

1.4 超高速高感度ビデオカメラシステムを用いた微小循環研究

関塚永一（国立埼玉病院）

1.5 半導体ナノ粒子による細胞トレーシング研究

花木賢一、山本健二（国立国際医療センター研究所・医療生態学研究部）

強力な蛍光を長時間発する半導体ナノ粒子を Vero 細胞へ効果的に取り込ませる条件検討を行った。検討した条件は半導体ナノ粒子の細胞培地中分散に寄与するアルブミン種、処理条件である。その結果、アルブミンはヒツジ由来のものが分散に最も効果的で、処理条件は CO₂ 無供給下で 6 時間以上の培養であった。半導体ナノ粒子を過剰に取り込んだ Vero 細胞は通常の培養条件で細胞分裂し、少なくとも 5 日間は半数程度の細胞がエンドソームでナノ粒子を保持した。その半導体ナノ粒子は顕微鏡観察下で透過光と励起光を同時照射して十分視認できる明るさを発した。

1.6 多臓器不全因子 LECT2 の構造解析

田之倉 優 (東大・院農生科)

<これまでの成果>

LECT2(leukocyto cell-derived chemotaxin 2)の立体構造解析を2つの手法で進めている。

(1) 大腸菌を用いた発現系の構築と NMR による立体構造解析

核磁気共鳴(NMR)による構造解析のために大腸菌の発現系を構築した。(His)₆-LECT2として発現させたところ、封入体を形成したので、可溶化・巻き戻しを行った。再生(His)₆-LECT2の円二色性(CD)とNMRスペクトルは、CHO細胞で発現し精製したLECT2のものと同シグナルの分布が一致し、同じコンフォメーションを持つことが示された。そこで、安定同位体標識した(His)₆-LECT2を調製し、三核三次元NMRスペクトルを測定した。現在までに、観測可能と考えられる130スピン系のうち約118スピン系を帰属した。得られた化学シフトをもとにchemical shift indexで二次構造を推定した結果、(His)₆-LECT2はヘリックスを含まずβ構造に富むタンパク質と考えられる。

(2) 動物細胞 CHO 細胞を用いた発現系による X 線結晶構造解析

立体構造解析に向けてLECT2の結晶化、X線結晶構造解析を試みている。結晶化に用いるためにCHO細胞を宿主とし、高発現プロモーター制御下で遺伝子を発現させた。陽・陰イオン交換クロマトグラフィーを組み合わせ、SDS-PAGEにおいて単一バンドとなる最終精製物が得られた。収量は1L培養液あたり約5mgであった。Crystal Screen I, II他、様々な条件で結晶化を試みた結果、いくつかのバッファー条件で結晶が得られた。バッファー条件0.01M cobaltous chloride hexahydrate, 0.1M MES (pH6.5), 1.8M ammonium sulfateにおいて40μm程度の太さの硬い棒状結晶が得られ、回折斑点も約2Åの分解能まで得られた。

<今後の計画>

(1) 大腸菌を用いた発現系による NMR 立体構造解析

主鎖の帰属を完了するとともに、NOEデータに基づいた原子間の距離制限情報を取得し、動力学計算を行い、三次元構造を決定する予定である。

(2) 動物細胞 CHO 細胞を用いた発現系による X 線結晶構造解析

位相角を決定し、構造計算を行う。位相角の決定には、LECT2の重原子誘導体を調製して重原子同型置換法を用いるか、あるいは硫黄原子の異常分散を利用した単波長異常分散法を用いる予定である。

1.7 MPO 遺伝子エクソン9における遺伝子変異

亀岡洋祐¹、Amanda Persad^{2,3}、鈴木和男²

(1) 国立感染症研・遺伝子資源室、2)同生物活性物質部、3)南フロリダ大・疫学・生物統計)

日本においてこれまで解析された MPO 欠損症のうち完全欠損例 3 例のうち 2 例は点突然変異によるものでその変異は、Gly501Ser(mRNA ; G1501A)と Arg499Cys(mRNA ; C1495T)で、いずれも MPO 遺伝子のエクソン 9 に位置している。両遺伝子変異が同一エクソン内に位置していることから、日本人におけるエクソン 9 の変異頻度を明らかにすることを目的として、387人のゲノム DNA をダイレクトシーケンスにより解析した。

その結果 G1501A、C1495T のいずれのタイプの変異も検出することができなかった。新たな変異として non-synonymous で T1469C (Ile490Thr) および synonymous で G1434A, C1478A の 3 つの新たな変異を検出した。これらサンプルはいずれもヘテロ接合体であり、ホモ接合体は観察されなかった。変異の頻度はそれぞれ 1/315 でハプロタイプ当りでは 1/630 となりこれらがホモ接合体として出現する頻度は約 0.25/100,000 となり、複数個(～3)の変異の存在を考えた時の頻度は数万分の 1 と考えられ、鈴木らの推計と同程度の結果となった。

