

オフ値として 3.0 cM を採用した。なぜなら、この値では A 型および B 型偽陽性率が低く、同時に偽陰性率も許容範囲と考えられたからである。

そして 6 名の有症状患者の解析を行った。その結果を図 5 に段階を追って示した。被験者 II-3 と III-1 は親子であり、ホモ接合ハプロタイプ保存領域は常染色体領域全体を占めている (図 5A)。II-1 と II-2 は兄弟で、ホモ接合ハプロタイプ保存領域は常染色体全域の 81% を占めている (式 1 からの予測値は 75%) (図 5B)。II-2 と III-1 は叔母と姪で、ホモ接合ハプロタイプ保存領域は 56% を占めている (予測値 50%) (図 5C)。III-2 と III-3 はいとこ同士で、ホモ接合ハプロタイプ保存領域は 39% を占めている (予測値 25%) (図 5D)。全有症状患者に共通のホモ接合ハプロタイプ保存領域を図 5E に示す。補遺表 1 より、共通先祖由来領域の 96% がこの全有症状患者に共通のホモ接合ハプロタイプ保存領域に含まれると計算され、実際に全有症状患者に共通のホモ接合ハプロタイプ保存領域は

FBN-1 を含んでいた (図 5E)。無症候性保因者 (II-4, II-5 および III-4: 図 4A) を加えることにより、共通のホモ接合ハプロタイプ保存領域をさらに狭めることが可能であった (図 5F)。これらの結果は、ホモ接合ハプロタイプ解析が大家族解析において効率的、直感的な手法であることを示すものである。

多因子疾患シミュレーション

多因子疾患は、固有の遺伝学的構造を有している。あるものは臨床的に区別がつかない複数の単因子疾患の集合体である。あるものでは症状の発現に複数の遺伝子の共同作用が必要となる¹³⁾。いずれの場合でも、一部の患者は共通の祖先由来の疾患遺伝子を共有している可能性がある。

多因子疾患解析におけるホモ接合ハプロタイプの有用性を検証するため、我々は図 6A に示すモデル疾患で検討を行った (図 6A)。ここでは、SNP rs16823424

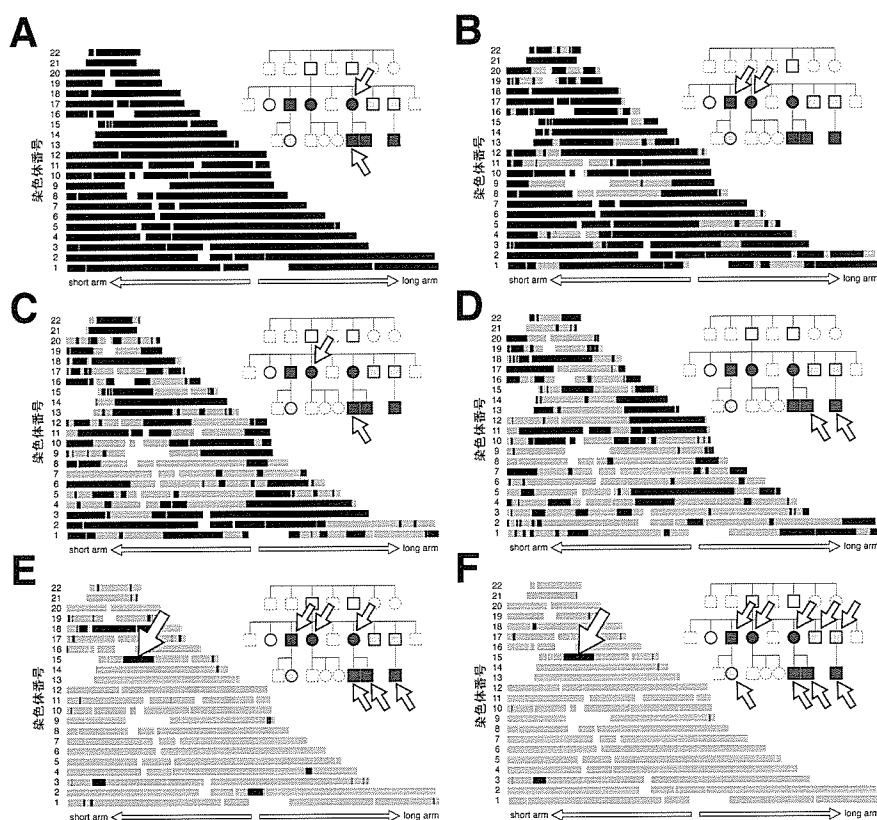


図 5 家系解析

Marfan 症候群家系における疾患遺伝子候補領域の同定。ホモ接合ハプロタイプ保存領域は黒で、他の常染色体領域は灰色で示してある。矢印で示した親子のホモ接合ハプロタイプ保存領域 (A)、矢印で示した同胞のホモ接合ハプロタイプ保存領域 (B)、叔母、姪のホモ接合ハプロタイプ保存領域 (C)、いとこ間のホモ接合ハプロタイプ保存領域 (D)、全疾患患者のホモ接合ハプロタイプ保存領域。FBN-1 遺伝子は大矢印で示したホモ接合ハプロタイプ保存領域に位置する (E)。FBN-1 遺伝子変異を有する 9 名全員のホモ接合ハプロタイプ保存領域 (6 名の有症状者と 3 名の無症候保因者 (F))、黒帯: ホモ接合ハプロタイプ保存領域。各図の横の番号は染色体番号である。

(refID) (500 k GeneChip 上の SNP のうち 100,000 番目の SNP) の位置を疾患遺伝子の設定位置とした。そしてこの位置に 10 世代前の共通先祖由来の共通先祖由来領域を有している 15 名の患者を作成した。ここでは、もとの 15 名の患者の rs16823424 周辺の SNP 遺伝型データを、共通先祖として設定した特定被験者のデータと置き換えている (図 6B)。置換断片の長さは、式 2 で $m=10$ とおいた指数分布を取る乱数から無作為に抽出した。すなわち 2 名の患者は、図 2B において $m=n=10$ とした関係となる。「患者群」はこれらの 15 名の患者に加え、30 名の互いに親戚関係のない患者を含む (図 6C)。「対照群」は 45 名の互いに親戚関係のない日本人で、Affymetrix 社のウェブサイトから取得し

たデータである。我々の目的は、これらのデータより疾患遺伝子の存在する rs16823424 領域を同定することであるが、以下のような手順で行った。まず、染色体領域を微小領域に分割する。次に「患者群」を用い、各微小領域ごとに最も多くの患者に共有されているホモ接合ハプロタイプ (最頻ホモ接合ハプロタイプ) を求める。この最頻ホモ接合ハプロタイプをつなぎ合わせ、一つの全染色体レベルのホモ接合ハプロタイプを作成する。このホモ接合ハプロタイプを有する仮想の個人を「代表者」と命名する (図 6C step 1)。「代表者」と「患者群」、「対照群」を比較し、ホモ接合ハプロタイプ保存領域を共有する被験者数を、各群各領域ごとに調べる。最後に各領域でホモ接合ハプロタイプ

