

平成 17 年度科学研究費補助金（基盤研究（S））研究終了報告書

ふりがな（ローマ字）		ARAI HIROYUKI					
①研究代表者 氏名		新井 洋由		②所属研究機関・ 部局・職		東京大学・大学院薬学系研究科・教授	
③研究 課題 名	和文	新規細胞内脂質結合蛋白質ファミリーの生理機能と病態					
	英文	Biological Functions and Related diseases of Novel Intracellular lipid binding protein family					
④研究経費 金額単位：千円	平成13年度	平成14年度	平成15年度	平成16年度	平成17年度	総合計	
	37,600	23,800	19,000	14,300	0	94,700	
⑤研究組織（研究代表者及び研究分担者）							
氏名	所属研究機関・部局・職	現在の専門	役割分担（研究実施計画に対する分担事項）				
新井 洋由	東京大学・大学院薬学系研究科・教授	脂質生物学	本研究のすべて				
⑥当初の研究目的（交付申請書に記載した研究目的を簡潔に記入してください。）							
<p>脂質は水に非常に溶けにくい物質であり、細胞内には、脂肪酸結合蛋白質を始め様々な脂質結合蛋白質が古くから同定されていたものの、その生理的役割が解明されているものは非常に少ない。申請者は世界に先駆け、ビタミン E 特異的結合蛋白質(α-TTP)やスクアレン結合蛋白質(SPF)等をクローニングし、さらに α-TTP が「家族性ビタミン E 欠乏症」の原因遺伝子であることを解明するなどの研究を行ってきた。また、データベースサーチすると、これらの脂質結合蛋白質と相同性を持つ遺伝子で、全く機能が解明されていないものが多数存在していた。そこで、本研究では、この分野で圧倒的に世界をリードしている申請者のこれまでの研究成果をもとに、α-TTP や SPF の細胞内での脂質輸送のメカニズムの解明およびノックアウトマウスを用いた生理的役割をさらに詳細に解析するとともに、最新のゲノムデータベースをもとに、新規細胞内脂質結合蛋白質ファミリーの、リガンドとなる脂質の同定、細胞内での脂質結合（或いは輸送）の意義とその分子機構、個体レベルでの生理機能、および病態との関連を解明することを目的とした。具体的な研究内容として以下の点を掲げた。1)細胞内での脂質輸送機能の解析：特に細胞内で特定のオルガネラ間のベクトリアルな脂質輸送の分子機構の解明、2)細胞内での代謝調節機能の解析：特に SPF を介する細胞内コレステロール代謝調節機構の解明、3)新規脂質結合蛋白質のリガンドとなる脂質の解明：脂質生化学とマスペクトロメトリーを駆使しこれを試みる。4)細胞内シグナル伝達機能の解析、脂質結合蛋白質中シグナルドメイン（リン酸化ドメインや GTP 結合ドメイン等）と脂質結合ドメインとの機能的連関を解明する。5)各蛋白質の個体レベルでの機解析、病態との関連：ノックアウトマウスを作製して解析する。6)各蛋白質の X 線立体構造を解析する。</p>							

⑦ 研究成果の概要 (研究目的に対する研究成果を必要に応じて図表等を用いながら、簡潔に記入してください。)

1) **ビタミンE 特異的輸送蛋白質(α -TTP)**: α -TTPは、肝細胞に取り込まれたビタミンEを再び血中に放出する機能を果たす重要な蛋白質である。本研究では肝細胞内における α -TTPを介するビタミンE輸送の分子機構を詳細に解析した。その結果、 α -TTPはPIP2、特に形質膜に多く存在するPI(4,5)P2と結合できることが分かった。さらに、先天性ビタミンE欠乏症の遺伝子変異の中から見つかったArg59Trp変異 α -TTPは、ビタミンEを正常に結合できるもののPIP2に対して全く結合能が無かった。しかもこの変異体は、肝細胞からビタミンEを放出する能力も無かった。さらに肝細胞からのビタミンEの放出にはABCトランスポーターが関与する事が分かった。このような結果から、 α -TTPは形質膜上のPI(4,5)P2を標的としてビタミンEを形質膜まで運び、そこでABCトランスポーターに引渡し細胞外に放出する機構が示唆された。(特記事項参照)

