

平成18年度

政策創薬総合研究
重点研究報告書（Ⅱ）

平成18年度

政策創薬総合研究

重点研究報告書（Ⅱ）

目 次

KH51039	臍帯血移植患者へのドナーリンパ球輸注療法 (DLI) の実用化	藤原成悦 ……	589
KH51041	C型肝炎ウイルスの感染・複製系の確立とその応用による抗ウイルス療法の開発	脇田隆宇 ……	636
KH51042	個体特性に着目した食品成分の骨粗鬆症に対する予防効果に関する研究	石見佳子 ……	656
KH51043	食品からの食中毒起因菌の高感度迅速検出法の開発とリスクマネージメントへの応用	山本茂貴 ……	671
KH51044	食品添加物等の新機能性に関する研究	広瀬雅雄 ……	680
KH51045	新規ミスマッチDNA特異的修飾試薬を用いた全ゲノムからの既知および未知の生活習慣病関連遺伝子のSNPs検出システムの開発	池田康行 ……	691
KH51046	気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 重症化機序の分子細胞システムとしての理解に基づく新たな制御方法の確立に関する研究	松本健治 ……	707
KH51048	新しい粘膜アジュバントおよび粘膜ワクチンの開発に関する研究	長谷川秀樹 ……	720
KH51049	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 ……	728
KH51050	可溶性ウイルス受容体等を利用した抗ウイルス剤の開発に関する研究	田口文広 ……	740
KH51051	ワクチン創生の新テクノロジーと新規ワクチンの開発	小島朝人 ……	761
KH51052	脂質輸送を制御する生活習慣病予防薬開発のための基礎的研究	最上知子 ……	772
KH51054	核酸封入ナノカプセルによるウイルス消毒薬、抗ウイルス薬の創薬に関する研究	武田直和 ……	783
KH51055	siRNA発現ライブラリーによる新興・再興感染症の原因ウイルスの複製に必須な遺伝子の検索および創薬への応用	森川 茂 ……	795
KH51057	血管新生の制御による虚血系疾患治療薬の開発に関する基礎的研究	新見伸吾 ……	814
KH51058	天然抗酸化剤を利用した創薬化学	福原 潔 ……	826
KH51102	内因性幹細胞の動員、生着、心筋分化による重症心不全・再生療法の確立	長谷川浩二 ……	836
KH61059	幹細胞等を用いた細胞組織医療機器の開発と評価技術の標準化	土屋利江 ……	839
KH61060	新しい修飾技術を用いた再生医療用生物由来素材の開発	岸田晶夫 ……	919
KH61061	霊長類ES細胞の無フィーダー、無血清培養を用いた新しい未分化維持増殖培養法と血液細胞分化制御系の開発	湯尾 明 ……	939
KH71063	臓器移植患者の小腸及び肝組織を用いた遺伝子機能解析に基づくテラーメイド免疫抑制療法の確立に関する研究	乾 賢一 ……	951
KH71064	ヒト細胞を供給源とした再生医療の早期実現化を目指す有効性、安全性の検証システムの確立	梅澤明弘 ……	966

KH71066	創薬基盤としての公共的ヒト組織バンクを中心とした肝組織・細胞の研究利用システムの構築	絵野沢 伸 …… 979
KH71068	ヒト型遺伝毒性試験系の開発とそのバリデーション	本間 正充 …… 1000
KH71069	高機能保持ヒト肝細胞組込細胞チップとナノセンサーによる新薬開発における薬物動態・毒性を評価する新規バイオセンサーの開発	永森 静志 …… 1021
KH71070	ケミカルゲノミクスによる難治固形癌に有効な主要抗癌剤の薬効貢献分子の探索と発見された分子を標的とする次世代抗癌剤の開発	西尾 和人 …… 1042
KH71071	外科手術摘出ヒト組織を用いたオーダーメイド医療の研究と遺伝多型を考慮したヒト肝細胞の代謝研究への応用に関する研究	大野 泰雄 …… 1054
KH72077	ヒト胎盤組織を用いた薬物の胎児移行性及び胎児毒性の定量的評価	澤田 康文 …… 1070
KHB1201	タンパクリン酸化酵素SIKの糖・脂質代謝における役割と創薬標的評価系の開発	竹森 洋 …… 1080
KHB1202	家族性黄斑変性カニクイザルを用いた加齢黄斑変性の新規治療及び予防薬の開発	寺尾 恵治 …… 1086
KHC1203	弱毒性ウイルスワクチンの品質向上、生産性向上に関する研究	大隈 邦夫 …… 1090
KHC1204	チオレドキシシンなど抗酸化反応性活性酸素種処理分子の高発現を促す新しい健康増進医薬の開発	井上 達 …… 1096
KHC2206	腹膜癒着予防剤の開発と応用	土肥多恵子 …… 1106
KHD1205	ヒト乾燥羊膜の機能再生医療材料への実用化に関する研究	阿久津英憲 …… 1111
KHD2207	ヒト由来細胞・組織バンクの活用拡大のためのシステム構築と研究資源の高度化に関する研究	後藤 雄一 …… 1115

