

amyloid β -protein and rat glial culture.
Exp. Neurol. 162: 51-60, 2000

Hayashi H, Mizuno T, Michikawa M, Haass C and Yanagisawa K.

Amyloid precursor protein in unique cholesterol-rich microdomains different from caveolae-like domains.
Biochim. Biophys. Acta. 1483: 81-90, 2000

2. 学会発表

磯部一郎、柳澤勝彦、道川 誠 合成 amyloid β 蛋白及び培養グリア細胞を用いた老人斑モデルの作成 第41回 日本神経学会総会 2000年 5月24-26日 松本

道川 誠、キョウ建生、范 企文、柳澤勝彦
Amyloid β -protein のコレステロール代謝に対する影響 amyloid cascade に関するコレステロールの役割との関連- 日本痴呆学会 2000年 9月28-29日 木更津

道川 誠 Alzheimer 病発症機構におけるコレステロールの役割の検討 神経組織培養研究会 2000年9月30日 東京

磯部一郎、柳澤勝彦、道川 誠 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide(MTT)によるラットアストロサイトにおける Akt リン酸化の亢進とエンドゾームの形態変化 第73回日本生化学大会 2000年10月11-14日 横浜

キョウ建生、澤村直哉、范 企文、柳澤勝彦、道川 誠
凝集した Amyloid β -protein は神経細胞におけるコレステロール代謝に大きな影響を及ぼす 第43回日本神経化学会 2000年10月18-20日 金沢

道川 誠、Qi-Wen Fan、澤村直哉、Wei Yu、千田隆夫、柳澤勝彦
細胞内コレステロール量依存的タウ蛋白リン酸化調節の検討 第43回日本神経化学会 2000年10月18-20日 金沢

澤村直哉、キョウ建生、W. Garver, R. Heidenreich、二宮治明、大野耕策、柳澤勝彦、道川 誠
ニーマンピック病C型マウスにおけるタウ蛋白のリン酸化の検討 第43回 日本神経化学会 2000年10月18-20日 金沢

Fan Q-W, Yu W, Senda T, Yanagisawa K, Michikawa M.
Cholesterol-dependent modulation of tau phosphorylation and microtubule stabilization in cultured neurons. Annual Meeting of Society for Neurosci., New Orleans, Nov., 4-9, 2000

H. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし

分担研究報告書

アポリポ蛋白質 E の構造・機能と中枢神経系に於けるコレステロール代謝の研究

分担研究者 横山信治 名古屋市立大学医学部生化学第一講座教授

研究要旨 中枢神経系の細胞内外のステロール代謝平衡と障害修復に於けるその役割を明らかにするため、脳内脂質・リポ蛋白質の代謝の中心となるアストロサイトについて検討した。ラット胎児脳アストロサイトはアポEを合成しコレステロールに富んだ HDL を分泌する一方、外因性アポA I と反応してコレステロールに乏しい HDL を生ずる。DL 分泌は神経細胞からの酸性 FGF の刺激により数倍に増加し、脂質代謝に関する細胞間応答系の存在が見いだされ、これらは中枢神経系の形成と障害修復機転に於けるアストロサイトの重要な役割を示すと考えられる。

A. 研究目的

血漿リポ蛋白質によるコレステロールの細胞外輸送系から血液脳関門によって隔てられた中枢神経系に於ける細胞外コレステロール輸送には、多くの特殊な側面があると考えられる。近年、脳実質細胞によるアポリポ蛋白質 E の生合成やアポEに親和性を持つリポ蛋白質受容体様膜蛋白質の存在などが明らかにされ、またアルツハイマー病や脳外傷後遺症などの痴呆性疾患に於けるアポEの自然変異体E4の発症の危険因子としての役割が臨床疫学的に注目されるに至って、脳に於けるこの蛋白質の機能が注目を集めるようになった。この研究プロジェクトでは、中枢神経系に於ける細胞外脂質・コレステロール輸送に於けるアポEの役割の解明とそれに基づくアポEの痴呆性疾患発現機序に於ける関わりについて明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

ラット胎児脳より分離培養したアストロサイト

を用いた。細胞から培地中へのコレステロール・磷脂質の分泌はアポリポ蛋白質存在下などで放射標識脂質や酵素法による微量定量により測定した。また培養液の密度勾配超遠心による分析により HDL の新生とその組成を解析した。細胞内や培養液中のアポEはイムノプロット法で、その mRNA は RT-PCR により分析した。

