

プロットで調べた結果を示している。その結果、アネキシンⅢは小型肝細胞において先に示したように濃いバンドとして検出されたが、成熟肝細胞においては検出されなかった。一方、小型及び成熟肝細胞におけるマーカータンパク質であるアルブミンは、小型及び成熟肝細胞において同様な強度で検出された。

D. 考察

近年小型肝細胞の細胞治療薬への応用が期待され、小型肝細胞と成熟肝細胞で発現が異なるタンパク質を探索し、その品質評価の指標としての応用を目指した研究が活発に行われている。それらの研究の多くは小型肝細胞を培養し、分化した成熟肝細胞特異的あるいは肝細胞において普遍的に発現する既知のマーカータンパク質の発現を検討しようというものである。その結果、アルブミン、トランスフェリン、サイトケラチン8、サイトケラチン18など肝細胞における普遍的なマーカーは全て小型肝細胞に存在することが明らかになっている。また、分化型肝細胞のマーカーである α_1 -アンチトリプシン、コネクシン32は培養初期には発現がみられず、培養時間の経過に伴い発現細胞の増加する傾向がみられている。一方、小型肝細胞においてのみ発現がみられるタンパク質はこれまで同定されていない。

このように小型肝細胞と成熟肝細胞で発現が異なっているタンパク質の探索に関する研究は進んでいない理由の一つとして探索の対象となる既知のマーカータンパク質の数が限られていることが考えられる。そこで我々は肝細胞を成熟肝細胞と小型肝細胞

に分画し、プロテオームによる網羅的解析を試み、アネキシンⅢが小型肝細胞において特異的に発現することを明らかにした。さらに小型肝細胞におけるアネキシンⅢの特異的な発現はウエスタンプロットを用いた免疫化学的手法により確認された。以上の結果から小型肝細胞が今後細胞治療薬として応用される場合その品質評価の指標としてアネキシンⅢが有用である可能性がさらに示唆された。

現在小型肝細胞におけるアネキシンⅢの発現については、全ての小型肝細胞においてアネキシンⅢの発現がみられるかどうかについて小型肝細胞におけるアルブミンとアネキシンⅢの同時免疫組織染色により検討中である。また、インビボで発ガン物質等の投与により肝幹細胞が増殖することが知られているが、このような系における肝幹細胞でのアネキシンⅢの発現についても検討中である。今回肝幹細胞として小型肝細胞に着目して検討を行ったが、肝臓由来のもので小型ではないが肝幹細胞としての表現型を有するもの、小型ではあるが我々が解析を行った小型肝細胞との異同が明確でないもの、骨髄由来の肝幹細胞等様々な種類の肝幹細胞の存在が知られている。今後ヒト肝幹細胞の品質評価への応用を目指して、これら肝幹細胞についてもアネキシンⅢの発現を検討する必要がある。

今回小型肝細胞における特異的な発現が明らかになったアネキシンⅢは10種類以上存在するアネキシンファミリーの1つである。アネキシンはクロマフィン細胞の分泌顆粒を Ca^{2+} 依存的に凝集させる因子として発見された因子である。その後、インビトロにおけるホスフォリパーゼ A_2 活性阻

害、顆粒凝集、膜融合作用が多くのアネキシンに共通の作用と推定されている。最近各種アネキシンの動物あるいは細胞レベルにおける作用が数々明らかにされつつあり、炎症反応、血液凝固反応、細胞情報伝達、癌、自己免疫疾患等への関与が示唆されている。しかしながら、これらのレベルにおけるアネキシンⅢに特異的な機能は全く不明である。

