

平成15年度

創薬等ヒューマンサイエンス研究

重点研究報告書

第5分野

健康寿命延伸・予防診断・治療法の開発に関する研究

目 次

課題番号

20030933A KH51041	臍帯血を用いた移植・再生医療に関する研究	梨井 康 …… 1
934A KH51042	組換えDNA食品遺伝子産物の慢性経口毒性評価モデルの確立	廣瀬 雅雄 …… 5
935A KH51043	バイオテクノロジーによるワクチンの創製と改良技術の開発	松浦 善治 …… 10
936A KH51044	細胞内脂質輸送系に着目した血清脂質改善薬の開発のための基礎的研究	最上 知子 …… 16
KH51045	粘膜インフルエンザワクチンの実用化に関する研究	佐多 徹太郎 …… 21
937A KH51046	日本人糖尿病感受性遺伝子に基づく脂肪細胞を分子標的とした糖尿病・肥満の予防及び治療薬の開発	門脇 孝 …… 24
938A KH51047	呼吸器及び腸管粘膜免疫をターゲットとする新しいワクチン開発のための基礎研究	竹森 利忠 …… 27
939A KH51048	ノーウォークウイルスの超高感度核酸定量システム、及びベッドサイド抗原検出システムの開発	武田 直和 …… 31
940A KH51049	ワクチン創製の新テクノロジーと新規ワクチンの開発	小島 朝人 …… 38
941A KH51050	食品および環境中の食中毒原因菌の病原因子に対する免疫学的高感度検出法に関する研究	五十君 静信 …… 43
942A KH51051	安全なアジュバントを用いた粘膜ワクチンの開発に関する研究	後藤 紀久 …… 48
943A KH51052	リポソーム表面結合型抗原のアレルギー予防・治療への応用に関する研究	内田 哲也 …… 55
944A KH51053	肺炎球菌感染症の標準的抗体価測定方法の確立に関する研究	岡部 信彦 …… 61
945A KH51054	PPAR α をターゲットとした生活習慣病予防薬の開発	片山 茂裕 …… 64
946A KH51055	感染症領域における先端的遺伝子診断技術の開発に関する研究	薄井 貢 …… 68
947A KH51056	乳幼児下痢症の原因ウイルス検出法に関する研究	西尾 治 …… 71
948A KH51057	可溶性ウイルス受容体等によるウイルス吸着阻止を利用した抗ウイルス剤の開発に関する研究	田口 文広 …… 77
949A KH51058	EPA・DHA含有エステル交換構造脂質の体脂肪蓄積抑制効果に関する研究	斎藤 衛郎 …… 86
950A KH51059	エネルギー消費調節機構に立脚した生活習慣病予防薬に関する基礎研究	大坂 寿雅 …… 89
951A KH51060	遺伝子解析によるヒトエンテロウイルス同定の標準化	清水 博之 …… 93
952A		

細胞内脂質輸送系に着目した血清脂質改善薬の開発のための基礎的研究

所属 国立医薬品食品衛生研究所 代謝生化学部
研究者 最上知子

ACAT 阻害による ABCA1 発現増加・アポリポタンパクによる ABCA1 安定化の機構を解明し、HDL 新生促進による新たな薬剤開発の可能性を開くとともに、VLDL 分泌制御における ACAT の機能を解明し、細胞内脂質顆粒構成タンパクを同定した。

分担研究者

- (1) 帝京大学薬学部 藤本康之
- (2) 名古屋市立大学大学院医学研究科 横山信治
- (3) 三菱ウエルファーマ(株)創薬第二研究所
喜多田好、杉本佳奈美
- (4) グレラン製薬(株)開発研究所 松倉竹雄

A. 研究目的

高コレステロール・高トリグリセリド血症は動脈硬化症の危険因子であり、生活習慣病の主な原因のひとつである。コレステロール・トリグリセリドは主に肝で合成され VLDL の形で分泌され末梢に供給される。末梢細胞は取り込んだコレステロールを分解できないため、過剰の蓄積により引き起こされる動脈硬化を防ぐには、コレステロールを HDL の形で細胞外に搬出し、胆汁酸への変換・体外への排泄が可能な肝に運ぶ必要がある。HDL 新生を促進できれば、動脈硬化の予防に極めて有効な手段となる。トリグリセリドの過剰供給は細胞の糖利用を低下させインシュリン抵抗性の進展にも関連する。VLDL 分泌を抑制できれば血清トリグリセリド・コレステロールの同時低下が期待できる。この研究では「肝からの VLDL 分泌」と「HDL 新生による末梢細胞からのコレステロール搬出」について、細胞内脂質供給・輸送系を介した新たな制御メカニズムを解明し、高脂血症・動脈硬化症の予防・治療薬開発の基盤とすることを目的とする。

