

循環器疾患の病因遺伝子の探索

分担研究者 森崎 裕子 国立循環器病センター研究所・バイオサイエンス部室長

研究要旨

高血圧症など循環器疾患の病因遺伝子の探索に資するゲノム遺伝子バンクの構築のため、サンプル採取と保存に際してのガイドラインを作成し、国立循環器病センターにおける取り扱い方法を確立した。一方、循環器疾患の病因遺伝子探索のためにゲノムアプローチとして病因として報告された遺伝子の近傍の遺伝子構造の解析を行い、さらに、モデル遺伝子としてMarfan症候群の原因遺伝子としてFBN1遺伝子を、また、心血管系の機能に関わり、欧米人に極めて高頻度に遺伝子異常を認める遺伝子（AMPD1）を選んで、それぞれ日本人における変異（多型）検索を行なった。欧米人に多い変異が日本人では認められないこと、日本人において特異な遺伝子変異の存在することを明らかにした。遺伝子変異には人種による差の大きいことが再確認され、今後、日本人固有の検索を推進すべきと考えられた。

A. 研究目的

高血圧症など循環器疾患の病因遺伝子の探索にはゲノムの多様性を用いて解析する必要がある。そのためには、高血圧症など循環器疾患患者のゲノムDNAの収集管理が必要であるが、ゲノムDNAの収集は患者本人はもとより家族についての情報、保因者、発症前の診断にもつながるために、他の検体とは異なり倫理的問題を多く含んでいる。従って、そうした問題を生じないように取り扱い基準を作る必要がある。また、ゲノムの多様性を用いて解析する際にはゲノム構造の解析はもちろん必要であるが、検索結果については、ともすれば人種間の違いが大きく、コーカサス人の多型現象をそのまま用いることはできないと言われている。遺伝性血管病であるMarfan症候群の変異解析は欧米ではかなり進んでいるが日本での検索は進んでおらず、また、AMPD1遺伝子はコーカシア人における遺伝子変異の頻度が極めて高いが今まで日本人においてこの酵素の変異は一例も見つかっていないものの、この遺伝子の変異と心不全の予後との関係が注目されている。そこで本年度はゲノム構造の解析に加えて日本人における

FBN1遺伝子ならびにAMPD1遺伝子の変異について検討した。

B. 研究方法

高血圧症など循環器疾患の病因遺伝子の探索に資するゲノム遺伝子バンクの構築のため、サンプル採取と保存に際してのガイドラインを作成し、国立循環器病センターにおける適切な取り扱い方法を検討した。心血管系の機能に関わる遺伝子FBN1、欧米人に極めて高頻度に遺伝子異常を認める遺伝子AMPD1などをモデルに、構造の解析や日本人における検索を、健常日本人ならびに生化学的に酵素活性の低下のみられる症例について、遺伝子翻訳領域の直接塩基配列決定法による変異解析により検討した。

C. 研究結果

遺伝子診断や研究のためのゲノムDNAの採取ならびに保管についての取り扱い基準の作成

遺伝子診断や研究のためのゲノムDNAの採取や保管は患者プライバシーの保護など倫理面での配慮が極めて重要であるので、国立循環器病センターにおいて他の研究者とともに取り扱い

(資料1)

国立循環器病センターにおける遺伝子検査のための患者・被検者からの検体採取・保管についての取り扱い基準(ガイドライン)(案)

1) 国立循環器病センター(以下「センター」という)では、遺伝子検査(遺伝子診断・遺伝子研究を含む)を行うために患者・被検者からの検体採取・保管についての取り扱い基準(ガイドライン)をここに定め、現在まだ理解の進んでいない疾患の遺伝子レベルでの病態解明、あるいは遺伝子の検索によって初めて病態病因の明らかになる疾患の診断を推進する。

2) 遺伝子検査は他の検査と異なり、本人はもとより家族についての情報も知ることになる上、さらに保因者診断、発症前診断にも用いられるなど、検査に特殊性がある。したがって、本人や家族のプライバシーを最大限に保護する必要がある。

