QJM 1994; 87: 671-8.
2) Falk RJ, Terrell RS, Charles LA, et al. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies induce neutrophils to degranulate and produce oxygen radicals in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990; 87: 4115-9.
3) Charles LA, Caldas ML, Falk RJ, et al. Antibodies against granule proteins activate neutrophils in vitro. *J Leukoc Biol* 1991; 50: 539-46.
4) Harper L, Cockwell P, Adu D, et al. Neutrophil priming and apoptosis in anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis. *Kidney Int* 2001; 59: 1729-38.
5) Muller Kobold AC, Kallenberg CG, Tervaert JW. Monocyte activation in patients with Wegener's granulomatosis. *Ann Rheum Dis* 1999; 58: 237-45.
6) Ralston DR, Marsh CB, Lowe MP, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies induce monocyte IL-8 release. Role of surface proteinase-3, alpha1-antitrypsin, and Fcgamma receptors. *J Clin Invest* 1997; 100: 1416-24.
7) Cockwell P, Brooks CJ, Adu D, et al. Interleukin-8: A pathogenetic role in antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis. *Kidney Int* 1999; 55: 852-63.
8) Specks U. ANCA subsets: influence on disease phenotype. Cleve Clin J Med 2002; 69 Suppl 2: SII56-9.
9) Westman KW, Bygren PG, Olsson H, Ranstam J, Wieslander J. Relapse rate, renal survival, and cancer morbidity in patients with Wegener's granulomatosis or microscopic polyangiitis with renal involvement. J Am Soc Nephrol 1998; 9: 842-52.

G. 研究発表

1．論文発表

1) 武曾恵理、猪原登志子。MPO-ANCA 関連腎炎・血管炎への経静脈的ガンマグロブリン療法の展望。医学のあゆみ 206(2): 157-159, 2003.

2) 武曾恵理、猪原登志子。血管炎症候群と免疫グロブリン大量療法。　リウマチ科 31(1):67-74, 2004.

3) 胡麻田学、赤松明。重篤な病態に対し経静脈的免疫グロブリン(IVIg)大量療法が奏効した ANCA 関連急速進行性腎炎の1症例。日腎会誌　46(2): 79-83, 2004.

2．学会発表

1) 猪原登志子、小野孝彦、野垣文昭、北徹、鈴木和男、武曾恵理。ANCA 関連腎炎：血管炎に対するヒト免疫グロブリン(IVIg) 治療効果の検討。第 46 回日本腎臓病学会学術総会。平成 15 年 5 月 23 日。東京。

2) 胡麻田学、赤松明、武曾恵理、鈴木和男。ANCA 関連腎炎・血管炎に対するヒト免疫グロブリン(IVIg) の大量静注治療効果の検討。第 46 回日本腎臓病学会学術総会。平成 15 年 5 月 23 日。東京。

3) T. ITO-IHARA, T. ONO, T. KITA, K. SUZUKI, E. MUSO. Beneficial effect of intravenous immunoglobulin for patients with myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody

(MPO-ANCA)-associated rapidly progressive glomerulonephritis. 5th International Symposium on IVIg. 25-27, Sep. 2003. Interlaken, Switzerland.

4) T. ITO-IHARA, T. ONO, T. KITA, K. SUZUKI, E. MUSO. Beneficial effect of intravenous immunoglobulin for patients with myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA)-associated rapidly progressive glomerulonephritis. 11th International Vasculitis and ANCA workshop. 2-5, Oct. 2003. Prague, Czech Republic.

5) T. ITO-IHARA, T. ONO, T. KITA, K. SUZUKI, E. MUSO. Beneficial effect of intravenous immunoglobulin for patients with myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA)-associated rapidly progressive glomerulonephritis. American Society of Nephrology, 2003. 12-17, Nov. 2003. San Diego, CA, USA.

H. 知的所有権の出願・登録状況

なし

Figure 1.

