

# **Session-5**

## **Translational Research**

## 臨床情報とゲノム情報の統合解析

山崎 力 (東京大学・臨床バイオインフォマティクス研究ユニット)

yama-tky@umin.ac.jp

最新テクノロジーである IT の発達に伴い、米国を中心にヒトゲノム解析の研究が急速に進められ、さまざまな疾患とゲノムとの関連が明らかになってきた。しかし、大部分の現場医療において、ゲノム研究の解析結果に対して実際有効に活用されている面は乏しい。ゲノム解析の推進にも欠かせない技術として IT は貢献してきたが、こうしたゲノム研究を最大限に活用するためにも、臨床情報とゲノム情報の円滑な融合が現在の課題である。実際の医療にこうした研究が応用されることによって、各個人の遺伝子、環境要因に応じたテーラーメイド医療が実現する。

## **Establishment of clinical data management system and its practical application to genetic epidemiology in cardiovascular medicine**

Tsutomu Yamazaki (Dept. of Clinical Bioinformatics, Univ. of Tokyo)

[yama-tky@umin.ac.jp](mailto:yama-tky@umin.ac.jp)

The management and analysis of clinical data is a matter of utmost importance, but very complicated and difficult to perform. In proportion to great progress in the exploration of genetic etiology of cardiovascular diseases, a combinational approach to clinical and genetic informatics is necessary. In that context, we established a new data management system to fulfill practical applications to clinical and genetic analyses. Our database system was protected with rigid security, and all parameters of patients who underwent cardiac catheterization were collected and standardized by data managers. Written informed consent to participate was obtained from all patients in genetic analyses. We next constructed an analyzing system linked to our database and obtained real-time processing of clinical data such as patient background and cardiovascular events including target lesion revascularization. We further analyzed several genetic polymorphisms implicated to be associated with atherosclerotic diseases with a result that a few polymorphisms such as adiponectin and MTHFR had positive disease associations with atherosclerotic heart disease. In summary, we established a database system which supports genetic epidemiological studies as well as conventional clinical investigations. The growing knowledge added by both genetic studies and clinical data management have great potential to elucidate genetic susceptibility to coronary artery disease and pathophysiology of atherosclerosis.

## 久留米大学との提携による久留米TRCセンターのご紹介

阿部正知（株式会社 イベリカ）abe@iberica.co.jp

株式会社イベリカは、2003年7月、久留米大学及びプロテオーム・システムズ・ジャパン社との提携により、久留米大学医学部付属病院敷地内に「久留米トランスレーショナル・リサーチ・センター（TRC）」を開設いたしました。当センターは、臨床薬理試験施設、プロテオーム解析センター及びバイオスタティクス・コアの三部門で構成され、スタッフはバイオ統計学専門家、医師、看護師、検査技師、薬剤師など約20人で構成されています。

日本は米国などに比べ患者を通じた臨床治験施設が不十分で、バイオと情報技術（IT）に詳しい専門家も不足しています。久留米トランスレーショナル・リサーチセンターは、大学施設内に設置されることで、臨床に関する物的及び人的資源が豊富な環境を作り上げ、疾病のメカニズムを多角的に考察する、臨床疫学的見地を加えた臨床薬理試験や、ヒトサンプルを使用したたんぱく質解析などを可能にしました。

ゲノム創薬などに必要な最先端のたんぱく質「プロテオーム」を解析するシステムを導入したほか、日本では不十分な患者の臨床試験施設や、解析したデータを分析評価するバイオ統計施設を整備しています。

イベリカは久留米大から医療技術や患者、サンプルの提供を受け、逆に久留米大にイベリカ取締役でバイオ統計学の専門家である角間辰之氏による講座を提供し、専門家の育成を支援して人材を確保しています。本講演では、実例も含めて詳細を発表いたします。

## Introducing Kurume TRC Center

Masatomo Abe (Iberica Co., Ltd.) [abe@iberica.co.jp](mailto:abe@iberica.co.jp)

In April 2003, Iberica announced that the company opened a translational research center (TRC) at the medical faculty of Kurume University in Kurume, Fukuoka. This facility is comprised of three sectors: pre-clinical testing (Phase-I), proteomics analysis center, and a biostatistics core. Operations has begun in July 2003, with 20 dedicated staff specialists, which include biostatisticians, physicians, clinical nurses, laboratory technicians and pharmacists. This is the first attempt for any privately held corporation in the industry to operate a TRC independently from the faculty management at university hospitals in Japan.

