

Ota N, Nakajima T, Ezura Y, Iwasaki H, Suzuki T, Hosoi T, Orimo H, Inoue S, Ito H, Emi M (2002). Association of a single nucleotide variant in the human tumour necrosis factor alpha promoter region with decreased bone mineral density. *Ann Hum Biol.* 29:550-558.

Shimo-Onoda K, Tanaka T, Furushima K, Nakajima T, Toh S, Harata S, Yone K, Komiya S, Adachi H, Nakamura E, Fujimiya H, Inoue I (2002). Akaike's information criterion for a measure of linkage disequilibrium. *J Hum Genet.* 47:649-655.

Kobayashi Y, Nakajima T, Inoue I (2002). Molecular modeling of the dimeric structure of human lipoprotein lipase and functional studies of the carboxyl-terminal domain. *Eur J Biochem.* 269: 4701-4710.

Ohmori H, Makita Y, Funamizu M, Hirooka K, Hosoi T, Orimo H, Suzuki T, Ikari K, Nakajima T, Inoue I, Hata A (2002). Linkage and association analyses of the osteoprotegerin gene locus with human osteoporosis. *J Hum Genet.* 47(8):400-406.

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

ヒト臍帯動脈からの平滑筋細胞培養と炎症反応に伴う遺伝子発現
—培養平滑筋細胞の炎症性刺激に伴うレチノイン酸誘導遺伝子 I の発現—

分担研究者 佐藤 敬 弘前大学医学部・教授

研究要旨

脳動脈瘤の責任遺伝子同定に際して、検出された遺伝子型の機能解析を進めるため、血管壁細胞培養系の確立は研究手法の一つとして有用である。本研究では、遺伝子型と細胞機能の関係を明らかにする目的で、多数例の個体からの培養細胞の確立を目指すと共に、血管平滑筋細胞の機能発現に関与する新たな遺伝子の同定を試みてきた。今回は特に、レチノイン酸で誘導される細胞分化制御遺伝子として発見されたレチノイン酸誘導遺伝子 I (retinoic acid inducible gene-I, RIG-I) の、平滑筋細胞における発現と、その調節機構について検討した。

A. 研究目的

血管平滑筋は血管機能において重要な役割を果たしており、そのような役割を制御する機構の一つは、血栓性、炎症性、血管調節性遺伝子などの発現にある。

レチノイン酸誘導遺伝子 I (retinoic acid-inducible gene I, RIG-I) は、DEXH ボックスファミリーの一員で、レチノイン酸処理した白血病細胞株において発現する遺伝子として報告された。そのアミノ酸配列からは、ヘリカーゼとしての機能を有すると推定されてきたが、現在までヘリカーゼ活性は検出されていない。また、本遺伝子のその他の機能も全く明らかにされていない。われわれは、血管内皮細胞において、細菌性内毒素の一つであるリポポリサッカライドが RIG-I の発現を誘導することを見出し、RIG-I が更に cyclooxygenase-2 の発現を導くこ

とによって、様々な細胞機能に影響する可能性を明らかにしてきた。

今回は、血管平滑筋における RIG-I の発現とその調節機構を明らかにする目的で、ヒト臍帯動脈由来平滑筋細胞の培養系を用いて検討を行った。

B. 研究方法

B-1) 細胞培養

ヒト臍帯動脈平滑筋細胞は、コラーゲン処理によって分離し、5% CO₂、95% air 中で培養した。培養液には、2%ウシ胎児血清 (FBS)、10 ng/ml epidermal growth factor、5 ng/ml basic fibroblast growth factor、1 µg/ml hydrocortisone、10 µg/ml ヘパリンを含む Humedia EB-2 を用いた。細胞がおおよそ 80% confluence に達した時点で、培養液を Dulbecco's modified Eagle

medium(10% FBS 添加)に変え、更に培養を続けた後 confluence に達した細胞を実験に用いた。

細胞刺激には 0.1~25 ng/ml の interferon- γ (IFN- γ)を用い、刺激時間を 1~48 時間とした。

B-2) Reverse-transcription polymerase chain reaction (RT-PCR)

