

20501175B

厚生労働科学研究費補助金

健康科学総合研究事業

生活習慣病予防対策に関わる新規遺伝子の検索と機能解析

平成15年度～平成17年度 総合研究報告書

平成18(2006)年3月

主任研究者 斯波真理子
国立循環器病センター研究所
バイオサイエンス部・室長

目 次

I. 総括研究報告

生活習慣病に関わる新規遺伝子の検索と機能解析 ----- 1

斯波真理子（国立循環器病センター研究所バイオサイエンス部 室長）

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----14

III. 研究成果の刊行物・別刷 -----19

生活習慣病に関わる新規遺伝子の検索と機能解析

主任研究者 斯波真理子 国立循環器病センター研究所 室長

研究要旨

リポ蛋白質代謝異常は、動脈硬化性疾患の危険因子であり、中でも高 LDL 血症、高中性脂肪血症、低 HDL 血症は、重要な位置をしめる。本研究事業では、これらのリポ蛋白質代謝異常の病因、病態に関連する新規遺伝子の探索と機能解析を、それぞれのモデル動物や培養細胞を用いて行った。高 LDL 血症については、ARH 蛋白の機能解析を ARH ノックアウトマウス、トランスジェニックマウスおよび培養細胞を用いて行い、ARH が in vivo での LDL 受容体取り込みには必須であること、in vitro では必要ではないことを明らかにし、ARH トランスジェニックマウスの解析も含め、ARH のコレステロール代謝における役割を明らかにした。高中性脂肪血症については、高中性脂肪血症ウサギラインの病態解析と、臓器の発現蛋白質のプロテオーム解析を行い、高中性脂肪血症の病態に関与すると考えられる蛋白質の同定に成功した。さらに、食後高中性脂肪血症のラインも確立して、その病態がヒトのメタボリックシンドロームの病態に酷似しており、メタボリックシンドロームのモデル動物として有用であることが示された。低 HDL 血症については、HDL 産生の key molecule である ABCA1 遺伝子の発現調節機構の解明を行い、ABCA1 の相同遺伝子 ABCA7 の HDL 産生機構についても明らかにした。さらに、ABCA1 ノックアウトマウスの系を確立し、LCAT ノックアウトマウスとの交配による細胞コレステロール搬出機構の二重欠損の病態解析を開始した。本研究事業において、高 LDL 血症の病態に関わる新しい分子の機能解析、高中性脂肪血症の新しいモデル動物の樹立と病態解析、低 HDL 血症の病態に関わる分子の機能解析に成功したことは、非常に有意義である。本研究の成果により、新しい治療に結びつく基礎が構築できたので、今後は新しい治療法の開発にむけて研究を推進する必要がある。

A. 研究目的

[研究組織]

- 斯波真理子(国立循環器病センター研究所
バイオサイエンス部 室長)
- 友池仁暢 (国立循環器病センター 病院長)
- 伊藤恒賢 (山形大学医学部 教務職員)
- 横山信治 (名古屋市立大学大学院医学研究科
教授)

リポ蛋白質代謝異常は、動脈硬化性疾患の危険因子であり、その改善は動脈硬化の予防、治療に直接つながると考えられる。高 LDL 血症、高中性脂肪血症、低 HDL 血症は、その中でも重要な位置をしめる。本研究では、高 LDL 血症、低 HDL 血症、高中性脂肪血症の原因となる新規遺伝子の探索と機能解析を、それぞれのモデル動物

や培養細胞を用いて行い、これらの代謝異常の機序を広く明らかにして、生活習慣病の予防および治療に結びつけることを目的とする。

高 LDL 血症については LDL 受容体のアダプター蛋白である Autosomal Recessive Hypercholesterolemia (ARH) の遺伝子改変マウスを用いてその病態解析を行った。さらに、培養細胞およびマウスを用いて ARH 遺伝子の発現調節機構を明らかにした。高中性脂肪血症に関しては、食後高中性脂肪血症モデルウサギの病態解析と病因、病態にかかわる遺伝子の探索を行い、高中性脂肪血症の病態に関わると考えられる新しい分子を発見した。低 HDL 血症に関しては、HDL 産生の key molecule である ABCA1 遺伝子の発現調節機構の解明を行った。さらに、ABCA1 ノックアウトマウスの系を確立し、LCAT ノックアウトマウスとの交配による細胞コレステロール搬出機構の二重欠損の病態解析を開始した。

B. 研究方法

1. ARH の機能解析

ARH 遺伝子ノックアウトマウスおよび ARH トランスジェニックマウスを作製し、それぞれのラインを確立し、その病態解析を行った。さらに、培養細胞およびマウスを用いて、ARH 遺伝子発現制御機構の解析を行った。

2. 高中性脂肪血症モデルウサギの解析

高中性脂肪血症モデルウサギをライン化して、その病態解析を行った。さらに、肝臓、内臓脂肪、血液を採取して、プロテオーム解析を行った。

3. ABCA1 とその近縁関連遺伝子の機能と反応機構の解析

ABCA1 蛋白の活性の制御を、転写・翻訳レベルの面から検討した。さらに ABCA1-KO マウスと LCAT-KO および ARH-KO とのダブル KO マウスを作製し、その病態解析を行った。また、ABCA1 と ABCA7 による HDL 新生反応を検討

した。

(倫理面への配慮) 実験動物に際しては、動物愛護上の配慮を充分に行い、各研究施設の実験動物委員会の指針に基づいて行った。

C and D. 研究結果および考察

1. ARH の機能解析

1) ARH ノックアウトマウスの病態解析

ARH^{-/-}では、総コレステロール値は *ARH*^{+/+} に比し、1.7 倍高値であり、特に LDL 分画では 6 倍上昇していた。*ARH*^{+/+}は、*ARH*^{+/+}と同様の値であった。¹²⁵I-LDL のクリアランスは *ARH*^{+/+}で *ARH*^{+/+}と同様であり、*ARH*^{-/-}で *LDLR*^{-/-}と同様に遅延していた。肝臓での LDL 取り込みを定量するため [³H]CE-LDL を静注した。*ARH*^{-/-}は *ARH*^{+/+}の約 40% であり、*LDLR*^{-/-}の 1.8 倍であった。

これらのことから、ARH 遺伝子の欠損により、高コレステロール血症をきたすこと、高コレステロール血症が、LDL 受容体欠損マウスと同様の、肝臓における LDL 代謝の遅延によるものであることが示された。ARH は、分子内に Phosphotyrosine binding (PTB) ドメイン、clathrin box、AP2 結合部位を持つ。ARH は、in vitro で PTB ドメインと LDL 受容体の FDNPVY 部位とが結合すること、clathrin box と clathrin heavy chain が結合すること、C 末端部位と AP2 の β2 サブユニットとが結合することが報告されている。従って、ARH 欠損により、LDL 受容体が clathrin、AP2 と endocytic machinery を形成できずに、細胞内取り込みが行われなかったと考えられる。

2) ARH ノックアウトマウスの初代培養肝細胞における LDL 受容体取り込み機構の検討

さらに、ARH の機能を詳しく解析するため、in vitro での実験を行った。*ARH*^{-/-}の初代培養肝細胞を採取し、¹²⁵I-LDL 取り込み、分解能を

調べたところ、*ARH*^{-/-}の細胞は、*ARH*^{+/+}と同等の活性を認めた。さらに、DiI-LDL の取り込みについても *ARH*^{-/-}の細胞は、*ARH*^{+/+}と同等の活性を認めた。