3) 遺伝子検査の実施にあたってはセンター遺伝子診断・治療臨床研究審査委員会(仮称)(原則として毎月開催)を経て総長の承認を得なければならない。承認された申請書の内容に基づいて行われる遺伝子検査については患者(被検者)ごとの審査は要しない。但し、審議が必要とされる事項が発生したときには、適宜、上記委員会に諮ることとする。

4) 遺伝子検査のための検体採取を行おうとするものは遺伝子検体管理室(仮称)より番号などを取得し、患者個人情報と検体情報とを分離し、プライバシーの保護に努める。

5) 遺伝子検査の実施にあたっては別添「遺伝子の検査を行う前に」を熟知し、これに則り、被験者に対して別添「遺伝子の検査について」をもとに説明し、別添「遺伝子検査に関する承諾書」により同意を得ることとする。なお、集団を対象とした遺伝子検査の場合はこれらの様式は別添「遺伝子の検査を行う前に」(A)、「遺伝子の検査について」(A)、「遺伝子検査に関する承諾書」(A)を用いることとする。

6) 遺伝子検査を実施するものは必要に応じて被検者がカウンセリングを受けられるよう指導することとする。

7) 検体は遺伝子検体保存室(仮称)に保存される。遺伝子検体管理室(仮称)は遺伝子検体保存室(仮称)における検体の保存状況を定期的に病院長及び研究所長に報告し、また、保存状況及び関係書類の整理状況について監査を受ける。

8) 他施設で採取された遺伝子検体の保存についてもここに定める基準に準じて行う。また、保存された検体を用いる遺伝子検査の施行に関しては別に定めることとする。

9) 遺伝子検査及び検体保存の実施上の問題については、担当者は随時、センター遺伝子診断・治療臨床研究審査委員会(仮称)に報告し、速やかに問題解決に努めることとする。

基準（ガイドライン）の作成を行い、国立循環器病センター倫理委員会にその妥当性について審議を求めた。その結果、「疾患の遺伝子レベルでの病態解明のための検体採取・保管の取り扱い基準」（資料1）が承認され、当センターにおいて、この取り扱い基準にそって、本課題研究をはじめ多くの疾患遺伝子研究が推進されるようになった。

日本人特有の遺伝子変異（多型）の解析・集積

日本人Marfan症候群患者18家系27名の検案において、これまで欧米で報告のない点変異を8種類、アミノ酸構造に変化を与えない変化（多型）を5種類、いずれも新規に見出した。加えて既にアジア人に多い多型として知られる変化（Pro1148Ala）も見出したが、コーカシア人で報告されている変異ないし多型はいずれも見出されなかった。

AMPD1遺伝子については酵素活性低下のみられる日本人症例の検案により、これまで欧米において、全ての一次性的酵素活性低下症例で見出された変異（C34T）は見出されず、新たなアミノ酸変異Arg388Trpをきたす点変異を見出した。この変異はコーカシア人、アフリカ人の健常者による検案でも報告はないものであり、構造上の変化により、酵素活性の低下をきたしているものと思われた。

また、遺伝子発現が時に物理的近傍にある複数の遺伝子が相互作用して制御されることから、既知の病因遺伝子近傍のゲノム構造解析が必要であり、本年度はQ/T延長症候群の原因遺伝子の存在する第11番染色体上の領域のゲノム構造を解析し、新規遺伝子ITMを単離してその発現制御が周囲とリンクすることを明らかにした。

D. 考察

本年度、検体採取のガイドラインを作成し、「疾患の遺伝子レベルでの病態解明のための検体採取・保管の取り扱い基準」について当センター倫理委員会の承認を得たことで、本課題研究をはじめ、多くの疾患遺伝子研究が当センターにおいて推進されるようになった。

高血圧症など循環器疾患の病因遺伝子の探索

には、日本人特有の変異解析、多型解析が重要であり、積極的に日本人固有の遺伝子検索を推進すべきであると考えられる。実際、今年度の研究で得られたように、人種差によるゲノム遺伝子の変異の分布にはかなり大きな隔たりのあることが改めて確認され、日本人に特有な遺伝子変異（多型）の集積は今後の疾患遺伝子の解明にとって大きな資産となることが期待される。

