慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	慢性閉塞性肺疾患(COPD)と喫煙感受性規定遺伝子
Sub Title	
Author	山口, 佳寿博(Yamaguchi, Kazuhiro)
Publisher	慶應医学会
Publication year	2004
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.81, No.1 (2004. 3) ,p.23- 30
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	講座
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20040300-0023

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

慶應医学・81(1)：23～30，2004

講　座

慢性閉塞性肺疾患（COPD）と喫煙感受性規定遺伝子

慶應義塾大学医学部内科学教室
山口　佳寿博（やまぐち　かすひろ）

Key words：COPD, smoking sensitivity, gene polymorphism, cathepsin S, MMP-9, CYP2A6

緒　論

本邦における慢性閉塞性肺疾患（COPD：chronic obstructive pulmonary disease）の有病率は総人口の8.5%，喫煙者の15%であり，現時点で約530万人のCOPD患者が本邦に存在すると推定されている[1]．この患者数は成人気管支喘息よりも多い．この傾向は世界各国で同様であり，COPDの有病率は世界総人口の4～9%，喫煙者の10～15%と推定される[2,3]．本邦におけるCOPDの死亡率は人口10万に対して10.4人（男性15.7人，女性5.3人）であり明らかに男性の方が高い[4]．世界的にみてもCOPDの死亡率は現在第6位であり，2020年には虚血性心疾患，脳血管障害に次いで第3位にランクされるものと予測されている[5]．以上のようにCOPDは全疾患の中で今後益々重要な位置を占めるようになるものと推察され，COPDの病態解明，それに対する早期診断法ならびに確実な治療法の確立を急がなければならない．本論文ではCOPDの分子病態，特に遺伝子レベルの病態について筆者らの解析結果を中心に紹介すると共に，それらを応用したCOPDに対する新たな早期診断法の可能性について述べる．

COPDの疾患概念と定義

COPDは“十分なる可逆性を有さず進行性の気流制限を特徴とし，有害粒子あるいは有害ガス状物質の吸入に対する肺全体の異常炎症反応に起因する病態”と定義される[6]．不可逆性が強い気流制限は短時間作用型気管支拡張剤を吸入させた後に測定された1秒率（FEV_1% = 1秒量/努力肺活量）が70%未満の場合をもって診断される[6]．吸入原因物質（環境因子）として最も重要なものは喫煙であるが職業性粉塵/化学物質，大気汚染（室内，室外），感染微生物などもCOPDの原因物質となる．

従来，COPDは慢性気管支炎，細気管支炎，肺気腫に分類されてきたが，実際には肺組織全体に及ぶ病態であり，気道（中枢，末梢），気腔（肺胞）に加え肺微小循環も傷害される．その意味で，COPDの臨床的表現型は気道病変優位型（中枢気道病変，末梢気道病変），肺実質優位型（気腫性病変），肺微小血管優位型に分類されなければならず，従来の慢性気管支炎，細気管支炎，肺気腫と言う表現は妥当ではない．

喫煙関連COPDの分子発症機序

COPD発症にかかわる最も重要な環境因子は喫煙である．それ故，喫煙の長期曝露に起因するCOPDを取り上げ，その分子発症機序について考えていくものとする．気道，気腔，微小循環の傷害部位に共通して認められる炎症細胞は肺胞マクロファージとCD8$^+$-Tリンパ球であり，COPD発症においてこれらの炎症細胞が重要な役割を果たすことが示唆されている（第1表）[6]．肺胞マクロファージは種々なる原因物質によって活性化される．その結果，matrix metalloproteinase（MMP-1, 2, 9, 12），cysteine protease（cathepsin L, K, S）などの蛋白分解酵素が肺局所に過剰分泌される[7]．これらの酵素によって傷害された組織片を抗原としてCD8$^+$-Tリンパ球，特にcytotoxic T cell-1（Tc1）が局所的に免疫/傷害反応ならびにアポトーシスを惹起し，局所損傷をさらに進行させる（第1図）．COPD発症に対して肺胞マクロファージならびにCD8$^+$-Tリンパ球

COPD and Possible Genes Regulating Smoking Sensitivity
Kazuhiro Yamaguchi, MD.
Department of Medicine, School of Medicine, Keio University, Tokyo 160-8582, Japan