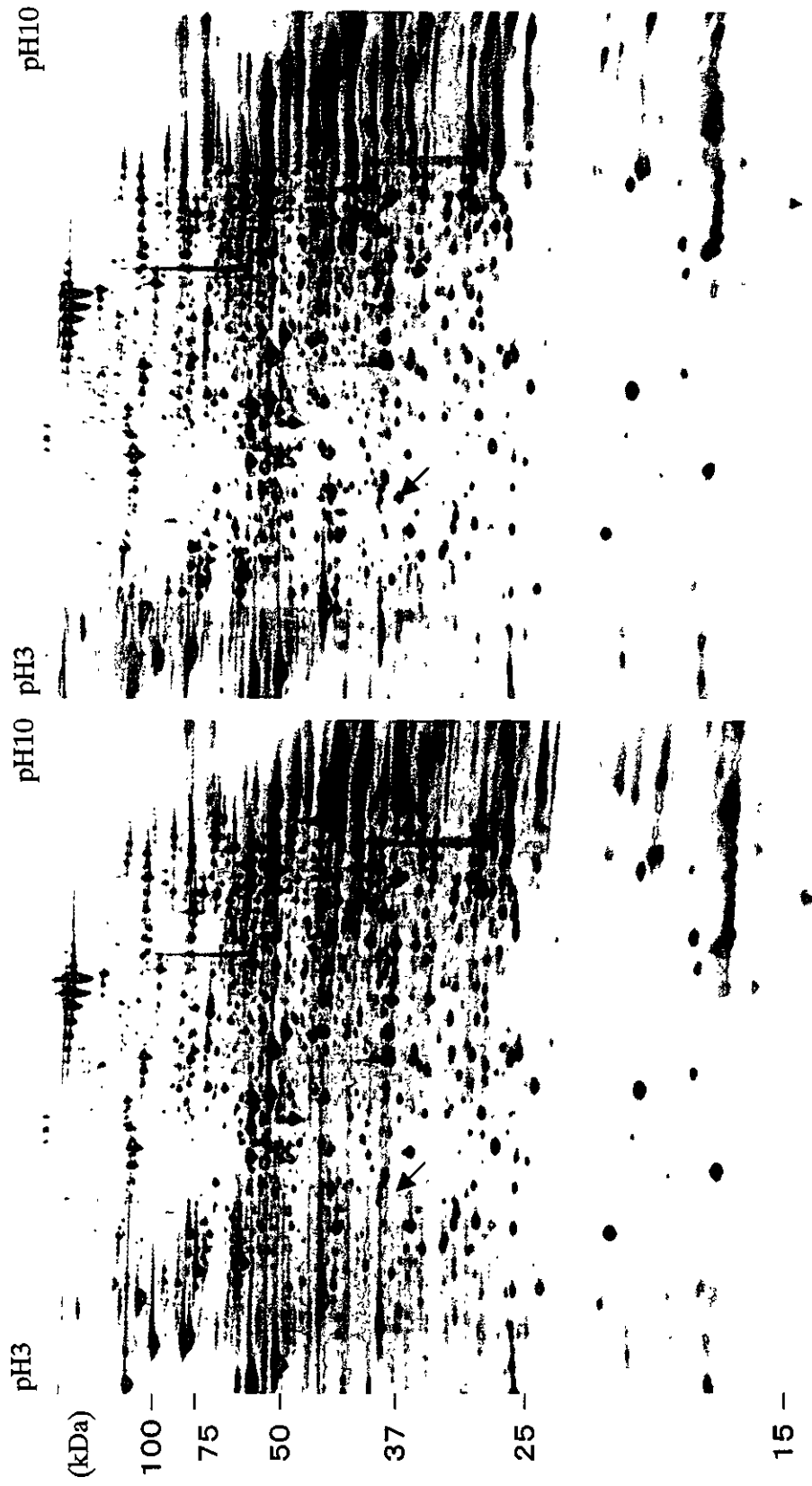
このような状況において我々が小型肝細胞の表現型との関連で注目している予想されるアネキシンⅢの機能は細胞情報伝達であり、実際、アネキシンファミリーの一つであるアネキシンⅠは細胞増殖におけるシグナル伝達物質として作用することが示されている。小型肝細胞の重要な特徴の一つとして高い増殖能があげられることから、アネキシンⅢが細胞増殖におけるシグナル伝達物質として作用しているならば、多量に存在し入手が比較的容易な成熟肝細胞に遺伝子導入することによりその増殖能を高め肝疾患の細胞治療薬として応用することも可能になると考えられる。今後このような応用も視野に含め小型肝細胞におけるアネキシンⅢの機能についても解明する必要がある。

E. 研究成果

- [1] Niimi S., Oshizawa T, Yamaguchi T, Harashima M, Seki T, Ariga T, Kawanishi T, Hayakawa T, Specific expression of annexin III in rat-small-hepatocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2003;300 770-774
- [2] Niimi S., Hyuga M, Kazama H, Inagawa M, Seki T, Ariga T, Kobayashi T, Hayakawa T, Activins A, AB and B inhibit hepatocyte growth factor synthesis by MRC-5 human lung fibroblasts. *Biol. Pharm. Bull.*, 2002;25 1405-1408
- [3] Kobayashi T, Niimi S., Fukuoka M, Hayakawa T, Regulation of inhibin β chains and follistatin mRNA levels during rat hepatocyte growth induced by the peroxisome proliferator di-n-butyl phthalate. *Biol. Pharm. Bull.*, 2002;25 1214-1219
- [4] Niimi S., Oshizawa, T., Naotsuka, M., Ohba, S., Yokozawa, A., Murata, T., Hayakawa, T.: Establishment of a standard assay for human thrombomodulin and determination of the activity of the Japanese reference standard. *Biologicals* 30, 69-76 (2002)
- [5] Nagano, M., Nakamura, T., Niimi S., Fujino, S., Nishimura, T., Murayama, N., Ishida, S., Ozawa, S., Saitou, Y., Sawada, J.: Substitution of arginine for cysteine 643 of the glucocorticoid receptor reduces its steroid-binding affinity and transcriptional activity. *Cancer Lett.* 181,109-114 (2002)
- [6] Niimi S., Horikawa, M., Seki, T., Ariga, T., Kobayashi, T., Hayakawa, T.: Effect of activins AB and B on DNA synthesis stimulated by

