

Sci. USA 95: 2061-2066, 1998.

4. J. Ishida, S. Asada, H. Daitoku, K. Fujiwara, Y. Kon, K. Murakami, **T. Nakajima**, Y. Kasuya, A.

Fukamizu. Expression and characterization of mouse angiotensin II type 1a receptor tagging hemagglutinin epitope in cultured cells. *International Journal of Molecular Medicine* 3: 263-270, 1999.

5. H. Shin, I. Kitajima, **T. Nakajima**, Q. Shao, T.

Tokioka, I. Takasaki, N. Hanyu, T. Kubo, I. Maruyama. Thrombin receptor mediated signals induce expressions of interleukin 6 and granulocyte colony stimulating factor via NF- κ B activation in synovial fibroblasts. *Annals of the Rheumatic Diseases* 58 : 55-60, 1999.

2. 学会発表

特になし

G. 知的所有権の習得状況

特になし

加齢と凝固線溶系因子に関する分子病態学的解析

一 瀬 白 帝

（山形大学医学部分子病態学・教授）

心筋梗塞、脳梗塞の基盤である動脈硬化の開始と進展に重要な役割を果たす凝固線溶系の蛋白質プラスミノゲン、アポリポプロテイン(a)、XIII 因子遺伝子の発現調節領域に遺伝的多型性が存在することを発見したので、それらの遺伝子診断法を開発して多数の症例で多型性を決定しつつある。今後、これらの因子の各種の疾患の症例における血中濃度を測定して多型性との相関を調べたり、培養細胞で多型性遺伝子の転写活性の変化を解析して、動脈硬化、血栓症との関連を検討する必要がある。

A. 研究目的

心筋梗塞、脳梗塞の基盤である動脈硬化の開始と進展に重要な役割を果たす凝固線溶系の蛋白質プラスミノゲン、アポリポプロテイン(a)、XIII 因子遺伝子の発現調節領域には遺伝的多型性がある。これらの遺伝子はサイトカインやホルモンによって発現が誘導され、血中濃度も加齢により変動する。そこで、多数の症例で多型性の遺伝子診断を施行すると共に、培養細胞で多型性遺伝子の転写活性の変化を解析して、動脈硬化、血栓症との関連を検討することが本研究の目的である。

B. 研究方法

1) ヒト脳組織における XIII 因子の mRNA *in site* hybridization と免疫組織学的染色

XIII 因子 A サブユニットの cDNA をプローブとして用いて凍結脳切片と *in site* hybridization を行い、A サブユニットに対するポリクローナル抗体を用いて免疫組織学的染色を行った。

2) プラスミノゲン 5'-領域の遺伝的多型性分類

5'-領域の増幅産物を制限酵素 *AflI/AflII* で処理して、切断の有無により I 型であるか II 型であるかを判定した。

3) 血中リポプロテイン(a)濃度とアポリポプロテイン(a)分子量の測定

特異的ヒトリポプロテイン(a)抗体を用いて、脳血管障害と糖尿病、網膜中心動脈閉塞症症例の血漿を検体として血中リポプロテイン(a)濃度を測定した。各症例のアポリポプロテイン(a)分子量は血漿をアガロー

ス・SDS 電気泳動で分離した後、特異的モノクローナル抗体を用いてウェスタンブロッティングにて測定した。

C. 研究結果

1) アルツハイマー病の脳における老人斑の形成初期の macrophages/microglia には XIII 因子 A サブユニットの mRNA と抗原が存在していた。

2) プラスミノゲン遺伝子の発現調節領域に遺伝的多型性が存在し、日本人、韓国人、中国人と白人ではその比率が異なる。試験管内の実験結果では 2 種類の対立遺伝子の転写活性が異なるので、正常人の間でもプラスミノゲン発現量が異なる可能性がある。

3) リポプロテイン(a)の血中濃度は、脳血管障害の中でも動脈硬化性血栓や心原性塞栓の型で高く、糖尿病では食事療法、経口薬、インシュリンなどの治療方法の違いによって異なる。