RIG-I と glyceraldehyde-3-phosphate (GAPDH)の mRNA レベルを RT-PCR 法で測定した。RNeasy total RNA isolation kit (Qiagen) を用いて細胞の総 RNA を抽出した。総 RNA 1 μ g から、M-Mulv reverse transcriptase と primer oligo(dT)12-18 を用いて first-strand cDNA を合成した。RIG-I と GAPDH のプライマーは、RIG-I-F (5'-GCA TAT TGA CTG GAC GTG GCA-3')、RIG-I-R (5'-CAG TCA TGG CTG CAG TTC TGT C-3')、GAPDH-F (5'-CCA CCC ATG GCA AAT TCC ATG GCA-3')、GAPDH-R (5'-TCT AGA CGG CAG GTC AGG TCC ACC-3') であった。

反応条件は、1 \times (94 $^{\circ}$ C, 1 min)、30 \times (94 $^{\circ}$ C, 1 min; 58 $^{\circ}$ C, 1 min; 72 $^{\circ}$ C, 1 min)、1 \times (72 $^{\circ}$ C, 10 min)であった。増幅産物はエチジウムブロマイドを含む 1.5%アガロースゲルを用いた電気泳動で分析した。RIG-I、GAPDH の PCR 産物サイズはそれぞれ 644 bp、598 bp であった。

B-3) Western blotting

細胞を 4 $^{\circ}$ C に冷やした 20 mM phosphate-buffered saline, pH 7.4 (PBS)で洗浄した後、Laemmli's reducing sample buffer で融解した。細胞融解液を遠心して cell debris を除いた上清をサンプルに、6-9%ポリアクリルアミド

ゲルを用いた電気泳動を行った。タンパク質を PVDF 膜にブロッティングした後、抗 RIG-I ウサギ血清、次いで horseradish peroxidase 標識抗ウサギ IgG とインキュベートした。検出は peroxidase 基質 SuperSignal West Pico (Pierce) を用いて行い、膜を X 線フィルムに感光させた。

一部の実験においては、NE-PER[®] Nuclear and Cytoplasmic Extraction Reagent (Pierce)を用いて、核と細胞質両分画を分離し、同様な方法で RIG-I タンパク質の検出を行い、細胞内局在の検討を試みた。

B-4) 免疫蛍光染色

細胞内の RIG-I の局在を、免疫蛍光染色法によって分析した。細胞を PBS で洗浄後、4%ホルムアルデヒドで固定し、抗 RIG-I ウサギ血清、ビオチン標識抗ウサギ IgG、FITC-ストレプトアビジンを用いて染色した。染色後の標本は LSM410 レーザー共焦点顕微鏡 (Carl Zeiss) を用いて観察した。

C. 研究結果

C-1) IFN- γ 刺激による RIG-I 発現

培養平滑筋細胞の IFN- γ 刺激による RIG-I mRNA の発現を図 1A に示した。IFN- γ 刺激細胞 mRNA の RT-PCR 分析によって、644 bp の単一バンドが検出され、IFN- γ の RIG-I 発現刺激ピーク濃度は 10 ng/ml であった。

Western blotting による RIG-I タンパク質の分析結果を図 1B に示した。IFN- γ 刺激に伴う RIG-I タンパク質の発現は mRNA 発現の結果とほぼ一致し、10 ng/ml 以上の IFN- γ 刺激で明らかなバンドが検出された。

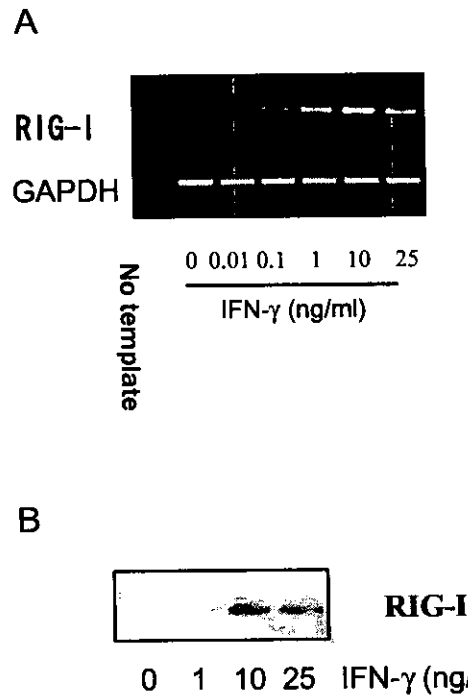


図 1. IFN- γ 刺激による培養血管平滑筋細胞の RIG-I 発現.

