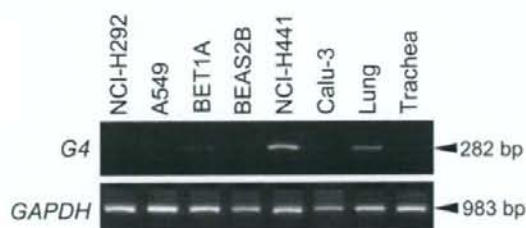


A. RT / PCR



B. RT / real time PCR

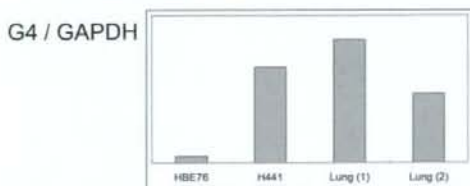


図1 G4遺伝子のmRNA発現

を用いて、HLA-B*5401の有無とG4遺伝子発現量を検討したが、HLA-B*5401を有する細胞が、有さない細胞と比較して、特に発現量が多いもしくは少ないという傾向は見られなかった。

(2) IFN等刺激時のG4遺伝子の発現

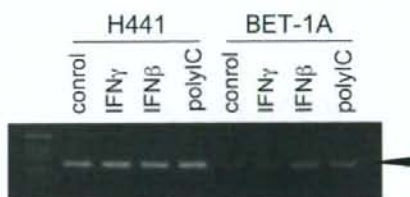
サイトカインなどの刺激により発現量に差異が生じるのかを比較検討するために、NCI-H441, BET-1A細胞を用い、いくつかの刺激条件下で培養を行った。細胞を6穴プレートで培養し、90% confluentの状態にてIFN- γ (10 ng/ml), IFN- β (1000 U/ml), Poly I:C (100 μ g/ml)の刺激を加え、24時間後に細胞を回収した。

NCI-H441細胞は、非刺激時の発現量が多いものの、刺激を与えた時の発現量の変化がみられなかったのに対し、図2に示すように、BET-1A細胞ではIFN β , polyI:Cで刺激した時に、発現量の増加傾向がみられ、ヒト気道上皮初代培養細胞に対するpolyI:C刺激でもBET-1A細胞と同様の結果が得られた。

考案・結論

DPB疾患感受性候補領域内に新しくクローニン

A. RT / PCR



B. RT / real time PCR

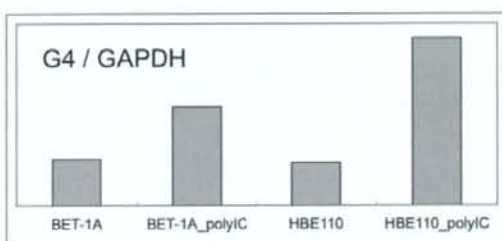


図2 刺激下でのG4遺伝子のmRNA発現

グしたムチン様遺伝子のmRNAは、気道上皮細胞において発現していることがわかった。我々の保有するヒト気道上皮初代培養細胞パネルを用いて、疾患と関連しているHLA-B*5401の有無と発現量の関連があるかどうか、RT / real time PCRで検討したが、今回検討した範囲では関連は見られなかった。しかし、初代培養細胞での発現量が比較的小なかったため、次に、この遺伝子のmRNA発現がサイトカイン刺激などで誘導されるかどうか検討した。その結果肺papillary adenocarcinoma由来細胞株のNCI-H441では刺激前後で発現量に変化がみられなかったのに対し、BET-1A細胞と初代培養細胞ではいくつかの刺激で発現の増強が認められた。今後は刺激時の発現量について、この遺伝子の遺伝的多型との関連などを検討する必要があると思われた。

これまでに行った患者対照関連解析の結果、最も強い関連を有していたのは、新規ムチン様遺伝子のexon 4の非同義置換を伴う単塩基多型であった。しかし、この遺伝子発現が誘導性に見られるのであれば、発現に関わる遺伝的多型の疾患への関与がある可能性も考えられ、今後の検討課題である。

このような検討を通して気道上皮細胞に発現する新規ムチン様遺伝子の役割を明らかにしていく必要があると考えられる。

参考文献

- 1) Sugiyama Y, Kudoh S, Maeda H, et al: Analysis of HLA antigens in patients with diffuse panbronchiolitis. *Am Rev Respir Dis.* 1990 Jun;141:1459-62.
- 2) Keicho N, Tokunaga K, Nakata K, et al: Contribution of HLA genes to genetic predisposition in diffuse panbronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;158:846-50.
- 3) Park MH, Kim YW, Yoon HI, et al: Association of HLA class I antigens with diffuse panbronchiolitis in Korean patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:526-9.
- 4) Keicho N, Ohashi J, Tamiya G, et al: Fine localization of a major disease-susceptibility locus for diffuse panbronchiolitis. *Am J Hum Genet.* 2000;66:501-7.
- 5) Matsuzaka Y, Tounai K, Denda A, et al: Identification of novel candidate genes in the diffuse panbronchiolitis critical region of the class I human MHC. *Immunogenetics* 2002;54:301-9.
- 6) Itoh Y, Kamata-Sakurai M, Denda-Nagai K, et al: Identification and expression of human epiglycanin/MUC21: a novel transmembrane mucin. *Glycobiology* 2008;18:74-83.

閉塞性細気管支炎における病理学的再構築 および免疫組織学的検討

杉野 圭史^{1,3} 蛇澤 晶² 植草 利公³
畑中 一仁³ 阿部 寛⁴ 本間 栄^{1*}

【目的】閉塞性細気管支炎(BO)の病理学的再構築像、免疫組織学的特徴を明らかにする。

【対象および方法】BO 7症例を対象に、初めに病変部を組織学的に再構築し、次に病変の主座における浸潤リンパ球とそのサブセット(CD3, 4, 8, 20), マクロファージ(CD68), リモデリング関連因子(smooth muscle actin: SMA, TIMP-1, MMP-9), 血管(CD34), リンパ管(D2-40)の局在・分布に関して、免疫組織学的に検討した。

【結果】再構築の結果、気道壁の既存構造が保たれたまま内腔が閉塞した constrictive BO (CoB), 気道壁全層が強い細胞浸潤により破壊された cellular and destructive BO (CDB)の2型に分類できた。CoB/CDB: 4/3例で、CoB 4例の基礎疾患は、GVHD: 2例, Castleman病: 1例, Stevens-Johnson症候群: 1例, CDB 3例の基礎疾患は全例RAであった。閉塞部位はいずれも膜性細気管支が主体で、CDBはCoBに比し連続的な病変分布を示した。さらにCDBは、気管支拡張が顕著で、呼吸細気管支領域にも小円形炎症細胞や泡沫状組織球が浸潤していた。

病変部の細胞浸潤はCoBよりCDBで多く、Tリンパ球サブセットでは、CD8陽性細胞が優位であった。又、CD68およびCD34陽性細胞は気道内腔に、CD3, CD20, D2-40陽性細胞は気道周囲に主に分布していた。閉塞部のSMA陽性細胞は、CDBに比べてCoBで多く認められた。

【考察】BOは病理形態学的にCoBとCDBの2型に分類でき、免疫組織学的に病変形成機序の相違点が明らかとなった。

キーワード: 閉塞性細気管支炎, 絞扼性閉塞性細気管支炎, 細胞性・破壊性閉塞性細気管支炎, 組織学的再構築, 免疫組織化学

Histopathological Bronchial Reconstruction and Immunohistochemical Analysis of Human Bronchiolitis Obliterans

Keishi Sugino^{1,3}, Akira Hebisawa², Toshimasa Uekusa²,
Kazuhiro Hatanaka², Hiroshi Abe⁴ and Sakae Homma¹

¹Department of Respiratory Medicine, Toho University Omori Medical Center, Omorinishi 6-11-1, Ota-ku, Tokyo 143-8541, Japan

²Department of Pathology, Tokyo National Hospital

³Department of Pathology, Labor Health and Welfare Organization Kanto Rosai Hospital

⁴Department of Pathology, Juntendo University School of Medicine

Objective and Methods: To clarify morphological and immunohistochemical mechanisms of airway obliteration in bronchiolitis obliterans (BO) associated with various causes, we conducted a retrospective study of 7 patients with a histologically proven BO by autopsy or surgical lung biopsy. We investigated the immunohistochemical characteristics and differences of infiltrating cells in the primary lesions of BO by avidin biotin complex method using the following antibodies: CD3, CD4, CD8, CD20, CD68, SMA, TIMP-1, MMP-9, CD34 and D2-40.

Results: BO was classified into two major histopathological subtypes as follows: constrictive BO (CoB) and cellular and destructive BO (CDB). CoB is a disorder characterized by narrowing of the airway lumen due to submucosal fibroblastic proliferation, while the elastic fiber layer and smooth muscle layer of their walls were spared. In contrast, CDB is a disorder characterized by narrowing of the airway lumen due to intraluminal, mural and peribronchiolar infiltration of inflammatory cells. Subtypes were CoB in 4 (2 GVHD, 1 Castleman's disease, 1 Stevens-Johnson syndrome) and CDB in 3 RA. Microscopically, the localization of occlusion was mainly membranous bronchioli. In CoB, intermittent luminal narrowing of membranous bronchioli were observed, whereas the lesions of obliteration in CDB revealed more continuous than that in CoB. The degree of bronchodilatation in CDB was more prominent than that in CoB. The cellularity in the primary lesions was higher in CDB than that in CoB. CD3, CD4, CD8, CD20 and CD68 were localized in lymphocytes and macrophage infiltrating the primary lesions of membranous bronchioles in both subtypes. The expression of CD8 was higher than that of CD4. CD68- and CD34-positive cells were distributed in the bronchiolar lumens and epithelia. CD3-, CD20-, and D2-40-positive cells were mainly distributed in the peribronchiolar lesions in both subtypes. The number of SMA-positive myofibroblasts in the bronchiolar lumens was higher in CoB than that in CDB.

Conclusions: These findings suggest that there were morphological and immunohistochemical differences in the mechanisms of airway obliteration between CoB and CDB.

