

合活性に50%近くの減弱がみられ、この残基が重要であることを示唆している。変異体R205若しくはK206においては減弱の程度は小さかったが、R205とK206の変異を組み合わせると顕著な活性減弱が見られた。このことは、これらの残基が協調して機能していることを示唆している。同様に、R232若しくはR244の一方のみの変異では、わずかな活性低下が見られるのみであるが、R225/R232/R244の3箇所を同時に変異させるとR225/R232の2箇所の変異よりも活性の損失が大きかった。

興味深いことに、3つ以上の点変異

(R225/R232/R244A, R205/K206/R225/R232A)はLOX-1へのOxLDL結合をほとんど失わせ、塩基性アミノ酸の重要性が示された。変異LOX-1は野生型のものと同じく、細胞表面において抗V5抗体により検出され、細胞膜表面への発現は、変異の影響によって損なわれないことを確認した。さらに抗LOX-1モノクローナル抗体を用いたウェスタンブロット解析によって変異LOX-1が正しいサイズで発現していることを確認した。したがって変異LOX-1のOxLDL結合活性の損失はリガンド-受容体の相互作用に起因するものであることが示された。

この結果に対する説明として正電荷を帯びた残基が結合ポケットを形成していることが考えられる。OxLDLはlipid peroxidationが起きることのため強い負電荷を帯びている。LOX-1とリガンドの間のイオンの相互作用は生理的なpHにおいて起きると考えられ、LOX-1リガンドはレクチン様ドメインの荷電した残基に直接作用すると考えられる。塩基性アミノ酸残基の変異はリガンド結合ポケットに変化をもたらしていると考えられる。

また、レクチン様ドメインはリガンド結合のために分子内部でのイオンの相互作用によって構造調整されてなくてはならない。レクチンドメインの荷電した残基は構造の安定に重要であり、荷電した残基の変異は受容体の構造を変化させることが考えられる。

OxLDLの結合に必須のアミノ酸を特定したことはLOX-1に対するアンタゴニストをデザインするための重要な手がかりとなるだろう。

⑨酸化LDLのLOX-1への結合は活性酸素の産生を通じて血管内皮細胞内のNO濃度を減少させる
初めに、BAECをブラジキニン、トロンピンで刺激すると、刺激しない場合に比べて細胞内のNO濃度が増加した。この増加はNO合成阻害剤であるL-NMMAで抑制されたが、L-NMMAの光学異性体であるD-NMMAでは抑制されなかった。また、培養液中のNOの蓄積量も、ブラジキニン、トロンピンで刺激することによって増加した。
次に、BAECに酸化LDLを加えると、酸化LDLの添加容量依存的に細胞内のNOの濃度が減少した。また、ブラジキニン、トロンピンで刺激したBAECに対して、酸化LDLの容量依存的に細胞内のNOの濃度が減少した。一方、LDL、MDA-LDL、アセチル化LDLを添加した場合は、細胞内のNOの濃度は変化しなかった。また、培養液中のNOの蓄積量も、刺激しない場合、及びブラジキニン、トロンピンで刺激した場

合の両方ともに減少した。

BAECに一定量の酸化LDLを加えて経時的に細胞内のNOの濃度を測定すると、刺激しない場合、及び、ブラジキニン、トロンピンで刺激した場合の両方とも、時間依存的に細胞内のNOの濃度が減少した。どの場合においても、細胞内のNOの濃度は酸化LDLを添加して60秒後には有意に減少していた。

また、BAECに酸化LDLを加えると酸化LDLの濃度依存的に細胞内の活性酸素、スーパーオキシドの濃度、及び培養液中の過酸化水素の濃度が増加した。さらに細胞外のスーパーオキシドの産生量も増加した。BAECにおいて、酸化LDLを加えることによる活性酸素、スーパーオキシド産生の特異性を調べるために抗酸化剤の効果を調べた。trolox、プロブコール、ビタミンCでBAECを前処理しておく、酸化LDLによる細胞内の活性酸素、スーパーオキシドの濃度の増加が抑制された。