VLDL 分泌の制御には細胞内の脂質供給・輸送系が鍵を握る。今年度は、昨年度の研究で明らかになった ACAT 阻害による VLDL 分泌低下のメカニズムを解明するとともに、脂質貯留・分泌の制御メカニズム解明の端緒として脂質顆粒構成タンパクを同定

した。HDL 新生には膜トランスポーター ABCA1 が必須の役割を担っており、ABCA1 発現レベルの増加は新たな抗動脈硬化手法として期待される。今年度は、ABCA1 変異による低 HDL 血症発症メカニズムを明らかにするとともに、ABCA1 タンパクの安定化を引き起こすシグナル経路を解明し、ACAT 阻害剤や PPAR α アゴニストによる ABCA1 転写促進を検討した。

B. 研究方法

- (1) コレステリルエステル合成阻害による VLDL 分泌低下メカニズムの解明のために、ラット肝ガン由来 McARH7777 細胞における MTP、LXR タンパク、SREBP-1c mRNA レベル、LXR 応答配列依存の転写活性化に及ぼす ACAT 阻害剤 MCC-147 の効果を検証した。
- (2) ヒト肝ガン細胞 Huh-7 より細胞内脂質顆粒を単離し、構成タンパクを SDS-Page で分離後 nano LC-MS/MS 解析を行った。
- (3) 翻訳後代謝制御としての ABCA1 のカルパインによる分解に対する安定化における細胞内情報伝達機構の役割を検討した。低 HDL 血症に於ける ABCA1 の変異体における機能異常を解析した。ABCA1 以外の近縁遺伝子膜蛋白質による HDL 新生を検討した。
- (4) マウス腹腔マクロファージの ABCA1 タンパク、mRNA 発現に及ぼす ACAT 阻害剤 MCC-147 および AcLDL による泡沫化の効果を検討した。
- (5) ラット単球由来 RAW264 細胞における ABCA1 タンパク、LXR 依存の転写活性化におよぼす PPAR α アゴニスト Wy14643 の効果を検討した。

(倫理面への配慮)

当該研究においては、ヒト組織を研究材料とする実験、ヒト遺伝子の解析は行っていない。動物の取り扱い「動物実験に関する指針」を遵守し、動物福祉・愛護の精神に基づいて実験を行った。

C. 研究成果

C-1 VLDL 分泌の制御

(1) ACAT 阻害による VLDL 分泌低下の機構

昨年度の研究で、ACAT 阻害剤 MCC-147 はラット肝由来 McARH7777 細胞からの VLDL 分泌を低下させる作用を示すこと、その作用は 25-hydroxycholesterol により増強されることを示した。VLDL 分泌に必須のミクロゾームトリグリセリド転移タンパク(MTP)の発現量は不変であった。細胞内の遊離コレステロールレベルの増加によって核内受容体 LXR が活性化された可能性について検討したところ、MCC-147 は LXR リガンド 25-Hydroxycholesterol および(HMG-CoA 阻害剤で消失する)内因性リガンドによる LXR 応答配列依存ルシフェラーゼ転写を増強することが判明した。LXR の活性化は転写因子 SREBP-1c の発現を直接促進し、脂肪酸合成に関わる酵素の転写を促進することが知られるが、ACAT 阻害はむしろ SREBP-1c mRNA レベルを低下させることが判明した。