脂質輸送を制御する生活習慣病予防薬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

動脈硬化抑制の新技术を探るために、HDL 形成における ABCA1/A7 の遺伝子転写制御や炎症性タンパク Serum Amyloid A の役割、免疫抑制剤 cyclosporine の影響を明らかにし、肝臓からのコレステロール・胆汁酸排泄に関わる FXR リガンドの構造活性相関の新知見を得た。また、胆汁酸吸着樹脂に熱産生関連遺伝子発現増加作用を見いだした。

分担研究者

- (1) 名古屋市立大学大学院医学研究科 横山信治
- (2) 帝京大学薬学部 藤本康之
- (3) 三菱ウエルファーマ(株)創薬第二研究所
坂井 薫、島田 浩志
- (4) あすか製薬(株)研究開発本部 松倉竹雄

A. 研究目的

末梢組織はコレステロールを分解できないことから、血管壁の細胞では過剰のコレステロールは蓄積し、動脈硬化の原因となる。これを防ぐには、コレステロールを HDL の形で運び出し、肝臓で胆汁酸に転換し排泄する必要がある。この研究では、[1]末梢細胞での HDL 産生、[2]肝臓でのコレステロール・胆汁酸排出の促進により動脈硬化性疾患を防ぐ新たな方法を探るとともに、[3]コレステロールの胆汁酸への転換促進がもたらす抗肥満・抗糖尿病作用についても明らかにする。

[1] HDL 産生を促進するには、膜トランスポーター ATP-binding cassette transporter A 1 (ABCA1) の発現増加が有用である。(1)臨床的に HDL 上昇・低下作用が認められているカルシウムアンタゴニストおよび免疫抑制剤についてそのメカニズムを解明し、ABCA1 発現量の増加を図る。また細胞内のコレステロールが HDL に形成されるまでの過程を、(2)ABCA1/A7 や Serum Amyloid A の役割、(3)細胞内脂肪滴の形成と退縮、の観点からそれぞれ解明する。

[2] 肝臓でのコレステロール・胆汁酸排泄の促進と抗肥満・抗糖尿病作用については、(1)胆汁酸排出を制御する FXR の構造活性相関を検討し、(2)胆汁酸吸着樹脂投与によるコレステロールの胆汁酸への転換促進が抗肥満・抗糖尿病作用をも

たらす機序を明らかにする。

B. 研究方法

B-1 HDL 産生による末梢細胞からのコレステロール搬出の促進

(1)ABCA1 による HDL 新生反応の機構を検討するために、ABCA1 と相同性の高い ABCA7 による HDL 新生反応を検討した。ABCA7 を強制発現した細胞による HDL 新生反応を研究すると同時に、ABCA7 のプロモーターを解析し、内因性に発現している ABCA7 の HDL 新生に於ける役割を研究した。(2)ABCA1 と反応して HDL を新生するアポリポ蛋白質の特異性を調べるため、慢性・急性の炎症時に発現し HDL に結合する界面活性ヘリックス蛋白質 Serum Amyloid A (SAA)による HDL 新生反応を検討した。(3)免疫抑制剤として広く使われる cyclosporine が ABCA1 の機能に働く影響について、脳アストログリア細胞を用いて研究した。(4)カルシウムアンタゴニスト verapamil が ABCA1 発現を増加する機序の解明をプロモーター解析により行った。(5)動脈硬化の進展抑制薬であるプロブコールについて、低用量の HDL-C に対する作用を検討した。(6)細胞内脂肪滴形成におけるアシル CoA 合成酵素と中性脂質合成の役割を解析した。