さらに、このスーパーオキシドの増加が酸化LDLとLOX-1との結合に依存しているのかどうかを調べるため、BAEC、CHO-K1、BLOX-1-CHOをLOX-1抗体で前処理すると、BAEC、BLOX-1-CHOにおいて、酸化LDLによる細胞内のスーパーオキシドの濃度の増加が抑制された。なお、実験のコントロールとしてLOX-1抗体の代わりにビタミンCで前処理したのも、LOX-1抗体で前処理した場合と同じ傾向を示した。一方、CHO-K1に関しては、酸化LDLを加えても、またLOX-1抗体、ビタミンCで前処理しても細胞内のスーパーオキシドの濃度は変化しなかった。酸化LDLによる細胞内のNOの濃度の減少とスーパーオキシドとの関連を調べるため、BAECをビタミンCとLOX-1抗体で前処理したところ、酸化LDLによる細胞内のNOの濃度の増加が抑制された。これはブラジキニン、トロンピンで刺激した場合でも同じ傾向を示した。

一方、酸化LDLによるeNOSの活性を調べたところ、酸化LDLはアルギニンからシトルリンへと変換するeNOSの活性には影響を与えなかった。また、EDTA存在下ではiNOSの活性は検出できなかった。最後に、酸化LDLによるスーパーオキシドの産生にどの酸化的経路が関与しているのかを調べた。

allopurinol、asprinはスーパーオキシドの産生に影響を与えなかった。また、L-NMMA、L-NAMEはスーパーオキシドの産生を増加させ、DPIは減少させた。考察

培養細胞であるBAECを使って、酸化LDLを添加した時の細胞内の活性酸素、特にスーパーオキシドの産生と、細胞内のNOの濃度との関連について研究を行った。

生理的な条件下でNOを直接検出することができる新しい蛍光指標物質、DAF-2 DAを使った結果、BAECは無刺激の通常培養時でもNOを産生していること、またブラジキニンやトロンピンといった刺激物質を加えることにより、NOを産生が増加することがわかった。さらに、これらの増加はNO合成阻害剤であるL-NMMAで抑制されることも判明した。また、酸化LDLの容量、濃度依存的に細胞内のNOの濃度が減少することがわかった。

今回の研究では新たに、酸化LDLがeNOSの活性には

影響を与えないということがわかった。このことから、少なくとも定量的には、酸化LDLがNOの産生能を変化させないことを示している。

そこで、酸化LDLがeNOSを介さない経路によってNOが産生されるというメカニズムの存在が推察される。興味深いことに、今回の研究により酸化LDLによってNOの産生が減少すると同時に、活性酸素やスーパーオキシドの産生が増加していることがわかった。またBAECをあらかじめビタミンCなどの抗酸化物質によって前処理することで、酸化LDLによる活性酸素やスーパーオキシドの産生増加が抑制されることもわかった。このことより、酸化LDLが直接的に細胞内の活性酸素やスーパーオキシドの産生に関わっていることが想定される。

LOX-1は血管内皮細胞に発現する酸化LDL受容体である。今回、BAECに対してLOX-1抗体を前処理しておく、抗酸化物質同様に酸化LDLによる活性酸素やスーパーオキシドの産生増加が抑制されることが新たにわかった。従って、酸化LDLがLOX-1に結合することにより活性酸素やスーパーオキシドの産生が増加するという、受容体を介した新たなメカニズムの存在が判明した。これにより、NOの産生減少はスーパーオキシドが形成された後に2次的に起こるものと考えられ、スーパーオキシドからパーオキシナイトライトが形成される過程でNOの活性が消失すると推測される。

活性酸素の形成には様々な酵素が関連した数多くの経路が考えられるが、今回の研究ではallopurinolとaspirinがともにスーパーオキシドの産生に影響を与えないことがわかった。従って、酸化LDLとLOX-1との結合によるスーパーオキシドの産生にはキサンチンオキシダーゼやシクロオキシゲナーゼは関係していないことが考えられる。