(2) 肝細胞における細胞内脂質顆粒形成の機構

昨年度確立した手法によりヒト肝由来培養細胞 HuH7 から細胞内脂質顆粒を単離し、蛋白の同定をおこなった。蛋白を SDS-PAGE により分離し、蛋白バンドのゲル内消化、nano LC-MS/MS 解析によって、17 種の脂質顆粒蛋白の同定に成功した (*Biochim Biophys Acta*, (2004) 1644:47-59)。脂質顆粒蛋白の中では、75kDa、55kDa、35kDa の 3 種の蛋白の含量が高く、特に 55kDa の蛋白が最も多く存在したが、nano LC-MS/MS 解析の結果、55kDa 蛋白は脂質顆粒特異的蛋白として知られる adipose differentiation-related protein (ADRP)であり、35kDa 蛋白は 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase 11 (17 β HSD11)、75kDa 蛋白は acyl-CoA synthetase 3 (ACS3)であることが判明した。これらの結果は、前年度までに蛋白のトリプシン消化断片を逆相 HPLC により分離し、エドマン法で配列決定して同定した場合の結果と一致していた。この他に、脂質代謝酵素として、acyl-CoA synthetase 4 (ACS4)、lanosterol

synthetase、NAD(P) dependent steroid dehydrogenase like protein が、脂質結合蛋白としては、cargo selection protein TIP47、annexin II が同定された。この他の蛋白としては、機能未知のものが 3 種類、Ras family small GTPase が 2 種類同定された。

C-2 HDL 新生による末梢細胞からの HDL 新生

(1) ABCA1 の安定化における細胞内情報伝達機構の役割

我々は ABCA1 が HDL を新生するヘリックス型アポリポ蛋白質に反応してカルパインによる分解に抵抗性となることを見いだしている。この ABCA1 の安定化の分子機構を、細胞内情報伝達と ABCA1 のリン酸化の面から検討した。アポ A-I は細胞脂質から HDL を新生する際に スフィンゴミエリン も引き出す。その補充反応である ホスファチジルコリンの phospholipase C による分解は同時にジアシルグリセロールを生成する。これが PKC α を活性化し、さらに ABCA1 をリン酸化する機構を明らかにした (*J. Biol. Chem.* (2003) 278: 47890-47897)。これらの反応は、アポ A-I のみならず他のヘリックス型アポリポ蛋白質やこの両親媒性の立体構造をまねて合成したペプチドでも起こり、ABCA1 の安定化は細胞からの磷脂質の引き出しと相関することを示した (*J. Biol. Chem.* (2004) 279: 6217-6220)。

(2) 低 HDL 血症の ABCA1 変異体の機能解析

低 HDL 血症の原因となる ABCA1 の変異体 R567W、Q597R 及び W590S による HDL 新生反応を検討した。これらの遺伝子は HEK293 に導入され、いずれも蛋白質の発現をみたが、アポ A-I による HDL 新生反応は起こらなかった。前二者は翻訳後のマンノース付加に異常があり形質膜に到達できないが、W590S には細胞内輸送の異常も ATP 結合にも異常がなく、それ以外の機能不全が示唆された (*J. Biol. Chem.* (2003) 278: 8815-8819)。

(3) ABCA1 以外の膜蛋白質による HDL 新生

ABCA1 と高い相同性を持つ ABCA7 は網内系細胞を中心に分布するが、その機能は不明である。この遺伝子を HEK293 細胞に発現させ、その HDL 新生機能を検証した。ABCA7 は ABCA1 と殆ど相似形の反応でアポ A-I によるコレステロールに富んだ HDL の新生を媒介する。アポ A-I による安定化も ABCA1 と同様に観察された。しかし、cAMP や

PMA による活性化などには ABCA1 との間で差がみられ、発現調節の機序は同じでないことが示唆された (Biochem. Biophys. Res. Commun. (2003) 311: 313-318; J. Biol. Chem. (2004) 279:604-611)。

(4) ACAT 阻害による細胞からのコレステロール搬出の促進

昨年度までの検討により ACAT 阻害薬 MCC-147 がマウス泡沫化マクロファージにおいてコレステロールおよびリン脂質の搬出を有意に増強することが確認された。9 時間の薬物処理により ABCA1 mRNA は約 1.5 倍増加した。この時、細胞内のフリーコレステロールは control 群に比べて約 1.5 倍増加していた。マウス泡沫化マクロファージにアポ A-I を単独で添加すると ABCA1 mRNA がやや減少するが、これはコレステロール引き抜き作用により細胞内コレステロールが減少したためと推察された。アポ A-I と MCC-147 を同時添加すると、ABCA1 mRNA の発現は control 群とほぼ同じレベルまで回復した。次に、Western blotting により ABCA1 タンパク発現を解析したところ、アポ A-I 存在下、非存在下のいずれにおいても ABCA1 タンパクは MCC-147 処理により有意に増加した。アポ A-I により ABCA1 mRNA は減少したにもかかわらず ABCA1 タンパクが減少しないのは、おそらくアポ A-I による ABCA1 タンパクの安定化作用によるものであると考えられる。一方、泡沫化させていないマクロファージにおいては細胞内のコレステリルエステルが非常に少ないため、MCC-147 による細胞内フリーコレステロールの増加作用は見られない。このような状況下においては、MCC-147 は ABCA1 mRNA およびタンパクの発現に対していずれも増加作用を示さなかった (*Biochim Biophys Acta*, (2004) 1636:69-76)。