2. モデル動物班

2.1 IL-1レセプターアンタゴニストノックアウトマウスに自然発症する 関節炎に於けるIL-17の役割

岩倉洋一郎（東京大学医科学研究所ヒト疾患モデル研究センター）

IL-1レセプターアンタゴニスト (Ra) ノックアウト (KO) マウスを作製したところ、BALB/c 背景にすると5週齢から12週齢にかけて全例が関節炎を発症することを見いだした。さらに、50~60%のマウスが同時に血管炎を発症することがわかった。経時的に発症を比較したところ、関節炎の発症と血管炎の発症とは必ずしも相関せず、関節炎の場合自己免疫が発症の原因になっているのに対し、血管炎の場合には必ずしも自己免疫は主要な役割を演じていないことが示唆されている。これまでの解析から、関節炎の発症にはIL-6やTNF- α が重要な役割を果たしており、一方、血管炎の発症に於いてはTNF- α は重要な役割を果たしているものの、IL-6は重要でないことが分かっている。今回はIL-17の関節炎発症に於ける役割について報告する。

2.2 肝炎、関節炎モデルを用いた LECT2 KO マウスの解析

山越 智 (国立感染症研究所 生物活性物質部)

LECT2 は主に肝細胞で産生される分子量 16 kDa の血清蛋白質である。生物種を超え魚からヒトまでに広くその存在が確認されており、線虫でもこのタンパクと相同性を示す遺伝子がコードされている。In vitro の実験から LECT2 は好中球走化性活性、軟骨細胞や骨芽細胞の増殖促進等の生物活性を持つことが分かってきているが生体内での機能は不明である。そこで我々は、各種炎症モデルを用いて LECT2 ノックアウトマウスを解析した。

1) ConA 肝炎モデル

これまで BALB/c 背景のマウスを用いて Con A 肝障害実験を行ってきた。その結果 LECT2 KO マウスでは肝障害が重症化し、半定量的 RT-PCR 法による発現解析から LECT2 KO マウスでは Con A 静注後 1 ~ 2 時間での IL-4 の発現が野生型に比べて高くなっていることを見出した。最近、Con A 肝炎の発症には肝臓内 NKT 細胞による IL-4 の産生が強く関与することが示されている。そこで C57BL/6 (B6) 及び B6 背景 LECT2 KO マウスを用いて Con A 静注後の GPT 活性及びいくつかの炎症性サイトカインのレベルについて経時的変化を調べた。その結果、LECT2 KO マウスは野生型マウスに比べて血清 GPT 活性が有意に上昇していた。また、LECT2 ノックアウトマウスで Con A 静注後 2 時間での IL-4 の発現が亢進し、血清中の IL-4 も同様に高値を示した。一方、炎症性サイトカインである TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-10 は野生型マウスとほぼ同じ変化のパターンを示した。フローサイトメトリーにより LECT2 KO マウスの肝臓には野生型に比べて約 2 倍の CD3int NK1.1+ (NKT) 細胞が含まれていることがわかった。これらの結果から生体内における LECT2 の機能として NKT 細胞の分化増殖の機能調節をすることが考えられた。

2) 慢性関節リウマチモデル

また、我々はヒト慢性関節リウマチ(RA)の重症度が LECT2 の遺伝子多型 Val58Ile と相関することを報告している。そこで関節炎との関連性を明らかにする目的で、関節炎用カクテルおよびLPS投与により関節炎を誘導し、LECT2の有無による炎症の重度の違いについて検討した。その結果、LECT2のノックアウトマウスは野生型に比べて、重症度が高くなることを見出した。病理組織的解析、関節局所でのサイトカインの産生を調べたところ、LPS投与後2日ですでに野生型に比べKOマウスでは関節の腫れが見られるが、それが組織染色により関節炎進行の亢進が理由であることが明らかとなった。さらに関節炎の発症に重要であるIL-1 β 、IL-6のサイトカインの産生レベルが亢進していることが明らかとなった。

以上の様に、LECT2は様々な炎症反応に関与していることがわかりはじめておりサイトカインとしての性質を持つことが予想される。

2.3 CD69 ノックアウトマウスで見られた関節炎発症抑制

中山俊憲 (千葉大学大学院医学研究院)