また、L-NMMA、L-NAMEがスーパーオキシドの産生を増加させることから、酸化LDLによるスーパーオキシドの産生にはeNOSが関与していないことが推測される。

一方NADPHオキシダーゼの選択的阻害剤であるDPIがスーパーオキシドの産生を抑制することから、酸化LDLによるスーパーオキシドの産生にはNADPHオキシダーゼの活性やミトコンドリアコンプレックスIが関係しているものと考えられる。

スーパーオキシドの産生が増加する結果、細胞内のNOの濃度が減少するという事は、in vivoでは複雑なメカニズムが絡み合って起こっている現象である。今回の研究により、酸化LDLとLOX-1との結合による病態生理学的な結果の1つとして、細胞内のスーパーオキシドの産生を通してNOの不活性化が起こることがわかった。

E. 結論

LOX-1そのものの発現調節の解析により、強力な血管収縮物質として知られ、動脈硬化症にも促進的な役割を果たすと考えられているエンドセリン-1によりLOX-1の発現が促進することがわかった。また、酸化ストレスの指標として知られる、8-iso-PGF_{2a}が胎盤trophoblast由来の細胞に作用し、LOX-1の発現を誘導したことは、妊娠中毒症の病態生理を明らかに

する上で重要であるだけでなく、酸化ストレスにさらされているといわれる動脈硬化巣でのLOX-1の発現にこのような酸化ストレスの結果生じる物質がかかわっている可能性が示唆される。

動脈硬化の重要なリスクファクターである糖尿病の動物モデルで、LOX-1の発現が顕著に増加することが明らかになり、さらにこのような動物の血液中のリポ蛋白質分画にはLOX-1のリガンドとなる物質が蓄積していて、これがLOX-1の発現を誘導している可能性があることが明らかとなった。また、糖尿病の際に生体内に蓄積され、その病態生理に重要な役割を果たすと考えられているAGE (Advanced glycation endoprotein) がLOX-1のリガンドとなること、そして、AGEが強力なLOX-1発現誘導物質であることが明らかとなったことから、LOX-1が糖尿病の病態生理においても重要な役割を果たしている可能性があり、糖尿病が動脈硬化の進行に及ぼす影響も含めて今後の更なる検討結果に興味を持たれる。

また、LOX-1の構造機能連関の解析により、リガンド結合に重要なアミノ酸残基を特定したことは、今後のLOX-1アンタゴニスト開発に有用な情報となる可能性がある。また、新たなリガンドとしてフィブロネクチンやバクテリアを同定したことは、LOX-1の生理的な役割を解明する上で重要と考えられる。

最後に、酸化LDLのLOX-1への結合が内皮細胞内での活性酸素の産生を誘導し、これがNOを消去する事が明らかとなった。血管弛緩活性にとどまらず多彩な機能、特に抗動脈硬化作用を持つと考えられるNOの減少が血管内皮機能の異常の代表的な変化であり、動脈硬化進行につながる重要な変化と考えられているだけに、LOX-1とのつながりがこのように明らかとなったことは、LOX-1が動脈硬化促進分子として働いている重要な証拠と考えられる。

F. 研究発表

論文発表

1. Halvorsen, B., Staff, A.C., Henriksen, T., Sawamura, T., and Ranheim, T.: 8-iso-Prostaglandin F₂ increases expression of LOX-1 in JAR cells. *Hypertension*, 37(4): 1184-1190, 2001
2. Cominacini, L., Rigoni, A., Pasini, A.F., Garbin, U., Davoli, A., Campagnola, M., Pastorino, A.M., Cascio, V.L., Sawamura, T.: The binding of oxidized low-density lipoprotein (ox-LDL) to ox-LDL receptor-1 reduces the intracellular concentration of nitric oxide in endothelial cells through an increased production of superoxide. *J Biol Chem*, 276(17): 13750-13755, 2001
3. Chen, M., Narumiya, S., Masaki, T., and Sawamura, T.: Conserved carboxyl-terminal residues within the lectin-like domain of LOX-1 are essential for oxidized LDL binding. *Biochem J*, 355(Pt2): 289-296, 2001.
4. Shimaoka, T., Kume, N., Minami, M., Hayashida, K., Sawamura, T., Kita, T. and Yonehara, S.: LOX-1 supports adhesion of Gram-positive and Gram-negative bacteria. *J Immunol*, 166:5108-5114, 2001.
5. Chen, M., Inoue, K., Narumiya, S., Masaki, T. and

