

幹細胞から眼組織への分化に関する研究

分担研究者 仁科 博史 東京大学大学院薬学系研究科 助教授

研究要旨：眼形成関連の転写因子の発現誘導や細胞の増殖・分化に関わる主要な細胞内シグナル伝達系である MAP キナーゼ系の活性化の誘導によって、マウス網膜上皮や胚性幹細胞、骨髄細胞を眼組織へと分化誘導する実験系の開発を試みる。

A. 研究目的

胚性幹(ES)細胞の分化能や骨髄中に存在する体性幹細胞の可塑性の分子機構の解明と、将来の再生医療の基盤となる眼組織への分化誘導系の開発を目的とする。

B. 研究方法

MAP キナーゼ系活性化因子である bFGF の添加や Pax6, Eya などの眼形成に関わる転写因子の発現誘導により、マウス網膜色素上皮や ES 細胞、骨髄細胞を眼組織を構成する各種の細胞へと分化誘導する。実験動物の取り扱いは、東京大学動物実験委員会の承認を得、そのプロトコールに従って遂行されている。

C. 研究成果

MAP キナーゼ系を活性化する bFGF をマウス色素上皮に添加することにより、*in vitro* で網膜様の構造体が分化誘導されることを見出した。また、Pax6 を発現誘導する ES 細胞の作製が進行中である。

D. 考察

bFGF は、受容体を介して MAP キナーゼの活性化を誘導する。また、ショウジョウバエの眼形成には、MAP キナーゼによる Eya を含む転写因子のリン酸化が、遺伝子発現の制御に関与していることが示唆されている。マウス色素上皮を用いた本実験系においても MAP キナーゼ系による眼形成関連転写因子の制御の可能性が示唆された。

E. 結論

マウスにおいても、ショウジョウバエと同様に、形態形成因子の添加によるシグナル伝達系の操作によって、分化能を有する細胞を網膜へ分化誘導することが可能であることが示唆された。

F. 健康危険情報

該当する危険は無し

G. 研究発表

1. 論文発表

Wada, T. et al. Impaired Synergistic Activation of Stress-activated Protein Kinase SAPK/JNK in Mouse Embryonic Stem Cells Lacking SEK1/MKK4. *J. Biol. Chem.* (2001) 276, 30892-30897

Sasaki, T. et al. The stress kinase MKK7 is a negative regulator of antigen receptor and growth factor receptor induced proliferation in hematopoietic cells. *J. Exp. Med.* (2001) 194, 757-768

Yoshida, H. et al. WSX-1 is required for the initiation of Th1 responses and resistance to L. major infection. *Immunity* (2001) 15, 569-578

Kitagawa, D. et al. Activation of Extracellular Signal-regulated Kinase by Ultraviolet Is Mediated Through Src-dependent Epidermal Growth Factor Receptor Phosphorylation. *J. Biol. Chem.* (2002) 277, 366-371

2. 学会発表

11th International Conference Second Messengers & Phosphoproteins. Synergistic SAPK/JNK activation by SEK1/MKK4 and SEK2/MKK7 in intact cell levels. 2001 年 4 月/メルボルン

第 24 回日本分子生物学会、肝形成の分子機構オーガナイザー、2001 年 12 月/横浜

Signal Transduction 2002. Different regulation of stress-induced activated protein kinase SAPK/JNK by SEK1 and MKK7 in murine embryonic stem cells. 2002 年 2 月/ルクセンブルグ

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
無し

2. 実用新案登録

無し

3. その他

我々の作製した MAP キナーゼ関連分子 (SEK1/MKK4 および MKK7) に対する特異的モノクローナル抗体の販売が、国内の企業によって、平成14年度に行われる

成体脳由来神経幹細胞からの網膜細胞分化誘導の試み

分担研究者 渡邊 卓 杏林大学医学部臨床病理学教室 教授

研究要旨：細胞内および細胞外環境の manipulation により神経幹細胞より網膜細胞を分化誘導させることを目的として、脳由来の幹細胞を用いた検討を行った。とくに基本的な実験系の確立をまず第一の目標とした。ラット脳由来神経幹細胞の細胞内、細胞外環境を人工的に操作することによりこの細胞から網膜細胞を分化誘導するための基本的な検討を行った。これらの実験系は他の細胞を用いた網膜再生、修復治療の検討にも広く応用可能である。