The basic concept of a TRC is where laboratory observations, including the mechanisms of disease, are translated into clinical settings, and where the scientific hypotheses underlying the treatments are properly tested. This is done so clinicians are able to deal more efficiently with the impact of a disease, in order to apply new therapies and treatments, while conducting clinical trials. Most university hospitals welcome the opportunity to house such a facility.

Iberica provides equipment and technical know-how applied to proteomic analysis and biostatistics core to those related academic programs at the medical faculty free of charge. In return, the university hospital provides its state of art technology in medical treatments, specialists in clinical studies, and subject samples, while also aiding in patient recruitment.

More details with case studies at TRC will be introduced in this session.

## **Session-6-1**

**Advantages for evaluation of safety**

**- Safety standard for blood drugs -**

## 血液製剤の安全性の基準

佐々木次雄（国立感染研・細菌第一部）sasaki@nih.go.jp

本研究目的から考え、血液製剤の安全性上、最も注意を払うべき事項はウイルス汚染を防止することである。血液は、種々のウイルスを迎え入れることができ、これまでもヒト血液から作られた医薬品の使用によってHBVやHIVなどのウイルス感染を引き起こしてきた。血液や血液製剤を介してのウイルス感染の危険性は、個々の血液提供者をチェックすることによって減らすことはできる。規制当局は、血液や血液製剤に対して行わなければならない試験項目を定め、これを定期的に見直し、最新の知識をもって修正も加えてきた。血液製剤の製造には、特別な注意と規制当局に認められた適切な製造管理が必要である。

モノクロー抗体は、クローン化された連続培養細胞系であるBリンパ細胞が分泌する均質な蛋白である。現在、多くのモノクロー抗体が*in vitro/in vivo* 診断薬同様、抗腫瘍治療、臓器移植時における免疫抑制、受身免疫など種々の治療目的に用いられている。本セッションでは、ヒトに使用する血液製剤とモノクロー抗体の安全性についてウイルス汚染防止を含め、総合的に述べたい。

## Assuring the Safety of Blood Products for Human Use

Tsuguo Sasaki (National Inst. of Infectious Dis.) sasaki@nih.go.jp

Considering from the purpose of this research project, the most important safety matter is to prevent virus transmission from the blood products used for the treatment. Blood can harbor a number of different viruses, and the use of medicinal products derived from human blood has led to transmission of viruses such as HBV and HIV. The risk of virus transmission by blood and blood products can be diminished by the testing of all individual donations. Policies for mandatory testing shall be determined by the national control authority, and should be reviewed regularly and modified according to the current state of knowledge. Special care and appropriate measures approved by the national control authority must be taken to produce blood products.

Monoclonal antibodies are homogenous products secreted by immortalized B lymphocytes that are cloned and expanded in continuous cell lines. Many kinds of monoclonal antibodies are now available for a variety of clinical purposes such as anti-tumor therapy, immunomodulation and passive immunization, as well as for *in vivo* or *in vitro* diagnosis. In this session, I'd like to talk about the safety measures of blood products and monoclonal antibodies for use in humans.



