非アルコール性脂肪性肝疾患治療薬としてのレチノイドの有用性

土谷 博之

Retinoids as Promising Treatment for Non-alcoholic Fatty Liver Disease

Hiroyuki Tsuchiya

Department of Biophysical Chemistry, Kyoto Pharmaceutical University; Nakauchi-cho 5,
Misasagi, Yamashina-ku, Kyoto 607-8414, Japan.

(Received May 7, 2012)

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is frequently associated with insulin resistance, suggesting its crucial role in the development and progression of NAFLD. We used a mouse model of high-fat, high-fructose (HFHFr) diet-induced NAFLD to examine the effects of retinoids on insulin resistance. Dietary administration of all-*trans*-retinoic acid (ATRA) significantly improved insulin sensitivity in C57BL/6J mice fed the HFHFr diet, and in KK-*A*^y mice but not in the leptin-deficient *ob/ob* mice. ATRA treatment significantly upregulated hepatic leptin receptor (LEPR) expression. In agreement with these observations, *in vitro* experiments showed ATRA directly induced LEPR gene expression through RAR α . In the livers of C57BL/6J mice administered ATRA, insulin receptor substrate-1 (IRS1) was activated concomitantly with the phosphorylation of Janus kinase-2 and signal transducer and activator of transcription-3 (STAT3). STAT3 phosphorylation was also observed in KK-*A*^y but not in *ob/ob* mice. In *in vitro* experiments, ATRA significantly enhanced insulin-induced IRS1 tyrosine phosphorylation solely in the presence of leptin. A selective RAR α / β agonist, tamibarotene, also enhanced hepatic LEPR expression, STAT3 phosphorylation, and ameliorated insulin resistance in KK-*A*^y mice. We discovered an unrecognized mechanism of retinoid action for the activation of hepatic leptin signaling, which resulted in enhancing insulin sensitivity in two mouse models of insulin resistance. Moreover, we also found that retinoids attenuate hepatic iron overload and iron-induced oxidative stress, which have recently emerged as an important factor for the development and progression of insulin resistance. Our data suggest that retinoids might have potential for treating NAFLD associated with insulin resistance.

Key words—insulin resistance; retinoid; non-alcoholic fatty liver disease; hepatic iron overload; leptin; signal transducer and activator of transcription-3

1. はじめに

非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) に関する諸問題は、日本においてもますます深刻化しつつあり、早急な対策が求められている。NAFLD は単純性脂肪肝及び非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) を含む疾患概念であるが、一般にメタボリックシンドローム (MS) 患者の約半数が NAFLD を併発していると言われており、MS の肝臓における表現型としても NAFLD を捉えることができる。一方、インスリン抵抗性は、脂質代謝異常や酸化ストレスを亢進させ、NAFLD や MS の発症だけではなく、

それらの進展にも深く関与している重要な背景因子である (Fig. 1)。¹⁾ そのためインスリン抵抗性の改善は、NAFLD や MS の治療及び予防において、多くの患者に利益をもたらすことが期待できる。

ビタミン A 並びにその類縁体を含むレチノイドは、生体内において種々の生理活性を有し、その欠乏は成長障害、生殖障害、免疫力の低下、皮膚・粘膜上皮の角化、感覚異常などの多岐にわたる症状を示す。活性型ビタミン A として知られ、急性前骨髄球性白血病への適用が認可されている all-*trans*-レチノイン酸 (ATRA) は、レチノイン酸受容体 (RAR) と結合し、様々な標的遺伝子の発現を制御することでその生理活性を発揮していると考えられている。²⁾ また、より強力な選択的 RAR α / β アゴニストであるタミバロテンは、ATRA による完全寛解後、再発した急性前骨髄球性白血病に対しても有

The author declares no conflict of interest.

京都薬科大学薬品物理化学分野 (〒607-8414 京都市山科区御陵中内町 5)

e-mail: tsuchiya@mb.kyoto-phu.ac.jp

本総説は、平成 23 年度日本薬学会近畿支部奨励賞 (生物系薬学) の受賞を記念して記述したものである。

Fig. 1. The Course of the Progression of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD)

効性が認められている。^{3,4)}

これまでの研究から、肝臓における RAR を介したレチノイドシグナルは、脂質代謝や鉄代謝を制御し、肝臓の酸化ストレスを軽減していることが明らかにされている。^{5,6)} また NAFLD 患者肝臓ではレチノイド代謝酵素が発現亢進しており、その結果レチノイドシグナルが減弱している可能性も示唆されている。⁷⁾ しかしながらレチノイドシグナルとインスリン感受性との関係については、これまで十分に理解されていなかった。本総説では、インスリン抵抗性を発症した NAFLD モデルマウスを用いた検討によって筆者らが明らかにした、レチノイドによるレプチン依存的インスリン抵抗性改善メカニズム⁸⁾を中心に、NAFLD に対する新規治療薬としてのレチノイドの有用性について概説する。