α -TTP KOマウスの主症状はメスの不妊である。この原因が胎盤形成時におけるラビリンス層の形成異常であることが分かっている。従ってラビリンス層形成には特にビタミンEが必要とされる。そこでさらに解析した結果、通常 α -TTPは、子宮には発現していないが、受精卵が子宮上皮細胞に着床すると、上皮細胞とその周囲の細胞に α -TTPが一過的に発現してくることを見出した。従って、胎盤形成時に α -TTPが一過的に発現することにより、ビタミンE供給の効率を上げ、ラビリンス層の形成を助ける機構が予想された。

2) **スクアレノ輸送蛋白質(SPF)**: α -TTPと相同性を持つ脂質結合蛋白質として申請者が同定したSPFは、スクワレンエポキシダーゼを特異的に活性化しコレステロール生合成を正に制御する。本研究ではSPFのKOマウスを作製、解析した。その結果、絶食時あるいはフィブラート投与時にSPFKOマウスでは血中コレステロールレベルが有意に低下することを見出した。さらに、SPFKOマウスと動脈硬化症のモデルマウスであるアポEノックアウトマウスを掛け合わせると、血中コレステロールレベルおよび動脈硬化巣ともに著しい低下が観察された。以上の結果から、SPFはこれまでとは異なる全く新しいコレステロール低下薬の標的となることが示唆された。(特記事項参照)

3) **オキシステロール結合蛋白質ファミリー**: コレステロールはステロイドホルモンのようなホルモンの原料となる一方、水酸基やケト基が結合しただけの誘導体(オキシステロール)にも生理活性がある。オキシステロールを結合する蛋白質として OSBPをはじめ約10種類のファミリー分子が存在するが、その機能はほとんど解明されていない。そこで、本研究ではこのファミリーの機能解析を新たに開始し、以下の結果を得た。

1. RNAi 実験などにより、これまでの予想に反し、オキシステロールによるコレステロール生合成抑制作用は OSBP を介さないことを明らかにした(Genes to Cells, in press)。

2. OSBP は動物細胞内の SNARE 分子の細胞内局在を制御し、後期エンドソームからゴルジ体への小胞輸送に関与することをはじめて明らかにした。

3. OSBPと相同性を有する分子群(OSBP-related proteins: ORP1-11)をすべてクローニングし、オキシステロールと結合する分子を少なくとも3分子同定した。

4) **線虫を用いた脂質結合蛋白質の解析**:

4-1) **Sec14 ファミリー**: α -TTP、SPF は Sec14 ドメインと呼ばれる共通の脂質結合ドメインを有しており、ヒトではこのドメインを持つ分子が約 20 種類存在する (Sec14 ファミリー) が、他の分子の機能はほとんど解明されていない。Sec14 ファミリーは線虫においても 15 分子が存在しており、ヒトと高い相同性を示す分子が 5 つ存在していたので、それらすべての遺伝子について線虫の欠損変異体を作製し、低温感受性の異常など興味深い表現型を得た。上皮細胞特異的に発現する分子に関して、さらに詳細な遺伝学的解析を行い、上皮細胞においてクチクラの分泌を促進し、線虫の形態維持に重要な役割を果たすことを明らかにした。