B-2 肝臓でのコレステロール・胆汁酸排泄の促進と抗肥満・抗糖尿病作用

コレステロールから胆汁酸への転換を促進する手段として胆汁酸吸着樹脂(三菱ウエルファーマ(株)で合成したコレステチミド(2-methyl imidazole-epichlorohydrin copolymer))を用い、高脂肪食負荷 C57BL マウスにおける抗肥満作用や

血糖低下作用、FXR 活性制御、熱産生に関わる遺伝子への影響を評価した。また、胆汁酸合成排出を制御する FXR の生理リガンド胆汁酸の構造と活性について検討を行った。各種胆汁酸・胆汁アルコールは、広島国際大学宇根瑞穂助教授により提供された。

(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」(昭和 63 年 1 月三菱化学動物実験委員会策定)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 HDL 産生による末梢細胞からのコレステロール搬出の促進

1) ABCA1 および ABCA7 による HDL 形成機構

1) ABCA7 は ABCA1 と高い相同性(60%)をもち、HEK293 細胞に発現させると、apoA-I や apoA-II などに反応して HDL を産生する。しかし、ABCA1 欠損マウスの細胞では ABCA7 が高発現しているが細胞表面には少なく、HDL 産生は起こらない。ABCA7 のプロモーター解析を行うと、LXR を介して細胞 oxysterol による転写促進が起こる ABCA1 とは異なり、SREBP を介して細胞ステロールによる転写抑制が起こることが分かった。またこの発現制御は、HDL 新生には関わらず、細胞の貪食作用を制御していることが明らかになった(JLR 47: 1915, 2006)。

2) ABCA1 を介した HDL 新生反応は、種々のヘリックス型アポリポ蛋白質によって起こり、その特異性は低い。それらの中で、生理的なアポリポ蛋白質ではないが同様の界面活性ヘリックスからなる物理化学的構造を持つ SAA による HDL の新生反応を、ABCA1 或いは ABCA7 を強制発現させた HEK293 細胞を用いて観察した。SAA は、ABCA1 と ABCA7 の存在に依存して細胞脂質から HDL を新生し、その特性は apoA-I と類似していた。これにより慢性急性の炎症時などに血漿 HDL に結合して SAA が現れるのは、SAA による HDL の新生反応を反映していることが示唆された(JLR 47: 1542, 2006)。

3) ABCA1 に直接作用する薬剤の作用を検討することは、HDL 新生反応を促進し血漿 HDL 増加を図る薬剤の開発の基礎になる。免疫抑制剤として広く使用されている cyclosporine A は血漿 HDL を低下させ、中枢神経系に副作用症状を示すことがある。この薬剤について、脳 HDL の主要な産生細胞であるアスト

ログリア細胞での作用を検討した。Cylosporine A はアストログリアにおける ABCA1 による HDL 産生を阻害し、それに続く細胞内情報伝達を抑制する。同時に、ABCA1 蛋白質の分解を阻害し蛋白量を増加させることも分かった。これは probucol の作用と酷似しており、ABCA1 の分解抑制による活性増加を図る技術開発の基礎となる知見であると考えた(J. Neuropharm. 51: 693, 2006)

4) ABCA1 による HDL 新生反応についてのこれまでの我々の研究成果について(Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 26: 20, 2006)、また ABCA7 に関するこれまでの研究(FEBS Letters, 580: 1178, 2006)をそれぞれ review にまとめた。

2) Verapamil による ABCA1 転写促進の機構

カルシウム拮抗剤は降圧剤・抗不整脈薬として臨床上用いられるが、抗動脈硬化作用および HDL 上昇効果が認められている。そのひとつ verapamil はマクロファージ系細胞 RAW264 において ABCA1 遺伝子発現・HDL 産生を促進する。ABCA1 遺伝子プロモーターを解析し、E-box モチーフが verapamil 応答に重要な役割を持つことを見だし、verapamil により結合が増加する転写因子を明らかにした。

3) Probucol による HDL-C 上昇の機構

Probucol による動脈硬化進展抑制作用を動物モデルで確認した試験の多くでは、臨床用量より高い用量が使用されている。そこで、その 1/100 以下の低い用量の probucol をリノール酸に溶解して C57BL マウスに経口投与した。その結果、0.02 mg/kg ~ 2 mg/kg の範囲で用量依存的に血清 HDL-C の上昇が認められた