A. 研究目的

一旦発生を完了すると、その後は決して修復されることはないと永らく信じられてきたは乳類（霊長類）の中樞神経系の中にも、細胞分裂可能な神経幹細胞が含まれている可能性が明らかにされつつある。脳内でこれらの細胞が実際、その再生、補修にいかなる役割をはたしているのかといった問題は全く未解決であるが、これらの細胞は少なくとも *in vitro* の適切な条件下において活発に細胞分裂を繰り返し、ニューロンおよびグリア細胞へと分化しうることが明らかにされている。このことより、これら神経幹細胞は網膜を含む中樞神経系の再生治療を考える上で、有望な細胞源となり得ると考えられている。

本年度は網膜組織の再生治療に向けた検討の第一歩として、まず成体脳（海馬）由来の神経幹細胞からの網膜細胞の誘導を試みた。網膜細胞の細胞源として、この他にも網膜由来神経幹細胞、ES 細胞、骨髄細胞等、様々な可能性が考えられるが、本年度は、現在までに最も解析の進んでいる脳由来の幹細胞を用いた検討を行った。本年度は細胞内および細胞外環境の manipulation により神経幹細胞より網膜細胞を分化誘導させることを目的とした検討を行ったが、とくに基本的な実験系の確立をまず第一の目標とした。

B. 研究方法】

a. ラット脳由来神経幹細胞を網膜の細胞環境に置くことにより、網膜細胞への分化誘導が可能であるか否かを検討するため、以下の二つの手法を用いた。一つは成体および発生期網膜内への幹細胞の直接的な移植であり、他方は我々の開発した発生期網膜の pellet 培養系に幹細胞を混合し、*in vitro* で幹細胞を発生期網膜の細胞環境にさらす方法である。いずれの場合にも、幹細胞を識別する目的でレトロビールスを用いて幹細胞に

GFP 遺伝子を組み込んだ上でこれを用いた。また網膜細胞への分化の指標として、網膜の光受容体細胞に固有なロドプシンに対する抗体を用いた。pellet 培養での混合実験では、GFP 陽性神経幹細胞を発生期網膜細胞と少なくとも 2 週間混合培養した後、GFP 陽性細胞に関して、ロドプシン等の発現の状況を検討した。

b. 上記 a では脳由来神経幹細胞の生存環境もしくは細胞外環境の manipulation を目的としたが、これに加えて神経幹細胞の細胞内環境を人工的に操作することにより、その分化能を変化させる、もしくはより効率的に網膜細胞への分化を誘導することが可能であるか否かを検討する目的で、Pax-6 など、網膜の発生過程で重要な役割をはたすことが示されている既知の転写因子を中心とした遺伝子を主としてウイルスベクターを用いて幹細胞に組み込んだ。これらの細胞の網膜細胞への分化能は、今後上記 a. と同様の手法で解析する予定。

C. 結果と考察

実験 a. に関して、本年度は実験条件の設定等に多くの時間を費やした。いまだ確定的な結果を得るには至っていないものの、網膜内細胞移植では GFP ラベルされた幹細胞が網膜各層に組み込まれる状況が観察され、さらにはその一部の細胞が視神経内を中枢側に向かって遊走する所見を観察することが可能であった。実験 b. については現在までに、レトロビールスを用いていくつかの遺伝子を単独もしくは 2 種の組み合わせで細胞内に組み込んだ幹細胞株の作製をほぼ完了しており、これらを実際に使用した解析を今後予定している。

以上のように、この実験計画はほぼ準備段階を終え、実際の検討に入りつつある段階である。と

くに a については、preliminary な実験ではこれらの実験システムはいずれも有効に動きつつあるとの感触を得ている。上記 a、b を駆使することにより、神経幹細胞の細胞内の環境、さらには細胞外の細胞性、液性環境を様々に manipulate し、さらにはその両者を自在に組み合わせることが可能となることから、今後このシステムは今回使用した脳由来神経幹細胞以外の細胞を対象とした検討にも広く応用が可能であるものと考えている。

