

を確かめた。一方、これまでフィブレート系の薬物が HDL レベルを上昇させることが知られていた。我々は、チリの研究グループと共同で、フィブレート系の薬物により肝臓の SR-B1 および CLAMP の発現レベルが著しく低下することを見出した。さらに CLAMP の低下は SR-B1 に依存していないことがわかり、フィブレート > CLAMP の低下 > SR-B1 の低下 > 血中 HDL の上昇、というメカニズムが強く示唆された。フィブレートの標的の一つが CLAMP の発現レベルの低下であることがはじめて明らかにされた。このことは、フィブレート系の薬物の作用機構のひとつを明らかにしただけでなく、血中 HDL レベルを制御する医薬品開発において、SR-B1 結合蛋白質である CLAMP が新たな標的として大いに期待できることを示している。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Expression of cholesteryl ester transfer protein in human atherosclerotic lesions and its implication in reverse cholesterol transport.
Z. Zhang, S. Yamashita, K. Hirano, Y. Nakagawa-Toyama, M. Matsuyama, M. Nishida, N. Sakai, M. Fukasawa, H. Arai, M. Miyagawa and Y. Matsuzawa. *Atherosclerosis*. 159, 67-75 (2001)
- 2) Delayed-onset ataxia in mice lacking α -tocopherol transfer protein: model for neuronal degeneration due to chronic oxidative stress
T. Yokota., K. Igarashi, T. Uchihara, K. Jishage, H. Tomita, A. Inaba, Y. Li, M. Arita, H. Suzuki, H. Mizusawa and H. Arai
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98, 15185-15190 (2001)
- 3) Phenotypic modulation of vascular smooth muscle cells induced by unsaturated lysophosphatidic
K. Hayashi, M. Takahashi, W. Nishida, K. Yoshida, Y. Ohkawa, A. Kitabatake, J. Aoki, H. Arai and K. Sobue
Circ. Res. 89, 251-258 (2001)
- 4) Scavenger cells with Gram-positive bacterial lipoteichoic acid infiltrates around the damaged interlobular bile ducts of primary biliary cirrhosis.
K. Tsuneyama, K. Harada, N. Kono, K. Hiramatsu, Y. Sudo, M. E. Gershwin, M. Ikemoto, H. Arai and Y. Nakamura

J. Hepatol. 35, 156-163 (2001)

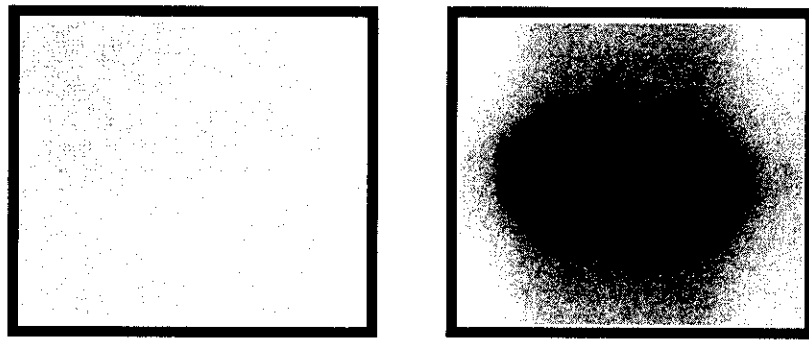
- 5) Scavenger receptor class B type I-mediated reverse cholesterol transport is inhibited by advanced glycation end products.
N. Ohgami, R. Nagai, A. Miyazaki, M. Ikemoto, H. Arai, S. Horiuchi and H. Nakayama
J. Biol. Chem. 276, 13348-13355 (2001)
- 6) Regulation of hepatic SR-B1 expression level by CLAMP, SR-B1 C-terminal binding protein
D. Feng, M. Ikemoto, N. Isoo, K. Tsukamoto, M. Tsujimoto, K. Inoue and H. Arai
J. Biol. Chem. in press
- 7) Identification of second isoform of scavenger receptor expressed by endothelial cells (SREC-II) and heterophilic binding between the extracellular domains of SREC-I and -II
J. Ishii, H. Adachi, J. Aoki, K. Inoue, S. Tomita, H. Suzuki, M. Tsujimoto and H. Arai
J. Biol. Chem. in press