## **Session-6-2**

**Advantages for evaluation of safety**

**- Development of model mice -**

## モデル動物の開発 1) CAWS 誘発血管炎

大野尚仁 (東京薬科大学薬学部) ohnonao@ps.toyaku.ac.jp

病原性真菌 *Candida albicans* 細胞壁多糖画分(CADS)をマウスの腹腔内に頻回投与すると冠状動脈炎が惹起される(東邦大学 直江史郎博士ら)。この病態モデルを進展させるべく、*C. albicans* の様々な画分について血管炎誘発活性を比較検討したところ、完全合成培地で培養後、菌体外に放出された多糖画分 CAWS が顕著な血管炎を惹起することを見出した。この CAWS は主に mannoprotein- $\beta$ -glucan 複合体から構成される。CAWS 誘発血管炎について種々の観点から解析したところ、以下のような特徴のあることが明らかとなった。即ち、1) 血管炎誘発には系統差があり、DBA/2 が最も重篤な血管炎を惹起し、C57Bl/6, C3H/HeN も血管炎を惹起した。一方、CBA/j では殆ど血管炎が認められなかった。2) DBA/2 マウスの病変は心筋にまで広く波及し、2ヶ月以内に半数以上が死亡した。3) これらのマウス脾細胞のサイトカイン産生能は DBA/2 は IL-6, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  高産生、CBA/j は IL-10 高産生であった。

さらに未処置 DBA/2 マウスの真菌多糖に対する反応性を調べたところ、CAWS 静脈内投与による急性致死に対して抵抗性を示す一方、細胞壁 $\beta$ -glucan に自然感作されて特異抗体を有し、脾細胞のサイトカイン産生能も著しく高進していた。

これらのことから、真菌多糖に対する感受性の違いが、血管炎発症の系統差に著しい影響を与えているものと思われる。また、本モデルは、血管炎発症機序の解析、関連遺伝子の解析、治療法の開発など、様々な観点で血管炎研究に貢献できるものとする。

### **Animal model: CAWS induced vasculitis**

Naohito Ohno (Tokyo University of Pharmacy and Life Science) ohnonao@ps.toyaku.ac.jp

Intraperitoneal administration of CAWS (water-soluble extracellular polysaccharide fraction obtained from the culture supernatant of *Candida albicans*) to mice induces vasculitis. Using this model, we analyzed the difference in the production of cytokines involved in the occurrence of vasculitis among mouse strains. CAWS was administered intraperitoneally to mice at 4 mg/mouse for 5 consecutive days in week 1 and/or week 5, and the difference in the incidence of vasculitis among several mouse strains was analyzed. The incidence was low in CBA/J and high in C57BL/6, C3H/HeN and DBA/2 mice. Moreover, the vasculitis observed in DBA/2 mice was the most serious, with some of those mice expiring during the observation period. Various immune and inflammatory parameters were measured and revealed increased levels of IL-6, TNF- $\alpha$  and IFN- $\gamma$  in CAWS-sensitive mice. On the other hand, IL-10 levels were observed to increase markedly in CAWS-resistant mice. Naive DBA/2 mice were resistant to CAWS induced acute toxicity, and contained anti- $\beta$ -glucan antibody and the spleen cells were reacted strongly to the glucan to produce significant levels of cytokines. These facts may be attributed to the genetic background of the immune response to CAWS, which is an important factor contributing to the occurrence of vasculitis.

## 好中球機能異常モデルマウスと大腸炎

荒谷康昭（横浜市大・木原研） yaratani@yokohama-cu.ac.jp

感染等によって活性化した好中球は、NADPH オキシダーゼによって酸素からスーパーオキシドを、またミエロペルオキシダーゼ (MPO) によって過酸化水素から次亜塩素酸を活発に産生する。好中球から産生されるこのような活性酸素は、感染初期の生体防御に重要な働きを営む。しかし、活性酸素の放出が長時間持続すると正常組織にも障害を及ぼす可能性がある。潰瘍性大腸炎の原因は不明である。しかし、1) 大腸炎患部に白血球の顕著な浸潤が認められること、2) 患者の末梢血白血球からは活性酸素の過剰産生が認められること、3) 白血球除去療法がしばしば有効であることなどから、白血球由来の活性酸素がこの疾患に大きく寄与している可能性が高い。そこで、この可能性を検証するために、独自に作製したMPOのノックアウト(MPO-KO)マウスにデキストラン硫酸ナトリウム(DSS)を投与して大腸炎を誘発させた。すると、予想に反して、MPO-KOマウスの方が野生型マウスよりも大腸炎が早期に進行した。また、MPOとNADPH-オキシダーゼの二重欠損(MPO-KO/CGD)マウスの大腸炎は、さらに早期に進行した。すなわち、好中球に存在する活性酸素の代謝酵素を欠損することによって、DSS誘発性大腸炎の進行が速まることが明らかとなった。