C. 研究結果

アストロサイトはアポEを分泌し細胞磷脂質とコレステロールを含む HDL となるが、アポA I やアポEを外部から加えるとコレステロールが乏しく主として磷脂質からなる HDL が新生する。細胞をスフィンゴミエリナーゼで処理をすると後者の HDL にコレステロールが含まれるようになり、これは形質膜のコレステロールの易移動性が増加するためであることが示された。また外因性のアポ A-I などの刺激により、細胞質内に caveolin-1 と cyclophilin A を含み磷脂質とコレステロールからなる粒子が形成されて、

HDL 新生反応にこれらの脂質が供給されることが分かった。一方、単独で一ヶ月培養したアストロサイトと神経細胞存在下で同じ期間培養したものを比べると、後者ではアポEの合成・分泌が10倍近くに増加して HDL 分泌量も増加し、他のコレステロール代謝パラメータも変化した。この変化は共培養の培養液をアストロサイトに加えるだけで認められ、抗酸性 FGF 抗体によって抑制された。また、この反応は酸性 FGF 単独でも再現された。

D. 考察

アストロサイトによる HDL 分泌は脳組織内部での細胞内外のコレステロール輸送と代謝回転に重要な意味を持つことがさらに明らかになってきた。また、その機序についての理解も前進した。さらに神経細胞がアストロサイトのコレステロール代謝に大きく影響を与えることが次第に明らかになっており、神経細胞がその生存・成長をアストロサイトに依存していることを示している。これは中枢神経系形成あるいは障害修復機転における細胞間応答のシステムとして重要な役割を果たしていると考えられる。これらの点から、中枢神経系に於ける細胞間ステロール輸送システムの生理的・病態生理的機能についてさらに研究を深める方針である。

E. 結論

ラット胎児アストロサイトは内因性アポEーコレステロール含有 HDL と外因アポA I/Eーコレステロール非含有 HDL を新生し、脳組織の細胞内外のコレステロール輸送にそれぞれ特有の役割を持つものと推定される。細胞内コレステロールは細胞質内を運ばれて後者の反応に供給され、コレステロール含有量は形質細胞のスフィンゴミエリンーコレステロールに富んだドメインの機能に依存する。前者の反応は、神経細胞

からの酸性 FGF に応答して発現し、神経細胞の要求に応じてコレステロールを供給するシステムを立ち上げている可能性がある。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Tomimoto S, Tsujita M, Okazaki M, Usui S, Tada T, Ito S, Itoh M, Yokoyama S. Effect of probucol in lecithin-cholesterol acyltransferase deficient mice: Inhibition of two independent cellular cholesterol releasing pathways in vivo. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* (2001) in press.

Goto A, Sasai K, Suzuki S, Fukutomi T, Ito S, Matsushita T, Okamoto M, Suzuki T, Itoh M, Okuyama-Noji K, Yokoyama S. Cholesteryl ester transfer protein and atherosclerosis in Japanese subjects: A study based on coronary angiography. *Atherosclerosis* (2001) in press.

Ito J and Yokoyama S. Sialosylcholesterol induces reorganization of astrocyte filament network. *Biochim. Biophys. Acta* 1495: 195-202,2000

Ito J, Nagayasu Y, Yokoyama S. Cholesterol-sphingomyelin interaction in membrane and apolipoprotein-mediated cellular cholesterol efflux. *J. Lipid Res.* 41: 894-904,2000

Tsujita M, Tomimoto S, Okumura-Noji K, Okazaki M, Yokoyama S. Apolipoprotein-mediated cellular cholesterol/phospholipid efflux and plasma high density lipoprotein level in mice. *Biochim. Biophys. Acta* 1485: 199-213,2000

Teo K K, Burton JR, Buller CE, Plante S, Catellier D, Tymchak W, Dzavik V, Taylor D, Yokoyama S, Terrence J. Montague on behalf of the SCAT investigators. Long term effects of cholesterol lowering and angiotensin-converting enzyme inhibition on coronary atherosclerosis: The Simvastatin/Enalapril Coronary Atherosclerosis Trial (SCAT). *Circulation* 102: 1748-1754,2000