ARH 患者は著明な高コレステロール血症を示すにもかかわらず、皮膚線維芽細胞において、LDL 活性は正常の 50-100% を示すことから、線維芽細胞は、必ずしも肝細胞での LDL 受容体の取り込み機構を反映しないのではないかと考えられていた。つまり、肝細胞では LDL 受容体取り込みは ARH 依存性であるが、線維芽細胞では、ARH 非依存性なのではないかと考えられたのである。しかしながら、我々の今回の研究結果から、培養肝細胞においても、LDL 受容体の取り込みは、ARH 非依存性であることがわかった。これらのことは、LDL 受容体の細胞内取り込み機構が、細胞によるものではなく、周囲の環境に依存することが示された。

3) ARH の発現調節機構

ARH の蛋白質合成の調節機構を Cos-1、線維芽細胞、血管内皮細胞、THP-1 細胞において検討した。培養液中のコレステロール濃度、増殖、マクロファージの分化にかかわらず、ARH 蛋白質の発現は、*in vitro* で一定であることがわかった。

一方、*in vivo* では、マウスに対して高脂肪負荷をかけたところ、ARH の遺伝子発現が促進されること、また、スタチン投与により ARH 遺伝子発現が、促進されることがわかった。これらのことから、ARH の発現調節機構そのものもまた、*in vitro* と *in vivo* で異なっていることが示された。さらに、ARH は *in vivo* で細胞内のコレステロール量により制御されている可能性が示唆された。将来、ARH 発現を調節することによって、高コレステロール血症の治療を行うという新しいコンセプトの治療法の開発も考えられる。ARH-TG マウスについて、興味ある知見を得ている。

2. 高中性脂肪血症モデルウサギの解析

食後高中性脂肪ウサギ (PHT) の食後 TG 値 (459.3mg/dl) に、コントロールウサギ (JW) (124.6mg/dl) 及び F1 (119.4mg/dl) と比較して顕著な高値を認めた。PHT の食後のリポ蛋白トリグリセリド分画に VLDL 分画の異常な増加を認め、それは JW 及び F1 とは明らかに異なる分画像であった。PHT の平時 TG 値に食事開始 15 時を頂値 (1134.0 ± 100.3 mg/dl) とする一峰性の反応を認め、CHO 値も軽微ながら TG と同様の反応を示した。しかし、対照の平時 TG 値及び CHO 値は、低値のまま、ほとんど変化せずに推移した。PHT の血糖値は対照と同様な値であったが、血中インスリン値は、対照に比較して顕著に高い値を推移した。PHT の LPL 量は対照に比較して有意に低値であった。これらのことから、PHT が高中性脂肪血症、インスリン抵抗性を示し、メタボリックシンドロームの良いモデル動物となりうることが示唆された。

3. 高中性脂肪血症ウサギ肝臓、脂肪組織、血清のプロテオーム解析

遺伝的バックグラウンドが同じである高度高中性脂肪血症ウサギ (TGH) と軽度高中性脂肪血症ウサギ (TGL) の肝臓、内臓脂肪、血液を採取して二次元電気泳動を行い、それぞれ 150-220 前後のスポットが得られた。TGH、TGL のスポットの濃度差が著明であるスポットのプロテオーム解析を行った。肝臓サンプルでは Acyl-Coenzyme A dehydrogenas, short/branched chain precursor, Carboxylesterase、また内臓脂肪サンプルでは、20alpha-hydroxysteroid dehydrogenase, annexin A2, Peroxiredoxin が同定された。同様に血清サンプルからはハプトグロビン、アポリポ蛋白質 AIV と、データベースに存在しない蛋白質が検出された。以上より、高中性脂肪血症の病態に関わる分子が同定されたこと、さらに、この病態への新しい分

子の関わりの可能性が示唆された。

4. ABCA1 遺伝子発現調節機構

ABCA1 転写の促進

ACAT 遺伝子の欠損によっても ABCA1 遺伝子の活性化が起こること、フィブラートによる HDL の上昇が LXR に依存する反応であること、カルシウムチャネル拮抗剤について、ABCA1 の転写促進が認められ、これが LXR/RXR 系に依存しないことを確かめた。ApoA-I による HDL 新生反応に於けるスフィンゴミエリン搬出の補充反応から生じるジグリセリドが、PKCa 活性化を介して ABCA1 のリン酸化を行うことを示した。さらに、ABCA1 の阻害剤であるプロブコールが、ABCA1 を形質膜状で不活性化し、カルパイン分解に対しても抵抗性を与えることを明らかにした。ABCA1 の欠損マウスの確立して、LCAT-KO マウスを交配し、ABCA1/LCAT 二重欠損マウスを確立して、詳細を検討中である。ABCA7 は強制発現細胞に於いて ABCA1 と同様 HDL 新生反応を媒介できること、また血漿アミロイド蛋白質 A (SAA) が HDL 新生能を有することが明らかになった。

E. 結論

高 LDL 血症、高中性脂肪血症、低 HDL 血症に関わる遺伝子の発現調節機構、病態が明らかとなった。これらの知見に基づいて、新しい治療法を生み出す基盤となる大きな研究成果が得られたことは、非常に有意義であった。今後は、さらにこれらの研究を発展させることにより、新しい治療法を確立することが急務である。

F. 研究発表

1. 論文発表

斯波真理子

1. Saito M, Tada Y, Harada-Shiba M, Yamamoto A, Kusakabe N, Yokogawa M, Kodama

H, Asada H, Miyagawa S. Homozygous familial hypercholesterolaemia: development of xanthogranuloma in a boy at puberty under long-term low-density lipoprotein apheresis and drug therapy.

Br J Dermatol. 2003;149:1292-1308

2. Nagaya N, Kangawa K, Kanda M, Uematsu M, Horio T, Fukuyama N, Hino J, Harada-Shiba M, Okumura H, Tabata Y, Mochizuki N, Chiba Y, Nishioka K, Miyatake K, Asahara T, Hara H, Mori H. Hybrid cell-gene therapy for pulmonary hypertension based on phagocytosing action of endothelial progenitor cells.

Circulation. 2003;108:889-895

3. Makino H, Harada-Shiba M. Long-term effect of low-density lipoprotein apheresis in patients with homozygous familial hypercholesterolemia.

Therap Apher Dial. 2003;7:397-401

4. Harada-Shiba M, Takagi A, Miyamoto Y, Tsushima M, Ikeda Y, Yokoyama S, Yamamoto A. Clinical features and genetic analysis of autosomal recessive hypercholesterolemia.

J Clin Endocrinol Metab.

2003;88:2541-2547

5. Tokunaga N, Nagaya N, Shirai M, Tanaka E, Ishibashi-Ueda H, Harada-Shiba M, Kanda M, Ito T, Shimizu W, Tabata Y, Uematsu M, Nishigami K, Sano S, Kangawa K, Mori H. Adrenomedullin genetransfer induces therapeutic angiogenesis in a rabbit model of chronic hind limb ischemia. Benefits of a novel nonviral vector, gelatin.

Circulation. 2004;109:526-531

6. Harada-Shiba M, Takagi A, Marutsuka K, Moriguchi S, Yagy H, Ishibashi S, Asada Y, Yokoyama S. Disruption of autosomal recessive hypercholesterolemia gene shows different phenotype in vitro and in vivo.

Circ. Res. 2004;95:945-952

7. Nakayama Y, Masuda T, Nagaishi M,

Hayashi M, Ohira M, Harada-Shiba M. High performance gene delivery polymeric vector: Nano-structured cationic star polymers (Star Vectors).

Current Drug Delivery. 2;53-57, 2005

8. Umeda M, Harada-Shiba M, Uchida K, Nakayama Y. Photo-Control of the polyplexen formation between DNA and photo-cation generatable water-soluble polymers.

