

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 18 年度研究報告書

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業
びまん性肺疾患に関する調査研究班
平成 18 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 18 年度研究—	3
	主任研究者 貫和 敏博

研究班平成 18 年度経過報告	17
-----------------	----

研究報告

疫学的調査研究

WEB 登録による IPF 急性増悪症例のレトロスペクティブ調査の解析結果報告	39
	田口 善夫 他
臨床調査個人票に基づく特発性間質性肺炎の全国疫学調査	46
	大野 彰二 他
2004 年サルコイドーシス疫学調査	55
	森本 泰介 他

ガイドライン策定の準備

『サルコイドーシス診断基準と診断の手引き-2006』の概要と運用について	63
	杉崎 勝教 他
間質性肺炎合併局所進行肺癌の治療	66
	水口 正義 他

特発性間質性肺炎

(班員, 班協力者名)

UIP 生検症例 98 例での CT 所見の検討	73
	上甲 剛 他
間質性肺炎合併肺癌の診断における MRI 拡散強調画像 (diffusion weighted image; DWI) の有用性について	77
	千田 金吾 他
特発性間質性肺炎の外科的肺生検組織パターン—一致率に関する検討	82
	井上 義一 他
皮膚筋炎合併間質性肺炎における抗 SP-D 自己抗体	86
	高橋 弘毅 他
呼吸器疾患における血中のセレクチンリガンドを有する KL-6/MUC1 (SLAK) の意義	92
	河野 修興 他
特発性間質性肺炎患者の術後の急性増悪に関する臨床的検討	98
	坂本 晋 他

特発性肺線維症患者肺の血管・リンパ管構築変化による急性増悪の発症機序	105	海老名雅仁 他
特発性肺線維症の予後因子の解析	113	谷口 博之 他
特発性肺線維症 (IPF) と慢性鳥関連過敏性肺炎 (CBRHP) における免疫病態の共通性-Th1/2 タイプ ケモカインの検討	119	宮崎 泰成 他
ARDS 多施設前向き検討 HRCT による線維増殖性変化の評価の意義	125	一門 和哉 他
間質性肺炎と肺気腫併存症例の病態生理学的解析	131	瀬戸口靖弘 他
我が国における肺移植の現状 —— 日本肺および心肺移植研究会登録報告より ——	137	岡田 克典 他
特発性肺線維症におけるセレノプロテイン P (SEPP) の意義	141	大島 謙吾 他
特発性肺線維症の Fibroblastic foci における遺伝子発現の検索	145	石井 芳樹 他
肺上皮細胞の Epithelial-mesenchymal transition (EMT) とアポトーシスに影響を及ぼす諸因子と その相互作用についての検討	148	福元重太郎 他
Endothelial-mesenchymal transition を介した血管内皮由来肺線維芽細胞の可能性	154	橋本 直純 他
急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) の臨床病理学的解析	158	福田 悠 他
肺線維芽細胞機能に対する各種メディエーターの効果	163	幸山 正 他
シリカ肺障害モデルマウスに対する KGF 発現プラスミド投与の効果	168	長瀬 洋之 他
ブレオマイシン誘導肺線維症モデルにおける骨髄間葉系幹細胞移植の検討	175	熊本 牧子 他
サルコイドーシス		(班員, 班協力者名)
アクネ菌分離株のサルコイドーシス疾患特異性と細胞侵入能に関する検討	183	古川あすか 他
ZNF101 遺伝子多型のサルコイドーシス発症における意義	193	山口 悦郎
サルコイドーシスの病態に関わる宿主因子の研究	197	五味 和紀 他
<i>P. acnes</i> 菌体と樹状細胞を用いたマウス肺肉芽腫モデルの作成: Th1 ケモカインを標的とした治療の可能性	203	西岡 安彦 他
びまん性汎細気管支炎 (DPB)		(班員, 班協力者名)
びまん性汎細気管支炎の疾患感受性遺伝子研究	211	土方美奈子 他

狭窄性細気管支炎 (CBO)	(班員, 班協力者名)	
「アマメシバ」関連閉塞性気管支細気管支炎の発症機序の検討		217
	松山 航 他	
肉眼的再構築を含む病理学的検討を行い得た Stevens-Johnson 症候群合併閉塞性細気管支炎		224
	杉野 圭史 他	
追加発表	(班員, 班協力者名)	
Discoidin Domain Receptor 1 の特発性肺線維症における役割について ～肺線維芽細胞における役割～		233
	松山 航 他	
疾患患者で常染色体中に保存されている同一先祖由来共有断片の探索を, 全ゲノムレベルで可能にする ホモ接合ハプロタイプ法の開発		241
	萩原 弘一	
肺癌合併間質性肺炎症例の肺組織中 COX2 発現と Prostaglandin E-main urinary metabolite (PGE-MUM) の測定		256
	生島壮一郎 他	
研究成果の刊行に関する一覧表		263

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 18 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 人体病理学	〃
〃	吉 澤 靖 之	東京医科歯科大学 呼吸器内科	〃
〃	松 島 綱 治	東京大学大学院医学系研究科 分子予防医学	〃
〃	滝 澤 始	帝京大学医学部附属溝口病院 第四内科	〃
〃	吾 妻 安 良 太	日本医科大学 内科学講座呼吸器・感染・腫瘍部門	助教授
〃	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	〃
〃	大 田 健	帝京大学医学部 附属病院内科	〃
〃	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	〃
〃	棟 方 充	福島県立医科大学 呼吸器科学講座	〃
〃	本 間 栄	東邦大学医学部 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18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

特発性間質性肺炎：日本呼吸器学会の共同作業として策定した「特発性間質性肺炎の診断と治療のガイドライン」(2004)に沿って全症例のWEB登録制を構成し、長期経過観察システムを欧米に先駆けて確立し、班関連施設による登録を開始した。急性増悪症例に関しては同WEB登録法によって269症例の集積を得て、その臨床経過、治療効果などの解析を行った。また胸部CT画像による疫学調査を介しての胸部異常陰影の長期観察によって間質性肺炎の複雑な病態変化を明らかにした。間質性肺炎の血清マーカーであるSP-A,DやKL-6の病勢との関わりに関する検討は早期段階の患者を診断しうる可能性を示した。また、家族性肺線維症患者のサーファクタント蛋白遺伝子の異常の検索から多くのSNPsが検出され、患者遺伝子背景としての関与が示された。外科的生検肺組織および剖検肺を対象とした病態解明の研究からは線維化病変と血管新生の関係が示され、さらに末線維化肺胞壁における毛細血管増殖病変が急性増悪の病変の場であることも示した。さらに予後のよい器質化肺炎あるいは細胞性NSIPとでは病変部に活発なリンパ管新生を認めるのに対し、難治である特発性肺線維症患者肺ではリンパ管が線維化病変により分断し消失するという明確な違いを見出した。これらの結果はこれらの複雑な疾患概念を再構築し、新しい治療法確立の基礎となる。急性増悪の病態機序を、患者の気管支肺胞洗浄液中の炎症性サイトカインの変化などから、急性肺障害の中心的な炎症物質として話題となっているHMGB1が肺内で増加していること、その作用を抑制するトロンボモジュリンが血管増殖病変の肺胞毛細血管細胞からの産生が著明に減少していることを示した。患者肺由来の線維芽細胞や疾患モデルマウスを用いて肺傷害から線維化に至る細胞分子病態過程における分子標的の探索、新しい治療法の開発の試みも行なった。