4-2) **オキシステロール結合蛋白質ファミリー**

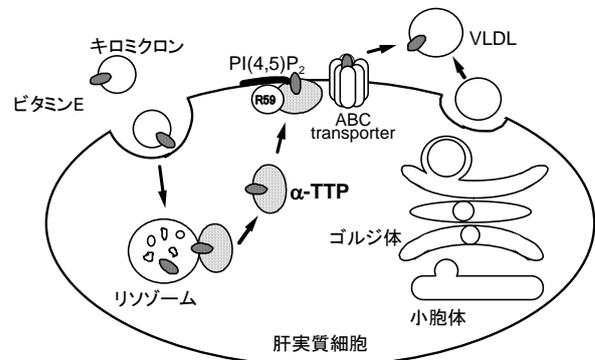
オキシステロール結合蛋白質 OSBP ファミリーについては、動物細胞の解析に加えて、線虫を用いた遺伝学的解析も進めた。線虫には OSBP ファミリー相同分子が 4 個存在していたので、そのすべての欠損変異体を作製し、興味深い表現型を得た。(特記事項参照)

⑧特記事項 (この研究において得られた独創性・新規性を格段に発展させる結果あるいは可能性、新たな知見、当該研究分野及び関連研究分野への影響等、特記すべき事項があれば記入してください。)

1) ビタミンE 特異的輸送蛋白質(α -TTP)

我々の研究から、肝細胞に取り込まれたリポ蛋白質がリソゾーム内で分解されると、細胞質中の α -TTP がビタミン E を結合し、それを再び細胞外に放出する事が明らかにされていた (上図)。さらに本研究から細胞外への放出には、おそらく ABC-A1 が関与していることが分かった。すなわち、 α -TTP はビタミン E をリソゾームから形質膜へとベクトリアルな輸送を行っている事が予想された。本研究において、PH ドメインなど既知の PIPs 結合ドメインを全く持っていない α -TTP が、PIPs、特に PI(4,5)P₂ に結合できることが分かった。さらに、これまでに知られている先天性ビタミン E 欠乏症の遺伝子変異の中で一アミノ酸置換変異を解析した結果、Arg59Trp 変異 α -TTP は、ビタミン E を全く正常に結合できるにも関わらず肝細胞からのビタミン E 放出能がない事、さらに興味深いことに PI(4,5)P₂ への結合能が全くない事が明らかになった。このような結果から、 α -TTP は形質膜上の PI(4,5)P₂ を標的としてビタミン E を形質膜まで運び、そこで ABC トランスポーターに引渡し細胞外に放出する事、Arg59Trp 変異 α -TTP は PI(4,5)P₂ への結合能が無いためにビタミン E を結合できても細胞外に放出できないものと考えられた。脂質輸送蛋白質の細胞内ベクトリアル輸送の分子機構 (の一部) を解明した特記すべき結果と言える。

肝細胞内における α -TTP によるビタミンEの輸送機構



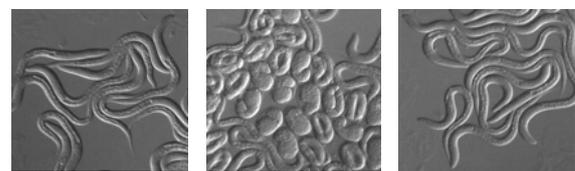
脂質輸送蛋白質の細胞内ベクトリアル輸送の分子機構 (の一部) を解明した特記すべき結果と言える。

2) スクアレン輸送蛋白質(SPF)

申請時では、SPF KO マウスを作製し、これを用いて SPF の生理的意義を明らかにすることを目的とした。予定通り KO マウスが作製でき、解析の結果、野生型マウスとは異なり、SPF KO マウスは、絶食状態にした時、および高脂血症の治療薬であるフィブラート系薬剤を投与すると血中コレステロールレベルが有意に低下した。また、SPF の発現はコレステロールの制御因子である SREBP による制御を受けておらず、脂肪酸・エネルギー代謝の制御因子である PPAR α により制御されていることが明らかになった。この事は、エネルギー代謝とコレステロール代謝のクロストークのまさに交差点において SPF が機能していることを示しており、脂質代謝において非常に新しいコンセプトを提供している。さらに、SPF KO マウスと動脈硬化症のモデルマウスであるアポ E KO マウスとを交配させた結果、ダブル KO マウスでは、高脂肪食を与えたときの血中コレステロールレベルが、アポ E 単独 KO マウスに比べて非常に低下していることが判明した。この機構については現在さらに解析中であるが、以上のような結果から、SPF の阻害剤がコレステロール低下薬の新たな標的となることが示唆された。