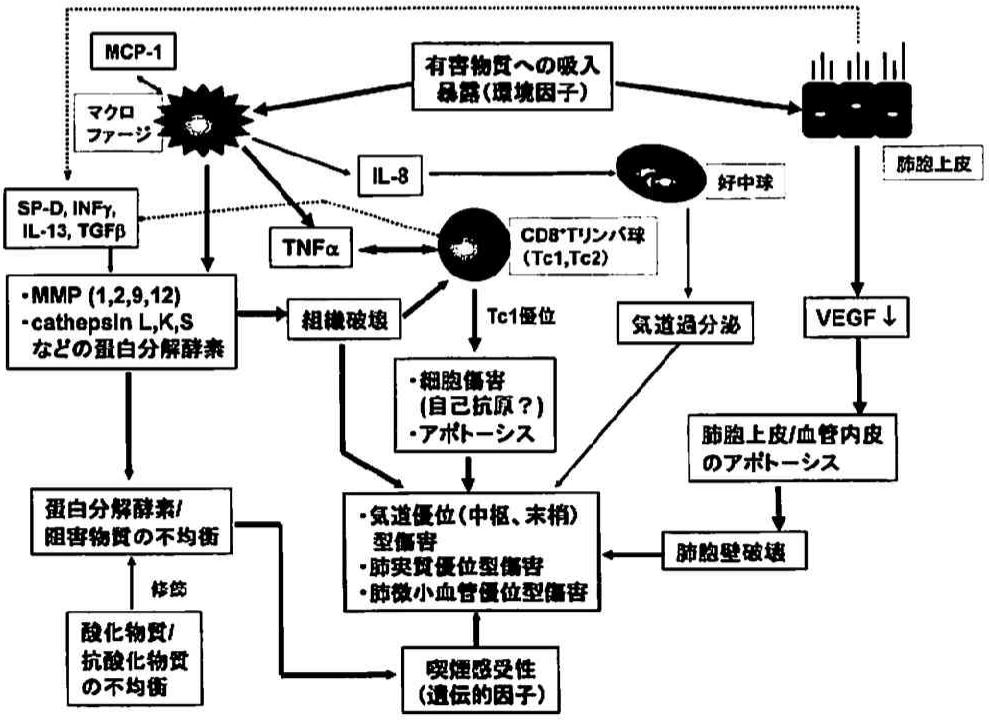
第1表　COPD肺の気道，気腔，微小血管に集積する炎症細胞

部　位	炎症細胞の種類
中枢気道	・肺胞マクロファージ ・CD8⁺-Tリンパ球 ・好中球（重症例） ・好酸球
末梢気道	・肺胞マクロファージ ・CD8⁺-Tリンパ球 ・好酸球
肺胞領域	・肺胞マクロファージ ・CD8⁺-Tリンパ球 ・好中球（重症例）
肺微小循環	・CD8⁺-Tリンパ球 ・好中球

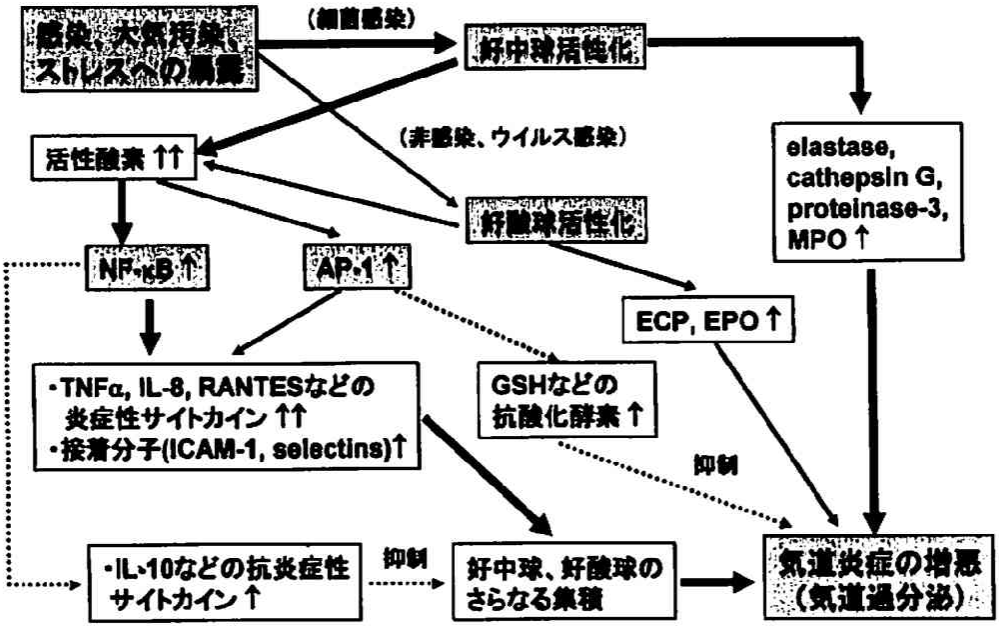
が如何なる関与をしているかを分子レベルで明らかにすることはCOPDの治療を考える時重要である．これらの炎症細胞はステロイド抵抗性であり[8,9]，両細胞がCOPDに存在する炎症の中心的役割を果しているならばステロイドはCOPDの病態を形成する肺組織傷害を抑制しないことになる．1990年代におこなわれたCOPDに対する高容量ステロイド吸入の大規模研究の結果は全て陰性であり，マクロファージとCD8⁺-Tリンパ球をCOPD発症の中心的炎症細胞とする考えと矛盾しない結果となっている[10~13]．