4) 網膜中心動脈閉塞症では年齢をマッチさせた白内障症例に比べ、リポプロテイン(a)の血中濃度が高い症例が多い。

D. 考察

本研究を発展させ、臨床的意義を確立するために、来年度は以下の課題を追究することが必要であると考えられる。

1) 血栓を安定化する凝固 XIII 因子 A サブユニット遺伝子の発現調節領域の遺伝的多型性を解析する。

2) プラスミノゲン遺伝子の発現調節領域における遺伝的多型性をより迅速に簡便に遺伝子診断する方法を開発する。

3) 血栓を安定化する凝固 XIII 因子 A サブユニット遺伝子の基本的な発現調節機構を解明する。

E. 結論

本年度の研究を通じて以下の成果が得られた。

- 1) アルツハイマー病の脳における老人斑の形成初期に凝固 XIII 因子が関与している可能性を指摘した。
- 2) 線溶酵素プラスミノゲン遺伝子の発現調節領域に遺伝的多型性が存在し、正常人の間でもプラスミノゲン発現量が変動する可能性を示した。
- 3) 動脈硬化症の原因であるリポ蛋白質(a)の血中濃度は、脳血管障害の型や糖尿病の治療方法の違いによって異なることを明らかにした。
- 4) 網膜中心動脈閉塞症でもリポ蛋白質(a)の血中濃度が高い症例が多いことを指摘した。

F. 研究発表

1. 論文発表

T. Yamada, et. al.: Possible Roles of Transglutaminases in Alzheimer's Diseases. Dementia and Geriatric Cognitive Disorders 9; 103-110, 1998.

M. Kida, et. al.: Presence of two plasminogen alleles in normal populations. Thromb. Haemost. 79(1); 150-154, 1998.

T. Izumi, et. al.: Novel Mutations Cause Splicing Defects, Leading to Severe Reduction in mRNA Level and Exon IV-Skipping of the A Subunit in Severe Factor XIII Deficiency. Thromb. Haemost. 79(3); 479-485, 1998.

N. Takahashi, et. al.: Molecular Mechanisms of Type II Factor XIII Deficiency: Novel Gly562-Arg Mutation and C-Terminal Truncation of the A Subunit Cause Factor XIII Deficiency as Characterized in a Mammalian Expression System. Blood 91(8); 2830-2838, 1998.

K. Fujimaki, et. al.: The Gene for Human Protein Z Is Localized to Chromosome 13 at Band q34 and Coded by 8 Regular and One Alternative Exons. Biochemistry 37(19); 6838-6846, 1998.

A. Ichinose, et. al.: Arg260-Cys Mutation in Severe Factor XIII Deficiency: Conformational Change of the A Subunit Is Predicted by Molecular Modeling and Mechanics. Brit. J. Haematol. 101; 264-272, 1998.

M. Souri, et. al.: A Founder Effect is proposed for Factor XIII B Subunit Deficiency Caused by the Insertion of Triplet AAC in Exon III Encoding the Second Sushi Domain. Thromb. Haemost. 80(2); 211-213, 1998.

M. Murata, et. al.: Plasma Lipoprotein(a) Levels are High in Central Retinal Artery Occlusion. Thromb. Res. 91(4); 169-175, 1998.

N. Takabatake, et. al. : Multiple Novel Transcripts for Apolipoprotein(a)-Related Gene II Generated by Alternative Splicing in Tissue- and Cell Type-Specific Manners. J. Biochem. 124(3); 540-546, 1998.

2. 学会発表

国際学会 7 件、国内総会 4 件、その他地方会など 14 件

G. 知的所有権の取得状況

特になし

老化に伴う心血管機能低下に関する研究

鄭 忠 和

（鹿児島大学医学部第一内科・教授）

本研究では健常高齢者の加齢に伴う左室拡張能、収縮能の変化と末梢血管機能の変化を検討することを目的とした。対象は、1) 10歳から93歳にわたる208例の健常者と2) 拡張型心筋症11例（ 62 ± 15 歳）と健常者25例（中年層15例、 39 ± 15 歳；若年層10例、 22 ± 2 歳）であった。超音波ドプラ法を用いて、左室流入血流波形の拡張早期血流最大速度(E)とその平均加速度、平均減速度及び心房収縮期の血流最大速度(A)とA/Eを求めた。また指尖容積脈波と断層エコー法を用いて前腕動脈におけるflow mediated dilatation (FMD) を計測した。年齢とE波、E波の平均加速度、平均減速度との間にはそれぞれ有意な負の相関が認められた。年齢とA波、A/Eとの間には有意な正相関が認められた。指尖容積脈波から得られる1心拍あたりの平均面積は、拡張型心筋症(179 ± 109 mm²)よりも健常者(354 ± 171 mm²)が有意に高値であった。健常者における%FMDは、若年層(9.32 ± 2.8 %)よりも中年層(4.1 ± 1.9 %)で有意に低下していた。加齢により健常者の左室拡張能は徐々に低下し、末梢血管予備能が低下することが示唆された。