CD69 分子は活性化した T 細胞や B 細胞の細胞表面に現れる分子で、早期活性化マーカーとしてリンパ球の活性化の指標として広く用いられている。CD69 は、c-type lectin family に属する II 型の膜分子で、通常ホモダイマーとして存在し、コレセプターとして抗原レセプターからの活性化シグナルを増強する機能が推測されているが、詳細は不明である。リガンドは同定されていない。そこで、生体内での CD69 分子の役割を解明するために、CD69 のノックアウトマウスを樹立した。BALB/c に 10 回戻し交配を行い、実験には 8 週令の雄の CD69-KO マウスと CD69 を正常に発現する *wild type* のコントロールマウスを使用した。抗タイプ II コラーゲンに対する抗体のカクテルと LPS で誘導される関節炎は、慢性関節リウマチにおけるエフェクターフェーズの発症分子機構を解析するマウス実験モデルである。このモデル実験を CD69 のノックアウトマウスで行った結果、関節炎発症が有意に抑制された。従って CD69 分子の発現が慢性関節リウマチのエフェクターフェーズ発症に重要な機能を果たしていることが推測された。

2.4 CAWSによるマウス系統的血管炎誘発モデル 治療評価実験を行う上での諸条件の検討

高橋 啓¹, 大原関利章¹, 直江史郎¹, 大川原明子², 鈴木和男², 大野尚仁³
(1 東邦大学医学部大橋病院病理、2 国立感染症研究所、3 東京薬科大学薬学部)

我々は、川崎病罹患児糞便から分離した *C. albicans* の菌体抽出物(CADS)によるマウス系統的血管炎惹起モデルを用いて検索を続けている。一方、大野らが作製した *C. albicans* Water Soluble Polysaccharide Fraction (CAWS)を本実験に用いたところ、CADS よりも高頻度、かつ高度の動脈炎が発生し、CAWS は強い催炎活性を有する物質であることが判明した。

現在、この CAWS 接種による血管炎誘発モデルを用いて治療実験を計画中であるが、評価に最も適した諸条件を模索することを目的とし、投与量、投与回数、屠殺時期などを変更して血管炎発生頻度、組織像を比較した。

2.5 病原性真菌 *Candida* 由来の可溶性糖タンパク質画分 CAWS のマウスにおける急性・慢性毒性

Acute and chronic toxicity of *Candida* water soluble polysaccharide, CAWS, in mice

大野尚仁¹, 三浦典子¹, 新郷裕子¹, 安達禎之¹, 大原関利章², 高橋 啓², 直江史郎², 大川原明子³, 鈴木和男³

(¹東京薬科大学薬学部, ²東邦大学大橋病院, ³国立感染症研究所)

深在性真菌症においては β 1,3-glucan (BG) が血中に放出され, この測定は早期診断法として有用である. しかし BG 濃度は ng/mL 以下であり, 直接的に単離・構造解析することは困難である. 我々は *C. albicans* を完全合成培地で培養し, その培養上清から BG 活性を有する mannoprotein- β -glucan complex, CAWS を得た. CAWS をマウスに静脈内投与すると, 急性の致死毒性を示し, 腹腔内に頻回投与すると川崎病類似の冠状動脈炎を起こすことを見出した. 本発表ではこれらの病態に係る, 免疫・炎症パラメータについて報告する.

マウスに CAWS を静脈内投与すると, 約 15 分前後で致死に至る. この致死毒性は著しい系統差を示し, ICR, C3H は高感受性であり, 10 μ g/mouse 程度で致死に至るが, DBA/2 は 2mg を投与しても生存する. 肥満細胞欠損マウスも高感受性である. 高感受性マウスへのエピネフリンの投与によって致死を予防ならびに回避できる. 一方, C3H に CAWS をあらかじめ腹腔内投与し, その後に静脈内投与すると, 高感受性の系統も致死を免れる. 以上のことから, 本致死活性は CAWS による補体系の活性化を介したショック死であり, 致死の過程には GPCR が関与するものと思われる.

C3H/HeN, DBA/2, CBA/J δ マウスに CAWS(4mg/mouse)を第1週並びに第5週に5日間連日腹腔内投与した. 第9週に心臓の組織切片を作成し HE 染色像を観察した. その結果, C3H/HeN, DBA/2 では高率に顕著な血管炎が観察されたが, CBA/J では低率かつ軽度であった. また, DBA/2 マウスでは第9週前後に死亡する個体も出現した. これらのマウスの血中には抗 CAWS 抗体が産生され, 自己抗体としての MPO-ANCA も検出された. MPO-ANCA 力価は C3H/HeN, DBA/2 で高値を示した. また, 同様の傾向は, 脾臓への細胞浸潤, CAWS 特異的な IL-6 並びに IFN- γ 産生においても認められた. 一方で, CBA/J では IL-10 産生が著しく亢進した. これらのことから, 血管炎の発症は系統差を示し, CAWS に対する免疫学的応答性の強弱が血管炎発症に関連することが示唆された.