E. 結論

今後、本年度制定された取り扱い基準に則り、患者などから疾患の遺伝子レベルでの病態解明のための検体採取や保管をおこなって、プライバシーの保護などを確実に出来るようにする。循環器疾患の病因遺伝子の探索には、日本人特有の変異解析、多型解析が重要であり、積極的に日本人固有の遺伝子検索を行う必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Morisaki, et al., A novel gene, ITM, located between p57KIP2 and IPL, is imprinted in mice. *DNA Res* 5, 235-240, 1998.
- 2) Morisaki, et al., Molecular analysis of mouse *Ampd3* gene encoding heart-type isoform of AMP deaminase. *Adv Exp Med Biol* 431, 337-340, 1998.
- 3) Hisatome, et al, Control of AMP deaminase 1 binding to myosin heavy chain. *Am J Physiol* 275, C870-C881, 1998.
- 4) Bhuiyan, et al., Functional analysis of the p57KIP2 gene mutation in Beckwith-Wiedemann syndrome. *Hum Genet* (in press)

2. 学会発表

- 1) 松川 律 他、日本人Marfan症候群患者に見出されたFBN1遺伝子変異 日本人類炎学会第43回大会、甲府市、1998年10月14-16日
- 2) 森崎裕子 他、マウスMef2b遺伝子の発現調節 第21回日本分子生物学会年会、横浜市、1998年12月16-19日

G. 知的所有権の取得状況
なし

厚生科学研究費補助金（ヒトゲノム・遺伝子治療研究事業）
分担研究報告書

高血圧及び動脈硬化の成因と治療に関わる遺伝子の探索と機能解析

分担研究者 荻原俊男 大阪大学大学院加齢医学講座
馬場俊六 国立循環器病センター・集団検診部

研究要旨 多因子疾患である本態性高血圧症の疾患感受性を高める遺伝因子の同定を図るために、大規模な都市型地域住民を対象としたコホート研究（吹田研究）において遺伝子解析を実施した。アンジオテンシン変換酵素遺伝子の欠失型ホモ接合体(ACE/DD)を有する男性では、高血圧に対する疾患感受性が ACE/II 型に比し 1.75 倍も高いことが示され、日本人においても男性特異的な高血圧の遺伝的危険因子であると考えられた。

A. 研究目的

本態性高血圧症は原因不明の多因子疾患である。1つの遺伝因子の影響は相対的に低いため、これまでのケース・コントロール研究では、解析対象集団の選択バイアスにより、高血圧特異的な遺伝因子の同定には至っていない。本研究では、大規模前向き研究の検体を用いて、高血圧における疾患感受性遺伝子の意義を検討した。

B. 研究方法

吹田市の住民台帳より無作為抽出された30-79歳の住民(n=14,200)の対象者の中で、国立循環器病センター・集団検診部を受診し、遺伝子解析のインフォームドコンセントの得られた5,014人を用いた。QIAamp Blood Kit (QIAGEN Inc.)を用いて200 μ lの白血球分画よりDNAを抽出し、残りは-80 $^{\circ}$ C保存とした。高血圧疾患感受性遺伝子候補として、アンジオテンシン変換酵素の挿入・欠失多型(ACE I/D polymorphism)を検討した。ACE I/D多型は Rigat らの方法を用いて決定し、Lindpaintner らの提唱したIアリル特異的PCRにより確認を行った。高血圧群は降圧薬服用者または160/95mmHgの者とし、その他の対象者との間で多型頻度を比較検討した。

C. 研究結果

日本人一般集団におけるACE/DDの頻度は13.1%であり、白人における頻度の1/2であった。男性高血圧患者におけるACE/DDの頻度は17.1%で、その他の男性対象者の11.8%に比し有意に(p<0.0015)高値であった。高血圧の他の危険因子を交絡因子として多変