Abe-Dohmae S, Suzuki S, Wada Y, Aburatani H, Vance DE, Yokoyama S. Characterization of apolipoprotein-mediated HDL generation induced by cAMP in a murine macrophage cell line. *Biochemistry* 39: 11092-11099, 2000

Arakawa R, Abe-Dohmae S, Asai M, Ito J, Yokoyama S. Involvement of caveolin-1 in cholesterol-enrichment of HDL during its assembly by apolipoprotein and THP-1 cells. *J. Lipid Res.* 41: 1952-1962, 2000

Suzuki S, Dohmae S, Fukutomi T, Ito S, Itoh M, Yokoyama S. Enhancement of the cAMP-induced apolipoprotein A-I-mediated cellular lipid release by calmodulin inhibitors W7 and W5 from RAW264 mouse macrophage cell line cells. *J. Cardiovasc.Pharmacol.* 36: 609-616, 2000

Yokoyama S. Release of cellular cholesterol: Molecular mechanism for cholesterol homeostasis in cells and in the body. *Biochim. Biophys. Acta* 1529: 231-244, 2000

Zhang L-Y, Ito J, Kato T, Yokoyama S. Cholesterol homeostasis in rat astrocytoma cells GA-1. *J. Biochem.* 128: 837-845, 2000

2.学会発表

H. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし

分担研究報告書

プレセニリン変異神経細胞における脂質代謝の ER および細胞死への影響

分担研究者 田中稔久 大阪大学大学院医学系研究科神経機能医学講座・精神医学

研究要旨 変異プレセニリンに関連すると言われる ER ストレス脆弱性に関連して、その ER にも局在するリボソームへのストレス（リボトキシックストレス）について検討をおこなった。リボトキシックストレスは蛋白翻訳阻害により誘導されるものであるが、これはタウ蛋白リン酸化亢進をとまなう細胞死を誘導するストレスであることが明らかとなった。さらに、このストレスは蛋白翻訳阻害剤のみではなく、核酸の酸化を誘導する singlet oxygen を介する酸化ストレスによっても誘導された。また、コレステロールはこの酸化ストレスを何らかの機序で抑制することが示唆された。

A. 研究目的

高齢化社会になる現在、アルツハイマー病 (AD) などの痴呆性疾患への対策は重要な課題である。しかし、その発症機序の分子メカニズムについては不明な点が多く、根本的治療法は存在しない。家族性 AD の原因遺伝子として 1995 年に同定されたプレセニリンはこの β アミロイド蛋白の生成に密接に関与していることが報告されているが、これとは別にプレセニリン変異は小胞体(ER)内蛋白コンフォーメーション異常に伴う ER ストレス対応機構の障害と密接に関与することが報告された(Katayama, T, et al., Nature Cell Biol 1,479-485,1999)。この報告によると、プレセニリンは Ire 1 という ER 上のセンサー蛋白と結合しており、tunicamycin 等により蛋白コンフォーメーション異常を誘導する (ER ストレス) と通常は Ire 1 の経路を通して GRP78 などの分子シャペロンが誘導されるのだが、プレセニリン変異を持つ細胞は ER ストレスに暴露すると GRP78 を誘導できずアポトーシスを起こしやす

いという。ところで、もともと ER にはリボソームの付着する rough ER と、リボソームの付着しない smooth ER とに分類され、リン酸化タウ蛋白は電子顕微鏡的には rough ER に多いという報告がある(Papasozomenos S, Lab Invest 60,375-389,1989)。小胞体と AD におけるタウ蛋白リン酸化との関連を考えた場合、通常の ER ストレス (tunicamycin, thapsigargin、カルシウムイオンフォア等の添加) ではタウ蛋白のリン酸化レベルは一定のままかむしろ脱リン酸化が誘導されることが知られており、ER ストレス脆弱性だけでは AD 脳の病理は説明できない。そこで、今年度はリボソームにおける蛋白合成 (翻訳) が阻害された時に反応性に JNK や p38 といったストレス関連キナーゼが活性化し細胞死が誘導されるストレス、すなわちリボトキシックストレス (Jordanov M, Mol Cell Biol 17,3373-3381,1997, Jordanov M, JBC 273,15794-15803,1998, Shifrin V, JBC 274,13985-13992,1999) について、タウ蛋白のリン酸化および細胞死への影響を検討する