## **Increased sensitivity of mice deficient in the production of reactive oxygen species from their neutrophils**

Yasuaki Aratani (Yokohama City Univ.) yaratani@yokohama-cu.ac.jp

Although many factors have been implicated in the pathogenesis of ulcerative colitis, its precise mechanism remains unclear. It has been proposed that reactive oxygen species (ROS) produced by neutrophils play an important role in its development. Myeloperoxidase (MPO) and NADPH-oxidase are located mainly in neutrophils, and they catalyze the reaction to produce hypochlorous acid and superoxide, respectively. Mice genetically deficient in either MPO (MPO-KO mice) or NADPH-oxidase (CGD mice), or in both enzymes (MPO-KO/CGD mice), and wild-type mice were fed dextran sulfate sodium (DSS) to induce colitis. Histologically, all of the mutant mice showed more rapid onset of colitis than the wild-type mice, and the highest severity was observed in the MPO-KO/CGD mice. Unexpectedly, these findings demonstrate that lack of ROS production from neutrophils induce DSS-induced colitis.

## I型アレルギー疾患の病態モデル評価系

中山俊憲（千葉大院、免疫細胞医学）tnakayama@faculty.chiba-u.jp

CD4 陽性のヘルパーT細胞(Th)は、生体防御としての免疫系において中心的役割を果たす細胞である。Th細胞は、産生するサイトカインによってTh1細胞(IFN $\gamma$ , IL-2産生)とTh2細胞(IL-4, IL-5, IL-13産生)に分類される。これらの細胞は、産生するサイトカインが異なるために、それぞれ違った局面で免疫反応を担っている。たとえば、対応する病原微生物もTh1が主に細胞内に感染するもの、Th2は細胞外に感染するものと言った具合である。分化したTh1/Th2細胞は、それぞれが産生するサイトカイン、すなわちIFN $\gamma$ とIL-4によってお互いを抑制する機能を持ち、生体内では常にあるバランスをもって存在している。アレルギーや自己免疫疾患のような難治性の免疫病においてTh1/Th2細胞のバランスが崩れていることも明らかになってきた。Th2優位の状態は、花粉症やアトピー性皮膚炎、喘息などのI型アレルギーの発症と密接な関係があり、最近では、Th1/Th2細胞のバランスをコントロールすることができれば、少なくともいくつかの免疫病の治療ができるのではないかというアイデアの基に研究が進んでいる。今回のシンポジウムでは、著者らの最近の研究結果を紹介しながらマウス気道炎症のI型アレルギー疾患の病態モデル評価系について討論したい。

## T lymphocyte regulation of allergic asthma

Toshinori Nakayama (Dept. Med. Imm. Chiba Univ.) [tnakayama@faculty.chiba-u.jp](mailto:tnakayama@faculty.chiba-u.jp)

CD4<sup>+</sup> helper T cells are divided into two distinct subpopulations on the basis of their cytokine production profiles. Type-2 helper T (Th2) cells produce IL-4, IL-5 and IL-13, whereas Th1 cells produce interferon (IFN) $\gamma$  and tumor necrosis factor (TNF) $\beta$ . Since these cytokines exert distinct biological functions in various immune responses, the investigation of the molecular mechanisms governing Th1/Th2 cell development is essential for understanding immune responses toward infectious diseases and the pathogenesis of allergic and autoimmune diseases. I am going to introduce an OVA-induced allergic airway inflammation model, where peribronchial and perivascular inflammation, eosinophilic infiltrations in bronchioalveolar lavage (BAL) fluid and airway hyperresponsiveness can be evaluated quantitatively. By using this system we found that the levels of activation of Ras/MAPK signaling cascade and the amount of tyrosine phosphatase SHP-1 in T cells are critical for the pathogenesis of allergic asthma (1). Also, IL-4 and IL-13 production from NKT cells are shown to be important for the pathogenesis of allergic asthma (2).