Current Drug Delivery. 2005;2:207-214

9. Yamamoto A, Harada-Shiba M, Endo M, Kusakabe N, Tanioka T, Kato H, Shoji T. The effect of ezetimibe on serum lipids and lipoproteins in patients with homozygous familial hypercholesterolemia undergoing LDL-apheresis therapy.

Atherosclerosis. in Press.

友池仁暢

1. Yamaoka-Tojo M, Yamaguchi S, Nitobe J, Abe S, Inoue S, Nozaki N, Okuyama M, Sata M, Kubota I, Nakamura H, Tomoike H. Dual response to Fas ligation in human endothelial cells: apoptosis and induction of chemokines, interleukin-8 and monocyte chemoattractant protein-1.

Coron Artery Dis. 2003;14:89-94

2. Yamagishi M, Ito K, Tsutsui H, Miyazaki S, Goto Y, Nagaya N, Sumiyoshi T, Fukami K, Haze K, Kitakaze M, Nonogi H, Tomoike H. Lesion severity and hypercholesterolemia determine long-term prognosis of vasospastic angina treated with calcium channel antagonists.

Circ J. 2003;67:1029-1035

3. Tsukada S, Iwai M, Nishiu J, Itoh M, Tomoike H, Horiuchi M, Nakamura Y, Tanaka T. Inhibition of experimental intimal thickening in mice lacking a novel G-protein-coupled receptor.

Circulation. 2003;107:313-319

4. Tamada Y, Kubota I, Tomoike H. [Clini-

cal and experimental evidences regarding the relations of coronary vasospasm to progression of organic coronary stenosis and acute myocardial infarction].

Nippon Rinsho; 2003 ;61 Suppl 5:147-152.

5. Sato J, Sata M, Nakamura H, Inoue S, Wada T, Takabatake N, Otake K, Tomoike H, Kubota I. Role of thymidine phosphorylase on invasiveness and metastasis in lung adenocarcinoma.

Int J Cancer. 2003;106:863-870

6. Ono K, Iwanaga Y, Mannami T, Kokubo Y, Tomoike H, Komamura K, Shioji K, Yasui N, Tago N, Iwai N. Epidemiological evidence of an association between SLC6A2 gene polymorphism and hypertension.

Hypertens Res. 2003;26:685-689

7. Okamoto A, Sakata T, Mannami T, Baba S, Katayama Y, Matsuo H, Yasaka M, Minematsu K, Tomoike H, Miyata T. Population-based distribution of plasminogen activity and estimated prevalence and relevance to thrombotic diseases of plasminogen deficiency in Japanese: the Suita Study.

J Thromb Haemost. 2003;1:2397-2403

8. Nitobe J, Yamaguchi S, Okuyama M, Nozaki N, Sata M, Miyamoto T, Takeishi Y, Kubota I, Tomoike H. Reactive oxygen species regulate FLICE inhibitory protein (FLIP) and susceptibility to Fas-mediated apoptosis in cardiac myocytes.

Cardiovasc Res. 2003;57:119-128

9. Miyamoto T, Takeishi Y, Shishido T, Takahashi H, Itoh M, Kubota I, Tomoike H. Role of nitric oxide in the progression of cardiovascular remodeling induced by carotid arterio-venous shunt in rabbits.

Jpn Heart J. 2003;44:127-137

10. Minamihaba O, Yamaki M, Tomoike H, Kubota I. Severity in myocardial dysfunction contributed to long-term fluctuation of heart rate, rather than

short-term fluctuations.

Ann Noninvasive Electrocardiol;

2003;8:132-138

11. Liao Y, Takashima S, Asano Y, Asakura M, Ogai A, Shintani Y, Minamino T, Asanuma H, Sanada S, Kim J, Ogita H, Tomoike H, Hori M, Kitakaze M. Activation of adenosine A1 receptor attenuates cardiac hypertrophy and prevents heart failure in murine left ventricular pressure-overload model.

Circ Res. **2003;93:759-766**

12. Iwai N, Mannami T, Tomoike H, Ono K, Iwanaga Y. An acyl-CoA synthetase gene family in chromosome 16p12 may contribute to multiple risk factors.

Hypertension. **2003;41:1041-1046.**

13. Inoue S, Nakamura H, Otake K, Saito H, Terashita K, Sato J, Takeda H, Tomoike H. Impaired pulmonary inflammatory responses are a prominent feature of streptococcal pneumonia in mice with experimental emphysema.

Am J Respir Crit Care Med.

2003;167:764-770

14. Inamoto N, Katsuya T, Kokubo Y, Mannami T, Asai T, Baba S, Ogata J, Tomoike H, Ogihara T. Association of methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism with carotid atherosclerosis depending on smoking status in a Japanese general population.

Stroke. **2003;34:1628-1633**

15. Shishido T, Tasaki K, Takeishi Y, Takasaki S, Miyamoto T, Itoh M, Takahashi H, Kubota I, Ito T, Katano Y, Wakabayashi I, Tomoike H. Chronic hypertriglyceridemia in young watanabe heritable hyperlipidemic rabbits impairs endothelial and medial smooth muscle function.

Life Sci. **2004;74:1487-1501**

16. Asano Y, Takashima S, Asakura M, Shintani Y, Liao Y, Minamino T, Asanuma H, Sanada S, Kim J, Ogai A, Fukushima T, Oikawa Y, Okazaki

Y, Kaneda Y, Sato M, Miyazaki JI, Kitamura S, Tomoike H, Kitakaze M, Hori M. Lamr1 functional retroposon causes right ventricular dysplasia in mice.

Nat Genet. **2004; 36: 123-130**

17. Shishido T, Tasaki K, Takeishi Y, Takasaki S, Miyamoto T, Itoh M, Takahashi H, Kubota I, Ito T, Katano Y, Wakabayashi I, Tomoike H. Chronic hypertriglyceridemia in young watanabe heritable hyperlipidemic rabbits impairs endothelial and medial smooth muscle function.

Life Sci. **2004; 74(12): 1487-1501**

18. Yamagishi M, Higashi-Ueda H, Sasaki H, Ogi-no H, Iihata K, Miyamoto S, Nagaya N, Tomoike H, Sakamoto A. Sustained upregulation of inflammatory chemokine and its receptor in aneurismal and occlusive atherosclerotic disease: results from tissue analysis with cDNA macroarray and real-time reverse transcriptional polymerase chain reaction methods.

Circ J. **2005; 698(12):1490-1495**

19. Ito T, Ohwada K, Tomoike H. A hereditary postprandial hypertriglyceridemic (PHT) rabbit model.

Nippon Yakurigaku Zasshi.

2005; 125(5): 301-306

20. Tasaki K, Wakabayashi I, Shishido T, Takasaki S, Takeishi Y, Kubota I, Ito T, Katano Y, Tomoike H. Diminution of angiotensin II-induced contraction of the abdominal aorta isolated from watanabe heritable hyperlipidemic rabbits.

J Smooth Muscle Res.

2005; 41(2):87-97

21. Tanaka C, Mannami T, Kamide K, Takiuchi S, Kokubo Y, Katsuya T, Kawano Y, Miyata T, Ogi-hata T, Tomoike H. Single nucleotide polymorphisms in the interleukin-6 gene associated with blood pressure and atherosclerosis in Japanese general population.

Hypertens Res. **2005; 28(1):35-41**

22. Kokubo Y, Iwai N, Tago N, Inamoto N, Okayama A, Yamawaki H, Naraba H, Tokoike H. Association analysis between hypertension and CYBA, CLCNKB, and KCNMB1 functional poly-morphisms in the Japanese population—the Suita Study. *Circ J.* 2005; 69(2):879-888

23. Shimoda T, Ishihata A, Aita T, Kaga M, Ito T, Ohwada K, Tomoike H, Katano Y. Progression of severe atherosclerosis and increased arterial pulse pressure in the newly developed heritable mixed hyperlipidaemic rabbits.

