

患との関連が認められる。つまりあるゲノム領域のひとつの SNP と疾患の関連を調べれば、その変異と連鎖不平衡の関係にある複数の SNP と疾患の関連が明らかになることになり、連鎖不平衡を利用すれば効率良く膨大な数の SNP と疾患との関連を調べることができる。この理論を応用したのが連鎖不平衡マッピング法である。しかし、ヒトの遺伝子における連鎖不平衡の成り立ちについては詳細な検討がほとんどなされておらず、理論が先行している点是否めない。また、連鎖不平衡の成り立ちは人種、民族により大きく異なることが予想される。

本研究では疾患感受性遺伝子の解明に不可欠な連鎖不平衡マッピング法を、より実践的なマッピング法として確立するためにヒトの遺伝子における連鎖不平衡の成り立ち、ヒトゲノムの多様性を明らかにしようとするものである。そのモデル研究として、今回我々はヒトアンジオテンシノーゲン遺伝子における連鎖不平衡の解明を行った。我々はこれまでに罹患同胞対連鎖解析、および患者・対照関連試験などの分子遺伝学的手法を駆使することにより、本態性高血圧症の疾患感受性遺伝子のひとつとしてアンジオテンシノーゲン遺伝子の関与を明らかにし、疾患と関連する遺伝子多型として、強い連鎖不平衡の関係にある M235T とプロモーター領域の多型 (A-6G) を見い出してきた。common disease の発症に関わるアンジオテンシノーゲン遺伝子内に存在する

SNP 間の連鎖不平衡を詳細に検討することは、より実践的な連鎖不平衡マッピング法を確立するうえでのよいモデル研究になるものと考えられる。すでにアンジオテンシノーゲン遺伝子内の責任変異を明らかにしているため、どのように効率良く連鎖不平衡を利用すれば責任変異を明らかにできるのかを検討することが可能であるからである。

B. 研究方法

1) 対象 全世界の 16 集団 (アフリカ 4 集団、ユーラシア 6 集団、東アジア 6 集団) から収集した 368 人のゲノム DNA。

2) ヒトアンジオテンシノーゲン遺伝子を含む 15kb にわたるゲノム領域の塩基配列決定；我々がすでに決定したこの領域の塩基配列を基に、必要な PCR および sequence プライマーを作成する。ゲノム DNA を PCR で増幅し、自動シーケンス解析装置 (ABI PRISM3700) を用い、direct sequence 法にて塩基配列を決定する。その塩基配列を比較することにより遺伝子多型を同定する。

2) ヒトアンジオテンシノーゲン遺伝子領域における連鎖不平衡の検討
遺伝子多型の typing データを基に各集団での連鎖不平衡の解析を行う。SNP 間の連鎖不平衡は D (Lewontin and Kojima, 1960)、 D' (D/D_{max}) (Lewontin 1964)、 r^2 ($D^2/p_1(1-p_1)p_2(1-p_2)$)、およびカイ検定 (χ^2 値、 p 値) にて評価する。

C. 研究結果

全世界の16集団（アフリカ4集団、ユーラシア6集団、東アジア6集団）から収集した368人のヒトアンギオテンシノーゲン遺伝子領域の塩基配列を詳細に比較検討した。同定された246個の塩基配列の変化（235塩基置換、10挿入/欠失変異、1マイクロサテライト多型）のうち54個の塩基配列の変化は3つの大陸集団（アフリカ、ユーラシア、東アジア）に共通であった。これらの各集団に共通な遺伝子多型による、遺伝子多型間の距離と連鎖不平衡の強さ解析では、アフリカ人集団ではヨーロッパ、中東、アジアの集団サンプルに比べ連鎖不平衡が保たれていない傾向が確認された。また、ハプロタイプ解析により、ヨーロッパ系およびアジアの集団サンプルでは、各々のハプロタイプの頻度は異なるものの、共通する5つのハプロタイプが約80%の頻度をしめており、こういったハプロタイプを明らかにすることにより、効率よく遺伝解析が進められることが明らかにされた。

その一方で、各々の大陸集団に特異的な塩基配列の変化も多数存在することが確認された。

D. 考察

連鎖不平衡の強さは集団サンプルによって異なり、疾患感受性遺伝子の同定には日本人を対象とした詳細な連鎖不平衡の検討が不可欠であると考えられた。また、

各々の大陸集団に特異的な塩基配列の変化も多数存在ことが確認され、現在のcommon variant、common haplotypeを中心としたcommon disease感受性遺伝子の同定戦略にも今後留意する必要があると考えられる。

E. 結論

脳動脈瘤の疾患感受性遺伝子の同定に向け、ヒトアンギオテンシノーゲン遺伝子領域における詳細な連鎖不平衡の検討をおこなった。今後、この知見をもとに遺伝子多型と脳動脈瘤の関連を効率よく進めていくことが可能であると考えられる。