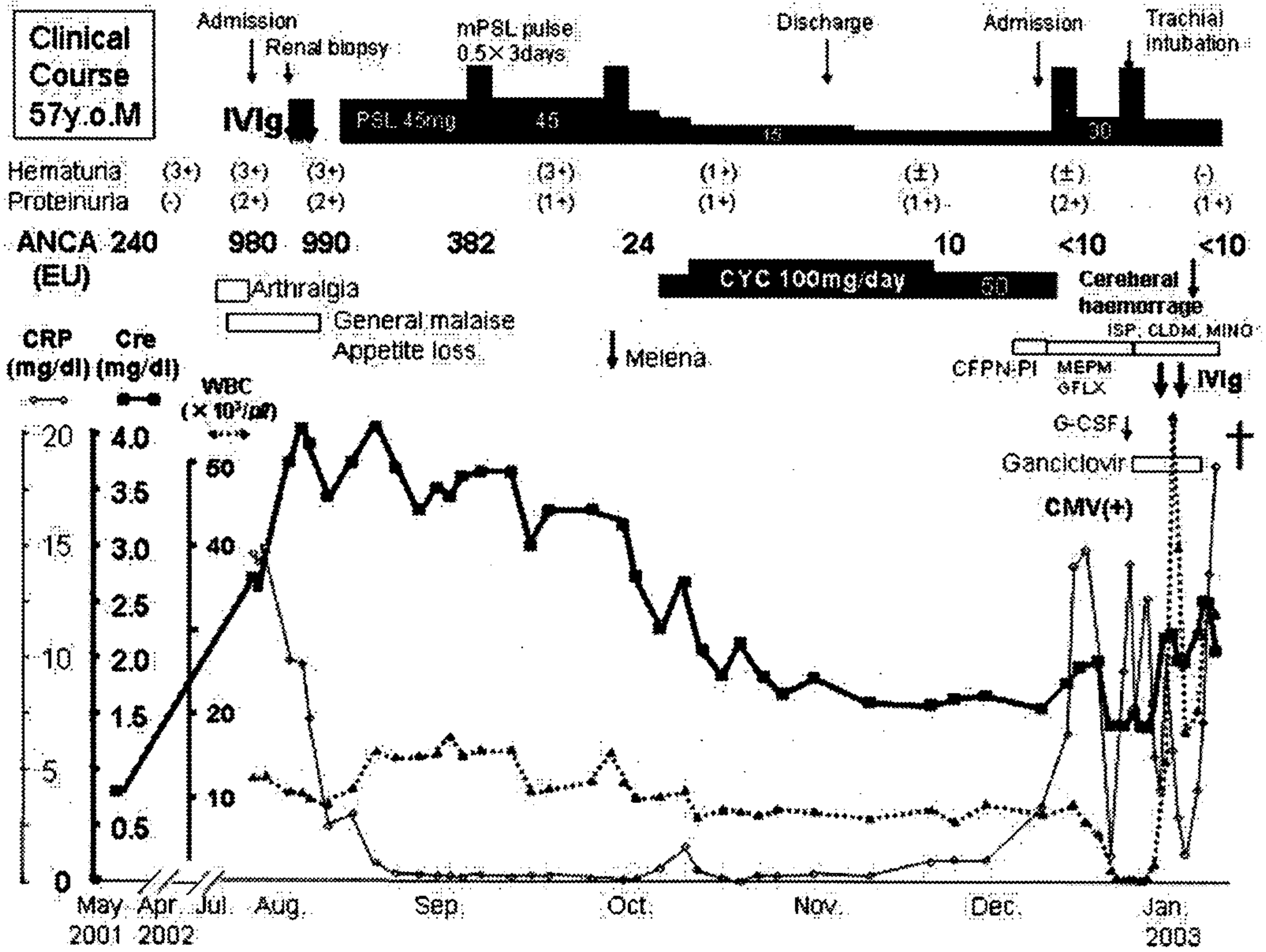

Clinical Course 57y.o.M
Admission
Renal biopsy
IVIg
mPSL pulse 0.5× 3days
PSL 45mg
45
Discharge
Admission
Trachial intubation
30
Hematuria (3+) (3+) (3+) (3+) (1+) (±) (±) (-)
Proteinuria (-) (2+) (2+) (1+) (1+) (1+) (2+) (1+)
ANCA (EU) 240 980 990 382 24 10 <10 <10
Arthralgia
General malaise
Appetite loss
Melena
CYC 100mg/day
Cerebral haemorrage
ISP, CLDM, MINO
CFPN-PI
MEPM
IVIg
G-CSF
Ganciclovir
CMV(+)
CRP (mg/dl)
Cre (mg/dl)
WBC (×10³/μl)
May 2001
Apr 2002
Jul.
Aug.
Sep.
Oct.
Nov.
Dec.
Jan. 2003

Table 1. 症例

患者No.	年齢	性別	血管炎による臓器障害部位	臨床診断	BVAS	治療前検査所見 WBC (/ul)	CRP (mg/dl)	Cre (mg/dl)	MPO-ANCA (EU)
1	82	F	E, L, K	多臓器障害型	19	7000	2.5	3.2	239
2	75	M	C, L, K, N	多臓器障害型	25	9600	17.8	1.2	435
3	77	M	L, K	多臓器障害型	19	9400	3.2	1.2	25
4	65	M	C, K, N	多臓器障害型	28	12000	22.0	2.0	80
5	61	F	K	腎限局型	15	8100	4.3	1.4	244
6	82	M	K	腎限局型	14	9400	10.4	4.7	159
7	64	F	L, K	多臓器障害型	21	12100	15.4	8.3	276
8	83	F	K	腎限局型	15	9300	7.9	0.7	144
9	59	M	K	腎限局型	15	10200	13.9	4.4	140
10	83	F	L, K, Ab	多臓器障害型	24	4700	0.1	2.9	617
11	82	F	K, N	多臓器障害型	21	14700	11.3	2.4	306
12	57	M	L, K, N	多臓器障害型	21	10700	9.9	4.0	980
13	62	M	L, K, N	多臓器障害型	25	10100	10.1	8.3	370
14	75	M	E, L, K	多臓器障害型	27	9300	6.0	11.5	82
15	67	M	L, K	多臓器障害型	19	11900	6.8	4.5	1740
平均値	72±3	M/F=9/6			21±1	9900±606	9.4±1.6	4.1±0.8	389±115
参考値					0	3500-9100	<0.3	0.4-1.3	<10

BVAS, Birmingham vasculitis activity score; C, cutaneous; E, ear nose throat; L, lung; Ab, abdomen; K, kidney; N, neuropathy.
Mean±SEM.

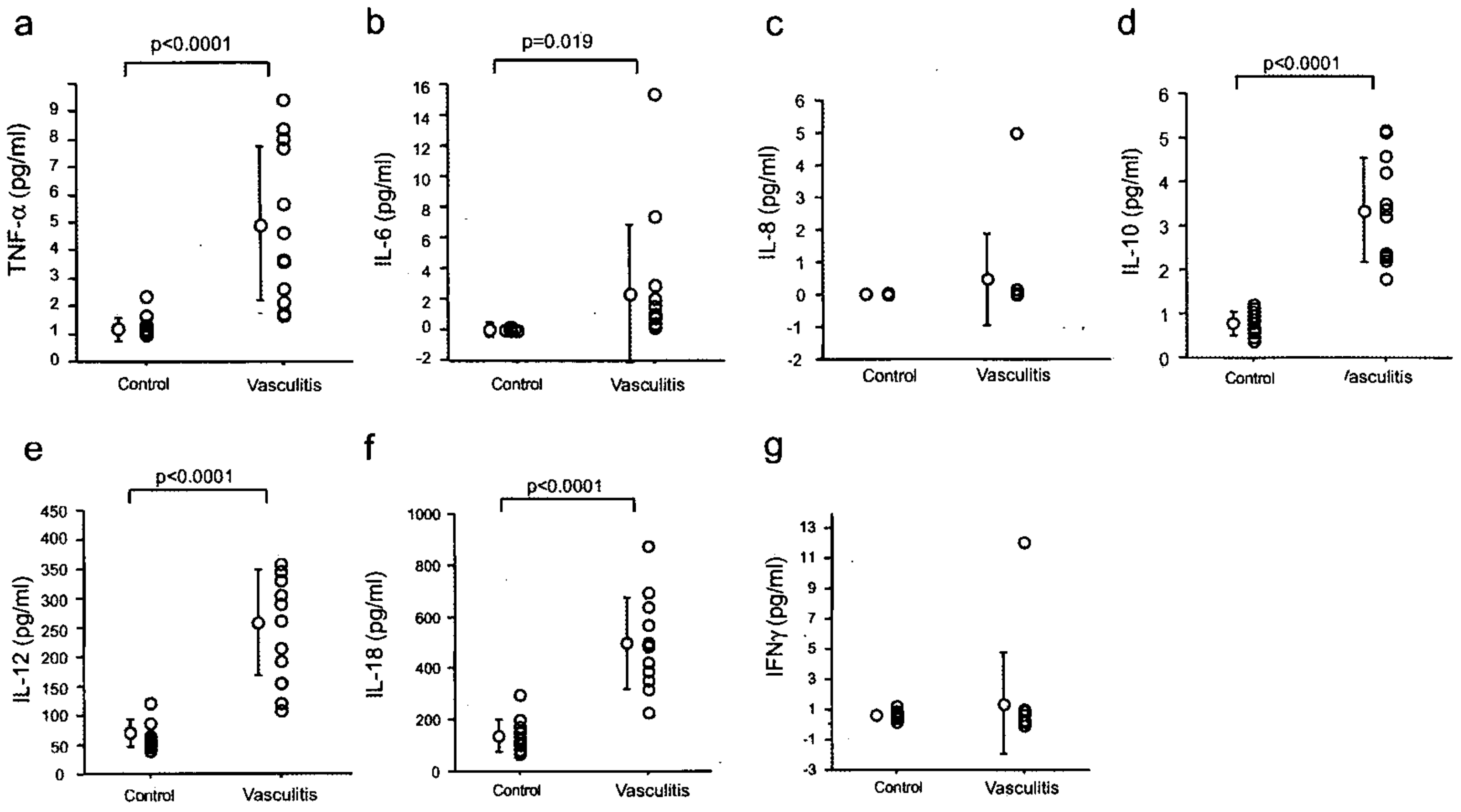


Figure 2 MPO-ANCA関連腎炎・血管炎12例における血中サイトカイン.
Control, 健常者12例; Vasculitis, 血管炎患者12例; Mean±SD.

