

疸などの病態においても、ビリルビン排泄に大きな役割を果たしていることが考えられる。また、ジゴキシンなどの急性薬物中毒においても薬物排泄臓器での発現が変化しており、これもこの蛋白が生体において意義のあるものであるということを示唆する。また、ABCC2およびABCA8は構造がそれほど似ていないのにも関わらず、機能が酷似している。このことは蛋白の3次構造、特に膜貫通部位の構造に共通性があることを示唆する。従って、この関連性を明らかにすることにより、もっと単純な構造で、同様の機能をもった蛋白の開発も可能であろうと推定される。今後はこの蛋白を大量作成、さらに精製し、非細胞系代謝機能付与デバイスに応用する予定である。これにより、現行の人工肝臓よりも機能の高いものが開発可能であると考えられ、肝不全治療法が大きく進歩するものと期待される。

E. 結論

抱合型ビリルビンをはじめとする異物排泄に関与する新しい膜蛋白 ABCA 8 をクローニングし、その機能を検討した。これは黄疸などの高ビリルビン血症をはじめとした病態においても、重要な役割を果たすことが明らかになった。

F. 健康危険情報

該当する情報は無い。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Tsuruoka S, Ishibashi K, Yamamoto H,

Wakaumi M, Suzuki M, Schwartz GJ, Imai M, Fujimura A. Functional analysis of ABCA8, a new drug transporter Biochem Biophys Res Comm 298,41-45,2002.

2) Tsuruoka S. Secretion of xenobiotics via multidrug resistance protein (MDR) in kidney-application to development of artificial "hybrid-kidney". Clin.Exp.Nephrol. 5: 137-143, 2001.

2. 学会発表

1) 鶴岡秀一、石橋賢一、錦健太、若海美智、杉本孝一、鈴木誠、今井正、藤村昭夫。ABCファミリーに属する新規薬物輸送体 ABCA8 の機能解析。第45回日本腎臓学会学術総会。2002年5月23?25日、大阪。(日腎誌44:260, 2002)

2) Tsuruoka S., Ishibashi K., Nishiki K., Suzuki M., Imai M., Fujimura A. Functional characterization of ABCA8, a new member of ABC-superfamily, as MRP-2 like drug transporter in xenopus oocyte expression system. ASN/ISN World congress of Nephrology, Oct 13-17,2002, San Francisco, CA.

3) Tsuruoka S, Nishiki K, Sugimoto K, Saito T, Fujimura A. Chronotherapy of vitamin D3 in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. ASN/ISN World congress of Nephrology, Oct 13-17, 2002, San Francisco, CA.

4) 鶴岡秀一。ハイブリッド型人工腎臓による薬物除去。第40回日本人工臓器学会、ワークショップ「埋込型人工腎臓開発のステップ、基礎から臨床へ」。2002年10月2-4日、札幌。(人工臓器 31 : S-78, 2002)

H.知的財産権の出願・登録状況

特になし

III. ナノ生化学系による非細胞性代謝機能代替デバイスの開発研究 リポソーム微細構造の検討

分担研究者 三枝順三 独立行政法人産業医学総合研究所人間工学特性研究部長

研究要旨 緩衝液に懸濁されている人工リポソームからは電子顕微鏡用樹脂包埋標本を作製できない。リポソームの形態を損なわず微細形態を観察するため、封入支持体として比較的低温で固体化できるゼラチン及び寒天を採用した。基礎的検討から電子顕微鏡標本用の固定液が十分に浸透するにはゼラチン及び寒天の最終濃度は2%程度が適当と判断された。この条件でリポソームをゼラチンに封入後通常の電子顕微鏡標本を作製し透過電子顕微鏡で観察したところ、明確なリポソーム像を得られなかった。次いで、高濃度オスミウム酸により脂質を固定後、支持体に封入し標本を作製し観察したが、リポソームと認識できる像を得られなかった。そこで、化学的固定だけでなく超低温瞬間凍結を併用する電子顕微鏡試料作製方法を試みると、支持体繊維の間隙に直径100ナノメートルの円形構造を確認できた。しかし、観察された構造は電子密度の高い粒子の集合体であり膜構造は特定できずリポソ-