D. 結論

ラット脳由来神経幹細胞の細胞内、細胞外環境を人工的に操作することによりこの細胞から網膜細胞を分化誘導するための基本的な検討を行った。これらの実験系は他の細胞を用いた網膜再生、修復治療の検討にも広く応用可能である。

E. 研究業績

Abe N, Watanabe T, Nakashima M, Masaki T, Mori T, Sugiyama M, Atomi Y: Quantitative analysis of telomerase activity: a potential diagnostic tool for colorectal carcinoma. *Hepato-Gastroenterol.* 48: 692-695 (2001)

Hatano N, Sugiyama M, Watanabe T, Atomi Y: Oponin receptor expression on peritoneal exudative and circulatory neutrophils in murine acute pancreatitis. *Pancreas* 23: 55-61 (2001)

Chiappetta G, Manfioletti G, Pentimalli F, Abe N, Di Bonito M, Vento MT, Giuliano A, Fedele M, Viglietto G, Santoro M, Watanabe T, Giancotti V, Fusco A: High mobility group HMGI(Y) protein expression in human colorectal hyperplastic and neoplastic diseases. *Int. J Cancer* 91: 147-151 (2001)

Abe N, Watanabe T, Toda H, Machida H, Suzuki K, Masaki T, Sugiyama M, Atomi Y, Nakaya Y: Prognostic significance of carcinoembryonic antigen levels in peritoneal washes in patients with gastric

cancer. *Am. J Surg.* 181: 356-361 (2001)

Nagamatsu S, Nakamichi Y, Ohara-Imaizumi M, Ozawa S, Katahira H, Watanabe T, Ishida H: Adenovirus-mediated preproinsulin gene transfer into adipose tissues ameliorates hyperglycemia in obese diabetic KKAY mice. *FEBS Lett.* 509: 106-110 (2001)

Kondo K, Sagara H, Hirosawa K, Kaga K, Matsushima S, Mabuchi K, Uchimura H, Watanabe T: Hair cell development in vivo and in vitro: analysis by using a monoclonal antibody specific to hair cells in the chick inner ear. *J Comp. Neurol.* (in press)

Abe N, Watanabe T, Ozawa S, Masaki T, Mori T, Sugiyama M, Ishida H, Nagamatsu S, Atomi Y: Pancreatic endocrine function and GLUT2 expression in rat acute pancreatitis. *Pancreas* (in press)

Abe N, Watanabe T, Izumisato Y, Masaki T, Mori T, Sugiyama M, Chiappetta G, Fusco A, Fujioka Y, Atomi Y: Diagnostic significance of high mobility group I(Y) protein expression in intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas. *Pancreas* (in press)

Okazaki M, Suzuki K, Asano N, Araki K, Shukuya N, Egami T, Higurashi Y, Morita K, Uchimura H, Watanabe T: Effectiveness of fosfomycin combined with other antimicrobial agents against multidrug-resistant pseudomonas aeruginosa isolates using the efficacy time index assay. *J Infect. Chemother.* (in press)

Abe N, Watanabe T et al.: Risk factor predictive of lymph node metastasis in depressed early gastric cancer. *Am. J Surg.* (in press)

Abe N, Watanabe T et al.: Carcinoembryonic antigen levels in peritoneal washes: a potential prognostic marker for patients with colorectal cancer. *Hepato-gastroenterol.* (in press)

眼の形態形成遺伝子 Pax6 を用いた網膜再生の研究

分担研究者 東 範行 国立成育医療センター 眼科医長

研究要旨：Pax6 は眼の形態形成において master control 遺伝子である。この遺伝子を用いて幼若網膜色素上皮細胞から神経網膜を再生させる研究を行った。鶏胚の網膜色素上皮細胞に Pax6 遺伝子を導入し、ほぼ完全な層構造をもつ神経網膜を作ること成功した。作られた神経網膜の神経線維は、視神経を通過して中枢へ投射していた。あわせて、Fibroblast Growth Factor (FGF)によって網膜色素上皮細胞を神経網膜に分化転換させる古典的実験には、Pax6 が関与していることが明らかになった。本研究によって、機能をもつ網膜再生が可能であることが示された。

