包した市販のプラスミド (pCMV $\beta$ ) を購入した。ヒトIL-10 (hIL-10) のcDNAをpolymerase chain reaction法で作成し、これをpCMV $\beta$ から $\beta$ -galactosidase 遺伝子を切り取った後に組み込み、ヒトIL-10遺伝子を内包したプラスミド (pCMVhIL-10) を作成した。pCMV $\beta$ およびpCMVIL-10は、まず培養Cos7細胞へ導入し、前者はX-gal溶液を用いた染色で、後者はELISA法で培養液上清中のhIL-10濃度を測定することで、それぞれ目的とする蛋白の産生を確認した。

肺移植実験：ラット肺移植モデルを用い、pCMVIL-10の経気道的導入が、移植肺拒絶反応を抑制するか否かについて検討した。BNラットをドナー、Lewラットをレシピエントとする主要組織適合性抗原不適合の組み合わせで同所性左片肺移植を行った<sup>4)</sup>。ドナー肺を摘出後、pCMVIL-10 (IL-10群) またはpCMV $\beta$  (コントロール群) それぞれ50 $\mu$ gを20 $\mu$ lのcationic liposomeと混合した後、蒸留水で希釈して総量を200 $\mu$ lとして経気道的に注入した。移植後6日目に移植肺を摘出し、拒絶反応のstageを病理学的にグレーディング (stage 0~IV) した (表1)<sup>4)</sup>。また、拒絶反応に伴う急性炎症のパラメーター (リンパ球浸潤、浮腫、肺胞内出血、壊死) を設定し、病変がみられる部分が切片全体のどの程度の割合を占めるかによって、以下のようにスコア化した<sup>5)</sup>。0=所見なし。1=1~25%に所見あり。2=26~50%に所見あり。3=51~75%に所見あり。4=76~100%に所見あり。

<sup>1</sup>東北大学加齢医学研究所呼吸器再建研究分野

<sup>2</sup>東北大学加齢医学研究所呼吸器腫瘍研究分野

\*びまん性肺疾患に関する調査研究班 主任研究者

\*\*びまん性肺疾患に関する調査研究班 分担研究者

表 1. 移植肺拒絶反応の形態学的診断基準

Stage of rejection	Histological findings
I	Reimplantation response with scant mononuclear infiltration
II	Focal and mild lymphocytic Infiltration around vessels and bronchioles
III	Multifocal to diffuse and severe lymphocytic infiltration around blood vessels and airways with extension to adjacent interstitium
IV	Diffuse and severe lymphocytic infiltration into the graft with destruction of pulmonary parenchyma and hemorrhage

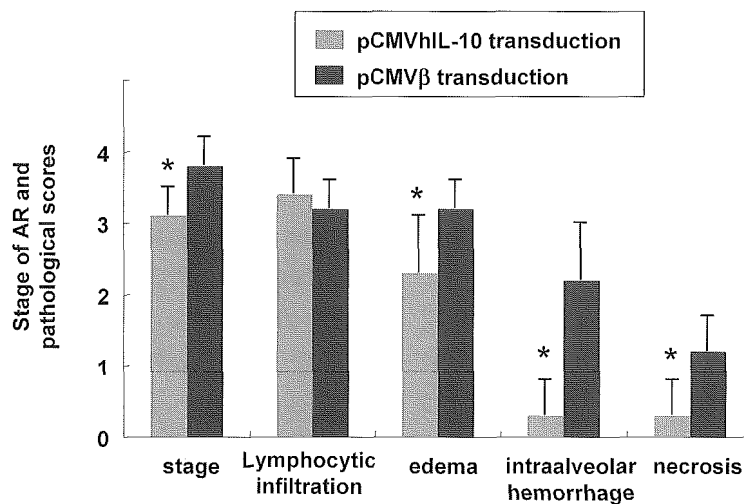


図 1. ヒト interleukin-10 遺伝子導入の移植肺拒絶反応に対する効果. ドナー肺を摘出後, ヒト interleukin-10 遺伝子を内包するプラスミド (pCMVIL-10) またはコントロールとして  $\beta$ -galactosidase を内包するプラスミド (pCMV $\beta$ ) それぞれ 50  $\mu$ g を 20  $\mu$ l の cationic liposome と混合した後, 蒸留水で希釈して総量を 200  $\mu$ l として経気道的に注入し, 主要組織適合性抗原不一致のレシピエントラットに同所性に移植した. 移植後 6 日目に移植肺を摘出し, 病理学的に拒絶反応の程度を評価した. 縦軸は, 拒絶反応の病理学的 stage または炎症を表すパラメーターの病理学的スコア, 横軸は, 各病理学的パラメーターを表す. \*は, コントロール群との間の統計学的有意差 ( $p < 0.05$ ) を表す.