- epidermal growth factor in primary cultured rat hepatocytes
Effect of activins AB and B on DNA synthesis stimulated by epidermal growth factor in primary cultured rat hepatocytes. *Biol. Pharm. Bull.*, 25,437-440 25 (2002)
- [7] Kobayashi, T., Niimi, S., Hyuga, M., Hayakawa, T., Left lobe-specific increase of HGF and follistatin mRNA in relation to the rat liver regeneration
14th International Congress of Developmental Biology (2001.7)
- [8] 新見伸吾、堀川麻衣、関泰一郎、有賀豊彦、小林 哲、早川堯夫 初代培養ラット肝細胞における EGF による DNA 合成促進に対するアクチピン AB,B の作用 第8回肝細胞研究会 (平成 13 年 6 月)
- [9] 新見伸吾、風間宏美、稲川雅美、関泰一郎、有賀豊彦、日向昌司、早川堯夫 MRC-5 細胞における TPA 依存的な HGF 産生促進に対するアクチピンの作用 第 74 回日本生化学会大会 (平成 13 年 10 月)
- [10] 後藤洋子、新見伸吾、早川堯夫、宮下徳治 ラクトース修飾フィブロインの機能評価—レクチン及び肝細胞との相互作用 第 10 回ポリマー材料フォーラム (平成 13 年 11 月)
- [11] 原島 瑞、新見伸吾、長岡 陽子、関 泰一郎、有賀 豊彦、早川 堯夫 初代培養肝細胞においてプロテアソーム特異的阻害剤であるラクタシスチンはグルココルチコイド依存

的なチロシンアミノトランスフェラーゼの誘導を阻害する 第 75 回 日本生化学会大会 (平成 14 年 10 月)



成熟肝細胞

小型肝細胞

図1 成熟肝細胞と小型肝細胞由来タンパク質の二次元電気泳動

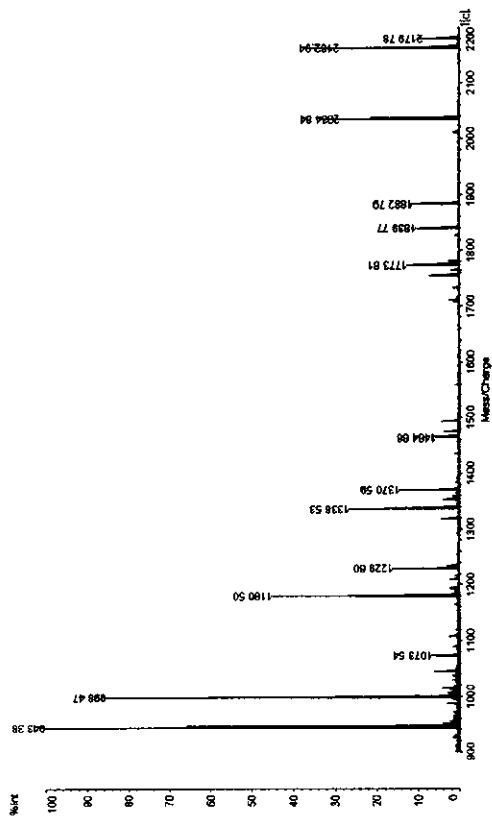


図2 小型肝細胞由来タンパク質の二次元電気泳動で特異的な発現が観察されたタンパク質のトリプシンによるゲル内消化物の質量スペクトル

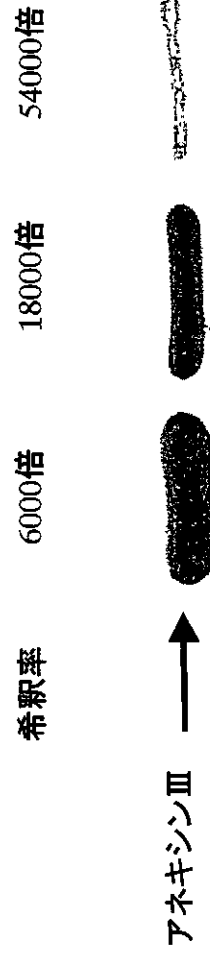


図3 アネキシンIIIのウエスタンブロット解析における抗アネキシンIII抗体濃度の検討
小型肝細胞を抽出緩衝液で懸濁後、室温で15分振とう後その後の操作に用いた。

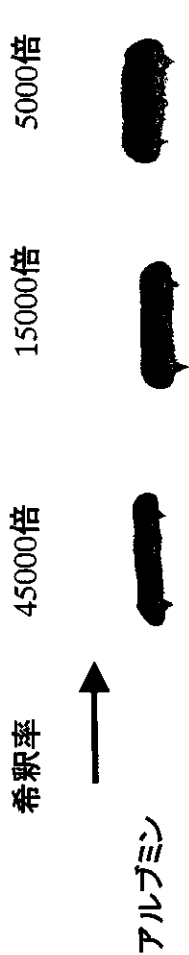


図4 アルブミンのウエスタンブロット解析における抗アルブミン抗体濃度の検討
 図3で用いたブロットを抗アルブミン抗体でリブローブした。

(1) (2)

アネキシン III

アルブミン

図5 アネキシンIIIとアルブミンのウエスタンブロット解析
 (1) 小型肝細胞と(2) 成熟肝細胞を抽出緩衝液で懸濁後、室温で15分
 振とうしその後の操作に用いた。
 抗アネキシンIII抗体及び抗アルブミン抗体はそれぞれ18000倍及び
 15000倍希釈で用いた。