1. 学会発表

- 1) HDL 受容体 SR-B1 結合蛋白質(CLAMP)による SR-B1 の発現制御機構
西本貴子、池本守、Dongdong Feng、柴田識人、新井洋由
第74回日本生化学会
- 2) 血管内皮細胞変性 LDL 受容体 SREC と SREC-II の細胞外ドメインを介したヘテロフィリックな結合
石井淳子、安達栄樹、辻本雅文、井上圭三、新井洋由
第74回日本生化学会
- 3) スカベンジャー受容体 SREC の細胞内ドメインを介した細胞骨格制御
柴田真美、石井淳子、古泉博之、堂前直、瀧尾廣士、新井洋由
第74回日本生化学会
- 4) コレステロール生合成の調節因子 SPF ファミリー分子の解析
柴田識人、有田誠、Neda Milevska、辻本雅文、井上圭三、新井洋由
第74回日本生化学会
- 5) HDL 受容体 SR-B1 結合蛋白質(CLAMP)の生理機能の解析

- 池本守、Dongdong Feng、磯尾直之、塚本和久、
新井洋由
第33回日本動脈硬化学会総会
- 6) 血管内皮細胞スカベンジャー受容体 SREC の発
現調節
田村嘉章、大須賀淳一、大橋健、後藤田貴也、
島野仁、安達栄樹、新井洋由、永井良三、山田
信博、石橋俊
第33回日本動脈硬化学会総会
- 7) スクアレンエポキシダーゼを促進する新規蛋白
質 SPF の cDNA クローニング
柴田識人、有田誠、三崎祐子、小野輝男、辻本
雅文、井上圭三、新井洋由
- 第33回日本動脈硬化学会総会
- 8) SR-B1 と CLAMP
新井洋由
第33回日本動脈硬化学会総会
- 9) HDL 受容体 SR-B1 結合蛋白質 CLAMP の機能と
リン酸化
西本貴子、池本守、柴田識人、新井洋由
日本薬学会第122年会
- 10) 血管内皮細胞スカベンジャー受容体 SREC の
機能解析
柴田真美、石井淳子、古泉博之、安達栄樹、辻
本雅文、堂前直、瀧尾廣士、新井洋由
日本薬学会第122年会

