

ものの、細胞の分化においては RGD と共存することでその挙動を制御できる可能性を示した。ウシ軟骨細胞は、両ペプチドが存在することで肥大軟骨細胞へ分化することが示唆された。この肥大軟骨細胞は軟骨組織と骨組織の間に存在することが知られており、このようなゲルを再生骨組織と軟骨組織の間に使うことで、従来問題となっている両組織の接着ができる可能性を見いだしたことになる。それに対して、ヒト軟骨細胞では軟骨としての分化状態がより維持され肥大化しないことが示唆された。また、ラット細胞と異なり、ヒト骨芽細胞の場合には両ペプチドの存在による接着細胞数の増加と分化の促進が認められ、ヒトと動物由来の細胞とでは分化に対する反応までも異なることが明らかとなった。今回のヒト細胞での結果から、両ペプチドのアルギン酸への導入でその接着性改良と分化状態が維持、あるいは増強されることが認められ、この材料が骨及び軟骨再生用の材料として有望であることが示唆された。今回の結果は両ペプチドの比率などの影響は検討していないが、接着ペプチドのナノオーダーでの導入制御が細胞挙動の制御に非常に有用であることが予想されるので、来年度は官能基導入による影響の検討に加えてこの点についてもナノイメージング技術を利用して検討を行う。なお、ここでも、細胞の由来に応じてその挙動が異なることが明らかとなり、モデル細胞系での研究から再生医療への応用を考察する際には注意が必要であると考えられる。

3) 陰イオン修飾ヒアルロン酸は、異なる細胞種の分化を促進し、さらに組織再生において重要な細胞間連絡機構を賦活する機能性物質であり、再生医療において重要な働きをする有望な機能性物質であると考えられる。

Gly, Ala, Lys-LDH 複合体についてはインターカレーション前とほぼ同じ構造パターンであったが Asp-LDH 複合体については、LDH の積層構造に起因する回折ピークが低角度側にシフトすることが明らかとなった。層状空

間の拡大は Asp が層間内に取り込まれたことに起因すると考えられた。したがって、ジカルボン酸構造を有するアミノ酸が層間へインターカレーション可能であると考えられた。このときアミノ酸は、層間内でピラーのように LDH ホストに対して垂直に存在していることから、無機材料表面にアミノ基が露出されていると推察される。

## E. 結論

本年度の研究により、ATP 受容体タンパク質の水中における状態を初めて観察することができ、その高さが 3 nm であることが示された。また、ゲル上の電気泳動あるいは変異導入による機能の変化より予測されていた三量体構造を AFM より直接的に観察することに成功した。ATP 存在下では会合が増大したことから、このタンパク質の構造が ATP の結合により変化すると推察される。今後は解像度の向上とリガンドとの相互作用の測定への展開を考慮し、タンパク質を基板へ安定に結合させる方法を検討する予定である。また、分子生物学的手法を用いた ATP 受容体の構造-機能相関の研究では、チャンネル孔を形成するアミノ酸残基の置換により脱感作が観察された。その進行過程および回復過程の解析の結果は、受容体タンパク質の三量体構造モデルで説明することが可能であり、この構造は機能的側面からも支持された。

C60 の GST 阻害活性のメカニズムの検討および活性向上を目的とした光ラベル化誘導体 2 種の合成に成功した。また、タンパク質の高精度イメージングのための AFM プロブ修飾分子の合成を試みた。

昨年度までの検討から、本年度は架橋点と細胞に機能する部位とが異なる多糖ゲル（アルギン酸ゲル）を調製した。多糖骨格に導入し機能性部位となった細胞接着ペプチドの種類と組み合わせを制御することで、ゲル上の細胞の分化が制御できる可能性を見いだした。また、細胞の由来に応じてゲル上での挙動が異なることも見

いだし、開発された材料の安全性や機能性評価のために重要な知見を得た。

陰イオン修飾ヒアルロン酸は、異なる細胞種の分化を促進し、さらに組織再生において重要な細胞間連絡機構を賦活する機能性物質であり、再生医療において重要な働きをする有望な機能性物質であると考えられる。

ジカルボン酸構造を有するアミノ酸がナノ層状空間へ導入可能であることが分かった。この結果より有機、無機相互の特性を活かした機能性材料の開発が期待される。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

(研究業績「欧文」)

