

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	脇田隆字 ……	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型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

研究期間 平成16年4月～平成19年3月

動脈硬化抑制の新技术として、末梢細胞でのHDL形成促進・コレステロール蓄積抑制、肝臓からのコレステロール・胆汁酸排泄促進の方法を探った。ABCA1およびABCA7の遺伝子転写制御やHDL形成の機序、細胞内脂肪滴退縮、脂質メディエーターの構造と活性に関する新知見を得るとともに、胆汁酸吸着樹脂に強い抗肥満・抗糖尿病作用を見いだした。

### 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、杉本佳奈美、島田浩志
- (4) あすか製薬(株)西東京研究所 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 A1 (ABCA1)の発現増加が有用である。(1)臨床的にHDL上昇作用が認められているカルシウムアンタゴニスト、トリグリセリド低下薬フィブラート、免疫抑制薬 cyclosporine について ABCA1 発現制御メカニズムを解明する。またHDL形成の機序を、(2)細胞内のコレステロール輸送とその制御、(3) ABCA1 および ABCA7、アポ A-I や Serum Amyloid A の役割、(4)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)胆汁酸輸送を担うトランスポーターBSEP 発現を制御する脂質メディエーターを同定し、その構造と活性の相関を明らかにするとともに、(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・抗糖尿病作用とその機序を、正常・病態モデルマウスを用いて明らかにする。

### 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と相同性の高い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)HDL形成の機序を、細胞内脂質タンパク複合体(CLPP)とコレステロール輸送の役割、細胞外アポA-Iの引き起こすシグナル伝達機構、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新生反応について解析した。(3)カルシウムアンタゴニストおよびフィブラート系薬物が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。また、免疫抑制剤 cyclosporine が ABCA1 の機能に及ぼす影響について、脳アストログリア細胞を用いて研究した。(4)細胞内脂肪滴のプロテオーム解析結果を活用し、構成タンパクの機能阻害薬物を中心に、培養細胞での脂肪滴形成を抑制する薬物を探索した。

#### B-2 肝臓でのコレステロール・胆汁酸排出の促進と抗肥満・抗糖尿病作用、脂質メディエーター

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)コレステリミド(2-methyl imidazole-epichlorohydrin copolymer))を用い、ゴールドンシリアルハムスター、2型糖尿病モデルであるKKAyマウス、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、空腹時インスリン、FXR 活性制御、熱産生に関わる遺伝子発現への影響を評価した。

胆汁酸輸送を担うトランスポーターBSEP の遺伝子転写は核内受容体 FXR により直接促進されることから、FXR の活性化を指標に BSEP 発現制御物質を探索した。さらに合成・天然胆汁酸を用い、構造と活性の関係を解析した。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。動物の取り扱いには「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) 細胞内コレステロール輸送と HDL 形成の制御

HDL はアポ A-I が細胞表面の ABCA1 に結合して形成される。アポ A-I は PKC 活性化カスケードにより、ABCA1 のリン酸化と安定化を引き起こすと同時に、細胞質内脂質蛋白質複合体 (CLPP) に情報伝達関連蛋白質を結合させて細胞内コレステロールの輸送を起動することを見いだした (Ito et al., *J. Neurochem.* 97: 1034, 2006)。

ACAT による細胞内貯蔵と同じ遊離コレステロールコンパートメントが HDL 産生に使用され、PKC 活性化を含む細胞内シグナル伝達機構により制御されること、ABCA1 遺伝子の転写発現を制御する (Sugimoto et al., *Biochim Biophys Acta* 1636: 69, 2004; Yamauchi et al., *J Lipid Res* 45: 1943, 2004)。一方、HDL 粒子へのコレステロール流出は非特異的拡散交換反応と HDL から遊離したアポ A-I による HDL 新生反応の混合作用であることを示した (Okuhira et al., *J Lipid Res* 45: 645, 2004) [横山]。

##### 2) ABCA1 および ABCA7 による HDL 形成機構

自らアポ A-I を産生する肝細胞ではアポ A-I が分泌後に細胞膜の ABCA1 と作用するオートクリン機構により HDL が新生されることを明らかにした (Tsuji et al., *J Lipid Res* 46:154, 2005)。炎症性タンパク SAA が、apoA-I と類似した様式で ABCA1 や ABCA7 と相互作用し、HDL を形成することを示した (*J Lipid Res* 47: 1542, 2006)。

ABCA7 は ABCA1 と高い相同性 (60 %) をもつ。HEK293 細胞に強制発現すると、apoA-I や apoA-II とコレステロールの少ない小粒子 HDL を形成する (*J*

*Lipid Res.* 46: 1703, 2005)。しかし in vivo では HDL 産生には寄与しない。ABCA7 はコレステロールにより SREBP を介して転写抑制されることをプロモーター解析により明らかにするとともに、HDL 新生ではなく、細胞の食食作用を制御することを見いだした (*J Lipid Res* 47: 1915, 2006) [横山]。