A. 研究目的

高齢化社会になるにつれ、老化に伴う潜在性心不全は重要な課題である。特に加齢に伴う左室拡張能、収縮能の変化に関しては更なる検討の余地を残している。末梢血管予備能の低下は、全身血管抵抗と密接に関わり、心機能低下に対して重要な要因であるが、老化に伴う心機能低下の原因は明確に示されていない。

この研究では1) 超音波ドプラ法を用いて健常高齢者の加齢に伴う左室の拡張能、収縮能の変化を明らかにすること、2) 加齢に伴う末梢血管機能、予備能の変化を検討することを目的とした。

B. 研究方法

対象

1) 左室収縮能、拡張能変化の検討の対象は60歳以上の健常高齢者117名（男42人、女75人）であった。各年代の人数の内訳は60代34人、70代45人、80代34人、90代4人であった。コントロールとして60歳以下の91名（男52人、女39人：10代16人、20代23人、30代19人、40代17人、50代16人）を用いた。どの対象も左室拡大、左室肥大、高血圧、弁膜症などの器質的心疾患は有していなかった。

2) 末梢血管機能変化の検討の対象は、拡張型心筋症

患者11名(62 ± 15 歳)と明らかな虚血性心疾患を有さない健常者25名であった。更に健常者を、中年層15名(39 ± 7 歳)と若年層10名(22 ± 2 歳)の2群に分け、比較検討した。

方法

1) 超音波ドプラ検査には東芝社製超音波心断層装置SSH380Aと発信周波数2.5MHzの探触子を用いた。左室心尖部より左室四腔断面を描出し、パルスドプラエコーのサンプルボリュームを僧帽弁口部におき呼吸止めで、左室流入血流波形をS-VHSビデオに記録した。計測にはPicture Analyzer model $\Sigma 5$ を用いた。左室流入血流速度波形より以下の左室拡張能の指標を計測した。急速流入期の血流最大速度(E)、E波の平均加速度(E波の血流最大速度をその加速時間で除した値)、E波の平均減速度(E波の血流最大速度をその減速時間で除した値)、心房収縮期の血流最大速度(A)、及びA/Eであった。各指標は連続5心拍の平均値で求めた。

また通常の胸骨左縁よりの左室Mモード心エコーより左室拡張末期径、左室収縮末期径、心室中隔壁厚、左室後壁壁厚を計測した。左室収縮能の指標としてPomboの式より左室駆出率を求めた。またMモード心エコー上の左室拡張能の指標として左室後壁拡張速度

を求めた。全例で血圧を計測した。

2) 末梢血管の予備能評価として、指尖容積脈波をフクダ電子社製心電図自動解析装置を用いて計測した。また、内皮依存性末梢血管拡張反応の評価法として、前腕動脈における flow mediated dilatation (FMD) をATL社製断層エコー法により計測した。

測定値はすべて平均±標準偏差で表示した。年齢と左室拡張能の各指標、血圧、心拍数との関連評価には回帰分析を用いた。血管拡張能の比較には unpaired t test を用いた。p<0.05 を有意とした。

C. 研究結果

1) E波(Y) (28 cm/sec~106 cm/sec)は加齢とともに低下傾向を示し、年齢(X)との間に $Y=-0.49X+83$, $r=-0.70$, $p<0.001$ の有意な負の相関を認めた。E波の平均加速度も加齢とともに低下傾向を示し、平均加速度(Y)と年齢(X)の間には $Y=-6.5X+1040$, $r=-0.62$, $p<0.001$ の負の相関を認めた。E波の平均減速度も同様に加齢とともに低下し、 $Y=-6.6X+775$, $r=-0.82$, $p<0.001$ の負相関を認めた。A波(Y) (20 cm/sec~104 cm/sec)は加齢とともに増加傾向を示し、年齢(X)との間に $Y=0.47X+30$, $r=0.71$, $p<0.001$ の有意な正相関を示した。A/E(Y)も年齢(X)との間に $Y=0.016X+0.17$, $r=0.85$, $p<0.001$ の有意な正相関を示した。特にA/Eは50歳未満の91%で1未満を示し、50歳以上の91%で1以上であった。特に70歳以上では98%の対象で1以上を示した。