Clin Exp Pharmacol Physiol.
2006; 33(3):221-226

24. Kimura R, Honda S, Kawasaki T, Tsuji H, Madoiwa S, Sakata Y, Kojima T, Murata M, Nishi-gami K, Chiku M, Hayashi T, Kokubo Y, Okayama A, Tomoike H, Ikeda Y, Miyata T. Protrin S-K196E mutation as a genetic risk factor for deep vein thrombosis in Japanese patients.

Blood. 2006;107(4):1737-1738

伊藤恒賢

1. 伊藤恒賢, 大和田一雄, 友池仁暢: 食後高トリグリセリド血症家兎 (PHT) の特徴 — ヒト虚血性心疾患の新しいモデル動物 —, アニテクス *Labo-ratory Animal Technology and*

Science. 2003; 15(4):178-184

2. Shishido T, Tasaki K, Takeishi Y, Takasaki S, Miyamoto T, Itoh M, Takahashi H, Kubota I, Ito T, Katano Y, Wakabayashi I, Tomoike H: Chronic hypertriglyceridemia in young watanabe heritable hyperlipidemic rabbits impairs endothelial and medial smooth muscle function.

Life Sciences. 2004; 74: 1487-1501

3. Shimoda T, Ishihata A, Ito T, Ohwada K, Aita T, Kaga M, Katano Y: Progression of Atherosclerosis and Femoral Arterial Blood Pressure

In Heritable Hypertriglyceridemic Rabbits.

Yamagata Med J. 2005; 23(1):23-32

4. Ito T, Ohwada K, Tomoike H. A hereditary postprandial hypertriglyceridemic (PHT) rabbit model.

Nippon Yakurigaku Zasshi.
2005; 125(5): 301-306

5. Tasaki K, Wakabayashi I, Shishido T, Takasaki S, Takeishi Y, Kubota I, Ito T, Katano Y, Tomoike H. Diminution of angiotensin II-induced contraction of abdominal aorta isolated from Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits.

J. Smooth Muscle Res.
2005; 41(2):87-97

6. Shimoda T, Ishihata A, Aita T, Kaga M, Ito T, Ohwada K, Tomoike H, Katano Y. Progression of severe atherosclerosis and increased arterial pulse pressure in the newly developed heritable mixed hyperlipidaemic rabbits.

Clin Exp Pharmacol Physiol.
2006; 33(3):221-226

横山信治

1. Harada-Shiba M, Takagi A, Miyamoto Y, Tsushima M, Ikeda Y, Yokoyama S, Yamamoto A. Clinical features and genetic analysis of autosomal recessive hypercholesterolemia.

J Clin Endocrinol Metab.
2003;88:2541-2547

2. Goto A, Sasai K, Suzuki S, Fukutomi T, Ito S, Matsushita T, Okamoto M, Suzuki T, Itoh M, Okumura K, Yokoyama S. Plasma concentrations of LPL and LCAT are in putative association with female sex and alcohol that are independent negative risk factors for coronary atherosclerosis in Japanese.

Clin. Chim. Acta. 2003;329: 69-76

3. Tanaka Arowu R, Abe-Dohmac S, Ohnishi T, Aoki R, Morinaga G, Okuhira

K, Ikeda Y, Kano F, Matsuo M, Kioka N, Amachi T, Murata M, Yokoyama S, and 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

4. 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

5. Ikeda Y, Doh-mae S, Munchira Y, Aoki R, Kawamoto S, Furuya A, Shitara K, Amachi T, Kioka N, Matsuo M, Yokoyama S, Ueda K. Post-translational regulation of human ABCA1 and its function for the apoA-I mediated lipid release.

Biochem. Biophys. Res. Commun.

2003; 311: 313-318

6. Abe-Dohmae S, Ikeda Y, Matsuo M, Hayashi M, Okuhira K, Ueda K, and Yokoyama S. Human ABCA1 supports apolipoprotein-mediated release of cellular cholesterol and phospholipid to generate HDL.

J. Biol. Chem. 2004; 279: 604-611

7. Suzuki S, Nishimaki-Mogami T, Tamehiro N, Inoue K, Arakawa R, Abe-Dohmae S, Arowu R, Tanaka, Ueda K, and Yokoyama S. Verapamil increases the apolipoprotein-mediated release of cellular cholesterol by induction of ABCA1 expression via LXR-independent mechanism.

Arterioscle Thromb Vasc Biol.

2004; 24: 519-525

8. Sugimoto K, Tsujita M, Cheng-Ai Wu, Suzuki K, Yokoyama S. An inhibitor of acylCoA: cholesterol acyltransferase increases expression of ATP-binding cassette transporter A1 and

thereby enhances the apoA-I-mediated release of cholesterol from macrophages.

Biochim Biophys Acta.

2004; 1636: 69-76

9. Arakawa R, Hayashi M, Alan T. Remaley, Bryan H. Brewer, Yamauchi Y and Yokoyama S. Phosphorylation and stabilization of ATP binding cassette transporter A1 by synthetic amphiphilic helical peptides.

J. Biol. Chem. 2004; 279: 6217-6220

10. 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. 2004; 45: 645-652

11. Tada T, Ito J, Asai M, and Yokoyama S. Fibroblast growth factor 1 is produced prior to apolipoprotein E in the astrocytes after cryo-injury of mouse brain. *Neurochemistry International.*

2004; 45: 23-30

12. Tsujita M, Cheng-Ai Wu, Abe-Dohmae S, Usui S, Okazaki M, Yokoyama S. On the Hepatic Mechanism of HDL Assembly by the ABCA1/ApoA-I Pathway.

J. Lipid Res. 2005; 46: 154-162

13. Ito J, Nagayasu Y, Rui Lu, Alireza Kheirollah, Hayashi M, Yokoyama S. Astrocytes produce and secrete fibroblast growth factor-1 which promotes production of apoE-high density lipoprotein in a manner of autocrine action.

J. Lipid Res. 2005; 46: 679-989

14. Arakawa R, Tamehiro N, Nishimaki-Mogami T, Ueda K, Yokoyama S. Fenofibric acid, an active form of fenofibrate, increases apoA1-mediated HDL biogenesis by enhancing transcription of ABCA1 gene in an LXR-dependent

manner. *Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol.*
2005; 25: 1193-1197

15. Yokoyama S. Assembly of high density lipoprotein by the ABCA1/apolipoprotein pathway,

Current Opinion in Lipidology.
2005; 16: 269-279

16. Hayashi M, Abe-Dohmae S, Okazaki M, Ueda K, Yokoyama S. Heterogeneity of high density lipoprotein generated by ABCA1 and ABCA7

J. Lipid Res. 2005; 46: 1703-1711

17. Yokoyama S. Assembly of high density lipoprotein. *Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol.*

2006; 26: 20-27

18. Dohmae S, Ueda K, Yokoyama S. ABCA7, a molecule with unknown function.

FEBS Letters. in press

19. Ito J, Alireza Kheirollah, Nagayasu Y, Rui Lu, Kato K, Yokoyama S. Apolipoprotein A-I increases association of cytosolic cholesterol and caveolin-1 with microtubule-cytoskeletons in rat astrocytes.