Key words: Bronchiolitis obliterans, Constrictive bronchiolitis obliterans, Cellular and destructive bronchiolitis obliterans, Histopathological reconstruction, Immunohistochemistry

緒 言

BOは最近、骨髄移植、肺移植などの臓器移植後の発症例が増加しており、種々な治療法が試みられているが、細気管支の閉塞性変化は非可逆性で、予後は極めて不良である。また近年、BOの動物実験モデルとしてマウスの気管を皮下に移植するheterotopic tracheal transplant model (HTTモデル)が開発されたが¹⁾、膜性細気管支レベルが病変の主座となるヒトに発症するBOの再現性という点で問題が残っている。このように病理形態学的に呼吸細気管支より中枢側の膜性細気管支領域が選択的に障害される病変形成機序などは全く解明されていない。

本研究では、人体例における種々原因によるBOの肉眼的、組織学的再構築を行うことにより、病変の詳細な形態学的特徴を捉え、さらに病変部に浸潤する炎症細胞、細気管支内腔の線維化や病変内

および周囲の血管、リンパ管の局在・分布を免疫組織学的に検討する。

対象および方法

人体例におけるBO 7症例の胸腔鏡下肺生検組織あるいは剖検肺組織を凍結切片またはパラフィン包埋法で3-5 μ m幅に薄切した。初めにこれらの薄切標本を用いて、肺組織内におけるBOの局在を同定し、次にその各々のパラフィンブロック毎に4 μ m幅の連続切片を500-1200枚ずつ作製後、Hematoxylin and eosin染色およびElastica van Gieson染色を行い、細気管支病変を組織学的に再構築した。さらに、これら病変部の連続切片標本の一部を用いて、CD3 ポリクローナル抗体 (Dako)、CD4 (1F6) モノクローナル抗体 (Novo castra)、CD8 (C8/144B) モノクローナル抗体 (Dako)、CD20 (L26)

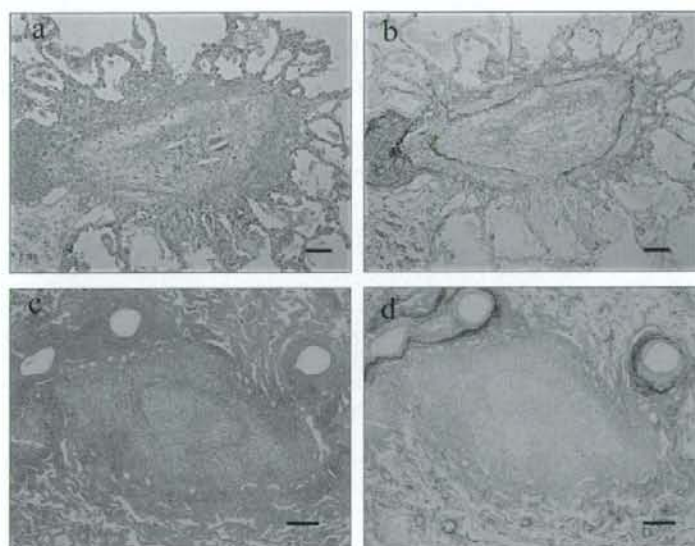


Figure 1 a) CoB is characterized by concentric narrowing or complete obliteration of bronchial lumen due to submucosal concentric fibrosis (Hematoxylin-Eosin stain) (Scale bar=100 μ m). b) The elastic fiber and smooth muscle layer of the bronchiolar wall are well preserved (Elastic van Gieson's stain) (scale bar=100 μ m). c) Cellular bronchiolitis is characterized by narrowing of the lumen due to numerous inflammatory cells involving both bronchiolar lumen and wall (Hematoxylin-Eosin stain) (Scale bar=0.5 mm). d) Cellular and destructive bronchiolitis is frequently associated with complete destruction of bronchial wall (Elastic van Gieson's stain) (scale bar=0.5 mm).

- ¹⁾ 東邦大学医療センター大森病院呼吸器内科
- ²⁾ 独立行政法人国立病院機構東京病院臨床検査科病理
- ³⁾ 独立行政法人労働者健康福祉機構関東労災病院病理診断科
- ⁴⁾ 順天堂大学医学部第一病理学教室
- ^{*} びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究分担者

Table 1 Patient Characteristics

Case	Age/Sex	Subtype of BO	Smoking	Underlying Disorders	Complication	Clinical Symptoms	Duration from the Onset of RS to Autopsy or SLB
1	27/F	CoB	NS	SJS	Aspiration pneumonia	D, F, S	17 y
2	35/F	CoB	CS	CMD, NTM, Chronic parasinusitis		C, D	2 y
3	36/M	CoB	NS	IgA nephropathy	Autologous GVHD	D	1 mo
4	47/F	CoB	NS	AML	GVHD	C, D	6 mo
5	47/M	CDB	NS	RA		C, D, S	3 mo
6	65/F	CDB	NS	RA, Amyloidosis, Chronic parasinusitis		C, S	4 mo
7	52/F	CDB	FS	RA, IgA nephropathy, Chronic parasinusitis		C, S	1 y

CoB: Constrictive bronchiolitis obliterans, CDB: Cellular and destructive bronchiolitis, RS: Respiratory symptoms, SLB: Surgical lung biopsy, NS: Never smoker, CS: Current smoker, FS: Former smoker, SJS: Stevens-Johnson syndrome, CMD: Castleman's disease, AML: Acute myelogenous leukemia, RA: Rheumatoid arthritis, NTM: Non-tuberculous mycobacteria, GVHD: Graft-versus-host disease, D: Dyspnea, F: Fever, S: Sputum, C: Cough

モノクローナル抗体 (Dako), CD68 (KPI) モノクローナル抗体, α -smooth muscle actin モノクローナル抗体 (Dako), CD34モノクローナル抗体 (Novo castra), D2-40モノクローナル抗体 (Novo castra), Matrix metalloproteinase 9モノクローナル抗体 (Novo castra), Tissue inhibitor of matrix metalloproteinase 1モノクローナル抗体(Novo castra)を免疫組織学的手法(Avidin Biotin Complex 法)により染色し, 病変内の局在・分布を顕微鏡で検討した。

結 果

BO 7例の性別は男性2例, 女性5例で, 平均44.1歳(27~65歳)であった。病理組織学的診断は, 胸腔鏡下肺生検2例, 剖検5例により行われた。基礎疾患は, 関節リウマチ(RA)3例, 移植片対宿主反応病2例, Castleman病1例, Stevens-Johnson症候群1例であった。組織学的には, 気道壁の既存構造は保たれたまま, 内腔が肉芽組織によって閉塞したCoBと気道壁全層が強い細胞浸潤により破壊されたCDBの2型に分類できた(Figure 1)。分類の内訳は, CoB 4例, CDB 3例で, CDB 3症例の基礎疾患は, すべてRAであった。臨床症状はCoBで呼吸困難, CDBで咳嗽, 喀痰を多く認めた。症状出現から病理組織学的診断まで1ヵ月から17年であった(Table 1)。胸部画像所見は, CoBで過膨張ならびに

air trappingを認め, 典型的なモザイクパターンを呈していた。一方, CDBでは両肺に粒状・結節影を認め, さらに細気管支壁の肥厚が目立っており, 多彩な像を呈していた(Figure 2)。

肉眼的再構築所見(症例1, 2): 気管支閉塞は, 区域気管支を1次として4~5次末梢枝から始まることが多く, 一度閉塞・狭窄した後に再び内腔が開く気管支も確認された。さらにStevens-Johnson症候群に合併した剖検例(症例1)では, 上記所見に加えて, 両下葉気管支の管状および囊状拡張を認めた(Figure 3)。

組織学的再構築所見: CoBの病変は, 小気管支から膜性細気管支にほぼ限局しており, 気道内腔は線維性組織あるいは肉芽組織の突出や同心円状の線維化により, ほぼ完全に閉塞していた。その肉芽組織には, 異物型多核巨細胞, 泡沫状組織球やリンパ球浸潤を伴っていた。気道壁の弾性線維ならびに平滑筋は残存し, 壁構造は保たれていた。また, これらの病変の時期は一致していた。一方, CDBの病変は, 膜性細気管支を中心に肺胞まで連続性に認められた。膜性細気管支および終末細気管支では, 細気管支壁に好中球, リンパ球および泡沫状組織球の集簇から成る肉芽組織がみられ, 内腔は狭窄ないし閉塞していた。さらに気道壁の構造は, 完全に破壊されていた。炎症は呼吸細気管支から肺泡領域にまで波及し, 泡沫状組織球の浸潤を主体とする肉芽組織

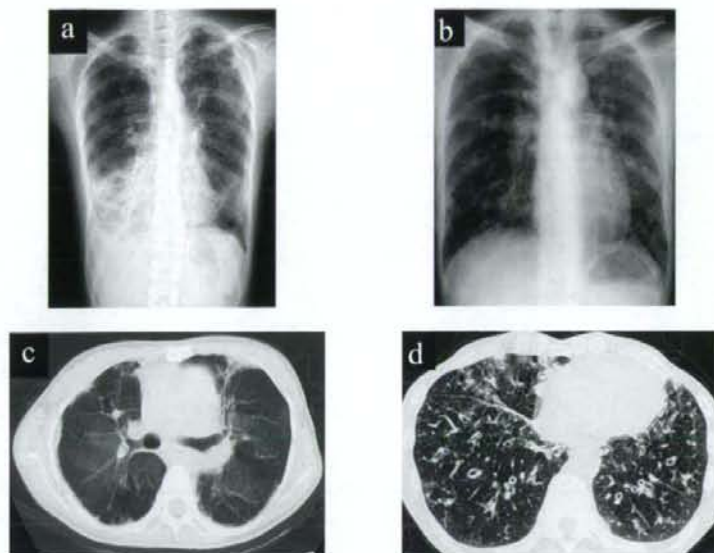


Figure 2 a) CoB with Stevens-Johnson syndrome (Case 1): Chest X-ray shows pleural adhesion in the right lower lung field associated with hyperinflation and bronchiectasis in both lower lung fields.
 b) CDB with rheumatoid arthritis (Case 5): The chest X-ray shows diffuse small nodules and focal infiltrative shadow, accompanying with tram line in both middle and lower lung fields.
 c) CoB with Stevens-Johnson syndrome (Case 1): Chest computed tomography (CT) reveals a widespread mosaic pattern demonstrating air trapping associated with bronchiectasis in both lung fields.
 d) CDB with rheumatoid arthritis (Case 5): Chest CT reveals centrilobular small nodules, consolidation, and marked bronchiolar wall thickening.

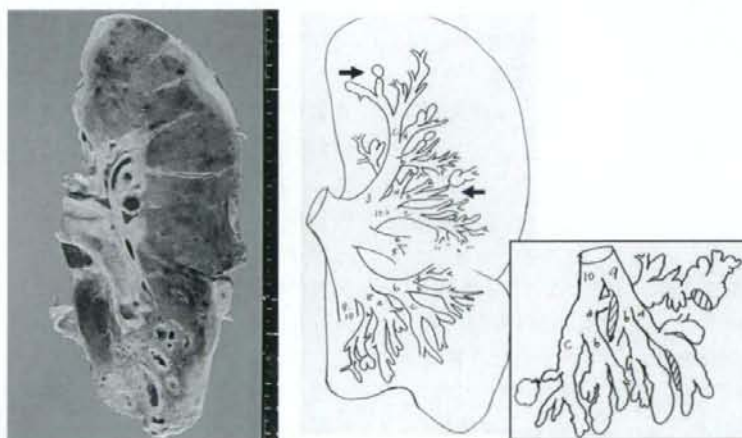


Figure 3 Schematic reconstruction of the left lung (Case 1), showing that diffuse pleural adhesion is indicated and obliterative bronchi are frequently found in the upper and lower lobes (arrows). The beginning of the upper bronchial obliteration is in the fourth to fifth branches, numbering from each segmental bronchus. Once they are obliterated, the distal and proximal bronchi are dilated. Bronchodilatation and some cyst-like dilatation are seen in lower lobar bronchus.