左室拡張末期径と年齢との間には相関関係は認められなかったが、左室収縮末期径(Y)は年齢(X)とともに減少傾向を示し、 $Y=-0.08X+32$, $r=-0.35$, $p<0.001$ の有意な負の相関を認めた。心室中隔厚(Y1)と左室後壁厚(Y2)は年齢(X)とともに増加傾向を示し、 $Y1=0.02X+7.7$, $r=0.34$, $p<0.001$ 、 $Y2=0.02X+7.2$, $r=0.36$, $p<0.001$ の正相関を示した。左室駆出率は全例において55%以上であり、平均 $77.3\pm 8.5\%$ であった。左室駆出率(Y)は年齢(X)とともに増加傾向を示し、 $Y=0.15X+69$, $r=0.40$, $p<0.001$ の有意な正相関を示した。左室後壁拡張速度(Y)は年齢とともに減少傾向を示し、年齢(Y)との間に $Y=-0.49X+126$, $r=-0.49$, $p<0.001$ の有意な負の相関を認めた。

収縮期血圧は年齢とともに増加傾向を示し、年齢との間に $r=0.32$, $p<0.001$ の粗な正相関を示した。拡張期血圧、心拍数と年齢の間には相関関係は認められなかった。

2) 安静時の指尖容積脈波から得られる1心拍あたりの平均面積は、健常者、拡張型心筋症患者で各々 354 ± 171 mm², 179 ± 109 mm² と健常者が有意に高値であった

($P<0.01$)。健常者における%FMDは、若年層、中年層で各々 $9.32\pm 2.8\%$, $4.1\pm 1.9\%$ と中年層において有意な低下を認めた($P<0.01$)。

D. 考察

1) 本研究では10~93歳という幅広い年齢層において、208例の健常者を対象にして、左室拡張能、収縮能の変化を検討した。その結果、拡張能の指標であるE波とその平均加速度、平均減速度は加齢により有意に減少し、A波、A/Eは有意に増大することが判明した。特にA/Eは50歳頃を境にして波形が逆転することが判明した。またMモードエコーより求めた拡張能の指標である左室後壁拡張速度も加齢により低下した。我々のデータでは心室中隔厚と左室後壁厚が正常値の範囲内で年齢との間に正相関を示しており、左室拡張能の低下と関連している可能性がある。加齢によりA波が高値を示したことは、加齢による拡張早期の左室への流入率の低下を心房収縮により代償しているものと考えられる。

左室流入血流速度より得られるE波とその平均加速度、平均減速度は、心臓カテーテル検査で得られる左室拡張能の指標である時定数 Tau と逆相関することが虚血性心疾患などで報告されている。このことは我々がドプラー法で評価した左室拡張能の低下を指示するデータである。この他にも左室等容拡張時間が加齢により延長することや、RIアンギオグラフィ上の左室への拡張早期の流入率が加齢に伴い低下する事なども報告されている。

左室流入血流波形は呼吸、心拍数、血圧、前負荷等の影響を受けると報告されている。本研究では収縮期血圧と年齢との間に正相関が認められ、血圧による影響を完全に除外し得ていないが、呼吸、心拍数の影響は除外できた。本研究ではE波は加齢と共に低下しており、加齢による前負荷の影響はみられなかった。

我々の検討では左室収縮末期径が加齢により短縮した結果、左室の駆出率は加齢により正常値の範囲内で軽度増加した。左室収縮能は加齢により変化しないという報告が多く、更なる検討が必要である。