A. 研究目的

人工リポソームの微細構造を電子顕微鏡的に観察する方法を開発する。開発された方法を駆使して機能性プロテオリポソームの機能と微細構造の相関を検討する。

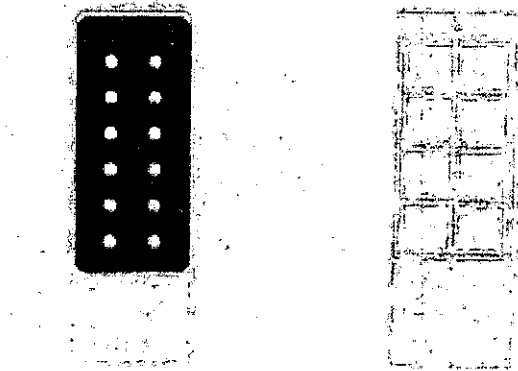
B. 研究方法

1) 試料封入のための支持体の検討

リポソームは緩衝液に懸濁されているので、そのままでは電子顕微鏡の試料とはならない。超遠心によるリポソームの収集では、長時間の高速遠心やショ糖密度勾配分離等をなさなければならず、観察したい試

料の形態が損なわれる可能性が高い。そこで、ゼラチンあるいは寒天と混合し固化することにより通常の電子顕微鏡試料を作製することを試みた。そこでまずゼラチンあるいは寒天の濃度を検討した。2、3、および4%の濃度となるようにゼラチンをリン酸緩衝液に混合し、沸騰しないように注意しながら電子レンジで加熱・溶解し、それぞれの溶液を冷却したチャンバースライドガラス（図1）上で固化させた。十分固化した後に、チャンバースライドガラス上の試料を室温においてグルタルアルデヒドで20分間固定し、その後スライ

ドグラスから試料を剥離して 100%エチルアルコール内に 10 分間静置した。それぞれの試料を鋭利なメスで切断し、横断面を実体顕微鏡下で観察した。



(図1) チャンバースライドグラス

2) 通常電子顕微鏡試料作製方法での検索ゼラチンの最終濃度を 3%以下とし、なるべく多くのリポソーム試料を得るために以下のような懸濁液を調整した。

— 6%ゼラチン溶液 100_+リポソーム試料懸濁液 200_ (ゼラチン最終濃度 2%)

— 7.5%ゼラチン溶液 100_+リポソーム試料懸濁液 200_ (ゼラチン最終濃度 2.5%)

これらの懸濁調整試料をチャンバースライド上へのせ、氷上で 30 分間固化させた。

十分固化した後、以下の方法により電子顕微鏡用試料を作製した。

① チャンバースライドにのせたまま 2.5% グルタルアルデヒド (0.1M カコジル酸緩衝液溶液) により 4℃で 30 分間固定

② 試料をチャンバースライドから剥離・採取してバイアルビンに移し、同液で冷蔵庫内 3 日間追加固定

③ 0.1M リン酸緩衝液にて洗浄：水中 10

分間震盪 2 回

④ 0.1M リン酸緩衝液に静置：冷蔵庫内 1 晩

⑤ 0.1M リン酸緩衝液にて洗浄：水中 10 分間震盪 1 回

⑥ 1%オスミウム酸 (0.1M カコジル酸緩衝液溶液、6%ショ糖含有) にて水中 70 分、その後室温 20 分間、後固定

⑦ エチルアルコール系列により脱水：50%⇒70%⇒80%⇒90%⇒95% (各 15 分) ⇒100% (10 分 2 回) ⇒100% (20 分)

⑧ エチルアルコール (EtOH) から酸化プロピレン (PO) への置換：

EtOH : PO = 1 : 1 液 15 分

EtOH : PO = 1 : 2 液 15 分

PO 液 10 分

⑨ 酸化プロピレンからエポキシ樹脂 (Epoxy) への置換：

PO : Epoxy = 1 : 1 30 分

PO : Epoxy = 1 : 2 60 分

PO : Epoxy = 1 : 3 60 分 (加温)

PO : Epoxy = 1 : 3 15 分 (加温、脱気 ? 55cmHg)

PO : Epoxy = 1 : 3 1 晩 (加温、脱気 ? 65cmHg)

PO : Epoxy = 1 : 3 30 分 (加温、脱気 ? 70cmHg)

純 Epoxy 4 時間 (加温、脱気 ? 70cmHg)

⑩ エポキシ樹脂へ包埋

⑪ エポキシ樹脂の重合：

45℃ 8 時間、その後 60℃ 4 日

3) 高濃度オスミウム酸固定による試料作製

グルタルアルデヒドによる前固定を行わず5%オスミウム酸により脂質を固定してから、ゼラチンあるいは寒天と混合固化してから包埋する以下の方法を試みた。

① リポソーム懸濁液に5%オスミウム酸(0.1M カコジル酸緩衝液溶液)を等量加え、水中で2時間固定

② 4%ゼラチン溶液 80_+固定リポソーム懸濁液 80_ (ゼラチン最終濃度2%) 或いは2%寒天溶液 80_+固定リポソーム懸濁液 80_ (寒天最終濃度1%) をホットプレート上で攪拌・混和し、チャンバースライドに分注する。(なお、対照としてリポソームを含まないゼラチン最終濃度2%液と寒天最終濃度1%液をチャンバースライドに分注する。