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	巻号、ページ、出版年
Iwata, A., Satoh, K., Murata, M., Hikata, M., Hayakawa, T., Yamaguchi, T.	Virus concentration using sulfonated magnetic beads to improve sensitivity in nucleic acid amplification tests.	<i>Biol. Pharm. Bull.</i>	in press
Satoh, K., Iwata, A., Murata, M., Hikata, M., Hayakawa, T., Yamaguchi, T.	Virus Concentration Using Polyethyleneimine-conjugated Magnetic Beads for Improvement of Sensitivity in Nucleic Acid Amplification Tests.	<i>J. Virol. Method.</i>	in press
Kanayasu-Toyoda, T., Yamaguchi, T., Oshizawa, T., Kogi, M., Uchida, E., Hayakawa, T.	The role of c-Myc on granulocyte colony-stimulating factor-dependent neutrophilic proliferation and differentiation of HL-60 cells.	<i>Biochem. Pharm.</i>	in press
Kanayasu-Toyoda, T., Yamaguchi, T., Oshizawa, T., Hayakawa, T.	CD31 (PECAM-1)-bright cells derived from AC133-positive cells in human peripheral blood as endothelial-precursor cells.	<i>J. Cell Physiol.</i>	195, 119-129 (2003)
Kawasaki, N., Itoh, S., Ohta, M., Hayakawa, T.	Microanalysis of N-linked oligosaccharides in a glycoprotein by capillary liquid chromatography/mass spectrometry and liquid chromatography/tandem mass spectrometry.	<i>Anal. Biochem.</i>	in press
Kawasaki, N., Ohta, M., Itoh, S., Hyuga, M., Hyuga, S., Hayakawa, T.	Usefulness of sugar mapping by liquid chromatography/mass spectrometry in comparability assessments of glycoprotein products.	<i>Biologicals</i>	30, 113-123 (2002)
Ohta, M., Kawasaki, N., Itoh, S., Hayakawa, T.	Usefulness of glycopeptide mapping by liquid chromatography/mass spectrometry in comparability assessment of glycoprotein products.	<i>Biologicals</i>	30, 235-244 (2002)
Itoh, S., Kawasaki, N., Ohta, M., Hyuga, M., Hyuga, S., Hayakawa, T.	Simultaneous microanalysis of N-linked oligosaccharides in a glycoprotein using microbore graphitized carbon column liquid chromatography/mass spectrometry.	<i>J. Chromatogr. A.</i>	968, 89-100 (2002)

Itoh, S., Kawasaki, N., Ohta, M., Hayakawa, T.	Structural analysis of a glycoprotein by liquid chromatography/mass spectrometry and liquid chromatography with tandem mass spectrometry: Application to recombinant human thrombomodulin.	<i>J. Chromatogr. A.</i>	978, 141-152 (2002)
Xu, Z., Mizuguchi, H., Ishii-Watabe, A., Uchida, E., Mayumi, T., Hayakawa, T.	Strength evaluation of transcriptional regulatory elements for transgene expression by adenovirus vector.	<i>J. Control Release</i>	81, 155-163 (2002)
Omori, M., Mizuguchi, H., Ohsawa, K., Kohsaka, S., Hayakawa, T., Abe, K., Shibasaki, F.	Modification of a fiber protein in an adenovirus vector improves in vitro gene transfer efficiency to the microglial cell line.	<i>Neurosci. Lett.</i>	324, 145-148 (2002)
Kanayasu-Toyoda, T., Yamaguchi, T., Oshizawa, T., Kogi, M., Uchida, E., Hayakawa, T.	Role of the p70 S6 kinase cascade in neutrophilic differentiation and proliferation of HL-60 cells -A study of transferrin receptor-positive and -negative cells obtained from dimethyl sulfoxide- or retinoic acid-treated HL-60 cells.	<i>Arch Biochem Biophys.</i>	405, 21-31 (2002)
Mizuguchi, H., Hayakawa, T.	Adenovirus vectors containing chimeric type 5 and type 35 fiber proteins exhibit altered and expanded tropism and increase the size limit of foreign genes.	<i>Gene</i>	285, 69-77 (2002)
Takahashi, M., Seki, N., Ozaki, T., Kato, M., Kuno, T., Nakagawara, T., Watanabe, K., Miyazaki, K., Ohira, M., Hayashi, S., Hosoda, M., Tokita, H., Mizuguchi, H., Hayakawa, T., Todo, S., Nakagawara, A.	Identification of the p33 ^{ING1} -regulated genes which include <i>cyclin B1</i> and proto-oncogene <i>DEK</i> by using cDNA microarray in a mouse mammary epithelial cell line NmuMG.	<i>Cancer Res.</i>	62, 2203-2209 (2002)
Mizuguchi, H., Hayakawa, T.	Enhanced anti-tumor effect and reduced vector dissemination with fiber-modified adenovirus vectors expressing herpes simplex virus thymidine kinase.	<i>Cancer Gene Ther.</i>	9, 236-242 (2002)