F. 研究発表

1) 論文発表

1. **Nakajima T**, Wooding S, Sakagami T, Emi M, Tokunaga K, Tamiya G, Ishigami T, Umemura S, Munkhbat B, Jin F, Guan-jun J, Hayasaka I, Ishida T, Saito N, Pavelka K, Lalouel JM, Jorde LB, Inoue I (2004) Natural selection and population history in the human angiotensinogen gene (*AGT*): 736 complete *AGT* sequences in worldwide chromosomes. *Am J Hum Genet. In press*
2. Yoneyama T, Kasuya H, Onda H, Akagawa H, Hashiguchi K, **Nakajima T**, Hori T, Inoue I. (2004) Collagen type I alpha2 (*COL1A2*) is the susceptible gene for intracranial

- aneurysms. *Stroke*. 35:443-448.
3. Yagasaki H, Oda T, Adachi D, **Nakajima T**, Nakahata T, Asano S, Yamashita T. (2003) Two common founder mutations of the fanconi anemia group G gene FANCG/XRCC9 in the Japanese population. *Hum Mutat*. 21:555.
 4. Onda H, Kasuya H, Yoneyama T, Hori T, **Nakajima T**, Inoue I (2003). Endoglin Is Not a Major Susceptibility Gene for Intracranial Aneurysm Among Japanese. *Stroke*. 34:1640-1644.
 5. Yoneyama T, Kasuya H, Onda H, Akagawa H, Jinnai N, **Nakajima T**, Hori T, Inoue I (2003). Association of positional and functional candidate genes FGF1, FBN2, and LOX on 5q31 with intracranial aneurysm. *J Hum Genet*. 48:309-314.
 6. Ezura Y, **Nakajima T**, Kajita M, Ishida R, Inoue S, Yoshida H, Suzuki T, Shiraki M, Hosoi T, Orimo H, Emi M. (2003) Association of molecular variants, haplotypes, and linkage disequilibrium within the human vitamin D-binding protein (DBP) gene with postmenopausal bone mineral density. *J Bone Miner Res*. 18:1642-1649.
 7. Tanaka T, Ikari K, Furushima K, Okada A, Tanaka H, Furukawa K, Yoshida K, Ikeda T, Ikegawa S, Hunt SC, Takeda J, Toh S, Harata S, **Nakajima T**, Inoue I. (2003) Genomewide linkage and linkage disequilibrium analyses identify COL6A1, on chromosome 21, as the locus for ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine. *Am J Hum Genet*. 73:812-822.
 8. Tachikui H, Saitou N, **Nakajima T**, Hayasaka I, Ishida T, Inoue I. (2003) Lineage-specific homogenization of the polyubiquitin gene among human and great apes. *J Mol Evol*. 57:737-744.
- G. 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
—培養血管平滑筋細胞の2本鎖 RNA 処理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

脳動脈瘤の発生に関連する遺伝子異常を確立するためには、患者において検出された遺伝子型に伴う細胞機能の解析が必須であり、そのために、多数例からの血管平滑筋細胞培養系の確立を試みてきた。また同時に、血管平滑筋細胞における種々の機能分子の発現調節機構についての検討を行い、血管病変発生における意義の解明を追究してきた。本研究では、レチノイン酸誘導遺伝子（retinoic-acid inducible gene-I, RIG-I）に注目し、ウイルス感染の実験モデルとしての2本鎖 RNA（dsRNA）による平滑筋細胞の処理に伴う発現を中心に検討を行った。ヒト臍帯動脈由来の培養平滑筋細胞を dsRNA で処理すると、時間依存性に RIG-I の mRNA とタンパク質の発現が亢進した。また、同時に cyclooxygenase-2 の発現亢進も認められた。RIG-I は血管平滑筋細胞における炎症反応の制御に関与しているものと考えられた。

A. 研究目的

血管平滑筋細胞は血管機能の調節に中心的役割を果たすとともに、動脈硬化や血管攣縮などの病態においても重要である。血管病変の発生には、炎症や免疫機構が関与しているが、血管平滑筋に対する種々の炎症関連因子の影響は血管障害発生機序の一つとして注目されてきた。

合成2本鎖 RNA（dsRNA）である polydeoxyinosinic-deoxycytidylic acid はウイルス感染のモデルとして *in vitro* における細胞処理に使用され、実際のウイルス感染に対する反応と同様の変化を起こすことが知られている。この研究では、培養血管平滑

筋細胞における dsRNA 処理に伴う炎症関連遺伝子の発現を検討した。なかでも、レチノイン酸誘導遺伝子-I（retinoic acid-inducible gene-I, RIG-I）はサイトカインなどの炎症性刺激に伴って発現し、またブタにおいては、RIG-I の相同遺伝子である RNA helicase induced by virus (RHIV-1) がウイルス感染マクロファージにおいて発現することが知られている。RIG-I はレチノイン酸処理に伴う細胞分化に関連する遺伝子として同定されたが、このように炎症や免疫反応の制御においても重要な役割を果たしているものと考えられる。そこで、ヒト臍帯動脈由来平滑筋細胞における dsRNA に