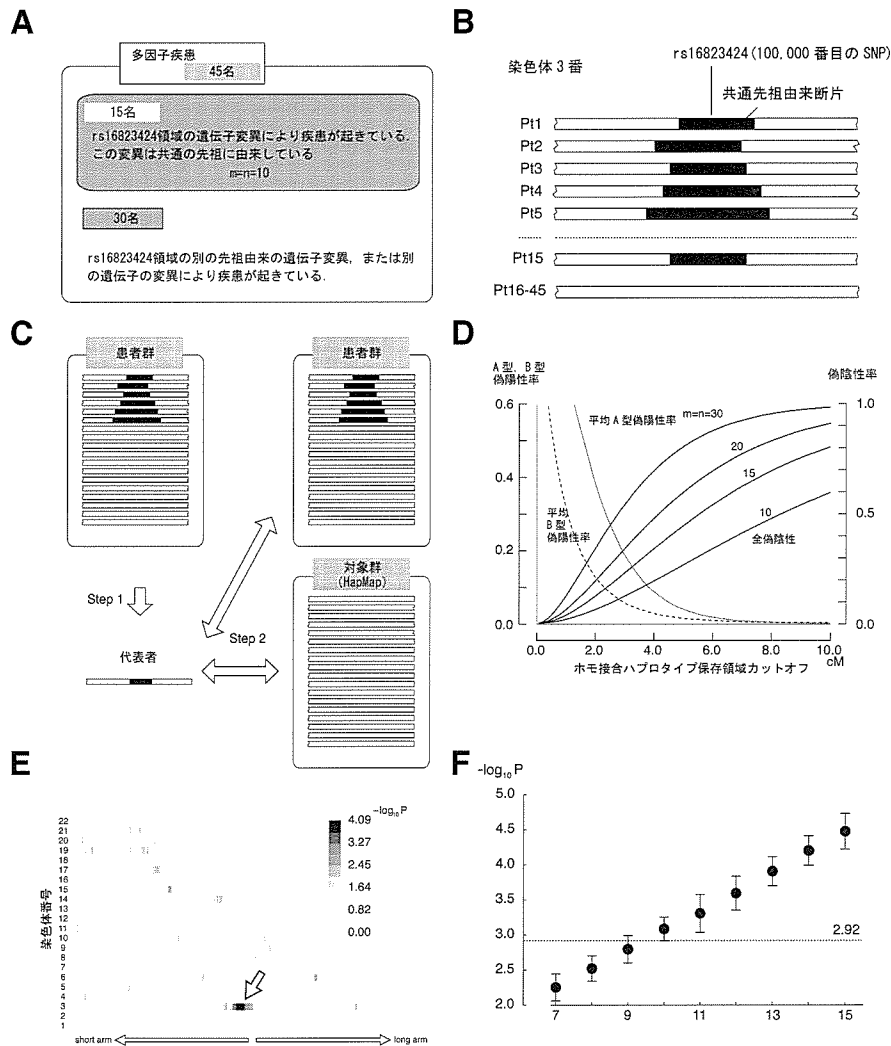


図 6 多因子疾患のシミュレーション
 モデル多因子疾患の構造。15 名の患者では、共通の先祖に由来した rs16823424 領域の遺伝子変異が疾患を引き起こしている (A)。「患者群」の作成。黒帯は共通先祖として設定した特定患者由来の rs16823424 領域の断片を示す。Pt: 患者 (B)。解析法 (C)。「対照群」での偽陰性、および A 型偽陽性、B 型偽陽性平均値の全常染色体領域に対する割合 (D)。各染色体領域の $-\log_{10}(P)$ 値を示す濃度図。白矢印は rs16823424 の位置を示す (E)。100 セットの「患者群」を、各数の患者に対して作成して算出した $-\log_{10}(P)$ 値。平均 ± 標準偏差を示す。2.92 は最大のバックグラウンド値 (rs16823424 領域外での最大の $-\log_{10}(P)$ 値) (F)。

保存領域を共有する被験者数に有意な差があるかどうかを P 値を用いて検討する。全常染色体領域で最小の P 値 (すなわち最大の $-\log_{10}P$ 値) を示す領域を、疾患遺伝子候補領域とする。

解析に先立ち、ホモ接合ハプロタイプ保存領域カットオフ値を決定した (図 6D)。複数の時代の共通先祖 (何世代前の共通先祖かは m と n で表した) について、偽陰性率を計算した。世代数が増すにつれ、共通先祖由来領域の長さは減少する。そのため、 m と n が大きな場合、共通先祖由来領域の検出はより困難になる。ホモ接合ハプロタイプ保存領域カットオフ値 5.0 cM を、 $m=n=10$ の場合に適切な値であると判断し、以後の解析はこの値を使用して行った。偽陰性の全長は、解析に使用する SNP の数を増やすことにより減らすことができる。このことに関しては後に考察する。

そして解析を行った。図 6E は $-\log_{10}(P)$ 値の濃度図である。より黒い部分がより有意であることを示す。rs16823424 領域は $-\log_{10}(P)$ が 4.48 で、全常染色体領域で $-\log_{10}(P)$ 値が 3.0 以上 (すなわち $P < 0.001$) である唯一の領域であった。この領域外の $-\log_{10}(P)$ の最大値は 2.92 で、この値を解析のバックグラウンド値と設定した。

我々は、次に検出限界についての検討を行った。45 名中、rs16823424 に共通先祖由来領域を有する患者を 7 から 15 までのそれぞれの数含む「患者群」を、各数値ごとに 100 セット作成し解析した。共通先祖由来領域所有患者数が 9 以下の場合、rs16823424 領域の P 値は、多くの場合バックグラウンドよりも高くなる (図 6F)。よって、45 名中 10 名 (22%) が検出限界であると結論づけた。

複数の領域の同時検出と、共通先祖の存在した世代数の影響

我々は、次に 3 種の異なる疾患遺伝子を有する多因子疾患のシミュレーションを行った。疾患遺伝子 1 は rs16823424 (500 k GeneChip 上の 100,000 番目の SNP) に、疾患遺伝子 2 は rs4473885 (200,000 番目) に、疾患遺伝子 3 は rs11200928 (300,000 番目) に存在すると設定した。それぞれの疾患遺伝子が由来した共通先祖は $m=n=15, 20$, および 25 とした。45 患者からなる「患者群」は 100 セット作成した。「患者群」の被験者

1-15 は特定被験者(共通先祖)由来の断片を有するが、その長さは $m=n=15$ に相当する指数分布に従う。被験者 16-30 は同様に $m=n=20$ に相当する断片を有し、被験者 31-45 は $m=n=25$ に相当する断片を有する (図 7A)。ホモ接合ハプロタイプ保存領域カットオフ値は 5.0 cM を使用した。図 7B に、3 つの標的領域が同時検出された例を示す。検出限界は 45 名中 10 名 (22%) ($m=n=15$)、13 名 (29%) ($m=n=20$) そして 13 名 (29%) ($m=n=25$) であり、これ以上では半数以上の解析でバックグラウンドより小さな P 値が得られた。