【原著】

- 1) Nakazawa K, Ojima H, Ishii-Nozawa R, Takeuchi K, Ohno, Y: Amino acid substitutions from an indispensable disulfide bond affect P2X2 receptor activation. *Eur J Pharmacol*, 483: 29-35, 2004.
- 2) Akaishi T, Nakazawa K, Sato K, Saito H, Ohno, Y, Ito Y: Hydrogen peroxide modulates whole cell Ca<sup>2+</sup> currents through L-type channels in cultured rat dentate granule cells. *Neurosci Lett*, 356: 25-28, 2004
- 3) Akaishi T, Nakazawa K, Sato K, Saito H, Ohno Y, and Ito Y: Modulation of voltage-gated Ca<sup>2+</sup> current by 4-hydroxynonenal in dentate granule cells. *Biol Pharm Bull*, 27: 174-179, 2004.
- 4) Nakazawa K, Ohno Y: Desensitization of P2X2 receptor/channel pore mutants. *Eur J Pharmacol*, 495: 27-33, 2004.
- 5) Akaishi T, Nakazawa K, Sato K, Ohno Y, Ito Y: 4-Hydroxynonenal modulates the long-term potentiation induced by L-type Ca<sup>2+</sup> channel activation in the rat dentate gyrus in vitro. *Neurosci Lett*, 370: 155-159, 2004.
- 6) Nakazawa K, Ohno Y: Characterization of Voltage-dependent Gating of P2X2 Receptor/channel. *Eur J Pharmacol*, 2005(in press)
- 7) Okada E, Komazawa Y, Kurihara M, Inoue H, Miyata N, Okuda H, Tsuchiya T, Yamakoshi Y: Synthesis of C60 Derivatives for Photoaffinity Labeling. *Tetrahedron Lett*, 45: 527-529, 2004.
- 8) Nakaoka R, Ahmed S, Tsuchiya T: Hydroxy apatite microspheres enhance gap junctional intercellular communication of human osteoblasts composed of connexin 43 and 45. *J Biomed Mater Res*, A: in press.
- 9) Nagahata M, Nakaoka R, Teramoto A, Abe K, Tsuchiya T: The response of normal human osteoblasts to anionic polysaccharide polyelectrolyte complexes. *Biomaterials*, in press.
- 10) Nagira T, S B Matthew, Yamakoshi Y, and Tsuchiya T: Enhancement of Gap Junctional Intercellular Communication of Normal Human Dermal Fibroblasts Cultured on Polystyrene Dishes Grafted with Poly-N-isopropylacrylamide (PIPAAm). *Tissue Engineering*, Submitted.
- 11) Isama K, Tsuchiya T: Osteoblast differentiation and apatite formation on gamma-irradiated PLLA sheets. *Key Engineering Materials*, 288-289, 408-412, 2005.
- 12) Tsuchiya T: A useful marker for evaluating the safety and efficacy of tissue engineered products. *ASTM STP* 1452: 254-261, 2004.
- 13) Nagahata M, Tsuchiya T, et al: A

- novel function of N-adherin and Connexin 43: Marked enhancement of alkaline phosphatase activity in rat calvarial osteoblast exposed with sulfated hyaluronan. *Biochem Biophys Res Commun*, 315: 603-611, 2004.
- 14) Matsuoka A, Tsuchiya T: Gene expression changes in Balb/3T3 transformants induced by poly(L-lactic acid) or polyurethane film. *J Biomed Mater Res*, 68A: 376-382, 2004.
- 15) Ahmed S, and Tsuchiya T: Different expression on Gap junctional protein connexin43 in two strains of mice after one-month Implantation of Poly-L-Lactic acid. *Animal cell technology*, 13: 481-485, 2004.
- 16) Park J U and Tsuchiya T: Evaluation of the cornea cells affected by multi-purpose solutions for contact-lens. *Animal cell technology*, 13: 5065-509, 2004.
- 17) Tsuchiya T, Sakai M, Ikeda H, Mashino T, Banu Y: Biocompatible biomaterials for the human chondrocyte differentiation estimated by RT-PCR method. *Animal cell technology*, 13: 475-479, 2004.
- 18) Yang J, Ichikawa A, Tsuchiya T: Change of the cellular function by connexin gene transfection in a hepatoma cell line. *Animal cell technology*, 13: 293-297, 2004.
- 19) Yang J, Ichikawa A, Tsuchiya T: A novel function of connexin32: marked enhancement of liver function in a hepatoma cell line. *Biochem Biophys Res Commun*, 307: 80-85, 2003.
- 20) Nakaoka R, Tsuchiya T, Nakamura A: Neural differentiation of midbrain cells on various protein-immobilized polyethylene films. *J Biomed Mater Res*, 64A: 439-446, 2003.
- 21) Isama K, Tsuchiya T: Enhancing effect of poly(L-lactide) on the differentiation of mouse osteoblast-like MC3T3-E1 cells. *Biomaterials*, 24: 3303-3309, 2003.
- 22) Sumide T, and Tsuchiya T: Effect of multi-purpose solutions (MPS) for hydrogel contact lenses on gap-junctional intercellular communication (GJIC) in rabbit corneal keratocytes. *J Biomedical Materials Research Applied Biomaterials*, 64B: 57-64, 2003.
- (研究業績「和文」)
- 【原著】
- 1) 山越葉子: 単分子アノマニピュレーションを目指した超化学分子とナノテクノロジーを用いた解析. 機能性人工レセプター-Molecular Gripper の設計合成及び画像化. 季刊フラーレン, Vol.11 No.2, 169-177, 2003.
- 2) 長幡 操、寺本 彰、阿部康次、中岡竜介、土屋利江: ラット頭蓋冠由来骨芽細胞の ALPase 活性を促進する硫酸化ヒアルロン酸の効果 繊維学会誌、印刷中
- 3) 柳楽 勤、土屋利江: メカニカルストレスに対する細胞応答分子機構、「生体物理刺激と生体反応」フジテクノシステム pp.667-677.2004.
- 4) 土屋利江: バイオマテリアルの安全性について—組織工学用材料を中心として、再生歯誌、2,1-8,2004.
- (学会発表)
- 1) 中澤憲一, 生島裕恵, 大野泰雄 “P2X2 受容体の必須な細胞外ジスルフィド結合の下流領域アミノ酸置換による性質の変化” 第 110 回日本薬理学会関東部会 2004 年 6 月
- 2) 中澤憲一, 大野泰雄 “P2X 受容体チャネル孔変異体に観察される脱感作および不活性化

様機構の解析” 第 78 回日本薬理学会年会  
2005 年 3 月

3) 行方衣由紀, 田中(飯田)直子, 栗原正明,  
佐藤由紀子, 山越葉子, 田中光, 重信弘毅,  
中澤憲一 “P2X 受容体の ATP 結合部位の構造  
解析” 第 78 回日本薬理学会年会. 2005 年 3 月

4) 行方衣由紀, 田中(飯田)直子, 栗原正明,  
佐藤由紀子, 山越葉子, 田中光, 重信弘毅,  
中澤憲一 “NMR と計算による P2X 受容体の  
ATP 結合部位の構造解析” 日本薬学会第 125  
年会. 2005 年 3 月

5) Nishikawa K, Tominaga N, Otomo R,  
Yamakoshi Y: Polyphosphate Metabolism in  
*Chlamydomonas acidophila* in  
Phosphate-limited Conditions under Heavy  
Metal (Cd) Stress. The 2003 Annual meeting  
of the American Society of Plant Biologists.  
(Honolulu, July, 2003.)