よる RIG-I 誘導の可能性を検証するとともに、その他の炎症関連遺伝子発現との関連について検討を行った。更に、ヒト組織の血管平滑筋細胞における RIG-I 発現の可能性についても検討した。

B. 研究方法

B-1) ヒト臍帯動脈平滑筋細胞

ヒト臍帯動脈平滑筋細胞は、臍帯動脈内に 1% (w/v) コラーゲナーゼを注入し、37°C で 15 分間インキュベートすることによって分離し、5% CO₂/95% air 中で培養した。培養液には、10% (v/v) ウシ胎児血清を含む Dulbecco's modified Eagle medium を用いた。細胞がおおよそ 80% confluence に達した時点で、20% (v/v) ヒト血清を含む培養液に交換し、更に培養を続け、confluent になった培養細胞を用いて実験を行った。

培養平滑筋細胞を 20 µg/ml の poly IC で 24 時間まで処理し、RIG-I mRNA とタンパク質の発現を、それぞれ reverse transcription polymerase-chain reaction (RT-PCR) 法と western blotting 法によって検討した。

B-2) RT-PCR

培養平滑筋細胞の総 RNA を、RNeasy total RNA isolation kit (Qiagen) を用いて抽出した後、その 1 µg を用いて first-strand cDNA を合成した。PCR 反応に用いたプライマーの配列を表 1 に示した。それぞれの cDNA を、Taq DNA polymerase を用いて増幅した。増幅反応は、1×(94°C, 1 min)、(24~30)×(94°C,

1 min; 58°C, 1 min; 72°C, 1 min)、1×(72°C, 1 min) で行った。増幅後のサンプル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にて分離した。

B-3) ウェスタンブロッティング

培養細胞を、冷却した PBS (20 mM phosphate-buffered saline, pH 7.4) で洗浄した後、Laemmli's reducing sample buffer で融解した。細胞融解液を 10,000×g にて 10 分間遠心して cell debris を沈殿させた後の上清を、6-9% 連続グラデーションのポリアクリルアミドゲルを用いた電気泳動にて分析した。タンパク質をゲルから PVDF 膜に転移した後、膜を抗 RIG-I ウサギ血清、次いで HRP 標識抗ウサギ IgG とインキュベートした。バンドの検出は、HRP 基質 SuperSignal West Pico とのインキュベーションによって行い、その後膜を X 線フィルムに感光させた。

B-4) 免疫組織染色法

剖検で得られたヒト正常肺組織における RIG-I タンパク質の発現を免疫組織染色法によって検討した。組織を 10% ホルマリンで固定した後、パラフィン包埋し、4 µm の切片を作製した。切片を、抗ヒト RIG-I ウサギ抗血清とインキュベートし、発色は DAB 法によって行った。

表 1. 用いたプライマーの塩基配列

プライマー	塩 基 配 列
RIG-I-F	5'-GCATATTGACTGGACGTGGCA-3'
RIG-I-R	5'-CAGTCATGGCTGCAGTTCTGTC-3'
MDA-5-F	5'-GTTGAAAAGGCTGGCTGAAAAC-3'
MDA-5-R	5'-TCGATAACTCCTGAACCACTG-3'
COX-2-F	5'-TTCAAATGAGATTGTGGGAAAATTGCT-3'
COX-2-R	5'-AGATCATCTCTGCCTGAGTATCTT-3'
UBP43-F	5'-ATCCCCGAATTCATGAGCAAGGCGTTTGGGCTC-3'
UBP43-R	5'-CCGCTCGAGTCGACCCTGTTTCCCACGGGTCTTCTT-3'
Gro- α -F	5'-ATGGCCCCGCGCTGCTCTCTCC-3'
Gro- α -R	5'-GTTGGATTTGTCACTGTTTCAT-3'
MCP-1-F	5'-AAACTGAAGCTCGCACTCTCGC-3'
MCP-1-R	5'-ATTCTTGGGTTGTGGAGTGAGT-3'
VEGF-F	5'-GAGAATTCTTCTCCGAAACCATGAACTTTCTGCT-3'
VEGF-R	5'-GAGCATGCCCTCCTGCCCGGCTCACCGC-3'
PAI-1-F	5'-GCCATGGTCCAGCTGACAACA-3'
PAI-1-R	5'-GTCTGATTTGTGGAAGAGGGG-3'
ICAM-1-F	5'-CACAGTCACCTATGGCAACG-3'
ICAM-1-R	5'-TTCTTGATCTTCCGCTGGC-3'
ISG-15-F	5'-GGCTGGGACCTGACGGTGAAG-3'
ISG-15-R	5'-GCT CCG CCC GCC AGG CTC TGT-3'