考 察

本研究で、我々はホモ接合ハプロタイプを導入した。相同染色体の双方が同一のホモ接合ハプロタイプを取るため、2 本の相同染色体を 1 本の染色体であるかのように扱うことができる。この結果、2 名の患者の常染色体を直接比較し、共通祖先由来の断片を探ることができる。

ホモ接合ハプロタイプは共通先祖由来の断片を探す手法であるため、優性、劣性双方の遺伝子の探索が可能である。解析はノンパラメトリック、すなわち家系情報を必要としない。「患者群」は疾患を有する被験者のみから成るため、浸透率を考慮する必要が無い。これらの特徴により、疾患遺伝子の解析計画の立案、解析結果の解釈は単純なものとなる。

ホモ接合ハプロタイプ解析の別の特徴は、アルゴリズムが単純なことである。このため、多くのパーソナルコンピュータで解析施行可能と考えられる。9 名の被験者を有する Marfan 症候群 (図 5) の解析は、我々のラップトップコンピュータでは 6 秒で終了した。それぞれ 45 名の「患者群」、「対照群」を使用した解析 (図 6E) の所要時間は 5 分であった。計算時間は被験者数の 2 乗に比例すると考えられ、被験者数がある程度増えても、解析は相応の時間で終了する。

我々は古典的な Haldane の Poisson モデルを使用した。実際には、交叉は染色体全域で均等に起こる訳ではない。不均等を生じる主要な原因の一つは交叉干渉 (crossover interference)¹⁴⁾ である。しかしながら、交叉干渉は短い共通先祖由来領域を減少させる方向に働くため、共通先祖由来領域の検出確率は上昇することになる。よって、我々は交叉干渉を考慮した補正を

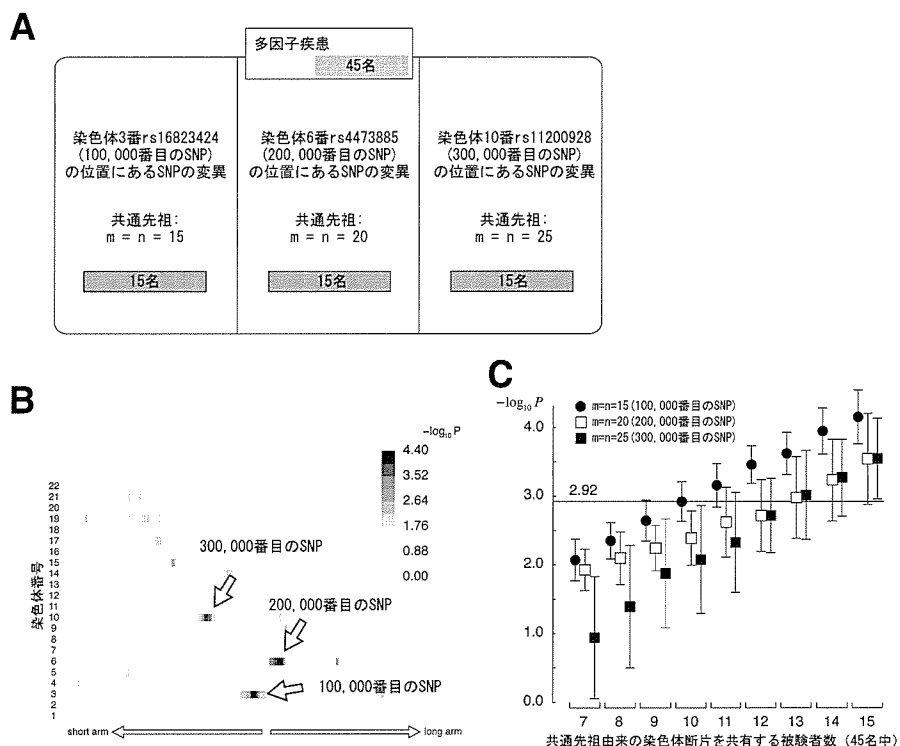


図7 複数のターゲット検出, および世代数の影響
疾患の構造 (A). 3 領域の同時検出の例. 白い矢印でそれぞれの SNP 領域を示す (B). $-\log_{10}(P)$ の分布 (C).

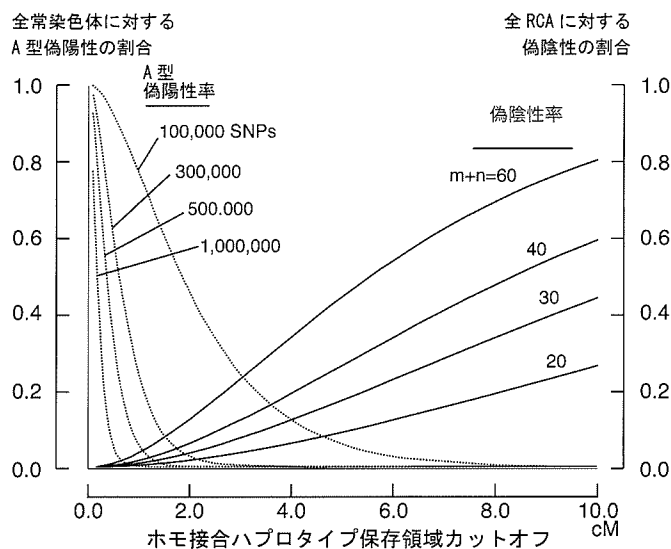


図8 SNP 数の影響, および解析範囲となる共通先祖の存在世代
偽陰性は各種 $m+n$ 値に対して描画した. A 型偽陽性は, いくつかの解析 SNP 数について示した.

導入しなかった.

家系内に近親婚がある場合, 共通先祖由来の断片が, 同時に 2 本の相同染色体に存在する可能性がある (図 2A, 被験者 2). 共通先祖由来領域は 2 本の相同染色体の共通先祖由来断片の和集合となるため, 近親婚のある場合, 共通先祖由来領域の平均長は増加する.

これは共通先祖由来領域の検出感度を上昇させる方向に働く. 実際の家系では, 先祖に亘って近親婚の情報を得ることは難しいこともあり, 我々は近親婚を考慮した補正を導入しなかった.