③ 試料を載せたチャンバースライドを cold plate 上にのせ、冷蔵庫内で完全に固める。

④ エチルアルコール系列により脱水：
50%⇒70%⇒80%⇒90%⇒95% (各15分)
⇒100% (10分2回) ⇒100% (20分)

⑤ エチルアルコール (EtOH) から酸化プロピレン (PO) への置換：

EtOH : PO = 1 : 1 液 15分

EtOH : PO = 1 : 2 液 15分

PO 液 10分

⑥ 酸化プロピレンからエポキシ樹脂 (Epoxy) への置換

PO : Epoxy = 1 : 1 30分

PO : Epoxy = 1 : 2 60分

PO : Epoxy = 1 : 3 60分 (加温)

PO : Epoxy = 1 : 3 15分 (加温、脱気
? 55cmHg)

PO : Epoxy = 1 : 3 1晩 (加温、脱気
? 65cmHg)

PO : Epoxy = 1 : 3 30分 (加温、脱気
? 70cmHg)

純 Epoxy 4時間 (加温、脱気? 70cmHg)

⑦ エポキシ樹脂へ包埋

⑧ エポキシ樹脂の重合：

45℃ 8時間、その後 60℃ 4日

4) 超低温凍結と化学固定併用による試料作製

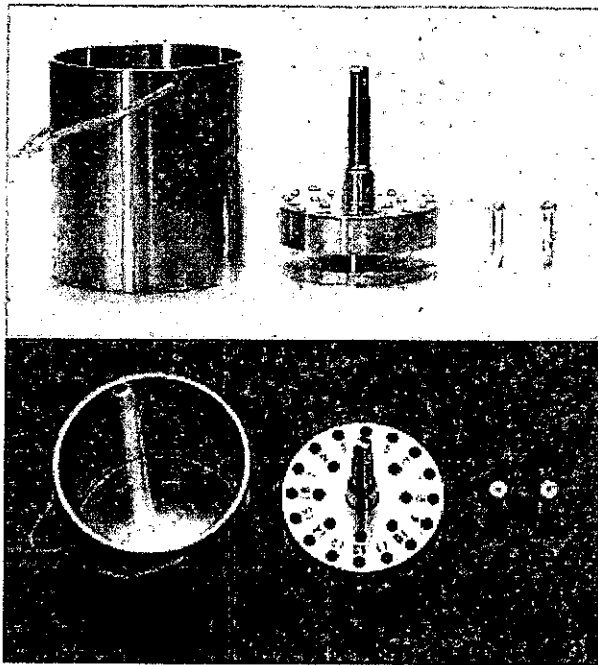
単に化学的固定だけではなく超低温凍結を併用する電子顕微鏡試料作製方法を試みた。

① ゼラチン最終濃度2%、或いは寒天最終濃度1%のリポソーム懸濁液を調整する。

② 凍結試料用アルミ容器 (図2左) を液体窒素上に静置し十分に冷却しておき、その容器の中にプロパンガスを吹き付けて液化させ-160℃の環境を作出する。

③ 調整した試料を凍結用支持台 (図2右) に滴下し、液化プロパン-160℃で急速凍結する。

④ 凍結した試料を予め液体窒素内に静置し冷却しておいた試料ホルダー (図2中) に立て、次のステップまで液体窒素内で保存する。



(図2) 凍結資料用アルミ容器及び支持台

⑤ ドライアイス・アセトンで-80℃に冷却したねじロビン内の2%オスミウム酸アセトン溶液へ、凍結試料をホルダーごと投入し固定する。全体の温度が-80℃となった時点で封をし、-80℃ディープフリーザーに2日間保存する。

⑥ 試料を-80℃から-20℃へ移行し、4時間静置する。

⑦ 試料を-20℃から4℃へ移行し、4時間静置する。

⑧ 試料を室温になじませアセトンから酸化プロピレン (PO) への置換：

アセトン：PO=1：1液 20分

PO液 20分

⑨ 酸化プロピレンからエポキシ樹脂 (Epoxy)への置換

PO：Epoxy=1：1 30分

PO：Epoxy=1：2 60分

PO：Epoxy=1：3 60分 (加温)

PO：Epoxy=1：3 15分 (加温、脱気
? 55cmHg)

PO：Epoxy=1：3 1晩 (加温、脱気
? 65cmHg)

PO：Epoxy=1：3 30分 (加温、脱気
? 70cmHg)

純 Epoxy 4時間 (加温、脱気? 70cmHg)