ことにした。

B. 研究方法

SY5Y 神経芽細胞腫は 5% FCS を含む D-MEM/F-12 にて培養し、リボトキシックストレスを誘導する薬剤(10 μ M anisomycin, 10 μ M T2 triol, 10 μ M HT2 toxin, 10 μ M vercarrol) およびそれに加えてタウ蛋白リン酸化キナーゼの阻害剤(20 mM lithium, 10 μ M MSB20358) を培地に添加し、15 分から 24 時間後までの細胞を集めた。この細胞をバッファー(100 mM PIPES, pH 6.8, 2 mM MgCl₂, 0.1 mM EDTA, 1 mM EGTA, 25 mM NaF, 1 mM Na₃VO₄, 1 mM PMSF, 5 μ g/ml aprotinin, 5 μ g/ml leupeptin, 0.1% Triton-X100) にて溶解した lysates を 200K x G にて遠心し、その supernatant を得て、ウエスタンブロット解析をおこなった。タウ蛋白のリン酸化レベルの変化は、抗リン酸化タウ蛋白特異抗体 (PHF-1 (Ser396/404)(Dr. Davies P. より供与)、M4 (Thr231/Ser235)(Dr. Ihara Y. より供与)、12E8 (Ser262/356)(Dr. Shenk D. より供与)、S422 (Ser422)(Dr. Iqbal K. より供与)) によって検討し、リボトキシックストレスにより誘導される p38 MAP キナーゼまた SAPK のキナーゼ活性は、抗リン酸化 p38 抗体 (New England Lab より購入) および抗リン酸化 SAPK 抗体 (New England Lab より購入) により検討した。また、細胞死のレベルは Live and Dead kit (Molecular Probe より購入) にて測定した。

次に、核酸の酸化、特にリボソーム RNA への酸化ストレスがリボトキシックストレスとして作用しないかと考えて、SY5Y 細胞の培地に色素 (2 μ g/ml rose bengal, 2 μ g/ml methylene blue) を添加し、さらに光 (100W, 10cm) を照射し、singlet oxygen を介する核酸への酸化ストレスを与えた。そして、細胞内のタウ蛋白のリン酸化レベルと p38 MAP キナーゼおよび SAPK の

キナーゼ活性について上記と同様に検討した。この系においては、singlet oxygen のスカベンジャーとなる 1 mM azide や、抗酸化剤の 30 mM N-acetyl-L-cystein を同時添加したもの、および脂質の影響を見るために細胞を 1 μ M compactin で 24 時間処理しある程度コレステロールを deplete したあとに singlet oxygen を介する核酸への酸化ストレスを与えたものも、上記と同様に検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は培養細胞を用いた実験であるので、特に倫理面への配慮は必要としていない。

C. 研究結果

リボトキシックストレスを誘導する anisomycin, T2 triol を培地に添加すると、30 から 60 分をピークに p38 および SAPK は活性化し、タウ蛋白は p38 および SAPK がリン酸化することのできる Thr231/Ser235 部位、Ser396/404 部位、Ser422 部位ではリン酸化が亢進したが、MARK などがリン酸化する Ser262/356 部位では変化がなかった。比較的弱いリボトキシックストレスを誘導する T2 tetraol, HT2 toxin, vercarrol を添加すると、p38 および SAPK の活性化は弱く、またタウ蛋白のリン酸化も軽度であった。anisomycin, T2 triol を培地に添加した系にて SB202190 (p38 インヒビター) を同時に添加すると、SB202190 を添加しなかったものに比べてタウ蛋白のリン酸化は部分的に抑制されたが、SB202190 のみ添加されたものではタウ蛋白のリン酸化は変化なかった。また、lithium (グリコーゲンシンターゼキナーゼ 3 (GSK3) インヒビター) を添加すると、lithium のみの添加にてタウ蛋白は脱リン酸化されたが、さらに anisomycin, T2 triol を添加すると、タウ蛋白のリン酸化は lithium のみを添加したものに比べて亢進した。

よって、リボトキシックストレスによるタウ蛋白のリン酸化は GSK3 には非依存的で、p38 および SAPK の両方を介しているものと推定された。また、anisomycine, T2 triol などのリボトキシックストレス誘導剤は SY5Y 細胞ではアポトーシス非依存性の細胞死が認められた。