$m+n > 30$ の共通先祖由来の断片の検出には, 本研究で使用した SNP 数は十分とは言えない (図 6D). A

型の偽陽性は使用 SNP 数とともに減少する (図 8) (B 型の偽陽性は実際のデータに大きく依存しているため、グラフには示さなかった)。より多くの SNP が使用できれば、より小さなホモ接合ハプロタイプ保存領域カットオフ値を使用できると思われる。図 8 から推定すると、1,000,000 個の SNP を使用することにより検出対象を $m+n>60$ にまで拡大できるかもしれない。

多因子疾患モデルにおいて、我々は 45 名の被験者からなる「患者群」を使用した。しかしながら、より少ない被験者でも解析可能である。ややバックグラウンドは高くなるが、18 名中 6 名の共通祖先由来領域を有する「患者群」を利用した場合でも、良好な解析が可能であった (データは示さない)。

疾患遺伝子解析に使用される主要な解析手法として、ハプロタイプ解析、連鎖解析、罹患同胞対解析、全ゲノム関連解析が挙げられる¹⁵⁾。前 2 者は家系を対象としており後 2 者は一般集団を対象としている。 $m+n<3$ の場合、ホモ接合ハプロタイプ解析は良好に働かない。実際、ホモ接合ハプロタイプは親と子を区別できない (図 5A) が、ハプロタイプ解析や連鎖解析は 2 世代のみから成る家系でも疾患遺伝子検索が可能である¹⁶⁾。 $m+n\geq 3$ のペアを含む家系の場合、ホモ接合ハプロタイプは良好に働く (図 5)。 $6\leq m+n\leq 50$ の場合、ホモ接合ハプロタイプは有効であるが、ハプロタイプ解析や連鎖解析は、施行すること自体が困難である。ホモ接合ハプロタイプの魅力的な使用方法として、罹患血縁患者解析が考えられる¹⁷⁾。式 1 によると、はとこ同士の患者が 1 対存在すると、候補領域が $1/16$ に狭められることになる。すなわち 3 対のはとこ同士の患者が得られた場合、候補領域が全常染色体の $(1/16)^3=1/4096$ にまで狭められ得る。もう一つホモ接合ハプロタイプの魅力的な利用方法としては、全ゲノム関連解析で蓄積したデータの 2 次使用が考えられる。ホモ接合ハプロタイプ解析はそれほど多くの患者数を必要としないため、蓄積患者の小グループ解析が可能になる。地政学的、民族的層別化により、疾患遺伝子の存在する共通先祖由来領域を明らかにすることができるかもしれない。

本研究で、我々はホモ接合ハプロタイプを導入し、その使用方法を報告した。ホモ接合ハプロタイプは簡便に取得でき、かつ直感的である。現在、人々は活発に移動するようになっているが、日本を含む多くの国

は、政治的、地理的に人々の動きを制限してきた歴史を有する。患者集積地域では、特定の先祖を原因とした疾患遺伝子が原因となっているものもあるだろう。そのような地域を対象とした研究では、ホモ接合ハプロタイプは有用なものとなろう。ホモ接合ハプロタイプは、単因子疾患、多因子疾患双方の疾患遺伝子同定に寄与するものと思われる。

謝 辞

我々は、広島大学の川上秀史教授に、原稿を批判的に検討してくれたことに関して感謝する。八塚由紀子さんには、技術的な面で貢献していただいた。この研究は厚生労働科学研究特定疾患対策研究事業の援助を受けている。

ウェブサイト

本研究で参照したウェブサイトは以下のようである。

Affymetrix, <http://www.affymetrix.com>

International HapMap project, <http://www.hapmap.org>

National Center for Biotechnology, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>

GCC, the GNU Compiler Collection, <http://gcc.gnu.org>

文 献

- 1) Long JC, Williams RC, Urbanek M (1995) An E-M algorithm and testing strategy for multiple-locus haplotypes. *American journal of human genetics* 56: 799-810
- 2) Morton NE (1955) Sequential tests for the detection of linkage. *American journal of human genetics* 7: 277-318
- 3) Kruglyak L, Lander ES (1995) Complete multipoint sib-pair analysis of qualitative and quantitative traits. *American journal of human genetics* 57: 439-454
- 4) The International HapMap Consortium (2003) The International HapMap Project. *Nature* 426: 789-796

- 5) Di Rienzo A, Hudson RR (2005) An evolutionary framework for common diseases: the ancestral-susceptibility model. *Trends Genet* 21: 596-601
- 6) Carlson CS, Eberle MA, Kruglyak L, Nickerson DA (2004) Mapping complex disease loci in whole-genome association studies. *Nature* 429: 446-452
- 7) Gillanders EM, Pearson JV, Sorant JM, Trent JM, O'Connell JR, Bailey-Wilson JE (2006) The value of molecular haplotypes in a family-based linkage study. *American journal of human genetics* 79: 458-468
- 8) Amos CI, Dawson DV, Elston RC (1990) The probabilistic determination of identity-by-descent sharing for pairs of relatives from pedigrees. *American journal of human genetics* 47: 842-853
- 9) Zhang K, Zhao H (2006) A comparison of several methods for haplotype frequency estimation and haplotype reconstruction for tightly linked markers from general pedigrees. *Genet Epidemiol* 30: 423-437
- 10) Haldane JBS (1919) The combination of linkage values, and the calculation of distances between the loci of linked factors. *J Genet* 8: 299-309
- 11) Kong A, Gudbjartsson DF, Sainz J, Jonsdottir GM, Gudjonsson SA, Richardsson B, Sigurdardottir S, Barnard J, Hallbeck B, Masson G, Shlien A, Palsson ST, Frigge ML, Thorgeirsson TE, Gulcher JR, Stefansson K (2002) A high-resolution recombination map of the human genome. *Nature genetics* 31: 241-247
- 12) Hayward C, Brock DJ (1997) Fibrillin-1 mutations in Marfan syndrome and other type-1 fibrillinopathies. *Hum Mutat* 10: 415-423
- 13) Pritchard DJ, Korf BR (2003) *Medical Genetics at a Glance*. Blackwell Publishing, Birmingham
- 14) Sturtevant AH (1915) The behavior of chromosomes as studied through linkage. *Z Indukt Abstammungs-Vererbungs* 13: 234-287
- 15) Strachan T, Read A (2003) *Human Molecular Genetics*. Garland Science/Taylor & Francis Group, Oxfordshire, UK
- 16) Shore EM, Xu M, Feldman GJ, Fenstermacher DA, Brown MA, Kaplan FS (2006) A recurrent mutation in the BMP type I receptor ACVR1 causes

inherited and sporadic fibrodysplasia ossificans progressiva. *Nature genetics* 38: 525-527

- 17) Risch N (1990) Linkage strategies for genetically complex traits. II. The power of affected relative pairs. *American journal of human genetics* 46: 229-241

補 遺

式 1 の導出

$RCA(1, 1)$ の計算を例として示す (図 a1)。

A と B は共通先祖である。m1-1 と m1-2 は被験者 m1 の 2 つの相同染色体, n1-1 と n1-2 は被験者 n1 の 2 つの相同染色体である。m1-1 の半分は m0-1 に由来し, 残りの半分は m0-2 に由来している。n1-1 の半分は n0-1 に由来し, 残りの半分は n0-2 に由来している。被験者 m1 と n1 では, 共通先祖由来領域の全常染色体領域に対する割合は, m1 と n1 が特定の部位に同一の染色体断片を共有する確率と同一である。その確率は, m1-1, m1-2, n1-1 および n1-2 が全て異なる染色体由来の断片を有する確率を 1 から引いたものであるから,

$$RCA(1, 1) = 1 - \frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = \frac{3}{4}.$$