⑩ エポキシ樹脂へ包埋

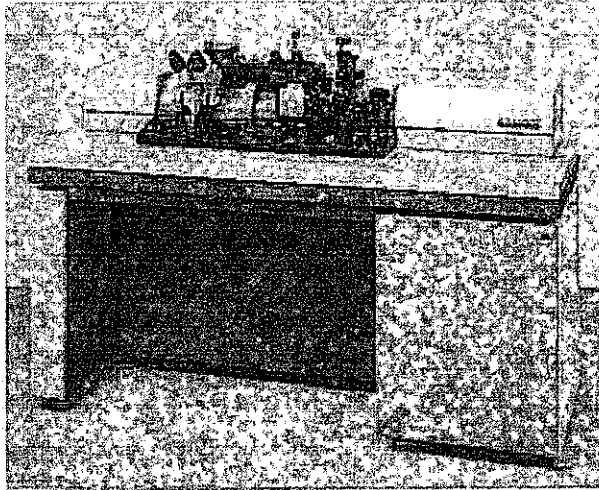
⑫ エポキシ樹脂の重合：

45℃ 8時間、その後 60℃ 4日



(図3) エポキシ樹脂に平板包埋された試料

いずれの方法においても、エポキシ樹脂に平板包埋された試料 (図3) を糸鋸で切り出し、トリミング後ウルトラトーム (Leica社) で40? 80 ナノメートルの厚さに超薄切し、電子染色した後電子顕微鏡で観察した。なお、最初のスクリーニングを広視野電子顕微鏡 (LEM2000、トプコン) (図4) で行い、詳細な観察は大型電子顕微鏡 (H-8000、日立製作所) で行った。



(図4) 広視野電子顕微鏡

C. 研究結果

1) 試料封入のための支持体の検討

固定液及びエチルアルコール処理後、ゼラチン濃度が2%の場合は断面全体が白濁しており十分に全体が固定されていた。一方3%以上の試料では断面の深部が白濁しておらず、深部まで固定液が浸透せず固定不十分であることが示唆された。従ってリポソーム懸濁液と支持体のゼラチンを混合する場合はその最終濃度が2%となるように混合することとした。

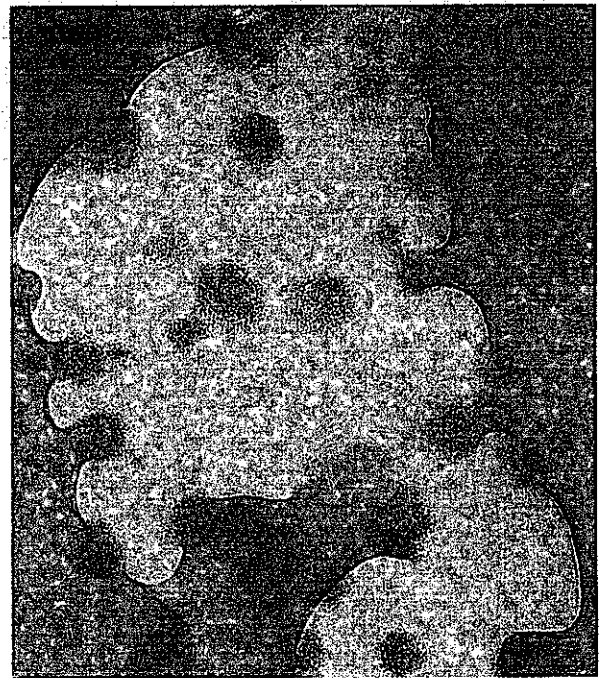
2) 通常電子顕微鏡試料作製方法での検索
広域にわたり詳細な観察を行ったが、リポソームと思われる構造は殆ど検出されなかった。

3) 高濃度オスミウム酸固定による試料作製方法での検索

多数の標本について広域にわたり詳細な観察を行なったが、ゼラチン繊維や寒天破片は認められるものの、リポソームに相当する構造体は検出できなかった。

4) 超低温凍結と化学固定併用による試料作製方法での検索

詳細な観察を行なったところ、ゼラチン繊維の間隙に直径100ナノメートルの円形構造を確認できた(図5)。しかしながら、今回観察された構造は電子密度の高い粒子の集合体であり、膜構造は特定できなかったため、リポソームとは断言できない。



(図5) 直径100ナノメートルの円形構造

D. 考察

リポソームは緩衝液に懸濁されているので、そのままでは電子顕微鏡の試料とはならない。超遠心によるリポソームの収集では、長時間の高速遠心やショ糖密度勾配分離等をなさなければならず、観察したい試料の形態が損なわれる可能性が高い。そこで、今回はゼラチンや寒天と混合し固化することにより通常の電子顕微鏡試料を作製することを試みた。ゼラチンや寒天の最