J. Neurochem. in press

2. 学会発表

斯波真理子

1. Harada-Shiba M, Makino H, Takamisawa I, Hiuge A, Yoshimasa Y, Yamamoto A: Long term effect of LDL-apheresis on Homozygous FH. The 4th World Congress of International Symposium for Apheresis (Nashville), ワークショップ (2003年)

2. Harada-Shiba M, Takagi A, Abe E, Ohira M, Miyamoto Y, Ikeda Y, Asada Y, Yokoyama S: Analysis of autosomal recessive hypercholesterolemia (ARH) knockout mouse. 第13回国際動脈硬化学会、一般演題 (2003年7月京都)

3. Abe E, Ohira M, Miyamoto Y, Asada Y,

Harada-Shiba M: Regulatory mechanism of autosomal recessive hypercholesterolemia (ARH)

protein expression. 第13回国際動脈硬化学会、一般演題 (2003年7月京都)

4. Harada-Shiba M, Takagi A, Miyamoto Y, Tsushima M, Ikeda Y,

Yokoyama S, Yamamoto A: Clinical Features and Genetic Analysis of Autosomal Recessive Hypercholesterolemia. 第13回国際動脈硬化学会、一般演題 (2003年7月京都)

5. 斯波真理子、高木敦子、安部映里、大平望都、宮本恵宏、池田康行、浅田祐士郎、横山信治: Autosomal Recessive Hypercholesterolemia (ARH) ノックアウトマウスの解析、日本動脈硬化学会第36回総会、一般演題 (2003年7月京都)

6. 安部映里、大平望都、宮本恵宏、浅田祐士郎、斯波真理子: Autosomal Recessive Hypercholesterolemia (ARH)蛋白質合成制御機構の検討、日本動脈硬化学会第36回総会、一般演題 (2003年7月京都)

7. 高見澤格、大平望都、安部映里、浅田祐士郎、斯波真理子: 高脂血症に対する気管内投与による遺伝子治療の試み、日本動脈硬化学会第36回総会、一般演題 (2003年7月京都)

8. 斯波真理子、横山信治、吉政康直、山本章: Target LDL-cholesterol levels in familial hypercholesterolemia for prevention of cardiovascular events、日本循環器学会、一般演題 (2003年横浜)

9. 斯波真理子、高木敦子、安部映里、大平望都、神野桂子、前田律子、丸塚浩助、浅田祐士郎、野牛宏明、石橋俊、横山信治: Autosomal Recessive Hypercholesterolemia (ARH) ノックアウトマウスの解析、日本動脈硬化学会第36回総会、一般演題 (2004年7月福岡)

10. 前田律子、斯波真理子、伊藤恒賢、大和田一雄、安部映里、大平望都、神野桂子、桑原大幹、南野直人、友池仁暢: 高中性脂肪血症モデルウサ

ギのプロテオーム解析、日本動脈硬化学会第36回総会、一般演題（2004年7月福岡）

11. 大平望都、神野桂子、安部映里、前田律子、宮田完二郎、片岡一則、斯波真理子：架橋ミセルの遺伝子導入ベクターとしての評価、遺伝子・デリバリー研究会第4回シンポジウム、一般演題（2004年5月京都）

12. 中山泰秀、舩田健、笈千聡、林美智子、斯波真理子、大平望都：合成高分子ベクターのナノ分子骨格の最適設計：スター型高分子の分子設計と持続的遺伝子発現、遺伝子・デリバリー研究会第4回シンポジウム、一般演題（2004年5月京都）

13. 南雲彩子、榎野久士、宮本恵宏、斯波真理子、吉政康直：Obesity and Insulin Resistance Possibly Promotes Ischemic Heart Disease of the Patients with Familial Combined Hyperlipidemia (FCHL)、日本循環器学会、一般演題（2004年横浜）

14. 南雲彩子、榎野久士、伊藤康樹、平野勉、吉政康直、斯波真理子：LDL-アフェレシスによる small dense LDLの除去率について関西アフェレシス学会、一般演題（2004年広島）

15. 南雲彩子、榎野久士、宮本恵宏、岡田定規、吉政康直、斯波真理子：LDL-アフェレシスを行いながら、妊娠、出産を行ったFHホモ接合体2例について、日本アフェレシス学会関西地方会（2005年12月）

16. 斯波真理子、横山信治、都島基夫、山崎卓、山本章、高木敦子、吉政康直、友池仁暢：家族性高コレステロール血症(FH)とAutosomal Recessive Hypercholesterolemia (ARH) の臨床像、第37回日本動脈硬化学会シンポジウム（2005年7月東京）

17. 安部映里、高木敦子、大平望都、神野桂子、前田律子、斯波真理子：in vitroにおけるLDL受容体の細胞内取り込み機構のARH依存性について-in vivoとの差異-、第37回日本動脈硬化学会、一般演題（2005年7月東京）

18. 大平望都、斯波真理子、安部映里、神野桂

子、前田律子、西山伸宏、宮田完二郎、位高啓史、山崎裕一、福島重人、片岡一則：PEG-DETによる in vitroおよびin vivoの遺伝子導入の試み、第37回日本動脈硬化学会、一般演題（2005年7月東京）

19. 斯波真理子、西山伸宏、宮田完二郎、位高啓史、山崎裕一、片岡一則：Enhanced in vivo gene expression using PEG-DET、The 6th International Conference on Intelligent Materials and Systems（2005年7月東京）

20. 斯波真理子：循環器病に対する遺伝子治療への試み、遺伝子デリバリー研究会第5回シンポジウム（2005年5月東京）

21. 大平望都、斯波真理子、安部映里、神野桂子、前田律子、西山伸宏、宮田完二郎、位高啓史、山崎裕一、福島重人、片岡一則：PEG-DETによる in vitroおよび in vivoの遺伝子導入の試み、遺伝子デリバリー研究会第5回シンポジウム、一般演題（2005年5月東京）

友池仁暢

1. 前田律子、斯波真理子、伊藤恒賢、大和田一雄、安部映里、大平望都、神野桂子、桑原大幹、南野直人、友池仁暢：高中性脂肪血症モデルウサギのプロテオーム解析、日本動脈硬化学会第36回総会、一般演題（2004年7月福岡）

2. 前田律子、斯波真理子、伊藤恒賢、大和田一雄、安部映里、大平望都、神野桂子、桑原大幹、南野直人、友池仁暢：高中性脂肪血症ウサギの内臓脂肪組織および血清のプロテオーム解析、日本動脈硬化学会第38回総会、一般演題（2006年7月東京）

3. Harada-Shiba M, Minamino N, Kuwahara H, Ito T, Maeda R, Ohira M, Abe E, Jinno K, Tomoiike H: Proteome analysis of hypertriglyceridemic rabbits. XIV International symposium on Atherosclerosis (Rome, Italy, June 18-22, 2006 - Roma Marriott Park Hotel)