3) オキシステロール結合蛋白質ファミリー

オキシステロール結合蛋白質ファミリー分子のほとんどについてリガンドとなる脂質が不明であり、これらの結合脂質を同定することは非常に重要である。この問題に対し、我々は線虫の変異体を用いてリガンド脂質を探索するユニークなバイオアッセイを構築した。線虫に存在する 4 つのオキシステロール結合蛋白質ファミリー分子すべての欠損体を作製したところ、胚致死性等異常が観察された。しかし、いずれか 1 つが正常であれば顕著な異常は表れない。この「1 つのオキシステロール結合蛋白質のみが正常に機能する線虫から、コレステロールを減少させると胚致死性が著しく上昇したが、ここに特定のオキシステロールを添加すると表現型が回復した (下図)。この結果は、線虫内の一つのオキシステロール結合蛋白質にリガンドとなるオキシステロールが結合することでその機能が促進したと理解できる。このアッセイ法を用いると、他のオキシステロール結合蛋白質分子の結合脂質を *in vivo* で同定することが可能であり、さらに、線虫にヒトのオキシステロール結合蛋白質遺伝子を導入することにより、ヒト分子のリガンド探索にも応用可能である。これまで脂質結合蛋白質のリガンド探索では、主に生化学的手法が用いられてきたが、実際に生体内でリガンドになりうるのかという問題点がつきまとった。本手法は表現型の回復を指標とすることから、この問題を回復する全く新しい評価系である。



コレステロール	++++	+	+
オキシステロール	-	-	+

⑨研究成果の発表状況 (この研究費による成果の発表に限り、学術誌等に発表した論文 (掲載が確定しているものを含む。) の全著者名、論文名、学協会誌名、巻 (号)、最初と最後のページ、発表年 (西暦)、及び国際会議、学会、特許等の発表状況について記入してください。なお、代表的な論文3件に○を、また研究代表者に下線を付してください。)