- A. 培養平滑筋細胞を 0.01~25 ng/ml の IFN- γ で 8 時間刺激した後, RIG-I の mRNA を RT-PCR 法で測定.
 B. 細胞融解液をサンプルとして, 抗 RIG-I ウサギ血清を用いた western blotting によって RIG-I タンパク質を測定.

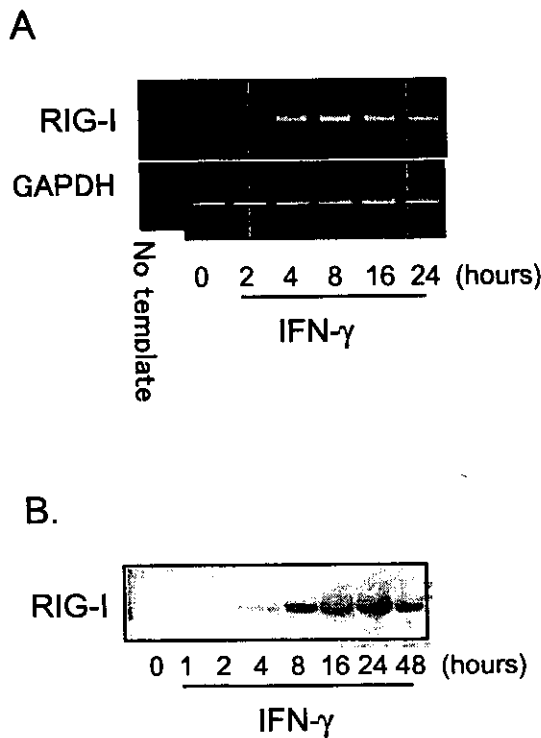


図 2. IFN- γ 刺激による培養血管平滑筋細胞 RIG-I 発現の時間経過.

- A. 培養平滑筋細胞を 10 ng/ml の IFN- γ で最大 24 時間まで刺激し, RIG-I mRNA を RT-PCR 法で分析.
 B. 10 ng/ml の IFN- γ で 48 時間まで刺激し, RIG-I タンパク質を western blotting で分析.

培養平滑筋細胞の IFN- γ 刺激に伴う RIG-I 発現の時間経過を図 2 に示した。RT-PCR による RIG-I mRNA 発現の検討では、10 ng/ml IFN- γ 刺激後 8 時間をピークとして、時間依存性の発現が認められた (図 2A)。

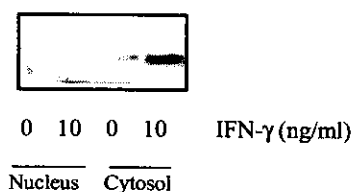
RIG-I タンパク質発現の時間経過を図 2B に示す。RIG-I タンパク質レベルは mRNA 発現から少し遅れた時間経過で推移し、10 ng/ml IFN- γ 刺激後 24 時間で最大の発現がみられた。

C-2) RIG-I タンパク質の細胞内局在

Western blotting と免疫蛍光染色法による、RIG-I の細胞内局在の検討結果を図 3 に示した。図 3A にみられるように、核と細胞質に分けて western blotting を行った結果、RIG-I タンパク質は細胞質にのみ検出され、10 ng/ml IFN- γ 刺激によって明確なバンドが出現した。

培養細胞の免疫蛍光染色では、図 3B に示すように、10 ng/ml IFN- γ で刺激した細胞において明確なシグナルが検出され、やはりその局在は細胞質に限定されていた。非刺激細胞や、非免疫ウサギ血清を用いた場合には蛍光は認められなかった。

A.



B.