もう一つの重要な経路は気道/肺胞上皮を介するものであり喫煙への慢性曝露によって上皮傷害が発生し血管内皮成長因子（VEGF）の産生が低下する．その結果，肺胞上皮，肺毛細血管内皮がアポトーシスに陥り肺胞壁破壊が進展する[14]（第1図）．以上の諸物質に加え，COPDの安定期病態形成には活性酸素，IFN-γ，TNF-α，IL-6，IL-11，IL-13，surfactant protein D，TIMP-3，TGF-βの関与が報告されている[15~22]．

好中球，好酸球などの多核白血球も気道/気腔に集積する（第1表）．これらの多核白血球がCOPD慢性安定期における傷害の進展に対してどの程度関与しているかは明らかではない．現在までに集積された知見から判断すると，好中球/好酸球はCOPDの慢性安定期において肺組織の破壊よりも気道分泌細胞の過形成に関与し主として気道過分泌（慢性気管支炎症状）を惹起しているものと考えられる[23]．好中球/好酸球が重要な一次的役割を果すのはCOPDの急性増悪時である．急性増悪は主



第1図　安定期COPDの分子生物学的発症機序．環境因子（喫煙など）に対する炎症細胞（肺胞マクロファージ，CD8⁺-Tリンパ球など）の反応のみならずそれらの反応を規定する内的/遺伝子レベルの影響が複雑に絡み合ってCOPDの安定期病態が形成される．詳細は本文参照．



第2　COPD急性増悪の分子機序．詳細は本文参照．COPDの急性増悪は好中球，好酸球の浸潤/集積によってもたらされる気道炎症の増悪であり他の急性炎症の場合と同様にNFκ-B，AP-1などの炎症性サイトカイン関連転写因子のDNA結合活性の亢進が重要な役割を果す．

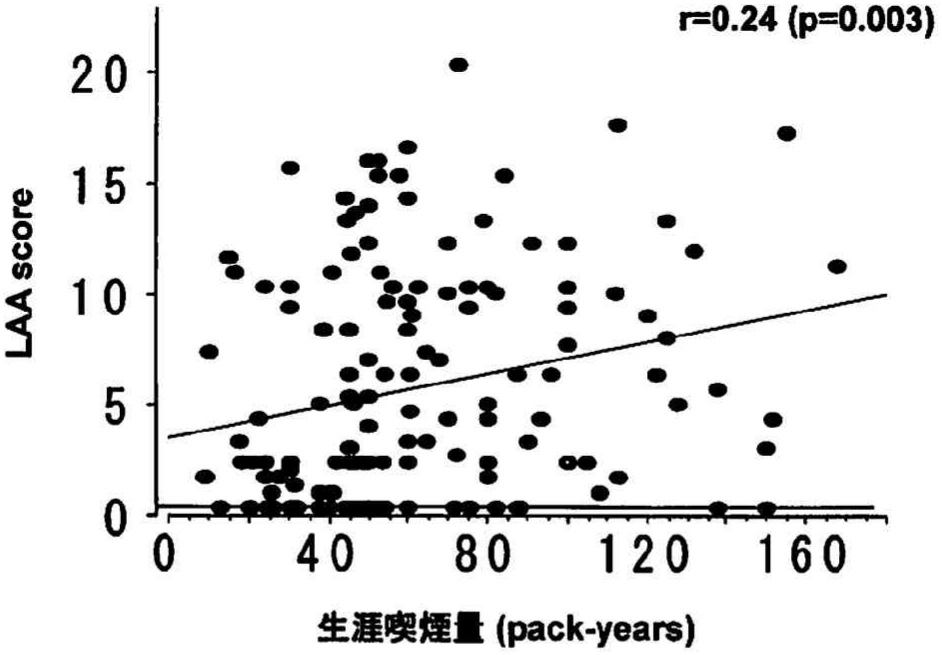
として感染（細菌性，ウイルス性，異型性）によって惹起される気道炎症の増悪であり気道過分泌を重要な臨床所見とする[7,24]．活性化された好中球/好酸球からは多量の活性酸素が産生され（酸化ストレスの亢進），転写因子NF-κBならびにAP-1とDNAとの結合活性を増加させる（第2図）．その結果，種々の炎症性サイトカイン（IL-8，TNF-α，接着分子（ICAM-1，E-selectin）ならびに組織障害性酵素/蛋白（NE，MPO，EPO，ECP）が過剰産生され気道炎症はさらに増悪する．この場合，炎症性物質と共に抗炎症性物質（IL-10，GSHなど）も過剰に産生され，両者のバランスによって急性増悪の程度が決定される．