4) 細胞内脂肪滴の形成抑制・消失促進方法の探索

HuH7 細胞において、脂肪滴画分には他の画分の 10 倍以上高い非活性の長鎖アシル CoA 合成酵素(ACSL)が含まれること、さらに ACSL のアイソフォームのひとつ ACSL3 が脂肪滴に最も多く検出されることが判明した。1/10 程度検出される ACSL4 の寄与を阻害剤 troglitazone を用いて検討したところ、20%程度であった。¹⁴C 標識した oleoyl-CoA を脂肪滴とインキュベーションすると、主にトリグリセリドとコレステリルエステルにとりこまれ、脂肪滴は中性脂質を合成する能力を有することが明らかになった。

C-2 肝臓でのコレステロール・胆汁酸排泄の促進と抗肥満・抗糖尿病作用

1) 胆汁酸代謝調節を介した脂質・糖代謝制御

本研究では胆汁酸吸着剤が血清 TG 低下作用、抗肥満作用を示す新たな知見について検討を行う。

コレステミドを 2%含有した高脂肪食を与えたコレステミド群の体重はコントロール群の体重と比較して投与期間を通して低値を示した。投与 12 週目の副腎丸周囲脂肪、褐色脂肪、肝臓の各組織重量はコレステミド群で低下した。インスリン負荷試験、経口糖負荷試験において、コレステミド群で負荷後の血糖値が低下した(図1, 2)。また、コレステミド群ではコントロール群に比較し酸素消費量の増加が観察され(図3)、コレステミドによる基礎代謝増加が示唆された。肝臓においては、コレステミド群ではコントロール群と比較して胆汁酸合成酵素の *cyp7 α* の遺伝子発現量は増加し、抑制性核内受容体 SHP の遺伝子発現量は減少した。この結果は、肝臓における FXR 活性が抑制され、胆汁酸合成の負の制御が解除されたことを示している。褐色脂肪組織における褐色脂肪組織における 3 つの熱産生関連タンパク(PPAR gamma coactivator 1 α (PGC-1 α), uncoupler protein1(UCP-1), deionidase2(Dio2))の遺伝子発現はコレステミド群で増加し(図4)、褐色脂肪組織における熱産生反応増加が示唆された。

2) 胆汁酸排泄を制御する脂質メディエーターの構造と活性

昨年度までの研究において、核内受容体 FXR の活性化を介して胆汁酸排出ポンプ BSEP の発現を促進する脂質メディエーター胆汁アルコールを見いだした。さらに、そのステロイド A/B 環の立体配位と活性との関係を明らかにした。

ケノデオキシコール酸(CDCA, [3 α ,7 α]:3位7位の水酸基が α 配位の意)は強力な FXR 生理リガンドであるが、その7 β 異性体であるウルソデオキシコール酸(UDCA, [3 α ,7 β])は FXR に対してほとんど活性を示さない。本年度は、FXR 活性化における CDCA や UDCA の7位の水酸基の立体配位の役割を明らかにするために、胆汁酸の7位にアルキル置換基を導入し検討を行った。

メチル、エチル、プロピルと導入したアルキル基が大きくなるに従い、CDCA の転写活性化能は低下した。一方、UDCA [3 α ,7 β]の7 α 位にメチル基を導入した場合には、大きな活性の変化は認められなかった。核内受容体はコアクチベーターと会合して複合

体を作り、転写を活性化する。アゴニストは核内受容体にコンフォメーション変化を引き起こしてコアクチベーターとの会合を可能にする。CDCA の7 β 位にアルキル基が導入されると、その大きさに従いコアクチベーター会合を誘導する能力が低下することが判明した。従って、7 β 置換基の導入はコアクチベーターとの会合を妨げ、転写活性化能を低下させることが示された。