この他の m, n に対する $RCA(m, n)$ は同様に求められる。それをまとめたものが式 1 である。

偽陰性, A 型偽陽性, B 型偽陽性の計算

(i) 偽陰性の全常染色体領域に対する割合 ($R_{\text{false negatives}}$)

Haldane の Poisson model を使用した場合, 世代 m (図 2B 参照) における先祖由来の染色体断片の長さ (x) は, 確率密度関数

$$f(x) = \lambda e^{-\lambda x} \quad \lambda = \frac{m}{100} (cM^{-1}). \quad (\text{式 a1})$$

で表される指数分布となる。共通先祖由来領域は, 各被験者の 2 本の相同染色体の和集合を取り, さらに 2 名の被験者について積集合を取ったものである。式 1 より $m+n$ (図 2B を参照) が十分に大きいときは, ホモ接合ハプロタイプ保存領域カットオフ値 c に対する $R_{\text{false negatives}}$ は

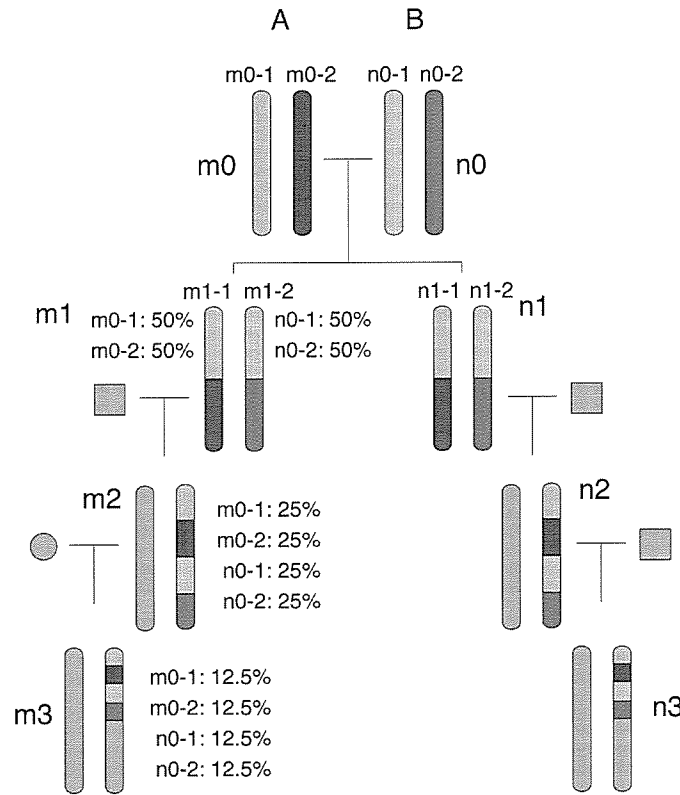


図 a1 式 1 の導出。灰色の円と四角は配偶者を示す。灰色の染色体領域は、共通先祖(すなわち A および B)由来断片を有していない配偶者から由来したものである。

$$R_{False\ negatives} \approx \frac{\int_0^c xf(x)dx}{\int_0^\infty xf(x)dx},$$

$$= 1 - e^{-\lambda c}(1 + \lambda c)$$

で与えられる。ここで、

$$f(x) = \lambda e^{-\lambda x} \quad \lambda = \frac{m+n}{100}(cM^{-1}). \quad (\text{式 a2})$$

である。しかしながら、 $m+n$ が小さいとき、 $R_{False\ negatives}$ は式 a2 から計算した値から離れてくる。われわれは、小さな $m+n$ の値に対する $R_{False\ negatives}$ を、100,000 家系を使用したモンテカルロ法により計算した (表 a1)。 $m+n > 12$ の場合、式 1 は良い近似値を与える (表 a1 参照: $m+n=12$ の値を比較のこと)。

(ii) A 型偽陽性の、全 RCA 領域に対する割合 ($R_{Type\ A\ false\ positives}$)

N_{SNP} を遺伝型決定を行った全 SNP 数とし、 P_n と Q_n を n 番目の SNP のメジャーアレルとマイナーアレルの存在比率とする。メジャーアレルとマイナーアレルの平均存在比率は ($\bar{F}_{major\ allele}$) および ($\bar{F}_{minor\ allele}$) は

$$\bar{F}_{major\ allele} = \frac{\sum_{n=1}^{N_{SNP}} P_n}{N_{SNP}}, \quad \bar{F}_{minor\ allele} = \frac{\sum_{n=1}^{N_{SNP}} Q_n}{N_{SNP}},$$

型の一致しない比較可能 SNP の数 ($N_{mismatched\ compSNP}$) は、概算

$$N_{mismatched\ compSNP} \approx \frac{2(\bar{F}_{major\ allele})^2(\bar{F}_{minor\ allele})^2 N_{Pt1} N_{Pt2}}{N_{SNP}},$$

で与えられる。ここで、 N_{Pt1} および N_{Pt2} は、Pt1 および Pt2 で遺伝型を決定し得た SNP である。 $N_{mismatched\ compSNP}$ は大きな数ではない。例えば、500 k GeneChip を使用した場合、 $N_{mismatched\ compSNP}$ は最大 22,000 であり、各比較可能 SNP 間の距離は平均 0.16 cM となる。この距離は多くのハプロタイプブロックより大きいので、全常染色体上にランダムに分布していると仮定できる。その場合、 $L_{autosome}$ を常染色体の全遺伝長として、2つの比較可能 SNP の間の距離は、確率密度関数

$$f(x) = \lambda e^{-\lambda x} \quad \lambda = \frac{N_{mismatched\ compSNP}}{L_{autosome}},$$