伊藤恒賢

1. 伊藤恒賢, 大和田一雄, 遠藤順子, 神村栄吉, 友池仁暢: 脂質代謝異常の新しいモデル動物としての食後高トリグリセリド血症家兎、フォーラム「医療に貢献する実験用ウサギの新しい展開」講演要旨, 12-13 (2003年3月8日佐賀市)
2. 伊藤恒賢, 大和田一雄, 遠藤順子, 神村栄吉, 友池仁暢: 食後高脂血症家兎の脂質代謝能、実験動物科学週間2003合同大会第37回日本実験動物技術者協会総会講演要旨集, 250-250、(2003年5月31日さいたま市)
3. 伊藤恒賢, 大和田一雄, 友池仁暢: 食後高トリグリセリド血症家兎(PHT)のインスリン抵抗性, (2004), 日本実験動物科学・技術ながさき2004第38回日本実験動物技術者協会総会講演要旨集、329-329 (2004年5月21日長崎市)
4. 伊藤恒賢, 秦 正充, 三ツ口陽子, 大和田一雄, 友池仁暢: 食後高トリグリセリド血症家兎(PHT)の平時TG値, (2004), 日本実験動物技術者協会平成16年度奥羽・東北支部合同勉強会講演要旨集、15-16 (2004年11月27日仙台市)
5. 下田智子, 會田智美, 利 美賀子, 友池仁暢, 伊藤恒賢, 大和田一雄, 石幡 明, 片野由美: 遺伝性高中性脂肪血症家兎における循環動態および加齢変化 (Effects of aging and elevated level of plasma triglyceride on blood), (2005), 第78回日本薬理学会年会講演要旨集、182-182 (2005年3月22日横浜)
6. 伊藤恒賢: 食後高トリグリセリド血症家兎の開発と有用性, (2005), 日本実験動物技術者協会東北支部, 特別講演 (2005年4月9日福島市)
7. 伊藤恒賢, 秦 正充, 三ツ口陽子, 大和田一雄, 友池仁暢: 食後高トリグリセリド血症(PHT)家兎におけるTG産生と分解に関する基礎的検討, (2005), 第52回日本実験動物学会総会、122-122 (2005年5月20日東京)
8. 三ツ口陽子, 伊藤恒賢, 大和田一雄: 当施設で開発した遺伝性高TG血症家兎(TGH)の病理組織学的基本特性の検索, (2005), 第52回日本実験動物学会総会、188-188 (2005年5月20日東京)
9. Tsunekata Ito, Kazuo Ohwada, Hitonobu Tomoike: A hereditary postprandial hypertriglyceridemic (PHT) rabbit model. The 1st International Conference on Transgenic Rabbits, Tsukuba, Japan, June 18, 8-8, 2005
10. 伊藤恒賢, 秦 正充, 三ツ口陽子, 大和田一雄, 斯波真理子, 友池仁暢: 食後高トリグリセリド血症家兎 (PHT) の平時における血中脂質とインスリン動態, (2005), 第39回日本実験動物技術者協会総会、113-113 (2005年6月25日金沢市)
11. 秦 正充, 伊藤恒賢, 大和田一雄, 斯波真理子, 友池仁暢: 食後高トリグリセリド血症家兎(PHT)の食後におけるアポ蛋白プロファイル, (2005), 第39回日本実験動物技術者協会総会、114-114 (2005年6月25日金沢市)
12. 三ツ口陽子, 伊藤恒賢, 大和田一雄, 斯波真理子, 友池仁暢: 食後高トリグリセリド血症家兎(PHT)の基本的病理組織像の特性検索, (2005), 第39回日本実験動物技術者協会総会、110-110 (2005年6月25日金沢市)

横山信治

1. 斯波真理子, 山本章, 横山信治, 都島基夫, 山村卓, 高木敦子, 吉政康直, 友池仁暢; 家族性高コレステロール血症とautosomal recessive hypercholesterolemiaの臨床像、第37回日本動脈硬化学会、シンポジウム (2005年7月14-15日東京)
2. 辻田麻紀, 奥平桂一郎, 呉成愛, 堂前純子, 横山信治: 血管壁内細胞からのアポリポ蛋白質による特異的脂質搬出機構、第37回日本動脈硬化学会、シンポジウム (2005年7月14-15日東京)

3. 岩本紀之、堂前純子、胡魏、林弥智、植田和光、横山信治：ABCA1-KO及び野生型マウスにおけるABCA7発現分布の解析、第37回日本動脈硬化学会、一般演題（2005年7月14-15日東京）
4. Anwar Hossain、辻田麻紀、横山信治：LCAT/ABCA1欠損マウスにおける細胞コレステロールの恒常性の検討、第37回日本動脈硬化学会、一般演題（2005年7月14-15日東京）
5. 為広紀正、佐藤陽治、浅川義範、橋本敏弘、大野泰雄、井上和秀、横山信治、最上知子：HDL新生を促進するLXR α 選択的アゴニストRiccardin Cの発見、第37回日本動脈硬化学会、一般演題（2005年7月14-15日東京）
6. 辻田麻紀、鶴川眞也、Anwar HOssain、島田昌一、横山信治：低HDL血症マウス舌におけるコレステロール受容体の検討、第37回日本動脈硬化学会、一般演題（2005年7月14-15日東京）
7. 堂前純子、胡魏、石神秀昭、岩本紀之、公文義雄、岡崎三代、呉成愛、辻田麻紀、植田和光、横山信治：SAAによるHDL新生反応、第37回日本動脈硬化学会、一般演題（2005年7月14-15日東京）
8. 胡魏、堂前純子、辻田麻紀、公文義雄、横山信治：SAA含有HDL産生メカニズムとABCA1、第37回日本動脈硬化学会、一般演題（2005年7月14-15日東京）
9. 林弥智、堂前純子、岡崎三代、植田和光、横山信治：Heterogeneity of HDL Generated by ABCA1 and ABCA7、第37回日本動脈硬化学会、一般演題（2005年7月14-15日東京）
10. 荒川礼二郎、為広紀正、最上知子、植田和光、横山信治：Fenofibrate のHDL上昇作用に関する検討—細胞内ABCA1発現に及ぼす作用、第37回日本動脈硬化学会、一般演題（2005年7月14-15日東京）
11. 伊藤仁一、長安祐子、Alireza Kheirollah、横山信治：Apolipoprotein A-I Increased Association of Cytosolic Cholesterol with Microtubules in Rat Astrocytes、第48回日本神経化学会、ミニシンポジウム（2005年9月28-30日、福岡）
12. 辻田麻紀、鶴川眞也、Anwar Hossain、島田昌一、横山信治：低コレステロール血症マウス味蕾細胞でのコレステロール受容体の検討、第78回日本生化学会、一般演題（2005年10月13-16日、神戸）
13. 伊藤仁一、長安祐子、Alireza Kheirollah、呂鋭、横山信治：アポリポ蛋白質A-I誘導性細胞内コレステロール輸送促進に於ける微小管の役割、第78回日本生化学会、一般演題（2005年10月13-16日、神戸）
14. Alireza Kheirollah、伊藤仁一、長安祐子、横山信治：ApoA-I-Induced Intracellular Cholesterol Trafficking is suppressed by CsA Through Interaction with PP2B、第78回日本生化学会、一般演題（2005年10月13-16日、神戸）
15. 呂鋭、伊藤仁一、横山信治：Apolipoprotein A-I Stimulates Tubulin Phosphorylation by Cytosolic Caveolin-1 and Microtubule-Associated Protein Kinase C、第78回日本生化学会、一般演題（2005年10月13-16日、神戸）
16. 堂前純子、胡魏、石神秀昭、岩本紀之、公文義雄、岡崎三代、呉成愛、辻田麻紀、植田和光、横山信治：Serum Amyloid A によるABCA1/ABCA7依存性HDL新生、第78回日本生化学会、一般演題（2005年10月13-16日、神戸）
17. 為広紀正、河原陽介、吉田武美、植田和光、横山信治、最上知子：VerapamilによるABCA1遺伝子の活性化機構、第78回日本生化学会、一般演題（2005年10月13-16日、神戸）
18. Anwar Hossain、辻田麻紀、横山信治：ABCA1/LCAT両蛋白欠損マウスのコレステロール平衡の検討、第78回日本生化学会、一般演題（2005年10月13-16日、神戸）
19. 岩本紀之、胡魏、林弥智、植田和光、横山信治：野生型およびABCA1-KOマウスにおけ

るABCA7の組織発現分布とコレステロール負荷による変化、第78回日本生化学会、一般演題(2005年10月13-16日、神戸)