- Sawamura, T.: Requirements of basic amino acid residues within the lectin-like domain of LOX-1 for the binding of oxidized low-density lipoprotein. *FEBS Lett*, 499:215-219, 2001.
6. Morawietz, H., Duerrschmidt, N., Niemann, B., Galle, J., Sawamura, T. and Holtz, J.: Induction of the oxLDL receptor LOX-1 by endothelin-1 in human endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 284:961-965, 2001.
 7. Shimaoka, T., Kume, N., Minami, M., Hayashida, K., Sawamura, T., Kita, T. and Yonehara, S.: Lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1 (LOX-1) supports cell adhesion to fibronectin. *FEBS Lett*, 504:65-68, 2001.
 8. Chen, M., Nagase, M., Fujita, T., Narumiya, S., Masaki, T. and Sawamura, T.: Diabetes enhances lectin-like oxidized LDL receptor-1 (LOX-1) expression in the vascular endothelium: possible role of lox-1 ligand and age. *Biochem Biophys Res Commun*, 287:962-968, 2001.
 9. Jono T., Miyazaki A., Nagai R., Sawamura T., Kitamura T. and Horiuchi S.: Lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1 (LOX-1) serves as an endothelial receptor for advanced glycation end products (AGE). *FEBS Lett*, 511: 170-174, 2002
 10. Morawietz, H., Duerrschmidt, N., Niemann, B., Galle, J., Sawamura, T. and Holtz, J.: Augmented endothelial uptake of oxidized low-density lipoprotein in response to endothelin-1. *Clin. Sci.*, in press, 2002.
8. Myocardial LOX-1 pathway contributes to the extent of myocardial ischemia-reperfusion injury. Kazuaki Kataoka, Koji Hasegawa, Tetsuhiko Yanazume, Eri Iwai-Kanai, Taku Hirai, Tatsuya Sawamura, Masatoshi Fujita, Ryuji Nohara 74th Scientific Sessions of AHA
 9. Essential role of the cytoplasmic domain in the sorting of LOX-1 to cell surface. Mingyi Chen, Tomoh Masaki, Tatsuya Sawamura 74th Scientific Sessions of AHA
 10. Accelerated atherogenesis in mice overexpressing LOX-1. Tatsuya Sawamura, Kazuhiko Inoue, Tomoh Masaki 74th Scientific Sessions of AHA
 11. LOX-1 is a novel leukocyte-adhesion molecule that contribute to ischemia-reperfusion injury. Megumi Honjo-Sawamura, Kayo Nakamura, Yoshihito Honda, Tomoh Masaki, Tatsuya Sawamura 74th Scientific Sessions of AHA
 12. 酸化LDL 受容体LOX-1と酸化ストレス 沢村達也 第75回日本薬理学会年会

G.知的所有権の取得
なし

学会発表

1. Structure-function relationships of lectin-like oxidized LDL receptor (LOX-1) analyzed by site-directed mutagenesis 沢村達也 第33回日本動脈硬化学会総会
2. 酸化LDL受容体LOX-1の病態生理学的意義 沢村達也 第51回日本電気泳動学会春季大会
3. 酸化LDL受容体LOX-1の多様な機能と病態生理的意義 沢村達也 第6回 Vascular Medicine 学会
4. Expression of LOX-1 during ischemia-reperfusion and its role in determination of apoptosis and left ventricular dysfunction in rats. Deyuan Li, Victor Williams, Ling Liu, Hongjiang Chen, Francesco Romeo, Tatsuya Sawamura, Jawahar L. Mehta 74th Scientific Sessions of AHA
5. The Role LOX-1, an Oxidized LDL Receptor, in Myocardial ischemia-reperfusion injury in rats. Victor Williams, Dayuan Li, Ling Liu, Tatsuya Sawamura, Tamim Antakli, Jawahar L. Mehta 74th Scientific Sessions of AHA
6. LOX-1 mediates the oxidized LDL-induced expression of matrix metalloprotenaes (MMPs) in human coronary artery endothelial cells. Dayuan Li, Lin Liu, Tatsuya Sawamura, and Jawahar L.Mehta 74th Scientific Sessions of AHA
7. LOX-1, an oxidized LDL endothelial receptor, induces CD40/CD40L signaling in human coronary arthey endothelial cells. Ling Liu, Dayuan Li, Francesco Romeo, Tatsuya Sawamura, Jawahar L.