統計処理: 両群における拒絶反応の stage および炎症所見の病理学的スコアは, 平均  $\pm$  標準偏差で表示した. 差の検定には, Mann-Whitney の U 検定を用い, 危険率 5% 以下を有意差ありとした.

## 結 果

拒絶反応の stage は, IL-10 群で  $3.1 \pm 0.4$ , コントロール群で  $3.8 \pm 0.4$  で, IL-10 群で有意に拒絶反応の進行が抑制されていた. 急性炎症のパラメーターのスコア (IL-10 群 vs. コントロール群) は, リンパ球浸潤:  $3.4 \pm 0.5$  vs.  $3.2 \pm 0.4$  浮腫:  $2.3 \pm 0.8$  vs.  $3.2 \pm 0.4$ , 肺胞内出血:  $0.3 \pm 0.5$  vs.  $2.2 \pm 0.8$ , 壊死:  $0.3 \pm 0.5$  vs.

$1.2 \pm 0.5$  であり, 浮腫, 肺胞内出血, 壊死の程度が IL-10 群において有意に軽減されていた (図 1).

## 考 察

Th1/Th2 パラダイムは, 多くの動物実験モデルでトレランス誘導のメカニズムを説明する概念として注目されており<sup>2)</sup>, 我々もラット肺移植モデルにおいて, トレランスの誘導に移植肺における Th1/Th2 バランスが重要であることを報告してきた<sup>6-8)</sup>. また, ラット心移植モデルを用いた検討では, グラフトへの vIL-10 遺伝子導入によって移植心の生着期間が延長し, この生着延長効果はシクロスポリン投与と相互作用を持



つ事を明らかにした<sup>3)</sup>。

我々は、これまで、アデノウイルスベクターを用いた移植肺への遺伝子導入実験を行ってきたが、IL-10 遺伝子導入が移植肺急性拒絶反応を有意に抑制するという結果は得るには至らなかった。これには、アデノウイルスベクター自体の抗原性が関与する可能性も考えられたため、今回は、遺伝子導入媒介として cationic liposome を用い、IL-10 の遺伝子導入が、ラット移植肺の急性拒絶反応を抑制するか否かについて検討した。今回の検討では、pCMVhIL-10 の cationic liposome を媒体とした経気道的な遺伝子導入が、移植肺の拒絶反応の進行を有意に抑制することが明らかとなった。移植肺への単核球浸潤の程度は、IL-10 遺伝子導入により抑制されなかったものの、浮腫、肺胞内出血、壊死といった拒絶反応に伴う急性炎症の所見は有意に改善した。IL-10 遺伝子導入による急性拒絶反応抑制メカニズムの検索、コンベンショナルな免疫抑制剤との相互作用の検討、さらには閉塞性細気管支炎症候群に対する効果の検討などが今後の課題である。

#### 参考文献

- 1) ISHLT home page on the Internet, <http://www.isHLT.org/>
- 2) Piccotti JR, Chan SY, VanBuskirk AM, Eichwald EJ, Bishop DK. Are Th2 helper T lymphocytes beneficial, deleterious, or irrelevant in promoting allograft survival? *Transplantation* 1997; 63: 619-24
- 3) Zuo X-J, Wang Charles, Carpenter D, Okada Y, Nicolaidou E, Toyoda M, Trento A, Jordan SC. Prolongation of allograft survival with viral IL-10 transfection in a highly histocompatible model of rat heart allograft rejection. *Transplantation* 2001; 71: 686-691
- 4) Kondo T, Marchevsky AM, Jordan SC, Koerner SK, Matloff JM, Waters PF. Vascular rejection and graft eosinophilia in rat lung allografts. *J Surg Res* 1991; 51: 310-315
- 5) Okada Y, Xuo X-J, Marchevsky AM, Nicolaidou E, Toyoda M, Matloff JM, Jordan SC: Antithrombin III treatment improves parameters of acute inflammation in a highly histoincompatible model of rat lung allograft rejection. *Transplantation* 1999; 67: 526-528
- 6) Kondo T, Marchevsky AM, Jordan SC, Koerner SK, Matloff JM and Waters PF.: Evidence of complete tolerance in a model of rat lung allograft. *Transplantation* 1991; 52: 928-930
- 7) Zuo XJ, Matsumura Y, Prehn J, Marchevsky A, Matloff J, and Jordan SC. Cytokine gene expression in rejection vs tolerant rat lung allograft models: analysis by RT-PCR. *Transplant Immunol* 1995; 3: 151-157
- 8) Okada Y, Xuo X-J, Marchevsky AM, Toyoda M, Pass JA, Matloff JM, Jordan SC: Pre-transplant donor-specific transfusions induced allograft rejection and IL-2 gene expression in the WKY→F344 functional tolerance model of rat lung transplantation. *Transplant Immunol* 1998; 6: 137-146