RIG-I, retinoic acid-inducible gene-1; MDA-5, macrophage-derived antigen-5; COX-2, cyclooxygenase-2; UBPA3, ubiquitin-binding protein 43; Gro- α , growth-promoting oncogene- α ; MCP-1, monocyte chemotactic protein-1; VEGF, vascular endothelial growth factor; PAI-1, plasminogen-activator inhibitor-1; ICAM-1, intercellular adhesion molecule-1; ISG-15, interferon-stimulated gene-15

C. 研究結果

C-1) Poly IC 処理血管平滑筋細胞における RIG-I mRNA の発現

培養平滑筋細胞の poly IC 処理による RIG-I と関連する分子の mRNA 発現を図 1 に示した。細胞は非刺激状態で RIG-I を軽度に発現していたが、poly IC 処理によって時間依存性に RIG-I mRNA の発現が亢進し、

約 16 時間後に最大に達した。

同時に検討した他の遺伝子のうち、MDA-5、COX-2、UBP43、ICAM-1 なども poly IC 処理に伴って mRNA 発現の亢進が認められたが、Gro- α 、VEGF、PAI-1、ISG-15 などについては明らかな変化はみられなかった。

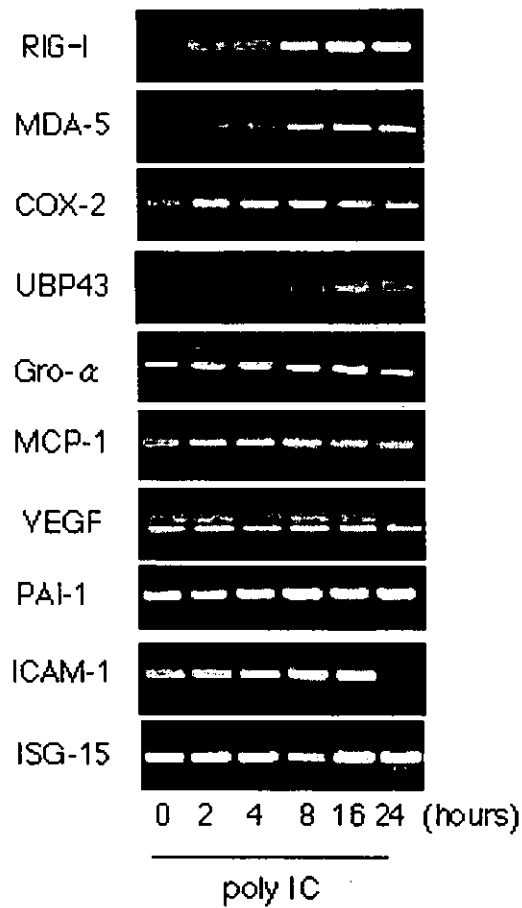


図1 培養血管平滑筋細胞の dsRNA 処理による RIG-I 及び関連遺伝子 mRNA の発現

C-2) RIG-I タンパク質の発現

ウェスタンブロッティングによるタンパク質発現の検討結果を図2に示した。

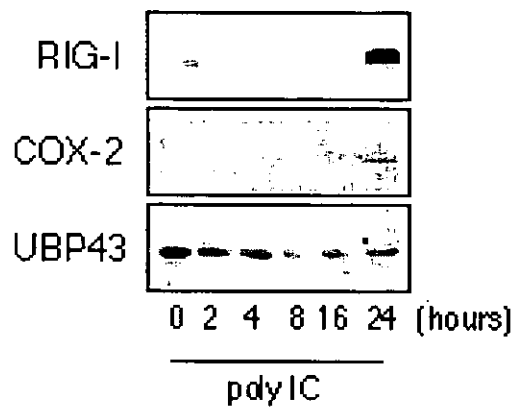


図2 培養血管平滑筋細胞の dsRNA 処理による RIG-I タンパク質の発現

培養血管平滑筋細胞の poly IC 処理によって RIG-I タンパク質の発現も時間依存性に亢進し、明確な発現は 24 時間後に認められた。同様に、COX-2 タンパク質の発現も poly IC 処理後 24 時間で明らかに認められ、UBP43 タンパク質の発現には抑制がみられた。

C-3) ヒト組織中血管平滑筋細胞における

RIG-I の発現

免疫組織化学的方法によるヒト肺組織における RIG-I タンパク質発現の検討結果を図 3 に示した。

剖検によって得られた正常肺組織の小動脈壁に RIG-I の immunoreactivity が検出され、その局在は内皮細胞と中膜平滑筋細胞に一致していた。

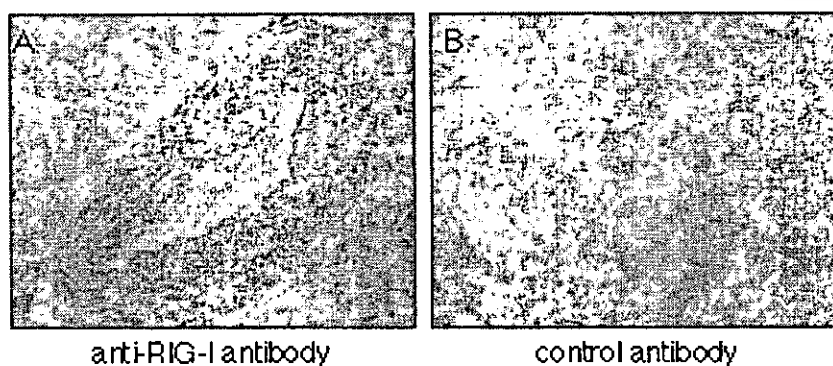


図 3. ヒト肺組織における RIG-I の発現。剖検で得られた正常ヒト肺組織中の RIG-I タンパク質を免疫組織化学的方法によって検出した。Bar=100 μ m