サルコイドーシス：サルコイドーシス学会との共同で新しい診断指針策定に着手した。抗生物質による除

菌療法の効果に関しては関係諸施設にretrospectiveな調査を依頼し結果を集積している。P. acnesの遺伝子解析を進めると同時に、責任遺伝子の異常とP. acnesに対する感受性の変化などから新しい治療法開発につながる疾患原因の探索を継続して行なっている。

びまん性汎細気管支炎：DPBの疾患感受性遺伝子の座は、さらにHLA-B遺伝子座より300Kbほどテロメア側の200Kbにあって疾患感受性ハプロタイプを構成している可能性が示された。また、DPB患者におけるムチン遺伝子群のプロモーター多型が見出された。マクロライドの治療効果に関しては、気道上皮細胞における遺伝子発現を包括的に解析し、TNF- α によるものと比較した。

狭窄性細気管支炎：全国調査によって患者数の把握を行った。また社会問題ともなった『アママシバ』による狭窄性気管支炎併発の実態調査を行った。また様々な原因から発症することを指摘し、新しい診断法の開発の必要性を示した。

特発性間質性肺炎

1. UIP生検症例98例でのCT所見の検討

外科生検を行った症例で病理学的、臨床的にUIPと診断された98症例のHRCT像を再検討し、そのCTパターンと予後との相関を評価した。その結果病理学的にUIPと診断された症例の中には非典型的な画像を示す症例も多く含まれている。しかしながら、CTパターンの相違による予後の違いは見られなかった。

2. MRI (diffusion weighted image) を用いた間質性肺炎合併肺癌の診断

特発性間質性肺炎は肺癌の合併例が多く慎重な経過観察が必要であるが、線維化の進行した症例ではHRCTで結節影の診断に苦慮するが多い。今回我々は間質性肺炎に合併した肺癌症例においてMRI (diffusion weighted image; DWI) を施行し、診断における有用性について検討した。その結果、間質性肺炎は描出されず、肺癌病変のみ高信号を示すことを見出した。

3. 特発性間質性肺炎の外科的肺生検組織パターン一致率に関する検討

IIPs 外科的肺生検病理診断に於ける病理医間の診断の一致率について、IIPs 外科的肺生検例 157 例を対象に検討を行った。その結果 NSIP の 30% の症例で全ての病理医の病理パターンが一致し、7% の UIP が一致した。各病理医の診断の一致率はカッパ値で 0.11 から 0.53 であった。

4. 間質性肺炎における抗 SPD 自己抗体

皮膚筋炎には高率に間質性肺炎を合併することが知られており、治療に抵抗性で予後不良となることが少なくない。今回我々が経験した皮膚筋炎の一例は、間質性肺炎の血清マーカーである SPA, KL6 は上昇していたが、SPD は測定感度以下の低値でありマーカー間の乖離が認められた。この患者血清中に Ligand blot 法で抗 SPD 抗体の存在を確認した。また自己抗体は IgG, IgM のいずれもが産生されていた。本症例では間質性肺炎が急速に進行し死の転帰をたどったが、間質性肺炎の発症や進行に抗 SPD 抗体が関与している可能性が示唆された。

5. 呼吸器疾患における血中のセレクチンリガンドを有する KL6/MUC1 (SLAK) の意義

各種呼吸器疾患における SLAK を測定し、その意義を検討した ARDS 患者においての測定が可能であり、DIC の発症や予後を推測しうるマーカーであることを示した。

6. 特発性間質性肺炎患者における術後の急性増悪の臨床的検討

IPF/UIP を含む特発性間質性肺炎 (IIPs) に高率に肺癌が合併するが、その術後にときに間質性肺炎の急性増悪をきたしうるということが知られている。間質性肺炎の手術症例 68 例 (男性 56 例, 女性 12 例) について、間質性肺炎の組織型, 手術目的, 手術方法, 術後の急性増悪の頻度などに関して検討した。その結果術後急性増悪の頻度は IPF 手術例全体の 5.8% であり、治療抵抗性であったことから、手術適応を十分に吟味のうえ、肺保護を念頭においた麻酔管理が重要であることが示された。

7. 特発性肺線維症患者肺の血管・リンパ管構築変化による急性増悪の発症機序

特発性肺線維症患者の急性増悪の発症機序の解明は、難治性が際立つ特発性肺線維症の病態を理解するのみならず、その有効な治療法の開発の基礎となる。

特発性肺線維症患者の急性増悪前後の気管支肺洗浄液 (BALF) 中の HMGB1 および 18 種の炎症性サイトカイン, および SPD および KL6 の濃度の変動を測定した。その結果急性増悪後の BALF 中の HMGB1 は時間経過とともに増加し、18 種のサイトカインに関しては MCP 1 のみが HMGB1 と正の相関をみて上昇していた。KL6 もまた時間経過とともに上昇していたが HMGB1 との相関は見られなかった。SPD は経過中一定であった。これらの生物活性物質の肺内上昇を、肺線維症患者の血管・リンパ管の構築変化から考察した。

8. 特発性肺線維症の予後因子の解析

特発性肺線維症 (IPF) に対して、肺機能などの評価に加え運動耐容能, 呼吸困難, 健康関連 QOL などの多面的な評価指標のなかで IPF の予後を予測する因子を明らかにすることを試みた。IPF 93 例を対象とした検討の結果、IPF の予後因子として、VC に加え、6 分間歩行検査の諸指標と日常の呼吸困難感 (BDI) が重要であることが示された。

9. 特発性肺線維症 (IPF) と慢性鳥関連過敏性肺炎 (CBRHP) の類似性の研究

—Th1/2 タイプケモカインの検討

CBRHP における組織パターン別の IP 10/TARC, CXCR3/CCR4 の発現を、胸腔鏡下肺生検 (VATS) を施行した CBRHP 40 人を対象に検討した。その結果、血清 TARC/IP 10 比は UIP パターンで有意に上昇していた。CCR4/CXCR3 陽性細胞比も UIP パターンの VATS で有意に上昇していたことから、Th2 優位の免疫状態は、UIP パターンへの進行に関与する可能性が示唆された。