当初は静脈内投与における致死活性と, 腹腔内投与における血管炎発症は全く独立した毒性であると思われたが, 腹腔内投与によって致死が免れることから, 両毒性の発症機序は一連の流れの上にある可能性がある. 今後更にメカニズム解析を進めたい.

2.6 血管内皮細胞の Apoptosis 誘導における p38 MAP kinase と Caspase 8 の活性化に対する好中球および Cytokine 類の関与

越尾 修^{1,2)}、長尾 朋和¹⁾、石田-大川原 明子¹⁾、馬淵 綾子^{1,3)}、鈴木 和男¹⁾

(¹⁾ 国立感染症研究所・生物活性物質, ²⁾ 朝日生命糖尿病研究所,

³⁾ 日本医科大学・微生物免疫)

【目的】血管炎発症初期機構における好中球(PMN)の関与を解析するために、血管内皮細胞傷害時の apoptosis signal 伝達に対する、cytokine 類の影響を調べる。【方法】まずヒト臍帯静脈内皮細胞(HUVEC)に TNF- α および cycloheximide を作用させ(TC 処理)、MAPK family の磷酸化を調べた。次に PMN をヒト臍帯静脈内皮細胞(HUVEC)に接着させ、cytocharacin B と formylMet-Leu-Phe の同時添加 (CF 処理)をした。一方、PMN に CF 処理して得た脱顆粒成分の HUVEC への添加、MPO と H₂O₂ との同時および個別添加、あるいは IL-1 β による刺激等を行い、PMN による血管内皮細胞傷害時の apoptosis signal 伝達過程における p38 MAPK(p38)と Caspase 8 の活性化を検討した。【結果】HUVEC の TC 処理では、MAPK family のうち p38 が最も磷酸化された。HUVEC を IL-1 β 刺激したところ、10~20 分後にかけて p38 の磷酸化が誘導された。PMN 自身は定常状態で p38 が磷酸化され、かつ Caspase 8 の 18kDa の活性化型(c-Cas8)が生成されていた。HUVEC への PMN 接着により、p38 はほとんど脱磷酸化されるが、CF 処理で再び磷酸化され、同時に c-Cas8 も増加した。c-Cas8 の生成は、PMN なしの HUVEC の CF 処理や脱顆粒成分添加でも誘導された。一方、HUVEC の p38 の磷酸化は、H₂O₂ 処理で強く認められたが、c-Cas8 生成は認められなかった。【結論】血管内皮細胞傷害が、活性化された好中球を介して生起し、その際、血管内皮細胞内では、IL-1 β 等の受容体を介し、p38 の磷酸化や Cas8 の活性化が起こり、apoptosis が誘導されている可能性が示唆された。

3. 臨床班

3.1 好酸球ペルオキシダーゼ陽性細胞（好酸球・好塩基球）の分化調節

鳥羽健、相澤義房（新潟大院医歯 循環器・血液分野）

寄生虫感染およびアレルギーの主役となるマスト細胞・好酸球・好塩基球の造血幹細胞からの分化調節には不明の点が多い。このうち好酸球については、幹細胞からの分化調節初期に転写因子 GATA-2 から GATA-1 への切り替えがあり、また成熟好酸球の組織での活性化には GATA-3 が関わっているとされる。好塩基球およびマスト細胞については不明である。これらを明らかにするためには、第一にそれぞれの細胞系列を純粋なかたちで *in vitro* で誘導する培養系の確立が必要である。我々はヒト臍帯血未分化造血前駆細胞（AC133+）より、好酸球・好塩基球およびおそらくマスト細胞の前駆細胞を誘導し、それらを再分離したのち純粋なかたちで各細胞を誘導した。今後、lineage の決定初期における転写制御を GATA と smad の関わりで調べる予定である。

3.2 低酸素性虚血性脳症におけるサイクロスポリンAの効果

布井博幸 (宮崎医大・小児科)

我々はインフルエンザ脳炎脳症臨床研究で血中 cytochrome cが上昇することから脳組織におけるアポトーシスが起きていることを明らかにしてきた。同時に cytochrome cが上昇する疾患として低酸素性虚血性脳症(HIE:Hypoxic Ischemic Encephalopathy)を明らかにした。そこで HIEモデルラット実験を用いて、抗アポトーシス治療薬の一つとしてサイクロスポリン A の効果を検討した。その結果 7 生日の新生児 HIE ラットではサイクロスポリン A の効果が全く見られなかったが、21 生日の成人 HIE ラットモデルでは明らかな効果が認められたので、報告する。