COPD発症と喫煙感受性規定遺伝子

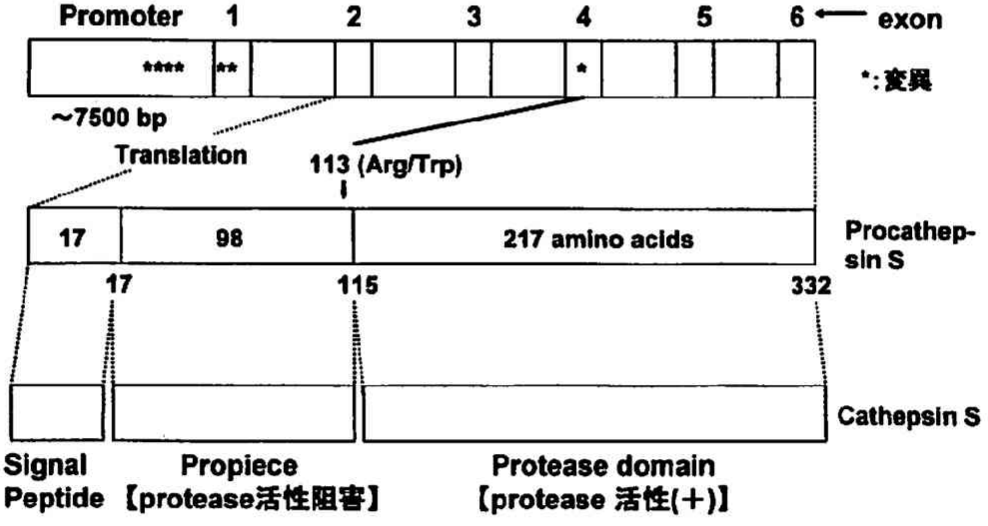
喫煙関連COPDにおける疫学調査の結果で最も注目されるものは習慣的重喫煙者の10～20%にしか臨床的に問題となるCOPDが発症しないことである[1~3]．この疫学的事実はCOPDが環境因子のみによって発症するのではなく各個体の内的因子がCOPD発症を規定する重要な要因として作用することを意味する．喫煙関連COPDにおいて内的因子は喫煙感受性と定義され，遺伝子レベルで規定される問題と考えられている[25]．現在，筆者らを含め世界で多数のグループが喫煙感受性規定遺伝子の同定を巡ってしのぎを削っている．

5,000人を対象としたFramingham studyで肺機能には家族集積性が認められることが報告された[26]．さらに，若年性COPD患者の家系調査からも肺機能の家族集積性が証明された[27]．また，一卵性双生児では喫煙に起因する肺機能の低下が同程度であるにもかかわらず二卵性双生児ではこのような傾向が認められないことが明らかにされた[28]．これらの疫学調査の結果はCOPD発症にかかわる喫煙感受性には遺伝的素因を基礎とする個体差が重要な要因として関与することを示唆する．日本人は人種差が少ない民族であるので遺伝的素因の解析には比較的適したコホートである．東京近傍に在住する人々を対象とした筆者らの横断的調査結果を第3図に示す．生涯喫煙量（環境因子）とCT画像によって定量化された気腫病変の程度には正の相関を認めるものの著明なバラツキが存在することが判明した．この結果は日本人においても喫煙関連COPDの発症を環境因子のみでは説明できず内的要因が説明因子として必要であることを示唆する．

COPD発症の分子機序を規定する諸物質の産生遺伝子の異常（変異/多型）は如何なるものでも喫煙感受性を規定する可能性がある．その意味で喫煙感受性を規定



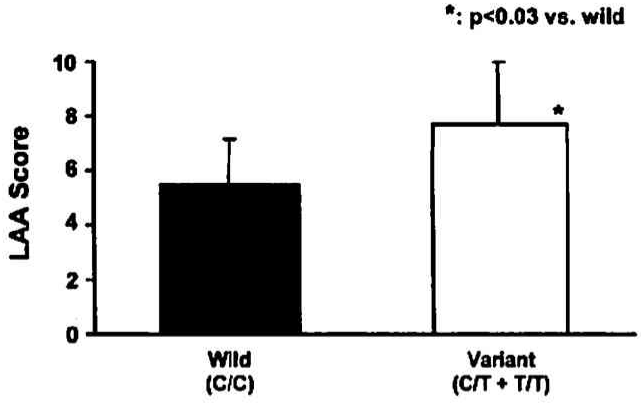
第3図　生涯喫煙量と肺野気腫病変の相関．生涯喫煙量（pack-years）：一日喫煙量（箱）x 喫煙年数（年）．LAA：CT 画像における低吸収領域．LAA score：全肺野における LAA の占める割合（24 点で全肺野が気腫化しているものと仮定）．