# 研究成果の刊行に関する一覧表

## 研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌	巻名	ページ	出版年
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
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
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	1142-9	2005
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
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)
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
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
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	22	105-113	2005
Zhou Y, Yamaguchi E, Fukui Y, Konno S, Maeda Y, Kimata K, Nishimura M	Enhanced expression of interleukin-18 receptor $\alpha$ chain by CD4 <sup>+</sup> T cells in sarcoidosis	Chest	128	2497-503	2005
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)
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	22(1)	51-57	2005
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		1845-1852	2005

発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌	巻名	ページ	出版年
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)
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
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
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
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
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	12	589-598	2006
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	Suppl	S51-4	2006
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	127	403-407	2005
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
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)	1234-9	2005
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)	52-7	2005
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)	949-57	2005
Kojima S, Waikagul J, Roje-kittikhun 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)	728-32	2005

発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌	巻名	ページ	出版年
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)	249-53	2005
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
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)	861-70	2005
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
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
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
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)
Mochimaru H, Kawamoto, M, Fukuda Y, Kudoh S	Clinical differences between acute and chronic eosinophilic pneumonia	Respirology	10	76-85	2005
Terasaki, Y, Fukuda, Y, Suga, M, Ikeguchi, N, Takeya, M	Eimorphin expression in interstitial pneumonia	Respir Res	16 ; 6(1)	6	2005
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)	2210-21	2005
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)	5499-506	2005
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)	3273-80	2005

発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌	巻名	ページ	出版年
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
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
Ohno, S., Nakazawa, S., Kobayashi, A., Yamasawa, H., Bando, M., Sugiyama, Y	Inhaled corticosteroid rapidly improved pulmonary sarcoidosis	Intern Med	44	1276-1279	2005
Screaton NJ, Hiorns MP, Lee KS, Johkoh T, Fujimoto K, Ichikado K, Colby TV, Müller NL	Serial high-resolution CT in non-specific interstitial pneumonia: prognostic value of the initial pattern	Clinical Radiology	60(1)	96-104	2005
Sumikawa H, Johkoh T, Tomiyama N, Hamada S, Koyama M, Tsubamoto M, Murai S, Inoue A, Nakamura H, Tachibana T, Müller NL	Pulmonary alveolar microlithiasis: CT and pathologic findings in 10 patients	Monaldi Arch Chest Dis	63(1)	59-64	2005
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	15: 171(6)	632-8	2005
Silva CI, Müller NL, Fujimoto K, Johkoh T, Ajzen SA, Churg A	Churg-Strauss Syndrome High Resolution CT and Pathologic Findings	J Thorac Imaging	20(2)	74-80	2005
Tateishi U, Müller 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	29(3)	361-368	2005
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	23(3)	170-174	2005
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	23(4)	236-41	2005
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	23(4)	261-70	2005
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	29(5)	640-643	2005

発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌	巻名	ページ	出版年
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 castleman disease	Blood	106(8)	2627-2632	2005
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	29(6)	793-800	2005
Yamaguchi M, Fujita H, Asai Y, Uemura M, Ookura Y, Matsumoto M, Johkoh T	Psychophysical analysis of monitor display functions affecting observer diagnostic performance of CT image on liquid crystal display monitors	Eur Radiol	15(12)	2487-2496	2005
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	23(8)	539-544	2005
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	238(1)	321-329	2006
Althoff Souza C, Muller N, Johkoh T, Akira M	Drug-induced eosinophilic pneumonia: high-resolution CT findings in 14 patients	Am J Roentgenol	186(2)	368-373	2006
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	24(1)	28-34	2006
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)
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)
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	Eur Respir J	25	528-533	2005
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	200-4	2005

発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌	巻名	ページ	出版年
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
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
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
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
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, The Japan Idiopathic Pulmonary Fibrosis Study Group	Case-control study of medical history and idiopathic pulmonary fibrosis in Japan	Respirology	10	504-509	2005
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
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
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)	707-13	2005
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
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
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