3.3 川崎病における血管炎の病態解明に関する研究と治療法の検討

竹下誠一郎 (防衛医大小児科)

【背景】近年、血管炎を有する各種疾患において、血管内皮細胞障害に伴って内皮細胞が剥離して、流血中血管内皮細胞(circulating endothelial cells: CEC)が増加すると報告されている。川崎病(KD)は全身性血管炎であり、その病態に血管内皮細胞障害が関与しているが、その障害の程度を反映する特異的なマーカーはない。我々は以前に、活性化内皮細胞に特異的に発現する E-selectin mRNA の全血中における検出率が、川崎病の急性期から亜急性期にかけて高いことを報告している。従って、川崎病において流血中に血管内皮細胞が出現していることが強く示唆される。また、多臓器不全 (MOF)を伴う各種病態においても、血管内皮細胞障害を伴うことが知られており、CEC 増加との関連性が指摘されている。

【目的】KD の流血中内皮細胞(CEC)の数(cells/ml)を測定し、その動態と臨床的意義を検討した。特に、川崎病の冠動脈病変 (血管内皮細胞障害の程度) との関係を検討した。

【対象と方法】KD20 例と健常児 (HC) 10 例を対象とした。KD 患児の内訳は、冠動脈病変(CAL)無し群 14 例、CAL 有り群 6 例(一過性拡張 5 例及び瘤形成 1 例)であった。immunomagnetic beads 結合-抗ヒト EC・マウスモノクローナル抗体 (Clone P1H12、CD146)を用いて、全血 1ml から CD146 陽性細胞を抽出して CEC 数(cells/ml)を測定した。さらに、骨髄由来の Endothelial progenitor cells (EPC)を同定するために、PE-labeled AC133 mAb で染色を行った。

【結果】KD における CEC 数は、急性期(16.4 ± 2.1)から亜急性期(21.0 ± 2.1)にかけて、回復期(9.1 ± 1.7)と比較して有意に増加した。また KD 全病期における CEC 数は、HC(3.2 ± 0.4)と比較して有意に増加していた。中でも CAL(+)群では、全病期において CAL(-)群と比較して有意に CEC 数が増加していた(急性期 23.0 ± 4.2 vs 13.6 ± 2.0 、亜急性期 31.0 ± 3.1 vs 16.7 ± 1.7 、回復期 15.7 ± 4.9 vs 7.3 ± 0.9)。EPC は HC では全例認めなかったが、KD では CAL(-)群中 6 例(43%)、CAL(+)群中 5 例(83%)に出現した。さらに CAL(+)群の EPC 数は、亜急性期において CAL(-)群と比較して有意に増加した(3.7 ± 1.1 vs 1.0 ± 0.4)。

【総括】KD 血管炎では CEC が増加することが判明した。また、CEC や EPC の数の増加は、KD の血管内皮細胞障害の程度を反映すると考えられた。

3.4 Nef 導入ミクログリアにおける O₂-産生の増大と神経障害作用の発現

川上真紀子¹、澤田 誠¹、鈴木和男²、F. Vilhardt³、K-H Krause³

(¹ 藤田保衛大・総医研、² 国立感染研、³ ジュネーブ大)

脳内のマクロファージ系の細胞とされているミクログリアは、様々な刺激により活性化され、形態が変化し、神経傷害性を示すラジカル類、サイトカインなど様々な因子を放出することが知られており、近年、Alzheimerをはじめ、Parkinson 病、AIDS 脳症など、多くの神経変性疾患に、活性化されたミクログリアの放出するラジカル類が関与していることが報告されている。AIDS 脳症ではミクログリアが感染標的である事が示唆されており、我々は、HIV-1 由来 nef 発現遺伝子を導入したミクログリア株化細胞 Ra2 (NefRa2) を用いて、AIDS 脳症における神経細胞傷害のメカニズムを検討した。ミクログリア株化細胞 Ra2 と神経細胞の共培養をおこなうと、単純に活性化されたミクログリアが細胞毒性を抑制することを見いだした。Ra2 は無刺激時、およびフォルボールエステルでの刺激時においてほとんど活性酸素を産生しないのに対して、NefRa2 では活性酸素産生の増大がみられた。このとき NefRa2 は神経細胞と共培養で細胞毒性を示すようになった。以上の結果から活性酸素産生能が低いミクログリアでは産生系の活性化が起こりにくく神経保護作用を示すが、Nef タンパク質を発現した場合にはその活性化が何らかのメカニズムでバイパス・活性化され、活性酸素が産生されることが考えられた。