第4図　Cathepsin S 遺伝子の構造と筆者らが見出した変異/多型の部位．変異/多型は主として promoter 領域あるいはその近傍に存在する．

する候補遺伝子は多種多様に及ぶ．筆者らはCOPD発症関連物質の中で肺胞マクロファージによって産生される蛋白分解酵素に注目し，これらの酵素発現に関連する遺伝子異常を内的喫煙感受性規定因子と仮定した（第1図）．多種多様の遺伝子変異とCOPD，特に肺野気腫病変との関連を解析してきたが，その中でcathepsin S（染色体1q21）とMMP-9（染色体20q12-13）の遺伝子変異がCT画像上の気腫病変の程度と有意に相関することを見出した[29,30]．Cathepsin S遺伝子は7,500 bpのpromoterと6つのexonからなり，promoter領域にはA/G変異，CA反復変異，TCCC欠損変異，exon 1にはT/C変異，A/G変異，exon 4にはC/T変異が存在することを見出した（第4図）．Promoter領域ならびにexon 1に存在する変異はAP-1，GATA，GAS，C/EBP，delta-Eなどの転写因子との結合部位の変異であり転写活性を修飾することが予想される．Exon 4の変異はprocathepsinの切断部位の近傍に存在し，蛋白分解能を有するcathepsinの産生効率を修飾する．Mono Mac 6細胞を用いた検討からpromoter領域の変異は転写活性を減少させることを証明できた．臨床的表現型との関連検討から，これらの変異を有する喫煙者では肺野気腫病変の程度が弱いことが判明した．以上の結果から，cathepsin S遺伝子のpromoter領域を中心とした種々の変異は喫煙に伴う肺実質傷害を抑制する内的因子として作用するものと結論した．Cathepsin S遺伝子に全く変異を認めない野生型genotypeを示す人の割合は非喫煙者と喫煙者で有意差を認めなかった．Cathepsin Sに関して野生型genotypeを有する人は転写活性が維持されており，ある刺激によってcathepsin Sの発現量は変異型の人に較べて高くなる．即ち，cathepsin S遺伝子に関する野生型は肺実質病変の進展因子として作用する．Cathepsin S遺伝子に関して野生型genotypeを示す人の割合は17%であり，疫学調査によって示された喫煙関連COPDの発症率（喫煙者の10～20%）とよく一致する．

MMP-9は動脈硬化ならびに大動脈瘤形成を促進する因子として作用することが報告されている[31]．さらに，種々のMMPは癌浸潤因子としても重要な役割を果す[32]．MMP-9遺伝子のpromoter領域に存在する変異（−1562C/T）は転写活性を促進することが示されている[31]．筆者らのグループでは非喫煙者ならびに習慣的喫煙者を対象としてMMP-9遺伝子の-1562C/T変異と肺野気腫病変の関連を解析し，以下の結果を得た[29]．1）−1562Tアレル頻度は非喫煙者（16%）と喫煙者（17%）で有意な差が存在しなかった．2）喫煙者を



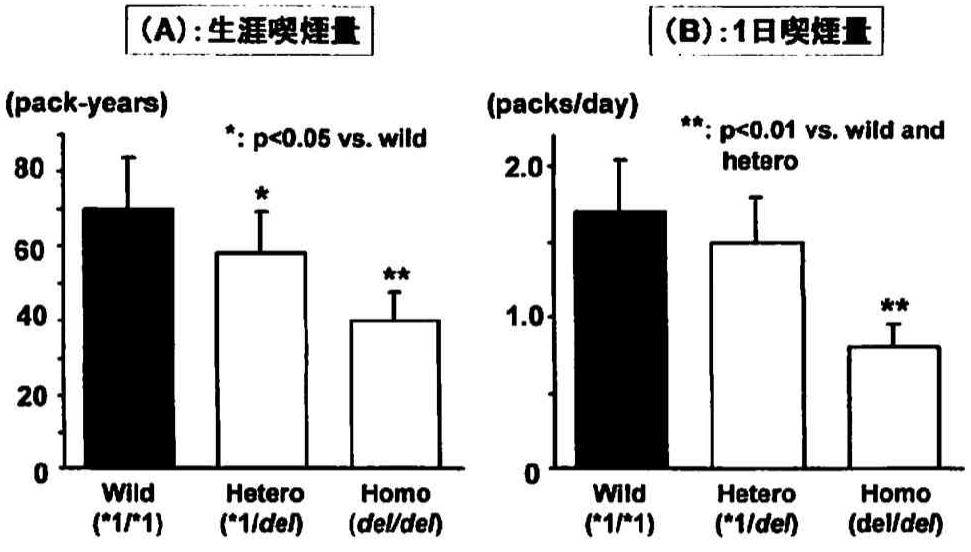
第5図　MMP-9のpromoter領域における−1562C/T変異と肺野気腫病変（LAA score）との関係．C/C：野生型（wild），C/T＋T/T：変異型（variant）．肺野気腫病変は変異型の人で有意に強い．