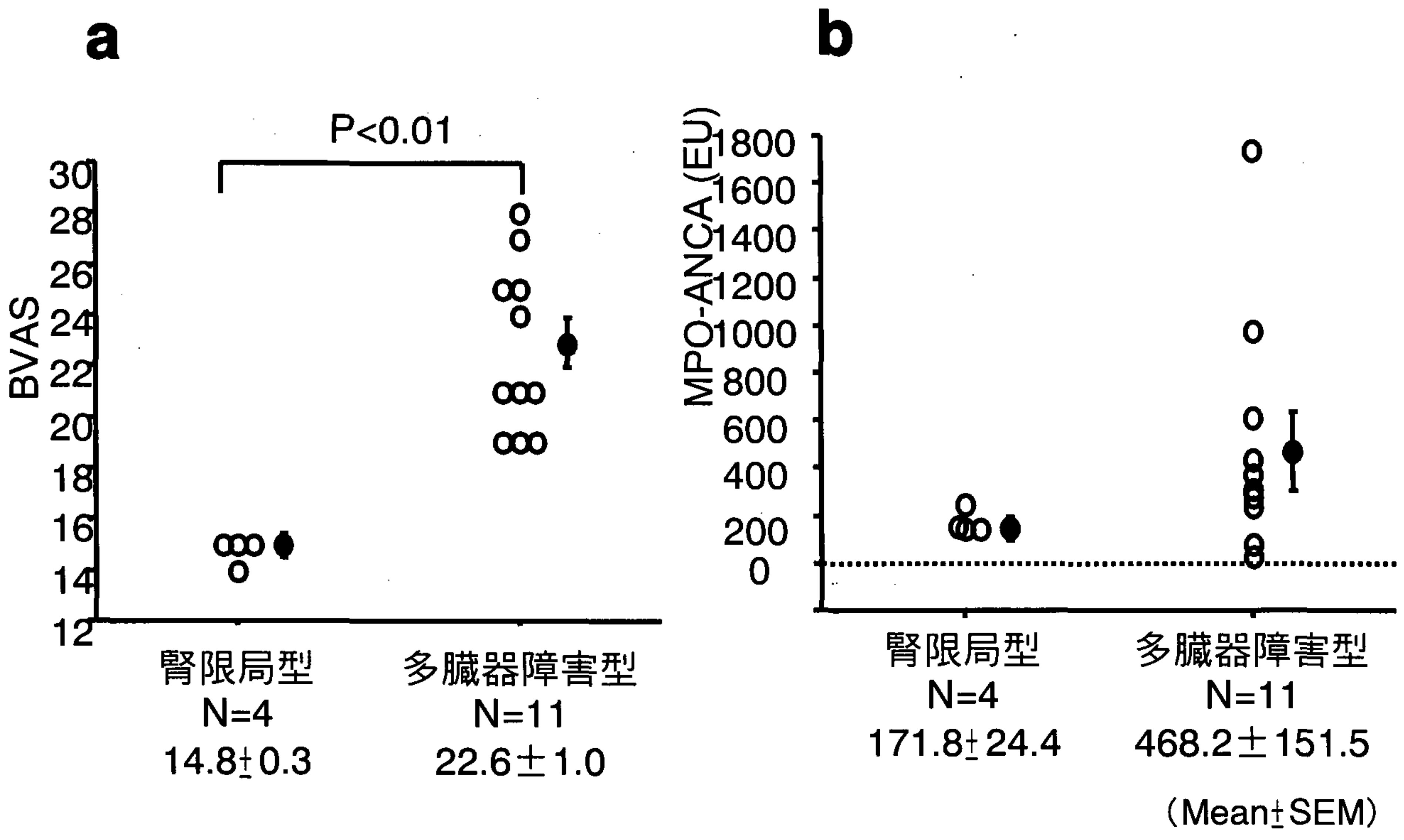


Figure3: 腎限局型と多臓器障害型のBVASとMPO-ANCA値の比較

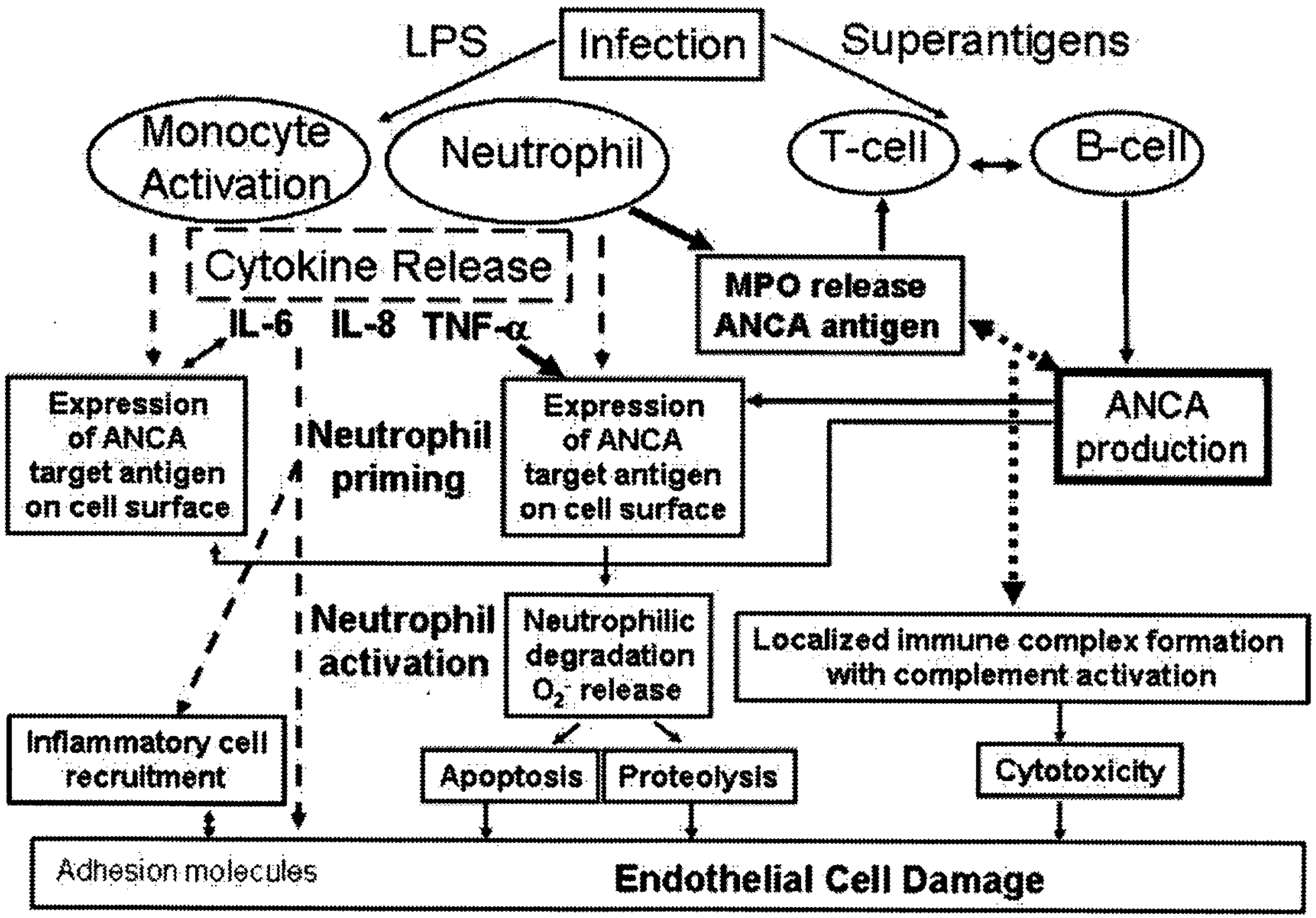


Figure 4. Working Hypothesis Specks U, Cleve Clin J Med 2002; 69 Suppl 2: SII56-9 より改変