10. ARDS 多施設前向き検討: HRCT による線維増殖性変化の評価の意義

診断時の HRCT による線維増殖性変化の評価の臨床的意義を明らかにすることを目的とし、AECC 基準を満たす ARDS 60 症例 (年齢 75.6±9.1 歳) を診断時 HRCT による線維増殖性変化を評価した。その結果、診断時線維増殖性変化を半定量化した HRCT スコアは、非生存例 20 例で、生存例に比し、有意に高値であり、人工呼吸器離脱日数も有意に短かった。これらの結果から原因病態によらず、ARDS 診断時の線維増殖性変化は、人工呼吸器離脱を遷延、多臓器不全への進展、予後不良の予測因子となりうることが示された。

11. 間質性肺炎と COPD 併存症例の病態解析とその治療法の検討

間質性肺炎 (IP) と COPD 併存症例 25 症例について患者背景として喫煙歴、職業歴、また臨床的評価として HRCT, 呼吸生理学的検査, 病理組織の得られる症例では病理学的解析を行った。臨床経過としては全症例が COPD として診療されていたが経過中, 下肺野を中心に間質性肺炎が認められるようになっていくか, 初診時, 画像上両疾患を認めている。呼吸機能上は, 換気障害はないかあっても軽度であったが拡散能障害が高度で, 労作時の低酸素血症を呈する症例がめだつた。これらの症例は, 重喫煙者で労作時の低酸素血症があるにもかかわらず換気障害は目立たないという臨床的には見落としやすいという危険性をほらみ, 今後, 診断と適切な治療の確立が望まれると考えられた。

12. 本邦における肺移植の現状—肺移植登録報告より—

肺移植は, 1983 年にトロント大学で世界初の長期生存例となった症例の手術が行われて以来, 今日では終末期肺疾患に対する有効な治療法として確立しており, これまで約 2 万例の手術が行われている。我が国においても 2005 年 12 月末までの脳死肺移植実施数は 24 例, 生体肺葉移植実施数は 49 例であり, それぞれ 18 例, 41 例が生存中である。我が国における肺移植の特徴の一つは, 脳死下臓器提供数が欧米に比べ著しく少ないことを反映して, 脳死肺移植よりも生体肺葉移植が症例数の上で先行している点である。脳死肺移植は, 2006 年 4 月から他の脳死臓器移植とともに健康保険が適用となったことから今後の症例数の増加が期待される。

13. Redox 関連蛋白 selenoprotein P の特発性間質性肺炎 (IPF) 病態における意義

特発性肺線維症 (Idiopathic Pulmonary Fibrosis; IPF) は, 予後不良で有効治療のない慢性炎症性肺疾患である。その病因として生体内酸化還元系 (Redox) 障害にも注目が集まり, IPF 肺では内因性活性酸素種 (ROS) による酸化ストレス亢進が指摘されている。IPF 患者肺由来の肺線維芽細胞の Redox 関連蛋白発現を検討した所, セレノプロテイン (SEPs) 一つであるセレノプロテイン P (SEPP) の mRNA ならびに蛋白の高発現が認められた。IPF 肺の免疫組織化学染色では, SEPP は線維芽細胞・II 型肺胞上皮細胞・気道平

滑筋細胞などに強く発現していた。これらの結果から SEPP の IPF 病態への関与が示唆された。

14. 特発性肺線維症の Fibroblastic foci における遺伝子発現の検索

特発性肺線維症 (IPF) の肺組織における遺伝子発現の変化を知ることは線維化のメカニズムの解析に重要であると思われる。IPF 症例の VATS 検体から凍結切片を作成し, 染色後, fibroblastic foci の部分のみを選択的に採取した。RNA を分離したのち, マイクロアレイを用いて遺伝子発現を測定した。正常成人ヒト線維芽細胞における遺伝子発現をコントロールとし, 2 倍以上または 2 倍以下の発現を示した遺伝子を抽出した。IPF/UIP5 症例の fibroblastic foci における遺伝子発現パターンはいずれの症例でもほぼ同様であった。変動の見られた遺伝子の役割を特定し検証することによって線維化のメカニズムの解明を試みた。

15. 肺上皮細胞の TGF β 1 によるアポトーシスと上皮間葉細胞転換に対する感受性と細胞周期の及ぼす影響

肺線維症において, 肺上皮細胞はアポトーシスに陥り, まだ確実ではないが上皮が線維芽細胞へ転換し線維化へ寄与する EMT の存在も示唆されている。マウスの肺上皮細胞から樹立された LA 4 細胞を用い, 細胞密度, 血清の有無, TGF β 1, スタウロスポリン投与によるアポトーシスと EMT に及ぼす影響を観察した。細胞周期はフローサイトメーターにて評価した。その結果 TGF β 1 は無血清培地でアポトーシスを誘導し, EMT も増強した。スタウロスポリンは, EMT は誘導しないが, アポトーシスを誘導し, 低濃度では G1 arrest を誘導した。低濃度のスタウロスポリン前処置することによって, TGF β 1 による EMT は増強した。これらの結果から TGF β 1 によるアポトーシスと EMT は, 細胞環境や細胞周期によって影響を受けることが示された。

16. Endothelial mesenchymal transition (EMT) を介した血管内皮由来肺線維芽細胞の可能性

近年, 線維化病変で多様な表現型を示す線維芽細胞の中に, 骨髄由来や EMT を介した上皮細胞由来の線維芽細胞が同定された。血管内皮細胞が付加的な線維芽細胞を誘導するかを検討するために, 血管内皮細胞株 M1 における活性型 Ras および TGF β の効果を評価した。TGF β 投与活性型 Ras 導入細胞株は血管内皮

細胞マーカーの有意な発現減少が認められた。一方、間葉系細胞マーカーの新たな誘導が認められた。活性型 Ras 導入細胞株は、TGF β の除去によっても発現マーカーの変化は持続した。さらに、血管内皮特異的 LacZ 発現マウスから肺線維芽細胞を樹立した。X gal 染色において約 10% の LacZ 発現線維芽細胞を認めた。これらは、CD31 の発現を認めなかった。今回の所見は、EMT と同様に、血管内皮細胞が Endothelial MT を介して肺線維芽細胞の一部を構成する可能性を示した。

17. びまん性肺胞傷害 (DAD) における筋線維芽細胞 (MF) とコラーゲン沈着

死後時間の比較的短い 22 例の DAD の剖検例を臨床病理学的に検索した。その結果、重篤感染症の 5/5 例は急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) に加え、多臓器不全症候群 (MODS) を示し、4/5 例で肺動脈血栓がみられ、肺胞壁での MF 増生は 1/5 例でのみ認めた。化学療法では、MODS は 2/11 例のみで、血栓形成は 4/11 例、肺胞壁の MF 増生は 10/11 例で認めた。AIP では、MODS は 0/2 例、血栓は 0/2 例、肺胞壁の MF 増生は 2/2 例であった。すべての増殖期 DAD では、MF 増生は腔内にも顕著に認められた。I Co は腔内、肺胞壁の MF および細胞外基質に認められた。IV Co は明らかな基底膜に加え、腔内、壁の増生 MF 周囲に不連続に認められた。これらの結果から、重篤感染症による DAD の病態は、全身循環障害的要素が強く MODS の一分症と考えられ、化学療法後の DAD は、AIP に類似した間質性肺炎的要素が強いものと考えられる。