Mizuguchi, H., Hayakawa, T.	The tet-off system is more effective than the tet-on system for regulating transgene expression in a single adenovirus vector.	<i>J. Gene Med.</i>	4, 240-247 (2002)
Nakagawa, T., Takahashi, M., Ozaki, T., Watanabe, K., Todo, S., Mizuguchi, H., Hayakawa, T., Nakagawara, A.	Autoinhibitory regulation of p73 by Δ Np73 to modulate cell survival and death through p73-specific target element within the Δ Np73 promoter.	<i>Molecular and Cellular Biology</i>	22, 2575-2585 (2002)
Nagayama, Y., Kita-Furuyama, M., Ando, T., Nakao, K., Mizuguchi, H., Hayakawa, T., Eguchi, K., Niwa, M.	A novel murine model of Graves' hyperthyroidism with intramuscular injection of adenovirus expressing the thyrotropin receptor.	<i>J. Immunol.</i>	168, 2789-2794 (2002)
Okada, Y., Okada, N., Nakagawa, S., Mizuguchi, H., Kanehira, M., Nishino, N., Takahashi, K., Mizuno, N., Hayakawa, T., Mayumi, T.	Fiber-mutant technique can augment gene transduction efficacy and anti-tumor effects against established murine melanoma by cytokine-gene therapy using adenovirus vectors.	<i>Cancer Letter</i>	177, 57-63 (2002)
Okada, Y., Okada, N., Nakagawa, S., Mizuguchi, H., Takahashi, K., Mizuno, N., Fujita, T., Yamamoto, A., Hayakawa, T., Mayumi, T.	Tumor necrosis factor γ -gene therapy for an established murine melanoma using RGD (Arg-Gly-Asp) fiber-mutant adenovirus vectors.	<i>Jpn. J. Cancer Res.</i>	93, 436-444 (2002)
Mizuguchi, H., Hayakawa, T.	Improvement of adenovirus vectors for gene transfer.	<i>Animal Cell Technology : Basic and Applied Aspects</i>	12, 1-5 (2002)
Hayakawa, T.	Perspective on assessing comparability of biotechnology products -A view from Japan-. Biologics 2000.	<i>Dev. Biol. Stand.</i>	109, 27-40 (2002)
Kawamata, Y., Nagayama, Y., Nakao, K., Mizuguchi, H., Hayakawa, T., Sato, T., Iahii, N.	Receptor-independent augmentation of adenovirus-mediated gene transfer with chitosan in vitro.	<i>Biomaterials</i>	23, 4573-4579 (2002)

Mizuguchi, H., Koizumi, N., Hosono, T., Ishii-Watabe, A., Uchida, E., Utoguchi, N., Watanabe, Y., Hayakawa, T.	CAR- or α v integrin-binding ablated adenovirus vectors, but not fiber-modified vectors containing RGD peptide, do not change the systemic gene transfer properties in mice.	<i>Gene Ther.</i>	9, 769-776 (2002)
Uchida, E., Mizuguchi, H., Ishii-Watabe, A., Hayakawa, T.	Comparison of the efficiency and safety of non-viral vector-mediated gene transfer into a wide range of human cells.	<i>Biol. Pharm. Bull.</i>	25, 891-897 (2002)
Akuta, T., Eguchi, A., Okuyama, H., Senda, T., Inokuchi, H., Suzuki, Y., Nagoshi, E., Mizuguchi, H., Hayakawa, T., Takeda, K., Hasegawa, M., Nakanishi, M.	Enhancement of phage-mediated gene transfer by nuclear localization signal.	<i>Biochem. Biophys. Res. Commun.</i>	297, 779-786 (2002)
Morioka, T., Koyama, H., Yamamura, H., Tanaka, S., Emoto, M., Imamura, T., Miyazono, K., Mizuguchi, H., Hayakawa, T., Kojima, I., Takahashi, K., Nishizawa, Y.	Expression and its role of calponin in pancreatic AR42J cell differentiation into insulin-producing cells.	<i>Diabetes.</i>	52, 760-766 (2003)
Nakano, R., Nakagawa, T., Imazu, S., Katayama, K., Mizuguchi, H., Hayakawa, T., Tsutsumi, Y., Nakagawa, S., Mayumi, T.	A novel T7 system utilizing mRNA coding for T7 RNA polymerase.	<i>Biochem. Biophys. Res. Commun.</i>	301, 974-978 (2003)
Hayakawa, T.	Regulating biotechnology products. -Comparability of biotechnology products and cell substrates.	<i>10th International conference of drug regulatory authorities (ICDRA)</i>	65-67 (2002)
Katayama, K., Wada, K., Nakajima, A., Yoshida, S., Mizuguchi, H., Hayakawa, T., Nakagawa, S., Kadowaki, T., Nagai, R., Kamisaki, Y., Blumberg, R. S., Mayumi, T.	A novel PPAR γ -gene therapy to control inflammation associated with inflammatory bowel disease.	<i>Gastroenterology</i>	in press