A. 研究目的

眼の発生ではPax6をはじめとする形態形成遺伝子が発見され、複雑な器官が作られる仕組みが明らかになってきている。Pax6遺伝子は、最初にヒトの先天無虹彩の原因遺伝子として発見され、その後さまざまな疾患でも変異がみつきりヒトでも眼の形成に重要であることがわかった。その後、さまざまな動物でPax6遺伝子がみつきり、ほとんどすべての動物に存在している塩基配列が高度に保存されていたので、すべての動物で眼の形成に重要な働きをしていることが明らかになった。さらに、ショウジョウバエ初期胚のさまざまな部位にこの遺伝子を発現させたところ

(target expression)、触覚や翅、肢などに異所性に複眼が発生したので、眼という器官形成を全体的に支配するmaster controlであることが明らかになった。脊椎動物ではアフリカツメガエルでPax6を導入して、不完全ながらも角膜、水晶体、網膜を含む眼組織を異所性で作る実験が行われている。したがって、再生医学においては眼球全体を作ることにはできないにしても、一部の組織を作る可能性がある。網膜の再生では、脳海馬由来幹細胞と網膜色素上皮細胞が幹才能の候補にあげられている。本研究では、網膜色素上皮細胞にPax6遺伝子を導入して神経網膜を再生させる研究を行った。また、Fibroblast Growth Factor (FGF)によって網膜色素上皮細胞を神経網膜に分化転換させる古典的実験があるが、今回はこの現象がPax6遺伝子と関わりがあるかも併せて検討した。

B. 実験方法

1) 鶏胚網膜色素上皮へのPax6遺伝子導入

鶏受精卵を孵卵器で発生を進め、2-7日胚の網膜色素上皮にPax6遺伝子を導入した。強制発現プラスミドベクターpCAGGSにPax6遺伝子を組み

込み、これを電気穿孔法で鶏胚に導入した。その後、孵卵器で発生を進め、10-20胚を実体顕微鏡下と病理組織的に変化を検討した。

2) FGFとPax6の関係

FGF2あるいはFGF8組換え蛋白を2-7日鶏胚の網膜色素上皮近傍に注入し、10-20胚を実体顕微鏡下と病理組織的に変化を検討した。変化した組織で、Pax6に対する免疫染色を行って発現様式をみた。また、in vitroでも、FGFとPax6の関係を調べた。マウス胎生癌細胞P19をFGF2あるいはFGF8組換え蛋白(1, 10 or 100 ng/ml)添加培養液で培養し、全mRNAからRT-PCRを行ってcDNAを作成した。ついで、マウスPax6についてPCRを行い、FGFの添加量に伴うPax6発現の変化を検討した。

C. 研究結果

Pax6を導入した網膜色素上皮は、実体顕微鏡下で白色となって盛り、組織は神経網膜に変化していた。多くはほぼ完全な層構造の網膜になっていたが、層の方向性はいずれも本来ある神経網膜と背あわせであった。視神経近傍で作られた神経網膜の神経線維は、視神経を通り中枢へ投射していた。

FGF2あるいはFGF8注入によっても網膜色素上皮を神経網膜に転換させることができたが、層構造は不完全であった。また、FGFによる神経網膜への転換は4.5日胚までであったが、Pax6導入では7日まで可能であった。網膜色素上皮付近にFGFを注入すると、6時間で色素上皮は神経網膜に変化するべく色素を失うとともに分裂を開始するが、この時期に色素上皮には強いPax6の免疫染色陽性所見がみられた。

In vitro実験では、マウス胎生癌細胞培養にFGF2あるいはFGF8を添加すると、その量に依存してPax6の発現が亢進した。

D. 考察

今回の研究によって、Pax6 遺伝子を用いれば、幼若網膜色素上皮細胞を幹細胞として神経網膜を作成できることが明らかになった。作られた神経網膜の神経線維は、視神経を通り中枢へ投射しており、機能はまだ検討していないものの、網膜を再生させて視覚復元につながることを示された。

また、従来から知られていた Factor (FGF) によって網膜色素上皮細胞を神経網膜に分化転換させる古典的実験には、Pax6 が関与していることが明らかになった。FGF によって神経網膜に変化する網膜色素上皮には強い Pax6 の発現がみられ、*in vitro* 実験でも FGF が Pax6 の発現を亢進した。