18. 肺線維芽細胞機能に対する各種メディエーターの効果

プロスタノイド、TH1、TH2 サイトカインなど気道炎症の場で重要とされ、しかもその構成細胞から産生されている各種メディエーターの線維芽細胞への効果に着目した。その結果 PGD2 は遊走と収縮能とでは効果が異なった。これらのことから炎症の場に存在するプロスタノイドやサイトカインには線維芽細胞の機能を制御することで肺の創傷治癒を修飾していると考えられた。

19. シリカ肺障害モデルマウスに対する KGF 発現プラスミド投与の効果

シリカ肺障害モデルに対して pVAX1/KGF を気道内投与し、KGF 強制発現の効果を検討した。C57BL/6 マウスを用い、pVAX1/KGF を、シリカ点鼻前日

(前投与群)、または翌日 (後投与群) に気道内投与した。その結果 pVAX1/KGF の前投与は、シリカ肺障害を抑制したが、後投与では抑制効果がなく、追加投与では肺障害は増強し、時期により異なる効果を及ぼした。

20. プレオマイシン誘導肺線維症モデルにおける骨髄間葉系幹細胞移植の有用性の検討

プレオマイシン誘導肺線維症モデルを用いて、細胞移植後骨髄間葉系幹細胞 (BMMSCs) の移植が病勢・病態にあたる影響・有用性を検討した。さらに、より効率的な細胞移植を導くべく、従来の BMMSCs 採取法に改変を加える検討も行った。

サルコイドーシス

1. サルコイドーシス患者の肺生検・肺胞洗浄液における感染細胞の検出と定量解析

サルコイドーシス患者 30 例、対照疾患として過敏性肺炎患者 29 例の BAL 細胞スミア標本を P. acnes の免疫染色して観察し、末梢肺での潜伏感染や局所増菌の有無が判定可能か検討した。BAL 細胞での P. acnes 感染率は、患者 53%、対照群 17% で有意差 ($p=0.0038$) を認めた。感染細胞数は対照群で 5 個以下であり、6 個以上を増菌と判定した時の増菌症例数は患者で 10 例 (33%) であった。TBLB と BAL での感染細胞検出率は、陽性一致 87%、陰性一致 82% であり、有意 ($p=0.0005$) に相関した。

2. サルコイドーシスにおける ZNF101 の遺伝子多型の意義

我々は先にサルコイドーシス肺胞マクロファージの網羅的遺伝子検索により、哺乳類におけるもっとも大きな転写因子ファミリーに属する ZNF101 遺伝子発現の増強を見出している。tag SNP を 3 つ選び出し、それらとサルコイドーシスとの相関を検討した結果、ZNF101 の遺伝学的意義は確認されなかった。

3. 日本における家族性サルコイドーシス患者の遺伝子異常

父方叔父とその息子、母方叔母にサルコイドーシス (サ症) の家族歴がある 22 歳男性。H16 年 6 月初旬にマイコプラズマ気管支炎罹患後、6 月下旬の会社の健康診断で両側肺門リンパ節腫脹を指摘され、胸部 CT にて縦隔リンパ節及び両肺門リンパ節腫大、両肺野びまん性小粒状影を認めた。血清 ACE 27.7 IU/L、リゾチーム 13.0 $\mu\text{g/ml}$ 。診察にて右上腕内側、左前腕内側、

右鎖骨上窩に結節を触知したため、右鎖骨上窩リンパ節の生検を行い、サ症と診断した。この症例に家族性サ症の関連が報告されている BTNL2 (butyrophilin like protein 2) 遺伝子変異を確認した。

基礎病態研究

4. 菌体と樹状細胞を用いたマウス肺肉芽腫モデルの作成と Th1 ケモカインを標的とした治療の可能性

サルコイドーシスの原因として注目されている P. acnes によるマウス肺肉芽腫モデルを作成し、サイトカイン・ケモカインを中心にその病態を解析した。その結果 P. acnes 菌体と樹状細胞を同時に投与することで多核巨細胞を有する肉芽腫の形成がみられた。BAL の解析では好中球の増加に続いてリンパ球の増加が見られたが、28 日後には正常化した。マイクロアレイ解析から、本モデルにおいて最も発現が増強したサイトカイン・ケモカインは、IP 10 および MIG の Th1 ケモカインであった。サルコイドーシス患者の BAL の解析においても stage II 症例で有意に IP 10、MIG の増加が認められた。一方、Th1 ケモカインレセプターアンタゴニストの投与により、これらの P. acnes 菌体にて誘導される免疫反応の抑制効果が認められた。

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

HLA B 遺伝子座と HLA A 遺伝子座の間のびまん性汎細気管支炎 (DPB) の疾患感受性候補領域 200 kb 中の一塩基多型探索と症例対照のタイピングを行ったところ、HLA B 遺伝子座側に特に連鎖不平衡の強い領域が 80 kb に渡って存在しており、その中の複数の遺伝子多型が同程度に疾患に関連していた。日本人の疾患感受性ハプロタイプの構造を明らかにするために、今年度さらに 200 kb の候補領域の中の HLA A 遺伝子座側の一塩基多型探索と症例対照のタイピングを追加して行ったところ、日本人の代表的な HLA B54 を含む疾患感受性ハプロタイプである HLA B54 HLA A11 と HLA B54 HLA A24 が対立遺伝子型を共有する HLA B 側のセグメントと、この 2 つのハプロタイプが対立遺伝子型を共有しない HLA A 側のセグメントの存在が明らかになった。HLA A 側のセグメントでは、HLA B54 HLA A11 と日本人のもうひとつの疾患感受性ハプロタイプである HLA B・5504

HLA A11 は対立遺伝子型を共有していた。

狭窄性細気管支炎 (CBO)

1. アマメシバ関連閉塞性気管支細気管支炎の発症機序の検討

本邦初発例のアマメシバ関連閉塞性細気管支炎の報告以後、全国調査によって 8 症例が発見された。その臨床像は、進行性で服用中止後にも症状は進行し、ステロイドや免疫抑制剤などの治療に抵抗性であるなど特徴的であった。アマメシバ関連閉塞性細気管支炎の肺組織 (生体肺移植時に摘出)、およびアマメシバ投与マウスの肺組織におけるサイトカイン・ケモカインの発現、MMP/TIMP の発現の違いを検討した。その結果、アマメシバ関連閉塞性細気管支炎の肺組織では、浸潤している炎症細胞は CCR2, CXCR4 などが陽性に染まった。気管支上皮は SDF 1 陽性に染まった。また、肺胞マクロファージや炎症細胞は MMP 2, MMP 9 陽性に染まった。アマメシバ投与マウスと正常マウスでは、アマメシバ投与マウスにおいて、肺組織の MCP 1, SDF 1, IL 1 β などの RNA 発現の増加が見られた。しかし、実際の肺組織ではアマメシバ投与マウスでは病理学的な変化は起こらず、また肺組織中のサイトカインの上昇は見られなかった。