20. 胡魏、堂前純子、公文義雄、辻田麻紀、横山信治：ABCA1によるSAA含有HDLの産生、第78回日本生化学会、一般演題(2005年10月13-16日、神戸)

21. 西田智、伊藤仁一、長安祐子、横山信治：参加ストレスに対するFGF-1/apoEを介した脳保護機構、第78回日本生化学会、一般演題(2005年10月13-16日、神戸)

22. Maki Tsujita, Kei-ichiro Okuhira, Shinji Yokoyama : Apolipoprotein A-I Dissociates From HDL and Reacts with ABCA1 Protein to Generate HDL Particles、FEBS Special Meeting "ABC2006-ATP Binding Cassette (ABC) Proteins: From Multi Drug Resistance to Genetic Disease"、Oral Session (2006年3月4-10日、Innsbruck)

23. Noriyuki Iwamoto, Sumiko Abe-Dohmae, Ryuichiro Sato, Shinji Yokoyama : ATP-Binding Cassette Transporter A7 is Negatively Regulated by Cholesterol and Needed to Promote Phagocytosis through the Sterol Responsive/Regulatory Element Pathway、FEBS Special Meeting "ABC2006-ATP Binding Cassette (ABC) Proteins: From Multi Drug Resistance to Genetic Disease"、Poster Session (2006年3月4-10日、Innsbruck)

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

斯波真理子

1. 発明の名称：染色体性劣性高コレステロール血症遺伝子における新規変異、発明者：斯波真理子、特許第3709438号/出願番号：特願2002-130779/出願人：国立循環器病センター総長/出願日：平成14年5月2日/公開番号：特開2003-319783/公開日：平成15年11月11日

2. 発明の名称：高コレステロール血症の疾患モデルマウス、発明者：斯波真理子、出願番号：特願2005-243938/出願人：国立循環器病センター総長

友池仁暢、伊藤恒賢

1. 友池仁暢、大和田一雄、伊藤恒賢、遺伝性食後高トリグリセリド血症家兔、日本国特許、特許第3345643号、2002.9.6登録

2. Hitonobu Tomoike, Kazuo Owada, Tsunekata Ito, Hereditary postprandial hypertriglyceridemic rabbit model, United States Patent, Patent No.: US6515196B2, Date of Patent: Feb. 4, 2003

3. 発明の名称：アポリポプロテインA5 遺伝子多型のハプロタイプを利用した高脂血症の発症リスクの予測法、発明者：小久保 喜弘、宮田 敏行、友池 仁暢、出願番号：特願2004-30265

4. 発明の名称：遺伝子多型と生活習慣との組み合わせを利用した動脈硬化症のリスクの診断法、発明者：小久保 喜弘、岡山 明、宮田 敏行、友池 仁暢、神出 計、河野 雄平

出願番号：特願2004-255405

5. 発明の名称：遺伝子多型と生活習慣との組み合わせを利用した高血圧症のリスクの診断法、発明者：小久保 喜弘、岡山 明、宮田 敏行、友池 仁暢、神出 計、河野 雄平

出願番号：特願2004-255361

6. 発明の名称：GPR91,99の遺伝子多型を利用した動脈硬化診断、発明者：小久保 喜弘、岡山 明、宮田 敏行、友池 仁暢、神出 計、河野 雄平、出願番号：特願2005-036011

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レイアウト

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
<u>Mariko Harada-Shiba</u>	Gene Transfer and Target Diseases	K.Taira K.Kataoka T.Niidome	Non-viral Gene Therapy	Springer	Tokyo	2005	246-260

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
<u>Mariko Harada-Shiba</u> , Atsuko Takagi, Yoshihiro Miyamoto, Motoo Tsushima, Yasuyuki Ikeda, <u>Shinji Yokoyama</u> , Akira Yamamoto	Clinical Features and Genetic Analysis of Autosomal Recessive Hypercholesterolemia	The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism	88	2541-2547	2003
Noritosi Nagaya, Kenji Kangawa, Munetake Kanda, Masaaki Uematsu, Takeshi Horio, Naoto Fukuyama, Jun Hino, <u>Mariko Harada-Shiba</u> , Hiroyuki Okumura, Yasuhiko Tabata, Naoki Mochizuki, Yoshihide Chiba, Keisuke Nishioka, Kunio Miyatake, Takayuki Asahara, Hiroshi Hara, Hidezo Mori	Hybrid Cell-Gene Therapy for Pulmonary Hypertension Based on Phagocytosing Action of Endothelial Progenitor Cells	Circulation	108	889-895	2003
Noriyuki Tokunaga, Noritoshi Nagaya, Mikiyasu Shirai, Etsuro Tanaka, Hatsue Ishibashi-Ueda, <u>Mariko Harada-Shiba</u> , Munetake Kanda, Takefumi Ito, Wataru Shimizu, Yasuhiko Tabata, Masaaki Uematsu, Kazuhiro Nishigami, Shunji Sano, Kenji Kangawa, Hidezo Mori	Adrenomedullin Gene Transfer Induces Therapeutic Angiogenesis in a Rabbit Model of Chronic Hind Limb Ischemia	Circulation	109	526-531	2004

<u>Mariko Harada-Shiba</u> , Atsuko Takagi, Kousuke Marutsuka, Sayaka Moriguchi, Hiroaki Yagy, Shun Ishibashi, Yujiro Asada, <u>Shinji Yokoyama</u>	Disruption of Autosomal Recessive Hypercholesterolemia Gene Shows Different Phenotype in Vitro and in Vivo	Circulation Research	95	945-952	2004
Yasuhide Nakayama, Takeshi Masuda, Makoto Nagaishi, Michiko Hayashi, Moto Ohira, <u>Mariko Harada-Shiba</u> ,	High Performance Gene Delivery Polymeric Vector: Nano-Structured Cationic Star Polymers (Star Vectors).	Current Drug Delivery	2	53-57	2005
Mariko Umeda, <u>Mariko Harada-Shiba</u> Kingo Uchida Yasuhide Nakayama	Photo-Control of the polyplexen formation between DNA and photo-cation enerable water-soluble polymers	Current Drug Delivery	2	207-214	2005
Akira Yamamoto <u>Mariko Harada-Shiba</u> , Michinori Endo, Norio Kusakabe, Tsuneo Tanioka, Hiroshi Kato, Takashi Shoji	The effect of ezetimibe on serum lipids and lipoproteins in patients with homozygous familial hypercholesterolemia undergoing LDL-apheresis therapy	Atherosclerosis			in Press
榎野久士 斯波真理子	LDL アフェレーシス —効果と限界—	The Lipid	17	49-54	2006
斯波真理子	ナノテクノロジー (ナノ DDS) を用いた動脈硬化性病変の治療・予防	分子心血管病	7	57-62	2006
斯波真理子	ARH ノックアウトマウス	The Lipid	16	316-322	2005
伊藤恒賢 大和田一雄 友池仁暢	食後高トリグリセリド血症家兎 (PHT) の特徴 — ヒト虚血性心疾患の新しいモデル動物 —	アニテックス Laboratory Animal Technology and Science	Vol.15, No.4	178-184	2003
Tomohito Matsunaga, Satoshi Takasaki, Ikuto Masakane, Mitsuyo Okazaki, <u>Hitonobu Tomoike</u>	Changes in Lipoprotein Profile after Selective LDL Apheresis	Internal Medicine	43	760	2004
Shin Takiuchi, Toshifumi Mannami, Toshiyuki Miyata, Kei Kamide, Chihiro Tanaka, Yoshihiro Kokubo, Yuko Koyama, Nozomu Inamoto, Tomohiro Katsuya, Naoharu Iwai, Yuhei Kawano, Toshio Ogihara, <u>Hitonobu Tomoike</u>	Identification of 21 Single Nucleotide Polymorphisms in Human Hepatocyte Growth Factor Gene and Association with Blood Pressure and Carotid Atherosclerosis in the Japanese Population	Atherosclerosis	173	301-307	2004