量解析を施行、ACE/DDの高血圧に対するオッズ比を算出したところ1.75(95%信頼限界:1.21-2.53)に達したのに対し、女性では1.17(0.79-1.72)と有意な相関は認められなかった。

D. 考察

1998年にO'DonnellらがFramingham研究においてACE/DDが男性特異的高血圧感受性遺伝子であることを報告しており、遺伝子頻度が異なるにも関わらず、人種を越えて2つの大規模一般集団において同じ結果が得られたことは極めて意義深い。

E. 結論

ACE/DDは、日本人男性の高血圧感受性を高める遺伝因子であると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

No association between alpha-adducin 460 polymorphism and essential hypertension in Japanese population. *Am J Hypertens* 11: 502-506, 1998.

Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism: relation to blood pressure and cerebrovascular disease. *Am J Hypertens* 11: 1019-1023, 1998.

2. 学会発表

The deletion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene increases the risk of hypertension in a large Japanese general population: the Suita Study. The 71st Scientific Sessions, AHA, Nov 8, 1998, Dallas, USA

刊行書籍又は雑誌名（雑誌のときは雑誌名、巻号数、論文名）	刊行年月日	刊 行 書 店 名	執筆者氏名
<p>Biochem. Biophys. Res. Commun., 254, 292-298. Glucocorticoid-mediated suppression of the promoter activity of the cyclooxygenase -2 gene is modulated by the expression of the receptor in vascular endothelial cell.</p>	1999	Academic Press	H. Inoue, K. Umezono, T. Nishimori, Y. Hirata, T. Tanabe.
<p>Stroke, 30, 419-426. Gene transfer of human prostacyclin synthase prevents intimal hyperplasia following carotid balloon injury in rats.</p>	1999	American Heart Association.	T. Todaka, C. Yokoyama, H. Yamamoto, N. Hashimoto, I. Nagata, T. Tsukahara, S. Hara, T. Hatae, R. Morishita, M. Aoki, T. Ogiwara, Y. Kaneda, T. Tanabe.
<p>Biochem. Biophys. Res. Commun., 244, 143-148. Transcriptional role of the nuclear factor kB site in the induction by lipopolysaccharide and suppression by dexamethasone of cyclooxygenase-2 in monocytic differentiated U937 cells.</p>	1998	Academic Press	H. Inoue, T. Tanabe.
<p>J. Biol. Chem., 273, 21875-21882. Resveratrol inhibits cyclooxygenase-2 transcription and activity in phorbol ester- treated human mammary epithelial cells.</p>	1998	the American Society for Biochemistry and Molecular Biology, Inc	K. Subbaramaiah, W. J. Chung, P. Michaluart, N. Telang, T. tanabe, H. Inoue, A. J. Dannenberg.
<p>AM. J. Physiol., 275, G1137-G1145. Localization of cyclooxygenase-2 and regulation of its expression in gastric ulcers in rat.</p>	1998	the American Physiological Society	S. Takahashi, J. Shigeta, H. Inoue, T. Tanabe, S. Okabe.
<p>Endothelium, 6, 107-112 Cyclooxygenase expression in bovine aortic endothelial cells exposed to cyclic strain.</p>	1998	Overseas Publishers Association	H. Kito, C. Yokoyama, H. Inoue, T. Tanabe, N. Nakajima, B. E. Sampaio.

刊行書籍又は雑誌名（雑誌のときは雑誌名、巻号数、論文名）	刊行年月日	刊 行 書 店 名	執筆者氏名
Eicosanoids and related compounds in plants and animals. (Eds., A. F. rowley, H. Kuhn and T. Schewe) Cyclooxygenases (prostaglandin H synthases): structure and evolutionary aspects.	1998	Portland Press	H. Toh, T. Tanabe.