2. 肉眼的再構築を含む病理学的検討を行い得た Stevens Johnson 症候群合併閉塞性細気管支炎の 1 例

閉塞性細気管支炎により呼吸不全をきたした Stevens Johnson 症候群の 1 剖検例について臨床的検討のほか、肉眼的再構築を含めた病理形態学的検討を行った。本症例では、ほぼ全肺の小気管支から膜性細気管支に絞扼性閉塞性細気管支炎の所見が見られ、下葉では中枢側の気管支が二次的に拡張していた。

健康危険情報

該当せず

研究発表
主な論文発表
(英文論文 83)

1. Tazawa R, Nakata K, Inoue Y, Nukiwa T. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor inhalation therapy for patients with idiopathic pulmo-

- nary alveolar proteinosis: a pilot study; and long-term treatment with aerosolized granulocyte-macrophage colony-stimulating factor: a case report. *Respirology*. 2006 Jan; 11 Suppl: S61-4.
2. Watanabe H, Maemondo M, Okouchi S, Suzuki T, Kikuchi T, Tazawa R, Ebina M, Saijo Y, Hoshikawa Y, Nukiwa T. A case of pulmonary Langerhans cell histiocytosis discovered by CT mass screening and followed by bronchoalveolar lavage. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*. 2006 Nov; 44(11): 869-73.
 3. 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 Jan; 11 Suppl: S55-60.
 4. Suda K, Kitagawa Y, Ozawa S, Saikawa Y, Ueda M, Ebina M, Yamada S, Hashimoto S, Fukata S, Abraham E, Maruyama I, Kitajima M, Ishizaka A. Anti-high-mobility group box chromosomal protein 1 antibodies improve survival of rats with sepsis. *World J Surg*. 2006 Sep; 30(9): 1755-62.
 5. Ohta H, Tazawa R, Nakamura A, Kimura Y, Maemondo M, Kikuchi T, Ebina M, Nukiwa T. Acute-onset sarcoidosis with erythema nodosum and polyarthralgia (Lofgren's syndrome) in Japan: a case report and a review of the literature. *Intern Med*. 2006 Sep; 45(9): 659-62.
 6. Ogawa EN, Ishizaka A, Tasaka S, Koh H, Ueno H, Amaya F, Ebina M, Yamada S, Funakoshi Y, Soejima J, Moriyama K, Kotani T, Hashimoto S, Morisaki H, Abraham E, Takeda J. Contribution of high-mobility group box-1 to the development of ventilator-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Aug 15; 174(4): 400-7.
 7. Shinya K, Ebina M, Yamada S, Ono M, Kasai N, Kawaoka Y. Avian flu: influenza virus receptors in the human airway. *Nature*. 2006 Mar 23; 440(7083): 435-6.
 8. Ichikado K, Suga M, Muranaka H, Gushima Y, Miyakawa H, Tsubamoto M, Johkoh T, Hirata N, Yoshinaga T, Kinoshita Y, Yamashita Y, Sasaki Y. Thin-section CT can predict prognosis for acute respiratory distress syndrome: validation in 44 cases. *Radiology* 238: 321-328, 2006.
 9. Huqun, Izumi S, Miyazawa H, Ishii K, Uchiyama B, Ishida T, Tanaka S, Tazawa R, Fukuyama S, Tanaka T, Nagai Y, Yokote A, Takahashi H, Fukushima T, Kobayashi K, Chiba H, Nagata M, Sakamoto S, Nakata K, Takebayashi Y, Shimizu Y, Kaneko K, Shimizu M, Kanazawa M, Abe S, Inoue Y, Yoshimura K, Takenoshita S, Kudo K, Tachibana T, Nukiwa T, Hagiwara K. Mutations in type IIb sodium phosphate co-transporter (SLC34A2) cause pulmonary alveolar microlithiasis. *Am J Respir Crit Care Med*. (in press).
 10. Hayashida M, Seyama K, Inoue Y, Fujimoto K, Kubo K. The epidemiology of lymphangioleiomyomatosis: A nationwide cross-sectional study in Japan. *Respirology* (in press)
 11. Sugama Y, Ikura Y, Yoshimi N, Suekane T, Kitabayashi C, Nakagawa M, Ohsawa M, Kitaichi M, Yamamoto S, Inoue Y, Hirata K, Ueda M. Enhanced expression of angiotensin II type 1 receptor in usual interstitial pneumonia. *Osaka City Med J*, (in press)
 12. Ando S, Arai T, Inoue Y, Kitaichi M, Sakatani M. NSIP in a curry sauce factory worker. *Thorax*. 61: 1012-3, 2006
 13. Arai T, Inoue Y, Hayashi S, Akira M, Yamamoto S, Travis WD, Sakatani M. Intractable desquamative interstitial pneumonia in a tattooed man. *Intern Med*, 45: 1055-8, 2006
 14. Wasfi Y, Rose C, James R. Murphy, Silveira LJ, Luna BL, Grutters JC, Inoue Y, Judson MA, Maier LA. A New Tool to Assess Sarcoidosis Disease Severity. *Chest*, 129: 1234-45, 2006
 15. 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*, 24: 1191-204,