6) 山越葉子, 甲斐陽子, 宮島敦子, 土屋利  
江: フラーレン (C60) の微生物増殖阻害活性  
について. 日本薬学会第 123 年会. (長崎,  
March, 2003.)

7) Nishikawa K, Tominaga N, Yamakoshi Y,  
Otomo R: Change of the Ultrastructure and  
Accumulation of Polyphosphate in  
*Chlamydomonas acidophila*. The 10th  
International Conference on the Cell and  
Molecular Biology of *Chlamydomonas*.  
(Vancouver, June, 2002.)

8) 矢上 健, 配島由二, 土屋利江ら、: ラテ  
ックスアレルギーとしての isoflavone  
reductase 第 53 回日本アレルギー学会総会  
(23-25, Oct, 2003)

9) 柳楽 勤, 土屋利江, 阿部康次, 長幡 操:  
陰イオン修飾ヒアルロン酸による正常ヒト表  
皮角化細胞の分化促進効果, 第 6 回日本組織  
工学会大会 (12-13 June, 2003)

10) 柳楽 勤, 土屋利江, 阿部康次, 長幡 操,  
陰イオン修飾ヒアルロン酸による正常ヒト表  
皮角化細胞の分化促進及び細胞間連絡機構亢  
進効果, 第 25 回日本バイオマテリアル学会,  
(16-17, Dec. 2003)

11) 中岡竜介, 長幡操, 寺本彰, 阿部康次,  
土屋利江: 高分子電解質錯体上での骨芽細胞  
の機能変化とその安全性の予測, 日本バイオ  
マテリアル学会シンポジウム 2004 (つくば,  
2004 年 11 月)

12) 中岡竜介, Susan Hsiong, 土屋利江, David  
J. Mooney: 細胞接着ペプチド修飾アルギン酸  
ゲル上での細胞機能変化, 日本バイオマテリ  
アル学会シンポジウム 2004 (つくば, 2004 年  
11 月)

13) 柳楽 勤, 土屋利江, 阿部康次, 長幡 操,  
陰イオン修飾ヒアルロン酸による正常ヒト表  
皮角化細胞およびヒト間葉系幹細胞の分化促  
進効果 第 3 回日本再生医療学会総会,  
(May, 2004)

14) 柳楽 勤, 土屋利江, 阿部康次, 長幡 操,  
陰イオン修飾ヒアルロン酸によるヒト間葉系  
幹細胞の分化促進効果 第 26 回日本バイオマ  
テリアル学会, (Dec. 2004)

15) Nagira T, Nagahata M, Tsuchiya T:  
Enhancement of cell differentiation in  
Normal Human Epidermal Keratinocytes and  
Human Mesenchymal Stem Cells by the  
anionic-modified hyaluronan. 第 3 回ナノテ  
クノロジー総合シンポジウム (JAPAN NANO  
2005), (Feb, 2005)

16) 土屋利江: 再生医療デバイス実用化のため  
に みらいせん展健康系イベントシンポジウ  
ム (11, Aug. 2004)

17) 土屋利江: 医療機器としての人工臓器の開  
発 みらいせん展健康系イベントシンポジ  
ウム (7, Aug., 2004) .