- 1) Apolipoprotein-independent efflux of cholesterol and phospholipids by ABCG1 : A. Kobayashi, Y. Takanezawa, T. Hirata, Y. Shimizu, K. Misasa, N. Kioka, H. Arai, K. Ueda, M. Matsuo : **J. Biol. Chem., in press (2005)**
- 2) LPA3-mediated lysophosphatidic acid signalling in implantation and embryo spacing : X. Ye, K. Hama, J.J.A. Contos, B. Anliker, A. Inoue, M.K. Skinner, H. Suzuki, T. Amano, G. Kennedy, H. Arai, J. Aoki, J. Chun : **Nature, 455, 104-108 (2005)**
- 3) Regulation of SR-BI protein level by its associated protein CLAMP/PDZKI through phosphorylation : T. Nakamura, T. Nishimoto, N. Shibata, D. Feng, M. Ikemoto, N. Isoo, K. Tsukamoto, H. Arai : **Proc. Natl. Acad. Sci. USA, in press (2005)**
- 4) α -Tocopherol, an indispensable factor in murine placentation and syncytiotrophoblast survival : K. Jishage, T. Tachibe, T. Ito, N. Shibata, S. Suzuki, T. Mori, T. Hani, H. Arai, H. Suzuki : **Biol. Reprod., in press (2005)**
- 5) Regulation of hepatic cholesterol synthesis during fasting through a novel cholesterol biosynthesis accelerating protein, SPF : N. Shibata, K. Jishage, M. Arita, H. Shimano, N. Yamada, M. Tsujimoto, and H. Arai : **Proc. Natl. Acad. Sci. USA, in revision (2005)**
- 6) Biochemical and molecular characterization of a novel choline-specific glycerophosphodiester phosphodiesterase belonging to the nucleotide pyrophosphatase /phosphodiesterase (NPP) family : H. Sakagami, J. Aoki, K. Nishikawa, Y. Natori, H. Arai : **J. Biol. Chem., in press (2005)**
- 7) Anti-apoptotic actions of the platelet activating factor acetylhydrolase I catalytic subunit : F. Bonin, S. D. Ryan, L. Migahed, F. Mo, J. Lallier, D. J. Franks, H. Arai, and S. A. L. Bennett : **J. Biol. Chem., 279, 52425-52436 (2004)**
- 8) Scavenger receptor expressed by endothelial cells I (SREC-I) mediates the uptake of acetylated low-density lipoproteins by macrophages stimulated with lipopolysaccharide. : Tamura Y, Osuga J, Adachi H, Tozawa R, Takanezawa Y, Ohashi K, Yahagi N, Sekiya M, Okazaki H, Tomita S, Iizuka Y, Koizumi H, Inaba T, Yagyu H, Kamada N, Suzuki H, Shimano H, Kadowaki T, Tsujimoto M, Arai H, Yamada N, Ishibashi S : **J. Biol. Chem. 279, 30938-30944 (2004)**
- 9) SREC-I interacts with advillin, a member of the gelsolin/villin family, and induces neurite-like outgrowth in mouse fibroblastic L cells : M. Shibata, J. Ishii, H. Koizumi, N. Shibata, N. Dohmae, K. Takio, H. Adachi, M. Tsujimoto, and H. Arai : **J. Biol. Chem., 279, 40084-40090 (2004)**
- 10) Lysophosphatidic acid and autotaxin stimulate cell motility of neoplastic and non-neoplastic cells through LPA1 : K. Hama, J. Aoki, M. Fukaya, Y. Kishi, T. Sakai, R. Suzuki, H. Ohta, T. Yamori, M. Watanabe, J. Chun, and H. Arai : **J. Biol. Chem., 279, 17634-17639 (2004)**
- 11) Type II platelet-activating factor-acetylhydrolase is essential for epithelial morphogenesis in *C. elegans* : T. Inoue, J. Aoki, A. Sugimoto, Y. Suzuki, M. Yamamoto, M. Tsujimoto, K. Inoue, and H. Arai : **Proc. Natl. Acad. Sci. USA 101, 13233-13238 (2004)**
- 12) Expression of NUDEL in Manchette and Its Implication in Spermatogenesis N. Yamaguchi, Y. Takanezawa, H. Koizumi, M. Umezu-Goto, J. Aoki and H. Arai : **FEBS Lett., 566, 71-76 (2004)**
- 13) Biochemical and molecular characterization of two phosphatidic acid-selective phospholipase A1s, mPA-PLA1 α and mPA-PLA1 β . T. Hiramatsu, H. Sonoda, Y. Takanezawa, R. Morikawa, M. Ishida, K. Kasahara, Y. Sanai, R. Taguchi, J. Aoki, and H. Arai : **J. Biol. Chem. 278 49 49438-49447 (2003)**
- 14) pH-Dependent fluctuation of α -tocopherol transfer protein (α -TTP) between hepatic cytosol and late endosomes. M. Horiguchi, M. Arita, D. E Kaempfer-Rotzoll, M. Tsujimoto, K. Inoue and H. Arai : **Genes to Cells 8, 789-800 (2003)**
- 15) Vascular remodeling induced by naturally occurring unsaturated lysophosphatidic acid *in vivo*. K. Yoshida, W. Nishida, K. Hayashi, Y. Ohkawa, A. Ogawa, J. Aoki, H. Arai and K. Sobue : **Circulation 108, 1746-1752 (2003)**