刊行書籍又は雑誌名（雑誌のときは雑誌名、巻号数、論文名）	刊行年月日	刊 行 書 店 名	執筆者氏名
Thromb. Haemost., 79, 217-221. Lysophosphatidylcholine decreases the synthesis of tissue factor pathway inhibitor in human umbilical vein endothelial cells.	1998	Schattauer	N. Sato, K. Kokame, T. Miyata, H. Kato.
Thromb. Haemost., 79, 486-490. Factor X Nagoya I and Nagoya 2:A CRM-factor X deficiency and a dysfunctional CRM+factor X deficiency characterized by substitution of Arg306 by Cys and Gly366 by Ser, respectively.	1998	Schattauer	T. Miyata, T. Kojima, K. Suzuki, H. Umeyama, T. Yamazaki, T. Kamiya, H. Toyoda, H. Kato.
Thromb. Haemost., 79, 689-690. Plasma levels of factor VIIa are very low in neonates and infants.	1998	Schattauer	K. Nonami, M. Yamamoto, T. Tanaka, T. Miyata, J. C. Giddings, A. Yoshioka, Y. Takahashi.
Thromb. Res., 89, 151-160. Three novel missense mutations in unrelated Japanese patients with type I and type II protein S deficiency and venous thrombosis.	1998	Elsevier	H. Fujimura, J. Kambayashi, H. Kato, M. Sakon, T. Kawasaki, H. Ariyoshi, E. Suehisa, M. Monden, T. Miyata.
J. Biochem., 123, 1119-1126. Changes of gene expression by lysophosphatidylcholine in vascular endothelial cells: 12 up-regulated distinct genes including 5 cell growth-related, 3 thrombosis-related, and 4 others.	1998	日本生化学会	N. Sato, K. Kokame, K. Shimokado, H. Kato, T. Miyata.
Sem. Thromb. Hemost. 24, 285-291. Analysis of gene expression in homocysteine-injured vascular endothelial cells: Demonstration of GRP78/Bip expression, cloning and characterization of novel reducing agent-tunicamycin.	1998	Thieme Med. Pub.	T. Miyata, K. Kokame, Kishan L. Agarwala, H. Kato.

刊行書籍又は雑誌名 (雑誌のときは雑誌名、巻号数、論文名)	刊行年月日	刊 行 書 店 名	執筆者氏名
Blood, 91, 3784-3791. The carboxyl-terminal region of protein C is essential for its secretion.	1998	米国血液学会	A. Katsumi, T. Yamazaki, T. Senda, H. Tsukamoto, A. Sugiura, T. Kojima, S. Kobayashi, T. Miyata, H. Umeyama, H. Saito.
Blood Coagl.Fibrinol., 9, 449-450. Platelet glycoprotein IIIaPIA polymorphism and Japanese patients with venous thrombosis.	1998	Kluwer Academic & Lippincott Raven Pub.	H. Fujimura, T. Kawasaki, J. Kambayashi, H. Kato, M. Monden, T. Miyata.
Blood Coagl.Fibrinol., 9, 451-452. The prothrombin gene G20210A mutation is not found among Japanese patients with deep vein thrombosis and healthy individuals.	1998	Kluwer Academic & Lippincott Raven Pub.	T. Miyata, T. Kawasaki, H. Fujimura, K. Uchida, M. Tsushima, H. Kato.
Thromb. Haemost., 80, 345-346. C-399T polymorphism in the promoter region of human tissue factor pathway inhibitor (TFPI) gene does not change the plasma TFPI antigen level and does not cause venous thrombosis.	1998	Schattauer	T. Miyata, K. Kumeda, K. Uchida, M. Tsushima, H. Fujimura, T. Kawasaki, H. Kato.
Thromb. Haemost., 80, 709-710. Factors X Nice I and II: Two novel missense mutations (Met-40Val and Pro304Ser) in patient with coagulation factor X deficiency..	1998	Schattauer	T. Miyata, F. Fiascher, H. Umeyama, I. Appert, H. Kato.
Thromb. Res., 9, 2181-187. Genetic analysis of protein C deficiency in nineteen Japanese families: Five recurrent defects can explain half of the deficiencies.	1998	Elsevier	T. Miyata, T. Sakata, Y. Yasumuro, T. Okamura, I. Katsumi, H. Saito, T. Abe, A. Shirahata, M. Sakai, H. kato.