2) 心機能の低下している状態では、末梢血管予備能も低下していることが示唆された。また、加齢に伴い末梢血管内皮機能は低下することが示唆された。

E. 結論

1) 10歳から93歳にわたる208例の健常者を対象として、心エコードプラー法を用いて左室拡張能を評価した結果、健常者の左室拡張能は加齢により低下する可

能性が示唆された。

2) 高齢者では末梢血管予備能が低下し、心機能低下の原因の一つとなる可能性が示唆された。

F. 研究発表

特になし

G. 知的所有権の取得状況

特になし

老化と肺の退行性変化に関する研究

荏原 順一

（秋田大学医学部臨床検査医学・教授）

ヒト気道上皮細胞が IGF-1 レセプターを介したシグナルで増殖し得ることを DNA 合成により確認した。またこの系は各種薬剤の気道上皮細胞増殖に対する作用などを客観的に評価するのに有用な方法であると考えている。

A. 研究目的

老化加齢による肺の変化は、肺支持組織の弛緩によるいわゆる弛緩肺が特徴と考えられる。このような支持組織構成細胞の一つである気道上皮細胞・肺線維芽細胞の分化増殖が通常よりも変化をきたしたことがその主因と推測される。肺の線維芽細胞の恒常的分化は、Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) に主に反応して維持される。そこで老化による肺線維芽細胞の IGF-1 に対する反応系を研究することは、老化に伴う肺変化、肺の退行性変化を究明することにつながると考えられ、以下のような研究を施行する。1) 老化による気道上皮細胞・肺線維芽細胞の IGF-1 に対する反応性の変化、2) 老化による気道上皮細胞・肺線維芽細胞の IGF-1 受容体に対する変化、3) IGF-1 産生細胞である肺マクロファージの各種刺激による IGF-1 産生への老化の影響。1) について低下が見られ、その現象の原因として 2) 3) に変化が見られるとすれば、これらを upregulation する因子を検討することで、老化、加齢による肺の変化を予防することも可能と考えられる。今年度はまず、IGF-1 に対する反応系を in vitro で正確に把握する系の確立を目標とし、可能であればその modulation を行う factor を検討しようとした。

B. 研究方法

まずヒト気道上皮細胞が IGF-1 レセプターによって増殖する指標をつかむことを目的とした。気道上皮細胞の増殖反応は、通常の細胞と同様、DNA 合成として 3H-thymidine を検討した。ヒト気道上皮細胞株 NCI-H292 を 9 6 穴マイクロプレートで培養し、2 時間あるいは 2 4 時間培養し、各濃度の IGF-1 と 3H-thymidine を加えさらに 6 時間あるいは 2 4 時間培養した。そしてオートラジオグラフィで細胞を回収し、DNA 合成の

指標として 3H-thymidine の取り込みを液体シンチレーションカウンターで測定した。

C. 研究結果

細胞を 2 時間培養後、IGF-1 を 2 4 時間作用させた条件で正確に把握でき、この系で IGF-1 の濃度が 10⁻⁸ M 以上で 3H-thymidine の取り込みは増加しており、気道上皮細胞の増殖が促進されていた。また IGF-1 の濃度が 10⁻⁸ M 以上では 3H-thymidine の取り込みはプラトーとなった。

D. 考察

かかる細胞増殖反応系の検討の結果より、IGF-1 の気道上皮細胞増殖作用は 10⁻⁸ M で最大となり、それ以上では一定であった。IGF-1 の気道上皮細胞の増殖が促進されている可能性が示唆された。また IGF-1 における反応系でその modulation を検討するには、10⁻⁹ M が適当であることが示唆される。従ってこの系を用いることにより、IGF-1 等の増殖・成長因子に対する老化をはじめ様々の modulation を検討することが可能と考えられる。

E. 結論

この系は IGF-1 の気道上皮細胞増殖作用を客観的に評価するのに有用であり、今後、各薬剤の気道上皮細胞増殖に対する作用を評価するのに有用と考えている。

F. 研究発表

1. 論文発表
現在作成中
2. 学会発表

気道炎症における気道上皮細胞再生に関わる基礎的検討；小山田一、本田耕平、斉藤紀先、鍛崎智映、鎌田由美子、宇佐美厚子、浦山修、荏原順一；第 47 回日本アレルギー学会総会、1997