D. 考察

今回の検討によって、poly IC が血管平滑筋細胞における RIG-I 発現の強力なアゴニストであることが明らかになった。Poly IC は、種々の細胞において接着因子やサイトカイン、ケモカインやシグナル伝達因子など、ウィルス感染に際してみられる生体反応を担う遺伝子の発現が惹起されると考えられる。

RIG-I は DExH-ボックスファミリータンパク質の一員であり、その塩基配列から RNA ヘリカーゼの一つと考えられているが、明確な生理機能ははまだ知られていない。

RNA ヘリカーゼは dsRNA の巻き戻しを触媒するとともに、mRNA 前駆体のスプライシング、RNA の転送と翻訳、リボソーム合成などに関与する酵素群である。以前のわれわれの検討においては、血管内皮細胞において、RIG-I が細菌性毒素の成分であるリポポリサッカリドによって誘導され、RIG-I の発現が更に COX-2 を誘導することがあきらかになった。従って、RIG-I は RNA 代謝を介して炎症性メディエーターの産生を制御しているものと考えられた。

今回の検討から、ウィルス感染のモデルである dsRNA で血管平滑筋細胞を処理すると RIG-I が発現することが明らかになり、

この結果は上述の可能性を裏付けるものと言える。平滑筋細胞においては、RIG-I と COX-2 の直接的関係は明確でないが、dsRNA 処理に伴う RIG-I と COX-2 タンパク質発現の時間経過は、両者の密接な関係を示唆するものと思われる。RIG-I の機能発現の詳細はいまだ不明だが、血管平滑筋細胞における炎症反応の制御に関与しえいるものと考えられ、その発現制御は種々の疾患との関連が想定される。

E. 結論

血管平滑筋細胞は dsRNA 処理に伴って RIG-I を発現し、それは血管壁における炎症反応の制御機構の一つであると考えられる。

F. 健康危惧情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Imaizumi T, Kumagai M, Nishi N, Hirashima M, Hatakeyama M, Tamo W, Yoshida H, Nakamura T, Okumura K, Satoh K: 15-Deoxy- $\Delta^{12,14}$ -prostaglandin J₂ inhibits IFN- γ -induced galectin-9 expression in human umbilical vein endothelial cells. **Int Arch Allergy Immunol** 131: 57-61, 2003.

Tanji K, Irie Y, Uchida Y, Urata Y, Yoshida S, Mori F, Satoh K, Mizushima Y, Wakabayashi K: Expression of metallothionein-III induced by hypoxia attenuates hypoxia-induced cell death in vitro. **Brain Res** 976: 125-129, 2003.

Iwata M, Kondo I, Sato Y, Satoh K, Soma M, Tsuchida E: An ankle-foot orthosis with inhibitor bar: effect on hemiplegic gait. **Arch Phys Med Rehabil** 84: 924-927, 2003.

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. *In* Satoh K, Suzuki S, Matsunaga M (eds), **Advances in Brain Research—Cerebrovascular Disorders and Neurodegeneration**. Elsevier Science, Amsterdam, pp. 81-86, 2003.

Imaizumi T, Yoshida H, Satoh K: Bacterial lipopolysaccharide induces retinoic-acid inducible gene-I in vascular endothelial cells. *In* Satoh K, Suzuki S, Matsunaga M (eds), **Advances in Brain Research—Cerebrovascular Disorders and Neurodegeneration**. Elsevier Science, Amsterdam, pp. 119-123, 2003.

Tanji K, Mori F, Imaizumi T, Yoshida H, Takahashi H, Satoh K, Wakabayashi K: Expression of α - and β -synuclein in cultured astrocytes and the effects of inflammatory cytokines. *In* Satoh K, Suzuki S, Matsunaga M (eds), **Advances in Brain Research—Cerebrovascular Disorders and Neurodegeneration**. Elsevier Science, Amsterdam, pp. 157-164, 2003.

Tamo W, Imaizumi T, Tanji K, Yoshida H, Mori F, Fukuda I, Wakabayashi K, Satoh K: Expression of α -synuclein in vascular endothelial and smooth muscle cells. *In* Satoh K, Suzuki S, Matsunaga M (eds), **Advances in Brain Research—Cerebrovascular Disorders and Neurodegeneration**. Elsevier Science, Amsterdam, pp. 173-180, 2003.