刊行書籍又は雑誌名 (雑誌のときは雑誌名、巻号数、論文名)	刊行年月日	刊 行 書 店 名	執筆者氏名
Thromb. Res., 89, 179-186 A kinetic analysis of the interaction of human recombinant tissue factor pathway inhibitor with factor Xa utilizing an immunoassay and the effect of antithrombin III/heparin on the complex formation	1998	Elsevier	Y. Kamikubo, T. Hamuro, S. Takemoto, Y. Nakahara, S. Kamei, T. Nakagaki, S. Miyamoto, A. Funatsu, H. Kato.
Blood Coagl. Fibrinol. 9, 491-497. Changes in plasma tissue factor pathway inhibitor levels during the clinical course of disseminated intravascular coagulation.	1998	Kluwer Academic & Lippincott Raven Pub.	M. Yamamuro, H. Wada, K. Kumeda, A. Inoue, I. Tsuji, T. Nakasaki, M. Shimura, K. Hiyoyama, E. C. Gabazza, M. Nishikawa, K. Deguchi, H. Shiku, H. kato.
Transplantation proceedings, 30, 45-48. Anticoagulant targeting for hepatic sinusoidal walls in prevention of hypercoagulopathy in cold preserved rat livers.	1998	Elsevier	S. Mochida, S. Arai, F. Yamanobe, A. Ohno, Y. Kamikubo, H. kato, K. Fujiwara.
Thromb. Res. 89, 263-270. Structural requirements of human tissue factor pathway inhibitor (TFPI) and heparin for TFPI-heparin interaction.	1998	Elsevier	Z. Ye, R. Takano, K. Hayashi, T. V. Ta, H. Kato, Y. Kamikubo, Y. Nakahara, K. Kumeda, S. Hara.
Blood 91, 4173-4179. Plasmin can reduce the function of human β -glycoprotein I by cleaving domain V into a nicked form.	1998	米国血液学会	N. Ohkura, Y. Hagiwara, T. Yoshimura, Y. Goto, H. Kato.

刊行書籍又は雑誌名 (雑誌のときは雑誌名、巻号数、論文名)	刊行年月日	刊行書店名	執筆者氏名
Biochem. Biophys. Res. Commun., 243, 463-470. Transcriptional regulation of human adrenomedullin gene in vascular endothelial cells.	1998	Academic Press	T. Ishimitsu, A. Miyata, H. Matsuoka, K. Kangawa.
Endocrinology, 139, 838-846. Regulation of adrenomedullin production in rat endothelial cells.	1998	The Endocrine Society	Y. Isumi, H. Shoji, S. Sugo, T. Tochimoto, M. Yoshioka, K. Kangawa, H. Matsuo, N. Minamino.
J. Biol. Chem., 273, 16730-16738. Production of adrenomedullin in macrophage cell line and peritoneal macrophage.	1998	The American Society for Biochemistry and Molecular Biology, Inc.	A. Kubo, N. Minamino, Y. Isumi, T. Katafuchi, K. Kangawa, K. Dohi, H. Matsuo.
J. Cell. Biochem., 71, 109-115. Shear stress down-regulates gene transcription and production of adrenomedullin in human aortic endothelial cells.	1998	Wiley-Liss, Inc.	N. Shinoki, T. Kawasaki, N. Minamino, K. Okahara, A. Ogawa, H. Ariyoshi, M. Sakon, J. Kambayashi, K. Kangawa, M. Monden.
Shock, 10, 243-247. cDNA cloning of canine adrenomedullin and its gene expression in the heart and blood vessels in endotoxin shock.	1998	CADMUS Journal Services, Inc.	Y. Ono, M. Kojima, K. Okada, K. Kangawa.
Endocrinology, 139, 2552-2563. Adrenomedullin production in fibroblasts: its possible function as a growth regulator of Swiss 3T3 cells.	1998	The Endocrine Society	Y. Isumi, N. Minamino, T. Katafuchi, M. Yoshioka, T. Tsuji, K. Kangawa, H. Matsuo.