- 2006
16. Toyoda K, Matsumoto K, Inoue H, Komori M, Fujita M, Hashimoto S, Kuwano K, Nakanishi Y. A pregnant woman with complications of lymphangioleiomyomatosis and idiopathic thrombocytopenic purpura. *Intern Med.* 2006 ; 45(19) : 1097-100.
 17. Yamada M, Kuwano K, Maeyama T, Yoshimi M, Hamada N, Fukumoto J, Egashira K, Hiasa K, Takayama K, Nakanishi Y. Gene transfer of soluble transforming growth factor type II receptor by in vivo electroporation attenuates lung injury and fibrosis. *J Clin Pathol.* 2006 Oct 3 ;
 18. Fujita M, Ye Q, Ouchi H, Harada E, Inoshima I, Kuwano K, Nakanishi Y. Doxycycline attenuated pulmonary fibrosis induced by bleomycin in mice. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006 Feb ; 50(2) : 739-43.
 19. 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.
 20. 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.
 21. Kitajima H, Takahashi H, Harada K, Kanai A, Inomata S, Taniguchi H, Saikai T, Abe S. Gefitinib-induced interstitial lung disease showing improvement after cessation : disassociation of serum markers. *Respirology.* 2006 ; 11 : 217-20.
 22. D'Ovidio F, Mura M, Ridsdale R, Takahashi H, Waddell TK, Hutcheon M, Hadjiliadis D, Singer LG, Pierre A, Chaparro C, Gutierrez C, Miller L, Darling G, Liu M, Post M, Keshavjee S. The effect of reflux and bile acid aspiration on the lung allograft and its surfactant and innate immunity molecules SP-A and SP-D. *Am J Transplant.* 2006 ; 6 : 1930-8.
 23. Kishiya, M., Saito, K., Kikuchi, I., Kobayashi, T., Hagiwara, K., Kanazawa, M. and Nagata, M. Differential effects of salbutamol and montelukast on eosinophil adhesion and superoxide anion generation. *Int Arch Allergy Immunol.* 140 Suppl 1 : 17-22, 2006.
 24. Kikuchi, I., Kikuchi, S., Kobayashi, T., Hagiwara, K., Sakamoto, Y., Kanazawa, M. and Nagata, M. Eosinophil trans-basement membrane migration induced by interleukin-8 and neutrophils. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 34 : 760-5, 2006.
 25. Koyama, N., Kobayashi, K., Nagata, M., Hagiwara, K. and Kanazawa, M. A surviving case of Pulmonary *Cunninghamella bertholletiae* infection without surgical intervention. *Respirology* in press.
 26. 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* 73 : 481-487, 2006
 27. Kishi K, Homma S, Kurosaki A, Motoi N, Nakata K, Yoshimura K : High-Resolution Computed Tomography findings of lung cancer associated with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Comput Assist Tomogr* 30 : 95-99, 2006.
 28. Kishi K, Homma S, Kurosaki A, Kohno T, Motoi N, Yoshimura K : Clinical features and high-resolution CT findings of pulmonary cryptococcosis in non-AIDS patients. *Resp Med* 100 : 807-812, 2006.
 29. Homma S : Pulmonary fibrosis in an individual occupationally exposed to inhaled indium-tin oxide. *Helix Review Series* 3 (1) : 17-20, 2006.
 30. Homma S : Vasculitis : Overview. In: *Encyclopedia of Respiratory Medicine.* (Eds) Laurent GL, Shapiro SD p418-422. Elsevier Ltd., UK, 2006
 31. Ishii Y, Fujimoto S, Fukuda T : Gefitinib prevents bleomycin-induced lung fibrosis in mice. *Am J Respir Crit Care Med* 174 : 550-556, 2006
 32. Enomoto N, Suda T, Kato M, Kaida Y, Nakamura Y, Imokawa S, Ida M, Chida K. Quantitative analysis of fibroblastic foci in usual interstitial pneumonia. *Chest* 2006 ; 130 : 22-29.
 33. 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* 2006 ; 10 : 333-339.

34. Naito T, Suda T, Saga K, Horii T, Chida K. Reactive Legionella pneumophila arthritis diagnosed by polymerase chain reaction. *Rheumatol Int* 2006 (In press).
35. Naito T, Suda T, Yasuda K, Yamada T, Todate A, Tsuchiya T, Sato J, Chida K, Nakamura H. A validation and potential modification of the pneumonia severity index in elderly patients with community-acquired pneumonia. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54: 1212-1219.
36. Nakano H, Nagata T, Suda T, Tanaka T, Aoshi T, Uchijima M, Kuwayama S, Kanamaru N, Chida K, Nakamura H, Okada M, Koide Y. Immunization with dendritic cells retrovirally transduced with mycobacterial antigen 85A gene elicits the specific cellular immunity including cytotoxic T-lymphocyte activity specific to an epitope on antigen 85A. *Vaccine* 2006; 24: 2110-2119.
37. Sato M, Chida K, Suda T, Muramatsu H, Suzuki Y, Hashimoto H, Gemma H, Nakamura H. Recommended initial loading dose of teicoplanin, established by therapeutic drug monitoring, and outcome in terms of optimal trough level. *J Infect Chemother* 2006; 12: 185-189.
38. Shirai T, Inui N, Suda T, Chida K. Correlation between peripheral blood T-cell profiles and airway inflammation in atopic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 622-626.
39. Suda T, Fujisawa T, Enomoto N, Nakamura Y, Inui N, Naito T, Hashimoto D, Sato J, Toyoshima M, Hashizume H, Chida K. Interstitial lung diseases associated with amyopathic dermatomyositis. *Eur Respir J* 2006; 28: 1005-1012.
40. Ezaki T, Kuwahara K, Morikawa S, Shimizu K, Sakaguchi N, Matsushima K, Matsuno K. Production of two novel monoclonal antibodies that distinguish mouse lymphatic and blood vascular endothelial cells. *Anat Embryol (Berl)*. 211: 379-93, 2006.
41. Furuichi K, Wada T, Iwata Y, Kokubo S, Hara A, Yamahana J, Sugaya T, Iwakura Y, Matsushima K, Asano M, Yokoyama H, Kaneko S. Interleukin-1-dependent sequential chemokine expression and inflammatory cell infiltration in ischemia-reperfusion injury. *Crit Care Med* 34: 2447-55, 2006.
42. Ishida Y, Kondo T, Kimura A, Matsushima K, Mukaida N. Absence of IL-1 receptor antagonist impaired wound healing along with aberrant NF-kappaB activation and a reciprocal suppression of TGF-beta signal pathway. *J Immunol* 176: 5598-606, 2006.
43. Komiya A, Nagase H, Okugawa S, Ota Y, Suzukawa M, Kawakami A, Sekiya T, Matsushima K, Ohta K, Hirai K, Yamamoto K, Yamaguchi M. Expression and function of toll-like receptors in human basophils. *Int Arch Allergy Immunol* 140 Suppl 1: 23-7, 2006.
44. Kurashima K, Fujimura M, Myou S, Ishiura Y, Onai N, Matsushima K. Asthma severity is associated with an increase in both blood CXCR3+ and CCR4+ T cells. *Respirology* 11: 152-7, 2006.
45. Kurita S, Koyama J, Onizuka S, Motomura K, Watanabe H, Watanabe K, Senba M, Apicella MA, Murphy TF, Yoneyama H, Matsushima K, Nagatake T, Oishi K. Dynamics of dendritic cell migration and the subsequent induction of protective immunity in the lung after repeated airway challenges by nontypeable Haemophilus influenzae outer membrane protein. *Vaccine* 24: 5896-903, 2006.
46. Ohmori K, Fukui F, Kiso M, Imai T, Yoshie O, Hasegawa H, Matsushima K, Kannagi R. Identification of cutaneous lymphocyte-associated antigen as sialyl 6-sulfo Lewis X, a selectin ligand expressed on a subset of skin-homing helper memory T cells. *Blood* 107: 3197-204, 2006.
47. Oka M, Norose K, Matsushima K, Nishigori C, Herlyn M. Overexpression of IL-8 in the cornea induces ulcer formation in the SCID mouse. *Br J Ophthalmol* 90: 612-5, 2006.
48. Sakai N, Wada T, Furuichi K, Shimizu K, Kokubo S, Hara A, Yamahana J, Okumura T, Matsushima K, Yokoyama H, Kaneko S. MCP-1/CCR2-dependent loop for fibrogenesis in human peripheral CD14-positive monocytes. *J Leukoc Biol* 79: 555-63, 2006.
49. Tsunemi Y, Saeki H, Nakamura K, Nagakubo D, Nakayama T, Yoshie O, Kagami S, Shimazu K,