厚生科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
分担研究報告書

Lectin-like oxidized LDL receptor-1 (LOX-1) の過剰発現による
心筋細胞アポトーシスとその細胞内伝達機構 に関する研究

分担研究者：長谷川浩二 京都大学医学研究科循環病態学 助手

研究要旨：Lectin-like oxidized LDL receptor-1 (LOX-1) は血管内皮細胞に発現する酸化LDL受容体として見出された。LOX-1 pathwayの活性化はapoptosisを引き起こすことが他の細胞において示されている。心筋細胞においてもエンドセリン1などの刺激によりLOX-1が発現すること、LOX-1の過剰発現は酸化ストレス感受性のp38MAPK経路を介して心筋アポトーシスを誘導することが示された。

長谷川浩二 京都大学医学研究科循環病態学 助手

A. 研究目的

LOX-1は血管内皮細胞における酸化LDL受容体として同定されたが、血小板や老廃化した赤血球もligandとなり得る。また内皮細胞の他、マクロファージや血管平滑筋において発現することがわかっている。しかし心筋細胞における発現とその役割については知られていない。LOX-1は恒常的に発現するのではなく、酸化LDLをはじめアンジオテンシンIIやズリ応力などの刺激によって発現が誘導されることから、種々の病態形成に関与する可能性が示唆される。さらに最近LOX-1の過剰発現はアポトーシスを誘導すると報告されたが、その情報伝達機構は不明である。そこで本研究では（1）心筋細胞におけるLOX-1の発現、（2）LOX-1過剰発現による心筋細胞アポトーシスとその細胞内伝達機構について検討した。

B. 研究方法

新生児ラット心筋細胞を調整し、LOX-1に対するモノクローナル抗体を用いた免疫染色を施行した。次にLOX-1発現ベクター、または対照として β -gal発現ベクターを心筋細胞にトランスフェクションして、TUNEL染色、形態学的変化、FACS assayでアポトーシスの定性的評価を、TUNEL陽性細胞の率でアポトーシスの定量的評価をおこなった。

C. 研究結果

心筋細胞においてエンドセリン1などの肥大刺激によりLOX-1発現が誘導されることが判明した。またLOX-1発現ベクターをトランスフェクションした心筋細胞においてLOX-1の発現が認められることを免疫染色により確かめた。高濃度の酸化LDLを培養液中に加えると β -gal発現ならびにLOX-1発現の両群ともにTUNEL陽性細胞は増加した(β -gal: $36 \pm 3\%$ vs. LOX: $39 \pm 4\%$, NS)。しかし、低濃度の酸

化LDL群ではLOX-1発現群においてのみ増加が認められた(β -gal: $6 \pm 3\%$ vs. LOX: $36 \pm 7\%$, $P < 0.01$)。TUNEL陽性細胞は形態学的にアポトーシスの特徴を示し、同時にFACS assayでもLOX-1の過剰発現は早期アポトーシス細胞を増加させた。このLOX-1の過剰発現によるアポトーシス誘導作用は、p38MAPKの特異的阻害薬であるSB203580、抗酸化作用を持つカタラーゼによって有意に抑制された。

E. 結論

以上から心筋細胞においてもエンドセリン1などの刺激によりLOX-1が発現すること、LOX-1の過剰発現は酸化ストレス感受性のp38MAPK経路を介して心筋アポトーシスを誘導することが示された。