Kawanishi, T., Ishizaki, S., Kawasaki, N., Shibayama, R., Kawai, H., Ohata, H., Momose, K., Hayakawa, T.	Abnormal fluorescence spectra of carboxy SNARF-1 acetoxymethyl acetate ester-loaded hepatocytes -Biotransformation of carboxy SNARF-1, a pH probe-	<i>Pfluger Archiv.</i> <i>Eur. J. Physiol.</i>	in press
Koizumi, N., Mizuguchi, H., Utoguchi, N., Watanabe, Y., Hayakawa, T.	Generation of fiber-modified adenovirus vectors containing heterologous peptides in both the HI Loop and C-terminus of the fiber knob.	<i>J. Gene Med.</i>	in press
Okada, Y., Okada, N., Mizuguchi, H., Hayakawa, T., Mayumi, T., Mizuno, N.	An investigation of adverse effects caused by the injection of high-dose TNF α -expressing adenovirus vector into established murine melanoma.	<i>Gene Ther.</i>	in press
Nagayama, Y., Nakao, K., Mizuguchi, H., Hayakawa, T., Niwa, M.	Enhanced antitumor effect of combined replicative adenovirus and non-replicative adenovirus expressing interleukin-12 in an immunocompetent mouse model.	<i>Gene Ther.</i>	in press
Nagayama, Y., Mizuguchi, H., Hayakawa, T., Niwa, M., McLachlan, S. M., Rapoport, B.	Prevention of autoantibody-mediated Graves'-like hyperthyroidism in mice with interleukin-4, a Th2 Cytokine.	<i>J. Immunol.</i>	in press
Okada, N., Masunaga, Y., Iiyama, S., Tsuda, T., Mori, N., Sasaki, A., Okada, Y., Mizuguchi, H., Hayakawa, T., Nakagawa, S., Mayumi, T., Fujita, T., Yamamoto, A.	Murine dendritic cells transduced with human gp100 gene by RGD fiber-mutant adenovirus vectors are highly efficacious in generating anti-melanoma immunity.	<i>Cancer Gene Ther.</i>	in press
Xu, Z, Mizuguchi, H., Mayumi, T., Hayakawa, T.	Regulated gene expression from adenovirus vectors: A systematic comparison of various inducible systems.	<i>Gene</i>	in press
Sakurai, F., Mizuguchi, H., Hayakawa, T.	Efficient gene transfer into human CD 34 ⁺ cells by an adenovirus type 35 vector.	<i>Gene Ther.</i>	in press
Katakura, Y., Nakata, E., Tabira, Y., Miura, T., Teruya, K., Tsuchiya, T., Shirahata, S.	Decreased tumorigenicity in vivo when transforming growth factor β treatment causes cancer cell senescence.	<i>Biosci.</i> <i>Biotechnol.</i> <i>Biochem.</i>	in press

Ahmed, S., Tsuchiya, T.	Different expression of gap junctional protein connexin43 in two strains of mice after one-month implantation of poly-L-lactic acid.	<i>Animal Cell Technology</i>	in press
Park, J., Tsuchiya, T.	Evaluation of the cornea cells affected by multi-purpose solutions for contact-lens.	<i>Animal Cell Technology</i>	in press
Yang, J., Ichikawa, A., Tsuchiya, T.	Change of the cellular function by connexin gene transfection in a hepatoma cell line.	<i>Animal Cell Technology</i>	in press
Sumide, T., Tsuchiya, T.	Effects of multipurpose solutions (MPS) for hydrogel contact lenses on gap-junctional intercellular communication (GJIC) in rabbit corneal keratocytes.	<i>J. Biomed. Mater. Res., Part B: Appl. Biomater.</i>	64B, 57-64 (2003)
Matsui, S., Matsumoto, S., Adachi, R., Kusui, K., Hirayama, A., Watanabe, H., Ohashi, K., Mizuno, K., Yamaguchi, T., Kasahara, T., Suzuki, K.	LIM kinase 1 modulates opsonized zymosan-triggered activation of macrophage-like U937 cells. -Possible involvement of phosphorylation of cofilin and reorganization of actin cytoskeleton.	<i>J. Biol. Chem.</i>	277, 544-549 (2002)
Park, J., Tsuchiya, T.	Tumor-promoting activity of 48 kDa molecular mass hyaluronic acid.	<i>Materials Transactions</i>	43, 3128-3130 (2002)
Nakaoka, R., Tsuchiya, T.	Biocompatibility of various kinds of polymer microspheres estimated from their effect on gap junctional intercellular communication of fibroblasts.	<i>Materials Transactions</i>	43, 3122-3127 (2002)
Nakaoka, R., Tsuchiya, T., Nakamura, A.	Different neural differentiation of midbrain cells on various protein-immobilized polyethylene films.	<i>J. Biomedical Materials Research</i>	64A, 439-46 (2003)
Tsuchiya, T., Ikarashi, Y., Uchima, T., Doi, H., Nakamura, A., Ohshima, Y., Fujimaki, M., Toyoda K., Takahashi, M., Yoneyama, T., Hamanaka, H.	A method to monitor corrosion of chromium iron alloys by monitoring the chromium ion concentration in urine.	<i>Material Trans.</i>	43, 3058-3064 (2002)