C/T変異によって野生型（C/C）と変異型（C/T or T/T）に分類すると両群間で年齢，生涯喫煙量に有意な差を認めないにもかかわらず一酸化炭素肺拡散能力（DLco）ならびに肺野気腫病変を指標としたCOPDの重症度は変異群で有意に進展していた（第5図）．以上の結果より，MMP-9遺伝子のpromoter領域の変異はcathepsin S遺伝子の場合と異なりCOPD促進因子として作用するものと考えられた．Cathepsin SならびにMMP-9の遺伝子変異に関する解析結果は示唆に富むものであり，筆者らはこれらの遺伝子に関する変異検査をCOPDの早期診断法として臨床応用が可能ではないかと考えている．現在，COPDの早期診断は高分解能CT（HRCT）を用いておこなわれている．肺機能検査は確立したCOPDの診断には有用であるが初期診断には適さない．何れの方法においても気腫を中心とした病変が少なからず存在しない限りCOPDの診断ができない．即ち，従来のHRCT，肺機能を用いた診断は喫煙などの環境因子に曝露された結果，出来つつあるCOPDに対する診断法であり，出来る前からのCOPDを予測するものではない．一方，cathepsin S，MMP-9などの遺伝子変異検査はある個体の内的喫煙感受性を検出するものであり，その個体が喫煙を開始したとすると臨床的に問題となるCOPDにまで進展するか否かを予測できる．即ち，遺伝子変異検査は喫煙開始前からCOPDの発症を予測する“ゼロ”からのCOPD診断法と位置づけることができる．現時点ではcathepsin SとMMP-9に関する遺伝子変異解析を終了したばかりであり，喫煙感受性規定遺伝子はこれら以外に多数存在するものと予想される．今後さらに標的遺伝子の幅を広げ喫

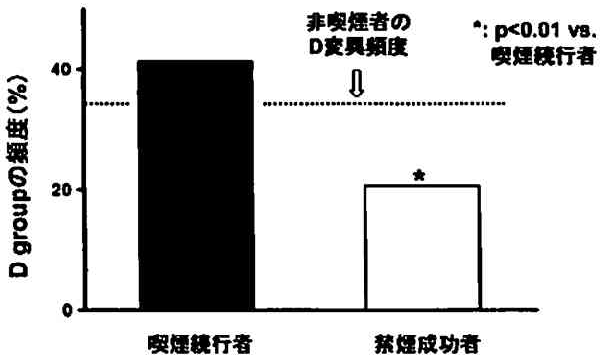
煙感受性規定遺伝子の全貌を明らかにしたいと考えている．

喫煙量規定遺伝子

COPDの発症を考える時，喫煙感受性規定遺伝子と共に喫煙量規定遺伝子に対する取り組みも重要である．筆者らのグループではニコチン代謝酵素であるcytochrome P_{450} 所属のCYP2A6に注目し，その遺伝子変異と喫煙量との関係を解析した[33]．CYP2A6の遺伝子変異にはexon 3におけるT/A変異（CYP2A6*2），CYP2A6とCYP2A7がexon 3，6，8の間で変換された変異（CYP2A6*3），さらにはCYP2A6遺伝子の全欠損変異（CYP2A6*del*）が存在する[34,35]．これらの遺伝子変異によってCYP2A6のニコチン代謝活性が抑制される[36]．CYP2A6に関する遺伝子変異の頻度は人種によって異なる．筆者らの解析から，日本人におけるCYP2A6*2アレル頻度はゼロ，CYP2A6*3のアレル頻度は0.3%，CYP2A6*del*のアレル頻度は18%であることが判明した．一方，白人ではCYP2A6*3の変異頻度が高いと報告されている[35]．以上の基礎的解析をもとにCYP2A6*del*変異に焦点を絞り生涯喫煙量を中心とした喫煙習慣との関係を解析した[33]．如何なる変異も有さない場合を野生型（W group：CYP2A6*1）と定義した．欠損型変異（D group：*1/*del* + *del/del*）を示した人の割合は非喫煙者で36%，喫煙者で30%であり両者間で有意差を認めなかった．生涯喫煙量あるいは一日喫煙量は野生型genotype（W group）を有する喫煙者で有意に多く欠損型genotype（D group）を示す喫煙者で少なかった（第6図）．CYP2A6*del*変異によってニコチン代謝が阻害され喫煙後の血中ニコチン濃度は比較的高く維持される．その結果，D groupに所属する喫煙者では生体が次の喫煙を要求するまでの時間が長くなり，喫煙量が相対的に少なくなるものと考えられる．しかしながら，CYP2A6*del*変異に起因するニコチン代謝異常は喫煙阻害因子にはならない．反対にCYP2A6*del*変異を有する人の禁煙率は低く禁煙阻害因子として作用することが判明した（第7図）．以上の結果より，CYP2A6*del*変異は喫煙量の増加を抑制する反面禁煙を困難化する作用を有するのでD groupに属する人が喫煙を開始すると喫煙量は比較的少ないものの中々禁煙できないものと考えられる．即ち，CYP2A6*del*変異を有する喫煙者の禁煙にはニコチン置換療法あるいは抗うつ剤投与など積極的な禁煙指導が必要となる．喫煙は肺癌，COPDなどの肺疾患のみならず全身の悪性腫瘍，心臓/脳血管病変，糖尿病など多疾患の危険因子として作用する．その意味で禁煙運動を積極的に推し進めることはこれらの疾患に対する予防策として重要である．CYP2A6*del*遺伝子変異検査は各個体に合ったきめ細かい禁煙指導を計画する上で新たな基礎的知見を与えるものと考えている．