### References;

1. Kamata, T. et al.: *src* homology 2 domain-containing tyrosine phosphatase SHP-1 controls the development of allergic airway inflammation. *J. Clin. Inv.* 111:109-119, 2003.
2. Akbari, O. et al.: Critical role of NKT cells producing IL-4 and IL-13 in the development of allergen induced airway hyperreactivity. *Nature Med.* 9:582-588, 2003.

# Closing Remarks



## 本シンポジウムのまとめ

鈴木 和 男

国立感染研・生物活性 (ksuzuki@nih.go.jp)

日本バイオイメーjing学会会長

Phone: +81-3-5285-1111 ext. 2329 Fax: +81-3-5285-1160 [ksuzuki@nih.go.jp](mailto:ksuzuki@nih.go.jp)

この1年間にバイオイメーjingとナノテクノロジーの融合をめざした公開シンポジウムを、3回にわたって開催しました。このシンポジウムは、2つの学会を中心としていくつかの主催者によって開催されました。このシンポジウムは、多くの研究者や学生に興味をもたれました。そこで、今回は、3回目になることもあり、より具体的なテーマをとりあげて、「ナノとバイオイメーjingの融合と医用への展開」— 安全な医薬・治療法へのアプローチ —と題して行うことになった。

とりわけ、治療や医薬の安全性が重視されている今日、安全で経済性の高い医薬の提供、非侵襲性の診断法や治療判定や医薬・診断の安全性の評価など、これまでにない医療の開発が要望されています。一方、治療薬の開発には莫大な費用がかかり、しいては薬価へそれがはねかえってきます。また、臨床試験にも莫大な費用と時間がかかり、や審査基準も厳しい状況から、多くの日本の製薬企業は、海外での臨床試験、審査をしているともいわれています。このような現状も考えなくてはならない時代にさしかかっています。

そこで、今回は、1) 新しいテクノロジーの創出による治療法・診断の方法の基礎、2) 新しい治療法の開発、3) 安全性の評価と新しい臨床試験の模索の広い視野から討論する。と、いう視点からのシンポジウムを企画しています。

シンポジウムが終わって、参加されたみなさんからのご意見やコメントを期待しています。

## Conclusion of This Symposium

Kazuo Suzuki

National Institute of Infectious Diseases

President of Bioimaging Society

We have held symposia in collaboration between Bioimaging and Nano-technology for three times in a year. These symposia have been mainly organized by Bioimaging Society and Bio-Nano Committee, Society of Chemical Engineering, Japan with other collaborations. A lot of researchers and students are interested in these symposia. This time we focused to “Symposium Application to Medical Sciences by Collaboration between Nano-technology and Bioimaging- Approach to Therapy and Drugs with Safety -“

Because, safety in use of drugs for therapy, and higher performance in both medical treatment and diagnosis are requested, recently. In addition, cost for development in new drugs and diagnostic tools increases. We have to improve the system to increase safety in this new age, but decrease the cost. Then, we will discuss about these problems in 1) New approach to diagnoses and therapy using new technology, 2) New treatment, and 3) safety to use drugs.

We would know some comments from audiences in this symposium.