3.5 難治性血管炎の臨床と治療に関する問題点と新しい治療法の可能性について

小林茂人、橋本博史 (順天堂大・医・膠原病内)

原発性血管炎症候群には、大型血管炎として、高安動脈炎(TA)、側頭動脈炎・巨細胞性血管炎(GCA)、中・小型の血管炎として、川崎病(KD)、結節性多発動脈炎(cPN)、顕微鏡的多発血管炎(MPA)、ウェゲナー肉芽腫症(WG)、アレルギー性肉芽腫症(AGA/CSS)などが存在する。好中球細胞質抗体(ANCA)の発見などから、Chapel Hill Consensus Conference(1994年)にて、血管炎の分類が再検討され、MPAの概念が導入された。本邦の推計患者数は、TA4,800名、PN1,400名、WG670名、AGA450名(1994年)であった。ANCA関連血管炎は中年・高齢者に多い特徴を有する(平均56±18歳)。臨床上、血管炎は様々な臓器を障害し、ステロイド剤・免疫抑制剤など非特異的な強力な免疫抑制療法を行う必要がある。対象が高齢者であることも一因して、1)生命や臓器の予後、2)治療に伴う感染症・骨粗鬆症などの併発症の問題のみならず、3)患者のADL/QOLの悪化、4)再燃や後遺症を含めた医療経済など多くの問題点が存在する。中小型血管炎の長期生命予後は、cPN, MPA, WG, AGAの順に不良であり、死因は、感染症(36.5%)が多かった(1998年)。以上の観点から、今後治療に応用できる可能性について、1)adoptive transfer of T-cell, 2)altered peptide ligand, 3)CD25+CD4+ T cells regulatory T Cells, 4)DCs pulsed with antigen などについて簡単に紹介し、御意見・御指導を仰ぎたいと考える。

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kohji Ichimori Naoto Fukuyama Hiroe Nakazawa Yasuaki Aratani Hideki Koyama Shunya Takizawa Yosuke Kmeoka Akiko Ishida- Okawara Fumikazu Kohi Kazuo Suzuki	Myeloperoxidase has directly-opposed effects on nitration reaction - study on myeloperoxidase-deficient patient and myeloperoxidase-knockout mice	Free Radical Research	in press		
Mie Ito Oda, Yamagoe S. Suzuki K Tanokura, M	Expression, oxidative refolding and characterization of six-histidine-tagged recombinant human LECT2, a 16 kDa chemotactic protein with three disulfide bonds	Protein Expression Purif	in press		2002
Frederik Vilhardt Olivier Plastre Makoto Sawada Kazuo Suzuki Maciej Wiznerowicz Etsuko Kiyokawa Didier Trono Karl-Heinz Krause	The HIV-1 Nef Protein and Phagocyte NADPH Oxidase Activation	J Biol. Chem	277	42136-43	2002
Aratani, Y., Kura, F., Watanabe, H., Akagawa, H., Takano, Y., Suzuki, K., Dinauer, M.C., Maeda, N., and Koyama, H	Relative contributions of myeloperoxidase and NADPH-oxidase to the early host defense against pulmonary infections with <i>Candida albicans</i> and <i>Aspergillus fumigatus</i>	Med. Mycol	40	557-563	2002
Aratani, Y., Kura, F., Watanabe, H., Akagawa, H., Takano, Y., Suzuki, K., Dinauer, M.C., Maeda, N., and Koyama, H	Critical role of myeloperoxidase and NADPH-oxidase in high-burden systemic infection of mice with <i>Candida albicans</i>	J. Infect. Dis	185	1833-1837	2002
A. Ishida-Okawara T. Oharaseki K. Takahashi Y. Hashimoto Y. Aratani H. Koyama, N. Maeda, S. Naoe, K. Suzuki	Contribution of myeloperoxidase to coronary artery vasculitis associated with MPO-ANCA production	Inflammation	25	381-387	2001
William Campbell Laurence Kleiman Lajos Baranyi, Zhou Li, Ahmad Khorchid Emiko Fujita Noriko Okada Hidechika Okada	A Novel Genetic Algorithm for Designing Mimetic Peptides That Interfere with the Function of a Target Molecule	Microbiol Immunol	46(3)	211-215	2002
Hidefumi Komura Kyoko Obata	Effect of Anticoagulants in Colorimetric Assay for Basic	Microbiol. Immunol	46(2)	115-117	2002