さらに重要なことに、Pax6 を導入すると、FGF によるよりも後期までほぼ完全な網膜を作れることが判明した。したがって、このように形態形成遺伝子を適切に用いれば、少なくとも組織レベルでは十分な再生ができることが示された。また、網膜色素上皮細胞が発生のほぼ中期まで神経網膜に変化できる幹細胞としての潜在性をもつことも明らかになった。

過去の *In situ* ハイブリダイゼーションや免疫染色によれば Pax6 は発生初期に中枢神経や眼原基全体、中枢神経では前脳、後脳、神経管脳室側、下垂体、嗅脳に発現する。眼ではまず視溝、次いで眼胞、表面外胚葉と水晶体板、網膜、角膜の順に発現し、眼球ほぼ全体を網羅している。また、疾患における遺伝子変異の検索では、先天無虹彩、前眼部形成不全、先天白内障、網膜黄斑低形成で Pax6 の変異がみつきりヒトでも前眼部から眼底における広い範囲の形成に関わることがわかった。以上から、この遺伝子を適切な幹細胞に用いれば、網膜のみならず、水晶体や角膜など他の眼組織をも再生できることが期待できる。

E. 結論

眼形成の master control 遺伝子 Pax6 を幼若網膜色素上皮細胞に導入して、ほぼ完全な層構造をもつ神経網膜を作ることに成功した。あわせて、FGF によって網膜色素上皮細胞を神経網膜に分化転換させる古典的実験には、Pax6 が関与していることが明らかになった。本研究によって、機能をもつ網膜再生が可能であることが示された。

F. 健康危険情報

該当する危険は無し

G. 研究発表

1. 論文発表

東 範行. 日本眼科学会宿題報告 黄斑疾患

黄斑形成と中心視成立の分子細胞生物学
2001;104:960-985.

Kamata Y, Okuyama T, Kosuga K, O'hira A, Kanaji A, Sasaki K, Yamada M, Azuma N.

Adenovirus-mediated gene therapy for corneal clouding in mice with mucopolysaccharidosis type VII. *Molecular Therapy* 2001; in press.

Kosuga M, Sasaki K, Tanabe A, Li XK, Okawa H, Ogino I, Okuda O, Arai H, Sakuragawa N, Kamata Y, Azuma N, Suzuki S, Yamada M, Okuyama T. Engraftment of genetically engineered amniotic epithelial cells corrects lysosomal storage in multiple areas of the brain in Mucopolysaccharidosis type VII mice. *Molecular therapy* 2001; 3: 139-148.

Kawase E, Azuma N. A case of atypical WAGR syndrome with anterior segment anomaly and microphthalmos. *Arch Ophthalmol* 2001; 119:1855-1856.

Nishina S, Azuma N. Severe macular pucker after infantile retinal detachment surgery. *Br J Ophthalmol* 2001; in press.

東 範行. 視線を合せる脳の領域.
日本の眼科 2001;72:335.

東 範行. 未熟児網膜症. あたらしい眼科
2001;12: 1460-1488.

東 範行. 未熟児網膜症の眼底検査法.
日本の眼科 2001;73:11-14.

2. 学会発表

東 範行・田所恵子・山田正夫・川瀬英理子・高橋泉・赤沢智宏・高坂新一・中福雅人. Shh による Pax6 の制御と神経網膜の発生. 日本分子生物学会 2001 年 12 月 (神戸)

川瀬英理子・山田正夫・小椋利彦・東 範行. Pax6, Pax2, Tbx5 の相互作用. 日本分子生物学会 2001 年 12 月 (神戸)

東 範行・山田正夫・半田宏・中福雅人. Pax6 による色素上皮細胞から神経網膜への分化転換. 日本眼科学会 2001 年 4 月 (横浜)

川瀬英理子・山田正夫・小椋利彦・東 範行. Pax6, Pax2, Tbx5 の相互作用. 日本眼科学会 2001 年 4 月 (横浜)

高本紀子・奥山虎之・山田正夫・東 範行. オプシンプロモーターと Cre/loxP システムを用い

た網膜視細胞への選択的遺伝子導入. 日本眼科学会 2001年4月(横浜)

鎌田裕子・奥山虎之・山田正夫・東 範行. 全身投与による先天ムコ多糖症IV型マウスの遺伝子治療. 日本眼科学会 2001年4月(横浜)

仁科幸子・富田 香・東 範行. 乳幼児のロービジョンケアの現状と問題点. 日本小児眼科学会 2001年5月(東京).