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
大内 敬 新井孝夫	シボリズムを用いたモノクローナル抗体の生細胞導入法の開発とその応用	上田充美	ナノバイオテクノロジーの最前線	シーエムシー出版		2003	258-265

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, <b>Kazuo Suzuki</b>	Neutrophil contribution to the crescentic glomerulonephritis in SCG/Kj mice	Nephrology, Dialysis and Transplantation, 2	in press		2004
Hoshino, A., Hanaki, K., <b>Suzuki, K.</b> 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 <b>Suzuki, K</b>	Novel missense mutation found in Japanese patient with myeloperoxidase deficiency	Gene			2004
Ichimori, K., Fukuyama, N., Nakazawa, H., Aratani, Y., Koyama, H., Takizawa, S., Kameoka, Y., Ishida-Okawara, A., Kohi, F., and <b>Suzuki, K</b>	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., <b>Suzuki, K.</b> , Hashimoto, K., Shinkai, H., Koseki, H., Taniguchi, M., Ziegler, S.F., H., Nakayama, T.	CD69-null mice protected from arthritis induced with anti-type-II collagen antibodies	Int. Immunol.	15	987-992	2003
Nunoi, H., Kohi, F., Kajiwar, H., <b>Suzuki, K</b>	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., <b>Suzuki, K.</b> , Nakayama, T	Distinct calcium response induced by T-cell antigen receptor stimulation in thymocytes and mature T cells	Bioimages	11	1-8	2003
<b>Suzuki, K</b>	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., <b>Suzuki, K.</b> , Uehara, Y.	The trend of imported myucoses in Japan	J. Infect. Chemother	9	16-20	2003

Okabe N., Nishimura, K., Miyaji, M					
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
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
Tokano Y, Ogasawara H, Ando S, Fujii T, Kaneko H, Tamura N, Yano T, Hirokawa K, Fukazawa T, Murashima A, Kobayashi S, Sekigawa I, Takasaki Y, Iida N, Hashimoto H	Cyclosporin A therapy for interstitial pneumonitis associated with rheumatic disease	Mod Rheumatol	12	305-310	2003
Bando H, Tamura N, Kobayashi S, Ohyanagi M, Ichimura Y, Tajima M, Haruta K, Hashimoto H	Endothelial cell-binding antibodies in patients with systemic lupus erythematosus	Mod Rheumatol	13	44-49	2003
Ikeda K, Takasaki Y, Hirokawa K, Takeuchi K, Hashimoto H	Clinical significance of antibodies to TS1-RNA in patients with mixed connective tissue disease	J Rheum.	30	998-1005	2003
Kobayashi S, Yano T, Matsumoto Y, Numano F, Nakajima N, Yasuda K, Yutani C, Nakayama T, Tamakoshi A, Kawamura T, Ohno Y, Inaba Y, Hashimoto H	Clinical and epidemiologic analysis of giant cell (temporal) arteritis from a nationwide survey in 1998 in Japan: The first government-supported nationwide survey	Arthritis Rheum.	49	594-598	2003
Tsuchiya N, Kobayashi S, Kawasaki A, Kyogoku C, Arimura Y, Yoshida M, Tokunaga K, Hashimoto H	Genetic background of Japanese patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: association of HLA-DRB1*0901 with microscopic polyangiitis	J Rheum.	30	1534-1539	2003
Takaya M, Tamura N, Kato K, Kobayashi S, Haruta K, Tajima M, Hara M, Yang K, Tsuda H, Hashimoto H	CD154 expression and mRNA stability of activated CD4-positive T cells in patients with systemic lupus erythematosus	Mod Rheumatol	13	220-226	2003
Kobayashi S, Yano T, Inaba Y, Hashimoto H, Matsumoto Y, Tamakoshi A, Kawamura T, Ohno Y	Ocular involvements of Japanese patients with giant cell arteritis from the first nation-wide survey. (letter)				2003
Bando H, Kobayashi S, Matsumoto T, Tamura N, Yamanaka K, Yamaji C, Takasaki C, Takasaki Y, Hashimoto H	Acute acalculous cholecystitis induced by mesenteric inflammatory veno-occlusive disease (MIVOD) in systemic lupus erythematosus	Clin Rheumatol	22	447-449	2003
Kobayashi S, Ishizuka S, Tamura N, Takaya M, Kaneda K, Hashimoto H	Churg-Stauss syndrome (CSS) in a patient receiving pranlukast	Clin Rheumatol	22	491-492	2003
Satoru Abe, Yuji Okura, Makoto Hoyano, Ryu Kazama, Satoru Watanabe,	Plasma Levels of Cytokines and Neurohumoral Factors in a Case of Fulminant Myocarditis	Circulation Journal	in press		