- Kadono T, Sugaya M, Komine M, Matsushima K, Tamaki K. CCL17 transgenic mice show an enhanced Th2-type response to both allergic and non-allergic stimuli. *Eur J Immunol* 36 : 2116-27, 2006.
50. Wada T, Azuma H, Furuichi K, Sakai N, Kitagawa K, Iwata Y, Matsushima K, Takahara S, Yokoyama H, Kaneko S. Reduction in Chronic Allograft Nephropathy by Inhibition of p38 Mitogen-Activated Protein Kinase. *Am J Nephrol* 26 : 319-25, 2006.
51. Zenclussen AC, Gerlof K, Zenclussen ML, Ritschel S, Zambon Bertoja A, Fest S, Hontsu S, Ueha S, Matsushima K, Leber J, Volk HD. Regulatory T cells induce a privileged tolerant microenvironment at the fetal-maternal interface. *Eur J Immunol* 36 : 82-94, 2006.
52. Ueha S, Murai M, Yoneyama H, Kitabatake M, Imai T, Shimaoka T, Yonehara S, Ishikawa S, Matsushima K. Intervention of MAdCAM-1 or Fractalkine alleviates graft-versus-host reaction associated intestinal injury while preserving graft-versus-tumor effects. *J Leukoc Biol.* in press, 2006.
53. Kurachi M, Kakimi K, Ueha S, Matsushima K. Maintenance of memory CD8+ T cell diversity and proliferative potential by a primary response upon rechallenge. in press, 2006.
54. Tanaka C, Ueguchi T, Shimosegawa E, Sasaki N, Johkoh T, Nakamura H, Hatazawa J. Effect of CT acquisition parameters in the detection of subtle hypoattenuation in acute cerebral infarction : a phantom study. *Am J Neuroradiol.* 2006 ; 27(1) : 40-45
55. Dodd JD, Lee KS, Johkoh T, Muller NL. Drug-associated organizing pneumonia : High-resolution CT findings in 9 patients. *J Thorac Imaging.* 2006 ; 21(1) : 22-26
56. Souza CA, Muller NL, Johkoh T, Akira M. Drug-induced eosinophilic pneumonia : high-resolution CT findings in 14 patients. *Am J Roentgenol.* 2006 ; 186(2) : 368-373
57. 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
58. Yamamoto S, Maruyama S, Nakahara Y, Yoneyama S, Tanifuji S, Wada S, Hamada S, Komizu M, Johkoh T, Doi M, Yamaguchi T. Computational flow dynamics in abdominal aortic aneurysm using multislice computed tomography. *Jpn J Radiol Technol.(Nippon Hoshasen Gijutsu Gakkai Zasshi)* 2006 ; 62(1) : 115-121
59. Tsukagoshi S, Ota T, Okumura M, Muramatsu Y, Johkoh T. Simulator-assisted setting of scan protocols for X-ray CT : development and clinical usefulness of the Scan Plan Simulator. *Jpn J Radiol Technol.(Nippon Hoshasen Gijutsu Gakkai Zasshi)* 2006 ; 62(1) : 95-104
60. Souza CA, 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 ; 186(4) : 995-999
61. Sumikawa H, Johkoh T, Yamamoto S, Takahei K, Ueguchi T, Ogata Y, Matsumoto M, Fujita Y, Natsag J, Inoue A, Tsubamoto M, Mihara N, Honda O, Tomiyama N, Hamada S, Nakamura H. Quantitative analysis for computed tomography finding of various diffuse lung diseases using volume histogram analysis. *J Comput Assist Tomogr.* 2006 ; 30(2) : 244-249
62. Endo M, Johkoh T, Kimura K, Yamamoto N. Imaging of gefitinib-related interstitial lung disease : Multi-institutional analysis by the West Japan Thoracic Oncology Group. *Lung Cancer.* 2006 ; 52(2) : 135-140
63. Kondoh Y, Taniguchi H, Kitachi M, Yokoi T, Johkoh T, Oishi T, Kimura T, Nishiyama O, Kato K, Roland M. du Bois. Acute exacerbation of interstitial pneumonia following surgical lung biopsy. *Respir Med.* 2006 ; 100 : 1753-1759
64. Murai S, Hamada S, Yamamoto S, Khankan AA, Sumikawa H, Inoue A, Tsubamoto M, Honda O, Tomiyama N, Johkoh T. Evaluation of coronary artery bypass grafts using multidetector-row CT with Japanese patients. *Radiat Med.* 2006 ; 24(1) : 72-76