仁科幸子・富田 香・東 範行. ロービジョンケアにおけるグレアテスター. 日本弱視斜視学会 2001年6月(静岡).

新井千賀子・仁科幸子・富田 香・東 範行. 視覚障害児の相談における医療機関の連携事例報告2例. 2001年5月(東京).

東 範行. シンポジウム 白内障と遺伝子. 日本白内障学会 2001年6月(福岡)

東 範行. シンポジウム 小児の硝子体手術. 北日本眼科学会 2001年7月(札幌)

東 範行. 特別講演 小児の眼の診方 長崎眼科研究会 2001年7月(長崎)

東 範行. Pax6 遺伝子の選択的スプライスの機能. Japan Macula Club 2001年8月(軽井沢)

東 範行. シンポジウム 小児眼科学会 形態形成遺伝子の変異と機能. 日本臨床眼科学会 2001年10月(京都)

東 範行. シンポジウム 日本眼科医会 電子カルテ(病院). 日本臨床眼科学会 2001年10月(京都)

仁科幸子・富田 香・東 範行. ロービジョンケアにおける眼鏡装用の問題点. 日本臨床眼科学会 2001年10月(京都).

高本紀子・東 範行. 早期発症の先天無虹彩に伴う緑内障の手術. 日本臨床眼科学会 2001年10月(京都).

川瀬英理子・東 範行. 乳幼治にみられた骨髄移植後網膜症の1例. 日本臨床眼科学会 2001年10月(京都).

東 範行. 特別講演 小児・若年者の緑内障管

理. みちのく緑内障懇話会 2001年10月(東京)

東 範行. 教育講演 先天白内障の管理. 東京眼科医会 2001年10月(東京)

東 範行. 教育講演 小児の視覚管理. 東京眼科医会 2001年12月(東京)

東 範行. ワークショップ 視覚成立の分子機構と医学への応用 オルガナイザー 第24回日本分子生物学会 2001年12月(横浜)

東 範行. ワークショップ 眼の発生と進化 第24回日本分子生物学会 2001年12月(横浜)

川瀬英理子. PAX6とEYA1の変異と相互関係. 第24回日本分子生物学会 2001年12月(横浜)

東 範行. 教育講演 小児の視覚管理. 神奈川県眼科医会 2002年1月(横浜)

東 範行. 眼の形成異常における遺伝子変異. 感覚器障害研究事業発表 2002年2月(東京)

東 範行. 特別講演 眼の形成と進化 宮崎眼科研究会 2002年2月(宮崎)

東 範行. 未熟児網膜症の管理 日大臨床講演会 2002年2月(東京)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