研究成果の刊行に関する一覧表

＝平成10年度 研究成果の刊行に関する一覧＝
長寿科学総合研究事業

1. N. Maeno, S. Takei, K. Masuda, H. Akaike, K. Matsuo, I. Kitajima, **I. Maruyama**, and K. Miyata. Increased Serum Levels of Vascular Endothelial Growth Factor in Kawasaki Disease. *Pediatric Research* 1998;44(4):596-599.
2. Y. Motomiya, N. Oyama, H. Iwamoto, T. Uchimura, and **I. Maruyama**, N^ε-(carboxymethyl) lysine in blood from maintenance hemodialysis patients may contribute to dialysis-related amyloidosis. *Kidney International* 1998;54: 1357-1366.
3. H. Shin, I. Kitajima, T. Nakajima, Q. Shao, T. Tokioka, I. Takasaki, N. Hanyu, T. Kubo, **I. Maruyama**. Thrombin receptor mediated signals induce expressions of interleukin 6 and granulocyte colony stimulating factor via NF- κ B activation in synovial fibroblasts. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1999;58(1):55-60.
4. O. Watanabe, **I. Maruyama**, K. Arimura, I. Kitajima, H. Arimura, M. Hanatani, K. Matsuo, T. Arisato, and M. Osame. Overproduction of vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor is causative in Crow-Fukase(POEMS) syndrome. *Muscle Nerve* 1998;21:1390-97
5. M. Nakata, T. Yada, N. Soejima, and **I. Maruyama**. Leptin promotes aggregation of human platelets via the long form of its receptor. *Diabetes* 1999; 48:426-29
6. N. Mizuno, E. Yoshitomi, H. Ishida, H. Kuromi, J. Kawaki, Y. Seino, and **S. Seino**. Altered bcl-2 and bax expression and intracellular Ca²⁺ signaling in apoptosis of pancreatic cells and the impairment of glucose-induced insulin secretion. *Endocrinology* 1998;139:1429-1439.
7. T. Miki, K. Nagashima, F. Tashiro, K. Kotake, H. Yoshitomi, A. Tamamoto, T. Gono, T. Iwanaga, J. Miyazaki, and **S. Seino**. Defective insulin secretion and enhanced insulin action in K_{ATP} channel-deficient mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1998;95:10402-10406.
8. N. Inagaki, and **S. Seino**. ATP-sensitive potassium channels : structures, functions, and pathophysiology. *Jpn. J. Physiol.* 1998;48:397-412.

9. J.A. Sanchez., T. Gonoi., N. Inagaki., T. Katada., and **S. Seino.** Modulation of reconstituted ATP-sensitive K⁺ channels by GTP-binding proteins in a mammalian cell line. *J. Physiol* 1998;507:315-324.
10. K. Ueda., J. Komine., M. Matsuo., **S. Seino.**, and T. Amachi. Cooperative binding of ATP and MgADP in the sulfonylurea receptor is modulated by glibenclamide. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1999;96:1268-1272.
11. K. Tanabe., S. J. Tucker., M. Matsuo., P. Proks., F. M. Ashcroft., **S. Seino.**, T. Amachi., and K. Ueda. Direct photoaffinity labeling of the Kir6.2 subunit of the ATP-sensitive K⁺ channel by 8-azido-ATP. *J. Biol. Chem* 1999;274(7):3931-3933.
12. **S. Seino.** ATP-sensitive potassium channels :a model of heteromultimeric potassium channel/receptor assemblies. *Annu. Rev. Physiol* 1999;61:337-362.
13. T. Miki., K. Nagashima., and **S. Seino.** The structure and function of the ATP-sensitive K⁺ channel in insulin-secreting pancreatic b-cells. *J. Mol. Endo.* (in press)
14. K. Yagi., D. Goto., T. Hamamoto., S. Takenoshita., M. Kato., and **K. Miyazono.** Alternatively Spliced Variant of Smad2 Lacking Exon 3. *The Journal of Biological Chemistry* 1999;274(2):703-709.
15. G. A. Blobel., **T. Nakajima.**, R. Eckner., M. Montminy., and S. Orkin. CREB-binding protein cooperates with transcription factor GATA-1 and is required for erythroid differentiation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1998;95:2061-2066.
16. E. Yoshida., **T. Nakajima.**, K. Murakami., A. Fukamizu. Identification of N-terminal minimal transactivation domain of CBP, p300 and *Caenorhabditis elegans* homologues. *GENE* 1998;208:307-314.
17. T. Ohsima., M. Iwama., Y. Ueno., F. Sugiyama., **T. Nakajima.**, A. Fukamizu., and K. Yagami. Induction of apoptosis in vitro and in vivo by H-1 parvovirus infection. *Journal of General Virology* 1998;79:3067-3071.
18. S. F. Anderson., B. P. Schlegel., **T. Nakajima.**, E. S. Wolpin., and J. D. Parvin. BRCA1 protein is linked to the RNA polymerase II holoenzyme complex via RNA helicase A. *Nature genetics* 1998;19:254-256.