McARH7777



CLAMP

-

+

図 1 CLAMPはリン酸化される

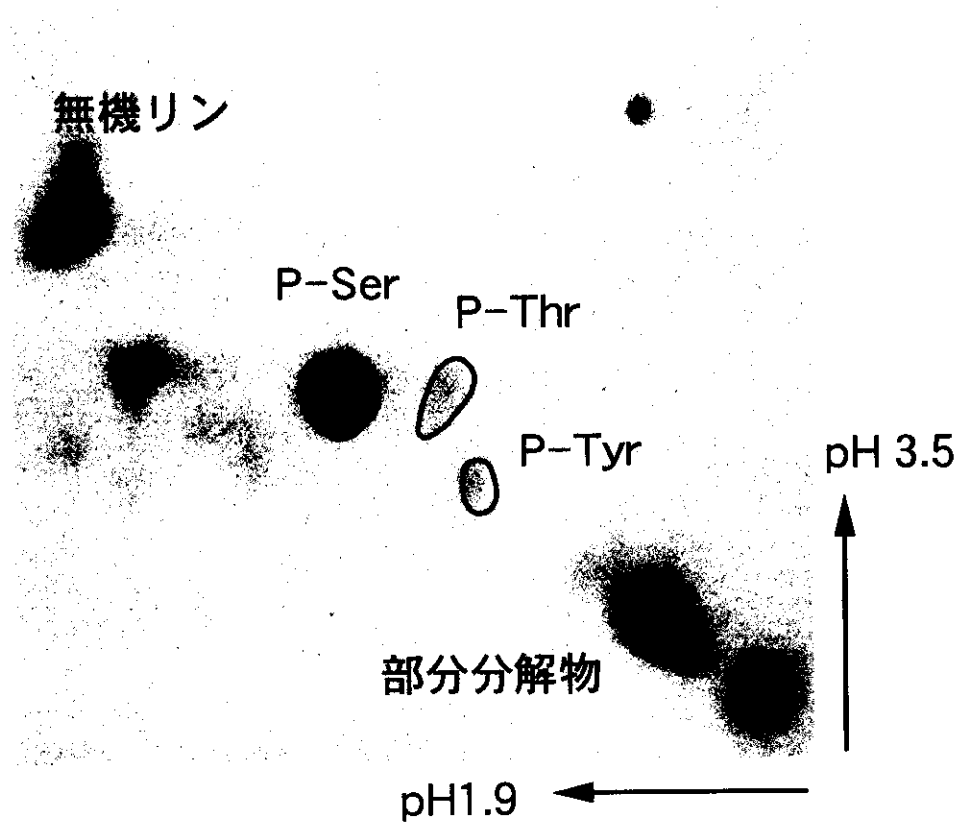


図2 CLAMPのホスホアミノ酸分析

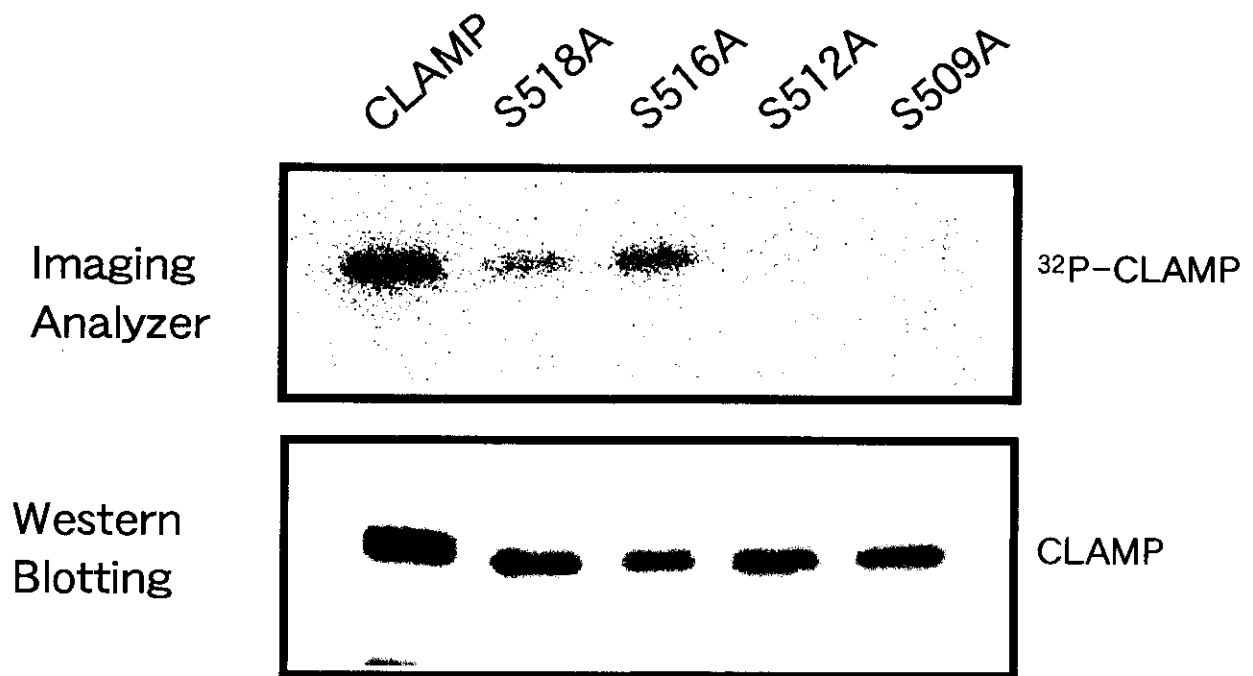


図 3 リン酸化部位の決定

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ohgami, N., Nagai, R., Ikemoto, M., Arai, H., Kuniyasu, A., Horiuchi, S., and Nakayama, H.	CD36, a member of the class B scavenger receptor family, as a receptor for advanced glycation end products.	J. Biol. Chem.	276	3195-3202	2001
Ohgami, N., Nagai, R., Miyazaki, A., Ikemoto, M., Arai, H., Horiuchi, S., and Nakayama, H.	Scavenger receptor class B type I-mediated reverse cholesterol transport is inhibited by advanced glycation endproducts.	J. Biol. Chem.	276	13348-13358	2001
Jono T, Miyazaki A, Nagai R, Sawamura T, Kitamura T, Horiuchi S.	Lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1 (LOX-1) serves as an endothelial receptor for advanced glycation end products (AGE).	FEBS Lett.		In press	2002