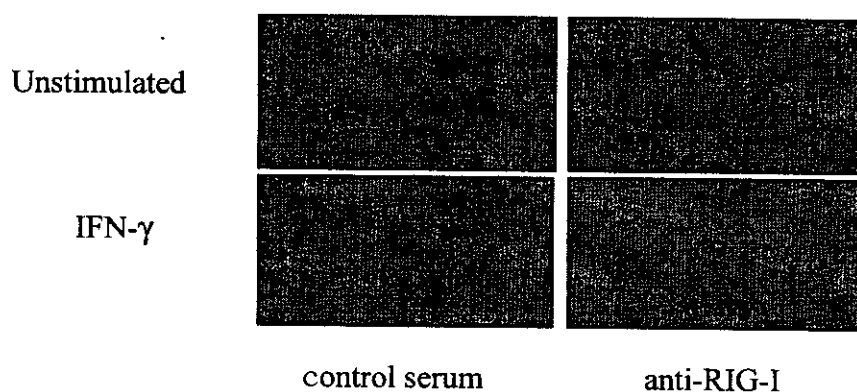


図 3. RIG-I タンパク質の細胞内局在

- A. 培養平滑筋細胞を核と細胞質分画に分け、それぞれの RIG-I タンパク質を western blotting 法で分析。
- B. 免疫蛍光染色による細胞内 RIG-I タンパク質の分析。培養細胞を固定後、抗 RIG-I ウサギ血清、ビオチン標識抗ウサギ血清、ストレプトアビジン-FITC を用いて免疫染色を行った。

D. 考察

RIG-I は白血病細胞株の分化制御因子として報告されたが、その機能は不明で、以前のわれわれの成績では、血管内皮細胞において、炎症性刺激に伴って発現することが明らかにされた。今回の結果から、RIG-I は血管壁を構成する細胞のほとんどにおいて炎症性刺激に伴って発現することが明らかになった。RIG-I は DExH ボックスファミリーに属し、GxGKT モチーフをも有する。これらの配列は ATP の結合と加水分解に関与し、実際、ATP 結合活性が検出されている。DExH ボックス遺伝子産物はヘリカーゼとして機能するものが多いが、RIG-I の生物学的機能は全く不明であり、今回の結果からは、血管を中心とした炎症反応において RIG-I がなんらかの役割を果たしていることが示唆された。平滑筋細胞に発現する RIG-I は細胞質に局在しており、そのことは、むしろヘリカーゼ以外の役割を果たしていることを示唆していると考えられるが、但し、RIG-I の核輸送の活性化に関与する、別個の制御機構が存在する可能性は否定できない。

血管系細胞における RIG-I の発現と細胞機能への影響に関する検討を、今後更に進めることは、RIG-I の生物活性解明の糸口になることが期待される。

E. 結論

血管平滑筋細胞は IFN- γ の刺激によって RIG-I を発現し、生成する RIG-I タンパク質は細胞質中に局在することが明らかになった。このことは、RIG-I 遺伝子の機能解明につながるものと考えられる。

F. 健康危惧情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Kimura, D., Imaizumi, T., Tamo, W., Sakai, T., Ito, K., Hatanaka, R., Yoshida, H., Tsushima, T., Satoh, K., Fukuda, I. 2002. Hypoxia enhances the expression of plasminogen activator inhibitor-1 in human lung cancer cell. *Tohoku J. Exp. Med.* 196, 259-267.

Matsumiya, T., Imaizumi, T., Yoshida, H., Cui, X-F., Kimura, H., Satoh, K. 2002. Production of growth related oncogene protein- α in human umbilical vein endothelial cells stimulated with soluble interleukin-6 receptor- α : role of signal transducers, janus kinase 2 and mitogen-activated kinase kinase. *Life Sci.* 70, 3179-3190.

Tamo, W., Imaizumi, T., Tanji, K., Yoshida, H., Mori, F., Yoshimoto, M., Takahashi, H., Fukuda, I., Wakabayashi, K., Satoh, K. 2002. Expression of α -synuclein, the precursor of non-A β component of Alzheimer's disease amyloid, in human cerebral blood vessels. *Neurosci. Lett.* 326, 5-8.