刊行書籍又は雑誌名（雑誌のときは雑誌名、巻号数、論文名）	刊行年月日	刊 行 書 店 名	執筆者氏名
Heart, 79, 39-44 Increased plasma adrenomedullin levels in patients with acute myocardial infarction in proportion to the clinical severity.	1998	Meridian Print Centre Ltd. Derby	Y. Miyao, et al.
Clin. Sci., 94, 135-139, Plasma levels of adrenomedullin in patients with acute myocardial infarction.	1998	Portland Press London U. K.	Y. Yoshitomi, et al.
Eur. J. Pharmacol., 355, 33-39 Chronic infusion of adrenomedullin reduces pulmonary hypertension and lessens right ventricular hypertrophy in rats administered monocrotaline.	1998	Elsevier Science B. V.	F. Yoshihara, et al.
Endocrinology, 139, 4576-4580, Production and secretion of adrenomedullin in cultured rat cardiac myocytes and nonmyocytes: stimulation by interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha.	1998	The Endocrine Society	T. Horio, et al.
J. Hypertens., 16, 1253-1259, Plasma levels of natriuretic peptides and adrenomedullin in elderly hypertensive patients: relationships to 24 h blood pressure.	1998	Lippincott Williams & Wilkins.	K. Kario, et al.
Clin. Sci., 94, 585-590, Increased plasma adrenomedullin concentrations during cardiac surgery.	1998	Portland Press London U. K.	T. Nishikimi, et al.

刊行書籍又は雑誌名 (雑誌のときは雑誌名、巻号数、論文名)	刊行年月日	刊 行 書 店 名	執筆者氏名
Biochem. Biophys. Res. Commun., 245, 841-846. High affinity binding of oxidized LDL to mouse lectin -like oxidized LDL receptor (LOX-1).	1998	Academic Press	H. Hoshikawa, T. Sawamura, M. Kakutani, T. Aoyama, T. Nakamura, T. Masaki.
J. Cardiovasc. pharmacol., 31, S13-15. The processing pathway of endothelin-1.	1998	Lippincott-Raven	T. Kido, T. Sawamura, T. Masaki.
J. Biol. Chem., 273, 14663-14666 Increased Cat3-mediated Cationic Amino Acid Transport Functionally Compensates in Cat1 Knockout Cell lines.	1998	The American Society for Biochemistry and Molecular Biology	B. Nicholson, T. Sawamura, T. Masaki, CL. Macleod.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 95, 9535-9540. Lox-1 mediates phagocytosis of aged/apoptotic cells in endothelial cells.	1998	The National Academy of Sciences	K. Oka, T. Sawamura, K. Kikuta, S. Itokawa, N. Kume, T. Kita, T. Masaki.
Circ. Res., 83, 322-327. Inducible expression of lectin -like oxidized lowdensity lipoprotein receptor-1, a novel C-type lectin, in cultured bovine aortic endothelial cells.	1998	Williams & Wilkins	N. Kume, T. Murase, H. Moriwaki, T. Aoyama, T. Sawamura, T. Masaki, T. Kita.
Circ. Res., 83, 328-333 Fluid shear stress transcriptionally induces lectin -like oxidized low density lipoprotein receptor-1 in vascular endothelial cells.	1998	Williams & Wilkins	T. Murase, N. Kume, R. Korenaga, J. Ando, T. Sawamura, T. Masaki, T. Kita.
Arterioscler Thromb. Vasc. Biol., 18, 1541-1547. Ligand specificity of LOX-1, a novel endothelial receptor for oxidized low density lipoprotein.	1998	Williams & Wilkins	H. Moriwaki, N. Kume, T. Sawamura, T. Aoyama, H. Hoshikawa, H. Ochi, E. Nishi, T. Masaki, T. Kita.