終濃度が2%となるようにリポソーム懸濁液と混同することにより固化する事には成功した。しかしながら、三種類の電子顕微鏡標本作製法を試みたが、明確にリポソームと認識できる像を得られなかった。その原因として、通常生物試料に用いられる固定法、つまり、2.5%グルタルアルデヒド及び1%オスミウム酸による2重固定法がリポソームの固定に不適切で、そのために、アルコールによる脱水時、あるいは酸化プロピレンへの置換時にリポソームが融解・消失してしまったことが考えられる。従って、通常の生物電子顕微鏡試料作製方法はリポソームを電子顕微鏡で観察するには適さないことが示唆された。

グルタルアルデヒドによる前固定を行わず5%オスミウム酸により脂質を固定してから、ゼラチンあるいは寒天と混合固化してから包埋する方法においても、まったくリポソームと認識できる像を得られなかった。その原因として、5%オスミウム酸を用いてもリポソームの固定が十分にされず、アルコールによる脱水時、あるいは酸化プロピレンへの置換時にリポソームが融解・消失してしまったことが考えられる。この結果から、単に化学的な固定だけではなく、超低温凍結を併用する電子顕微鏡試料作製方法の必要があると考えた。そこで化学的固定だけではなく超低温凍結を併用する電子顕微鏡試料作製方法を試みたところ、直径100ナノメートルの円形構造を確認できた。超低温凍結と化学固定を併用することによりかなりの進歩があったように思われるが、観察された

構造は電子密度の高い粒子の集合体であり、膜構造は特定できなかったため、リポソームとは断言できず、満足できる微細構造の観察には至っていない。

今回試みた試料作製方法では、エポキシ樹脂包埋のために各種有機溶剤を使用しなければならない過程において、リポソーム試料の損傷や喪失が生じた可能性が大きいである。したがって有機溶剤を使用する必要の無い、無包埋凍結試料での検索が必要と思われる。平成15年度は凍結標本を超低温で超薄切できる装置を導入し、凍結透過電子顕微鏡試料を作製して観察する必要があると考えている。

E. 結論

生物試料を検索する際に通常用いられる各種電子顕微鏡試料作製方法をリポソームの微細形態観察に応用したが、満足できる結果は得られなかった。有機溶剤を用いない、凍結試料での検索が必要と思われる。

F. 健康危険情報

該当することなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Jung JY, Saegusa J, Uetsuka K, Nakayama H and Doi K: Further comparative study on picryl chloride-induced contact dermatitis in female IQI/Jic and Balb/c mice. Comp.Med. in press

2) Jung JY, Yasoshima A, Saegusa J, Uetsuka

K, Nakayama H and Doi K: Ultrastructural feature of mast cells in picryl chloride(PCL)-induced contact dermatitis in IQI/Jic mice. Exp.Toxicol.Pathol. in press

2. 学会発表

- 1) Saegusa J and Kubota H (2002): Effects of 50Hz magnetic fields on development of spontaneous and n-methyl-n-nitrosourea induced tumor in ras H2 transgenic CB6F1 mice. Proceedings of the Biological Effects of Electromagnetic Fields 2nd International Workshop. Vol.1, pp.371-373
- 2) 三枝順三、久保田久代、日置恭司(2002): CB6F1-Tg rasH2 マウス自然発症腫瘍への磁場の影響。第49回日本実験動物学会総会要旨集 p. 145

3) 久保田久代、酒井俊男、大谷勝己、三枝順三 (2002) : 光学顕微鏡から電子顕微鏡へズームアップするための試料作製法。第34回日本臨床電子顕微鏡学会要旨集 p. 73

4) 大谷勝己、小林健一、久保田久代、三枝順三 (2002) : テトラゾリウム塩発色法のラット精子毒性試験への応用? プロパンのハロゲン化物を例として?。環境ホルモン学会第5回研究発表会要旨集 p. 228