の指数関数に従う。よって、カットオフ値 c について、

表 a1 各ホモ接合ハプロタイプ保存領域カットオフ値での、全常染色体領域に対する偽陽性の割合

| m/n | 0 | 0.2 | 0.4 | 0.6 | 0.8 | 1 | 1.2 | 1.4 | 1.6 | 1.8 | 2 | 2.2 | 2.4 | 2.6 | 2.8 | 3 | 3.2 | 3.4 | 3.6 | 3.8 | 4 | 4.2 | 4.4 | 4.6 | 4.8 | 5 | 5.2 | 5.4 | 5.6 | 5.8 | 6 | | |
|-----|---|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 2 | 0 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.001 | 0.001 | 0.001 | 0.001 | 0.001 | 0.001 | 0.001 | 0.002 | 0.002 | 0.002 | 0.002 | 0.002 | 0.003 | 0.003 | 0.003 | 0.003 | 0.004 | 0.004 | 0.004 | 0.004 | 0.005 | 0.005 | |
| 3 | 0 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.001 | 0.001 | 0.001 | 0.001 | 0.001 | 0.001 | 0.001 | 0.002 | 0.002 | 0.002 | 0.002 | 0.003 | 0.003 | 0.003 | 0.003 | 0.004 | 0.004 | 0.004 | 0.004 | 0.005 | 0.005 | 0.006 | 0.006 |
| 4 | 0 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.001 | 0.001 | 0.001 | 0.001 | 0.001 | 0.001 | 0.001 | 0.002 | 0.002 | 0.002 | 0.002 | 0.003 | 0.003 | 0.003 | 0.003 | 0.004 | 0.004 | 0.004 | 0.004 | 0.005 | 0.005 | 0.006 | 0.006 |
| 5 | 0 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.001 | 0.001 | 0.001 | 0.001 | 0.001 | 0.001 | 0.001 | 0.002 | 0.002 | 0.002 | 0.002 | 0.003 | 0.003 | 0.003 | 0.003 | 0.004 | 0.004 | 0.004 | 0.004 | 0.005 | 0.005 | 0.006 | 0.006 |
| 6 | 0 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.001 | 0.001 | 0.001 | 0.001 | 0.001 | 0.001 | 0.001 | 0.002 | 0.002 | 0.002 | 0.002 | 0.003 | 0.003 | 0.003 | 0.003 | 0.004 | 0.004 | 0.004 | 0.004 | 0.005 | 0.005 | 0.006 | 0.006 |
| 7 | 0 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.001 | 0.001 | 0.001 | 0.001 | 0.001 | 0.001 | 0.001 | 0.002 | 0.002 | 0.002 | 0.002 | 0.003 | 0.003 | 0.003 | 0.003 | 0.004 | 0.004 | 0.004 | 0.004 | 0.005 | 0.005 | 0.006 | 0.006 |
| 8 | 0 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.001 | 0.001 | 0.001 | 0.001 | 0.001 | 0.001 | 0.001 | 0.002 | 0.002 | 0.002 | 0.002 | 0.003 | 0.003 | 0.003 | 0.003 | 0.004 | 0.004 | 0.004 | 0.004 | 0.005 | 0.005 | 0.006 | 0.006 |
| 9 | 0 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.001 | 0.001 | 0.001 | 0.001 | 0.001 | 0.001 | 0.001 | 0.002 | 0.002 | 0.002 | 0.002 | 0.003 | 0.003 | 0.003 | 0.003 | 0.004 | 0.004 | 0.004 | 0.004 | 0.005 | 0.005 | 0.006 | 0.006 |
| 10 | 0 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.001 | 0.001 | 0.001 | 0.001 | 0.001 | 0.001 | 0.001 | 0.002 | 0.002 | 0.002 | 0.002 | 0.003 | 0.003 | 0.003 | 0.003 | 0.004 | 0.004 | 0.004 | 0.004 | 0.005 | 0.005 | 0.006 | 0.006 |
| 11 | 0 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.001 | 0.001 | 0.001 | 0.001 | 0.001 | 0.001 | 0.001 | 0.002 | 0.002 | 0.002 | 0.002 | 0.003 | 0.003 | 0.003 | 0.003 | 0.004 | 0.004 | 0.004 | 0.004 | 0.005 | 0.005 | 0.006 | 0.006 |
| 12 | 0 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.001 | 0.001 | 0.001 | 0.001 | 0.001 | 0.001 | 0.001 | 0.002 | 0.002 | 0.002 | 0.002 | 0.003 | 0.003 | 0.003 | 0.003 | 0.004 | 0.004 | 0.004 | 0.004 | 0.005 | 0.005 | 0.006 | 0.006 |

$$R_{Type A \text{ false positives}} = \frac{\int_c^\infty xf(x)dx}{\int_0^\infty xf(x)dx} = (1 + \lambda c)e^{-\lambda c}.$$

となる。

(iii) B型偽陽性の、全常染色体長に対する割合
($R_{Type B \text{ false positives}}$)

共通先祖由来領域を含むホモ接合ハプロタイプ保存領域は、両端にそれぞれ平均カットオフ値/2の長さのB型偽陽性を有する。共通先祖由来領域を含むホモ

接合ハプロタイプ保存領域と共通先祖由来領域を含まないホモ接合ハプロタイプ保存領域 (すなわち A 型偽陽性) を区別することは不可能である。よって、我々は全てのホモ接合ハプロタイプ保存領域は共通先祖由来領域を含むとして $R_{Type\ B\ false\ positives}$ を計算した。

この場合、 $R_{Type\ B\ false\ positives}$ の値は過大評価となるが、適切なホモ接合ハプロタイプ保存領域カットオフ値を決定するためには過大評価の方が過小評価よりも適切であると考えた。

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

生島壮一郎¹ 折津 愈^{1*} 森本 耕三¹ 新井 愛子¹ 石川 理恵¹
守屋 敦子¹ 神宮 裕之¹ 安藤 常浩¹ 藤原 睦憲²

大腸癌、胃癌領域をはじめとして前癌病変から癌化にいたる過程に COX2 が関与することについては、いくつかの知見が得られている。肺でも前癌病変において癌関連遺伝子の変異の後に慢性炎症による COX2 の発現や PGE2 過剰産生が腫瘍の増殖や癌化を促進している可能性がある。

我々は、特発性間質性肺炎症例で PGE の尿中代謝産物である PGE-MUM が健常人と比べて有意に高値を示していることを確認し、特発性間質性肺炎においても COX2 や PGE2 の過剰発現が肺癌の合併に関与している可能性があるのではないかと考え検討を加えた。

今回の検討では、PGE-MUM 値でも COX2 の免疫染色においても肺癌合併例と非合併例に違いは認められなかったが、現時点では検討症例数も少なく、今後は肺癌の組織型別にも検討を進めていく必要があるのではないかと考えている。

COX2 expression and the evaluation of Prostaglandin E-main urinary metabolite (PGE-MUM) in Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) with lung cancer

Soichiro Ikushima¹, Kouzou Morimoto¹, Aiko Arai¹, Rie Ishikawa¹, Atsuko Moriya¹,
Hiroyuki Kamiya¹, Tsunehiro Ando¹, Mutsunori Fujiwara², and Masaru Oritsu¹

¹Department of Respiratory Medicine, ²Department of Pathology, Japanese Red Cross Medical Center, Tokyo, Japan

The role of COX2 in carcinogenesis is widely noticed and researched especially in the field of Gastroenterology. There is possibility COX2 over-expression and the excess of PGE2 production due to chronic inflammation relate with the carcinogenesis in the lung as well.

We had noticed that the level of PGE-MUM in the patients of IPF was significantly higher than the level of normal control. We hereby evaluated PGE-MUM and performed immunohistochemical expression of COX-2 in the rejected lung of IPF with and without cancer.

In this study we could not find out significant difference with PGE-MUM level neither the expression of COX-2 between two groups IPF with cancer and without cancer. We are planning to continue this study by increasing the number of the cases and analyzing depending on the pathological type.