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

特願 2001-311484 ギャップ機能亢進剤

特願 2001-311485 ギャップ機能抑制剤

特願 2003-8855 ギャップ機能抑制剤

特願 2004-193233 ギャップ機  
能抑制剤、細胞増殖促進剤および硫酸化ポリ  
フコース

特願 2004-167632 生体吸収性を有する新規材料、その製造方法、及びその用途

特願 2004-330417 生体組織補填材および生体組織補填体

特願 2005-025603 ヒト細胞の培養方法、培養容器および生体組織補填体

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

別紙 4  
 研究成果の刊行に関する一覧表 (分子機能イメージング循環系)  
 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌	巻名	ページ	出版年
Fujita H, Fukuhara S, Sakurai A, Yamagishi A, Kmioka Y, Nakaoka Y, Masuda M, Mochizuki N.	Local activation of Rap1 contributes to directional vascular endothelial cell migration accompanied by extension of microtubules on which RAPL, a Rap1-associating molecule, localizes.	J. Biol.Chem			2005 (in press)
Fukuhara S, Sakurai A, Sano H, Yamagishi A, Somekawa S, Takakura N, Saito Y, Kangawa K, Mochizuki N.	Cyclic AMP potentiates VE-cadherin-mediated cell-cell contact to enhance endothelial barrier function through Epac-Rap1 signaling pathway.	Mol. Cell Biol.			2005 (in press)
Endo A, Surks HK, Mochizuki S, Mochizuki N, Mendelsohn ME.	Identification and characterization of zipper-interacting protein kinase as the unique vascular smooth muscle myosin phosphatase-associated kinase.	J. Biol. Chem.	279	42055-42061	2004
Ohki T, Mikhaillenkov SV, Morales MF, Onishi H, Mochizuki N.	Transmission of force and displacement within the myosin molecule.	Biochemistry	43	13707-13714	2004
Kamioka Y, Fukuhara S, Hirofumi S, Nagashima K, Masuda M, Matsuda M, Mochizuki N.	A novel dynamin-associating molecule, forming-binding protein 17, induces tubular membrane invaginations and participates in endocytosis.	J. Biol. Chem.	279	40091-40099	2004
Yoshizaki H, Ohba Y, Parrini MC, Dulyaninova NG, Bresnick AR, Mochizuki N, Matsuda M.	Cell Type-specific Regulation of RhoA Activity during Cytokinesis.	J. Biol. Chem	279	44756-44762	2004
Ishida J, Hashimoto T, Hashimoto Y, Nishiwaki S, Iguchi T, Harada S, Sugaya T, Matsuzaki H, Yamamoto R, Shiota N, Okunishi H, Kihara M, Umemura S, Sugiyama F, Yagami K, Kasuya Y, Mochizuki N, Fukamizu A.	Regulatory roles for APJ, a seven-transmembrane receptor related to angiotensin-type 1 receptor in blood pressure in vivo	J.Biol.Chem	279	26274-26279	2004
Onishi H, Mochizuki N, Morales MF	On the myosin catalysis of ATP hydrolysis.	Biochemistry	43	3757-3763,	2004
Yamagishi A, Masuda M, Ohki T, Onishi H, Mochizuki N.	A Novel Actin Bundling/Filopodium-forming Domain Conserved in Insulin Receptor Tyrosine Kinase Substrate p53 and Missing in metastasis Protein.	J.Biol.Chem.	279	14929-14936	2004
Akazawa H, Kudoh S, Mochizuki N, Takekoshi N, Takano H, Nagai T, Komuro I.	A novel LIM protein Cal promotes cardiac differentiation by association with CSX/Nkx2.5.	J. Cell Biol.	164	395-405	2004

研究成果の刊行に関する一覧表（分子機能イメージング神経系）

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
Ohira K, Kumanogoh H, Sahara Y, Homma KJ, Hirai H, <u>Nakamura S</u> , Hayashi M	A truncated tropo - myosine - related kinase B receptor, TI, regulates glial cell morphology via Rho GDP dissociation inhibitor 1.	J. Neurosci.	25	1343-1353	2005
Hoshino A, Fujioka K, Oku T, <u>Nakamura S</u> , Suga M, Yamaguchi Y, Suzuki K, Yasuhara M, Yamamoto K	Quantum dots targeted to the assigned organelle in living cells.	Microbiol. Immunol.	48	985-994	2004
Harada T, Harada C, Wang Y.L, Osaka H, Amanai K, Tanaka K, Takizawa K, Setsuie R, Sakurai M, Sato M, Noda M, <u>Wada K</u>	Role of ubiquitin carboxy terminal hydrolase-L1 in neural cell apoptosis induced by ischemic retinal injury in vivo.	Am. J. Pathol.	164	59-64	2004
Castegna A, Thongboonkerd V, Klein J, Lynn B, Wang Y.L, Osaka H, <u>Wada K</u> , Butterfield D.A	Proteomic analysis of brain proteins in the gracile axonal dystrophy (gad) mouse, a syndrome that emanates from dysfunctional ubiquitin carboxyl -terminal hydrolase L-1, reveals oxidation of key proteins.	J. Neurochem.	88	1540-1546	2004
Hagino Y, Kariura Y, Manago Y, Amano T, Wang B, Sekiguchi M, Nishikawa K, Aoki S, <u>Wada K</u> , Noda M	Heterogeneity and potentiation of AMPA-type of glutamate receptors in rat cultured microglia.	Glia	47	68-77	2004
Bonin M, Poths S, Osaka H, Wang Y.L, <u>Wada K</u> , Riess O	Microarray expression analysis of gad mice implicates involvement of Parkinson's disease associated UCH-L1 in multiple metabolic pathways.	Mol. Brain Res.	126	88-97	2004
Kwon J, Wang Y.L, Setsuie R, Sekiguchi S, Sakurai M, Sato Y, Lee W.W, Ishii Y, Kyuwa S, Noda M, <u>Wada K</u> , Yoshikawa Y	Developmental regulation of ubiquitin C-terminal hydrolase isozyme expression during spermatogenesis in mice.	Biol. Reprod.	71	515-521	2004

Wang Y.L, Takeda A, Osaka H, Hara Y, Furuta A, Setsuie R, Sun Y.J, Kwon J, Sato Y, Sakurai, M, Noda M, Yoshikawa Y, <u>Wada K</u>	Accumulation of $\alpha$ - and $\beta$ - synucleins in the ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase L1 deficient gad mouse.	Brain Res.	1019	1-9	2004
Kwon J, Wang Y.L, Setsuie R, Sekiguchi S, Sato Y, Sakurai M, Noda M, Aoki S, Yoshikawa Y, <u>Wada K</u>	Two closely related ubiquitin C-terminal hydrolase isozymes function as reciprocal modulators of germ cell apoptosis in cryptorchid testis.	Am. J. Pathol.	165	1367-1374	2004
Hachiya NS, Yamada M, Watanabe K, Jozuka A, Ohkubo T, Sano K, Takeuchi Y, Kozuka Y, Sakasegawa Y, <u>Kaneko K</u>	Mitochondrial localization of cellular prion protein (PrP <sup>C</sup> ) invokes neuronal apoptosis in aged transgenic mice overexpressing PrP <sup>C</sup> .	Neurosci. Lett.	374	98-103	2005
Hachiya NS, Watanabe K, Kawabata MY, Jozuka A, Ohkubo T, Kozuka Y, Sakasegawa Y, <u>Kaneko K</u>	Prion protein with Y145STOP mutation induces mitochondria -mediated apoptosis and PrP- containing deposits in vitro.	Biochem. Biophys. Res. Commun.	327	894-899	2005
Hachiya NS, Watanabe K, Sakasegawa Y, <u>Kaneko K</u>	Microtubules - associated intracellular localization of the NH <sub>2</sub> -terminal cellular prion protein fragment.	Biochem. Biophys. Res. Commun.	313	818-823	2004
Tremblay P, Ball HL, <u>Kaneko K</u> , Groth D, Hegde RS, Cohen FE, DeArmond SJ, Prusiner SB, Safar SJ	Mutant PrP <sup>Sc</sup> Conformers Induced by a Synthetic Peptide and Several Prion Strains.	J. Virol.	78	2088-2099	2004
Hachiya NS, Watanabe K, Yamada M, Sakasegawa Y, <u>Kaneko K</u>	Anterograde and retrograde intracellular trafficking of fluorescent cellular prion protein.	Biochem. Biophys. Res. Commun.	315	802-807	2004
Kishida H, Sakasegawa Y, Watanabe K, Yamakawa Y, Nishijima M, Kuroiwa Y, Hachiya NS, <u>Kaneko K</u>	Non- glycosylphosphatidylinositol (GPI)-anchored recombinant prion protein with dominant - negative mutation inhibits PrP <sup>Sc</sup> replication <i>in vitro</i> .	Amyloid.	11	14-20	2004