さらに rose bengal, methylene blue を添加し、光照射を行うと、SAPK 活性とタウ蛋白のリン酸化 (Ser396/404 部位) が亢進した。この変化は、azide によって強く阻害され、N-acetyl-cystein によってもある程度抑制され、この実験系におけるタウ蛋白リン酸化が酸化ストレスに依存することが示唆された。また、compactin 添加後に rose bengal を添加し光を照射したものは、compactin 添加なしで同様の処理をおこなったものに比べて、細胞死のレベルおよびタウ蛋白のリン酸化は増加した。コレステロールには singlet oxygen を介する核酸への酸化ストレスを減弱させる可能性が示唆された。

D. 考察

神経原線維変化はアルツハイマー病の病理学的特徴のひとつであるが、それを構成するリン酸化タウ蛋白の生成機序については不明な点が多い。アポトーシスによって単に神経細胞死を誘導すると逆にタウ蛋白は脱リン酸化することから (Tsuji o, I., et al. FEBS Lett 469,111-117,2000.)、タウ蛋白のリン酸化にともなう細胞死の機序を知ることは、アルツハイマー病の発症メカニズムの探求において重要と考えられる。今回の実験は、変異プレセニリンに関連すると言われる ER ストレス脆弱性に関連して、その ER にも局在するリボソームへのストレス (リボトキシックストレス) が、タウ蛋白リン酸化をともなう細胞死を誘導することを示すものである。アルツハイマー病脳の変化にリボトキシックストレスが関与している確実な証拠は存在しないが、少なくともこの

実験系で示された p38 および SAPK のリン酸化亢進は報告されている (Hensley K., J Neurochem 72,2053-2058,1999.)。リボトキシックストレスは、培養細胞では蛋白のカビ毒素由来の翻訳阻害剤を添加することにより誘導されるが、*in vivo* において蛋白の翻訳が阻害される事態を想定すると、核酸特にリボソーム RNA への酸化ストレスがリボトキシックストレスとして作用する可能性が考えられる。実際、AD 脳における過剰な RNA の酸化は報告されている (Nunomura A, et al., J Neurosci 19, 1959-1964,1999)。そこで、核酸の酸化を誘導しやすいとされる singlet oxygen を介する系を用いると、確かに SAPK 活性とタウ蛋白のリン酸化は亢進した。このような酸化ストレスの系において、脂質 (コレステロール) の役割を知るために、compactin で処理しコレステロールを deplete したあとに酸化ストレスを与えると、タウ蛋白のリン酸化はさらに亢進した。ここでのコレステロールの機能はコレステロールそのものが singlet oxygen を補足してストレスを減弱している可能性などが考えられるが、詳細は不明である。今後、変異プレセニリン導入細胞においてリボトキシックストレス脆弱性の有無や、さらにここで示された酸化ストレスへの脂質の関与について検討を加える必要があると考えられる。

E. 結論

タウ蛋白リン酸化亢進をともなう細胞死を誘導するストレスとしてリボトキシックストレスが同定された。このストレスは、蛋白翻訳阻害剤のみではなく、核酸の酸化を誘導する singlet oxygen を介する酸化ストレスによっても誘導された。コレステロールはこの酸化ストレスを何らかの機序で抑制することが示唆された。

F. 健康危険情報

該当なし

呆治療のためリタウ蛋白重合阻害についての研究 第33回精神神経系薬物治療研究報告会、千里ライフサイエンスセンター 2000年12月15日 大阪

G. 研究発表

1. 論文発表

Tsujio I, Tanaka T, Kudo T, Nishikawa T, Shinozaki K, Grundke-Iqbal I, Iqbal K, Takeda M. Inactivation of glycogen synthase kinase-3 by protein kinase C delta: implication for regulation of tau phosphorylation. FEBS Lett 469:111-117,2000

Tanaka T, Tsujio I, Nishikawa T, Schinosaki K, Kudo T, Takeda M. Significance of Tau Phosphorylation and Protein Kinase Regulation in the Pathogenesis of Alzheimer Disease Alzheimer Disease Associated Disorders 14, Supple. 1 S18-S24, 2000

2. 学会発表

Takeda M, Kudo T, Nakano Y, Nakamura Y, Tanaka T, Katayama T, Imaizumi K, Tohyama M. Presenilin, ER stress, and Alzheimer neurodegeneration Sixth International Stockholm/ Springfield Symposium on Advances in Alzheimer Therapy, Stockholm City Conference Center, Apr,5-8,2000

Tanaka T, Tsujio I, Takeda M. Dephosphorylation of tau protein by neuropsychiatric drug. The 7th International Conference on Alzheimer Disease and Related Disorders July,9-18,2000, Washington, U.S.A.