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

ナノ粒子プローブによる多臓器不全の解析

分担研究者　山本　健二　国立国際医療センター 研究所・部長
協力研究者　星野 昭芳　国立国際医療センター研究所・流動研究員
協力研究者　藤岡 宏樹　国立国際医療センター研究所・研究生

本研究の目的は、血管炎による多臓器不全のメカニズムを解明するため蛍光ナノプローブを用いて自己免疫疾患のモデルマウスの免疫細胞に標識し、その標識された特定細胞を、正常のマウス血管に導入しその生体内動態を解析し、疾患メカニズムを明らかにすると共に、治療に対する評価を行うことにある。本年度は、実際に細胞を量子ドットで標識しその細胞をマウス生体内に導入し、その生体内動態を観察した。その結果、尾静脈から注入された、量子ドット標識化リンパ球系株化細胞（EL4）は、導入後５日間、血管中に存在し、７日後には消失する事を観測した。この事からこの細胞の生体導入後動態解析システムの有用性を確認した。

A．研究目的

近年細胞療法など、機能有る細胞を生体に導入し、その細胞を患部臓器まで伝達し、そこで疾病患部を治療する方法が様々な臓器に於いて考えられており、心臓や脳等において実際に研究が進み、動物実験によって一定の成果を得ている。

一方、半導体ナノ粒子の研究開発は米国におけるナノテクノロジー研究の最重要課題の一つとされている量子サイズ効果（Quntum Dot Effect）理論に基づく新規な化合物 で、粒子サイズにより発光色が変化し、発光強度と耐光性が既存の有機系蛍光色素をはるかに凌駕することが知られている。この新機材料を用い、IT 分野における記憶装置の開発は、我が国に於いても材料ナノテクノロジー分野にて国家プロジェクトとして精力的に開発研究が進んでいる。本研究で現在用いている半導体ナノ粒子のサイズは、４nm　５nm であり、この材料を用いての薬剤伝達システムをはじめ、その他の医療応用に、日米でしのぎを削っている。

本研究はバイオナノ工学的立場にち自己組織化法による蛍光ナノ粒子の合成を行ない、血管炎による多臓器不全のメカニズムを解明する。そのため蛍光ナノプローブを用いて自己免疫疾患のモデルマウスの免疫細胞に標識し、その標識された特定細胞を、正常のマウス血管に導入しその生体内動態を解析し、疾患メカニズムを明らかにすると共に、治療に対する評価を行うことにある。

B．研究方法

1.　量子ドットの合成と表面加工

研究に用いている半導体ナノ粒子はセレン化カドミウムを核、硫化亜鉛を殻とするコア・シェル型ナノ粒子である。この粒子はトリ・オクチル・フォスフィン・オキサイド（TOPO）と言う有機溶媒を３５０℃に加熱し、溶融させた状態で合成されている。則ち、その溶融したTOPOに酸化カドミウムとセレンを同時に打ち込み単分子分散させる。分散した時に、溶媒の温度が２７０℃程度の一旦低下するが、さらに加熱し３００℃にて一定に保つと、TOPO 溶媒内で半導体ナノ粒子が自己組織化する事により生成されてくる。半導体ナノ粒子は、量子サイズ効果を持っているためこのように非常に均質な粒子直径を持つように製造される必要性がある。

前述の記述のようにして合成された量子ドットは、疎水性化合 物であるが、11-メルカプトウンデカン酸と硫化亜鉛とを結合させて粒子表面にカルボキシル基を出させることによって親水性粒子としている。この置換方法は、まず11-メルカプトウンデカン酸を８０℃に加熱し恒温に保つと溶融しており、この溶融した11-メルカプトウンデカン酸に前述の量子ドットを溶かしこみ数時間放置することにより置換し、さらにナトリウム塩叉は、カリウム塩として親水性を示すようになる。

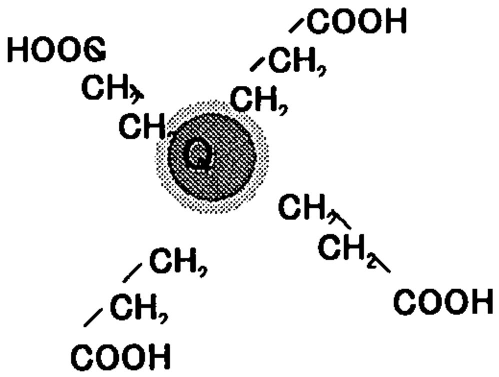
３．表面修飾

上記のようにして表面加工された量子ドットは、水によく分散する。ところがこのままでは、中性または、塩基性水溶液には分散できるが、酸性溶液中または高塩濃度において凝集し析出してくると言った欠点がある。 半導体ナノ粒子の親水化は既報の研究ではカルボン酸によるものがほとんどである。このカルボン酸で親水化した半導体ナノ粒子は中性から塩基性水容液では分散安定である