Hachiya NS, Sakasegawa Y, Jozuka A, Tsukita S, <u>Kaneko K</u>	Interaction of D-lactate dehydrogenase protein 2 (Dld2p) with F-actin: Implication for an alternative function of Dld2p.	Biochem. Biophys. Res. Commun.	319	78-82	2004
Hachiya NS, Sakasegawa Y, Sasaki H, Jozuka A, Tsukita S, <u>Kaneko K</u>	Oligomeric Aip2p/Dld2p forms a novel grapple-like structure and has an ATP- dependent F- actin conformation modifying activity <i>in vitro</i> .	Biochem. Biophys. Res. Commun.	320	1271-1276	2004
Hachiya NS, Sakasegawa Y, Sasaki H, Jozuka A, Tsukita S, <u>Kaneko K</u>	Oligomeric Aip2p/Dld2p modifies the protein conformation of both properly- folded and misfolded substrates <i>in vitro</i> .	Biochem. Biophys. Res. Commun.	323	339-344	2004

## 研究成果の刊行に関する一覧表（分子構造イメージング循環系）

## 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
Nagaya N, Fukuyama N, Tabata Y, Mori H	Potential of Regenerative Therapy by Non-Viral Vector, Gelatin Hydrogel, 他 19 編	H Mori, H Matsuda	Cardiovascular Regeneration Therapies Using Tissue Engineering Approaches	Springer	東京	2005	1-238

## 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
Hisamitsu T, Pang T, Shigekawa M, Wakabayashi S	Dimeric Interaction between the Cytoplasmic Domains of the Na <sup>+</sup> /H <sup>+</sup> Exchanger NHE1 Revealed by Symmetrical Intermolecular Cross-Linking and Selective Co-Immunoprecipitation	Biochemistry	43	11135-11143	2004
Katanosaka Y,... Wakabayashi S et al	Calcineurin Inhibits Na <sup>+</sup> /Ca <sup>2+</sup> Exchange in Phenylephrine-treated Hypertrophic Cardiomyocytes	J. Biol. Chem			2004
Kokubo Y, Inamoto N, Tomoike H, Kamide K, Takiguchi S, Kawano Y, Tanaka C, Katanosaka Y, Wakabayashi S, Shigekawa M, Hishikawa O	Association of Genetic Polymorphisms of Sodium-Calcium Exchanger 1, NCX1, with Hypertension in a Japanese General Population	Hypertens Res	27;10	697-702	2004
Pang T, Hisamitsu T, Mori H, Shigekawa M, Wakabayashi S	Role of calcineurin B homologous protein in pH regulation by the Na <sup>+</sup> /H <sup>+</sup> exchanger 1: Tightly bound Ca <sup>2+</sup> ions as important structural elements	Biochemistry	43	3628-3636	2004
Nishimori T, Inoue H, Hirata Y	Involvement of the 3'-untranslated region of cyclooxygenase-2 gene in its post-	Life Sciences	74	2505-2513	2004

	regulation through the glucocorticoid receptor				
Kaji T, Kuge Y, Yokota C, Tagaya M, Inoue H, Shiga T, Minematsu K, Tamaki N	Characterisation of [ <sup>123</sup> I]iomazenil distribution in a rat model of focal cerebral ischaemia in relation to histopathological findings	Eur J Nucl Med Mol Imaging	31	64-70	2004
Norata GD, Callegari E, Inoue H	HDL <sub>3</sub> Induces Cyclooxygenase-2 Expression and Prostacyclin Release in Human Endothelial Cells Via a p38 MAPK/CRE-Dependent Pathway: Effects on COX-2/PGI-Synthase Coupling	Artheroscler Thromb Vasc Biol	24	871-877	2004
Norata GD, Pirillo A, Pellegatta F, Inoue H, Catapano AL	Native LDL and oxidized LDL modulate cyclooxygenase-2 expression in HUVECs through a p38-MAPK, NF-kappaB, CRE dependent pathway and affect PGE2 synthesis	Int J Mol Med	14	353-359	2004
Nakatani K, Yamakuni T, Kondo N, Arakawa T, Oosawa K, Shimura S, Inoue H, Ohizumi Y	γ-Mangostin Inhibits Inhibitor-κB Kinase Activity and Decreases Lipopolysaccharide-Induced Cyclooxygenase-2 Gene Expression in C6 Rat Glioma Cells	Mol Pharmacol	66	667-674	2004
Chen BC, Yu CC, Lei HC, Chang MS, Hsu MJ, Huang CL, Chen MC, Sheu JR, Chen TF, Chen TL, Inoue H, Lin CH	Bradykinin B2 Receptor Mediates NF-κB Activation and Cyclooxygenase-2 Expression via the Ras/Raf-1/ERK Pathway in Human Airway Epithelial cells	J Immunol	173	5219-5228	2004
Chang YJ, Wu MS, Lin JT, Sheu BS, Muta T, Inoue H, Chen CC	Induction of Cyclooxygenase-2 Overexpression in Human Gastric Epithelial Cells by <i>Helicobacter pylori</i> involves TLR2/TLR9 and c-Src-Dependent Nuclear Factor-κB	Mol Pharmacol	66	1465-1477	2004