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	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kamata Y, Okuyama T, Kosuga M, O'hira A, Kanaji A, Sasaki K, Yamada M, Azuma N	Adenovirus-mediated gene therapy for corneal clouding in mice with mucopolysaccharidosis type VII.	Mol Ther	4(4)	307-312	2001
Fujino M, Li XK, Kitazawa Y, Funeshima N, Guo L, Okuyama T, Amano T, Amemiya H, Suzuki S	Selective repopulation of mice liver after Fas-resistant hepatocyte transplantation.	Cell Transplant	10(4-5)	353-361	2001
Kosuga M, Sasaki K, Tanabe A, Li XK, Okawa H, Ogino I, Okuda O, Arai H, Sakuragawa N, Kamata Y, Azuma N, Suzuki S, Yamada M, Okuyama T.	Engraftment of genetically engineered amniotic epithelial cells corrects lysosomal storage in multiple areas of the brain in mucopolysaccharidosis type VII mice.	Mol Ther	3(2)	139-148	2001
Fujino M, Li XK, Suda T, Hashimoto M, Okabe K, Yaginuma H, Mikoshiba K, Guo L, Okuyama T, Enosawa S, Amemiya H, Amano T, Suzuki S	In vitro prevention of cell-mediated xeno-graft rejection via the Fas/FasL-pathway in CrmA-transduced porcine kidney cells.	Xeno-transplantation	8(2)	115-124	2001
Li XK, Fujino M, Sugioka A, Morita M, Okuyama T, Guo L, Funeshima N, Kimura H, Enosawa S, Amemiya H, Suzuki S.	Fulminant hepatitis by Fas-ligand expression in MRL-lpr/lpr mice grafted with Fas-positive livers and wild-type mice with Fas-mutant livers.	Transplantation	71(4)	503-508	2001
Ohba M, Li XK, Kita Y, Enosawa S, Funeshima N, Nagai H, Zhang H, Okuyama T, Ogoshi S, Sasaguri S, Amemiya H, Suzuki S.	Long-term graft acceptance in rat heart transplantation by CTLA4Ig gene transfection combined with FTY720 treatment.	World J Surg	25(4)	391-397	2001
Kosuga M, Takahashi S, Tanabe A, Fujino M, Li XK, Suzuki S, Yamada M, Kakishita K, Ono F, Sakuragawa N, Okuyama T	Widespread distribution of adenovirus-transduced monkey amniotic epithelial cells after local intracerebral injection: implication for cell-mediated therapy for lysosome storage disorders.	Cell Transplant	10(4-5)	435-439	2001
Kataoka, K., K. Yoshitomo-Nakagawa, S. Shioda, M. Nishizawa.	A set of Hox proteins interact with the Maf oncoprotein to inhibit its DNA binding, transactivation, and transforming activities.	J Biol Chem	276	819-826	2001
Kataoka, K., H. Handa, M. Nishizawa	Induction of cellular anti-oxidative stress genes through heterodimeric transcription factor Nrf2/Small Maf by anti-rheumatic gold (I) compounds.	J Biol Chem	276	34074-34081	2001

Kataoka, K., S. Shioda, K. Yoshitomo-Nakagawa, H. Handa, M. Nishizawa	Maf and Jun nuclear oncoproteins share downstream target genes for inducing cell transformation.	J Biol Chem	276	36849-36856	2001
Negishi K, Ohnuma K, Hirayama N, Noda T	Effect of chromatic aberration on oncontrast sensitivity in pseudophakic eyes.	Arch Ophthalmol	119	1154-1158	2001
根岸一乃	前眼部解析装置.	臨床検査	45	1579-1582	2001
根岸一乃	色収差.	IOL&RS	15	9-12	2001
小林克彦、根岸一乃	PSF	IOL&RS	15	205-210	2001
Obazawa M, Mashima Y, Noda S, Kudoh J, Shimizu S, Tanaka Y, Iwata T	Expression of Porcine Myocilin in Trabecular Meshwork Cells and Astrocytes from Optic Nerve Head.	Invest Ophthalmol Vis Sci		in press	2002
Zhang Q, Mashima Y, Noda S, Imamura Y, Kudoh J, Shimizu N, Umeda S, Tanaka Y, Iwata T	Cloning and Characterization of Copper-Binding Amine Oxidase (AOC2) Specifically Expressed in Mouse Retina.	Genomics		in press	2002
Iwata T, Sanuki N, Fujiki K, Thanh HN, Kanai A, Suzuki MT, Yoshikawa Y, Umeda S, Nishiyama T, Mashima Y, Tanaka Y	Identification of Erythrocyte Antigen PBDX Expressed in Human Cornea Epithelial Cells and Keratocytes.	Invest Ophthalmol Vis Sci		in press	2002
Umeda S, Suzuki MT, Yoshikawa Y, Iwata F, Fujiki K, Kanai A, Sanuki N, Tanaka Y, Iwata T	Cloning and Characterization of ELVLO4 Gene in Cynomolgus (<i>Macaca fascicularis</i>) Monkey.	Biochem Biophys Res Comm		in press	2002
Wada, T. et al.	Impaired Synergistic Activation of Stress-activated Protein Kinase SAPK/JNK in Mouse Embryonic Stem Cells Lacking SEK1/MKK4.	J Biol Chem	276	30892-30897	2001
Sasaki T, et al.	The stress kinase MKK7 is a negative regulator of antigen receptor and growth factor receptor induced proliferation in hematopoietic cells.	J Exp Med	194	757-768	2001
Yoshida H, et al.	WSX-1 is required for the initiation of Th1 responses and resistance to L. major infection.	Immunity	15	569-578	2001
Kitagawa D, et al.	Activation of Extracellular Signal-regulated Kinase by Ultraviolet Is Mediated Through Src-dependent Epidermal Growth Factor Receptor Phosphorylation.	J Biol Chem	277	366-371	2002
Abe N, Watanabe T, Nakashima M, Masaki T, Mori T, Sugiyama M, Atomi Y	Quantitative analysis of telomerase activity: a potential diagnostic tool for colorectal carcinoma.	Hepato-Gastroenterol	48	692-695	2001
Hatano N, Sugiyama M, Watanabe T, Atomi Y	Opsonin receptor expression on peritoneal exudative and circulatory neutrophils in murine acute pancreatitis.	Pancreas	23	55-61	2001
Chiappetta G, Manfioletti G, Pentimalli F, Abe N, Di	High mobility group HMGI(Y) protein expression in human colorectal	Int J Cancer	91	147-151	2001