第6図　CYP2A6遺伝子の欠損変異（*del*）と喫煙量との関係．（A）：生涯喫煙量（pack-years），（B）：一日喫煙量（packs/day），*1/*1：野生型（wild），*1/*del*：一本のDNAのみに欠損変異が存在（hetero），*del/del*：二本のDNAに欠損変異が存在（homo）．CYP2A6欠損変異を有する人の方が喫煙量は少ない．



第7図　CYP2A6遺伝子の欠損変異（*del*）と禁煙との関係．D group：*1/*del* + *del/del* の人で少なくとも一本のDNAにCYP2A6欠損変異を有する（hetero＋homo）．禁煙成功者にあってD groupに所属する人の割合は有意に低い．

文　献

1) Fukuchi Y, Nishimura M, Ichinose M：Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Japan：Results from the Nippon COPD epidemiology (NICE) study. Eur Respir J 18(suppl 33)：275S, 2001
2) National Center for Health Statistics. Current estimates from the National Health Interview Survey, United States, 1995. Washington DC：Department of Health and Human Sevices, Public Health Service, Vital and Health Statistics；1995. Publication No. 96-1527
3) Rennard S, Decramer M, Calverley PMA：Impact of COPD in North America and Europe in 2000：subjects' perspective of confronting COPD international survey. Eur Respir J 20：799-805, 2002
4) 国民衛生の動向（厚生の指標，臨時増刊号）．財団法人厚生統計協会出版
5) National Heart, Lung, and Blood Institute. Morbidity & mortality：chartbook on cardiovascular, lung, and blood diseases. Bethesda MD：US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, 1998
6) Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Updated 2003. National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes for Health. MHLBL/WHO Workshop Report. 2003；p.1-100
7) 山口佳寿博：COPDにおける易傷害性とは何か？－表現型を規定する易傷害性の差－．呼吸器科，3：424-432, 2003
8) Meagher LC, Cousin JM, Sekl JR：Opposing effects of glucocorticoids on the rate of apoptosis in neutrophilic and eosinophilic granulocytes. J Immunol 156：4422-4428, 1996
9) Barnes P：Novel approaches and targets for treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 160：572-579, 1999
10) Vestbo J, Sorensen T, Lange P, Brix A, Torre P, Viskum K：Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease：a randomised controlled trial. Lancet 353：1819-1823, 1999
11) Pauwels RA, Lofdahl C, Laitinen LA, Schouten JP, Postma DS, Pride NB, Ohlson SV：Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. New Engl J Med 340：1948-1953, 1999
12) Burge PS, Calverley PMA, Jones PW：Randomised, double-blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease：the ISOLDE trial. BMJ 2000；320：1297-1303
13) The Lung Health Study Research Group：Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. New Engl J Med 343：1902-1909, 2000
14) Kasahara Y, Tuder RM, Tarasevicience-Stewart L, LeCras TD, Abman S, Hirth PK, Waltenberger J, Voelkel NF：Inhibition of VEGF receptors causes lung cell apoptosis and emphysema. J Clin Invest 106：1311-1319, 2000
15) MacNee W：Oxidants/antioxidants and COPD. Chest 117：303S-317S, 2000
16) Wang Z, Zheng T, Zhu Z, Homer RJ, Riese RJ, Chapman HA, Shapiro SD, Elias JA：Interferon γinduction of pulmonary emphysema in the adult murine lung. J Exp Med 192：1587-1599, 2000
17) Fujita M, Shannon JM, Irvin CG：Overexpression of tumor necrosis factor-αproduces an increase in lung volumes and pulmonary hypertension. Am J Physiol (Lung Cell Mol Physiol) 280：L39-L49, 2001
18) Kuhn C, Homer RJ, Zhu Z, Ward N, Flavell RA, Geba GP, Elias JA：Airway hyperresponsiveness and airway obstruction in transgenic mice－Morphologic correlates in mice overexpressing interleukin (IL)-11 and IL-6 in the lung. Am J Respir Cell Mol Biol 22：289-295, 2000
19) Zheng T, Zhu Z, Wang Z, Homer RJ, Ma B, Riese RJ, Chapman HA, Shapiro SD, Elias JA：Inducible targeting of IL-13 to the adult lung causes matrix metalloproteinase- and cathepsin-dependent emphysema. J Clin Invest 106：1081-1013, 2000
20) Wert SE, Yoshida M, LeViine AM, Ikegami M, Jones T, Ross GF, Fisher JH, Korfhagen TR, Whitsett JA：Increased metalloproteinase activity, oxidant production, and emphysema in surfactant protein D gene-inactivated mice. Proc Natl Acad Sci USA 97：5972-5977, 2000
21) Leco KJ, Waterhouse P, Sanchez OH, Gowing KLM, Poole AR, Wakeham A, Mak TW, Khokha R：Spontaneous air space enlargement in the lungs of mice