はじめに

慢性関節リウマチ、虚血性心疾患の症例において NSAIDs の服用により大腸癌の発生危険率が 40～50% 減少したとする疫学研究¹⁾が報告されて以来、COX2 の発現と発癌の関連性を示す報告がなされている。大腸癌においては、COX2 発現は良性の慢性炎症から発癌にいたるプロモーターである可能性が示されており、抗腫瘍薬としての COX2 阻害薬の臨床応用も期待されている。

肺においても NSAIDs の長期服用により肺癌の発生危険率が Odds ratio 0.68 に減少するとの報告²⁾や正常肺胞上皮細胞には COX2 はほとんど発現していないのに対して、前癌病変とされる AAH で 30% に COX2 の発現がみられる³⁾という報告もあり、肺癌においても発癌のメカニズムに関与する可能性がある。肺腺癌の I 期症例については根治切除術後の 5 年生存率において COX2 非発現群では 88% に対して COX2 発現群では 66% と有意差をもって COX2 発現群の生存期間の短縮を認めており⁴⁾ 予後との関連性も示唆されている。

プロスタグランジン E2 (PGE2) は、アラキドン酸カスケードにおいて、COX2 が触媒して生成されるプロスタノイドである。近年、肺線維化においてアラキドン酸代謝産物のうち、ロイコトリエン (LT) は線維化促進作用を⁵⁾、PGE2 は抗線維化作用を有し⁶⁾、これらの eicosanoid が間質性肺炎の病態形成に関与していると考えられている。

我々は、特発性間質性肺炎症例で PGE の尿中代謝産物である PGE-MUM が健常人と比べて有意に高値を示していることを確認し、肺癌の発生母地とされている間質性肺炎において COX2 や PGE2 の過剰発現が肺癌の合併に関与している可能性があるのではないかと考えた。間質性肺炎症例において肺癌合併例と非合併例との比較を行い間質性肺炎での COX2 の発現と PGE の産生について検討を試みた。

対 象

当院で日本呼吸器学会の特発性間質性肺炎の診断と治療の手引きに準じて診断された特発性間質性肺炎症例 11 名と肺癌を合併した特発性間質性肺炎症例 4 名の尿を採取し比較検討を行った。

方 法

- 1) 特発性間質性肺炎症例の尿中 PGE-MUM を RIA により測定し、同時に測定した尿中クレアチニン値で補正し、肺癌合併例と非合併例との比較検討を行った。
- 2) 外科的肺切除を行っている症例については、ケイマン COX2-Monoclonal 抗体を使用し免疫染色を行った。

結 果

特発性間質性肺炎症例の PGE の尿中代謝産物である PGE-MUM 値は、肺癌合併例 $30.8 \pm 8.9 \mu\text{g/g} \cdot \text{cre}$ に対して非合併例 $35.2 \pm 8.2 \mu\text{g/g} \cdot \text{cre}$ と統計学的有意差はみられなかった。

外科的肺生検標本の免疫染色では、COX2 は肺癌細胞の細胞質ならびに周囲の線維化巣の気腔内に再生している肺胞上皮に強く発現していた。今回の検討症例の範囲では、肺癌合併例のほうが線維化巣の COX2 が強く発現しているということはなかった (図 1, 2)。

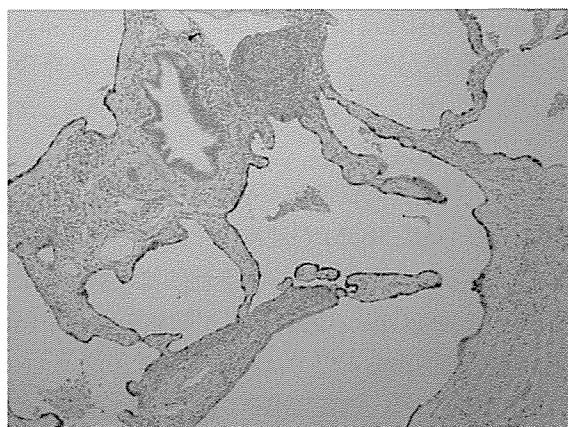


図 1 肺癌非合併例；COX2 は線維化巣の気腔内に再生した肺胞上皮に強く発現していた。

1 日本赤十字社医療センター 呼吸器内科

2 同 病理部

* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究協力者

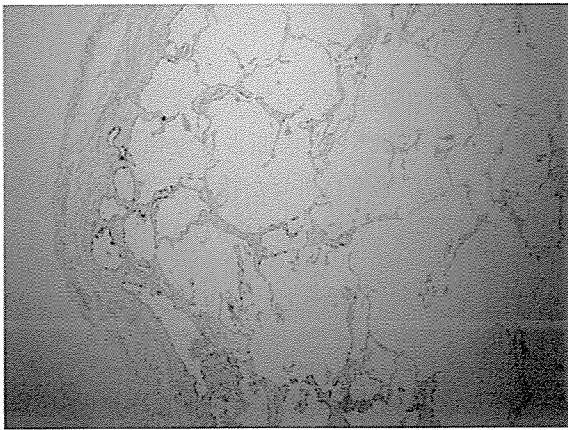


図2 肺癌合併例の癌周囲の線維化巣；再生上皮に発現はみられるが、非合併例と比較してCOX2が強く発現しているということはない。

考 察

COX2と発癌については、主に大腸癌領域で多くの知見が得られており、なんらかの癌関連遺伝子変異により上皮細胞が癌化のイニシエーションを受けた後にCOX2の発現誘導とそれに引き続くPGE2の産生がプロモーターとして働くメカニズムが存在すると考えられている。前癌病変である大腸ポリープにおいても家族性大腸腺腫症でNSAIDsの服用により腺腫の大きさと数が減少する¹⁰⁾とする報告や大腸の腺腫病変は1mmを超えると発現する例が多く、そのサイズが大きくなるほどCOX2の発現が増加する¹¹⁾といった報告がある。また、胃においても胃の過形成性ポリープで病変のサイズが大きくなるほどCOX2の発現が増加するとされており¹²⁾、同様に肺でも前癌病変において癌関連遺伝子の変異の後に間質性肺炎などの慢性炎症が存在することが、COX2の発現とPGE2産生を促し、ひいては腫瘍の増殖に関連している可能性がある。

我々は、特発性間質性肺炎症例でPGEの尿中代謝産物であるPGE-MUMが健常人と比べて有意に高値を示していることを確認し、特発性間質性肺炎においてもCOX2やPGE2の過剰発現が肺癌の合併に関与している可能性があるのではないかと考えた。

今回の検討では、PGE-MUM値でもCOX2の免疫染色においても肺癌合併例と非合併例に違いは認められなかったが、現時点では検討症例数も少なく、肺癌の組織型別にも検討していく必要があるのではないかと考えている。