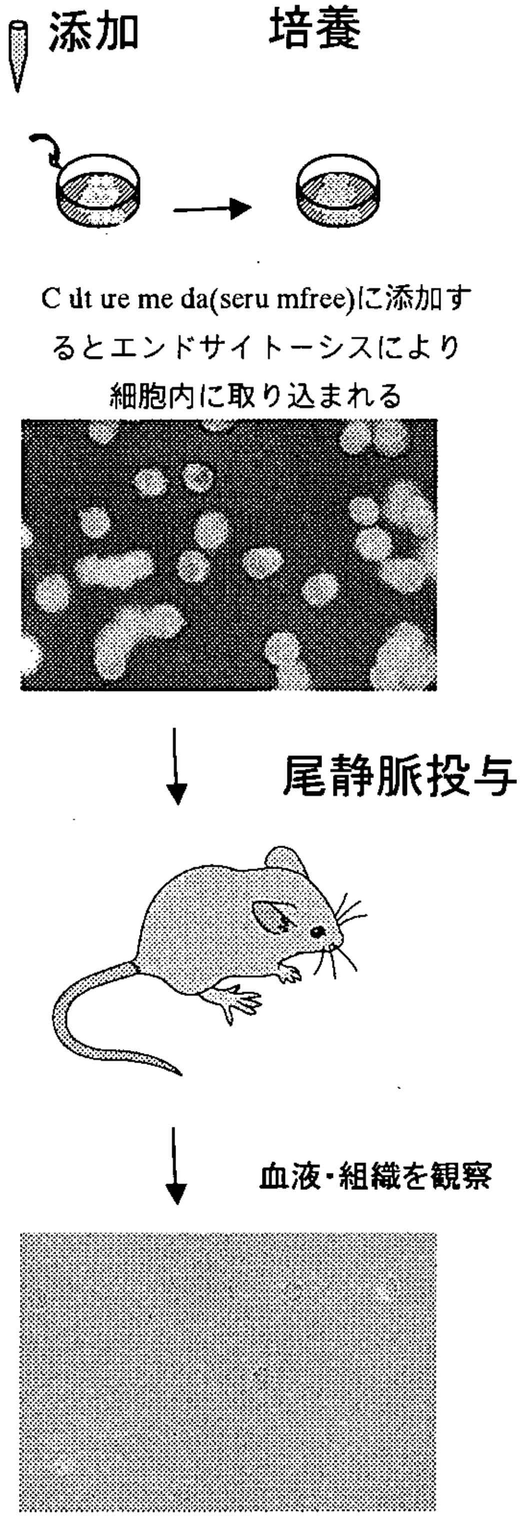
C．研究結果

本年度は、前年度に引き続き、半導体ナノ粒子を導入した細胞を、マウス生体内に導入し、その生体内動態を、解析した。

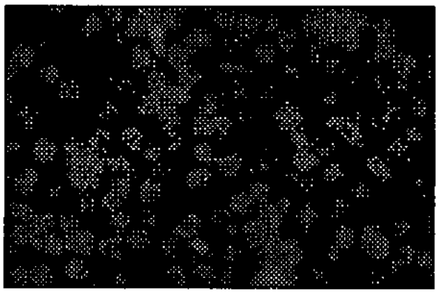
具体的には、半導体ナノ粒子の細胞内安定性を見るため、まずin vitroにおいて、シャーレで培養したマウスリンパ球系株化細胞（EL4）に、 赤色半導体ナノ粒子（Cd／Se；蛍光波長５６０nm）を導入した。導入方法としては、羊アルブミンを同じモル濃度赤色半導体ナノ粒子と混和し、それを培地に入れ、しばらく取り込ませた後、洗い流し、培養しながら蛍光顕微鏡（オリンパス）にて観測した。



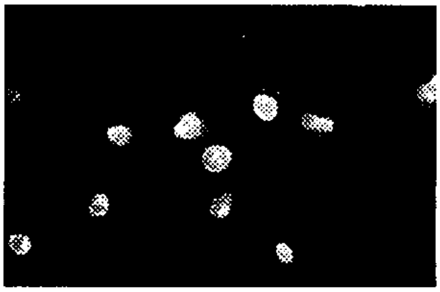
ポリカルボン酸による水への可溶化



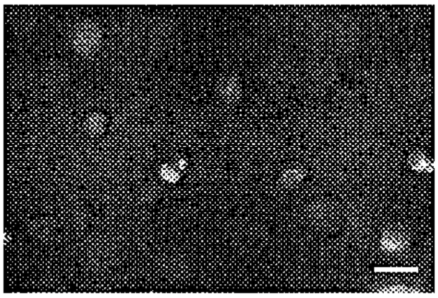
染色前



染色1日後



染色10日後



上図で示すよう染色１日後には、導入した細胞の９７％は、末梢血管内に存在するが。５日後には、３８％、7日後には、３２％、１０日後には、１４％となっている。１０日後のマウスの臓器について、病理切片を作成し半導体ナノ粒子に染色された細胞の臓器内分布を解析した。その結果大部分は、肺に存在し、その他は、脾臓に存在し、肝臓や腎臓には、ほとんど存在しなかったことが判明した。

上の図にその概略を示す。さらに実際のデータを以下示す。

D．考察

1）達成度について

我が国において、はじめて量子ドットを使った生物学・医学応用が本年度我々の研究でなされた。特定細胞の標識およびその標識された細胞の生体内導入に必要な準備がなされたと言える。

2）研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

半導体ナノ粒子の研究開発は米国におけるナノテクノロジー研究の最重要課題の一つとされている量子サイズ効果（Quntum Dot Effect）理論に基づく新規な化合物 で、粒子サイズにより発光色が変化し、発光強度と耐光性が既存の有機系蛍光色素をはるかに凌駕することが知られている。半導体ナノ粒子はまた、表面加工により様々な機能を賦与することが可能である。そこで、生体に安全な半導体ナノ粒子を開発し、開発した半導体ナノ粒子に様々な薬剤を結合させ、薬物動態を半導体ナノ粒子の可視光観察によって細胞・組織・臓器・生体レベルで解析する事は国際的に極めて重要である。また量子ドットにより特定細胞に標識しその標識された細胞を正常マウスに導入する事によりその生体内動態を明らかにしホストとの相互作用を見る事により、血管炎による多臓器不全ついて解析する事は、国民医療における難病を克服する事は、社会的にも意義が大きいと考える。

3）今後の展望について

次年度以降は、細胞内動態解析のために必要な表面加工法を開発するとともに、実際開発された方法を利用して、細胞内分布や生体分布についてに実際応用し新しいナノプローブの性能を評価する予定である。

今後実験デザイン１、および実験デザイン２に示すように血管炎についての解析を行う予定である。

E．結論

以上のように、本研究を通じて、半導体ナノ粒子によって標識された、細胞を用いて、マウス生体内における、細胞動態解析に応用することが可能である事が判明した。昨年度我々は、タンパク質やその他の生体分子に結合させその細胞内動態を観察するのに充分な特性を有する事を示した事と合せ、分子の細胞内動態から、細胞の生体内動態まで観測できるシステムを構築した。このように、量子ドットは、極めて特徴的な性質を有するため、血管炎による多臓器不全のメカニズムを解明するため蛍光ナノプローブを用いて自己免疫疾患のモデルマウスの免疫細胞に標識し、その標識された特定細胞を、正常のマウス血管に導入しその生体内動態を解析し、疾患メカニズムを明らかにするなどの生物・医療において今後の展開に向けての素地が築かれたと言える。

F．健康危険情報

本研究では現在のところ健康に危険を及ぼす可能性はない。

G．研究発表

1．論文発表

1) A. Hoshino, K. Hanaki, K.Suzuki and K. Yamamoto, Application of T-lymphoma labeled with fluorescent quantum dots to cell tracing markers in mouse body, B.B.R.C. (in press).
2) J. Kitagawa, Y. Futamura and K. Yamamoto. Analysis of the conformational energy landscape of human snRNA with a metric based on tree representation of RNA structure. Nucleic Acids Research. 31, 2006-2013 (2003).
3) A.K. Aringazin, Yuri Dahnovsky, VD Krevchik, M.B. Semenov, A.A. Ovchinnkov, K. Yamamoto, Two-dimensional tunnel correlations with dissipation, PHYSICAL REVIEW B 68: 155426-1-12, (2003).
4) A. Komoto, K. Hanaki, S. Maeno, J. Y. Wakano, Y. Yamaguchi, K. Yamamoto, Growth dynamics of Bacillus circulans colony, J. Theoretical Biol., 25:91-97, (2003).
5) F. Takeuchi, Y. Futamura, H. Yoshikura, K. Yamamoto, Statistics of Trinucleotides in Coding Sequences and Evolution J. Theoretical Biol., 222: 139-149, (2003).