Shibata, T., Imaizumi, T., Tamo, W., Matsumiya, T., Kumagai, M., Cui, X-F., Yoshida, H., Takaya, S., Fukuda, I., Satoh, K. 2002. Proteasome inhibitor MG-132 enhances the expression of interleukin-6 in human umbilical vein endothelial cells: involvement of MAP/ERK kinase. *Immunol. Cell Biol.* 80, 226-230.

Yoshida, H., Imaizumi, T., Tanji, K., Matsumiya, T., Sakaki, H., Kimura, H., Cui, X-F., Kumagai, M., Tamo, W., Shibata, T., Hatakeyama, M., Sato, Y., Satoh, K. 2002. Platelet-activating factor enhances the expression of vascular endothelial growth factor in normal human astrocytes. *Brain Res.* 944, 65-77.

Imaizumi, T., Kumagai, M., Sasaki, N., Kurotaki, H., Mori, F., Seki, M., Nishi, N., Fujimoto, K., Tanji, K., Shibata, T., Tamo, W., Matsumiya, T., Yoshida, H., Cui, X-F., Takanashi, S., Hanada, K., Okumura, K., Yagihashi, S., Wakabayashi, K., Nakamura, T., Hirashima, M., Satoh, K. 2002. Interferon- γ stimulates the expression of galectin-9 in cultured human endothelial cells. *J. Leukocyte Biol.* 72, 486-491.

Tanji, K., Mori, F., Imaizumi, T., Yoshida, H., Matsumiya, T., Tamo, W., Yoshimoto, M., Takahashi, H., Satoh, K., Wakabayashi, K. 2002. Upregulation of α -synuclein by lipopolysaccharide and interleukin-1 in human macrophages. *Pathol. Int.* 52, 572-577.

Iwata, M., Kondo, I., Sato, Y., Satoh, K., Soma, M., Bar-Or, O. 2002. Prediction of reflex

sympathetic dystrophy in hemiplegia by evaluation of hand edema. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 83, 1428-1431.

Imaizumi, T., Matsumiya, T., Tamo, W., Shibata, T., Fujimoto, K., Kumagai, M., Yoshida, H., Cui, X-F., Tanji, K., Hatakeyama, M., Wakabayashi, K., Satoh, K. 2002. 15-Deoxy- $\Delta^{12,14}$ -prostaglandin J₂ inhibits CX3CL1/fractalkine expression in human endothelial cells. *Immunol. Cell Biol.* 80, 531-536.

Asakura, H., Kashio, Y., Nakamura, K., Seki, M., Dai, S., Shirato, Y., Abedin, M. J., Yoshida, H., Nishi, N., Imaizumi, T., Saita, N., Toyama, Y., Takahashi, H., Nakamura, T., Ohkawa, M., Hirashima, M. 2002. Selective eosinophil adhesion to fibroblasts via interferon- γ -induced galectin-9. *J. Immunol.* 169, 5912-5918.

Tanji, K., Mori, F., Imaizumi, T., Yoshida, H., Satoh, K., Wakabayashi, K. 2003. Interleukin-1 induces tau phosphorylation and morphological changes in cultured human astrocytes. *Neuroreport* 24, 413-417.

佐藤 敬、吉田秀見、今泉忠淳. 2002. 血小板活性化因子と脳虚血. *血小板と生理活性脂質* (尾崎由基男、池田康夫、島田和幸、高井義美、丸山征郎 編)、金芳堂、pp 87-95.

2. 学会発表

Imaizumi, T., Matsumiya, T., Fujimoto, K., Tanji, K., Yoshida, H., Wakabayashi, K., Kimura, H., Satoh, K.: Regulation of fractalkine expression in endothelial cells. Roles of interferon- γ and soluble form of IL-6 receptor. XIIIth International Vascular Biology Meeting. Karuizawa, Japan, 2002. May 12-16.

Yoshida, H., Imaizumi, T., Tanji, K., Sato, Y., Satoh, K.: Platelet-activating factor enhances the expression of vascular endothelial growth factor in normal human astrocytes under hypoxia. Sixth Meeting of the Hirosaki International Forum of Medical Science. "Advances in Brain Research—Cerebrovascular Disorders and Neurodegeneration." Hirosaki, Japan, 2002. October 15-16.