William Campbell Miho Yumoto Yasuo Shimomura Hirotada Katsuya Noriko Okada Hidechika Okada	Carboxypeptidases				
William D. Campbell Eliada Lazoura Noriko Okada Hidechika Okada	Inactivation of C3a and C5a Octapeptides by Carboxypeptidase R and Carboxypeptidase	Microbiol. Immunol	46(2)	131-134	2002
Hidefumi Komura Yasuo Shimomura Miho Yumoto Hirotada Katsuya Noriko Okada Hidechika Okada	Heat Stability of Carboxypeptidase R of Experimental Animals	Microbiol. Immunol	46(3)	217-223	2002
Takeshi Kawamura Noriko Okada Hidechika Okada	Elastase from Activated Human Neutrophils Activates Procarboxypeptidase R	Microbiol. Immunol	46(3)	225-230	2002
Hiroyasu Akatsu, Masayoshi Abe, Takashi Miwa, Hisashi Tateyama, Seiji Maeda, Noriko Okada, Kiyohide Kojima, Hidechika Okada	Distribution of Rat C5a Anaphylatoxin Receptor	Microbiol. Immunol	46(12)	863-874	2002
Eliada Lazoura William Campbell Yoshiki Yamaguchi Koichi Kato Noriko Okada Hidechika Okada	Rational Structure-Based Design of a Novel Carboxypeptidase R Inhibitor	Chemistry and Biology	9	1129-1139	2002
Masashi Mizuno Kazuhiro Nishikawa Noriko Okada Seiichi Matsuo Hidechika Okada	Soluble Complement Receptor Type 1 Protects Rats from Lethal Shock Induced by Anti-Crry Antibody following Lipopolysaccharide Priming	Int Arch Allergy Immunol	127	55-62	2002
Yoshinaga-Ohara N, Takahashi A, Uchiyama T, Sasada M	Spatiotemporal regulation of moesin phosphorylation and rear release by Rho and serine/threonine phosphatase during neutrophil migration	Exp Cell Res	278(1)	112-122	2002
Kobayashi S, Yamashita K, Takeoka T, Ohtsuki T, Suzuki Y, Takahashi R, Yamamoto K, Kaufmann SH, Uchiyama T, Sasada M, Takahashi A	Calpain-mediated XIAP degradation in neutrophil apoptosis and its impairment in chronic neutrophilic leukemia	J Biol Chem	277(37)	33968-33977	2002
Yohko T. Arai Ivan V. Kuzmin Yosuke Kameoka Alexandr D. Botvinkin	New lyssavirus Genotype form the Lesser Mouse-eared Bat (Myotis blythi), Kyrgyzstan	Emerging Infectious Diseases	9(3)	333-337	2003

Ichiro Takahashi Yosuke Kameoka Katsuyuki Hashimoto	MacroH2A1.2 binds the nuclear protein Spop	Biochimica et Biophysica Acta	1591	63-68	2002
H. Sugiyama Y. Morishita Y. Kameoka M. Kawanaka	Polymerase chain reaction (PCR)-based molecular discrimination between <i>Paragonimus wastermani</i> and <i>P. miyazakii</i> at the metacercarial stage	Molecular and Cellular Probes	16	231-236	2002
Shinobu Saijo Masahide Asano Reiko Horai Hiroaki Yamamoto Yoichiro Iwakura	Suppression of Autoimmune Arthritis in Interleukin-1-Deficient Mice in Which T Cell Activation Is Impaired Due to Low Levels of CD40 Ligand and OX40 expression on T Cells	ARTHRITIS & RHEUMATISM	46(2)	533-544	2002
Shigeru Kakuta Shinwa Shibata Yoichiro Iwakura	Genomic Structure of the Mouse 2', 5'-Oligoadenylate Synthetase Gene Family	Journal of Interferon & Cytokine Research	22	981-993	2002
Susumu Nakane Yutaka Komiyama Aya Nambu Katsuko Sudo Michiko Iwase Ikuo Homma Kenji Sekikawa Masahide Asano Yoichiro Iwakura	Antigen-Specific T Cell Sensitization Is Impaired in IL-17-Deficient Mice, Causing Suppression of Allergic Cellular and Humoral Responses	Immunity	17	375-387	2002
Yoichiro Iwakura	Roles of IL-1 in the development of rheumatoid arthritis: consideration from mouse models	Cytokine & Growth Factor Reviews	13	341-355	2002
Susumu Nakae Yutaka Komiyama Shosaku Narumi Katsuko Sudo Reiko Horai Toh-ichi Tagawa Kenji Sekikawa Koji Matsushima Masahide Asano Yoichiro Iwakura	IL-1-induced tumor necrosis factor- α elicits inflammatory cell infiltration in the skin by inducing IFN- γ -inducible protein 10 in the elicitation phase of the contact hypersensitivity response	International Immunology	15(2)	251-260	2003
高橋 啓	癌を確認できなかった冠状動脈の狭窄性病変への進展の可能性について	Prog. Med.	22	1676-1678	2002
Kenichi Hanaki Asami Momo Taisuke Oku Atsushi Komoto Shinya Maenosono Yukiko Yamaguchi Kenji Yamamoto	Semiconductor quantum dot/albumin complex is a long-life and highly photostable endosome marker	Biochemical and Biophysical Research Communications	302	496-501	2003
Yoriko Sawano Tomonari Muramatsu Ken-ichi Hatano Koji Nagata Masaru Tanokura	Characterization of Genomic Sequence Coding for Bromelain Inhibitors in Pineapple and Expression of Its Recombinant Isoform	The Journal of Biological Chemistry	277(31)	28222-28227	2002
Wakana Iwasaki Hiroshi Sasaki	Metal-Free and Ca ²⁺ -Bound Structures of a Multidomain	Structure	11	75-85	2003