- 16) Vitamin E and transfer proteins. D.E.Kaempf-Rotzoll, M.G.Traber and H.Arai : **Current Opinion in Lipidology (review) 14, 249-254 (2003)**
- 17) Human placental trophoblast cells express α -tocopherol transfer protein. D.E.Kaempf-Rotzoll, M.Horiguchi, K.Hashiguchi, J.Aoki, O.Linderkamp and H.Arai : **Placenta 24, 439-444 (2003)**
- 18) Targeted disruption of intracellular type I platelet-activating factor acetylhydrolase catalytic subunits causes severe impairment in spermatogenesis. H.Koizumi, N.Yamaguchi, M.Hattori, J.Aoki, M.M.Taketo, K.Inoue and H.Arai : **J. Biol. Chem. 278, 12489-12494 (2003)**
- 19) Fibrates downregulate hepatic scavenger receptor class B type I (SR-BI) protein expression in mice. P.Mardones, A.Pilon, M.Bouly, D.Duran, T.Nishimoto, H.Arai, F.Kozarsky, M.Altayo, J.F.Miquel, G.Luc, V.Clavey, B.Staels and A.Rigotti : **J. Biol. Chem. 278, 7884-7890 (2003)**
- 20) Identification of an intracellular receptor for lysophosphatidic acid (LPA): LPA is a transcellular PPAR γ agonist. T.M.McIntyre, A.V.Pontsler, A.R.Silva, A.Hilaire, Y.Xu, J.C.Hinshaw, G.A.Zimmerman, K.Hama, J.Aoki, H.Arai, and G.D.Prestwich : **Proc. Natl. Acad. Sci. USA 100, 131-136 (2003)**
- 21) α -Tocopherol transfer protein is expressed specifically at the implantation site of pregnant mouse uterus. D.E. Kaempf-Rotzoll, K. Igarashi, J. Aoki, K. Jishage, H. Suzuki, H. Tamai, O.Linderkamp and H. Arai : **Biol. Reprod. 67, 599-604 (2002)**
- 22) Serum lysophosphatidic acid is produced through diverse phospholipase pathways. J.Aoki, A.Taira, Y.Takanezawa, Y.Kishi, K.Hama, T.Kishimoto, K.Mizuno, K.Saku, R.Taguchi and H.Arai : **J. Biol. Chem. 277, 48737-48744 (2002)**
- 23) SREC-II, a new member of the scavenger receptor type F family, trans-interacts with SREC-I through its extracellular domain.
J.Ishii, H.Adachi, J.Aoki, H.Koizumi, S.Tomita, T.Suzuki, M.Tsujimoto, K.Inoue, and H.Arai
J. Biol. Chem. 277, 39696-39702 (2002)
- 24) A novel phosphatidic acid-selective phospholipase A1 that produces lysophosphatidic acid. H.Sonoda, J.Aoki, T.Hiramatsu, M.Ishida, K.Bandoh, Y.Nagai, R.Taguchi, K.Inoue and H.Arai : **J. Biol. Chem. 277, 34254-34263 (2002)**
- 25) Autotaxin has lysophospholipase D activity leading to tumor cell growth and motility by lysophosphatidic acid production. M. Umezumi, Y. Kishi, A. Taira, K. Hama, N. Dohmae, K. Takio, T. Yamori, K. Inoue, J. Aoki and H. Arai : **J. Cell Biol. 158, 227-233 (2002)**
- 26) Damaged interlobular bile ducts in primary biliary cirrhosis show reduced expression of glutathione-S-transferase-pi and aberrant expression of 4-hydroxynonenal. K.Tsuneyama, K.Harada, N.Kono, M.Sasaki, T.Saito, M.E.Gershwin, M.Ikemoto, H.Arai and Y.Nakanuma : **J. Hepatol. 37, 176-183 (2002)**
- 27) A novel phospholipase A1 with sequence homology to a mammalian Sec23p-interacting protein, p125. K.Nakajima, H.Sonoda, T.Mizoguchi, J.Aoki, H.Arai, M.Nagahama, M.Tagaya and K.Tani : **J. Biol. Chem. 277, 11329-11335 (2002)**
- 28) Lysophosphatidic acid receptors are activated differentially by biological fluids. K.Hama, K.Bandoh, Y.Takehi, J.Aoki and H.Arai : **FEBS Lett. 523, 187-192 (2002)**
- 29) Platelet-activating factor acetylhydrolase (PAF-AH). H.Arai, H.Koizumi, J.Aoki and K.Inoue : **J. Biochem (review) 131, 635-640 (2002)**
- 30) Structure and function of phosphatidylserine-specific phospholipase A1. J.Aoki, Y.Nagai, H.Hosono, K.Inoue and H.Arai : **Biochim. Biochem. Acta. (review) 1582, 26-32 (2002)**
- 31) Platelet-activating factor acetylhydrolase. H.Arai : **Prostaglandins & Other Lipid Mediators (review) 68, 83-94 (2002)**
- 32) 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)**
- 33) Phosphatidylserine-specific Phospholipase A1 Stimulates Histamine Release from Rat Peritoneal Mast Cells through Production of 2-acyl-1-lysophosphatidylserine. H. Hosono, J. Aoki, Y. Nagai, K. Bandoh, M. Ishida, R. Taguchi, H. Arai and K. Inoue : **J. Biol. Chem. 276, 29664-29670 (2001)**