##### 3) 各種薬物による ABCA1 発現制御機構の解明

降圧剤・抗不整脈薬カルシウム拮抗剤 verapamil は HDL 上昇作用を示す。マクロファージ系細胞において核内受容体 LXR 非依存の ABCA1 遺伝子転写促進により、タンパク発現と HDL 産生を上昇する機序を明らかにし (Suzuki et al., *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24:519, 2004)、verapamil の作用領域と応答配列・結合転写因子を見いだした。また LXR $\alpha$  サブタイプの選択的活性化がマクロファージで ABCA1 発現・HDL 産生を促進することを明らかにした (Tamehiro et al., *FEBS Lett* 579: 5299, 2005) [最上]。

ヒトで HDL 上昇作用を示す抗高脂血症薬フェノフィブラートが、マクロファージで ABCA1 転写・タンパク発現を増加させ HDL 産生を促進する機序を明らかにした (Arakawa et al., *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25:1193, 2005) [松倉]。

免疫抑制剤 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。この薬剤が probucol と同様に ABCA1 の活性を阻害するとともに分解を抑制する現象を見いだした (*J. Neuropharm.* 51: 693, 2006) [横山]。また ABCA1 を不活性化させない低用量の probucol が HDL 上昇を示す現象について、NF $\kappa$ B と PPAR $\alpha$  活性化の cross-talk 機序を示唆する知見を得た [松倉]。

##### 3) 細胞内脂肪滴の形成抑制・消失促進方法の探索

HuH7 細胞をオレイン酸存在下に培養し、細胞内に脂肪滴を形成させるモデル系を確立した。単離した脂肪滴にはアシル CoA 合成酵素 (ACS) 3 が高レベルで存在し、ACS 阻害剤 Triacsin C が脂肪滴形成を抑制し、既に形成された脂肪滴を退縮させる効果も有すること、脂肪酸依存の脂肪滴形成に重要な因子グリセロールと、脂肪滴に中性脂質合成能の存在を明らかにした。 (Fujimoto Y., *Biol. Pharm. Bull.*, 29: 2174, 2006) [藤本]。

#### C-2 肝臓でのコレステロール・胆汁酸排出の促進と抗肥満・抗糖尿病作用、脂質メディエーター

##### 1) 胆汁酸代謝調節を介した脂質・糖代謝制御

胆汁酸吸着イオン交換樹脂は、投与すると肝臓でのコレステロールから胆汁酸への転換が促進される。

これは腸管からの胆汁酸再吸収阻害によって肝での胆汁酸レベルが低下し、胆汁酸による生合成のフィードバック阻害が解除されることによる。胆汁酸吸着樹脂コレステリドをハムスターに投与すると血清コレステロールのみならずトリグリセリドも低下し、体重および内臓脂肪重量が低下する現象を見いだした。さらに、糖尿病病態モデル KKAY マウスや高脂肪食負荷の正常 C57BL マウスにおいて、体重増加が抑制され、空腹時血糖、空腹時インスリンおよび糖負荷後の血糖値 AUC が有意に低下し、強いインスリン抵抗性改善作用を持つことが示された。また、酸素消費量の増加から基礎代謝増加が示唆された。遺伝子発現解析により、肝臓での FXR 活性抑制による胆汁酸合成、褐色脂肪細胞での熱産生促進が示唆された[坂井、杉本、島田]。

## 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

肝臓の脂質代謝産物から胆汁酸排泄を促進する物質を探索し、胆汁酸生合成中間体である胆汁アルコールが、核内受容体 FXR を活性化し、強力な胆汁酸トランスポーター BSEP 発現促進作用を示すことを明らかにした(Nishimaki-Mogami et al., *J Lipid Res* 45:1538,2004; Fujino et al., *J Lipid Res* 45: 132, 2004)。さらに、構造と活性の相関について検討し、ステロイド A/B 環の立体配位が天然胆汁酸型のシス配位(5 $\beta$ )は強力な FXR アゴニストであるが、トランス配位(5 $\alpha$ )の異性体は、FXR に結合するもののコアクチベーターとの会合を誘導できずアンタゴニストとして機能することを見いだした(Nishimaki-Mogami *Biochem. Biophys. Res. Commn.* 339: 386, 2006)。さらに、7 $\beta$  位置換基の立体効果を明らかにした(Fujino et al., *J Lipid Res* 45:132,2004)[最上]。

## 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・リン脂質を放出して形成される。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、動脈硬化の進展を抑制することから、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。本研究においては、HDL 上昇・低下作用を示す薬物の機序を解析し、タンパクの安定化、遺伝子発現促