Imaizumi T, Kumagai M, Hatakeyama M, Tamo W, Yamashita K, Tanji K, Yoshida H, Satoh K: 15-Deoxy- $\Delta^{12,14}$ -prostaglandin J₂ inhibits the IL-1-induced expression of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in endothelial cells stimulated with lipopolysaccharide. **Prostaglandins Other Lipid Mediat** 71: 293-299, 2003.

Yamashita K, Imaizumi T, Hatakeyama M, Tamo W, Kimura D, Kumagai M, Yoshida H, Satoh K: Effect of hypoxia on the expression of fractalkine in human endothelial cells. **Tohoku J Exp Med** 200: 187-194, 2003.

Tanji K, Toki T, Tamo W, Imaizumi T, Matsumiya T, Mori F, Satoh K, Wakabayashi K: Glycogen synthase kinase-3 β phosphorylates synphilin-1 in vitro. **Neuropathology** 23: 199-202, 2003.

Metoki N, Sato Y, Satoh K, Okumura K, Iwamoto J: Muscular atrophy developed in the hemiplegic and non-hemiplegic limbs in patients following stroke. **Am J Phys Med Rehabil** 82: 862-865, 2003.

Shibata T, Imaizumi T, Yoshida H, Matsumiya T, Tamo W, Hatakeyama M, Yoshida H, Munakata H, Fukuda I, Satoh K: Effect of MG132, a protease inhibitor, on the expression of growth related oncogene protein- α in human umbilical vein

endothelial cells: involvement of p38 mitogen-activated protein kinase. *Cytokine* 24: 67-73, 2003.

2. 学会発表

Kumagai M, Fujimoto K, Imaizumi T, Takanashi S, Hasegawa Y, Okumura K, Satoh K: 15-Deoxy- $\Delta^{12,14}$ -prostaglandin J₂ inhibits interleukin-1-induced expression of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in a human bronchial epithelial cell line, BEAS2B. American Thoracic Society, 2003. Seattle, USA, 2003. May 16-21.

Tamo W, Imaizumi T, Yoshida H, Mori F, Fukuda, I, Wakabayashi K, Satoh K: Expression of synphilin-1 in vascular endothelial cells and its enhancement by SB203580, an inhibitor of p38 MAP kinase. XIIIth International Symposium on Atherosclerosis. Kyoto, Japan, 2003. September 28-October 2.

Imaizumi T, Yoshida H, Satoh K: 15-Deoxy- $\Delta^{12,14}$ -prostaglandin J₂ inhibits the expression of fractalkine in endothelial cells. XIIIth International Symposium on Atherosclerosis. Kyoto, Japan, 2003. September 28-October 2.

今泉忠淳、吉田秀見、佐藤 敬：血管内皮細胞の galectin-9 発現に対する 15-Deoxy- $\Delta^{12,14}$ -prostaglandin J₂ の影響。第 45 回日本脂質生化学会 仙台市 2003. 6. 20-21.

Imaizumi T, Yoshida H, Satoh K: Interferon- γ stimulates the expression of retinoic-acid inducible gene-I in smooth muscle cells. 第 76 回日本生化学会大会 横浜市 2003. 10. 15-18.

Ⅱ. 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
Inoue I, Onda H, Kasuya H, Yoneyama T	A genome-wide linkage and a haplotype association studies mapped intracranial aneurysm to elastin locus on chromosome 7	Satoh K, Suzuki S, Matsunaga M (eds)	Excerpta Medica International Congress Series, Volume 1251	Elsevier Science	Amsterdam, Netherland	2003	17-24
Kasuya H, Onda H, Sasahara A, Akagawa H, Yoneyama T, Hori T	Circulating blood volume following subarachnoid hemorrhage	Macdonald L (ed)	Cerebral Vasospasm VII Proceedings of the 8th International Conference on Cerebral Vasospasm. 2003 Thieme	Medical Publishers, Inc.	Chicago	2004	in press
Sasaki T, Kasuya H, Onda H, Sasahara A, Hori T	Effects of MAPK inhibitor (FR167653) on cerebral vasospasm in a canine double- hemorrhage model	Macdonald L (ed)	Cerebral Vasospasm VII Proceedings of the 8th International Conference on Cerebral Vasospasm. 2003 Thieme	Medical Publishers, Inc.	Chicago	2004	in press
Yoshida H, Imaizumi T, Tanji K, Sato	Platelet-activating factor enhances the expression of	Satoh K, Suzuki S, Matsunaga M	Advances in Brain Research —Cerebro-	Elsevier Science	Amsterdam	2003	81-86