lacking tissue inhibitor of metalloproteinase-3 (TIMP-3). J Clin Invest 108 : 817-829, 2001
22) Morris DG, Huang X, Kaminski N, Wang Y, Shapiro SD, Dolganov G, Glick A, Sheppard D : Loss of integrin αvβ6-mediated TGF-β activation causes Mmp12-dependent emphysema. Nature 422 : 168-173, 2003
23) Nadel JA : Role of neutrophil elastase in hypersecretion during COPD exacerbations, and proposed therapies. Chest 117 : 386S-389S, 2000
24) Croxton TL, Weinmann GG, Senior RM : Future research direction in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 165 : 834-844, 2002
25) 山口佳寿博：慢性閉塞性肺疾患の新しい診断的アプローチ：遺伝子多型からみたハイリスクグループの特定．現代医療，34 : 2205-2213, 2002
26) Givelber RJ, Courpmitree NN, Gottlieb DJ, Evans JC, Levy D, Myers RH, O'Cunnor GT : Segregation analysis of pulmonary function among families in the Framingham study. Am J Respir Crit Care Med 157 : 1445-1451, 1998
27) Silverman EK, Chapman HA, Drazen JM, Weiss ST, Rosner B, Campbel EJ, O'Donnell WJ, Reilly JJ, Ginns L, Mentzer M, Wain J, Speizer FE : Genetic epidemiology of severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 157 : 1770-1778, 1998
28) Redline S, Tishler PV, Rosner B, Lewitter FI, Vandenburgh M, Weiss ST, Spizer FE : Genotypic and phenotypic similarities in pulmonary function among family members of adult monozygotic and dizygotic twins. Am J Epidemiol 129 : 827-836, 1989
29) Minematsu N, Nakamura H, Tateno H, Nakajima T, Yamaguchi K : Genetic polymorphism in matrix metalloproteinase-9 and pulmonary emphysema. Biochem Biophys Res Commun 289 : 116-119, 2001
30) 山口佳寿博：たばこと COPD. 内科，2004, in press
31) Zhang B, Ye S, Hermann S, Eriksson P, DeMaat M, Evans A, Arveiler D, Luc G, Cambien F, Hamsten A, Watkins H, Henney AM : Functional polymorphism in the regulatory region of gelatinase B gene in relation to severity of coronary atherosclerosis. Circulation 99 : 1788-1794, 1999
32) Kanamori Y, Matsushima M, Minaguchi T, Kobayashi K, Sagae S, Kudo R, Terakawa N, Nakamura Y : Correlation between expression of the matrix metalloproteinase-1 gene in ovarian cancers and insertion/deletion polymorphism in its promoter region. Cancer Res 59 : 4225-4227, 1999
33) Minematsu N, Nakamura H, Iwata M, Tateno H, Nakajima T, Takahashi S, Fujishima S, Yamaguchi K : Association of CYP2A6 deletion polymorphism with smoking habit and development of pulmonary emphysema. Thorax 58 : 623-628, 2003
34) London SJ, Idle JR, Daly AK, Coetzee GA : Genetic variation of CYP2A6, smoking, and risk of cancer. Lancet 353 : 898-899, 1999
35) Chen G, Tang Y, Green B, Lin D, Guengerich FP, Daly AK, Caporaso NE, Kadlubar FE : Low frequency of CYP2A6 gene polymorphism as revealed by a one-step polymerase chain reaction method. Pharmacogenetics 9 : 327-332, 1999
36) Kitagawa K, Kunugita N, Katoh T, Yang M, Kawamoto T : The significance of the homozygous CYP2A6 deletion on nicotine metabolism : A new genotyping method of CYP2A6 using a single PCR-RFLP. Biochem Biophys Res Commun 262 : 146-151, 1999