Imaizumi, T., Yoshida, H., Satoh, K.: Lipopolysaccharide induces retinoic-acid inducible gene I in endothelial cells. Sixth Meeting of the Hirosaki International Forum of Medical Science. "Advances in Brain Research—Cerebrovascular Disorders and Neurodegeneration." Hirosaki, Japan, 2002. October 15-16.

Tamo, W., Imaizumi, T., Tanji, K., Yoshida, H., Mori, F., Fukuda, I., Takahashi, H., Wakabayashi,

K., Satoh, K.: Expression of α -synuclein, the precursor of non-amyloid β component of Alzheimer's disease amyloid, in human cerebral blood vessels. Sixth Meeting of the Hirosaki International Forum of Medical Science.

"Advances in Brain Research—Cerebrovascular Disorders and Neurodegeneration." Hirosaki, Japan, 2002. October 15-16.

佐藤 敬：特別講演「血管内皮細胞における炎症関連遺伝子発現とその意義」第55回心臓血管放射線研究会 弘前市 2002. 7. 20

丹治邦和、森 文秋、中條茂男、今泉忠淳、吉田秀見、平林敬浩、吉本 真、佐藤 敬、高橋 均、若林孝一：正常アストロサイトにおける β -synucleinの発現：培養細胞ならびに免疫組織化学による検討. 第43回日本神経病理学会 東京都 2002. 5. 15-17

丹治邦和、森 文秋、今泉忠淳、吉田秀見、佐藤 敬、若林孝一：培養アストロサイトにおけるタウ蛋白の発現と炎症性サイトカインによる影響. 第43回日本神経病理学会 東京都 2002. 5. 15-17

丹治邦和、森 文秋、今泉忠淳、吉田秀見、佐藤 敬、若林孝一：Interleukin-1によるアストロサイトにおけるタウ蛋白の発現亢進とリン酸化. 日本神経科学大会 東京都 2002. 7. 7-9

目時典文、佐藤能啓、吉田秀見、佐藤 敬、今田慶行、福田道隆、齋藤元太、西村 崇、奥村 謙：脳血栓症における Human Matrix Gla Protein 遺伝子多型の検討. 第28回日本脳卒中学会総会 東京都 2003. 3. 13-14

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

別添 6

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
坂上 拓郎 中島 敏晶 井ノ上 逸朗	遺伝子多型の意義 と解析法		Surgery Frontier 10(1)	メディカル レビュー社	東京	2003	8-12
井ノ上 逸朗	多因子病の遺伝子 解析の進め方		内分泌・糖尿 病科 14(1)	科学評論社	東京	2002	3-10
糟谷 英俊 堀 智勝	IX 小脳テント髄 膜腫 テント切痕 髄膜腫； subtemporal approach	高倉公朋、斉 藤 勇、河 瀬、寺本 明	脳神経外科 Advanced Practice 7 髄膜腫	メディカル レビュー社	東京	2002	118-127
佐藤 敬 吉田 秀見 今泉 忠淳	血小板活性化因子 と脳虚血	尾崎由基男、 池田康夫、島 田和幸、高井 義美、丸山征 郎 編	血小板と生 理活性物質	金芳堂	東京	2002	87-95

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
Inoue I, Oda H, Kasuya H, Yonaiyama T	A genome-wide linkage and a haplotype association studies mapped intracranial aneurysm to elastin locus in chromosome 7	<i>Excerpta Medica,</i> <i>JCS</i>	1244	in press	2003
Yoneyama T, Kasuya H, Onda H, Akagawa H, Jinnai N, Nakajima T, Inoue I	Association of positional and functional candidate genes FGF1, FBN2, and LOX on 5q31 with intracranial aneurysm	<i>J Hum Genet</i>		in press	2003
Ikeda R, Furukawa T,	Thymidine phosphorylase	<i>Biochem Biophys</i>	301	358-363	2003