	activation				
Yokota C, Kaji T, Kuge Y, Inoue H, Tamaki N, Minematsu K	Temporal and topographic profiles of cyclooxygenase-2 expression during 24 h of focal brain ischemia in rats	Neurosci Lett	357	219-222	2004
Yokota C, Kuge Y, Hasegawa Y, Inoue H, Tagaya M, Abumiya T, Kito G, Tamaki N, Minematsu K	Neuronal cyclooxygenase-2 induction associated with spreading depression and focal brain ischemia in primates	International Congress series	1264	191-196	2004
Yokota C, Kuge Y, Yasuhiro Hasegawa, Hiroyasu Inoue, Masafumi Tagaya, Takeo Abumiya, Go Kito, Nagara Tamaki, Kazuo Minematsu	Neuronal cyclooxygenase-2 expression during spreading depression and focal brain ischemia	脳循環代謝	16; 2	89-95	2004
井上裕康	赤ワインに含まれるポリフェノール・レスベラトロールに関する最近の話題	ビタミン	78	621-623	
Yamagishi A, Masuda M, Ohki T, Onishi H, Mochizuki N	A novel actin-bundling/filopodium-forming domain conserved in insulin receptor tyrosine kinase substrate p53 and missing in metastasis protein	J Biol Chem	279	14929-36	2004
Kamioka Y, Fukuhara S, Sawa H, Nagashima K, Masuda M, Matsuda M, Mochizuki N	A novel dynamin-associating molecule, formin-binding protein 17, induces tubular membrane invaginations and participates in endocytosis	J Biol Chem	279	40091-9	2004
Fujita H, Fukuhara S, Sakurai A, Yamagishi A, Kamioka Y, Nakaoka Y, Masuda M, Mochizuki N	Local Activation of Rap1 Contributes to Directional Vascular Endothelial Cell Migration Accompanied by Extension of Microtubules on Which RAPL, a Rap1-associating Molecule, Localizes	J Biol Chem	11; 280	5022-31	2005
Yamagishi A, Masuda M, Ohki T, Onishi H, Mochizuki N	A novel actin-bundling/filopodium-forming domain conserved in insulin receptor tyrosine	J Biol Chem	279	14929-36	2004

	kinase substrate p53 and missing in metastasis protein				
Kamioka Y, Fukuhara S, Sawa H, Nagashima K, Masuda M, Matsuda M, Mochizuki N	A novel dynamin-associating molecule, formin-binding protein 17, induces tubular membrane invaginations and participates in endocytosis	J Biol Chem	279	40091-9	2004
Fujita H, Fukuhara S, Sakurai A, Yamagishi A, Kamioka Y, Nakaoka Y, Masuda M, Mochizuki N	Local Activation of Rap1 Contributes to Directional Vascular Endothelial Cell Migration Accompanied by Extension of Microtubules on Which RAPL, a Rap1-associating Molecule, Localizes	J Biol Chem	11;280	5022-31	2005
増田道隆, 小形尚子, 望月直樹	PECAM-1を介した血管内皮細胞のメカノセンシング	日薬理誌	124	311-318	2004
Sato E, Hayasi Y, Germer R, Murakami K, Kooriyama Y, Tanaka E, Mori H, et al	Weakly ionized plasma flash x-ray generator and its distinctive characteristics	SPIE	5196	383-392	2004
Sato E, Hayasi Y, Tanaka E, Mori H, Kawai T, et al	Quasi-monochromatic polycapillary imaging utilizing a computed radiography system	SPIE	5196	412-420	2004
Nagaya N, Kyotani S, Uematsu M, Ueno K, Oya H, Mori H, et al	Effects of adrenomedullin inhalation on hemodynamics and exercise capacity in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension	Circulation	109	351-356	2004
Tokunaga N, Nagaya N, Shirai M, Tanaka E, Ishibashi-Ueda H, Mori H	Adrenomedullin gene transfer induces therapeutic angiogenesis in a rabbit model of chronic hind limb ischemia - Benefits of nonviral vector, gelatin	Circulation	109	526-531	2004
Akiyama T, Yamazaki T, Mori H, Sunagawa K	Simultaneous monitoring of acetylcholine and catecholamine release in the in vivo	Neurochemistry International	44	497-503	2004