により内腔は閉塞・狭窄を示していたが、膜性細気管支領域の病変に比べて、壁の弾性線維が所々で保たれていた (Table 2,3)。また閉塞部より中枢側の気管支において、明らかな拡張を認めた。以上の所見をもとに両者の組織学的再構築像の差をシエーマに

示す (Figure 4)。

次に、病変部の細胞浸潤はCoBよりCDBで多く、Tリンパ球サブセットでは、CD8陽性T細胞が優位であった。又、CD68陽性マクロファージは気道内腔に、CD3陽性T細胞、CD20陽性B細胞は気道

Table.2 Histopathological Findings-1

Case	Subtype	Localization of obliteration	Epithelium	
			Erosion	Goblet cell hyperplasia
1	CoB	SB-MB* (fifth branches†)	(-)	(++)
2	CoB	SB-MB* (fourth branches†)	(-)	(-)
3	CoB	SB-MB	(-)	(+)
4	CoB	SB	(-)	(-)
5	CDB	MB-RB	(++)	(-)
6	CDB	MB	(++)	(-)
7	CDB	MB-RB	(+)	(-)

CoB: Constrictive bronchiolitis obliterans, CDB: Cellular and destructive bronchiolitis, SB: Small bronchus, RB: Respiratory bronchiole, MB: Membranous * Performed gross reconstruction, † Number from each segmental bronchus, (-): Negative for given finding, (+): Positive for given finding, (++): Marked positive for given finding

Table.3 Histopathological Findings-2

Case	Subtype	Lumen						Wall					
		Mucus	IC exudation	GT	Fibrosis	Elastosis	Elastolysis	Smooth muscle hyperplasia	NE infiltrate	SRIC infiltrate	FH infiltrate	Complete destruction	Fattosis
1	CoB	(+)	(-)	(-)	(++)	(++)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(-)	(+)
2	CoB	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)	(-)	(+)
3	CoB	(+)	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)
4	CoB	(+)	(-)	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)	(-)	(-)
5	CDB	(-)	(+)	(++)	(-)	(-)	(+)	(-)	(++)	(++)	(++)	(+)	(++)
6	CDB	(-)	(+)	(++)	(-)	(-)	(+)	(-)	(++)	(++)	(++)	(+)	(++)
7	CDB	(-)	(+)	(+)	(-)	(-)	(+)	(-)	(+)	(++)	(-)	(+)	(++)

CoB: Constrictive bronchiolitis obliterans, CDB: Cellular and destructive bronchiolitis, IC: Inflammatory cell, GT: Granulation tissue, NE: Neutrophil, SRIC: Small round inflammatory cell, FH: Foamy histiocyte, (-): Negative for given finding, (+): Positive for given finding, (++): Marked positive for given finding

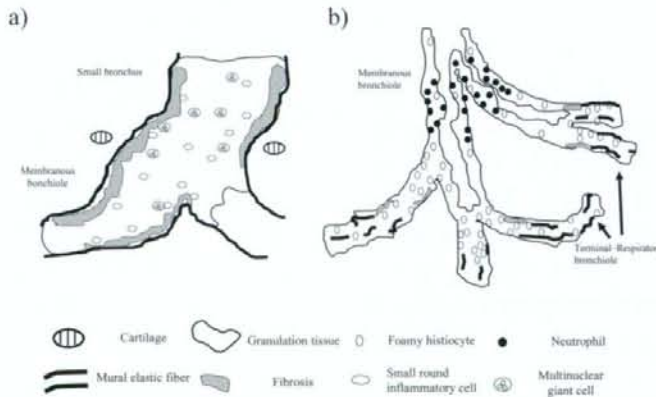


Figure. 4 a) Histopathological reconstruction of CoB with graft-versus-host disease (Case 4): The lumen of small bronchus and membranous bronchiole is completely obliterated with granulation tissues accompanying with infiltration of foreign body giant cells. b) Histopathological reconstruction of CDB with rheumatoid arthritis (Case 5): The lumen of a membranous bronchiole is obliterated and its wall destroyed by granulation tissues with an accumulation of foamy histiocytes. In addition, the proximal bronchi of the primary lesion are dilated and infiltrated by neutrophils and small round inflammatory cells. The lesions extend to alveoli from terminal bronchiole, and there are remaining elastic fibers in its wall in places.

Table 4 Semi-quantitative Analysis of Immunohistochemistry

Case	Subtype	CD3	CD4	CD8	CD20	CD68	SMA	TIMP-1	MMP-9	CD34	D2-40
1	CoB	++	+	++	++	+	+++	-	-	+	+++
2	CoB	++	+	++	++	++	+++	-	-	+	+++
3	CoB	++	+	++	+	++	+	-	-	+	+++
4	CoB	+	-	+	+	+	++	-	-	+	++
5	CDB	+++	+	+++	+++	+++	+++	-	+++	++	+++
6	CDB	+++	+	+++	+++	+++	+	-	-	++	++
7	CDB	+++	-	++	+++	++	+	-	-	+	++

Key to scoring of immunoreactivity: - = negative; + = weak; ++ = moderate; +++ = intense

周囲に主に分布していた。閉塞部のSMA陽性細胞は、CDBに比べてCoBで多かった。さらにRAに伴うCDBの1症例で、MMP-9陽性、TIMP-1陰性のimbalanceが認められた。CD34陽性細胞は、主に気道周囲に分布しており、気道内腔の線維化部では乏しかった。一方、D2-40陽性細胞は、病変部にほぼ均一に分布していた (Table 4)。

考 察

BOは最近、骨髄移植、肺移植などの臓器移植後の発症例が増加しており、欧米を中心に種々な治療法が試みられているが、細気管支の閉塞性変化は非可逆性で、予後は極めて不良である。また、動物実験による研究では、炎症性サイトカイン²⁾、ケモカイン³⁾、成長因子⁴⁾、細胞外マトリックス⁵⁾、血管新生因子⁶⁾、上皮・間葉転換 (epithelial mesenchymal transition; EMT)⁷⁾などがBOの発症に関与している可能性が報告されているが、ヒトに発症する末梢膜性細気管支レベルが病変の主座となるBOの再現性の点で問題が残っている。このように病理形態学的に呼吸細気管支より中枢側の膜性細気管支領域が選択的に障害される病変形成機序などは全く解明されていないのが現状である。

BOは、呼吸細気管支より中枢側の膜様細気管支および小気管支の内腔が肉芽組織や線維性組織により、著しく狭窄・閉塞した状態である⁸⁾。蛇澤ら⁹⁾は、慢性気道感染を伴う閉塞性障害により死亡した症例

を病理組織学的に検索し、細気管支壁構造が完全に破壊され、膠原線維に置き換えられてしまった小気管支・細気管支の所見をdestructive BOと表現している。さらに本間ら¹⁰⁾はBOとDPBの臨床ならびに病理組織学的比較において、両疾患の相違点を示すとともに、BOを気道壁の構造が保たれたまま、線維性組織あるいは肉芽組織が気道内腔に突出して閉塞・狭窄するconstrictive BOと高度の炎症細胞浸潤あるいは線維化が気道壁全層に及び、気道壁の破壊とともに内腔が閉塞・狭窄するcellular BOに大別し、両者の臨床的相違点も明らかにしている。

これらの知見から、今回の対象症例を病理形態学的に検討したところ、CoBとCDBの2種類に分類できることが明らかとなった。両者の閉塞部位を組織学的に再構築したところ、CoBはCDBと異なり、病変の局在・分布は膜性細気管支からそれより太い小気管支に限局し、内腔はほぼ完全に閉塞していた。また気道壁構造の破壊はみられず、Stevens-Johnson症候群に合併したCoB(症例1)を除いて、気管支拡張は軽度であった。症例1では、ほぼ全肺の小気管支から膜性細気管支にCoBの所見を認めたが、両下葉に管状、嚢状の気管支拡張を伴っていた。気道壁は完全に破壊され、高度の線維化を認めたが、これら気道の末梢ではCoBによる閉塞部位が確認され、さらに同部位に食物繊維やActinomycesなどの感染巣がみられたことより、気道感染に続発して二次的に拡張したものと推察された¹¹⁾。一方、CDBでは、呼吸細気管支および肺胞まで炎症が及んでお

り、膜性細気管支内腔は狭窄に留まり、完全閉塞は呼吸細気管支の一部に見られるのみであった。さらに気道壁構造の破壊ならびに明らかな気管支拡張も認められた。このような病理組織学的所見の相違が、胸部画像所見にも反映されており、CoBでは、膜性細気管支内腔の完全閉塞により、胸部CT上、モザイクパターンを呈し、一方、CDBでは、広範囲の炎症の波及による細気管支周囲の病変を、小葉中心性粒状病変や細気管支拡張所見として捉えられるものと考えられた。

BOの発症機序に関しては、不明な点が多く、臓器移植、膠原病、中毒などで好発することから、何らかの免疫学的反応の異常が発症に重要な役割を果たしているものと考えられる。最近のHTTモデルを用いた研究などから、傷害を受けた細気管支で、fibroblastなどによる修復機転が過剰に起こり、病変周囲の線維化や構造改築(リモデリング)が進行し、気道内腔の閉塞につながると推測されている¹²⁾。本検討では、病変に浸潤する炎症細胞であるCD3陽性T細胞、CD20陽性B細胞およびCD68陽性マクロファージがCDBに多く見られ、間葉系細胞のマーカーである α -smooth muscle actin(α -SMA)陽性細胞が、CoBで優位に認められたが、これは基礎疾患あるいは治療に伴う宿主の免疫抑制状態やBO罹患期間の相違により、炎症細胞および筋線維芽細胞の浸潤程度に差が生じた可能性がある。Tリンパ球のサブセットは、本検討と同様にCD8陽性T細胞がCD4陽性T細胞より優位に存在することが報告されているが¹³⁾、一方でCD8陽性T細胞を除去してもBOが形成されることも報告されており¹⁴⁾、BOにおけるTリンパ球の役割については更なる検討が必要である。また、Hübnerら¹⁵⁾は、BOS 8症例において、BAL中のMMP-9/TIMP-1比が健常者群に比べて有意に上昇していることを報告しており、MMPとTIMPのimbalanceがBOのリモデリングに関与している可能性を示唆した。本検討ではRAに伴うCDBの1症例のみで、MMP-9陽性細胞が強陽性であったが、他の症例は共に発現を認めず、肺組織での評価は困難であった。さらに最近では、骨髄由来のfibrocyteやEMTを起こした上皮細胞等もfibroblastの起源の一つとして考えられている¹⁶⁾。

今回我々は、BOの病理学的再構築により、病理形態学的に2病型に分類されることを示し、さらに

免疫組織学的手法を用いて、これら2病型の特徴ならびに相違点を明らかにすることができた。今後は、病変の線維化過程のメカニズムの解明のために、EMTやprofibroticな増殖因子(TGF- β 、PDGF等)の関与を検討する必要がある。

文 献

- 1) Hertz MI, Jessurum J, King MB, et al: Reproduction of the obliterative bronchiolitis lesion after heterotopic transplantation of mouse airways. *Am J Pathol* 1993; 142: 1945-1951.
- 2) Smith C, Jaramillo A, Lu KC, et al: Neutralization of tumor necrosis factor- α or interleukin-1 prevents obliterative airway disease in HLA-A2 transgenic murine tracheal allografts. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20: 166-167.
- 3) Belperio JA, Keane MP, Burdick MD, et al: Critical role for the chemokine MCP-1/CCR2 in the pathogenesis of bronchiolitis obliterans syndrome. *J Clin Invest* 2001; 108: 547-556.
- 4) Aris RM, Walsh S, Chalermkulrat W, et al: Growth factor upregulation during obliterative bronchiolitis in the mouse model. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 417-422.
- 5) Hübner RH, Meffert S, Mundt U, et al: Matrix metalloproteinase-9 in bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Eur Respir J* 2005; 25: 494-501.
- 6) Belperio JA, Keane MP, Burdick MD, et al: CXCR2/CXCR2 ligand biopsy during lung transplant ischemia-reperfusion injury. *J Immunol* 2005; 175: 6931-6939.
- 7) Ward C, Forrest IA, Murphy DM, et al: Phenotype of airway epithelial cells suggests epithelial to mesenchymal cell transition in clinically stable lung transplant recipients. *Thorax* 2005; 60: 865-871.
- 8) 山中 晃: 慢性閉塞性細気管支炎. *日本胸部臨床* 1986; 45: 539-54.
- 9) 蛇澤 晶, 馬場基男, 安田公彦: びまん性気管支拡張症の病理. *病理と臨床* 2002; 20: 898-903.
- 10) Homma S, Sakamoto S, Kawabata M, et al: Comparative clinicopathology of obliterative

bronchiolitis and diffuse panbronchiolitis. *Respiration* 2006; 73: 481-487.