D. 考察

D-1 HDL 産生による末梢細胞からのコレステロール搬出の促進

HDL は膜トランスポーター ABCA1 にアポリポタンパクが結合し、細胞のコレステロール・リン脂質が放出されて形成される。ABCA1 の遺伝子異常は HDL 欠損症の原因となり、マウスへの過剰発現は血清 HDL を上昇させ、動脈硬化の進展が抑制することから、ABCA1 発現を増加できれば動脈硬化性疾患予防・治療の新たな手段となることが期待されている。本年度は、ABCA1 および同様に HDL 生産能力のある ABCA7 について、それぞれ verapamil およびステロールによる遺伝子発現制御機構の解明を進めた。また、ABCA1 に直接作用する薬剤として、cylosporine A および probucol の作用を検討した。さらに、炎症性タンパク SAA による HDL 生成反応や ABCA7 が貪食作用に関わることを発見したことから、今後、コレステロール代謝と炎症、動脈硬化進展の関係が明らかになると考えられる。さらに、細胞内でのコレステロールプールとなる脂肪滴の形成・退縮制御に関する新たな知見を得ている。これらの知見は、HDL 形成促進およびコレステロール蓄積防止による動脈硬化抑制のためのさらなる手段、ならびに創薬の新たなターゲットを提供する極めて重要なものと考えている。

D-2. 肝臓でのコレステロール・胆汁酸排泄の促進と抗肥満・抗糖尿病作用

HDL として末梢組織から運び出されたコレステロールは、肝臓で胆汁酸に転換され胆汁中に排出される。この過程を促進する胆汁酸吸着樹脂は、強力な血清コレステロール低下剤として用いられている。本研究では胆汁酸吸着樹脂のコレステミドが、高脂肪食を負荷した C57BL6 マウスにおいてインスリン抵抗性改善作用および抗肥満作用を示すことを明らかにした。さらに、コレステミドは肝臓において FXR の標的遺伝子である抑制性核内受容体 SHP の遺伝子発

現量を減少させ。また、FXRによって負の制御を受ける *cyp7 α* の遺伝子発現量を増加させたことから、コレステリドにより肝臓における FXR 活性が抑制されていることが強く示唆された。コレステリドは腸管から肝臓への胆汁酸再吸収を抑制するため、肝臓での FXR リガンドが減少して、FXR 活性が抑制されたと考えられる。また、今回コレステリドにより褐色脂肪組織の熱産生に関連する遺伝子である、*PGC1- α* 、*UCP-1*、*Dio-2* の発現量増加が示され。さらに基礎代謝の増加を示唆する結果も示された。したがって、コレステリドは熱産生を亢進させ、基礎代謝を増加させることにより、インスリン抵抗性を改善しさらに食事性の肥満に対する治療薬として期待される。

一昨年度のハムスター、昨年度の KKAy マウスに続き、本年度は高脂肪食を負荷した C57BL6 マウスにおいてコレステリドの抗肥満、インスリン抵抗性改善作用が示された。このように様々な動物モデルにおいて薬効が示されたことから、コレステリドはヒトにおいても肥満、糖尿病の有効な治療薬となることが期待される。今後は、FXR 活性制御と糖代謝との関連を更に検討し、胆汁酸吸着イオン交換樹脂だけでなく、FXR agonist や antagonist についての抗肥満・抗糖尿病作用について検討していきたい。

FXR 生理リガンドである胆汁酸の構造活性相関を検討し、昨年度の A/B 環に引き続き、C-7 β 置換基の立体配位の効果を明らかにした。本研究の成果は、今後の FXR agonist や antagonist の設計に貢献するものと考えている。

E. 結論

- ABCA1 による HDL 新生の機序とその活性制御について研究した。1) ABCA1 と相同性の高い ABCA7 の機能について、HDL 新生反応の代行の可能性を軸に検討した。2) 炎症性蛋白質である Serum Amyloid A (SAA) が apoA-I と同様の HDL 新生能を持つことが示された。3) 免疫抑制剤 cyclosporine が probucol と同様に ABCA1 の活性阻害と分解抑制を同時に行うことが示された。
- カルシウムアンタゴニスト verapamil が ABCA1 発現を促進し HDL 産生を促進する機序を解析し、verapamil により ABCA1 遺伝子プロモーターへの結合が増加し転写を促進する核内転写因子を見いだした。
- ABCA1 を不活性化させない低用量のプロブコールは、その抗酸化作用により肝臓での NF κ B

活性を抑制し、併用投与したリノール酸による PPAR α の活性化との cross-talk により ApoA-I の生成が促進され、高 HDL-C が上昇した可能性が推察された。