Takeda M, Kudo T, Imaizumi K, Tanaka T, Nakamura Y, Tohyama M. Presenilin and ER stress in Alzheimer pathogenesis. The 7th International Conference on Alzheimer Disease and Related Disorders July,9-18,2000, Washington, U.S.A.

2. 学会発表

田中稔久、辻尾一郎、武田雅俊 リチウムとバルプロ酸のタウ蛋白リン酸化抑制機序について 第20回リチウム研究会、経団連会館国際会議場 2000年4月22日 東京

田中稔久、工藤喬、武田雅俊 アルツハイマー病の診断マーカー シンポジウム05「老年期痴呆の基礎研究-最近の話題-」 第23回日本神経科学会、横浜パシフィコ 2000年月4日 横浜

田中稔久、辻尾一郎、和田健二、武田雅俊 リチウムによるタウリン酸化制御について 第19回日本痴呆学会、かずさアカデミアパーク 2000年9月28日 千葉

田中稔久、辻尾一郎、工藤喬、中村祐、田上真次、森裕、小池裕子、神野由華、松本均彦、山森英長、瀬川優子、福所英理子、武田雅俊 一次変性痴

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

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	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
Yanagisawa K	Molecular mechanism underlying initiation of amyloid fibril formation.	Tanaka C, Ihara Y and McGeer PI	Neuroscientific Basis of Dementia	Birkhauser Verlag	Germany	2001	241-247
柳澤勝彦	アミロイド沈着のメカニズム	石浦章一	神経難病の分子機構	Springer-Verlag	東京	2000	164-173,
柳澤勝彦	フォールディング病 タンパク質の構造変化が神経細胞を殺す	中野明彦 遠藤斗志也	タンパク質の一生	共立出版	東京	2000	50-61

雑誌

発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Isobe I, Yanagisawa K and Michikawa M.	3(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5diphenyltetrazolium bromide(MTT) causes Akt phosphorylation and morphological changes in intracellular organelles in cultured rat astrocytes.	J Neurochem	(in press)		2001
Sawamura N, Gong J-S, Garver W S, Heidenreich R A, Ninomiya H, Ohno K, Yanagisawa K Michikawa M.	Site-specific phosphorylation of tau by mitogen activated protein kinase in brains of Niemann-Pick type C mice.	J Biol Chem	(in press)		2001
Fan Q-W, Yu-W, Senda T, Yanagisawa K, and Michikawa M.	Cholesterol-dependent microtubule stabiliation by modulating tau phosphorylation.	J Neurochem	76	391-400	2001
Fan Q.W., Isobe I, Asou H, Yanagisawa K and Michikawa M.	Expression and regulation of apolipoprotein E receptors in the cells of the central nervous system in culture.	AGE J	24	1-10	2001
Sudoh S, Hua G, Kawamura Y, Maruyama K, Komano H and Yanagisawa K.	Intracellular site of A β 42- γ -cleavage which is enhanced by presenilin 1 mutations.	Eur J Biochem	267	2036-2045	2000
Isobe I, Yanagisawa K and Michikawa M.	A possible model of senile plaques using synthetic amyloid β -protein and rat glial culture.	Exp Neurol	162	51-60	2000
Fukuyama R, Mizuno T, Mori S, Yanagisawa K, Nakajima K and Fushiki S.	Age-dependent decline in the apolipoprotein E level in cerebrospinal fluid from control subject, and its increase in cerebrospinal fluid from patients with Alzheimer's disease.	Eur Neurol	43	161-169	2000
Fukuyama R, Mizuno T, Mizuno T, Mori S, Nakajima K, Fushiki S and Yanagisawa K.	Age-dependent change in the levels of A β 40 and A β 42 in cerebrospinal fluid from control subjects, and a decrease in the ratio of A β 42 to A β 40 level in cerebrospinal fluid from Alzheimer's disease patients.	Eur Neurol	43	155-160	2000