- 34) 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)
- 35) Phenotypic modulation of vascular smooth muscle cells induced by unsaturated lysophosphatidic acids. 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)
- 36) 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)
- 37) 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)
- 38) α -Tocopherol transfer protein is important for the normal development of placental labyrinthine trophoblasts in mice. K.Jishage, M.Arita, K.Igarashi, T.Iwata, M.Watanabe, M.Ogawa, O.Ueda, K.Inoue, H.Arai and H.Suzuki : **J. Biol. Chem.** **276**, 1669-1672 (2001)
- 39) Supernatant protein factor (SPF), which stimulates the conversion of squalene to lanosterol, is a novel cytosolic squalene transfer protein and enhances cholesterol biosynthesis. N.Shibata, M.Arita, Y.Misaki, N.Dohmae, K.Takio, T.Ono, K.Inoue and H.Arai : **Proc. Natl. Acad. Sci. USA** **98**, 2244-2249 (2001)

主な国際学会発表

New York Academy of Science Scientific Session on vitamin E (2004)

“ α -Tocopherol transfer protein is expressed in the implantation site”

Hiroyuki Arai

5th International Conference on Lipid Binding Proteins (2004)

“Alpha-TTP, A cytosolic protein that facilitates excretion of vitamin E from hepatocytes”

Hiroyuki Arai

5th International Conference on Lipid Binding Proteins (2004)

“ANALYSIS OF OXYSTEROL-BINDING PROTEIN (OSBP)-RELATED GENES IN MAMMALIAN CELLS”

Taki Nishimura, Takao Inoue, Hiroyuki Arai

5th International Conference on Lipid Binding Proteins (2004)

“REVERSE GENETIC ANALYSIS OF *C. ELEGANS* SEC14 FAMILY”

Takao Inoue, Yuka Suzuki, Yumiko Ohi, Takahiro Kanamori, Hiroyuki Kobuna, Hiroyuki Arai

5th International Conference on Lipid Binding Proteins. (2004)

“Supernatant protein factor (SPF), a cytosolic squalene epoxidase regulator.”,

13th International symposium on atherosclerosis (2003)

“Supernatant protein factor (SPF), a cytosolic squalene epoxidase regulator”

XIIIth International Symposium of Atherosclerosis (2003)

“SR-BI and its C-terminal Binding protein CLAMP

Hiroyuki Arai

Oxygen Club of California 2002 World Congress (2002)

α -Tocopherol transfer protein (α -TTP) and familial isolated vitamin E deficiency”

Hiroyuki Arai

FASEB Summer Research Conference on Antioxidant (2001)

“Tocopherol transfer protein and infertility”

Hiroyuki Arai

関連する出版物

1、「オキシステロール結合蛋白質 (oxysterol-binding protein; OSBP)」

井上貴雄、新井洋由 The Lipid vol. 15 pp.53-58 (2004)

2、「Lipid transfer proteins (Review)」

T. Inoue, H. Arai Seikagaku, 76, 553-61 (2004)