Akio Nakamura Kazuhiro Kohama Masaru Tanokura	EF-Hand Protein, CBP40, from the Lower Eukaryote Physarum polycephalum				
Hanawa H K Watanabe T Nakamura Y Ogawa, K Toba I Fuse, M Kodama K Kato, K Fuse Y Aizawa	Identification of cryptic splice site, exon skipping, and novel point mutations in type 1 CD36 deficiency	J Med Genet	39(4)	286-291	2002
Makoto Kodama Yuji Okura Yoshifusa Aizawa Tohru Izumi	Animal Models of Autoimmune Myocarditis	Myocarditis: From Bench to Bedside		197-214	2002
Takaaki Shiono Makoto Kodama Haruo Hanawa Koichi Fuse Tadashi Yamamoto Yoshifusa Aizawa	Suppression of Myocardial Inflammation Using Suramin, A Growth Factor Blocker	Circulation Journal	66(4)	385-389	2002
Hanawa H, Abe S, Hayashi M, Yoshida T, Yoshida K, Shiono T, Fuse K, Ito M, Tachikawa H, Kashimura T, Okura Y, Kato K, Kodama M, Maruyama S, Yamamoto T, Aizawa Y	Time course of gene expression in rat experimental autoimmune myocarditis	Clinical Science	103	623-632	2002
Watanabe K, Juan W, Narasimman G, Ma M, Inoue M, Saito Y, Wahed M, Nakazawa M, Hasegawa G, Naito M, Tachikawa H, Tanabe N, Kodama M, Aizawa Y, Yamamoto T, Yamaguchi K, Takahashi T	Comparative Effects of Angiotensin II Receptor Blockade (Candesartan) with Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor (Quinapril) in Rats with Dilated Cardiomyopathy	Journal of Cardiovascular Pharmacology	41:Suppl.1	S93-S97	2003
Watanabe K, Juan W, Narasimman G, Ma M, Inoue M, Saito Y, Wahed M, Nakazawa M, Hasegawa G, Naito M, Tachikawa H, Tanabe N, Kodama M, Aizawa Y, Yamamoto T, Yamaguchi K, Takahashi T	Betaxolol Improves the Survival Rate and Changes Natriuretic Peptide Expression in Rats with Heart Failure	Journal of Cardiovascular Pharmacology	41:Suppl.1	S99-S103	2003
布井博幸、林摩耶、早見典子、原田優、林幹夫、広瀬真次、松本栄悠、水間洋、日高文郎、外山誠也、水上智之	小児免疫不全	臨床と研究	79	1404-1410	2002

Kuribayashi F, Nunoi H, Wakamatsu K, Tsunawaki S, Sato K, Ito T, Sumimoto H.	The adaptor protein p40(phox) as a positive regulator of the superoxide-producing phagocyte oxidase.	EMBO J.	21	6312-20	2002
Nakatani K, Takeshita S, Tsujimoto H Sekine I	Intravenous immunoglobulin (IVIG) preparations induce apoptosis in TNF- α -stimulated endothelial cells via a mitochondria-dependent pathway	Clin Exp Immunol	127	445-454	2002
Tsujimoto H, Takeshita S, Nakatani K, Kawamura Y, Tokutomi T, Sekine I., ,	Intravenous immunoglobulin therapy induces neutrophil apoptosis in Kawasaki disease	Clin Immunol	103	161-168	2002
Takeshita S, Kobayashi I, Kawamura Y, Tokutomi T, Sekine I	Characteristic profile of intestinal microflora in Kawasaki disease	Acta Paediatr	91	783-788	2002