11) 杉野圭史, 木村一博, 佐野 剛ら: Stevens-Johnson 症候群に合併した閉塞性細気管支炎の1剖検例. *日呼吸会誌* 2006; 44: 511-516.

12) Nicod LP. Mechanisms of airway obliteration after lung transplantation. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 444-449.

13) West EE, Lavoie TL, Orens JB, et al: Pluripotent allospecific CD8⁺ effector T cells traffic to lung in murine obliterative airway disease. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2006; 34: 108-118.

14) Higuchi T, Jaramillo A, Kaleem Z, et al: Different kinetics of obliterative airway disease development in heterotopic murine tracheal allografts induced by CD4⁺ and CD8⁺ T cells. *Transplantation* 2002; 74: 646-651.

研究成果の刊行に関する一覧表

平成20年度 研究報告

英語論文(146報)

1. Yamasawa, H., Sugiyama, Y., Bando, M., Ohno, S.: Drug-induced pneumonitis associated with imatinib mesylate in a patient with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration* 75: 350-354, 2008.
2. Bando, M., Takahashi, M., Ohno, S., Hosono, T., Hironaka, M., Okamoto, H., Sugiyama, Y.: Torque teno virus DNA titre elevated in idiopathic pulmonary fibrosis with primary lung cancer. *Respirology* 13: 263-269, 2008.
3. Tajima, S., Soda, M., Bando, M., Enomoto, M., Yamasawa, H., Ohno, S., Takada, T., Suzuki, E., Gejyo, F., Sugiyama, Y.: Preventive effects of edaravone, a free radical scavenger, on lipopolysaccharide-induced lung injury in mice. *Respirology* 13: 646-653, 2008.
4. Daimon, T., Johkoh, T., Sumikawa, H., Honda, O., Fujimoto, K., Koga, T., Arakawa, H., Yanagawa, M., Inoue, A., Mihara, N., Tomiyama, N., Nakamura, H., Sugiyama, Y.: Acute eosinophilic pneumonia: Thin-section CT findings in 29 patients. *Eur J Radiol* 65: 462-467, 2008.
5. Ohno, S., Nakaya, T., Bando, M., Sugiyama, Y.: Idiopathic pulmonary fibrosis—results from a Japanese nationwide epidemiological survey using individual clinical records. *Respirology* 13: 926-928, 2008.
6. Tajima, S., Bando, M., Ishii, Y., Hosono, T., Yamasawa, H., Ohno, S., Takada, T., Suzuki, E., Gejyo, F., Sugiyama, Y.: Effect of edaravone, a free radical scavenger, on bleomycin-induced lung injury in mice. *Eur Respir J* 32: 1337-1343, 2008.
7. Kishi M, Miyazaki Y, Jinta T, Furusawa H, Ohtani Y, Inase N, Yoshizawa Y: Pathogenesis of cBFL in common with IPF? Correlation of IP10/TARC ratio with histological pattern. *Thorax* 63: 810-816, 2008.
8. Ohtani Y, Ochi J, Mitaka K, Takemura T, Jinta T, Kuramochi J, Miyazaki Y, Inase N, Yoshizawa Y: Chronic summer-type hypersensitivity pneumonitis initially misdiagnosed as idiopathic pulmonary fibrosis. *Intern Med* 47: 857-862, 2008.
9. Tsuchiya K, Isogai S, Tamaoka M, Inase N, Akashi T, Martin JG, Yoshizawa Y: Depletion of CD8(+) T cells enhances airway remodeling in a rodent model of asthma. *Immunology* 126: 45-54, 2008.
10. Miyazaki Y, Tateishi T, Akashi T, Ohtani Y, Inase N, Yoshizawa Y: Clinical predictors and histologic appearance of acute exacerbation in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 134: 1265-1270, 2008.
11. Iwata Y, Furuichi K, Sakai N, Yamauchi H, Shinozaki Y, Zhou H, Kurokawa Y, Toyama T, Kitajima S, Okumura T, Yamada S, Maruyama I, Matsushima K, Kaneko S, Wada T.: Dendritic Cells Contribute to Autoimmune Kidney Injury in MRL-Faslpr Mice. *J Rheumatol.* 36(2):306-14, 2009.
12. Hashimoto S, Qu W, Ahsan B, Ogoshi K, Sasaki A, Nakatani Y, Lee Y, Ogawa M, Ametani A, Suzuki Y, Sugano S, Lee CC, Nutter RC, Morishita S, Matsushima K. : High-resolution analysis of the 5'-end transcriptome using a next generation DNA sequencer. *PLoS ONE.* 4(1):e4108, 2009.
13. Sasaki S, Mello CC, Shimada A, Nakatani Y, Hashimoto S, Ogawa M, Matsushima K, Gu SG, Kasahara M, Ahsan B, Sasaki A, Saito T, Suzuki Y, Sugano S, Kohara Y, Takeda H, Fire A, Morishita S. : Chromatin-associated periodicity in genetic variation downstream of transcriptional start sites. *Science.* 323(5912):401-4, 2009.
14. Grimstad O, Sawanobori Y, Vestergaard C, Bilsborough J, Olsen UB, Grønhoj-Larsen C, Matsushima K. : Anti-interleukin-31-antibodies ameliorate scratching behaviour in NC/Nga mice: a model of atopic dermatitis. *Exp Dermatol.* 18(1):35-43, 2009.
15. Abe J, Ueha S, Suzuki J, Tokano Y, Matsushima K, Ishikawa S.: Increased Foxp3(+) CD4(+) regulatory T cells with intact suppressive activity but altered cellular localization in murine lupus. *Am J Pathol.* 173(6):1682-92, 2008.
16. Gamo K, Kiryu-Seo S, Konishi H, Aoki S, Matsushima K, Wada K, Kiyama H.: G-protein-coupled receptor screen reveals a role for chemokine receptor CCR5 in suppressing microglial neurotoxicity. *J Neurosci.* 28(46):11980-8, 2008.
17. Ishibe T, Kimura A, Ishida Y, Takayasu T, Hayashi T, Tsuneyama K, Matsushima K, Sakata I, Mukaida N, Kondo T. : Reduced acetaminophen-induced liver injury in mice by genetic disruption of IL-1 receptor antagonist. *Lab Invest.* 89(1):68-79, 2009.
18. Wu Y, Li YY, Matsushima K, Baba T, Mukaida N. : CCL3-CCR5 axis regulates intratumoral accumulation of leukocytes and fibroblasts and promotes angiogenesis in murine lung metastasis process. *J Immunol.* 181(9):6384-93, 2008.
19. Yasui F, Kai C, Kitabatake M, Inoue S, Yoneda M, Yokochi S, Kase R, Sekiguchi S, Morita K, Hishima T, Suzuki H, Karamatsu K, Yasutomi Y, Shida H, Kidokoro M, Mizuno K, Matsushima K, Kohara M.: Prior immunization with severe

- acute respiratory syndrome (SARS)-associated coronavirus (SARS-CoV) nucleocapsid protein causes severe pneumonia in mice infected with SARS-CoV. *J Immunol.* 181(9):6337-48, 2008.
20. Suzukawa M, Iikura M, Koketsu R, Nagase H, Tamura C, Komiya A, Nakae S, Matsushima K, Ohta K, Yamamoto K, Yamaguchi M.: An IL-1 cytokine member, IL-33, induces human basophil activation via its ST2 receptor. *J Immunol.* 181(9):5981-9, 2008.
 21. Hashimoto S, Matsushima K. : SAGE application in hematological research. *Curr Pharm Biotechnol.* 9(5):383-91. Review, 2008.
 22. Ahsan B, Saito TL, Hashimoto S, Muramatsu K, Tsuda M, Sasaki A, Matsushima K, Aigaki T, Morishita S. : MachiBase: a *Drosophila melanogaster* 5'-end mRNA transcription database. *Nucleic Acids Res.* 37(Database issue):D49-53, 2009.
 23. Komatsu K, Miyazaki D, Morohoshi K, Kuo CH, Kakimaru-Hasegawa A, Komatsu N, Namba S, Haino M, Matsushima K, Inoue Y. : Pathogenesis of herpetic stromal keratitis in CCR5- and/or CXCR3-deficient mice. *Curr Eye Res.* 33(9):736-49, 2008.
 24. Suzukawa M, Koketsu R, Iikura M, Nakae S, Matsumoto K, Nagase H, Saito H, Matsushima K, Ohta K, Yamamoto K, Yamaguchi M.: Interleukin-33 enhances adhesion, CD11b expression and survival in human eosinophils. *Lab Invest.* 88(11):1245-53, 2008. Tumor cell apoptosis induces tumor-specific immunity in a CC chemokine receptor 1- and 5-dependent manner in mice. Iida N, Nakamoto Y,
 25. Baba T, Kakinoki K, Li YY, Wu Y, Matsushima K, Kaneko S, Mukaida N. *J Leukoc Biol.* 2008 Oct;84(4):1001-10. Epub 2008 Jul 21. Erratum in: *J Leukoc Biol.* 84(6):1623, 2008.
 26. Shawkat S, Karima R, Tojo T, Tadakuma H, Saitoh S, Akashi-Takamura S, Miyake K, Funatsu T, Matsushima K. : Visualization of the molecular dynamics of lipopolysaccharide on the plasma membrane of murine macrophages by total internal reflection fluorescence microscopy. *J Biol Chem.* 283(34):22962-71, 2008.
 27. Furuichi K, Wada T, Kitajikma S, Toyama T, Okumura T, Hara A, Kawachi H, Shimizu F, Sugaya T, Mukaida N, Narumi S, Matsushima K, Kaneko S.: IFN-inducible protein 10 (CXCL10) regulates tubular cell proliferation in renal ischemia-reperfusion injury. *Nephron Exp Nephrol.* 109(1):c29-38, 2008.
 28. Wada T, Matsushima K, Kaneko S. : The role of chemokines in glomerulonephritis. *Front Biosci.* 13:3966-74. Review, 2008.
 29. Sawanobori Y, Ueha S, Kurachi M, Shimaoka T, Talmadge JE, Abe J, Shono Y, Kitabatake M, Kakimi K, Mukaida N, Matsushima K. : Chemokine-mediated rapid turnover of myeloid-derived suppressor cells in tumor-bearing mice. *Blood.* 111(12):5457-66, 2008.
 30. Sakai N, Wada T, Matsushima K, Bucala R, Iwai M, Horiuchi M, Kaneko S.: The renin-angiotensin system contributes to renal fibrosis through regulation of fibrocytes. *J Hypertens.* 26(4):780-90, 2008.
 31. Shiraishi K, Ishiwata Y, Nakagawa K, Yokochi S, Taruki C, Akuta T, Ohtomo K, Matsushima K, Tamatani T, Kanegasaki S. : Enhancement of antitumor radiation efficacy and consistent induction of the abscopal effect in mice by EC1301, an active variant of macrophage inflammatory protein-1alpha. *Clin Cancer Res.* 14(4):1159-66, 2008.
 32. Inadera H, Tachibana S, Takasaki I, Tabuchi Y, Matsushima K, Uchida M, Shimomura A. : Expression profile of liver genes in response to hepatotoxicants identified using a SAGE-based customized DNA microarray system. *Toxicol Lett.* 177(1):20-30, 2008.
 33. Nanno M, Kanari Y, Naito T, Inoue N, Hisamatsu T, Chinen H, Sugimoto K, Shimomura Y, Yamagishi H, Shiohara T, Ueha S, Matsushima K, Suematsu M, Mizoguchi A, Hibi T, Bhan AK, Ishikawa H. : Exacerbating role of gammadelta T cells in chronic colitis of T-cell receptor alpha mutant mice. *Gastroenterology.* 134(2):481-90, 2008.
 34. Fukushima K, Abiru N, Nagayama Y, Kobayashi M, Satoh T, Nakahara M, Kawasaki E, Yamasaki H, Ueha S, Matsushima K, Liu E, Eguchi K. : Combined insulin B:9-23 self-peptide and polyinosinic-polycytidylic acid accelerate insulinitis but inhibit development of diabetes by increasing the proportion of CD4+Foxp3+ regulatory T cells in the islets in non-obese diabetic mice. *Biochem Biophys Res Commun.* 367(4):719-24, 2008.
 35. Guo Z, Jang MH, Otani K, Bai Z, Umemoto E, Matsumoto M, Nishiyama M, Yamasaki M, Ueha S, Matsushima K, Hirata T, Miyasaka M. : CD4+CD25+ regulatory T cells in the small intestinal lamina propria show an effector/memory phenotype. *Int Immunol.* 20(3):307-15, 2008.
 36. Mochimaru, H., Kawamoto, M., Enomoto, T., Saitoh, Y., Abe, S., Nei, T., Fukuda Y., Kudoh S.: Clinicopathological study of interstitial pneumonia associated with polymyositis and dermatomyositis with particular attention to intraluminal fibrosis as identified by transbronchial lung biopsy. *Respirology* 13:863-870, 2008