- ヒト肝由来培養細胞から単離した脂肪滴は、アシル CoA を基質として中性脂質を合成する活性を有していた。脂肪滴に存在するアシル CoA 合成酵素は、脂肪酸からアシル CoA を産生することによって中性脂質合成や脂肪滴形成に寄与するものと考えられる。
- 高脂肪食を負荷した C57BL6 マウスにおいて、胆汁酸吸着樹脂は体重増加を抑制し、インスリン負荷試験、経口糖負荷試験により強いインスリン抵抗性改善作用を示した。また、褐色脂肪組織で熱産生関連遺伝子を増加させ、エネルギー代謝亢進作用が示唆された。
- FXR リガンドである胆汁酸の構造活性相関を検討した。ケノデオキシコール酸の C-7 β 位に水酸基、メチル基、エチル基、プロピル基が存在すると、FXR へのコアクチベーター会合が低下し、転写活性が低下することが判明した。

F. 研究発表

1. Shinji Yokoyama. Assembly of high density lipoprotein. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* (2006) 26: 20-27.
2. Sumiko Dohmae, Kazumitsu Ueda and Shinji Yokoyama. ABCA7, a molecule with unknown function. *FEBS Letters* (2006) 580: 1178-1182.
3. Jin-ichi Ito, Alireza Kheirollah, Yuko Nagayasu, Rui Lu, Koichi Kato and Shinji Yokoyama. Apolipoprotein A-I increases association of cytosolic cholesterol and caveolin-1 with microtubule-cytoskeletons in rat astrocytes. *J. Neurochem.* (2006) 97: 1034-1043.
4. Sumiko Abe-Dohmae, Koichi H. Kato, Yoshitaka Kumon, Wei Hu, Hideaki Ishigami, Noriyuki Iwamoto, Mitsuyo Okazaki, Chen-Ai Wu, Maki Tsujita, Kazumitsu Ueda, and Shinji Yokoyama. Serum amyloid A generates high-density lipoprotein with cellular lipid in an ABCA1- or ABCA7-dependent manner. *J. Lipid Res.* (2006) 47: 1542-1550.
5. Alireza Kheirollah, Jin-ichi Ito, Yuko Nagayasu, Rui Lu, and Shinji Yokoyama. Cyclosporin A inhibits apoA-I-induced early events in cellular

cholesterol homeostasis in rat astrocytes. *Neuropharmacology* (2006) 51: 693-700.

6. Noriyuki Iwamoto, Sumiko Abe-Dohmae, Ryuichiro Sato and Shinji Yokoyama. ATP-binding cassette transporter A7 expression is regulated by cellular cholesterol through the sterol responsive/regulatory element 2 pathway and associated with phagocytic activity. *J. Lipid Res.* (2006) 47: 1915-1927.
7. Pasternak O., Bujacz G. D., Fujimoto Y., Hashimoto Y., Jelen F., Otlewski J., Sikorski M. M., and Jaskolski M. Crystal structure of *Vigna radiata* cytokinin-specific binding protein in

complex with zeatin. (2006) *Plant Cell*, 18, 1-13

8. Fujimoto Y., Onoduka J., Homma K. J., Yamaguchi S., Mori M., Higashi Y., Makita M., Kinoshita T., Noda J., Itabe H. and Takano T. Long-chain Fatty Acids Induce Lipid Droplet Formation in a Cultured Human Hepatocyte in a Manner Dependent of Acyl-CoA Synthetase. (2006) *Biol. Pharm. Bull.*, 29 (11), 2174-2180.
9. Yamaguchi S., Katagiri S., Hirose N., Fujimoto Y., Mori M., Fujii-Taira I., Takano T., Matsushima T. and Homma K. J., In vivo gene transfer into newly-hatched chick brain by electroporation. *NeuroReport*, in press