発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌	巻名	ページ	出版年
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
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} R1-mediated migration of human basophils	Int Immunol	17(9)	1249-1255	2005
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
Nakano J, Yano T, Yamamura K, Yoshihara H, Ohbayashi O, Yamashita N, Ohta K	Aminophilline suppress the release of chemical mediators in treatment of acute asthma	Respir Med	100(3)	542-50	2006
Kuwano K, Yoshimi M, Maeyama T, Hamada N, Yamada M, Nakanishi Y	Apoptosis signaling pathways in lung diseases	Medicinal Chemistry	1	49-56	2005
Kishi K, Homma S, Miyamoto A, Kurosaki A, Motoi N, Kohno T, Yoshimura K	Rounded Atelectasis Associated with Pulmonary Lymphangioleiomyomatosis	Intern Med	44	625-627	2005
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
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
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
Kato J, Kohyama T, Okazaki H, Desaki M, Nagase T, Renard SI, Takizawa H	Leukotriene D4 potentiates fibronectin-induced migration of human lung fibroblasts	Clin Immunol	117(2)	177-81	2005
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
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	2006	11	S55-60
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
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)

発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌	巻名	ページ	出版年
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
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
Arai T, Inoue Y, Hayashi S, Yamamoto S, Sakatani M	Risedronate induced BOOP complicated with sarcoidosis	Thorax	60	613-4	2005
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
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
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)
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
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

発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌	巻名	ページ	出版年
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
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
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
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

英文論文 97編

発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌	巻名	ページ	出版年
海老名雅仁	外科的肺生検肺からみた間質性病態と血清 KL-6 値・Sp-A/D 値の相関性	分子呼吸器病雑誌			2005
海老名雅仁, 貫和敏博	ピルフェニドン	日本胸部臨床			2005
大河内眞也, 海老名雅仁, 貫和敏博	呼吸器疾患治療ガイドライン—間質性肺疾患	今月の治療			2005
海老名雅仁	臨床医が知っておきたい遺伝子研究の方法論	呼吸器科			2005
近藤康博, 谷口博之, 長谷川隆一	NPPV の導入基準と患者選択の実際	Home Care Today	9(1)	23-30	2005・1
加藤景介, 岩木 舞, 丸山英一, 菅沼伸一, 孫 政実, 小川雅弘	重症呼吸器感染症により呼吸不全死にいたった関節リウマチの二例	中部リウマチ	36(1)	26-27	2005・2
岩木 舞, 加藤景介, 菅沼伸一, 孫 政実, 小川雅弘	BOOP pattern の間質性肺炎でありながら治療抵抗性を示し呼吸不全死に至った関節リウマチの一例	中部リウマチ	36(1)	72-73	2005・2
近藤康博	2. COPD 急性増悪実践 NPPV	これでわかる NPPV の実際 (竹田晋浩/編著) 克誠堂出版		13-25	2005・2
近藤康博	8. 気管支喘息 実践 NPPV	これでわかる NPPV の実際 (竹田晋浩/編著) 克誠堂出版		69-78	2005・2
長谷川隆一, 近藤康博	喘息の人工呼吸・補助呼吸	救急・集中治療	17(2)	169-173	2005・2
長谷川隆一, 勝田知也, 近藤康博	気管支喘息の治療; 最近の進歩 NPPV	救急医学	29(2)	179-184	2005・2
加藤景介, 谷口博之, 近藤康博, 木村智樹, 西山 理	NPPV (非侵襲的陽圧換気法): 最近の動向と今後の展開 慢性呼吸不全と NPPV	ICU と CCU	29(3)	179-188	2005・3
工藤翔二, 谷口博之	特発性間質性肺炎治療における医薬品の適正な使用法	呼吸器疾患治療用薬品の適正使用を目的としたガイドライン 平成 16 年度報告書 (呼吸器疾患治療用薬品の適正使用を目的としたガイドライン作成委員会/編著) 日本呼吸器学会		42-72	2005・3
工藤翔二/司会, 伊藤春海, 小橋陽一郎, 谷口博之	[座談会]特発性間質性肺疾患のガイドラインをめぐって	呼吸	24(3)	209-220	2005・3
谷口博之	特発性間質性肺炎の診断と治療	鳥取医学雑誌	33(1)	3-10	2005・3
谷口博之, 近藤康博, 西山 理	呼吸器 3. 特発性間質性肺炎 (IIPs)	内科学レビュー—2005 最新主要文献と解説 (酒井紀/監) 総合医学社		12-21	2005・3