	rat adrenal medulla				
Fujii T, Yamazaki T, Akiyama T, Sano S, Mori H	In vivo assessment of catechol O-methyltransferase activity in rabbit skeletal muscle	Auton Neurosci	30; 111(2)	140-143	2004
Akiyama T, Yamazaki T, Mori H, Sunagawa K	Effects of Ca <sup>2+</sup> channel antagonists on acetylcholine and catecholamine releases in the in vivo rat adrenal medulla	Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol	287(1)	R161-166	2004
Sato E, Hayasi Y, Gemer R, Tanaka E, Mori H, et al	Portable x-ray generator utilizing a cerium-target radiation tube for Angiography	J.Electron Spectroscopy and Related Phenomena	137-140	699-704	2004
Sato E, Hayasi Y, Gemer R, Tanaka E, Mori H, et al	Quasi-monochromatic parallel radiography utilizing a computed radiography system.	J.Electron Spectroscopy and Related Phenomena	137-140	705-711	2004
Sato E, Hayasi Y, R.Gemer, Tanaka E, Mori H, et al	Sharp characteristic x-ray irradiation from weakly ionized linear plasma	J.Electron Spectroscopy and Related Phenomena	137-140	713-720	2004
J.T.Pearson, Shirai M, Ito H, Tokunaga N, Tsuchimochi H, Mori H, et al	In Situ Measurements of Crossbridge Dynamics and Lattice Spacing in Rat Hearts by X-Ray Diffraction. Sensitivity to Regional Ischemia	Circulation	109	2976-2979	2004
Fujii T, Yamazaki T, Akiyama T, Sano S, Mori H	Extraneuronal enzymatic degradation of myocardial interstitial norepinephrine in the ischemic region	Cardiovasc Res	64	125-131	2004
Asanuma H, Minamino T, Sanada S, Takashima S, Ogita H, Mori H, et al	Beta-adrenoceptor blocker carvedilol provides cardioprotection via an adenosine-dependent mechanism in ischemic canine hearts	Circulation	8; 109(22)	2773-2779	2004
Asanuma H, Sanada S, Ogai A, Minamino T, Takashima S, Mori H, et al	Methotrexate and MX-68, a new derivative of methotrexate, limit infarct size via adenosine-dependent mechanisms in canine hearts	J Cardiovasc Pharmacol	43(4)	574-579	2004

Sato E, Sagae M, Tanaka E, Hayashi Y, Germer R, Mori H, et al	Quasi-monochromatic flash x-ray generator utilizing disk-cathode molybdenum tube	Jpn J Appl Phys	43	7324-7328	2004
Sagae M, Sato E, Hayasi Y, Tanaka E, Mori H, et al	Monochromatic polycapillary imaging utilizing a computed radiography system	Jpn J Med Phys	24	78-85	2004
Sanada S, Asanuma H, Minamino T, Node K, Takashima S, Mori H, et al	Optimal windows of statin use for immediate infarct limitation 5' - nucleotidase as another downstream molecule of phosphatidylinositol 3-kinase	Circulation	110	2143-2149	2004
Nagaya N, Fujii T, Iwase T, Ohgushi H, Itoh T, Mori H, et al	Intravenous administration of mesenchymal stem cells improves cardiac function in rats with acute myocardial infarction through angiogenesis and myogenesis	Am J Physiol Heart Circ Physiol	287	H2670-H2676	2004
Sato E, et al	Demonstration of enhanced K-edge angiography using a cerium target x-ray generator	Med. Phys	31(11)	3017-3021	2004
Sato E, Germer R, Hayasi Y, Kooriyama Y, Murakami K, Tanaka E, Mori H, et al	Weakly ionized cerium plasma radiography	SPIE	5210	12-21	2004

## 別紙 4

## 研究成果の刊行に関する一覧表 (原子間力顕微鏡等による分子構造解析)

## 書籍

著書名	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
柳楽 勤, 土屋利江	メカニカルストレスに対する細胞応答の分子機構	大森豊明,	生体物理刺激と生体反応	フジテクノシステム	東京	2004	667-677

## 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
長幡 操、寺本 彰、阿部康次、中岡 竜介、土屋利江	ラット頭蓋冠由来骨芽細胞のALPase 活性を促進する硫酸化ヒアルロン酸の効果	繊維学会誌	印刷中		
Nagahata M, Nakaoka R, Teramoto A, Abe K, Tsuchiya T	The response of normal human osteoblasts to anionic polysaccharide polyelectrolyte complexes.	Biomaterials	accepted.		
Nakaoka R, Ahmed S, Tsuchiya T	Hydroxy apatite microspheres enhance gap junctional intercellular communication of human osteoblasts composed of connexin 43 and 45.	J. Biomed. Mater. Res. A	accepted.		
Tsutomu Nagira, Susan Bijoo Matthew, Yoko Yamakoshi and Toshie Tsuchiya	Enhancement of Gap Junctional Intercellular Communication of Normal Human Dermal Fibroblasts Cultured on Polystyrene Dishes Grafted with Poly-N-isopropylacrylamide (PIPAAm).	Tissue Engineering	Submitted		
Nasreen Banu and Toshie Tsuchiya	Markedly different action of the Hyaluronic acids and Chondroitin sulfte-A on the	Biomaterilas .	Submitted		

	differentiation of human articular chondrocytes between micromass and 3-D honeycomb rotation cultures.				
Nasreen Banu, Yasmin Banu, asamune Sakai, Tadahiko Mashino and Toshie Tsuchiya	Studies on the development of evaluation method and the biocompatibility of functional biomaterials.	J. Artificial Organs	submitted.		
Saifuddin Ahmed, Toshie Tsuchiya and Yutaka Kariya	Studies on the efficacy safety and quality of the tissue engineered productis : Enhancement of proliferation of Human mesenchymal stem cells by the new polysaccharides.	Animal Cell Technology	accepted		
Yuping Li, Tsutomu Nagira and Toshie Tsuchiya	Increase of the insulin secretion in HIT-15 cells: Gap Junctional Intercellular communications Enhanced by Hyaluronic Acid.	Animal Cell Technology	accepted		
Rumi Sawada, Tomomi Ito, Yoshie Matsuda and Toshie Tsuchiya	Safety evaluation of tissue engineered medical devices using normal human mesenchymal stem cells.	Animal Cell Technology	accepted		
Tatsuhiko Akaishi, Ken Nakazawa, Kaoru Sato, Yasuo Ohno, Yoshihisa Ito	4-Hydroxynonenal modulates the long-term potentiation induced by L-type Ca <sup>2+</sup> channel activation in the rat dentate gyrus in vitro.	Neuroscience Letters	370	155-159	2004
Ken Nakazawa, Yasuo Ohno	Desensitization of P2X2 receptor/channel pore mutants.	European Journal of Pharmacology	495	27-33	2004
Tatsuhiko Akaishi, Ken	Yoshihisa Ito Modulation of voltage-gated Ca <sup>2+</sup>	Biological Pharmacological	27	174-179	2004