Bonito M, Vento MT, Giuliano A, Fedele M, Viglietto G, Santoro M, Watanabe T, Giancotti V, Fusco A	hyperplastic and neoplastic diseases.				
Abe N, Watanabe T, Toda H, Machida H, Suzuki K, Masaki T, Sugiyama M, Atomi Y, Nakaya Y	Prognostic significance of carcinoembryonic antigen levels in peritoneal washes in patients with gastric cancer.	Am J Surg	181	356-361	2001
Nagamatsu S, Nakamichi Y, Ohara-Imaizumi M, Ozawa S, Katahira H, Watanabe T, Ishida H	Adenovirus-mediated preproinsulin gene transfer into adipose tissues ameliorates hyperglycemia in obese diabetic KKAY mice.	FEBS Lett	509	106-110	2001
Kondo K, Sagara H, Hirosawa K, Kaga K, Matsushima S, Mabuchi K, Uchimura H, Watanabe T	Hair cell development in vivo and in vitro: analysis by using a monoclonal antibody specific to hair cells in the chick inner ear.	J Comp. Neurol		in press	2002
Abe N, Watanabe T, Ozawa S, Masaki T, Mori T, Sugiyama M, Ishida H, Nagamatsu S, Atomi Y	Pancreatic endocrine function and GLUT2 expression in rat acute pancreatitis.	Pancreas		in press	2002
Abe N, Watanabe T, Izumisato Y, Masaki T, Mori T, Sugiyama M, Chiapetta G, Fusco A, Fujioka Y, Atomi Y	Diagnostic significance of high mobility group I(Y) protein expression in intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas.	Pancreas		in press	2002
Okazaki M, Suzuki K, Asano N, Araki K, Shukuya N, Egami T, Higurashi Y, Morita K, Uchimura H, Watanabe T	Effectiveness of fosfomycin combined with other antimicrobial agents against multidrug-resistant pseudomonas aeruginosa isolates using the efficacy time index assay.	J Infect. Chemother		in press	2002
Abe N, Watanabe T et al.	Risk factor predictive of lymph node metastasis in depressed early gastric cancer.	Am J Surg		in press	2002
Abe N, Watanabe T et al..	Carcinoembryonic antigen levels in peritoneal washes: a potential prognostic marker for patients with colorectal cancer.	Hepato-gastroenterol		in press	
東 範行	日本眼科学会宿題報告 黄斑形成と中心視成立の分子細胞生物学	日眼会誌	104	960-985	2001
Kawase E, Azuma N.	A case of atypical WAGR syndrome with anterior segment anomaly and microphthalmos	Arch Ophthalmol	119	1855-1856	2001
Nishina S, Azuma N.	Severe macular pucker after infantile retinal detachment surgery	Br J Ophthalmol		in press	2001
東 範行	視線を合せる脳の領域	日本の眼科	72	335	2001
東 範行	未熟児網膜症	あたらしい眼科	12	1460-1488	2001
東 範行	未熟児網膜症の眼底検査法	日本の眼科	73	11-14	2002

20010470

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。