（総説）

1) 山本健二　生物学領域におけるナノテクノロジーの応用と展望に迫る。21, 2121-2124, （実験医学）　２００３
2) 山本健二　光を用いた細胞・組織のバリデーションとその展開。25, 545-548.O PULSE(新技術コミュニケーション)　２００３

2．学会発表

（国内学会）

1) 山本健二　蛍光ナノ粒子を用いた診断、化学工学会、日本バイオイメージング主催「ナノとバイオの融合学理構築と産業基盤形成」宮城県松島（２００３）
2) 山本健二、生体分子トレーサーとしての量子ドット、4-19-S-1、第２６回医学会総会　福岡（２００３）
3) 山本健二、ナノ粒子の機能分子のデリバリーシステムと解析、日本バイオイメージング学会主催「バイオイメージングとナノテクノロジー」東京フォーラム（２００３）
4) 山本健二、量子ドットの生物医療応用、ナノバイオテクノロジーの最前線。化学工学会バイオナノ委員会主催、バイオイメージング学会共催(2004)、東京大学山上会議場

（国際学会）

1)K. Yamamoto and A. Shiohara. Quantum Dot and cytotoxicity. TOP NANO 21, St. Gallen･Switzerland (2003)
2) K. Yamamoto. Semiconductor nano-particle and the application for the

bio-medical engineering. International Symposium on Advanced Life Science on the Base of Bioscience and Nano-technology. S3-pp.61. Sapporo (2003)

H．知的所有権の出願・取得状況

なし

厚生科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

3次構造のシュミレーション解析によるLECT2多型の安定性の差

分担研究者： Wayne Dawson 国立感染症研究所 生物活性物質部 技術補助員

研究要旨：難治性血管炎にかかわると推定される炎症抑制に関与するサイトカイン LECT2の生体での作用を明らかにするため、本分子の3次構造解析を行ったいる。特に、Val58Ileの多型が関節リウマチに関与していることから、両者の構造の違いをシミュレーションにより解析した。その結果、Var 型と Ile 型で安定性に差が認められた。このことから、Val58Ileの多型が炎症の拡大に関与していることが示唆された。

A．研究目的

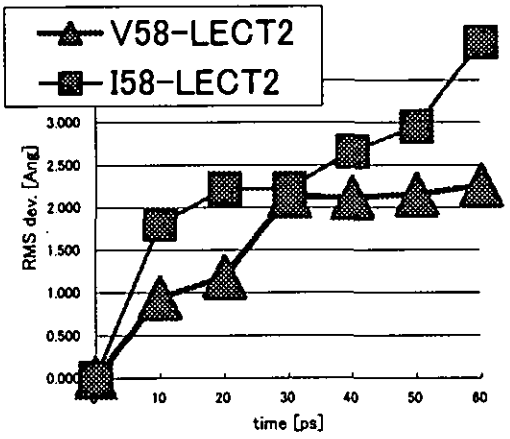
多臓器不全など、腎、肺、肝機能、腎不全の発症と好中球の活性化など、炎症の像悪がかかわっていることが示唆されている。そこで、われわれが発見したサイトカイン LECT2 の構造と炎症との関連をしらべるために、コンピュータシミュレーションによる3次元構造解析を行った。

B．研究方法

LECT2 の NMR の一部の構造解析のデータをもとに、コンピュータシミュレーションを行い、Var 型と Ile 型の温度安定生の違いを求めた。

C．結果

Val58Ile の多型が関節リウマチに関与していることから、両者の構造の違いをシミュレーションにより解析した。その結果、Ile 型は、Var 型より温度安定性が悪く、Var 型と Ile 型で構造安定性に差が認められた。このことから、Val58Ile の多型が炎症の拡大に関与していることが示唆された。



D．考察

LECT2 には、Val58Ile の多型が存在し、その多型が関節リウマチの重篤度に関与していることを報告してきた。両者のたんぱく質の構造の違いシミュレーション解析により Ile 型が、Var 型より温度安定性が悪く、Var 型と Ile 型で構造安定性に差が認められた。このことは、LECT2 の Val58Ile の多型

が関節リウマチの重篤度に関与していることを説明できると思われる。おそらく、Val58Ile の多型が炎症の拡大に関与していることが示唆された。

E．結論

LECT2 に存在する、Val58Ile の多型において、両者のたんぱく質の構造の違いシミュレーション解析により Ile 型が、Var 型より温度安定性が悪く、Var 型と Ile 型で構造安定性に差が認められた。Val58Ile の多型が炎症の拡大に関与していることが示唆された。

F．健康危険情報

特になし。

G．研究発表

(1)誌上発表

なし

(2)学会発表

1. DAWSON, W., ITO-ISHIDA, M., KAMEOKA, K., YAMAGOE, FUTAMURA, Y., YAMAMOTO, Y., TANOKURA, M., SUZUKI, K. 第１２回日本バイオイメージング学会学術集会(横浜)「Structural determination of the LECT2 protein by combined experimental and computational strategies 」(LECT2 蛋白の構造予測)
2. Dawson, W., Ishida, M., Kameoka, Y., Yamagoe, S., Futamura, Y., Yamamoto, K., Tanokura, M., Suzuki, K. "Structural determination of the LECT2 protein by combined experimental and computational strategies" (LECT2 の３次構造解析) 第 26 回　日本分子生物学会年会　2003 年 12 月 10—13 日　神戸

H．知的財産権の出願・登録状況

たんぱく質構造解析シュミレーション（米国：平成１５年）

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
Kodama M, Aizawa Y.	Animal Models of Autoimmune Myocarditis	LT Cooper Jr.	Myocarditis From Bench to Bedside	Humana Press	New Jersey USA	2003	197-214
岩倉洋一郎	炎症、アレルギー病態における の IL-17 の役割		Molecular Medicine	羊土社		2003	252-258
安田二朗 岩倉洋一郎	トランスジェニックマウスの作製法（第7章 個体レベルの解析）	松村正實 山本雅	改訂第4版 新遺伝子工学ハンドブック（実験医学別冊）	羊土社		2003	248-253
須藤カツ子 岩倉洋一郎	アグリゲーション法による変異マウスの作製（第7章 個体レベルの解析 2. ジーンターゲティング）	松村正實 山本雅	改訂第4版 新遺伝子工学ハンドブック（実験医学別冊）	羊土社		2003	266-273
崔秉日 岩倉洋一郎	コンディショナルターゲティング法（第7章 個体レベルの解析 2. ジーンターゲティング）	松村正實 山本雅	改訂第4版 新遺伝子工学ハンドブック（実験医学別冊）	羊土社		2003	274-277