Mitsuo R, Noguchi T, Kitazono M, Okumura H, Sumizawa T, Haraguchi M, Che XF, Uchiyama H, Nakajima Y, Ren XQ, Oiso S, Inoue I, Yamada K, Akiyama S	inhibits apoptosis induced by cisplatin	<i>Res Commun</i>			
Onda H, Kasuya H, Yoneyama T, Hori T, Nakajima T, Inoue I	Endoglin is not a major susceptibility gene for intracranial aneurysm among Japanese	<i>Stroke</i>		in press	2003
Shimo-onoda K, Tanaka T, Furushima K, Nakajima T, Toh S, Harata S, Yone K, Komiya S, Adachi H, Nakamura E, Fujimiya H, Inoue I	Akaike's information criterion for an alternative measure of linkage disequilibrium	<i>J Hum Genet</i>	47	649-655	2002
Maeda S, Nobukuni T, Shimo-onoda K, Hayahi K, Yone K, Komiya S, Inoue I	Sortilin is up-regulated during osteoblastic differentiation of mesenchymal stem cells and promotes extracellular matrix mineralization	<i>J Cell Physiol</i>	193	73-79	2002
Kobayashi Y, Nakajima T, Inoue I	Molecular modeling of the dimeric structure of human lipoprotein lipase and functional studies of the carboxyl-terminal domain	<i>Eur J Biochem</i>	269	4701-4710	2002
Ohmori H, Makita Y, Funamizu M, Hirooka K, Hosoi T, Orimo H, Suzuki T, Ikari K, Nakajima T, Inoue I, Hata A	Linkage and association analyses of the osteoprotegerin gene locus with human osteoporosis	<i>J Hum Genet</i>	47	400-406	2002

Rohrwasser A, Zhang S, Dillon HF, Inoue I, Callaway CW, Hillas E, Lalouel JM	Contribution of Sp1 to initiation of transcription of angiotensinogen	<i>J Hum Genet</i>	47	249-256	2002
Furushima K, Shimo-onoda K, Maeda S, Nobukuni T, Ikari K, Koga H, Komiya S, Nakajima T, Harata S, Inoue I	Large scale screening for candidate genes of ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine	<i>J Bone Miner Res</i>	17	128-137	2002
Kasuya H	Statistical techniques and vasospasm (letter)	<i>J Neurosurgery</i>	96	381	2002
Kasuya H, Onda H, Takeshita M, Okada Y, Hori T	Efficacy and safety of nicardipine prolonged-release implants for preventing vasospasm in humans	<i>Stroke</i>	33	1011-1015	2002
Abe Y, Kasuya H, Suzuki S, Yamanishi Y, Hori T	Effect of a platelet-activating factor (PAF) antagonist, E5880, on cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage in a canine double-hemorrhage model	<i>Eur J Pharmacol</i>	455	127-133	2002
佐々木寿之、糟谷英俊、恩田英明、藍原康雄、井ノ上逸朗、堀 智勝	MAPK inhibitor (FR167653)の脳血管攣縮への効果—イヌくも膜下出血モデルを用いて—	脳卒中の外科 (増刊号)	30 (suppl)	50-53	2002
糟谷英俊、恩田英明、佐々木寿之、岡田芳和、堀 智勝	ニカルジピンペレット (NP)の有効性と安全性 (第2報)	脳卒中の外科 (増刊号)	30 (suppl)	137-141	2002
Nakajima T, Jorde LB, Ishigami T, Umemura S, Emi M, Lalouel JM, Inoue I	Nucleotide diversity and haplotype structure of the human angiotensinogen gene in two populations	<i>Am J Hum Genet</i>	70	108-123	2002
Nakajima T, Inoue I, Cheng T, Lalouel JM	Molecular cloning and functional analysis of a factor	<i>J Hum Genet</i>	47	7-13	2002