進による発現上昇の方法を見いだした。また、アポ A-I が引き起こす細胞内シグナル伝達、それにより起動される細胞内コレステロール輸送などの HDL 形成の機序を明らかにした。さらに、ABCA1 同様に HDL 生産能力のある ABCA7 の食食作用や、炎症マーカーである SAA が HDL 形成能を持つ新たな知見を得たことから、今後、動脈硬化進展と炎症の関係解明への貢献が期待される。また、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・胆汁酸排出の促進と抗肥満・抗糖尿病作用、脂質メディエーター

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。本研究では樹脂投与が抗肥満・抗糖尿病作用・インスリン抵抗性改善を示す新たな知見、さらにこの機序として、褐色脂肪組織での熱産生促進を示唆する知見を得た。これは、コレステロール/胆汁酸代謝と糖質代謝のリンクを示す極めて重大な発見と考えている。本研究ではまた、胆汁酸への転換過程の中間体が胆汁酸排出促進の脂質メディエーターとして機能することを新たに見だし、その構造活性相関を明らかにした。これらはコレステロール低下・胆汁うっ滞治療薬の直接の候補となる。今後、抗肥満・抗糖尿病作用発現での役割を明らかにすることにより、新たな抗肥満・抗糖尿病の創製につながると考えている。

## E. 結論

[1]HDL 形成を促進し末梢細胞へのコレステロール蓄積を防ぐために、膜トランスポーター ABCA1 の発現促進、細胞内から HDL へのコレステロール輸送制御、細胞内脂肪滴形成・退縮制御を明らかにした。

- カルシウムアンタゴニスト verapamil ならびにフェノフィブラートによる ABCA1 転写活性化の機序、LXR  $\alpha$  選択的活性化の有用性、免疫抑制剤 cyclosporine の ABCA1 活性阻害と分解促進作用を明らかにした。
- アポ A-I 刺激による細胞内シグナル伝達と細胞質内脂質蛋白質複合体 (CLPP) によるコレステロール輸送系の起動を見いだした。

- 炎症反応に係る ABCA7 による食食作用および SAA による HDL 形成を見いだした。
- 長鎖脂肪酸の脂肪滴形成促進作用を見だし、アシル CoA 合成酵素 (ACS)4 が脂肪滴形成・退縮に関わることを阻害剤 Triacsin C を用いて明らかにした。

[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

- 胆汁酸吸着樹脂はハムスター、2 型糖尿病 KKAy マウス、高脂肪食負荷正常マウスにおいて、抗肥満、抗糖尿病作用を示すことを見いだした。肝臓における核内受容体 FXR の活性抑制作用、褐色脂肪組織における熱産生促進が示唆された。
- 胆汁酸トランスポーター BSEP 発現促進作用を示す脂質性メディエーター・胆汁アルコールを見だし、FXR 活性化の構造と活性の関係を明らかにした。

F. 研究発表

1. Nishimaki-Mogami, T., Une, M., Fujino, T., Sato, Y., Tamehiro, N., Kawahara, Y., Shudo, K., Inoue, K. Identification of intermediates in the bile acid synthetic pathway as ligands for the farnesoid X receptor. *J. Lipid Res.*, (2004) 45, 1538-1545
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. 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
4. Tamehiro, N, Sato, Y., Suzuki, T., Hashimoto, T., Asakawa, Y., Yokoyama, S., Kawanishi, T., Ohno, Y., Inoue, K., Nagao, T., Nishimaki-Mogami, T. Riccardin C: A natural product that functions as a liver X receptor (LXR) $\alpha$  agonist and an LXR $\beta$  antagonist. *FEBS Lett.*, 579: 5299-5304 (2005)
5. 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. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 25: 1193-1197 (2005)
6. Kanayasu-Toyoda, T., Fujino, T., Oshizawa, T., Suzuki, T., Nishimaki-Mogami, T., Sato, Y., Sawada, J., Inoue, K., Shudo, K., and Yamaguchi, T. HX531, a retinoid X receptor antagonist, inhibited the 9-cis retinoic acid-induced binding with steroid receptor coactivator-1 using surface plasmon resonance. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 94: 303-309 (2005)
7. Nishimaki-Mogami, T., Kawahara, Y., Tamehiro, N., Yoshida, T., Inoue, K., Ohno, Y., Nagao, T., Une, M. 5 $\alpha$ -Bile alcohols function as farnesoid X receptor antagonists. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 339: 386-91 (2006)
8. Suzuki T., Nishimaki-Mogami, T., Kawai, H., Kobayashi, T., Shinozaki, Y., Sato, Y., Hashimoto, T., Asakawa, Y., Inoue, K., Ohno, Y., Hayakawa, T., Kawanishi, T. Screening of novel nuclear receptor agonists by a convenient reporter gene assay system using green fluorescent protein derivatives. *Phytomedicine* 13: 401-411 (2006)
9. K. Sugimoto, M. Tsujita, C-A Wu, K Suzuki, S Yokoyama, A 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
10. R Arakawa, M Hayashi, AT. Remaley, B H. Brewer, Y Yamauchi and S Yokoyama. Phosphorylation and Stabilization of ATP Binding Cassette Transporter A1 by Synthetic Amphiphilic Helical Peptides. *J. Biol. Chem.* (2004) 279: 6217-6220
11. K Okuhira, M Tsujita, Y Yamauchi, S Abe-Dohmae, K Kato, T Handa, S Yokoyama. 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
12. T Tada, Ji Ito, M Asai, and S Yokoyama. 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
13. C Wu, M Tsujita, M Hayashi, and S Yokoyama. Probucol Inactivates ABCA1 in Plasma Membrane for its Function to Mediate Apolipoprotein Binding