(2001年度, 主任研究者 堀内正公)

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Shigehiro Tomimoto, Maki Tsujita, Mitsuyo Okazaki, Shin-ichi Usui, Toyohiro Tada, T. Fukutomi, Shigenori Ito, Makoto Itoh and Shinji Yokoyama.	Effect of probucol in lecithin-cholesterol acyltransferase deficient mice: Inhibition of two independent cellular cholesterol releasing pathways in vivo.	Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.	21	394-400	2001
Akitomo Goto, Kanna Sasai, Shogo Suzuki, Tatsuya Fukutomi, Shigenori Ito, Toyoaki Matsushita, Mitsuhiro Okamoto, Takahiko Suzuki, Makoto Itoh, Kuniko Okuyama-Noji, and Shinji Yokoyama.	Cholesteryl ester transfer protein and atherosclerosis in Japanese subjects: A study based on coronary angiography.	Atherosclerosis	159	153-163	2001
Kazuhisa Kojima, Sumiko Abe-Dohmae, Reijiro Arakawa, Isamu Murakami, Kaoru Suzumori and Shinji Yokoyama.	Progesterone Inhibits Apolipoprotein-mediated cellular lipid release: A putative mechanism for the decrease of HDL.	Biochim. Biophys. Acta	1532	173-184	2001
Arowu R. Tanaka, Yuika Ikeda, Sumiko Abe-Dohmae, Reijiro Arakawa, Keishi Sadanami, Akinori Kidera, Satoshi Nakagawa, Takahiro Nagase, Ryo Aoki, Noriyuki Kioka, Teruo Amachi, Shinji Yokoyama and Kazumitsu Ueda.	Human ABCA1 contains a large amino-terminal extracellular domain homologous to an epitope of Sjogren's syndrome.	Biochem. Biophys. Res. Commun.	283	1019-1025	2001
Kuniko Okumura-Noji, Kanna Sasai, Renli Zhan, Hitoshi Kawaguchi, Haruhiko Maruyama, Toyohiro Tada, Hikaru Takahashi, Mitsuyo Okazaki, Takashi Miida, Nagahiko Sakuma, Genjiro Kimura, Nobuo Ohta, and Shinji Yokoyama.	Cholesteryl Ester Transfer Protein-Deficiency Causes Slow Egg Embryonation of Schistosoma japonicum.	Biochem. Biophys. Res. Commun.	286	305 -310	2001

(2001年度, 分担研究者 横山信治)

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Qianqian Li, Shinji Yokoyama, Luis B. Agellon.	Active taurocholic acid flux through hepatoma cells increases the cellular pool of unesterified cholesterol derived from lipoproteins.	Biochim. Biophys. Acta	1580	22-30	2002
Jin-ichi Ito, Yuko Nagayasu, Koichi Kato, Ryuichiro Sato and Shinji Yokoyama.	Apolipoprotein A-I induces translocation of cholesterol, phospholipid and caveolin-1 to cytosol in rat astrocytes.	J. Biol. Chem.	277	7929-7935	2002
Sachiko Ueno, Jin-ichi Ito, Yuko Nagayasu, Toshiaki Furukawa, Shinji Yokoyama.	An Acidic Fibroblast Growth Factor-Like Factor Secreted into the Brain Cell Culture Medium Upregulates ApoE Synthesis, HDL Secretion and Cholesterol Metabolism in Rat Astrocytes.	Biochim. Biophys. Acta	in press.		2002

(2001年度, 分担研究者 横山信治)

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hirano R, Igarashi O, Kondo K, Itakura H, Matsumoto A	Regulation by long- chain fatty acids of the expression of cholesteryl ester transfer protein in HepG2 cells.	Lipids	36(4)	401-406	2001
Yoshie F, Iizuka A, Kubo M, Komatsu Y, Matsumoto A, Itakura H, Takeda H, Matsumiya T, Kondo K	Protective effects of Saiko-ka-ryukotsu-borei-to (Chai-Hu-Jia-Long-Gu-Mu-Li- Tang) against atherosclerosis in Kurosawa and Kusanagi-hyper- cholesterolemic (KHC) rabbits.	Pharmacol Res	43(5)	481-488	2001
Hirano R, Sasamoto W, Matsumoto A, Itakura H, Igarashi O, Kondo K.	Antioxidant ability of various flavonoids against DPPH radicals and LDL oxidation.	J Nutr Sci Vitaminol	47(5)	357-362	2001