(5) PPAR α 活性化による ABCA1 遺伝子発現の促進

マウス単球由来 RAW264 細胞において PPAR α アゴニスト Wy14643 は 6.25 および 12.5 μ M の濃度で ABCA1 遺伝子の発現を対照の約 2 倍に増加させた。また、同薬剤は RAW264 細胞の膜分画における ABCA1 タンパクの発現量を増加させた。Wy14643 による ABCA1 遺伝子発現量の増加作用および ABCA1 タンパク発現量の増加作用が 6.25~100 μ M の濃度範囲で一致した動向を示したことから、Wy14643 が遺伝子の転写を調節することにより

ABCA1 蛋白の発現量を制御していることが確認された。

D. 考察

VLDL は巨大なアポリポタンパクであるアポ B がリン脂質とともに中性脂質の粒子を包み込み形成される。この過程に必須の役割を担う MTP の発現量は ACAT 阻害による影響を受けないことが判明した。ACAT 阻害により細胞内のコレステリルエステル量は減少するが、ACAT 阻害による VLDL 分泌低下作用は細胞にオレイン酸を供給すると消失すること、その際、VLDL 粒子中のコレステリルエステルはトリグリセリドに置き換わることから、コレステリルエステル量は VLDL 分泌を決定する因子ではないことは明らかである。今回見いだした SREBP-1c の低下は脂肪酸合成・トリグリセリド合成の低下をもたらすことから、トリグリセリド量の低下が VLDL 分泌の低下を招いた可能性が推察される。この VLDL 分泌低下はオレイン酸供給により回復する知見も、この可能性を強く支持する。

今年度の結果から、細胞内脂質顆粒が特定の蛋白群により構成されていることが明らかとなった。脂質顆粒の蛋白組成は既知のオルガネラのものとは異なっていることから、脂質顆粒が新たなオルガネラとして位置付けられる可能性が提示された。Acyl-CoA synthetase は脂肪酸から acyl-CoA を合成する酵素であるが、acyl-CoA は中性脂質合成の際の基質であることから、この酵素が脂質顆粒の形成に関与している可能性がある。Lanosterol synthetase、NAD(P) dependent steroid dehydrogenase like protein はどちらもコレステロール合成系の酵素である。前者はラノステロールへの閉環反応を担う酵素である。後者については、CHILD syndrome という遺伝病の原因遺伝子であることが知られている。このように、脂質顆粒には複数の脂質代謝酵素が存在することから、脂質顆粒が脂質代謝の場である可能性が考えられる。TIP47 は ADRP や perilipin と同じ蛋白ファミリーに属するが、ADRP や perilipin がもつばら脂質顆粒表面に分布するのに対し、TIP47 は通常小胞体画分に存在していて脂質顆粒の形成にともなって脂質顆粒表面に移行する点で ADRP や perilipin とは異なっている。TIP47 の機能については今のところ明らかではないが、輸送担体として見いだされた経緯も考慮すると、脂質顆粒への脂質輸送に関与している可能性がある。Annexin II はカルシウム依存にリン脂質と結合す

る蛋白であり、脂質顆粒表面のリン脂質1重膜に結合している可能性がある。Annexin IIは細胞での膜の融合に関与することが示唆されている。一方、Ras family small GTPaseも細胞内の輸送小胞の出芽や融合等に関与していることから、脂質顆粒と何らかの膜小胞が相互作用している可能性がある。

HDLは遊離のアポリポタンパクが細胞膜表面と相互作用し、細胞内のコレステロールを引き抜いて新生される。この反応には ABCA1 が必須であるが、本研究の結果から、Tangier 病での変異が ABCA1 の機能にどのように影響を及ぼし HDL 欠損症を引き起こしているのかが明らかになった。アポリポタンパク質との相互作用は ABCA1 タンパクをチオールプロテアーゼによる分解から守り安定化するが、その際、ホスファチジルコリン-phospholipase C 活性化により産生されるジアシルグリセロールが PKC α を活性化し ABCA1 リン酸化を引き起こす情報伝達経路を明らかにした。