G. 研究発表

1. 論文発表

Iwai-Kanai E, Hasegawa K, Sawamura T, Fujita M, Yanazume T, Toyokuni S, Adachi S, Kihara Y, Sasayama S. Activation of lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1 induces apoptosis in cultured neonatal rat cardiac myocytes. *Circulation* 2001;104:2948-2954

2. 学会発表

洞井和彦、藤田正俊、長谷川浩二、阿部 充、宮本昌一、沢村達也、山里有男、丹原圭一、岩倉 篤、米田正始：急性冠症候群、低左心機能、糖尿病患者の心嚢液は心筋細胞のアポトーシスを誘導する 第49回 日本心臓病学会学術集会 9.24-26 (広島)

Kataoka K, Hasegawa K, Nohara R, Yanazume T, Iwai-Kanai E, Hirai T, Sawamura T, Fujita M. Myocardial LOX-1 Pathway Affects the Extent of Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury. American Heart Association Scientific Sessions 2001. November 11-14, Anaheim.

酸化 LDL 受容体 LOX-1 の炎症における役割に関する研究

分担研究者 本田孔士

京都大学大学院医学研究科 教授

酸化 LDL 受容体以外の LOX-1 の機能を検討するため、炎症モデルにおいて LOX-1 の機能阻害による効果をみることにより、動脈硬化で重要とされる炎症での LOX-1 の役割を解析した。

A. 研究目的

白血球を中心とした血管から臓器への細胞移行は炎症の主要病態のひとつである。内皮細胞、血小板の interaction において、主要な役割を果たすことが判明している LOX-1 の、酸化 LDL 受容体以外の機能を検討するため、病的な条件下での現象を *in vivo* で検討した。

B. 研究方法

網膜微少循環蛍光造影を利用し、ラットエンドトキシン誘発炎症モデルでの白血球動態の観察、および病態との関連の評価を行った。抗 LOX-1 抗体や LOX-1 アンタゴニストを用いて、細胞浸潤等、炎症抑制の効果を検討した。炎症モデルにおける LOX-1 の発現変化を RT-PCR 法、免疫染色で検討した。

(倫理面への配慮)

生体に対してもっとも侵襲の少ない方法であり、また動物実験は ARVO の定める基準に乗っ取って行った。

C. 研究結果

ラットエンドトキシン誘発炎症モデルにおいて、LOX-1 は mRNA および蛋白ともに発現が上昇しており、抗 LOX-1 抗体前投与により、白血球の rolling, adhesion は有意に抑制され、炎症の程度の指標となる前房内浸潤細胞数も有意な抑制がみられた。

D. 考察

LOX-1 は血管内皮と白血球の interaction、引き続き惹起される炎症反応を制御していることが明らかになった。

E. 結論

LOX-1 は酸化 LDL 受容体としてのみでなく、病態に近いモデルである炎症機転においても重要な役割を果たしていることがわかった。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Suppressive effects of histamine H1 receptor antagonist diphenhydramine on the leukocyte infiltration during endotoxin-induced uveitis. Yamashiro, K., Kiryu, J., Tsujikawa, A., Nonaka, A., Honjo, M., Tanihara, H., Nishiwaki, H., Honda, Y., Ogura, Y. *Exp Eye Res* 73, 69-80, 2001

Inhibitory effects of antithrombin III against leukocyte rolling and infiltration during endotoxin-induced uveitis in rats.

Yamashiro, K., Kiryu, J., Tsujikawa, A., Honjo, M., Nonaka, A., Miyamoto, K., Honda, Y., Tanihara, H., Ogura, Y. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 42, 1553-1560, 2001

2. 学会発表

LOX-1 is a novel leukocyte-adhesion molecule that contribute to ischemia-reperfusion injury. Megumi Honjo-Sawamura, Kayo Nakamura, Yoshihito Honda, Tomoh Masaki, Tatsuya Sawamura 74th Scientific Sessions of AHA Anaheim, CA, USA 2001