刊行書籍又は雑誌名（雑誌のときは雑誌名、巻号数、論文名）	刊行年月日	刊 行 書 店 名	執筆者氏名
FEBS Lett., 440, 29-32. Expression of lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1 in human and murine macrophages: upregulated expression by TNF- α .	1998	Elsevier	H. Moriwaki, N. Kume, H. Kataoka, T. Murase, E. Nishi, T. Sawamura.
Eur. J. Pharmacol., 352, 237-245. Role of nonselective cation channels as Ca ²⁺ entry pathway in endothelin-1-induced contraction and their suppression by nitric oxide.	1998	Elsevier	XF. Zhang, T. Komuro, S. Miwa, T. Minowa, Y. Iwamuro, Y. Okamoto, H. Ninomiya, T. Sawamura, T. Masaki.
Circ. Res., 83, 1088-1096. High-affinity arginine transport of bovine aortic endothelial cells is impaired by lysophosphatidylcholine.	1998	Williams & Wilkins	K. Kikuta, T. Sawamura, S. Miwa, N. hashimoto, T. masaki.
FEBS Lett., 428, 304-308. Purification of a novel endothelin-converting enzyme specific for big endothelin-3.	1998	Elsevier	H. Hasegawa, K. Iiki, T. Sawamura, T. Aoyama, Y. Okamoto, S. Miwa, S. Shimohara, J. Kimura, T. Masaki.
Angiogenesis, 2, 105-108. Marked elevation of vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor in pericardial fluid of patients with angina pectoris.	1998	Rapid Science	M. Fujita, M. Ikemoto, T. Tanaka, S. Tamaki, A. Yamazato, T. Sawamura, K. Hasegawa, Y. Kihara, R. Nohara, S. Sasayama.
Circulation, 99, 292-298. The role of endothelin-converting enzyme-1 in the development of alpha1-adrenergic-stimulated hypertrophy in cultured neonatal rat cardiac myocytes.	1999	Williams & Wilkins	S. Kaburagi, K. Hasegawa, T. Morimoto, M. Araki, T. Sawamura, T. Masaki, S. Sasayama.

刊行書籍又は雑誌名（雑誌のときは雑誌名、巻号数、論文名）	刊行年月日	刊 行 書 店 名	執筆者氏名
Biochem. J., in press. Structure and chromosomal assignment of the human lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 (LOX-1) gene.	1999	Portland Press	T. Aoyama, T. Sawamura, Y. Furutani, R. Matsuoka, M. C. Yoshida, H. Fujiwara, T. Masaki.

刊行書籍又は雑誌名（雑誌のときは雑誌名、巻号数、論文名）	刊行年月日	刊 行 書 店 名	執筆者氏名
DNA Res., 5, 235-240. A novel gene, ITM, located between p57KIP2 and IPL, is imprinted in mice.	1998	Universal Academy Press.	H. Morisaki, I. Hatada, T. Morisaki, T. Mukai,
Adv. Exp. Med. Biol., 431, 337-340. Molecular analysis of mouse Ampd3 gene encoding heart-type isoform of AMP deaminase.	1998	Plenum Press	T. Morisaki, K. Sermsuvitayawong, X. Wang, A. Nagabukuro, Y. Matsuda, N. Ogasawara, I. Mineno, H. Morisaki, T. Mukai.
Am. J. Physiol., 275, C870-C881. Control of AMP deaminase I binding to myosin heavy chain.	1998	the American Physiological Society	I. Hisatome, T. Morisaki, T. Sugama, H. Kamma, H. Morisaki, E.W. Holmes.

刊行書籍又は雑誌名（雑誌のときは雑誌名、巻号数、論文名）	刊行年月日	刊行書店名	執筆者氏名
Am. J. Hypertens., 11, 502-506, 1998 No association between alpha-adducin 460 polymorphism and essential hypertension in Japanese population.	April 11, 1998	Elsevier Science	K. Ishikawa, T. Katsuya, N. Sato, Y. Nakata, S. Takami, S. Takiuchi, Y-X. Fu, J. Higaki, T. Ogihara.
Am. J. Hypertens., 11, 1019-23, 1998. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism: relation to blood pressure and cerebrovascular disease.	August 11, 1998	Elsevier Science	Y. Nakata, T. Katsuya, S. Takami, N. Sato, Y. Fu, K. Ishikawa, S. Takiuchi, H. Rakugi, T. Miki, J. Higaki, T. Ogihara.