ABCA1 過剰発現はマウスにおいて抗動脈硬化作用を示すことが明らかにされている。本研究において、ACAT 阻害剤および PPAR α 活性化剤が ABCA1 mRNA の増加を介して ABCA1 タンパク量の増加をもたらすことを明らかにした。アポリポタンパクによる ABCA1 タンパクの安定化とともに、これらの発見は HDL 新生を促進する新たな薬剤開発の可能性を開いた。ACAT 阻害剤の効果は細胞内コレステロールレベルに依存し、泡沫化マクロファージのように細胞内コレステロールレベルが非常に高く、ACAT 阻害により細胞内フリーコレステロールが十分に増加する条件においてのみ認められた。近年の研究により、ABCA1 発現は核内受容体である LXR により制御されることが明らかになっており、LXR はオキシステロールにより活性化することが知られている。今回泡沫化マクロファージで観察された細胞内フリーコレステロール増加による ABCA1 発現増加作用が LXR 経路を介しているのか、あるいは別の経路で ABCA1 が upregulate しているのか、今後更に検討を進めていきたい。また、抗高脂血症薬であるフィブラート製剤では、臨床的に HDL-C の増加が認められている。この薬物は PPAR α を活性化することから、フィブラート製剤による HDL-C の上昇機序のひとつとして、ABCA1 の発現増加の可能性が示唆された。

E. 結論

- ACAT 阻害は肝ガン細胞で SREBP-1c 発現低下

を引き起こすことを見いだした。ACAT 阻害による VLDL 分泌低下はオレイン酸の供給で回復することから、SREBP-1c 低下による脂肪酸・トリグリセリド合成の減少が VLDL 分泌低下を招く機構が推定される。

- ヒト肝由来培養細胞 HuH7 から細胞内脂質顆粒を単離し、脂質顆粒の蛋白を nano LC-MS/MS 法により同定した。脂質顆粒の蛋白組成は既知のオルガネラのものとは異なり、脂質顆粒が新たなオルガネラとして位置付けられる可能性が提示された。
- HDL 新生反応に必須の ABCA1 は HDL 新生反応による PKC の活性化で磷酸化され安定化する。低 HDL 血症の原因となる ABCA1 変異の中から ABCA1 細胞内輸送異常を引き起こすものを見いだした。近縁遺伝子 ABCA7 発現により HDL が新生することを示した。
- マウス泡沫化マクロファージにおいてコレステロールエステル生成の阻害剤は apoA-I による HDL 新生反応を増強した。この作用機序として細胞内フリーコレステロール増加による ABCA1 mRNA とタンパクの発現促進が関与することが示唆された。
- RAW264 細胞において PPAR α 活性化が ABCA1 発現を誘導することを示した。

F. 研究発表

1. Suzuki, S., Nishimaki-Mogami, T., Tamehiro, N., Inoue, K., Arakawa, R., Abe-Dohmae, S., Tanaka, R.T., Ueda, K., Yokoyama, S. Verapamil increases the apolipoprotein-mediated release of cellular cholesterol by induction of ABCA1 expression via an LXR-independent mechanism. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* (2004) 24, 519-525
2. Fujino, T., Une, M., Imanaka, T., Inoue, K., Nishimaki-Mogami, T. Structure-activity relationship of bile acids and bile acid analogs in regard to FXR activation. *J. Lipid Res.*, (2004) 45, 132-138
3. Fujino, T., Sato, Y., Une, M., Kanayasu-Toyoda, T., Yamaguchi, T., Shudo, K., Inoue, K., Nishimaki-Mogami, T. In vitro fasnesoid X receptor ligand sensor assay using surface plasmon resonance and based on