H.知的財産権の出願・登録状況

なし

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

書籍

なし

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
Kitagawa H, Yamazaki T, Akiyama T et al	Modulatory effects of ketamine on catecholamine efflux from in vivo cardiac sympathetic nerve endings in cats.	Neurosci Lett	324	232-236	2002
Noda T, Takaki H, Kurita T et al	Gene-specific response of dynamic ventricular repolarization to Sympathetic stimulation In LQT1, LQT2 and LQT3 forms of congenital long QT syndrome.	Eur Heart J	23	975-983	2002
Shimizu W, Tanabe Y, Aiba T et al	Differential effects of beta-blockade on dispersion of repolarization in the absence and presence of sympathetic stimulation between the LQT1 and LQT2 forms of congenital long QT syndrome.	J Am Coll Cardiol	39	1984-1991	2002
Kawada T, Nakayama Y, Zheng C et al	A novel photocurable insulator material for autonomic nerveactivity recording.	Biomaterials	23	3169-3174	2002
Sato T, Kawada T, Sugimachi M et al	Bionic technology revitalizes native baroreflex function in rats with baroreflex failure.	Circulation	106	730-734	2002
Morita S, Asou T, Kuboyama I et al	Inelastic vascular prosthesis for proximal aorta increases pulsatile arterial load and causes left ventricular hypertrophy in dogs.	J Thorac Cardiovasc Surg	124	768-774	2002
Uchida I, Takaki H, Kobayashi Y et al	O ₂ extraction during exercise determines training effect after cardiac rehabilitation in myocardial infarction.	Circ J	66	891-896	2002
Kawada T, Yamazaki T, Akiyama T et al	Disruption of vagal efferent axon and nerve terminal function in the postischemic myocardium.	Am J Physiol	283	H2687-H2691	2002
Uemura K, Sugimachi M, Shishido T et al	Convenient automated conductance volumetric system.	Jpn J Physiol	52	497-503	2002

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kawada T, Zheng C, Yanagiya Y et al	High-cut characteristics of the baroreflex neural arc preserve baroreflex gain against pulsatile pressure.	Am J Physiol	282	H1149-H1156	2002
Kanzaki H, Nakatani S, Kawada T et al	Right ventricular dP/dt/P(max), not dP/dt(max), noninvasively derived from tricuspid regurgitation velocity is a useful index of right ventricular contractility.	J Am Soc Echocardiogr	15	136-142	2002
Kawada T, Yamazaki T, Akiyama T et al	Effects of brief ischaemia on myocardial acetylcholine and noradrenaline levels in anaesthetized cats.	Auton Neurosci	95	37-42	2002
Kawada T, Shishido T, Inagaki M et al	Estimation of baroreflex gain using a baroreflex equilibrium diagram.	Jpn J Physiol	52	21-29	2002
杉町 勝,砂川 賢二, 岡本浩嗣,外 須美夫,	新しいオッシロメトリック法アルゴリズムによる心房細動症例での無侵襲自動血圧測定の検討	麻酔	51	784-790	2002
Kawada T, Yanagiya Y, Uemura K et al	Input-size dependence of the baroreflex neural arc transfer characteristics.	Am J Physiol	284	H404-H415	2003
Kitagawa H, Yamazaki T, Akiyama T et al	Effects of ketamine on exocytotic and non-exocytotic noradrenaline release.	Neurochem Int	42	261-267	2003
Otsuka Y, Takaki H, Okano Y et al	Exercise training without ventricular remodeling in patients with moderate to severe left ventricular dysfunction early after acute myocardial infarction.	Int J Cardiol	87	237-244	2003
Takenaka K, Ai T, Shimizu W et al	Exercise stress test amplifies genotype-phenotype correlation in the LQT1 and LQT2 forms of the long-QT syndrome.	Circulation	107	838-844	2003
Shimizu W, Noda T, Takaki H et al	Epinephrine unmasks latent mutation carriers with LQT1 form of congenital long-QT syndrome.	J Am Coll Cardiol	41	633-642	2003
Kitagawa H, Yamazaki T, Akiyama T et al	Effects of moderate hypothermia on norepinephrine release evoked by ouabain, tyramine and cyanide.	J Cardiovasc Pharmacol	41 Suppl	S111-S114	2003

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tomita T, Takaki H, Hara Y et al	Attenuation of hypercapnic carbon dioxide chemosensitivity after postinfarction exercise training: possible contribution to the improvement in exercise hyperventilation.	Heart	89	404-410	2003
Miyamoto T, Kawada T, Takaki H et al	High plasma norepinephrine attenuates dynamic heart rate response to vagal stimulation.	Am J Physiol		In press	2003
Kawada T, Uemura K, Kashihara K et al	Uniformity in dynamic baroreflex regulation of left and right cardiac sympathetic nerve activities.	Am J Physiol		In press	2003
Sato T, Kawada T, Sugimachi M et al	Dynamics of sympathetic baroreflex control of arterial pressure in rats.	Am J Physiol		In press	2003
佐藤正知, ジュゼッペアブレウ, 河野隆二	超広帯域無線通信に適したアレーアンテナの構成方法に関する一検討	第25回情報理論とその応用シンポジウム		296-299	2002
箱崎正幸, 高橋富士信, 河野隆二	スペクトル拡散通信システムのための共用マルチモード端末における適応IF制御に関する一検討	第25回情報理論とその応用シンポジウム		399-402	2002
Uchikawa H, Umebayashi K, Kohno R.	Secure Download System Based on Software Defined Radio Composed of FPGAs.	IEICE TRANSACTIONS ON COMMUNICATIONS	E85-B	2601-2609	2002
内川浩典, 梅林健太, 河野隆二	ソフトウェア無線のためのセキュアなダウンロードシステムにおける動作性能を考慮した際のセキュリティレベルの劣化についての一検討	電子情報通信学会基礎・境界ソサイエティ大会		135	2002
佐藤正知, 江島一樹, ジュゼッペアブレウ, 河野隆二	超広帯域無線通信に適したWavelet変換を用いて構成したアレーアンテナに関する一検討	電子情報通信学会基礎・境界ソサイエティ大会		374	2002
佐藤正知, ジュゼッペアブレウ, 河野隆二	UWB-IR に適した単一指向性を実現するアダプティブアレーアンテナの構成法に関する一検討	電子情報通信学会総合大会		163	2003