Ichikawa, A., Tsuchiya, T.	Studies on the tumor promoting mechanism of hard and soft segment models of polyetherurethane: Tyr265 phosphorylation of connexin43 is a key step in the GJIC inhibitory reaction induced by polyetherurethane.	<i>J. Biomedical Materials Research</i>	62, 157-162 (2002)
Isama, K., Tsuchiya, T	Effect of γ -ray irradiated poly(L-lactide) on the differentiation of mouse osteoblast-like MC3T3-E1 cells.	<i>J. Biomater. Sci. Polymer Edn.</i>	13, 153-166 (2002)
Isama, K., Tsuchiya, T.	Change in the particle size distribution of poly(L-lactide) wear debris by γ -ray irradiation.	<i>Bull. Natl. Inst. HealthSci.</i>	119, 61-64 (2001)
Park, J., Tsuchiya, T.	Increase of gap junctional intercellular communication by high molecular weight hyaluronic acid associated with FGF-2- and KGF-production in normal human dermal fibroblasts.	<i>Tissue Engineering</i>	8, 419-427 (2002)
Ichikawa, A., Tsuchiya, T.	A strategy for the suression of tumorigenesis induced by biomaterials: Restoration of transformed phonotype of polyetherurethane-induced tumor cells by Cx43 transfection.	<i>Cytotechnology</i>	in press
Tsuchiya, T., Itahashi, Y., Ichikawa, T., Ichikawa, A.	Studies on the biocompatibility of artificial organs and tissue engineered products: Embryonic neuronal cell differentiation on the various kinds of biodegradablepolymers.	<i>Animal Cell Technology</i>	12, 253-256 (2002)
Park, J., Tsuchiya, T.	Increase in gap-junctional intercellular communications (GJIC) on normal human dermal fibroblasts (NHDF) on surfaces coated with high molecular weight hyaluronic acid (HMWHA).	<i>J. Biomedical Materials Research</i>	542-547 (2002)

Ichikawa, A., Tsuchiya, T.	Reversion of transformed phenotype of polyetherurethane-induced tumor cells Cx43 transfection.	<i>Animal Cell Technology</i>	12, 269-273 (2002)
Rahman, M. S., Tsuchiya, T.	Effects of biomaterials and nutrient factors on chondrogenesis of human chondrocytes.	<i>Animal Cell Technology</i>	12, 235-239 (2002)
Kazuo Isama and Toshie Tsuchiya	Change in the Particle Size Distribution of poly(L-lactide) Wear Debris by γ -Ray Irradiation.	<i>Bull. Natl. Inst. Health Sic.</i>	119, 61-64. (2001)
Muhamad Shahidur Rahman and Toshie Tsuchiya	Enhancement of Chondrogenic Differentiation of Human Articular Chondrocytes by Biodegradable Polymers.	<i>TISSUE ENGINEERING</i>	7(6),781-790 (2001)
Ryusuke Nakaoka, Toshie Tsuchiya, Keisuke Sakaguchi and Akitada Nakmura	Studies on in vitro evaluation for the biocompatibility of various biomaterials: Inhibitory activity of various kinds of polymer microspheres on metabolic cooperation.	<i>J. Biomed Mater Research</i>	57, 279-284. (2001)
Ryusuke Nakaoka, Toshie Tsuchiya, Akitada Nakmura	The inhibitory mechanism of gap junctional intercellular communication induced by polyethylene and the restorative effects by surface modification with various proteins	<i>J. Biomed Mater Research</i>	57, 567-574. (2001)
Taizo Sumide, Toshie Tsuchiya	Evaluation of chemical disinfectants for hydrogel contact lenses by metabolic cooperation assay.	<i>J. of Japanese Society for Biomaterials</i>	19, No.3, 93-97 (2001)
Takumi. Miura, Yoshinori. Katakura, Katsuhiko. Yamamoto, Norihisa. Uehara, Toshie Tsuchiya, Sanetaka Shirahata	Neural stem cells loses telomerase activity upon differentiation into astrocytes.	<i>Cytotechnology</i>	36, 137-144. (2001)
Muhammad Shahidur Rahman, Toshie Tsuchiya	In vitro culture of human chondrocytes(1): A novel enhancement action of ferrous sulfate on the differentiation of human chondrocytes.	<i>Cytotechnology</i>	37, 163-169. (2001)