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌	巻号	ページ	出版年
Akiko Ishida-Okawara, Toshiko Ito-Ihara, Eri Muso, Takahiko Ono, Kan Saiga, Kyuichi Nemoto, **Kazuo Suzuki**.	Neutrophil contribution to the crescentic glomerulonephritis in SCG/Kj mice	Nephrology, Dialysis and Transplantation, 2	in press.		2004
Hoshino, A., Hanaki, K., **Suzuki, K.** and Yamamoto, K	Applications of T-lymphoma labeled with fluorescent quantum dots to cell tracing markers in mouse body	Biochem. Biophys. Res. Comm.	314	46–53	2004
Ohashi, Y.Y., Kameoka, Y., Persad, A.S., Kohi, F., Yamagoe, S., Hashimoto, K., and **Suzuki, K**	Novel missense mutation found in Japanese patient with myeloperoxidase deficiency	Gene	327	195-200	2004
Ichimori, K., Fukuyama, N., Nakazawa, H., Aratani, Y., Koyama, H., Takizawa, S., Kameoka, Y., Ishida-Okawara, A., Kohi, F., and **Suzuki, K**	*Myeloperoxidase* has directly-opposed effects on nitration reaction - Study on myeloperoxidase-deficient patient and myeloperoxidase-knockout mice	*Free Radical Research*	37	481-489	2003
Murata, K., Inami, M., Kubo, S., Kimura, M, Yamashita, M., Hosokawa, H., Nagao, T., **Suzuki, K.**, Hashimoto, K., Shinkai, H., Koseki, H., Taniguchi, M., Ziegler, S.F., H.,	CD69-null mice protected from arthritis induced with anti-type-II collagen antibodies	Int. Immunol	15	987-992	2003

Nakayama, T					
Nunoi, H., Kohi, F., *Kajiwara*, H., **Suzuki, K**	Prevalence of Inherited *Myeloperoxidase Deficiency in* Japan	Microbiol Immunol	47	527-531	2003
Sakamoto, M., Hasegawa, A., Sugaya K., Hashimoto, K., Kimura, M., Yamashita, M., **Suzuki, K**., Nakayama, T	Distinct calcium response induced by T-cell antigen receptor stimulation in thymocytes and mature T cells	Bioimages	11	1-8	2003
Suzuki, K	Neutrophil functions of patients with MPO-ANCA-related vasculitis	Internal Med	42	552-553	2003
Kamei, K., Sano, A, *Kikuchi*, K., *Makimura*, K., Niimi, K.,.**Suzuki, K.**, Uehara, Y., Okabe N., Nishimura, K., Miyaji, M	The trend of imported *myucoses in Japan*	J. Infect. Chemother	9	16-20	2003
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	27	272-278	2003
Hori T 他	Significance of Asymmetric *Dimethylarginine(ADMA)* Concentations During Coronary Cieculation in Patients With Vasospastic Angina	Circulation Jounal	67:4	305-311	2003
Ishibashi T,他	Decrease In Plasma Nox Concentration by Isosorbide Dinitrate, an Organic Nitrate Ester	Journal of Cardiovascular Pharmacology	41:4	40-48	2003
Izumi N,他	Long-term production of pre-existing alloantibodies to E and c after allogenic BMT in a *patient with aplastic anemia* resulting in delayed hemolytic anemia	Transfusion	43:2	241-245	2003
Igarashi Y 他	Predictors of Adverse Long-Term Outcome in Acute Myocardial Infarction Patients Undergoing Primary Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty-With Special Reference to the Admission Concentration of *Lipoprotein(a)*-	Circulation Journal	67:7	605-611	2003
Narita 他	Ca^{2+} ionophore-induced dendritic cell differentiation in a patient with defective ca^{2+} ionophore-induced platelet aggregation.	British Journal of Haematology	120:5	910-911	2003
Ochiai Y 他	Mapping of genetic modifiers of thymic lymphoma development in p53-knockout mice	Oncogene	22:7	1098-1102	2003
Okura Y 他	A Clinical and Histopathologic *Comparison* of Cardiac Sarcoidosis and Idiopathic Giant Cell Myocarditis	Journal of the American *College of Cardiology*	41:2	322-328	2003
Tanabe N 他	Event Rates of Acute Myocardial Infarction and Coronary Deaths in Niigata and Nagaoka Cities in Japan	Circulation Journal	67:1	40-45	2003

Toba K 他	FceRI and CD22 mRNA are expressed in early B-lineage and myeloid leukemia cell lines	Leukemia Reseach	27:2	173-182	2003
Tsuchiyama J 他	Induction and characterization of cutaneous lymphocyte antigen on natural killer cells	British Journal of Haematology	118	654-662	2003
Watanabe K 他	Comparative Effects of Angiotensin II Receptor Blockade (Candesartan) with Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor (Quinapril) in Rats with Dilated Cardiomyopathy	Journal of Cardiovascular Pharmacology	41	S93-97	2003
Fuse K 他	Polarity of helper T cell subsets represents disease nature and clinical course of experimental autoimmune myocarditis in rats	Clin Exp Immunol	134:3	403-408	2003
Kato K 他	Analysis of postextrasystolic relaxation response in the human heart	Mol Cell Biochem	251:1	43-46	2003
Maruyama S 他	FR167653 suppresses the progression of experimental autoimmune myocarditis	Mol Cell Biochem.	246:1	39-44	2003
Ishibashi T 他	Decrease in plasma NOx concentration by isosorbide dinitrate, an organic nitrate ester	J Cardiovasc Pharmacol	41:1	40-48	2003
Kashimura T 他	Spatiotemporal changes of coxsackievirus and adenovirus receptor in rat hearts during postnatal development and in cultured cardiomyocytes of neonatal rat. Virchows Arch	Virchows Arch	in press		
Moritake H, Sugimoto T, Kuroda H, Hidaka F, Takahashi Y, Tsuneyoshi M, Hidaka F, Takahashi Y, Tsuneyoshi M, Yoshida MA, Cui Q, Akiyoshi K, Izumi T, Nunoi H	Newly established Askin tumor cell line and overexpression of focal adhesion kinase in Ewing sarcoma family of tumors cell lines	Cancer Genet Cytogenet.	146	102-9	2003
Sugimoto Y, Tsukahara S, Sato S, Suzuki M, Nunoi H, Malech HL, Gottesman MM, Tsuruo T	Drug-selected co-expression of P-glycoprotein and gp91 in vivo from an MDR1-bicistronic retrovirus vector Ha-MDR-IRES-gp91	J Gene Med.	5	366-76	2003
Takeya R, Ueno N, Kami K, Taura M, Kohjima M, Izaki T, Nunoi H, Sumimoto H	Novel human homologues of p47phox and p67phox participate in activation of superoxide-p67phox participate in activation of superoxide-producing NADPH oxidases	J Biol Chem	278	25234-46	2003
Sonoda T, Kouno K, Sawada K,Takagi J, Nunoi H, Harada N, Matsumoto N	Duplication (22)(q11.22-q11.23) without coloboma and cleft lip or palate	Pediatr Int.	45	97-9	2003
布井博幸	慢性肉芽腫症研究の進歩と治療の問題点	小児感染免疫	15	311-319	2003
水上智之 布井博幸	原発性免疫不全症の遺伝カウンセリングと予後	周産期医学	33	1145-1149	2003
Nakatani K, Takeshita S, Tsujimoto H, Kawamura Y, Tokutomi T, Sekine I	Circulating endothelial cells in Kawasaki disease	Clin Exp Immunol	131	536-540	2003