Y, Satoh K	vascular endothelial growth factor in normal human astrocytes under hypoxia	(eds)	vascular Disorders and Neurodegeneration				
Imaizumi T, Yoshida H, Satoh K	Bacterial lipopolysaccharide induces retinoic-acid inducible gene I in vascular endothelial cells	Satoh K, Suzuki S, Matsunaga M (eds)	Advances in Brain Research — Cerebrovascular Disorders and Neurodegeneration	Elsevier Science	Amsterdam	2003	119-123
Tanji K, Mori F, Imaizumi T, Yoshida H, Takahashi H, Satoh K, Wakabayashi K	Expression of α -synuclein and β -synuclein in cultured astrocytes and the effects of inflammatory cytokines	Satoh K, Suzuki S, Matsunaga M (eds)	Advances in Brain Research — Cerebrovascular Disorders and Neurodegeneration	Elsevier Science	Amsterdam	2003	157-164
Tamo W, Imaizumi T, Tanji K, Yoshida H, Mori F, Fukuda I, Wakabayashi K, Satoh K	Expression of α -synuclein in vascular endothelial and smooth muscle cells	Satoh K, Suzuki S, Matsunaga M (eds)	Advances in Brain Research — Cerebrovascular Disorders and Neurodegeneration	Elsevier Science	Amsterdam	2003	173-180

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
Sasaki T, Kasuya H, Onda H, Sasahara A, Hori T, Inoue I	Role of p38 mitogen-activated protein kinase on cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage	<i>Stroke</i>		in press	2004
Nakajima T, Wooding	Natural selection and	<i>Am J Hum Genet</i>		in press	2004

S, Sakagami T, Emi M, Tokunaga K, Tamiya G, Ishigami T, Umemura S, Munkhbat B, Jin F, Guan-jun J, Hayasaka I, Ishida T, Saito N, Pavelka K, Lalouel JM, Jorde LB, Inoue I	population history in the human angiotensinogen gene (AGT): 736 AGT sequencing in worldwide chromosomes				
Yoshida K, Inoue I	Regulation of Geminin and Cdt1 expression by E2F transcription factors	<i>Oncogene</i>		in press	2004
Ohmori H, Ando Y, Makita Y, Onouchi Y, Nakajima T, Saraiva MJM, Terazaki H, Sulu O, Sobue G, Nakamura M, Ymaizumi M, Munar-Ques M, Inoue I, Uchino M, Hata A	Common origin of the Val30Met mutation responsible for the amyloidogenic transthyretin type of familial amyloidotic polyneuropathy	<i>J Med Genet</i>		in press	2004
Yoneyama T, Kasuya H, Onda H, Akagawa H, Hashiguchi K, Nakajima T, Hori T, Inoue I	Collagen type Ia2 (<i>COL1A2</i>) is the susceptible gene for intracranial aneurysms	<i>Stroke</i>	35	443-448	2004
Matsui H, Suzuki K, Ohtake N, Nakata S, Takeuchi T, Yamanaka H, Inoue I	Genomewide linkage analysis of familial prostate cancer in Japanese population	<i>J Hum Genet</i>	49	9-15	2004
Yoshida K, Oyaizu N, Dutta A, Inoue I	The destruction box of human Geminin is critical for proliferation and tumor growth in human colon cancer	<i>Oncogene</i>	23	58-70	2004

	cells				
Uno Y, Sakamoto Y, Yoshida K, Hasegawa T, Hasegawa Y, Koshino T, Inoue I	Characterization of six base pair deletion in the putative HNF1-binding site of human <i>PXR</i> promoter	<i>J Hum Genet</i>	48	594-597	2003
Yoshida K, Inoue I	Conditional expression of MCM7 increase tumor growth without altering DNA replication activity	<i>FEBS Lett</i>	553	213-217	2003
Tanaka T, Ikari K, Furushima K, Okada A, Tanaka H, Furukawa K, Yoshida K, Ikeda T, Ikegawa S, Hunt S, Takeda J, Toh S, Harata S, Nakajima T, Inoue I	Genomewide linkage and linkage disequilibrium analyses identify <i>COL6A1</i> , on chromosome 21, as the locus for ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine	<i>Am J Hum Genet</i>	73	812-822	2003
Tachikui H, Saitou N, Nakajima T, Hayasaka I, Ishida T, Inoue I	Lineage specific homogenization of the polyubiquitin gene among human and great apes	<i>J Mol Evol</i>	57	737-744	2003
Kawaguchi Y, Furushima K, Sugimori K, Inoue I, Kimura T	Association between polymorphism of the transforming growth factor-beta gene with the radiologic characteristic and ossification of the posterior longitudinal ligament	<i>Spine</i>	28	1424-1426	2003
Isashiki Y, Sonoda S, Izumo S, Sakamoto T, Tachikui H, Inoue I	Polygenetic assessment of the mitochondrial DNA displacement loop haplotype in Japanese patients with Leber's hereditary optic neuropathy harboring the mitochondrial DNA G11778A mutation	<i>Ophthalmic Res</i>	35	224-231	2003