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
丸山将行 辻宏之 若菜弘允 大森慎吾 河野隆二	周波数の異なる信号入射時のアレ ーアンテナシステムの検討	電子情報通信学会総 合大会		648	2003
奥池和幸、内川浩典、 池本健太郎、 梅林健太、河野隆二、	ソフトウェア無線におけるFPGA のコンフィギュレーションデータ に特化した情報源符号化法の検討	TECHNICAL REPORT OF IEICE	SR02- 03	15-21	2002
山菅宏之 河野隆二	Adaptive Array Antenna Using Array Antennas as Element Antennas.	IECE Trans commun	E85-B	1921-1926	2002
Giuseppe Abreu, 河野隆二	A Modified Dolph-Chebyshev Approach for synthesis of Low Sidelobe Beampatterns with Adjustable Beamwidth	IEEE		1-5	2003
Kokubo M, Shibahara Y, Aoki H et al	Low Supply Voltage and Low-Power 1-GHz PLL Frequency Synthesizer for Mobile Terminals.	IEICE TRANS ELECTRON	E-86- C	71-78	2003
Nakayama Y, Sudo M, Uchida K et al	Spatio-resolved hyperbranched graft: polymerized surfaces by iniferter-based photograft copolymerization.	Langmuir	18	2601-2606	2002
Sonoda H, Urayama S, Takamizawa K et al	Compliant design of artificial graft compliance determination by new digital x-ray imaging system-based method.	J Biomed Mater Res	60	191-195	2002
Okino H, Nakayama Y, Tanaka M et al	In situ hydrogelation of photocurable gelatin and drug release.	J Biomed Mater Res	59	233-245	2002
Yasuda S, Noguchi T, Gohda M et al	Local delivery of low-dose docetaxel, a novel microtubule polymerizing agent, reduces neointimal hyperplasia in a balloon-injured rabbit iliac artery model.	Cardiovasc Res	53	481-486	2002
Brodbeck W.G., Patel J., Voskerician G. et al	Biomaterial adherent macrophage apoptosis is increased by hydrophilic and anionic substrates <i>in vivo</i> .	Proc Natl Acad Sci. USA	99	10287-10292	2002
Magoshi T, Ziani-Cherif H., Ohya S et al	Thermoresponsive heparin coating: heparin conjugated with poly (N-isopropylacrylamide) at one terminus.	Langmuir	18	4862-4872	2002

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yasuda S, Kanna M, Sakuragi S et al	Local Delivery of single low-dose of C-type natriuretic peptide, an endogenous vascular modulator, inhibits neointimal hyperplasia in a balloon-injured rabbit iliac artery model.	J Cardiovasc. Phramcol	39	784-788	2002
Brodbeck W.G., Nakayama Y, Matsuda T et al	Biomaterial surface chemistry dictates adherent monocyte/macrophage cytokine expression in vitro.	Cytokine	18	311-319	2002
Nakayama Y, Nishi S, Ueda-Ishibashi S et al	Fabrication of micropored elastomeric film-covered stents and acute-phase performances.	J Biomed Mater Res	64A	52-61	2003
Brodbeck W.G., Voskerician G., Ziats N.P. et al	In vivo leukocyte cytokine mRNA responses to biomaterials are dependent on surface chemistry.	J Biomed Mater Res	64A	320-329	2003
Nishinaka T, Tatsumi E, Taenaka Y et al	At least thirty-four days of animal continuous perfusion by a newly developed extracorporeal membrane oxygenation system without systemic anticoagulants.	Artif Organs	26	548-551	2002
片桐伸将, 巽 英介, 西中知博 妙中義之, 高野久輝, 酒井一成, 松田智昌, 田中秀典, 柏原 進, 佐藤正喜	血漿漏出を防止する非対称膜構造の中空糸膜を用いた人工肺のガス交換性能の向上新規開発のヘパリンコーティングが人工肺性能に与える影響の評価	膜型肺	25	47-52	2002
西中知博, 巽 英介, 妙中義之, 片桐伸将, 大西裕幸, 押川満雄, 塩谷恭子, 福田敏秀, 築谷朋典, 本間章彦, 武輪能明, 高野久輝, 佐藤正喜, 柏原 進, 田中秀典, 酒井一成, 松田智昌	優れた抗血栓性と長期耐久性を有する心肺補助システムの開発	膜型肺	25	53-57	2002
巽 英介, 築谷朋典, 片桐伸純, 武輪能明, 西中知博, 妙中義之, 高野久輝, 酒井一成, 松田智昌, 八名純三, 小西義昭, 佐藤正喜, 田中秀典	緊急対応性と長期耐久性を有する超小型一体型心肺補助装置の研究開発	膜型肺	25	58-64	2002