65. Inoue A, Tomiyama N, Fujimoto K, Sadohara J, Nakamichi I, Tomita Y, Aozasa K, Tsubamoto M, Murai S, Natsag J, Sumikawa H, Mihara N, Honda O, Hamada S, Johkoh T, Nakamura H. MR imaging of thymic epithelial tumors: correlation with World Health Organization classification. *Radiat Med.* 2006; 24(3): 171-181
66. Ogata Y, Naito H, Tomiyama N, Hamada S, Kozuka T, Koyama M, Tsubamoto M, Murai S, Ueguchi T, Matsumoto M, Tamura S, Nakamura H, Johkoh T. Evaluation of the usefulness of color digital summation radiography in temporally sequential digital radiographs: a phantom study. *Radiat Med.* 2006; 24(3): 182-186
67. Nakae Y, Sakamoto K, Minamoto T, Kotoura N, Ozaki T, Johkoh T. Improvement of metal artifacts in dental structures by X-ray CT: reconstruction of transverse images using oblique images by gantry tilt scanning. *Nippon Hoshasen Gijutsu Gakkai Zasshi.* 2006; 62(6): 863-866
68. Ogata Y, Naito H, Tomiyama N, Hamada S, Tsubamoto M, Inoue A, Murai S, Sumikawa H, Ueguchi T, Matsumoto M, Tamura S, Nishinosono H, Nakamura H, Johkoh T. Evaluation of usefulness of color digital summation radiography for solitary pulmonary nodules on chest radiographs. *Radiat med.* 2006; 24(3): 351-357
69. Sumikawa H, Johkoh T, Ichikado K, Taniguchi H, Kondoh Y, Fujimoto K, Tateishi U, Hiramatsu T, Inoue A, Natsag J, Ikemoto M, Mihara N, Honda O, Tomiyama N, Hamada S, Nakamura H, Müller NL. Usual interstitial pneumonia and chronic idiopathic interstitial pneumonias: Analysis of CT appearance in 92 patients. *Radiology.* 2006; 241(1): 258-266
70. Ueguchi T, Tanaka Y, Hamada S, Kawamoto R, Ogata Y, Matsumoto M, Nakamura H, Johkoh T. Air Microbubbles as MR susceptibility Contrast Agent at 1.5 Tesla. *Magn Reson Med Sci.* 2006; 5(3): 147-150
71. Sakai F, Tokuda H, Goto H, Tateda K, Johkoh T, Matsuoka K, Ohtama S, Nakamori Y, Fujita A, Aoki S. CT features of Legionella pneumophila pneumonia in 38 cases. *J Comput Assist Tomogr.* 2006; in press
72. Baba K, Yamaguchi E, Matsui S, Niwa S, Onoe K, Yagi T, Hattori T, Ozawa H, Hara K. A case of sarcoidosis with multiple endobronchial mass lesions that disappeared with antibiotics. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 23(1): 78-9, 2006.
73. 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* 2006; 339: 1076-1082
74. Inase N, Ohtani Y, Sumi Y, Umino T, Usui Y, Miyake S, Yoshizawa Y: A clinical study of hypersensitivity pneumonitis presumably caused by feather duvets. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 96(1): 98-104
75. Kondoh K, Usui Y, Ohtani Y, Inase N, Miyake S, Yoshizawa Y: Proinflammatory and anti-inflammatory cytokine gene polymorphisms in hypersensitivity pneumonitis. *J Med Dent Sci* 2006; 53(1): 75-83
76. Konno M, Baba S, Mikawa H, Hara K, Matsumoto F, Kaga K, Nishimura T, Kobayashi T, Furuya N, Moriyama H, Okamoto Y, Furukawa M, Yamakawa N, Matsushima T, Yoshizawa Y, Kohno S, Kobayashi K, Morikawa A, Koizumi S, Sunakawa K, Inoue M, Ubukata K: Study of upper respiratory tract bacterial flora: first report. Variations in upper respiratory tract bacterial flora in patients with acute upper respiratory tract infection and healthy subjects and variations by subject age. *J Infect Chemother* 2006; 12: 83-96
77. Nishiyama O, Taniguchi H, Kondoh Y, Kimura T, Kato K, Ogawa T, Watanabe F, Arizono S. Dyspnoea at 6-min walk test in idiopathic pulmonary fibrosis: Comparison with COPD. *Respir Med.* 2006 [Epub ahead of print]
78. Kondoh Y, Taniguchi H, Kitaichi M, Yokoi T, Johkoh T, Oishi T, Kimura T, Nishiyama O, Kato K, du Bois RM. Acute exacerbation of interstitial pneumonia following surgical lung biopsy. *Respir Med.*

- 100 : 1753-9, 2006
79. Nishiyama O, Taniguchi H, Kondoh Y, Kimura T, Ogawa T, Watanabe F, Arizono S. Factors in maintaining long-term improvements in health-related quality of life after pulmonary rehabilitation for COPD. *Qual Life Res.* 14 : 2315-21, 2005
80. 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.* 100 : 698-704 ; 2006
81. Imaizumi K, Sugishita M, Usui M, Kawabe T, Hashimoto N, Hasegawa Y. Pulmonary infectious complications associated with anti-TNFalpha therapy (infliximab) for rheumatoid arthritis. *Internal Med* 45 : 685-688, 2006
82. Matsuyama W, Watanabe M, Shirahama Y, Mitsuyama H, Higashimoto I, Osame M, Arimura K. Discoidin Domain Receptor 1 Contributes to the Survival of Lung Fibroblast in Idiopathic Pulmonary Fibrosis *Am J Pathol* 2006 168 : 866-877.
83. Matsuyama W, Watanabe M, Shirahama Y, Hirano R, Mitsuyama H, Higashimoto I, Osame M, Arimura K. Suppression of discoidin domain receptor 1 by RNA interference attenuates lung inflammation. *J Immunol.* 2006 Feb 1; 176(3): 1928-36.

知的財産権の出願状況

1. 国内出願申請中
 1. HGF-MAAによる遺伝子導入法 (海老名雅仁・貫和敏博)
 2. ホモ接合ハプロタイプ法 (萩原弘一)
 3. 間質性肺炎治療薬 (納 光弘)
2. PCT 出願中

PCT/JP2006/313616 ホモ接合指紋法による同祖領域判定方法, 同祖領域判定装置, 及び遺伝子スクリーニング方法 (萩原弘一)

調査研究班平成18年度経過報告

調査研究班平成18年度経過報告

第5回 肺サーファクタント分子病態研究会

日 時：平成18年6月24日(土) 13:00~19:00
会 場：札幌医科大学 記念ホール
代表世話人：札幌医科大学医学部生化学第一講座 教授 黒木 由夫
第5回会長：札幌医科大学医学部内科学第三講座 教授 高橋 弘毅

シンポジウム

「肺障害・線維化に関わる肺細胞とその産生分子」

セッション1

座長：岩手医科大学医学部臨床検査医学 諏訪部 章
札幌医科大学医学部内科学第三講座 村上 聖司
肺サーファクタント蛋白質 A (SP-A) による Mycobacterium tuberculosis (H37Rv) の増殖抑制作用
札幌医科大学医学部生化学第一講座 西谷 千明
SP-D は糖鎖認識領域を介して TLR2 及び TLR4 に結合する
熊本大学大学院医学薬学研究部 磯濱洋一郎
肺胞 II 型上皮細胞による SP-A 非依存的サーファクタントリン脂質の取り込み
東京大学医学部生化学・分子生物学 清水 孝雄
肺サーファクタント脂質の生合成について
金沢医科大学呼吸機能治療学 長内 和弘
Rab38 欠損ラットにおける肺病変の検討

セッション2

座長：徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 西岡 安彦
北海道大学医学部第一内科 伊藤 洋子
Alveolar Macrophage (AM) のアポトーシス細胞クリアランス関連受容体と Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) 発現への加齢と喫煙の影響
新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センター 金澤 裕子
特発性肺胞蛋白症における免疫異常と血清サーファクタント等のマーカーの関連について
新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センター 大橋 和政
特発性肺胞蛋白症の血清 GM-CSF 中和能と病勢の相関解析について
新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センター 中田 光
我が国の特発性肺胞蛋白症の病勢、予後、GM-CSF 吸入療法の UP-to-date

セッション3

座長：東北大学加齢医学研究所呼吸器腫瘍研究分野 海老名雅仁
北海道大学医学部第一内科 小田島奈央
間質性肺炎における Extracellular Matrix Metalloproteinase Inducer (EMMPRIN) の発現