参考文献

- 1) Thun MJ, Namboodiri MM, Heath CW Jr: Aspirin use and reduced risk of fatal colon cancer. *NEJM* 325: 1593-1596, 1991.
- 2) Giovannucci E, Egan KM, Hunter DJ, et al: Aspirin and the risk of colorectal cancer in woman. *NEJM* 333: 609-614, 1995.
- 3) Schreinemachers DM, Everson RB: Aspirin use and lung, colon, and breast cancer incidence in a prospective study. *Epidemiology* 5: 138-146, 1994.
- 4) Hida T, Yatabe Y, Achiwa H et al. Increased expression of cyclooxygenase-2 occurs frequently in human lung cancers, specifically in adenocarcinomas. *Cancer res.* 58: 3761-3764, 1998.
- 5) Achiwa H, Yatabe Y, Hida T, et al. Prognostic significance of elevated cyclooxygenase-2 expression in primary resected lung adenocarcinomas. *Clin Cancer res.* 5: 1001-1005, 1999.
- 6) Wilborn J, Bailie M, Coffey M, et al. Peters-Golden, M. Constitutive activation of 5-lipoxygenase in the lungs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Invest* 1996; 97: 1827-36.
- 7) Peters-Golden M, Bailie M, Marshall T, et al. Protection from pulmonary fibrosis in leukotriene-deficient mice. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 229-35.
- 8) Keerthisingam CB, Jenkins RG, Harrison NK, et al. Cyclooxygenase-2 deficiency results in a loss of the anti-proliferative response to transforming growth factor-beta in human fibrotic lung fibroblasts and promotes bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice. *Am J Pathol* 2001; 158: 1411-22.
- 9) Hodges RJ, Jenkins RG, Wheeler-Jones CPD, et al. Severity of lung injury in cyclooxygenase-2 deficient mice is dependent on reduced prostaglandin E2 production. *Am J Pathol* 2004; 165: 1663-1676.
- 10) Giardiello FM, Hamilton SR, et al. Treatment of Colonic and Rectal Adenomas with Sulindac in Familial Adenomatous Polyposis. *NEJM* 328: 1313-1316, 1993.

- 11) Fujita T, et al. Size -and invasion- dependent increase in cyclooxygenase-2 levels in human colorectal carcinomas. *Cancer Res* 58 : 4823-4826, 1998.
- 12) Kawada M, et al. Cyclooxygenase-2 expression and angiogenesis in gastric hyperplastic polyp-association with polyp size. *Digestion* 67 : 20-24, 2003.

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 |
|---|--|-----------------------------|---------------------|---------|------|
| 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 | 61-4 | 2006 |
| 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 | 44(11) | 869-73 | 2006 |
| 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 | 55-60 | 2006 |
| 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 | 30(9) | 1755-62 | 2006 |
| 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 | 45(9) | 659-62 | 2006 |
| 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 | 15 174(4) | 400-7 | 2006 |
| Shinya K, Ebina M, Yamada S, Ono M, Kasai N, Kawaoka Y | Avian flu: influenza virus receptors in the human airway | Nature | 23 440 (7083) | 435-6 | 2006 |
| 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 |

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表雑誌 | 巻名 | ページ | 出版年 |
|--|---|---|--------|----------|----------|
| 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 |
| Hayashida M, Seyama K, Inoue Y, Fujimoto I, Kubo K | The epidemiology of lymphangioleiomyomatosis: A nationwide cross-sectional study in Japan | Respirology | | | in press |
| 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 |
| Ando S, Arai T, Inoue Y, Kitaichi M, Sakatani M | NSIP in a curry sauce factory worker | Thorax | 61 | 1012-3 | 2006 |
| 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 |
| 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 | 129 | 1234-45 | 2006 |
| 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 |
| 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 | 45(19) | 1097-100 | 2006 |
| 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 | 3 | | 2006 |
| 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 | 50(2) | 739-43 | 2006 |
| 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 |

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表雑誌 | 巻名 | ページ | 出版年 |
|---|--|---------------------------|----------------|---------|----------|
| 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 | | 51-54 | 2006 |
| 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 | 11 | 217-20 | 2006 |
| 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 | 6 | 1930-8 | 2006 |
| 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 | Suppl 1 140 | 17-22 | 2006 |
| 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 |
| 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 |
| 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 |
| 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 |
| 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 |
| Homma S | Pulmonary fibrosis in an individual occupationally exposed to inhaled indium-tin oxide | Helix Review Series | 3(1) | 17-20 | 2006 |
| Homma S | Vasculitis : Overview. In : Encyclopedia of Respiratory Medicine. (Eds) Laurent GL, Shapiro SD | Elsevier Ltd., UK, | | 418-422 | 2006 |
| Ishii Y, Fujimoto S, Fukuda T | Gefitinib prevents bleomycin-induced lung fibrosis in mice | Am J Respir Crit Care Med | 174 | 550-556 | 2006 |
| 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 | 130 | 22-29 | 2006 |

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表雑誌 | 巻名 | ページ | 出版年 |
|--|--|--------------------------|----------------|-----------|--------------------|
| 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 | 333-339 | 2005 |
| Naito T, Suda T, Saga K, Horii T, Chida K | Reactive Legionella pneumophila arthritis diagnosed by polymerase chain reaction | Rheumatol Int | | | 2005 (In press) |
| 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 | 54 | 1212-1219 | 2005 |
| 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 | 24 | 2110-2119 | 2005 |
| 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 | 12 | 185-189 | 2006 |
| 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 | 118 | 622-626 | 2006 |
| 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 | 28 | 1005-1012 | 2006 |
| 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 |
| 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 |
| 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 |
| 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 | Suppl 1 140 | 23-7 | 2006 |

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表雑誌 | 巻名 | ページ | 出版年 |
|---|--|------------------|-------|----------|------------------|
| 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 |
| 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 |
| 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 |
| 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 |
| 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 |
| 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 |
| 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 |
| 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 |
| 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 | | | 2006 in press |
| Kurachi M, Kakimi K, Ueha S, Matsushima K | Maintenance of memory CD8+ T cell diversity and proliferative potential by a primary response upon re-challenge | | | | 2006 in press |
| 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 | 27(1) | 40-45 | 2006 |

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表雑誌 | 巻名 | ページ | 出版年 |
|---|--|---|--------|-----------|------|
| Dodd JD, Lee KS, Johkoh T, Muller NL | Drug-associated organizing pneumonia : High-resolution CT findings in 9 patients | J Thorac Imaging | 21(1) | 22-26 | 2006 |
| Souza CA, Muller NL, 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 |
| 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) | 62(1) | 115-121 | 2006 |
| 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) | 62(1) | 95-104 | 2006 |
| 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 | 186(4) | 995-999 | 2006 |
| 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 | 30(2) | 244-249 | 2006 |
| 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 | 52(2) | 135-140 | 2006 |
| 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 | 100 | 1753-1759 | 2006 |
| 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 | 24(1) | 72-76 | 2006 |
| 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 | 24(3) | 171-181 | 2006 |