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Halvorsen, B., Staff, A.C., Henriksen, T., <u>Sawamura, T.</u> , Ranheim, T	8-iso-Prostaglandin F2 increases expression of LOX-1 in JAR cells	Hypertension	37(4)	1184-1190	2001.4
Cominacini, L., Rigoni, A., Pasini, A.F., Garbin, U., Davoli, A., Campagnola, M., Pastorino, A.M., Cascio, V.L., <u>Sawamura, T</u>	The binding of oxidized low-density lipoprotein (ox-LDL) to ox-LDL receptor-1 reduces the intracellular concentration of nitric oxide in endothelial cells through an increased production of superoxide.	J Biol Chem	276(17)	13750-13755	2001.4
Chen, M., Narumiya, S., Masaki, T., <u>Sawamura, T</u>	Conserved carboxyl-terminal residues within the lectin-like domain of LOX-1 are essential for oxidized LDL binding.	Biochem J	355(Pt2)	289-296	2001.4
Shimaoka, T., Kume, N., Minami, M., Hayashida, K., <u>Sawamura, T.</u> , Kita, T. Yonehara, S	LOX-1 supports adhesion of Gram-positive and Gram-negative bacteria.	J Immunol	166	5108-5114	2001.4
Chen, M., Inoue, K., Narumiya, S., Masaki, T. <u>Sawamura, T</u>	Requirements of basic amino acid residues within the lectin-like domain of LOX-1 for the binding of oxidized low-density lipoprotein	FEBS Lett	499	215-219	2001.6
Morawietz, H., Duerrschmidt, N., Niemann, B., Galle, J., <u>Sawamura, T.</u> Holtz, J	Induction of the oxLDL receptor LOX-1 by endothelin-1 in human endothelial cells	Biochem Biophys Res Commun	284	961-965	2001.6
Shimaoka, T., Kume, N., Minami, M., Hayashida, K., <u>Sawamura, T.</u> , Kita, T. Yonehara, S	Lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1 (LOX-1) supports cell adhesion to fibronectin.	FEBS Lett	504	65-68	2001.8
Chen, M., Nagase, M., Fujita, T., Narumiya, S., Masaki, T. <u>Sawamura, T</u>	Diabetes enhances lectin-like oxidized LDL receptor-1 (LOX-1) expression in the vascular endothelium: possible role of lox-1 ligand and age	Biochem Biophys Res Commun	287	962-968	2001.10

Iwai-Kanai, E., Hasegawa, K., Sawamura, T., Fujita, M., Yanazume, T., Toyokuni, S., Adachi, S., Kihara, Y. Sasayama, S	Activation of Lectin-Like Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor-1 Induces Apoptosis in Cultured Neonatal Rat Cardiac Myocytes	Circulation	287	962-968	2001.12
Jono T., Miyazaki A., Nagai R., Sawamura T., Kitamura T. Horiuchi S	Lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1 (LOX-1) serves as an endothelial receptor for advanced glycation end products (AGE).	FEBS Lett	511	170-174	2002.1
Morawietz, H., Duerschmidt, N., Niemann, B., Galle, J., Sawamura, T., Holtz, J	Augmented endothelial uptake of oxidized low-density lipoprotein in response to endothelin-1.	Clin Sci		in press	2002
Yamashiro, K., Kiryu, J., Tsujikawa, A., Nonaka, A., Honjo, M., Tanihara, H., Nishiwaki, H., Honda, Y., Ogura, Y.	Suppressive effects of histamine H1 receptor antagonist diphenhydramine on the leukocyte infiltration during endotoxin-induced uveitis.	Exp Eye Res	73	69-80	2001
Yamashiro, K., Kiryu, J., Tsujikawa, A., Honjo, M., Nonaka, A., Miyamoto, K., Honda, Y., Tanihara, H., Ogura, Y.	Inhibitory effects of antithrombin III against leukocyte rolling and infiltration during endotoxin-induced uveitis in rats.	Invest Ophthalmol Vis Sci	42	1553-1560	2001

IV. 研究成果の刊行物・別刷

20010228

以降のページは雑誌/図書等に掲載された論文となりますので
「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。