Takuya Ozawa, Takashi Saigawa, Manabu Hayashi, Tsuyoshi Yoshida, Hitoshi Tachikawa, Ken Kashimura, Keisuke Suzuki, Masayuki Nagahashi, Junzo Watanabe, Kouji Shimada, Go Hasegawa, Kiminori Kato, Haruo Hanawa, Makoto Kodama, Yoshifusa Aizawa	Successfully Treated with Intravenous Immunoglobulin and Percutaneous Cardiopulmonary Support				
Koichi Fuse, Makoto Kodama, Yuji Okura, Masahiro Ito, Kiminori Kato, Haruo Hanawa, Yoshifusa Aizawa	Short-term Prognostic Value of Initial Serum Levels of Interleukin-10 in Patients with Acute Myocarditis	European Journal of Heart Failure	in press		
Takeshi Kashimura, Takao Yanagawa, Makoto Kodama, Ritsuo Watanabe, Yuji Okura, Kiminori Kato, Haruo Hanawa, Yoshifusa Aizawa	Successful induction of $\beta$ -blocker therapy for a patient with peripartum cardiomyopathy complicated with significant aortic stenosis	Acta Medica et Biologica	in press		
Fuse K, M Kodama, M Ito, Y Okura, K Kato, H Hanawa, S Aoki, Y Aizawa..	Polarity of helper T cell subsets represents disease nature and clinical course of experimental autoimmune myocarditis in rats	Clin Exp Immunol	134	403-408	2003
Kenichi Watanabe, Yuki Saito, Meilei Ma, Mir Wahed, Yuichi Abe, Kenichi Hirabayashi, Gurusamy Narasimman, Juan Wen, Palaniyandi Suresh, Fadia Ali, Ken Shirai, Mayako Soga, Yusuke Nagai, Mikio Nakazawa, Go Hasegawa, Makoto Naito, Hitoshi Tachikawa, Makoto Kodama, Yoshifusa Aizawa, Kenichi Yamaguchi, Toshihiro Takahashi	Comparative effects of perindopril with enalapril in rats with dilated cardiomyopathy	Journal of Cardiovascular Pharmacology	42 (Supple 1)	S105-S109	2003
Takeshi Kashimura, Manabu Hayashi, Makoto Kodama, Mikio Nakazawa, Satoru Abe, Tsuyoshi Yoshida, Hitoshi Tachikawa, Haruo Hanawa, Kiminori Kato, Kenichi Watanabe, Yoshifusa Aizawa	Effects of Imidapril and TA-606 on Rat Dilated Cardiomyopathy after Myocarditis	Japanese Heart Journal	44	735-744	2003
Juan Wen, Mikio Nakazawa, Kenichi Watanabe, Meilei Ma, Mir I I Wahed, Go Hasegawa, Makoto Naito, Tadashi Yamamoto, Koichi Fuse, Kiminori Kato, Makoto Kodama, Yoshifusa Aizawa	Quinapril inhibits progression of heart failure and fibroses in rats with dilated cardiomyopathy after myocarditis	Molecular and Cellular Biochemistry	251	77-82	2003
Kenichi Watanabe, Makoto Kodama, Yoshifusa Aizawa	Immune-mediated myocarditis and interleukin-10.	Inflammation and Cardiac Diseases		189-202	2003
Kazama R, Okura Y, Hoyano M, Toba K, Ochiai Y, Ishihara N, Kuroha T, Yoshida T, Namura O,	Therapeutic role of pericardiocentesis for acute necrotizing eosinophilic myocarditis with cardiac	Mayo Clinic Proceedings	78	901-7	2003