37. Date H, Yamane M, Toyooka S, Okazaki M, Aoe M, Sano Y. Current status and potential of living-donor lobar lung transplantation. *Front Biosci* 13:1433-9, 2008
38. Hirami Y, Toyooka S, Sano Y, Date H. Postoperative perforation in the bronchus intermedius membrane after a primary lung cancer resection. *Euro J Cardiovasc Surg* 33(1):130-2, 2008
39. Tajiri N, Hiraki T, Mimura H, Gobara H, Mukai T, Hase S, Fujiwara H, Iguchi T, Sakurai J, Aoe M, Sano Y, Date H, Kanazawa S. Measurement of pleural temperature during radiofrequency ablation of lung tumors to investigate its relationship to occurrence of pneumothorax or pleural effusion. *Cardiovasc Inter Rad* (in press) 2008
40. Bando T, Date H, Minami M, Kondo T, Shiraishi T, Miyoshi S, Sekine Y, Nagayasu T. First registry report: lung transplantation in Japan: The Japanese Society of Lung and Heart-Lung Transplantation. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 56(1):17-21, 2008
41. Toyooka S, Sano Y, Yamane M, Oto T, Okazaki M, Kusano K, Date H. Long-term follow-up of living-donor single lobe transplantation for idiopathic pulmonary arterial hypertension in a child. *J Thorac Cardiovasc Surg* 135(2):451-2, 2008
42. Ichihara E, Kiura K, Takigawa N, Omori M, Aoe M, Tanimoto M, Date H. Pseudoprogression of lung cancer after concomitant chemoradiotherapy. *Jpn J Clin Oncol* 38(2):140-2, 2008
43. Shinya T, Sato S, Kato K, Gobara H, Akaki S, Date H, Kanazawa S. Assessment of mean transit time in the engrafted lung with ¹³³Xe lung ventilation scintigraphy improves diagnosis of bronchiolitis obliterans syndrome in living-donor lobar lung transplant recipients. *Ann Nucl Med* 22(1):31-9, 2008
44. Toyooka S, Takano T, Kosaka T, Hotta K, Matsuo K, Ichihara S, Fujiwara Y, Soh J, Otani H, Kiura K, Aoe K, Yatabe Y, Ohe Y, Mitsudomi T, Date H. Epidermal growth factor receptor mutation, but not sex and smoking, is independently associated with favorable prognosis of gefitinib-treated patients with lung adenocarcinoma. *Cancer Sci* 99(2):303-8, 2008
45. Sano Y, Kanazawa S, Mimura H, Gobara H, Hiraki T, Fujiwara H, Yamane M, Toyooka S, Oto T, Date H. A novel strategy for treatment of metastatic pulmonary tumors: radiofrequency ablation in conjunction with surgery. *J Thorac Oncol* 3(3):283-8, 2008
46. Okutani D, Yamane M, Toyooka S, Oto T, Aoe M, Sano Y, Date H. Dry small pleural dissemination of adenocarcinoma of the lung preoperatively detected by PET/CT: a report of two cases. *Acta Med Okayama* 62(1):55-8, 2008
47. Toyooka S, Kishimoto T, Date H. Advances in the molecular biology of malignant Mesothelioma. *Acta Med Okayama* 62(1):1-7, 2008
48. Soh J, Toyooka S, Ichihara S, Asano H, Kobayashi N, Suehisa H, Otani H, Yamamoto H, Ichimura K, Kiura K, Gazdar F, Date H. Sequential molecular changes during multistage pathogenesis of small peripheral adenocarcinoma of the lung. *J Thorac Oncol* 3(4):340-7, 2008
49. Fujita T, Liu W, Doihara H, Date H, Wan Y. Dissection of the APCCdh1-Skp2 cascade in breast cancer. *Clin Cancer Res* 14(7):1966-75, 2008
50. Kobayashi N, Toyooka S, Yanai H, Soh J, Fujimoto N, Yamamoto H, Ichihara S, Kimura K, Ichimura K, Sano Y, Kishimoto T, Date H. Frequent p16 inactivation by homozygous deletion or methylation is associated with a poor prognosis in Japanese patients with pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2008 (Epub ahead of print)
51. Hiraki T, Mimura H, Gobara H, Sano Y, Date H, Kanazawa S. Repeat radiofrequency ablation for local progression of lung tumors: does it have a role in local tumor control? *J Vasc Interv Radiol* 19(5):706-11, 2008
52. Otani H, Toyooka S, Soh J, Yamamoto H, Suehisa H, Kobayashi N, Gobara H, Mimura H, Kiura K, Sano Y, Kanazawa S, Date H. Detection of EGFR gene mutations using the wash fluid of CT-guided biopsy needle in NSCLC patients. *J Thorac Oncol* 3(5):472-6, 2008
53. Chen F, Sonobe M, Sato K, Fujinaga T, Shoji H, Miyahara R, Bando T, Okubo K, Hirata T, Date H. Pulmonary resection for metastatic head and neck cancer. *World J Surg* 32(8):1657-62, 2008
54. Chen F, Sato K, Sakai H, Miyahara R, Bando T, Okubo K, Hirata T, Date H. Pulmonary resection for metastasis from esophageal carcinoma. *Interact Cardiovasc Surg* 7(5):809-12, 2008
55. Chen F, Fujinaga T, Sato K, Sonobe M, Shoji H, Sakai H, Miyahara R, Bando T, Okubo K, Hirata T, Toi M, Date H. Clinical features of surgical resection for pulmonary metastasis from breast cancer. *Eur J Sug Oncol* 2008 (Epub ahead of print)
56. Chen F, Fujinaga T, Shoji H, Miyahara R, Bando T, Okubo K, Hirata T, Date H. Pulmonary resection for metastasis from renal cell carcinoma. *Interact Cardiovasc Surg* 7(5):825-8, 2008
57. Kobayashi N, Toyooka S, Ichimura K, Soh J, Tamamoto H, Matsuo K, Otani H, Jida M, Kubo T, Tsukuda K, Kiura K, Sano