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
松田智昌, 酒井一成, 西中知博, 巽 英介, 片桐伸将, 妙中義之, 田中秀典, 柏原 進, 佐藤正喜	優れた抗血栓性と耐久性を有する Platinum Cube NCVCについて.	医工学治療	14	22-24	2002
Endo M, Enosawa S, Ozaki M et al	Artificial mimicking of physiological transport by a membrane co-cultured with two different cells: Hepatic origine HepG2 and renal origine PCTL-MDR.	Artif Organs	26	806-811	2002
Ikeda T, Aoki T, Miyashita T et al	Experimental study of plasma recycling system by off-line bioartificial liver in rats.	Transplant Proc	34	2706-2710	2002
Endo M, Enosawa S, Suzuki S et al	Porcine Liver Transplantation as an Estimation System for Bridge-Use of Bioartificial Liver	Transplant Proc	34	2714-2717	2002
Enosawa S, Miyashita T, Endo M et al	OFF-LINE BIOARTIFICIAL LIVER : A Novel concept of Treatment with BAL and its Potency of Liver Regeneration.	Transplant Proc.	34	2711-2713	2002
Omasa T, Kim K, Hiramatsu S et al	Expression and amplification of glutamine synthetase gene for constructing ammonia-metabolizing cell lines in hybrid bioartificial liver support.	Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, The Netherlands		263-267	2002
Omasa T, Enosawa S.	Construction of liver model with genetically engineered human HepG2 cells.	Cytotechnology		In press	2003
大政健史, 絵野沢伸	ストレスバイオテクノロジーは人工 臓器に応用可能か・バイオ人工 肝/腎とめぐる最近の動向と将来	ケミカルエンジニア リング	47	30-34	2002
Menayame, M.F., et al	Characterization and Control of Stimuli-Induced Membrane Fusion of Liposomes in the Presence of Proteins and Stimuli Responsive Polymers,.	Biochem. Eng. J	12	7-19	2002
Menayame, M.F., et al	Evaluation of Interaction between Liposome Membranes Induced by the Stimuli Responsive Polymers and Proteins.	J. Biosci. Bioeng.	93 (5)	498-501	2002

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Menayame, M.F.,et al	刺激誘導型リポソーム膜融合現象 の評価	化学工学論文集	28	481-484	2002
Morita,S. et al	Detection of a Heart Stress Mediated Interaction between Protein and Phospholipid Membrane Using Dielectric Measurement.	J Biosci Bioeng		In press	2003
Omasa T	Gene amplification and its application in cell and tissue engineering.	J Biosci Bioeng	94	600-605	2002
Omasa T, Cheng.Y.G, Mantalaris.A. et al	Molecular cloning and sequencing of the human heme-regulated eukaryotic initiation factor2 alpha (eIF-2 alpha) kinase from bone marrow culture.	DNA Sequence	13	133-137	2002
Tsuruoka S, Ishibashi K, Yamamoto H et al	Functional analysis of ABCA8, anew drug transporter.	Biochem Biophys Res comm.	298	41-45	2002
Jung JY, Saegusa J, Uetsuka K et al	Further comparative study on picryl chloride-induced contact dermatitis in female IQI/Jic and Balb/c mice.	Comparative Medicine		In press	2003
Jung JY, Yasoshima A, Saegusa J et al	Ultrastructural feature of mast cells in picryl chloride (PCL) -induced contact dermatitis in IQI/Jic mice.	Experimental Toxicology and Pathology		In press	2003

20020752

以降は雑誌/図書に掲載された論文となりますので、
P.187- P.193の「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。