- ligand-induced coactivator association. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* (2003) 87, 247-252
4. Higashi Y., Itabe H., Fukase H., Mori M., Fujimoto Y. and Takano T. Transmembrane lipid transfer is crucial for providing neutral lipids during very low density lipoprotein assembly in endoplasmic reticulum.(2003) *J. Biol. Chem.* 278, 21450-21458.
 5. Itabe H., Mori M., Fujimoto Y., Higashi Y. and Takano T. Minimally Modified LDL Is an Oxidized LDL Enriched with Oxidized Phosphatidylcholines.(2003) *J. Biochem. (Tokyo)*. 134, 459-465.
 6. Fujimoto Y., Itabe H., Sakai J., Makita M., Noda J., Mori M., Higashi Y., Kojima S. and Takano T. Identification of major proteins in the lipid droplet-enriched fraction isolated from the human hepatocyte cell line HuH7. (2004) *Biochim. Biophys. Acta.* 1644 (1), 47-59.
 7. Harada-Shiba M, Takagi A, Miyamoto Y, Tsushima M, Ikeda Y, Yokoyama S, and Yamamoto A. Clinical Features and Genetic Analysis of Autosomal Recessive Hypercholesterolemia. *J. Clin. Endocrin. and Met.* (2003) 88: 2541-2547.
 8. Goto A, Sasai K, Suzuki S, Fukutomi T, Ito S, Matsushita T, Okamoto M, Suzuki T, Itoh M, Okumura-Noji K, and Yokoyama S. Plasma concentrations of LPL and LCAT are in putative association with hemale sex and alcohol that are independent negative risk factors for coronary atherosclerosis in Japanese. *Clin. Chim. Acta* (2003) 329: 69-76.
 9. Tanaka AR, Abe-Dohmae S, Ohnishi T, Aoki R, Morinaga G, Okuhira K, Ikeda Y, Kano F, Matsuo M, Kioka N, Amachi T, Murata M, Yokoyama S, Ueda K. Effects of Mutations of ABCA1 in the First Extracellular Domain on Subcellular Trafficking and ATP binding/hydrolysis. *J. Biol. Chem.* (2003) 278: 8815-8819.
 10. Yamauchi Y, Hayashi M, Abe-Dohmae S, and Yokoyama S. Apolipoprotein A-I Activates Protein Kinase Ca Signaling to Phosphorylate and Stabilize ATP Binding Cassette Transporter A1 for the High Density Lipoprotein Assembly. *J. Biol. Chem.* (2003) 278: 47890-47897.
 11. Ikeda Y, Dohmae S, Munehira Y, Aoki R, Kawamoto S, Furuya A, Shitara K, Amachi T, Kioka N, Matsuo M, Yokoyama S, Ueda K. Post-translational regualtion of human ABCA7 and its function for the apoA-I-meidated lipid release. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (2003) 311: 313-318.
 12. Abe-Dohmae S, Ikeda Y, Matsuo M, Hayashi M, Okuhira K, Ueda K, Yokoyama S. Human ABCA7 supports apolipoprotein-mediated release of cellular cholesterol and phospholipid to generate HDL. *J. Biol. Chem.* (2004) 279: 604-611.
 13. Arakawa R, Hayashi M, Remaley AT, Brewer BH, Yamauchi Y, Yokoyama S. Phosphorylation and Stabilization of ATP Binding Cassette Transporter A1 by Synthetic Amphiphilic Helical Peptides. *J. Biol. Chem.* (2004) 279: 6217-6220.
 14. Okuhira K, Tsujita M, Yamauchi Y, Abe-Dohmae S, Kato K, Handa T, Yokoyama S. Potential Involvement of Dissociated Apolipoprotein A-I in the ABCA1-Dependent Cellular Lipid Release by High Density Lipoprotein. *J. Lipid Res.* in press.
 15. Tada T, Ito I, Asai M, Yokoyama S. Fibroblast growth factor 1 is produced prior to apolipoprotein E in the astrocytes after cryo-injury of mouse brain. *Neurochemistry International* (2004) in press.
 16. Sugimoto K, Tsujita M, Wu C, Suzuki K, Yokoyama S. An inhibitor of acylCoA: cholesterol acyl- transferase increases expression of ATP-binding cassette transporter A1 and thereby enhances the ApoA-I-mediated release of cholesterol from macrophages. (2004) *Biochim. Biophys. Acta* (2004) 1636, 69-76

平成15年度

創薬等ヒューマンサイエンス研究
重点研究報告書

第5分野

健康寿命延伸・予防診断・治療法の開発に関する研究

平成16年9月30日発行

発行 財団法人 ヒューマンサイエンス振興財団

〒103-0001 東京都中央区日本橋小伝馬町13番4号
共同ビル（小伝馬町駅前）4F
電話 03(3663)8641 FAX 03(3663)0448

印刷 株式会社 ソーラン社