- and HDL Assembly and for its Proteolytic Degradation. *J Biol Chem.* (2004) 279: 30168-30174
14. H Yamagata, Y Chen, H Akatsu, K Kamino, J Ito, S Yokoyama, Ti Yamamoto, K Kosaka, T Miki, I Kondo. Promoter polymorphism in FGF1 gene increases risk of definite Alzheimer's disease *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (2004) 321: 320-323
  15. Y Yamauchi, C-Y. Chang, M Hayashi, S Abe-Dohmae, P C. Reid, TY Chang and S Yokoyama. Intracellular Cholesterol Mobilization Involved in the ABCA1/ Apolipoprotein-Mediated Assembly of High Density Lipoprotein in Fibroblasts. *J. Lipid Res.* (2004) 45: 1943-1951.
  16. J Ito, H Li, Y Nagayasu, A Kheirollah and S Yokoyama. Apolipoprotein A-I Induces Translocation of Protein Kinase-Ca to a Cytosolic Lipid-Protein Particle in Astrocytes. *J. Lipid Res.* (2004) 45: 2269-2276
  17. M Harada-Shiba, A Takagi, K Marutsuka, S Moriguchi, H Yagyu, S Ishibashi, Y Asada, and S Yokoyama. Disruption of autosomal recessive hypercholesterolemia gene shows different phenotype in vitro and in vivo. *Circulation Res.* (2004) 95: 945-952
  18. M Tsujita, C-A Wu, S Abe-Dohmae, S Usui, M Okazaki<sup>†</sup>, and S Yokoyama. On the Hepatic Mechanism of HDL Assembly by the ABCA1/ ApoA-I Pathway. *J Lipid Res.* (2005) 46: 154-162.
  19. J Ito, Y Nagayasu, R Lu, A Kheirollah M Hayashi and S Yokoyama Astrocytes produce and secrete fibroblast growth factor-1 that promotes production of apoE-high density lipoprotein in a manner of autocrine action. *J. Lipid Res.* (2005) 46: 679-686
  20. S Yokoyama. Assembly of high density lipoprotein by the ABCA1/apolipoprotein pathway. *Curr. Opin. Lipidol.* (2005) 16: 269-279.
  21. M Hayashi, S Abe-Dohmae, M Okazaki, K Ueda and S Yokoyama. Heterogeneity of high density lipoprotein generated by ABCA1 and ABCA7. *J. Lipid Res.* (2005) 46: 1703-1711
  22. S Yokoyama. Assembly of high density lipoprotein. *Arteriosclr. Thromb. Vasc. Biol.* (2006) 26: 20-27
  23. S Dohmae, K Ueda and S Yokoyama. ABCA7, a molecule with unknown function. *FEBS Letters* (2006) 580: 1178-1182.
  24. J Ito, A Kheirollah, Y Nagayasu, R Lu, K Kato and S Yokoyama. Apolipoprotein A-I increases association of cytosolic cholesterol and caveolin-1 with microtubule-cytoskeletons in rat astrocytes. *J. Neurochem.* (2006) 97: 1034-1043.
  25. S Abe-Dohmae, K Kato, Y Kumon, W Hu, H Ishigami, N Iwamoto, M Okazaki, C-A Wu, M Tsujita, K Ueda, S 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.
  26. A Kheirollah, J Ito, Y Nagayasu, R Lu, and S Yokoyama. Cyclosporin A inhibits apoA-I-induced early events in cellular cholesterol homeostasis in rat astrocytes. *Neuropharmacology* (2006) 51: 693-700.
  27. N Iwamoto, S Abe-Dohmae, R Sato and S 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.
  28. Masuda Y., Itabe H., Odaki M., Hama K., Fujimoto Y., Mori M., Sasabe N., Aoki J., Arai H. and Takano T. ADRP/adipophilin is degraded through the proteasome-dependent pathway during regression of lipid-storing cells. (2006) *J. Lipid Res.* 47, 87-98
  29. 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
  30. 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.
  31. 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

---

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