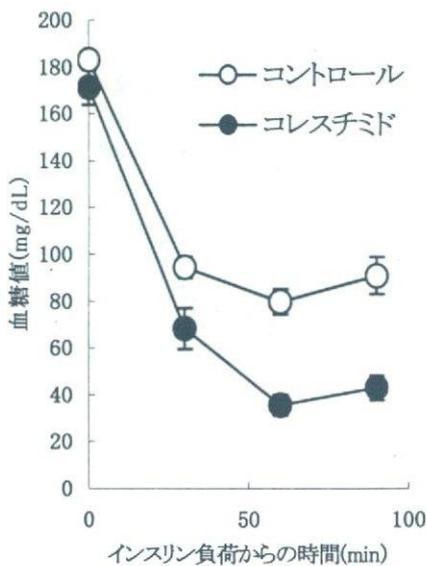


図1 インスリン負荷試験に対する
コレステミドの作用

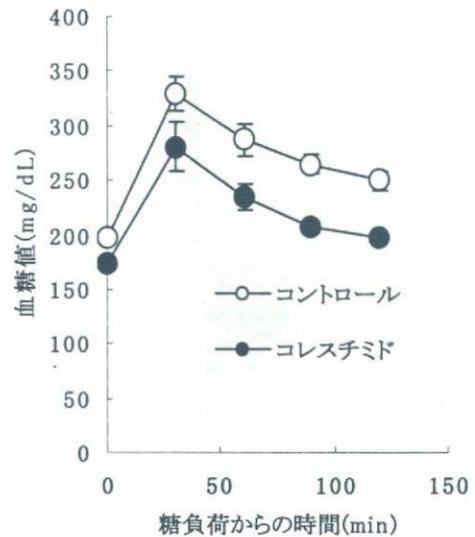


図2 糖負荷試験に対する
コレステミドの作用

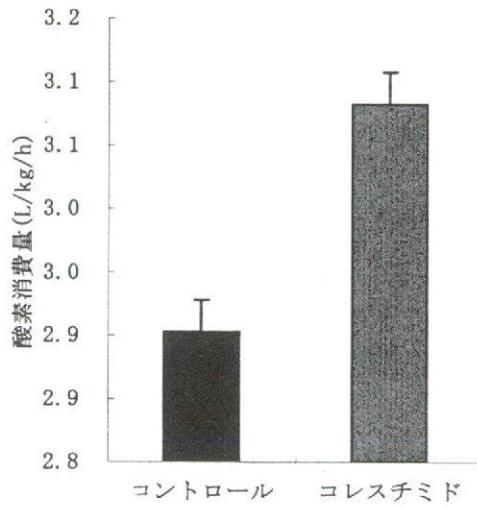


図3 酸素消費量に対するコレスチミドの作用

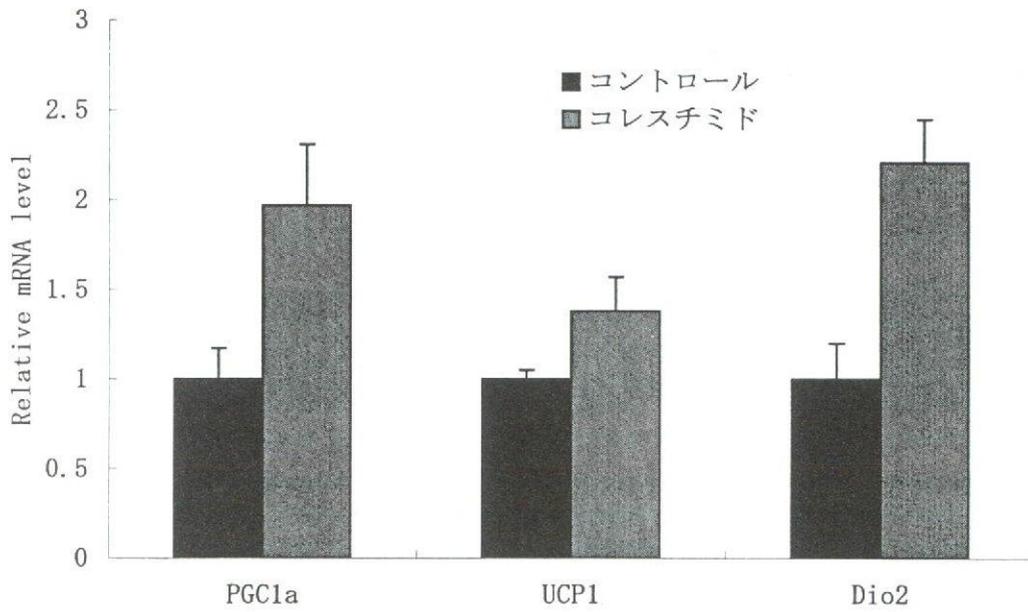


図4 褐色脂肪組織でのPGC1 α 、UCP1 とDio2の遺伝子発現に対するコレスチミドの作用

平成18年度
政策創薬総合研究
重点研究報告書(Ⅱ)

平成19年7月31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