Masuda H, Kawamura K, Nanjo H, Sho E, Komatsu M, Sugiyama T, Sugita A, Asari Y, Kobayashi M, Ebina T, Hoshi N, Singh TM, Xu C, Zarins CK	Ultrastructure of endothelial cells under flow alteration	Microscopy Research and Techniq	60	2-12	2003
Sho E, Komatsu M, Sho M, Nanjo H, Singh TM, Xu C, Masuda H, Zarins CK	High flow drives vascular endothelial cell proliferation during flow-induced arterial remodeling associated with the expression of vascular endothelial growth factors	Experimental and Molecular Pathology	75	1-11	2003
武曾恵理 猪原登志子	MPO-ANCA 関連腎炎・血管炎への経静脈的ガンマグロブリン療法の展望	医学のあゆみ	206(2)	157-159	2003
武曾恵理 猪原登志子	血管炎症候群と免疫グロブリン大量療法	リウマチ科	31(1)	67-74	2004
西城忍 岩倉洋一郎	自然免疫と関節炎	医学のあゆみ	205	92-96	2003
角田茂 岩倉洋一郎	トランスジェニックマウスとノックアウトマウスの作製法の最近の進歩	生物工学会誌	81	345-347	2003
Kobari, Y., Misaki, Y., Setoguchi, K., Zhao, W., Komagata, Y., Kawahata, K., Iwakura, Y., and Yamamoto, K	T cells accumulating in the inflamed joints of a spontaneous murine model of rheumatoid arthritis become restrictedto common clonotypes during disease progression	*Int. Immunol.*	16	131-138	2004
Ishida, Y., Kondo, T., Takayasu, T., Iwakura, Y., Mukaida, N	The Essential Involvement of Cross-Talk between IFN- γ and TGF- β in the Skin Wound-Healing Process	*J. Immunol.*	172	1848-1855	2004
Ishihara, K., Sawa, S.I., Ikushima, H., Hirota, S., Atsumi, T., Kamimura, D., Park, S.J., Murakami, M., Kitamura, Y., Iwakura, Y., Hirano, T	The point mutation of tyrosine *759 of the IL-6 family cytokine* receptor gp130 synergizes with HTLV-I pX in promoting rheumatoid arthritis-like arthritis	*Int. Immunol.*	16	455-465	2004
Ishida, Y., Maegawa, T., Konodo, T., Kimura, A., Iwakura, Y., Nakamura, S., Mukaida, N	Essential Involvement of IFN- γ in Clostridium difficile Toxin A-induced Enteritis	*J. Immunol.*	172	a3018-3025	2004
Wu, X., Yoshida, A., Sasano, T., Iwakura, Y., and Endo, Y	Histamince production via mast cell-independent induction of *histidine decarboxylase in* response to lipopolysaccharide and interleukin-1	*Int. Immunopharmacology*	in press		2004
Timoshanko, J. R., Kitching, R. A., Iwakura, Y., Holdsworth, S., R., and Tipping, P. G	Contributions of IL-1b and IL-1α to crescentic glomerulonephritis in mice	*Am. J. Physiol.*	in press		2004
Timoshanko, J. R., Kitching, A. R., Iwakura, Y., Holdsworth, S. R., and Tipping, P. G	Leukocyte derived IL-1b interacts with renal IL-1 receptor I to promote renal TNF and glomerular injury in murine *crescentic glomerulonephritis*	*Am. J. Physiol.*	in press		2004
Sashinami, H., Nakane, A., Iwakura, Y. and Sasaki, M	Effective Induction of Acquired Resistance to Listeria monocytogenes by Immunizing Mice with In Vivo-Infected Dendritic Cells	*Infect. Immun.*	71	117-125	2003

Nakae, S., Komiyama, Y., Narumi, S., Sudo, K., Horai, R., Tagawa, Y., Sekikawa, K., Matsushima, K., Asano, M., and Iwakura, Y.	IL-1-induced TNF α elicits inflammatory cell infiltration in the skin by inducing interferon-γ-inducible protein-10 in the elicitation phase of contact hypersensitivity response	*Int. Immunol.*	15	251-260	2003
Tanaka, J., Ishida, T., Choi, B.-I., Watanabe, T., Yasuda, J., and Iwakura, Y	Latent HIV-1 reactivation in transgenic mice requires cell cycle-dependent demethylation of CREB/ATF sites in the LTR.	*AIDS*	24	167-175	2003
Ohtaki, H., Funahashi, H., Dohi, K., Oguro, T., Horai, R., Asano, M., Iwakura, Y., Yin, L., Matsunaga, M., Goto, N., and Shioda, S	Suppression of oxidative neuronal damage after transient middle cerebral artery occlusion in mice lacking interleukin-1	*Neuroscience Res.*	45	313-324	2003
Nakae, S., Komiyama, K., Yokoyama, H., Nambu, A., Umeda, M., Iwase, M., Homma, I., Sudo, K., Horai, R., Asano, M. and Iwakura, Y	Interleukin-1 is required for allergen-specific Th2 cell activation and the development of airway hypersensitivity response	*Int. Immunol.*	15	483-490	2003
Voronov, E., Shouval, D. S., Krelin, Y., Cagnano, E., Benharroch, D., Iwakura, Y Dinarello, C. A., and Apte, R. N.	Interleukin 1 is required for tumor invasiveness and angiogenesis	*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*	100	2645-2650	2003
Kirii, H., Niwa, T., Yamada, Y., Wada, H., Saito, K., Iwakura, Y., Asano, M., Moriwaki, H., and Seshima, M	Lack of interleukin-1 β decreases the severity of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice	*Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*	23	656-660	2003
Ono, Y., Ogihara, Y., Saijo, S., Iwakura, Y., and Inoue, M	Evaluation of Kampo medicines used to treat rheumatoid arthritis in collagen-induced arthritis and pX transgenic mice	*Mod. Rheumatol*	13	50-56	2003
Kyuwa, S., Kawamura, S., Tagawa, Y., Iwakura, Y., Urano, T., and Yoshikawa, Y	Differences between BALB/c and C57BL/6 mice in mouse hepatitis virus replication in primary hepatocyte culture	*Exp. Anim.*	52	81-84	2003
Iwakura, Y	Autoimmune chronic inflammatory arthropathy in mice transgenic for the HTLV-I tax gene. In "Two decades of adult T-cell leukemia and HTLV-I research", (eds. K. Sugamura, R. Uchiyama, M. Matsuoka, and M. Kannagi)	*Gann Monograph on Cancer Research, 50, Japan Scientific Societies Press and Karger, Tokyo*		197-218	2003
Nakae, S., Horai, R., Komiyama, Y., Nambu, A., Asano, M., Nakane, A., and Iwakura, Y	The role of IL-1 in the immune system.	*"Cytokine Knockouts", (ed. G. Fantuzzi) Humana Press, Totowa, NJ*		95-109	2003
Nakae, S., Saijo, S., Horai, R., Sudo, K., Mori, S., and Iwakura, Y	IL-17 production from activated T cells is required for the spontaneous development of destructive arthritis in mice deficient in IL-1 receptor antagonist	*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*	100	5986-5990	2003
Asano, M., Nakae, S., Kotani, N., Shirafuji, N., Nambu, A., Hashimoto, N., Kawashima, H., Hirose, M., Miyasaka, M., Takasaki, S., and Iwakura,	Impaired selectin ligand biosynthesis and reduced inflammatory responses in β-1,4-galactosyltransferase-I-deficient mice	*Blood*	102	1678-1685	2003