Toshie Tsuchiya	A useful marker for evaluating the tissue engineering products: gap junctional communication for assessment of the tumor-promoting action and desruption of cell differentiation in the tissue engineering products	<i>J. Biomater. Sci. Polymer Edn.</i>	11,947-959 (2001)
Yoshiaki Ikarashi, Toshie Tsuchiya	Masa-aki Kaniwa and Akitada Nakamura, Activation of osteoblast-like MC3T3-E1 cell responses by poly(lactide).	<i>Biol. Pharm. Bull.</i>	23, 1470-1476. (2000)
Yoshiaki Ikarashi, Toshie Tsuchiya and Akitada Nakamura	Effect of heat treatment of poly(L-Lactide) on the response of osteoblast-like MC3T3-E1 cells.	<i>Biomaterials</i>	21, 1259-1267. (2000)
Ryusuke Nakaoka, Toshie Tsuchiya and Akitada Nakamura	Studies on the mechanisms of tumourigenesis induced by polyetherurethane in rats: Production of superoxide, tumor necrosis factor, and interleukin 1 from macrophages cultured on different polyetherurethanes.	<i>J. Biomed. Master. Res.</i>	49, 99-105. (2000)
Ryusuke Nakaoka, Toshie Tsuchiya and Akitada Nakamura	Studies on tumor promoting activity of polyethylene immobilized with various proteins.	<i>Biomedical Materials Research in Asia</i>	(IV)122-123. (2000)
Tanaka, H., Ishii, E., Fujisaki, R., Miyamoto, Y., Tanaka, Y., Aikawa, T., Kawanishi, T., Shigenobu, K.	Effect of manganese on guinea pig ventricle. Initial depression and late augumentation of contractile force.	<i>Biol. Pharm. Bull.</i>	25, 323-326 (2002)
Kobayashi, T., Niimi, S., Kawanishi, T., Fukuoka, M., Hayakawa, T.	Changes in peroxisomes proliferator-activated receptor -regulated gene expression and inhibin/activin-follistatin system gene expression in rat testis alter an administration of di-n-butyl phthalate.	<i>Toxicol. Lett.</i>	138, 215-225 (2003)
Niimi, S., Oshizawa, T., Yamaguchi, T., Harashima, M., Seki, T., Ariga, T., Kawanishi, T., Hayakawa, T.	Specific expression of annexin III in rat-small-hepatocytes.	<i>Biochem. Biophy. Res. Comm.</i>	300, 770-774 (2003)

Tanaka, H., Nishimaru, K., Makuta, R., Hirayama, W., Kawamura, T., Matsuda, T., Tanaka, Y., Kawanishi, T., Shigenobu, K.	Possible involvement of prostaglandins F ₂ and D ₂ in acetylcholine-induced positive inotropy in isolated mouse left atria.	<i>Pharmacology</i>	in press
Niimi, S., Hyuga, M., Kazama, H., Inagawa, M., Seki, T., Ariga, T., Kobayashi, T., Hayakawa, T.	Activins A, AB and B inhibit hepatocyte growth factor synthesis by MRC-5 human lung fibroblasts.	<i>Biol. Pharm. Bull.</i>	25, 1405-1408 (2002)
Kobayashi, T., Niimi, S., Fukuoka, M., Hayakawa, T.	Regulation of inhibin chains and follistatin mRNA levels during rat hepatocyte growth induced by the peroxisome proliferator di-n-butyl phthalate.	<i>Biol. Pharm. Bull.</i>	25, 1214-1219 (2002)
水口裕之, 早川堯夫	in vitro ライゲーションを利用したアデ ノウイルスベクターの作製・増殖法	実験医学	20, 1799-1804 (2002)
内田恵理子, 早川堯夫	ヒト GH の化学 (構造、アイソフォーム、 化学的性質)	内分泌・糖尿病科	15 (Suppl. 1), 10-18 (2002)
早川堯夫, 石井 (渡部) 明子	生物薬品の開発の現状とトランスレーシ ョナルリサーチへの条件	医学のあゆみ	200, 539-543 (2002)
早川堯夫, 石井 (渡部) 明子	先端的バイオロジクス開発の現状と新た なバイオ創薬に向けての課題	医薬品研究	33, 693-729 (2002)
太田美矢子, 川崎ナナ, 伊藤さ つき, 早川堯夫	糖鎖含有タンパク質製剤の評価試験法に 関する研究 (IV) -エリスロポエチン製 剤 その4	<i>Bull. Natl. Inst. Health Sci.</i>	120, 89-97 (2002)
早川堯夫	バイオテクノロジー応用医薬品	臨床試験	印刷中
水口裕之, 早川堯夫	遺伝子機能解析のための遺伝子導入ベク ター -ウイルスベクターを中心として	蛋白質・核酸・酵素	印刷中
早川堯夫, 山口照英, 石井 (渡 部) 明子, 押澤正	核酸増幅法によるウイルスゲノム等検出 に関するフィージビリティスタディ	医薬品研究	33, 275-284 (2002)
早川堯夫, 山口照英, 押澤正	日局生物薬品の品質・安全性確保に関す る研究 -ウイルス安全性確保の基本要件	医薬品研究,	33, 210-230 (2002)
山口照英	ヒト由来細胞・組織利用医薬品等の品質 及び安全性確保について	ファルマシア	38, 523-525 (2002)
土屋利江	生分解性高分子材料の軟骨分化機能等へ の影響	バイオインダスト リー	7, 30-37 (2002)

中岡竜介, 土屋利江	微粒子状物質の骨分化機能影響.	バイオインダストリー	7, 14-20 (2002)
伊佐間和郎, 五十嵐良明, 土屋利江	線照射ポリ乳酸の表面解析と骨芽細胞機能影響	バイオインダストリー	7, 21-29 (2002)
土屋利江	無機微粒子の安全性と生体適合性. 微粒子工学大系 第II巻 応用技術	フジ・テクノシステム	743-748 (2002)
土屋利江, 中岡竜介, 朴正雄, 市川明	細胞によるバイオマテリアルの評価法	バイオインダストリー	10, 81-93. (2000)
土屋利江	“金属系バイオマテリアルの基礎と応用” 発癌性・変異原性・催奇形性	アイピーシー	408-422. (2000)

20020478

以降は雑誌/図書に掲載された論文となりますので、
P.365-P.375の「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。