Tetsuro Shishido, Katsunari Tasaki, Yasuchika Takeishi, Satoshi Takasaki, Takuya Miyamoto, Makoto Itoh, Hiroki Takahashi, Isao Kubota, <u>Tsunekata Ito</u> , Yumi Katano, Ichiro Wakabayashi, <u>Hitonobu Tomoike</u>	Chronic Hypertriglyceridemia in Young Watanabe Heritable Hyperlipidemic Rabbits impairs Endothelial and Medial smooth Muscle function	Life Sciences	74	1487-1501	2004
Tomoko Shimoda, Akira Ishihata, <u>Tsunekata Ito</u> , Kazuo Owada, Tomomi Aita, Mikako Kaga, Yumi Katano	Progression of Atherosclerosis and Femoral Arterial Blood Pressure In Heritable Hypertriglyceridemic Rabbits	Yamagata Med	23	23-32	2005
<u>Tsunekata Ito</u> , Kazuo Ohwada, <u>Hitonobu Tomoike</u>	A hereditary Postprandial Hypertriglyceridemic (PHT) Rabbit Model	Folia Pharmacol Jpn	125	301-306	2005
Katsunari Tasaki, Ichiro Wakabayashi, Tetsuro Shishido, Satoshi Takasaki, Yasuchika Takeishi, Isao Kubota, <u>Tsunekata Ito</u> , Yumi Katano, <u>Hitonobu Tomoike</u>	Diminution of Angiotensin II -Induced Contraction of Abdominal Aorta Isolated From Watanabe Heritable Hyperlipidemic Rabbits	J. Smooth Muscle Res	41(2)	87-97	2005
Tomoko Shimoda Akira Ishihata Tomomi Aita Mikako Kaga <u>Tsunekata Ito</u> Kazuo Ohwada <u>Hitonobu Tomoike</u> Yumi Katano	Progression of Severe Atherosclerosis and Increased Arterial Pulse Pressure in the Newly Developed Heritable Mixed Hyperlipidemic Rabbits	Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology	33	221-226	2006
Arowu R. Tanaka, Sumiko Abe-Dohmae, Tomohiro Ohnishi, Ryo Aoki, Gaku Morinaga, Kei-ichiro Okuhira, Yuika Ikeda, Fumi Kano, Michinori Matsuo, Noriyuki Kioka, Teruo Amachi, Masayuki Maruta, <u>Shinji Yokoyama</u> , Kazumitsu Ueda	Effects of Mutations of ABCA1 in the First Extracellular Domain on Subcellular Trafficking and ATP Binding/Hydrolysis	The Journal of Biological Chemistry	278	8815-8819	2003
Sumiko Abe-Dohmae, Yuika Ikeda, Michinori Matsuo, Michi Hayashi, Kei-ichiro Okuhira,	Human ABCA7 Supports Apolipoprotein-Mediated Release of Cellular Cholesterol and Phospholipid to Generate High Density Lipoprotein	The Journal of Biological Chemistry	279	604-611	2004

Kazumitsu Ueda, <u>Shinji Yokoyama</u>					
Reijiro Arakawa, Michi Hayashi, Alan T.Remaley, Bryan H.Brewer, Yoshio Yamauchi, <u>Shinji Yokoyama</u>	Phosphorylation and Stabilization of ATP Binding Cassette Transporter A1 by Synthetic Amphiphilic Helical Peptides	The Journal of Biological Chemistry	279	6217-6220	2004
Cheng-Ai Wu, Maki Tsujita, Michi Hayashi, Shinji Yokoyama	Probuocol Inactivates ABCA1 in the Plasma Membrane with Respect to Its Mediation of Apolipoprotein Binding and High Density Lipoprotein Assembly and to Its Proteolytic Degradation	The Journal of Biological Chemistry	279	30168- 30174	2004
Hidehisa Yamagata, Yusen Chen, Hiroyasu Akatsu, Kouzin Kamino, Jin-ichi Ito, <u>Shinji Yokoyama</u> , Takayuki Yamamoto, Kenji Kosaka, Tetsuro Miki, Ikuko Kondo	Promoter Polymorphism in Fibroblast Growth Factor 1 Gene Increases Risk of Definite Alzheimer's Disease	Biochemical and Biophysical Research Communications	321	320-323	2004
Yoshio Yamauchi, Catherine C. Y. Chang, Michi Hayashi, Sumiko Abe-Dohmae, Patrick C. Reid, Ta- Yuan Chang, <u>Shinji Yokoyama</u>	Intracellular Cholesterol Mobilization Involved in the ABCA1/apolipoprotein-Me diated Assembly of High Density Lipoprotein in Fibroblasts	Journal of Lipid Research	45	1943-1951	2004
Jin-ichi Ito, Hao Li, Yuko Nagayasu, Alireza Kheirollah, <u>Shinji Yokoyama</u>	Apolipoprotein A-1 Induces Translocation of Protein Kinase C α to a Cytosolic Lipid-Protein Particle in Astrocytes	Journal of Lipid Research	45	2269-2276	2004
Maki Tsujita, Cheng-Ai Wu, Sumiko Abe-Dohmae, Shinichi Usui, Mitsuyo Okazaki, <u>Shinji Yokoyama</u>	On the Hepatic Mechanism of HDL Assembly by the ABCA1/ApoA-I Pathway	J. Lipid Res.	46	154-162	2005
Jin-ichi Ito, Yuko Nagayasu, Rui Lu, Alireza Kheirollah, Michi Hayashi, <u>Shinji Yokoyama</u>	Astrocytes Produce and Secrete Fibroblast Growth Factor-1 which Promotes Production of apoE-High Density Lipoprotein in a Manner of Autocrine Action	J. Lipid Res.	46	679-686	2005
Reijiro Arakawa, Norimasa Tamehiro, Tomoko Nishimaki-Mogami, Kazumitsu Ueda , <u>Shinji Yokoyama</u>	Fenofibric Acid, an Active Form of Fenofibrate, Increases apoAI-mediated HDL Biogenesis by Enhancing Transcription of ABCA1 Gene in an LXR-Dependent Manner	Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol.	25	1193-1197	2005

<u>Shinji Yokoyama</u>	Assembly of High Density Lipoprotein by the ABCA1/apolipoprotein Pathway	Current Opinion in Lipidology	16	269-279	2005
Michi Hayashi, Sumiko Abe-Dohmae, Mitsuyo Okazaki, Kazumitsu Ueda, <u>Shinji Yokoyama</u>	Heterogeneity of High Density Lipoprotein Generated by ABCA1 and ABCA7.	J. Lipid Res.	46	1703-1711	2005
<u>Shinji Yokoyama</u>	Assembly of High Density Lipoprotein	Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.	26	20-27	2006
Sumiko Dohmae, Kazumitsu Ueda, <u>Shinji Yokoyama</u>	ABCA7, a Molecule with Unknown Function	FEBS Letters			in press
Jin-ichi Ito, Alireza Kheirollah, Yuko Nagayasu, Rui Lu, Koichi Kato, <u>Shinji Yokoyama</u>	Apolipoprotein A-I Increases Association of Cytosolic Cholesterol and Caveolin-1 with Microtubule-Cytoskeletons in Rat Astrocytes.	J. Neurochem.			in press