Yoneyama T, Kasuya H, Onda H, Akagawa H, Jinnai N, Nakajima T, Hori T, Inoue I	Association of positional and functional candidate genes FGF1, FBN2, and LOX on 5q31 with intracranial aneurysm	<i>J Hum Genet</i>	48	309-314	2003
Ikeda R, Furukawa T, 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	Thymidine phosphorylase inhibits apoptosis induced by cisplatin	<i>Biochem Biophys Res Commun</i>	301	358-363	2003
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>	34	1640-1644	2003
Kasuya H	Fisher's classification (letter)	<i>J Neurosurg</i>		in press	2004
Kasuya H, Onda H, Sasahara A, Akagawa H, Yoneyama T, Takeshita M, Hori T	Impact of cerebral vasospasm on outcome after the application of nicardipine prolonged-release implants: Analysis of 83 consecutive patients with acute subarachnoid hemorrhage	<i>Stroke</i>		in press	2004
Kasuya H, Onda H, Yoneyama T, Sasaki T, Hori T	Bedside monitoring of circulating blood volume following subarachnoid hemorrhage	<i>Stroke</i>	34	956-960	2003
Hiyama H, Kasuya H, Yoneyama T, Sasaki T, Hori T	Orbital syndrome after a surgery of vestibular schwannoma via middle fossa approach	<i>Acta Neurochir (Wien)</i>	145	83-85	2003
赤川浩之、糟谷英俊、	脳血管障害の遺伝子異常：脳動	脳神経外科速報	14	258-265	2004

米山 琢、恩田英明	脈瘤				
糟谷英俊、赤川浩之、 米山 琢、恩田英明	脳動脈瘤と遺伝子	分子脳血管病		in press	2004
糟谷英俊、恩田英明、 川島明次、米山 琢、 白石和子、堀 智勝	脳神経外科患者における深部静脈血栓症、肺塞栓症：危険因子とヘパリンの使用経験	脳神経外科速報	13	857-862	2003
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
Yagasaki H, Oda T, Adachi D, Nakajima T, Nakahata T, Asano S, Yamashita T	Two common founder mutations of the fanconi anemia group G gene FANCG/XRCC9 in the Japanese population	<i>Hum Mutat</i>	21	555	2003
Ezura Y, Nakajima T, Kajita M, Ishida R, Inoue I, Yoshida H, Suzuki T, Shiraki M, Hosoi T, Orimo H, Emi M	Association of molecular variants, haplotypes, and linkage disequilibrium within the human vitamin D-binding protein (DBP) gene with postmenopausal bone mineral density	<i>J Bone Miner Res</i>	18	1642-1649	2003
Imaizumi T, Kumagai M, Nishi N, Hirashima M, Hatakeyama M, Tamo W, Yoshida H, Nakamura T, Okumura K, Satoh K	15-Deoxy- $\Delta^{12,14}$ -prostaglandin J_2 inhibits IFN- γ -induced galectin-9 expression in human umbilical vein endothelial cells	<i>Int Arch Allergy Immunol</i>	131	57-61	2003
Tanji K, Irie Y, Uchida Y, Urata Y, Yoshida S, Mori F, Satoh K,	Expression of metallothionein-III induced by hypoxia attenuates hypoxia-	<i>Brain Res</i>	976	125-129	2003

Mizushima Y, Wakabayashi K	induced cell death in vitro				
Iwata M, Kondo I, Sato Y, Satoh K, Soma M, Tsushima E	An ankle-foot orthosis with inhibitor bar: effect on hemiplegic gain	<i>Arch Phys Med Rehabil</i>	84	924-927	2003
Imaizumi T, Kumagai M, Hatakeyama M, Tamo W, Yamashita K, Tanji K, Yoshida H, Satoh K	15-Deoxy- $\Delta^{12,14}$ -prostaglandin J ₂ inhibits the IL-1-induced expression of granulocyte- macrophage colony-stimulating factor in endothelial cells stimulated with lipopoly- saccharide	<i>Prostaglandins Other Related Lipid Mediat</i>	71	293-299	2003
Yamashita K, Imaizumi T, Hatakeyama M, Tamo W, Yamashita K, Tanji K, Yoshida H, Satoh K	Effect of hypoxia on the expression of fractalkine in human endothelial cells	<i>Tohoku J Exp Med</i>	200	187-194	2003
Tanji K, Toki T, Tamo W, Imaizumi T, Matsumiya T, Mori F, Satoh K, Wakabayashi K	Glycogen synthase kinase-3 β phosphorylates synphilin-1 in vitro	<i>Neuropathology</i>	23	199-202	2003
Metoki N, Sato Y, Satoh K, Okumura K, Iwamoto J	Muscular atrophy developed in the hemiplegic and non- hemiplegic limbs in patients following stroke	<i>Am J Phys Med Rehabil</i>	82	862-865	2003
Shibata T, Imaizumi T, Yoshida H, Matsumiya T, Tamo W, Hatakeyama M, Yoshida H, Munakata H, Fukuda I, Satoh K	Effect of MG132, a proteasome inhibitor, on the expression of growth related oncogene protein- α in human umbilical vein endothelial cells: involvement of p38 mitogen- activated protein kinase	<i>Cytokine</i>	24	67-73	2003

20030367

以降は雑誌/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。