Nakazawa, Kaoru Sato, Hiroshi Saito, Yasuo Ohno, Yoshihisa Ito	current by 4-hydroxynonenal in dentate granule cells.	Bulletin			
Tatsuhiro Akaishi, Ken Nakazawa, Kaoru Sato, Hiroshi Saito, Yasuo Ohno, Yoshihisa Ito	Hydrogen peroxide modulates whole cell Ca <sup>2+</sup> currents through L-type channels in cultured rat dentate granule cells.	Neuroscience Letters	356	25-28	2004
Ken Nakazawa, Hiloe Ojima, Reiko Ishii-Nozawa, KoichiTakeuchi, Yasuo Ohno	Amino acid substitutions from an indispensable disulfide bond affect P2X <sub>2</sub> receptor activation.	European Journal of Pharmacology	483	29-35	2004
Ken Nakazawa, Yasuo Ohno	Characterization of voltage-depenent gating of P2X <sub>2</sub> receptor/channel	European Journal of Pharmacology			2004 (accepted)
Saifuddin Ahmed, Toshie Tsuchiya	Novel mechanism of tumorigenesis: Increased transforming growth factor-beta 1 suppresses the expression of connexin 43 in BALB/cJ mice after implantation of poly-L-lactic acid.	J Biomed Mater Res	70	335-340	2004
Takeshi Yagami, Yuji Haishima, Toshie Tsuchiya, Akiko Tomitaka-Yagami, Hisao Kano, Kayoko Matsunaga	Proteomic Analysis of Putative Latex Allergens.	Allergy and Immunology	135	3-11	2004
Jun Yang, Akira Ichikawa, Toshie Tsuchiya	Change of the cellular function by connexin gene transfection in a hepatoma	Animal cell technology	13	293-297	2004

	cell line				
Eiji Okada, Yuka Komazawa, Masaki Kirihara, Hideshi Inoue, Naoki Miyato, haruhiro Okuda, Toshie Tsuchiya, Yoko Ymamakoshi	Synthesis of C60 derivatives for photoaffinity labeling	Tetrahedron Letters	45	527-529	2004
Saifuddin Ahmed and Toshie Tsuchiya	Different expression of Gap junctional protein connexin43 in two strains of mice after one-month Implantation of Poly-L-Lactic acid	Animal cell technology	13	481-485	2004
Misao Nagahata, Toshie Tsuchiya et. al	A novel function of N-cadherin and Connexin43 :Marked enhancement of alkaline phosphatase activity in rat calvarial osteoblast exposed with sulfated hyaluronan	Biochem. Biophys. Res. Commun	315(3)	603-611	2004
Tsuchiya T, Sakai M, Ikeda H, Mashino T, Banu Y	Biocompatible biomaterials for the human chondrocyte differentiation estimated by RT-PCR method	Animal cell technology	13	475-479	2004
Jun Yang, Akira Ichikawa, Toshie Tsuchiya	A novel function of connexin32: marked enhancement of liver function in a hepatoma cell line	Biochem. Biophys. Res. Commun	18:307(1)	80-85	2003
Ryusuke Nakaoka, Toshie Tsuchiya, Akitada Nakamura	Neural differentiation of midbrain cells on various protein-immobilized polyethylene films	J Biomed Mater Res	64A	439-446	2003
Kazuo Isama, Toshie Tsuchiya	Enhancing effect of poly(L-lactide) on the differentiation of mouse	Biomaterials	24	3303-3309	2003

	osteoblast-like MC3T3-E1 cells				
Saifuddin Ahmed, Toshie Tsuchiya	Different Expression of gap junctional protein connexin43 in two strains of mice after one-month implantation of poly-l-lactic acid.	Animal cell Technology	13	481-485	2004
Jeongung Park and Toshie Tsuchiya	Evaluation of the cornea cells affected by multi-purpose solutions for contact lens.	Animal cell Technology	13	505-509	2004
Jun Yang, Akira Ichikawa, Toshie Tsuchiya	Change of the cellular function by connexin gene transfection in a hepatoma cell line.	Animal cell Technology	13	293-297	2004
Taizo Sumide, Toshie Tsuchiya	Effects of Multipurpose Solutions (MPS) for Hydrogel Contact Lenses on Gap-Junctional Intercellular Communication (GJIC) in Rabbit Corneal Keratocytes	J. Biomed Mater. Res PartB:Appl Biomater	64B	57-64	2003
Ryusuke Nakaoka, Toshie Tsuchiya and Akitada Nakamura	Different neural differentiation of midbrain cells on various protein-immobilized polyethylene films.	J. Biomedical Materials Research	64A(3)	439-46.	2003
Kazuo Isama, Toshie Tsuchiya	Osteoblast differentiation and apatite formation on gamma-irradiated PLLA sheets.	Key Engineering Materials.	288-289	408-412	2005