	that binds to the proximal promoter of human angiotensinogen				
Shinohara Y, Ezura Y, Iwasaki H, Nakazawa I, Ishida R, Nakajima T, Kodaira M, Kajita M, Shiba T, Emi M	Three TNF α single nucleotide polymorphisms in the Japanese population	<i>Ann Hum Biol</i>	29	579-583	2002
Ota N, Nakajima T, Ezura Y, Iwasaki H, Suzuki T, Hosoi T, Orimo H, Inoue S, Ito H, Emi M	Association of a single nucleotide variant in the human tumor necrosis factor α promoter region with decreased bone mineral density	<i>Ann Hum Biol</i>	29	550-558	2002
Kimura D, Imaizumi T, Tamo W, Sakai T, Ito K, Hatanaka R, Yoshida H, Tsushima T, Satoh K, Fukuda I	Hypoxia enhances the expression of plasminogen activator inhibitor-1 in human lung cancer cells	<i>Tohoku J Exp Med</i>	196	259-267	2002
Matsumiya T, Imaizumi T, Yoshida H, Cui X-F, Kimura H, Satoh K	Production of growth-related oncogene protein- α in human umbilical vein endothelial cells stimulated with soluble interleukin-6 receptor- α : role of signal transducers, janus kinase 2 and mitogen-activated kinase kinase	<i>Life Sci</i>	70	3179-3190	2002
Tamo W, Imaizumi T, Tanji K, Yoshida H, Mori F, Yoshimoto M, Takahashi H, Fukuda I, Wakabayashi K, Satoh K	Expression of α -synuclein, the precursor of non-A β component of Alzheimer's disease amyloid, in human cerebral blood vessels	<i>Neurosci Lett</i>	326	5-8	2002
Shibata T, Imaizumi	Proteasome inhibitor MG-132	<i>Immunol Cell</i>	80	226-230	2002

T, Tamo W, Matsumiya T, Kumagai M, Cui X-F, Yoshida H, Takaya S, Fukuda I, Satoh K	enhances the expression of interleukin-6 in human umbilical vein endothelial cells: involvement of MAP/ERK kinase	<i>Biol</i>			
Yoshida H, Imaizumi T, Tanji K, Matsumiya T, Sakaki H, Kimura H, Cui X-F, Kumagai M, Tamo W, Shibata T, Hatakeyama M, Sato Y, Satoh K	Platelet-activating factor enhances the expression of vascular endothelial growth factor in normal human astrocytes	<i>Brain Res</i>	944	65-77	2002
Imaizumi T, Kumagai M, Sasaki N, Kurotaki H, Mori F, Seki M, Nishi N, Fujimoto K, Tanji K, Shibata T, Tamo W, Matsumiya T, Yoshida H, Cui X-F, Takanashi S, Hanada K, Okumura K, Yagihashi S, Wakabayashi K, Nakamura T, Hirashima M, Satoh K	Interferon- γ stimulates the expression of galectin-9 in cultured human endothelial cells	<i>J Leukocyte Biol</i>	72	486-491	2002
Tanji K, Mori F, Imaizumi T, Yoshida H, Matsumiya T, Tamo W, Yoshimoto M, Takahashi H, Satoh K, Wakabayashi K	Upregulation of α -synuclein by lipopolysaccharide and interleukin-1 in human macrophages	<i>Pathol Int</i>	52	572-577	2002
Iwata M, Kondo I, Sato Y, Satoh K, Soma M, Bar-Or O	Prediction of reflex sympathetic dystrophy in hemiplegia by evaluation of	<i>Arch Phys Med Rehabil</i>	83	1428-1431	2002

	hand edema				
Imaizumi T, Matsumiya T, Tamo W, Shibata T, Fujimoto K, Kumagai M, Yoshida H, Cui X-F, Tanji K, Hatakeyama M, Wakabayashi K, Sato K	15-Deoxy- $\Delta^{12,14}$ -prostaglandin J ₂ inhibits CX3CL1/fractalkine expression in human endothelial cells	<i>Immunol Cell Biol</i>	80	531-536	2002
Asakura H, Kashio Y, Nakamura K, Seki M, Dai S, Shirato Y, Abedin MJ, Yoshida H, Nishi N, Imaizumi T, Saita N, Toyama Y, Takahashi H, Nakamura T, Ohkawa M, Hirashima M	Selective eosinophil adhesion to fibroblasts via interferon- γ -induced galectin-9	<i>J Immunol</i>	169	5912-5918	2002
Tanji K, Mori F, Imaizumi T, Yoshida H, Sato K, Wakabayashi K	Interleukin-1 induces tau phosphorylation and morphological changes in cultured human astrocytes	<i>Neuroreport</i>	24	413-417	2003

20020417

以降は雑誌/図書等に掲載された論文となりますので、
P.25-P.30 の「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。