19. J. Ishida., S. Asada., H. Daitoku., K. Fujiwara., Y. Kon., T. Sugaya., K. Murakami., **T. Nakajima.**, Y. Kasuya., and A. Fukamizu. Expression and characterization of mouse angiotensin II type 1a receptor tagging hemagglutinin epitope in cultured cells. *International Journal of Molecular Medicine* 1999;3:263-270.
20. H. Shin., I. Kitajima., **T. Nakajima.**, Q. Shao., T. Tokioka., I. Takasaki., N. Hanyu., T. Kubo., I. Maruyama. Thrombin receptor mediated signals induce expressions of interleukin 6 and granulocyte colony stimulating factor via NF- κ B activation in synovial fibroblasts. *Annals of The Rheumatic Diseases* 1999;58(1):55-60.
21. 大島隆幸, 深見昭吉, 中島利博. 遺伝子発現における RNA ヘリケース A 複合体の役割 *細胞工学* 1998年; 17(10): 1512-1516.
22. T. Yamada., Y. Yoshiyama., N. Kawaguchi., **A. Ichinose.**, T. Iwaki., S. Hirose., W. A. Jefferies. Possible Roles of Transglutaminases in Alzheimer's Disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1998;9:103-110.
23. M. Kida., M. H.-Kawabata., T. Yamazaki., **A. Ichinose.** Presence of Two Plasminogen Alleles in Normal Populations. *Thromb Haemost* 1998;79:150-154.
24. T. Izumi., U. Nagaoka., T. Saito., J. Takamatsu., H. Saito., **A. Ichinose.** Novel Deletion and Insertion Mutations Cause Splicing Defects, Leading to Severe Reduction in mRNA Levels of the A Subunit in Severe Factor VIII Deficiency. *Thromb Haemost* 1998; 79:479-485.
25. N. Takahashi., H. Tsukamoto., H. Umeyama., G. Castaman., F. Rodeghiero., and **A. Ichinose.** Molecular Mechanisms of Type II Factor VIII Deficiency: Novel Gly 562-Arg Mutation and C-Terminal Truncation of the A Subunit Cause Factor VIII Deficiency as Characterized in a Mammalian Expression System. *Blood* 1998;91(8): 2830-2838
26. K. Fujimaki., T. Yamazaki., M. Taniwaki., and **A. Ichinose.** The Gene for Human Protein Z Is Localized to chromosome 13 at Band q34 and Is Coded by Eight Regular Exons and One Alternative Exon. *Biochemistry* 1998;37(19):6838-6846.
27. **A. Ichinose.**, H. Tsukamoto., T. Izumi., T. Yamazaki., M. Togashi., J. Takamatsu., H. Saito., and H. Umeyama. Arg260-Cys mutation in severe factor VIII deficiency: conformational change of the A subunit is predicted by molecular modelling and

mechanics. *British Journal of Haematology* 1998;101:264-272.

28.M.Souri.,T.Izumi.,Y.Higashi.,A.Girolami.,**A.Jchinose**. A Founder Effect Is Proposed for Factor VIII B Subunit Deficiency Caused by the Insertion of Triplet AAC in Exon III Encoding the Second Sushi Domain. *Thromb Haemost* 1998; 80:211-213

29.M.Murata.,T.Saito.,S.Takahashi.,and **A.Jchinose**., Plasma Lipoprotein(a) Levels Are High in Patients with Central Retinal Artery Occlusion.*Thrombosis Research* 1998;91:169-175.

30.N.Takabatake.,M.Souri.,and **A.Jchinose**. Multiple Novel Transcripts for Apolipoprotein(a)-Related Gene II Generated by Alternative Splicing in Tissue-and Cell Type-Specific Manners. *J.Biochem* 1998;124:540-546.

事務局：鹿児島大学医学部臨床検査医学講座

〒890-8520

鹿児島市桜ヶ丘8丁目35-1

TEL：099-275-5437

FAX：099-275-2629