- Y, Date H. Non-BAC component but not epidermal growth factor receptor gene mutation is associated with poor outcomes in small adenocarcinoma of the lung. *J Thorac Oncol* 3(7):704-10, 2008
58. Chen F, Nakayama E, Okubo K, Date H. Intrathoracic multiple schwannomas of a single intercostal nerve. *Ann Thorac Surg* 86(2):660-1, 2008
59. Kawasaki K, Watanabe M, Sakaguchi M, Ogasawara Y, Ochiai K, Nasu Y, Doihara H, Kashiwakura Y, Huh NH, Kumon H, Date H. REIC/Dkk-3 overexpression downregulates P-glycoprotein in multigrug-resistant MCF/ADR cells and induces apoptosis in breast cancer. *Cancer Gene Ther* 2008 (Epub ahead of print)
60. Sugimoto R, Nakao A, Yamane M, Toyooka S, Okazaki M, Aoe M, Seyama K, Date H, Oto T, Sano Y. Sirolimus amelioration of clinical symptom of recurrent lymphangioleiomyomatosis after living-donor lobar lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 27(8):921-4, 2008
61. Chen F, Sato K, Fujinaga T, Sonobe M, Shoji T, Sakai H, Miyahara R, Bando T, Okubo K, Hirata T, Date H. Pulmonary resection for metastases from hepatocellular carcinoma. *World J Surg* 32(10):2213-7, 2008
62. Tao H, Sano Y, Yamane M, Toyooka S, Oto T, Date H. Bronchial mucoepidermoid carcinoma with recurrent hemoptysis in a pregnant woman: report of a case. *Surg Today* 38(9):850-2, 2008
63. Chen F, Miyahara R, Bando T, Okubo K, Watanabe K, Nakayama T, Toguchida J, Date H. Prognostic factors of pulmonary metastasectomy for osteosarcomas of the extremities. *Eur J Cardiovasc Surg* 2008 (Epub ahead of print)
64. Yamamoto H, Shigematsu H, Nomura M, Lockwood WW, Sato M, Okumura N, Soh J, Suzuki M, Wistuba II, Fong KM, Lee H, Toyooka S, Date H, Lam WL, Minna JD, Gazdar AF. PIK3CA mutations and copy number gains in human lung cancers. *Cancer Res* 68(17):6913-21, 2008
65. Yamane M, Okutani D, Sugimoto S, Toyooka S, Aoe M, Okazaki M, Sano Y, Date H. Native lung-sparing lobar transplantation for pulmonary emphysema. *J Heart Lung Transplant* 27(9):1046-9, 2008
66. Chen F, Fujinaga T, Sato K, Sonobe M, Shoji T, Sakai H, Miyahara R, Bando T, Okubo K, Hirata T, Date H. Significance of tumor recurrence before pulmonary metastasis in pulmonary metastasectomy for soft tissue sarcoma. *Eur J Surg Oncol* 2008 (Epub ahead of print)
67. Kanaya Y, Doihara H, Shiroma K, Ogasawara Y, Date H. Effect of combined therapy with the antiestrogen agent toremifene and local hyperthermia on breast cancer cells implanted in nude mice. *Surg Today* 38(10):911-20, 2008
68. Okamoto T, Nakamura T, Zhang J, Aoyama A, Chen F, Fujinaga T, Shoji T, Hamakawa H, Sakai H, Manabe T, Wada H, Date H, Bando T. Successful sub-zero non-freezing preservation of rat lungs at -2 degrees C utilizing a new supercooling technology. *J Heart Lung Transplant* 27(10):1150-7, 2008
69. Masago K, Fujita S, Mio T, Ichikawa M, Sakuma K, Kim YH, Hatachi Y, Fukuhara A, Kamiyama K, Sonobe M, Miyahara R, Date H, Mishima M. Accuracy of epidermal growth factor receptor gene mutation analysis by direct sequencing method based on small biopsy specimens from patients with non-small cell lung cancer: analysis of results in 19 patients. *Int J Clin Oncol* 13:442-6, 2008
70. Kimura K, Toyooka S, Tsukuda K, Yamamoto H, Suehisa H, Soh J, Otani H, Kubo T, Aoe K, Fujimoto N, Kishimoto T, Sano Y, Pass HI, Date H. The aberrant promoter methylation of BMP3b and BMP6 in malignant pleural mesotheliomas. *Oncol Rep* 20(5):1265-8, 2008
71. Osaragi T, Nagahiro I, Miyaguchi N, Mori H, Sano Y, Date H, Shimizu N. Optimal temperature of graft preservation after ex vivo gene transfer in lung isografts. *Acta Med Okayama* 62(5):297-302, 2008
72. Ohara T, Oto T, Miyoshi K, Tao H, Yamane M, Toyooka S, Okazaki M, Date H, Sano Y. Sirolimus ameliorated post lung transplant chylothorax in lymphangioleiomyomatosis. *Ann Thorac Surg* 86(6):e7-8, 2008
73. Sonobe M, Bando T, Date H. Peripheral primitive neuroectodermal tumour of the chest wall invading lung with regional lymph node metastasis. *Eur J Cardiovasc Surg* 2008 (Epub ahead of print)
74. Toyooka S, Yamane M, Oto T, Sano Y, Okazaki M, Hanazaki M, Goto K, Date H. *Surg Today* 38(1):1078-82, 2008
75. Inoue Y, Trapnell BC, Tazawa R, Arai T, Takada T, Hizawa N, Kasahara Y, Tatsumi K, Hojo M, Ichiwata T, Tanaka N, Yamaguchi E, Eda R, Oishi K, Tsuchihashi Y, Kaneko C, Nukiwa T, Sakatani M, Krischer JP, Nakata K; Japanese Center of the Rare Lung Diseases Consortium. Characteristics of a large cohort of patients with Autoimmune pulmonary Alveolar proteinosis in Japan. *Am J Respir Crit Care Med*. 177(7):752-62, 2008
76. Young L, Inoue Y, McCormack FX. Diagnostic potential of serum VEGF-D for lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med*. 358(2):199-200, 2008

77. T Arai, Y Inoue, Y Eishi, S Yamamoto, M Sakatani. PropionibacteriumAcnes inGranulomas ofA patient with necrotising sarcoid granulomatosis. *Thorax*. 63: 90-91, 2008
78. Masanori Akira, Kazushige Toyokawa, Yoshikazu Inoue, Toru Arai. Quatitative CT in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Inspiratory and Expiratory Assessment. *AJR*, 192:1-6, 2009
79. Kanehara M, Yokoyama A, Tomoda Y, Shiota N, Iwamoto H, Ishikawa N, Taooka Y, Haruta Y, Hattori N, Kohno N : Anti-inflammatory Effects and Clinical Efficacy of Theophylline and Tulobuterol in Mild to Moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics* 21: 874-848,2008.
80. Iwamoto H, Yokoyama A, Shiota N, Shoda H, Haruta Y, Hattori N, Kohno N.: Tiotropium bromide is effective for severe asthma with noneosinophilic phenotype. *Eur Respir J* 31:1379-80,2008.
81. Nakashima T, Yokoyama A, Ohnishi H, Hamada H, Ishikawa N, Haruta Y, Hattori N, Tanigawa K, Kohno N. Circulating KL-6/MUC1 as an independent predictor for disseminated intravascular coagulation in acute respiratory distress syndrome. *J Intern Med* 263: 432-439,2008.
82. Ishikawa N, Hattori N, Yokoyama A, Tanaka S, Nishino R, Yoshioka K, Ohshimo S, Fujitaka K, Ohnishi H, Hamada H, Arihiro K, Kohno N.: Usefulness of monitoring the circulating Krebs von den Lungen-6 levels to predict the clinical outcome of patients with advanced nonsmall cell lung cancer treated with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Int J Cancer* 122: 2612-2620,2008.
83. Nakashima T, Yokoyama A, Onari Y, Shoda H, Haruta Y, Hattori N, Naka T, Kohno N. Suppressor of cytokine signaling 1 inhibits pulmonary inflammation and fibrosis. *J Allergy Clin Immunol* 121:1269-1276,2008.
84. Hirata S, Hattori N, Ishikawa N, Fujitaka K, Kumagai K, Taooka Y, Haruta Y, Yokoyama A, Kohno N.: A case of pulmonary asbestosis presenting with temporal arteritis involving multiple medium-sized vessels. *Mod Rheumatol* 18:100-4,2008.
85. Sugita A, Ogawa H, Azuma M, Muto S, Honjo A, Yanagawa H, Nishioka Y, Tani K, Itai A, Sone S.: Antiallergic and Anti-Inflammatory Effects of a Novel IkappaB Kinase beta Inhibitor, IMD-0354, in a Mouse Model of Allergic Inflammation. *Int Arch Allergy Immunol*.148: 186-198,2008.
86. Yano S, Wang W, Li Q, Matsumoto K, Sakurama H, Nakamura T, Ogino H, Kakiuchi S, Hanibuchi M, Nishioka Y, Uehara H, Mitsudomi T, Yatabe Y, Nakamura T, Sone S.: Hepatocyte growth factor induces gefitinib resistance of lung adenocarcinoma with epidermal growth factor receptor-activating mutations. *Cancer Res*. 68:9479-9487, 2008.
87. Hanibuchi M, Nishioka Y, Makino H, Koshihara K, Sone S.: A case of Mycobacterium intracellulare pericarditis accompanied with neuro-Sweet disease and pulmonary Mycobacterium intracellulare infection. *Med. Postgrad*46: 69-73, 2008.
88. Wang W, Nishioka Y, Ozaki S, Jalili A, Verma VK, Hanibuchi M, Abe S, Minakuchi K, Matsumoto T, Sone S. Chimeric and humanized anti-HM1.24 antibodies mediate antibody-dependent cellular cytotoxicity against lung cancer cells. *Lung Cancer* 63: 23-31, 2008.
89. Yamada T, Muguruma H, Yano S, Ikuta K, Ogino H, Kakiuchi S, Hanibuchi M, Uehara H, Nishioka Y, Sone S : Intensification therapy with anti-parathyroid hormone-related protein antibody plus zoledronic acid for bone metastases of small cell lung cancer cells in severe combined immunodeficient mice. *Mol Cancer Ther* 8:119-126, 2008.
90. Wang W, Nishioka Y, Ozaki S, Jalili A, Abe S, Kakiuchi S, Kishuku M, Minakuchi K, Matsumoto T, Sone S.: HM1.24 (CD317) is a novel target against lung cancer for immunotherapy using anti-HM1.24 antibody. *Cancer Immunol Immunother* (in press).
91. Fernández-Real JM, Chico B, Shiratori M, Nara Y, Takahashi H, Ricart W. Circulating surfactant protein A (SP-A), a marker of lung injury, is associated with insulin resistance. *Diabetes Care*. 2008;31:958-63.
92. Tachihara, M., T. Ishida, A. Sugawara, K. Watanabe, K. Kanazawa, T. Niimi, T. Suzuki, K. Kimura, and M. Munakata. 2008. Expression of Uteroglobin-related Protein 1 (UGRP1) in Primary Pulmonary Carcinomas. *Fukushima Medical J* 54: (in press).
93. Hashimoto, K., S. Mori, Y. Hashimoto, H. Kaneko, K. Ishibashi, K. Ishioka, M. Murakami, Y. Kawasaki, M. Hosoya, J. R. Peebles, M. Munakata, and T. Suzutani. 2008. DSCG reduces RSV-Induced Illness in RSV-infected mice. *J Med Virol*. (in press)
94. Kusakabe, T., K. Watanabe, M. Nomura-Tanaka, T. Ishida, M. Munakata, and T. Suzuki. 2008. Primary pulmonary synovial sarcoma - transbronchial needle aspiration is a diagnostic approach: a case report with cytological features. *Cytopathology*. (electronic)
95. Watanabe, K., T. Ishida, A. Sugawara, M. Tachihara, and M. Munakata. 2008. An adult case of plastic bronchitis. *Intern Med*