Hayashi H, Mizuno T, Michikawa M, Haass C. and <u>Yanagisawa K.</u>	Amyloid precursor protein in unique cholesterol-rich microdomains different from caveolae-like domains.	Biochim Biophys Acta	1483	81-90	2000
Michikawa M, Fan Q-W, Isobe I and <u>Yanagisawa K.</u>	Apolipoprotein E exhibits isoform-specific promotion of lipid efflux from astrocytes and neurons in culture.	J Neurochem	74	1008-1016	2000
Tomimoto S, Tsujita M, Okazaki M, Usui S, Tada T, Ito S, Itoh M, <u>Yokoyama S.</u>	Effect of probucol in lecithin-cholesterol acyltransferase deficient mice: Inhibition of two independent cellular cholesterol releasing pathways in vivo. <i>Arterioscler.</i>	Thromb Vasc Biol	(in press)		2001
Goto A, Sasai K, Suzuki S, Fukutomi T, Ito S, Matsushita T, Okamoto M, Suzuki T, Itoh M, Okuyama-Noji K, <u>Yokoyama S.</u>	Cholesteryl ester transfer protein and atherosclerosis in Japanese subjects: A study based on coronary angiography.	Atherosclerosis	(in press)		2001
Ito J and <u>Yokoyama S.</u>	Sialosylcholesterol induces reorganization of astrocyte filament network.	Biochim Biophys Acta	1495	195-202	2000
Ito J, Nagayasu Y, <u>Yokoyama S.</u>	Cholesterol-sphingomyelin interaction in membrane and apolipoprotein-mediated cellular cholesterol efflux.	J Lipid Res	41	894-904	2000
Tsujita M, Tomimoto S, Okumura-Noji K, Okazaki M, <u>Yokoyama S.</u>	Apolipoprotein-mediated cellular cholesterol/phospholipid efflux and plasma high density lipoprotein level in mice.	Biochim Biophys Acta	1485	199-213	2000
Teo K K, Burton JR, Buller CE, Plante S, Catellier D, Tymchak W, Dzavik V, Taylor D, <u>Yokoyama S.</u> Terrence J.	Long term effects of cholesterol lowering and angiotensin-converting enzyme inhibition on coronary atherosclerosis: The Simvastatin/Enalapril Coronary Atherosclerosis Trial (SCAT).	Circulation	102	1748-1754	2000
Abe-Dohmae S, Suzuki S, Wada Y, Aburatani H, Vance DE, <u>Yokoyama S.</u>	Characterization of apolipoprotein-mediated HDL generation induced by cAMP in a murine macrophage cell line.	Biochemistry	39	11092-11099	2000
Arakawa R, Abe-Dohmae S, Asai M, Ito J, <u>Yokoyama S.</u>	Involvement of caveolin-1 in cholesterol-enrichment of HDL during its assembly by apolipoprotein and THP-1 cells.	J Lipid Res	41	1952-1962	2000
Suzuki S, Dohmae S, Fukutomi T, Ito S, Itoh M, <u>Yokoyama S.</u>	Enhancement of the cAMP-induced apolipoprotein A-I-mediated cellular lipid release by calmodulin inhibitors W7 and W5 from RAW264 mouse macrophage cell line cells.	J Cardiovasc Pharmacol	36	609-616	2000
<u>Yokoyama S.</u>	Release of cellular cholesterol: Molecular mechanism for cholesterol homeostasis in cells and in the body.	Biochim Biophys Acta	1529	231-244	2000
Zhang L-Y, Ito J, Kato T, <u>Yokoyama S.</u>	Cholesterol homeostasis in rat astrocytoma cells GA-1.	J Biochem	128	837-845	2000
Tsujio I, Tanaka T, Kudo T, Nishikawa T, Shinozaki K, Grundke-Iqbal I, Iqbal K, Takeda M.	Inactivation of glycogen synthase kinase-3 by protein kinase C delta: implication for regulation of tau phosphorylation.	FEBS Lett	469	111-117	2000
Tanaka T, Tsujio I, Nishikawa T, Schinosaki K, Kudo T, Takeda M.	Significance of Tau Phosphorylation and Protein Kinase Regulation in the Pathogenesis of Alzheimer Disease	Alzheimer Disease Associated Disorders	14	S18-S24	2000

20000435

以降のページは雑誌／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。