(2001年度, 分担研究者 松本明世)

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
D. Feng, M. Ikemoto, N. Isoo, K. Tsukamoto, M. Tsujimoto, K. Inoue and H. Arai.	Regulation of hepatic SR-B1 expression level by CLAMP, SR-B1 C-terminal binding protein.	J. Biol. Chem. in press			2002
J. Ishii, H. Adachi, J. Aoki, K. Inoue, S. Tomita, H. Suzuki, M. Tsujimoto and H. Arai.	Identification of second isoform of scavenger receptor expressed by endothelial cells (SREC-II) and heterophilic binding between the extracellular domains of SREC-I and -II.	J. Biol. Chem. in press			2002
N. Ohgami, R. Nagai, M. Ikemoto, H. Arai, A. Miyazaki, H. Hakamata, S. Horiuchi and H. Nakayama.	CD36 serves as a receptor for advanced glycation endproducts (AGE).	J Diabetes Complications	16	56-59	2002
N. Ohgami, R. Nagai, M. Ikemoto, H. Arai, A. Kuniyasu, S. Horiuchi and H. Nakayama.	CD36, a member of class B scavenger receptor family, is a receptor for advanced glycation end products.	Ann. N. Y. Acad. Sci.	947	350-355	2001
Z. Zhang, S. Yamashita, K. Hirano, Y. Nakagawa-Toyama, M. Matsuyama, M. Nishida, N. Sakai, M. Fukasawa, H. Arai, M. Miyagawa and Y. Matsuzawa.	Expression of cholesteryl ester transfer protein in human atherosclerotic lesions and its implication in reverse cholesterol transport.	Atherosclerosis.	159	67-75	2001
T. Yokota, K. Igarashi, T. Uchihara, K. Jishage, H. Tomita, A. Inaba, Y. Li, M. Arita, H. Suzuki, H. Mizusawa and H. Arai.	Delayed-onset ataxia in mice lacking α -tocopherol transfer protein: model for neuronal degeneration due to chronic oxidative stress.	Proc. Natl. Acad. Sci. USA	98	15185-15190	2001
K. Hayashi, M. Takahashi, W. Nishida, K. Yoshida, Y. Ohkawa, A. Kitabatake, J. Aoki, H. Arai and K. Sobue.	Phenotypic modulation of vascular smooth muscle cells induced by unsaturated lysophosphatidic acids.	Circ. Res.	89	251-258	2001

(2001年度, 分担研究者 新井洋由)

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
K. Tsuneyama, K. Harada, N. Kono, K. Hiramatsu, Y. Sudo, M. E. Gershwin, M. Ikemoto, H. Arai and Y. Nakamura.	Scavenger cells with Gram-positive bacterial lipoteichoic acid infiltrates around the damaged interlobular bile ducts of primary biliary cirrhosis.	J. Hepatol.	35	156-163	2001
N. Ohgami, R. Nagai, A. Miyazaki, M. Ikemoto, H. Arai, S. Horiuchi and H. Nakayama.	Scavenger receptor class B type I-mediated reverse cholesterol transport is inhibited by advanced glycation end products.	J. Biol. Chem.	276	13348-13355	2001
K. Jishage, M. Arita, K. Igarashi, T. Iwata, M. Watanabe, M. Ogawa, O. Ueda, K. Inoue, H. Arai and H. Suzuki.	α -Tocopherol transfer protein is important for the normal development of placental labyrinthine trophoblasts in mice.	J. Biol. Chem.	276	1669-1672	2001
N. Shibata, M. Arita, Y. Misaki, N. Dohmae, K. Takio, T. Ono, K. Inoue and H. Arai.	Supernatant protein factor (SPF), which stimulates the conversion of squalene to lanosterol, is a novel cytosolic squalene transfer protein and enhances cholesterol biosynthesis.	Proc. Natl. Acad. Sci. USA.	98	2244-2249	2001
N. Ohgami, R. Nagai, M. Ikemoto, H. Arai, A. Kuniyasu, S. Horiuchi and H. Nakayama.	CD36, a member of class B scavenger receptor family, as a receptor for advanced glycation end products (AGE).	J. Biol. Chem.	276	3195-3202	2001

(2001年度, 分担研究者 新井洋由)

20010171

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。