- 47(17):1549.
96. Wang, X., Y. Ohtsuka, K. Kimura, H. Kaji, J. Saito, Y. Tanino, T. Ishida, and M. Munakata. 2008. Mannose-binding lectin gene polymorphisms and the development of coal workers' pneumoconiosis in Japan. *Am J Ind Med* 51(7):548-53.
 97. Sato, S., J. Saito, Y. Sato, T. Ishii, W. Xintao, Y. Tanino, T. Ishida, and M. Munakata. 2008. Clinical usefulness of fractional exhaled nitric oxide for diagnosing prolonged cough. *Respir Med* 102(10):1452-9.
 98. Inoue, K., X. Wang, J. Saito, Y. Tanino, T. Ishida, D. Iwaki, T. Fujita, S. Kimura, and M. Munakata. 2008. Plasma UGRP1 levels associate with promoter G-112A polymorphism and the severity of asthma. *Allergol Int* 57(1):57-64.
 99. Sekiya K, Hojo T, Yamada H, Toyama K, Ryo H, Kimura K, Taniguchi M, Homma S: Pneumoperitoneum recurring concomitantly with asthmatic exacerbation. *Intern Med* 47: 47-49, 2008
 100. Sugino K, Hasegawa C, Sano G, Shibuya K, Homma S: Pathophysiological study of chronic necrotizing pulmonary aspergillosis. *Jpn J Infect Dis* 61: 450-453, 2008
 101. Sugino K, Kobayashi M, Iwata M, Gocho K, Kaburaki K, Muramatsu Y, Ishida F, Miyazaki T, Sato D, Sakaguchi M, Sano G, Kusano E, Isobe K, Sakamoto S, Takai Y, Shibuya K, Takagi K, Homma S: Successful treatment with pneumonectomy for pulmonary mycobacterium abscessus infection. *Intern Med* 48, 2009
 102. Azuma A, Hagiwara K., Kudoh S. :Basis of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis in Japanese patients. *Am J Respir Crit Care Med* 177(12):1397-8, 2008.
 103. Ishihara Y, Hagiwara K, Zen K, Huqun, Hosokawa Y, Natsuhara A. : A case of Pulmonary Alveolar Microlithiasis with an intra-genetic deletion in SLC34A2 detected by a genome-wide SNP study. *Thorax*. in press.
 104. Koyama N, Zhang J, Huqun, Miyazawa H, Tanaka T, Su X, Hagiwara K.: Identification of IGFBP-6 as an effector of the tumor suppressor activity of SEMA3B. *Oncogene* in press.
 105. Inoue A, Kobayashi K, Usui K, Maemondo M, Okinaga S, Mikami I, Ando M, Yamazaki K, Saijo Y, Gemma A, Miyazawa H, Tanaka T, Ikebuchi K, Nukiwa T, Morita S, Hagiwara K.: First-line Gefitinib for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients Harboring Epidermal Growth Factor Receptor Mutations without Indication for Chemotherapy. *J Clin Oncol*. in press.
 106. Miyazawa H, Tanaka T, Nagai Y, Matsuoka M, Sutani A, Udagawa K, Zhang J, Hiramata T, Murayama Y, Koyama N, Ikebuchi K, Nagata M, Kanazawa M, Nukiwa T, Takenoshita S, Kobayashi K, Hagiwara K. : Peptide nucleic acid-locked nucleic acid polymerase chain reaction clamp-based detection test for gefitinib-refractory T790M epidermal growth factor receptor mutation. *Cancer Sci* 99(3):595-600, 2008.
 107. Kobayashi T, Takaku Y, Yokote A, Miyazawa H, Soma T, Hagiwara K. Kanazawa M, Nagata M. : Interferon- γ augments eosinophil adhesion-inducing activity of endothelial cells. *Eur Respir J* in press.
 108. Miyayama A, Gemma A, Ando M, Kosaihiira S, Noro R, Minegishi Y, Kataoka K, Nara M, Okano T, Miyazawa H, Tanaka T, Yoshimura A, Kobayashi K, Iwanami H, Hagiwara K. Tsuboi E, Kudoh S. : E-cadherin expression and epidermal growth factor receptor mutation status predict outcome in non-small cell lung cancer patients treated with gefitinib. *Oncol Rep* 19(2):377-83, 2008.
 109. Soma T, Takaku Y, Kobayashi T, Hagiwara K, Kanazawa M, Uematsu K, Nagata M. : Inhibitory effect of budesonide alone and in combination with formoterol on IL-5 and RANTES production from mononuclear cells. *Int Arch Allergy Immunol*. 146Suppl1:22-7, 2008.
 110. Fujisawa T, Ide K, Holzman MJ, Suda T, Suzuki K, Kuroishi S, Chida K, Nakamura H : Involvement of the p38 MARK pathway in IL-13-induced mucous cell metaplasia in mouse tracheal epithelial cells. *Respirology* 13(2): 191-202, 2008.
 111. Uchiyama H, Suda T, Nakamura Y, Gemma H, Toyoshima M, Yasuda K, Inui N, Shirai M, Shirai T, Imokawa S, Ida M, Nakano Y, Sato J, Hayakawa H, Chida K : Alterations in smoking habits are associated with acute eosinophilic pneumonia. *Chest* 133(5) : 1174-1180, 2008.
 112. Inui N, Matsui T, Suda T, Chida K : Anti-endothelial cell antibodies in patients with sarcoidosis. *Chest* 133(4) : 955-960, 2008.
 113. Enomoto N, Suda T, Uto T, Kato M, Kaida Y, Ozawa Y, Miyazaki H, Kuroishi S, Hashimoto D, Naito T, Fujisawa T, Matsui T, Inui N, Nakamura Y, Sato J, Mizuguchi T, Kato A, Chida K : Possible therapeutic effect of direct haemoperfusion with apolymyxin B immobilized fibre column(PMX-DHP) on pulmonary oxygenation in acute exacerbations of interstitial pneumonia. *Respirology* 13(3) : 452-460, 2008.
 114. Inui N, Enomoto N, Suda T, Kageyama Y, Watanabe H, Chida K : Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in lung

- diseases associated with rheumatoid arthritis. *Clin Biochem* 41(13) : 1074-1077, 2008.
115. Suzuki Y, Miwa S, Shirai M, Ohba H, Murakami M, Fujita K, Suda T, Nakamura H, Hayakawa H, Chida K. : Drug lymphocyte stimulation test in the diagnosis of adverse reactions to antituberculosis drugs. *Chest* 134(5) : 1027-32, 2008.
 116. Nakagawa K, Suga M, Jiang H, Itoh Y, Armour A, Watkins C, Higenbottam T, Nyberg F. (as one of the contributors) .Interstitial lung disease in Japanese patients with lung cancer: a cohort and nested case-control study. *Am J Respir Crit Care Med.* 177(12):1348-1357, 2008.
 117. Kawabata Y, Takemura T, Hebisawa A, Ogura T, Yamaguchi T, Kuriyama T, Nagai S, Sakatani M, Chida K, Sakai F, Park J, Colby TV. Eosinophilia in bronchoalveolar lavage fluid and architectural destruction are features of desquamative interstitial pneumonia. *Histopathology.* 2008;52:194-202.
 118. Masaki Y, Dong L, Kurose N, Kitagawa K, Morikawa Y, Yamamoto M, Takahashi H, Shinomura Y, Imai K, Saeki T, Azumi A, Nakada S, Sugiyama E, Matsui S, Origuchi T, Nishiyama S, Nishimori I, Nojima T, Yamada K, Kawano M, Zen Y, Kaneko M, Miyazaki K, Tsubota K, Eguchi K, Tomoda K, Sawaki T, Kawanami T, Tanaka M, Fukushima T, Sugai S, Umehara H. Proposal for a new clinical entity, IgG4-positive multi-organ lymphoproliferative syndrome: Analysis of 64 cases of IgG4-related disorders. *Ann Rheum Dis.* 2008 Aug 13.
 119. Fukuoka J. and Leslie KO.Chronic Diffuse Lung Diseases Chapter 7 In: Leslie KO and Wick MR, ed. *Practical Pulmonary Pathology*, Churchill-Livingstone, Philadelphia (in press)
 120. Takahashi M, Fukuoka J, Nitta N, Takazakura R, Nagatani Y, Murakami Y, Otani H, Murata K. Imaging of pulmonary emphysema: a pictorial review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2008;3(2):193-204.
 121. Ito S, Kume H, Naruse K, Kondo M, Takeda N, Iwata S, Hasegawa Y, Sokabe M.A Novel Ca²⁺ influx pathway activated by mechanical stretch in human airway smooth muscle cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 38:407-413, 2008
 122. Ito S, Kume H, Shiraki A, Kondo M, Makino Y, Kamiya K, Hasegawa Y.Inhibition by the cold receptor agonists menthol and icilin of airway smooth muscle contraction. *Pulm Pharmacol Ther* 21:812-817, 2008.
 123. Sindou Y, Sato S, Maruyama E, Ohashi T, Ogawa M, Imaizumi K, Hasegawa Y.Comparison of severity scoring systems A-DROP and CURB-65 for community-acquired pneumonia. *Respirology* 13:731-735, 2008
 124. Shindo Y, Sato S, Maruyama E, Ohashi T, Ogawa M, Imaizumi K, Hasegawa Y.Implication of clinical pathway care for community-acquired pneumonia in a community hospital: early switch from an intravenous beta-lactam plus a macrolide to an oral respiratory fluoroquinolone. *Intern Med* 47:1865-1874, 2008.
 125. Takahashi K, Hasegawa Y, Abe T, Yamamoto T, Nakashima K, Imaizumi K, Shimokata K.SLC11A1(formerly NRAMP1) polymorphisms associated with multidrug-resistant tuberculosis. *Tuberculosis* 88:52-57, 2008
 126. Sumida A, Hasegawa Y, Okamoto M, Hashimoto N, Imaizumi K, Yatsuya H, Yokoi T, Takagi K, Shimokata K, Kawabe T.TH1/TH2 immune response in lung fibroblasts in interstitial lung disease.*Arch Med Res* 39:503-510, 2008.
 127. Matsuno T, Ito Y, Ohashi T, Morise M, Takeda N, Shimokata K, Imaizumi K, Kume H, Hasegawa Y.Dual pathway activated by tert-butyl hydroperoxide in human airway anion secretion.*J Pharmacol Exp Ther* 327:453-464, 2008.
 128. Yokoyama T, Osada H, Murakami H, Tatematsu Y, Taniguchi T, Kondo Y, Yatabe Y, Hasegawa Y, Shimokata K, Horio Y, Hida T, Sekido Y.YAP1 is involved in mesothelioma development and negatively regulated by Merlin through phosphorylation. *Carcinogenesis* 29:2139-2146, 2008.
 129. Shimizu J, Horio Y, Osada H, Hida T, Hasegawa Y, Shimokata K, Takahashi T, Sekido Y, Yatabe Y.mRNA expression of RRM1, ERCC1 and ERCC2 is not associated with chemosensitivity to cisplatin, carboplatin and gemcitabine in human lung cancer cell lines.*Respirology* 13:510-517, 2008
 130. Shindo Y, Sato S, Maruyama E, Ohashi T, Ogawa M, Hashimoto N, Imaizumi K, Sato T, Hasegawa Y.Health-care-associated pneumonia among hospitalized patients in a Japanese community hospital. *Chest* (in press)
 131. Shibusaki M, Hashimoto K, Okamoto M, Hayashi Y, Imaizumi K, Hashimoto N, Ozaki N, Yokoi T, Takagi K, Hasegawa Y, Shimokata K, Kawabe T.Up-regulation of surfactant protein production in a mouse model of secondary pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* (in press)
 132. Iwata S, Ito S, Iwaki M, Kondo M, Sashio T, Takeda N, Sokabe M, Hasegawa Y, Kume H.Regulation of endothelin-1-induced interleukin-6 production by Ca(2+) influx in human airway smooth muscle cells. *Eur J Pharmacol* (in press)
 133. Nishiyama O, Kondoh Y, Kimura T, Kato K, Kataoka K, Ogawa T, Watanabe F, Arizono S, Nishimura K, Taniguchi H.Effects of pulmonary rehabilitation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis.*Respirology* 13 : 394-399 2008.
 134. Sumikawa H, Johkoh T, Colby TV, Ichikado K, Suga M, Taniguchi H, Kondoh Y, Ogura T, Arakawa H, Fujimoto K, Inoue A,

- Mihara N, Honda O, Tomiyama N, Nakamura H, Müller NL. Computed tomography findings in pathological usual interstitial pneumonia: relationship to survival. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008 15;177:433-9
135. Mushiroya T, Wattanapokayakit S, Takahashi A, Nukiwa T, Kudoh S, Ogura T, Taniguchi H, Kubo M, Kamatani N, Nakamura Y, Pirfenidone Clinical Study Group. A genome-wide association study identifies an association of a common variant in TERT with susceptibility to idiopathic pulmonary fibrosis. *J Med Genet.* 2008;45:654-6.
136. Kawakami A, Koketsu R, Suzukawa M, Nagao M, Hiraguchi Y, Tokuda R, Fujisawa T, Nagase H, Ohta K, Yamamoto K, Yamaguchi M: Blocking antibody is generated in allergic rhinitis patients during specific immunotherapy using standardized Japanese cedar pollen extract. *Int Arch Allergy Immunol* 146 S1:54-60, 2008.
137. Suzukawa M, Iikura M, Koketsu R, Nagase H, Tamura C, Komiya A, Nakae S, Matsushima K, Ohta K, Yamamoto K, Yamaguchi M. An IL-1 cytokine member, IL-33, induces human basophil activation via its ST2 receptor. *J Immunol* 181(9):5981-9, 2008.
138. Suzukawa M, Koketsu R, Iikura M, Nakae S, Matsumoto K, Nagase H, Saito H, Matsushima K, Ohta K, Yamamoto K, Yamaguchi M. Interleukin-33 enhances adhesion, CD11b expression and survival in human eosinophils. *Lab Invest* 88(11):1245-53, 2008.
139. Tanaka S, Arai S, Yasen M, Mogushi K, Su NT, Zhao C, Imoto I, Eishi Y, Inazawa J, Miki Y, Tanaka H. Aurora kinase B is a predictive factor for the aggressive recurrence of hepatocellular carcinoma after curative hepatectomy. *Br J Surg* 95(5):611-9, 2008.
140. Ito T, Kobayashi D, Uchida K, Takemura T, Nagaoka S, Kobayashi I, Yokoyama T, Ishige I, Ishige Y, Ishida N, Furukawa A, Muraoka H, Ikeda S, Sekine M, Ando N, Suzuki Y, Yamada T, Suzuki T, Eishi Y. *Helicobacter pylori* invades the gastric mucosa and translocates to the gastric lymph nodes. *Lab Invest.* 88:664-81, 2008.
141. Wanajo A, Sasaki A, Nagasaki H, Shimada S, Otsubo T, Owaki S, Shimizu Y, Eishi Y, Kojima K, Nakajima Y, Kawano T, Yuasa Y, Akiyama Y. Methylation of the calcium channel-related gene, CACNA2D3, is frequent and a poor prognostic factor in gastric cancer. *Gastroenterology* 135(2):580-90, 2008.
142. Tamahashi U, Kumagai J, Takizawa T, Sekine M, Eishi Y. Expression and intracellular localization of matrix metalloproteinases in intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Virchows Arch* 453(1):79-87, 2008.
143. Miyazaki E, Ando M, Fukami T, Nureki S, Eishi Y, Kumamoto T. Minocycline for the treatment of sarcoidosis: is the mechanism of action immunomodulating or antimicrobial effect? *Clin Rheumatol* 27(9):1195-7, 2008.
144. Koda H, Kimura Y, Iino Y, Eishi Y, Murakami Y, Kitamura K. Bilateral sudden deafness caused by diffuse metastatic leptomeningeal carcinomatosis. *Otol Neurotol* 29(5):727-9, 2008.
145. Matsumoto T, Kumagai J, Hasegawa M, Tamaki M, Aoyagi M, Ohno K, Mizusawa H, Kitagawa M, Eishi Y, Koike M. Significant increase in the expression of matrix metalloproteinase 7 in primary CNS lymphoma. *Neuropathology* 28(3):277-85, 2008.
146. Arai T, Inoue Y, Eishi Y, Yamamoto S, Sakatani M. Propionibacterium acnes in granulomas of a patient with necrotising sarcoid granulomatosis. *Thorax* 63(1):90-1, 2008.

日本語論文(85報)

147. 川上正敬, 大野彰二, 辻田章博, 細野達也, 小林 晃, 山沢英明, 坂東政司, 杉山幸比古: 当科における進展型小細胞肺癌に対する Amrubicin Hydrochloride 単剤療法の検討. *癌と化学療法* 35: 273-6, 2008.
148. 川上正敬, 坂東政司, 間藤尚子, 中屋孝清, 大野彰二, 杉山幸比古: 小細胞肺癌に合併し免疫グロブリン大量療法が奏効した腫瘍随伴性小脳変性症の1例. *日呼吸会誌* 46: 325-330, 2008.
149. 中山雅之, 坂東政司, 細野達也, 山沢英明, 大野彰二, 杉山幸比古: 複数回の DLST が被疑薬同定に有用であった propiverine による薬剤性肺炎の1例. *日呼吸会誌* 46: 336-340, 2008.
150. 水品佳子, 坂東政司, 細野達也, 大野彰二, 蘇原泰則, 弘中 貢, 杉山幸比古: 気胸で発症した子宮平滑筋肉腫肺転移の1例. *日呼吸会誌* 46: 379-384, 2008.
151. 山沢英明, 大野彰二, 中屋孝清, 石井義和, 細野達也, 辻田章博, 坂東政司, 杉山幸比古: 著明な末梢血好中球増多を示したミノサイクリンによる急性好酸球性肺炎の1例. *日呼吸会誌* 46: 820-823, 2008.
152. 北市正則, 玉倉学, 杉本親寿, 大塚淳司, 新井徹, 井上義一, 林清二. 病理一特発性肺線維症(IPF)の臨床経過, 画像

- 所見と整合性のある病理診断は可能かをめぐって—第2章 病理・病態生理。新しい診断と治療のABC55/呼吸器7 特発性肺線維症。2008年最新医学別冊P.25—P.32(株)最新医学社。平成20年5月25日発行
153. 井上義一。治療薬剤：(1)ステロイド剤・免疫抑制薬。第4章 管理・治療。新しい診断と治療のABC55/呼吸器7 特発性肺線維症。2008年最新医学別冊P.113—P.120(株)最新医学社。平成20年5月25日発行
154. 井上義一, 山田佳子, C. BAL法の手技：[BAL]法の手引き P.8—P.11 日本呼吸器学会びまん性肺疾患学術部会 厚生労働省難治性疾患克服研究事業びまん性肺疾患調査研究班(株)克誠堂出版(東京都文京区)2008年6月6日発行
155. 新井徹, 井上義一, 北市正則。夏型過敏性肺炎。呼吸器科。13:404-411, 2008
156. 新井徹, 井上義一。アミロイドーシスと Wegener 肉芽腫症。第XI章 各種疾患の気管支鏡所見8. 気管支鏡—臨床医のためのテクニックと画像診断 第2版 P.218—P.221(株)医学書院。2008年6月15日発行
157. 井上義一。じん肺。第XI章 各種疾患の気管支鏡所見11. 気管支鏡—臨床医のためのテクニックと画像診断 第2版 P.226—P.228(株)医学書院。2008年6月15日発行
158. 井上義一。肺胞蛋白症。第XI章 各種疾患の気管支鏡所見17. 気管支鏡—臨床医のためのテクニックと画像診断 第2版 P.240—P.245(株)医学書院。2008年6月15日発行
159. 林田美江, 久保恵嗣, 瀬山邦明, 熊坂利夫, 井上義一, 北市正則, 審良正則。リンパ脈管筋腫症 lymphangioleiomyomatosis(LAM)の診断基準。厚生労働省難治性疾患克服研究事業呼吸不全に関する調査研究班。日本呼吸器学会雑誌。46:425-427, 2008
160. 林田美江, 藤本圭作, 久保恵嗣, 瀬山邦明, 井上義一。リンパ脈管筋腫症 lymphangioleiomyomatosis(LAM)の治療と管理の手引き。厚生労働省難治性疾患克服研究事業呼吸不全に関する調査研究班。日本呼吸器学会雑誌。46:428-431, 2008
161. 井上義一。診断と治療のガイドライン—現行の問題点と展望。呼吸器科。14: 81-88, 2008
162. 井上義一。まれなびまん性肺疾患。呼吸器疾患診療マニュアル。日本医師会雑誌。137: 240-242, 2008
163. 井上義一。肺動たんぱく症。ホームメディカ新版 家庭医学大事典(株)小学館。2008年11月24日 初版第1刷発行 P.1315
164. 井上義一。肺ランゲルハンス細胞組織球症(肺好酸球性肉芽腫症, ヒスチオサイトーシスX)。ホームメディカ新版 家庭医学大事典(株)小学館。2008年11月24日 初版第1刷発行 P.1316
165. 井上義一。リンパ脈管筋腫症(肺リンパ脈管筋腫症)ホームメディカ新版 家庭医学大事典(株)小学館。2008年11月24日 初版第1刷発行 P.1316—P.1317
166. 井上義一。グッドパスチャー症候群。ホームメディカ新版 家庭医学大事典(株)小学館。2008年11月24日 初版第1刷発行 P.1318
167. 井上義一。肺アミロイドーシス。ホームメディカ新版 家庭医学大事典(株)小学館。2008年11月24日 初版第1刷発行 P.1318—P.1319
168. 井上義一。肺胞微石症。ホームメディカ新版 家庭医学大事典(株)小学館。2008年11月24日 初版第1刷発行 P.1319
169. 井上義一。薬剤性肺障害をいかに防ぐか。Topic 原因から考える対策。診断のポイントとビットフォール。呼吸器 NEWS&VIEWS。33: 3-7, 2008 Winter No.33 2008年12月25日。ライフサイエンス出版(株)発行
170. 井上義一, 新井 徹, 審良正則, 北市正則。非特異性間質性肺炎。呼吸器症候群(第2版)(I)—その他の呼吸器疾患を含めて—別冊 日本臨牀 新領域別症候群シリーズ No8 2008年12月28日 第2版。(株)日本臨牀社発行。P.3—P.7
171. 井上義一。特集からむ痰, うつとうしい咳。治療 慢性呼吸不全・COPDに去痰薬は有効か? JIM 19:44-48, 2009.
172. 服部 登, 河野 修興。BAL法の臨床応用。気管支肺胞洗浄(BAL)の手引き5-7, 2008.
173. 服部 登, 河野 修興。間質性肺炎の血清マーカー。呼吸器科13:297-302,2008.
174. 服部 登, 河野 修興。特発性間質性肺炎：バイオマーカーの有用性と問題点。呼吸器科14:104-108, 2008.
175. 石川暢久, 河野修興。薬剤性肺障害。リウマチ科40(4): 363-370,2008.
176. 石川暢久, 河野修興。間質性肺炎のマーカー・KL-6。日本胸部臨床,2008.
177. 石川暢久, 河野修興。腫瘍マーカーのバイオマーカーとしての臨床的意義。医学のあゆみ「肺癌UPDATE」224(13): 1159-1163, 2008.
178. 西岡安彦, 曾根三郎。特発性肺線維症。別冊日本臨牀 呼吸器症候群(第2版) (工藤翔二編), pp416-420, 日本臨床社, 東京, 2008.
179. 西岡安彦, 曾根三郎。肺癌。気管支肺胞洗浄(BAL)法の手引き(日本呼吸器学会びまん性肺疾患学術部会, 厚生労働省難治性疾患克服研究事業びまん性肺疾患調査研究班), pp106-108, 南山堂, 大阪, 2008.
180. 西岡安彦, 東 桃代, 青野純典, 曾根三郎。マクロライド薬によりイマチニブの低感受性は克服できるか?—マ