2. ATRA によるレプチン依存的インスリン抵抗性改善作用

ATRA がインスリン抵抗性に与える影響について検討するため、遺伝的にインスリン抵抗性を発症する KK-*A^y* と *ob/ob* マウスの 2 種類を用いた。それぞれに通常食と 50 mg/kg ATRA 添加通常食を 4 週間与えたところ、両者ともに摂餌量に変化はなく、体重増加が有意に抑制された (Table 1)。さらに空腹時血糖値や空腹時インスリン濃度、腹腔内グルコース負荷試験において、KK-*A^y* マウスは ATRA によるインスリン抵抗性改善作用を示した

のに対し、*ob/ob* マウスは ATRA による影響をほとんど受けず、むしろ空腹時血糖値が有意に上昇していた (Table 1)。ATRA によって血糖値が上昇した原因は不明であるが、レプチン欠損 *ob/ob* マウスにおいて観察された結果は、ATRA によるインスリン抵抗性改善作用がレプチン依存的であることを示唆している。

レプチンは脂肪細胞によって産生されるホルモンであり、主に中枢に発現するレプチン受容体 (LEPR) を介して摂食抑制や基礎代謝亢進等の作用を示す。⁹⁾ しかしながら KK-*A^y* 及び *ob/ob* マウスは、ともに過食の表現型を示すが ATRA による摂餌量への影響は認められなかったことから、レプチンの末梢への作用が関与している可能性が考えられた。

LEPR には a-f までのサブタイプが知られており、最も長鎖である LEPRb アイソフォームは主に中枢で発現し、Janus kinase 2 (JAK2)/signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) シグナル経路を活性化する。¹⁰⁾ 一方、肝臓などの末梢組織を含め全身的に発現している LEPRa などの短鎖 LEPR アイソフォームは、JAK2 を活性化するものの STAT3 は活性化しないとされ、それらの生理的意義はいまだ不明である。しかしながら筋細胞においては、短鎖 LEPR がレプチン依存的に JAK2 から p38 mitogen-activated protein kinase を介して

Table 1. Summary of the Effects of Dietary ATRA on Metabolic Parameters of KK-*A^y* and *ob/ob* Mice at 4 w

	KK- <i>A^y</i>			<i>ob/ob</i>		
	Control ^a	ATRA ^b	<i>p</i> ^c	Control ^a	ATRA ^b	<i>p</i> ^c
Diet consumption (g/day)	4.9±0.6	4.8±0.5	0.7456	5.3±0.4	5.1±0.6	0.6455
Body weight (g)	44±2.2	36±4.0	0.0195	56±1.3	48±1.4	<0.001
Fasting blood glucose level (mg/dL)	159±13	100±10	<0.001	111±5.8	151±15	<0.001
Fasting serum insulin level (pg/mL)	237±125	65±45	0.0478	428±161	309±79	0.1734
Intraperitoneal glucose tolerance (mg/dL·min) ^d	17±1.7	11±2.2	0.0103	13±2.2	13±2.9	0.9276

^a Normal diet. ^b All-*trans*-retinoic acid (ATRA)-supplemented normal diet. ^c Student's *t* test. ^d Area under the curve of kinetic profiles of blood glucose levels from 0 to 120 min after administration of 1 g/kg body weight of glucose.

Table 2. Summary of the Effects of Dietary ATRA on Metabolic Parameters of NAFLD Mice at 20 w

	Control ^a	HFHFr ^b	ATRA ^c	<i>p</i> ^d		
				Control vs. HFHFr	Control vs. ATRA	HFHFr vs. ATRA
Diet consumption (g/day)	2.9±0.1	2.5±0.1	2.4±0.1	<0.001	<0.001	0.081
Body weight (g)	35±3.2	48±2.7	37±2.2	<0.001	0.177	<0.001
Liver to body weight ratio (%)	3.6±0.1	5.6±0.7	3.2±0.1	<0.001	<0.001	<0.001
Visceral fat (g)	1.1±0.4	3.3±0.4	2.8±0.1	<0.001	<0.001	0.043
ALT (U/L) ^e	27±4.6	267±50	201±31	<0.001	<0.001	0.044
AST (U/L) ^f	83±8.4	290±35	183±42	<0.001	<0.001	0.005
Liver free fatty acids (μEq/g tissue)	11±1.8	19±0.3	16±1.5	<0.001	0.001	0.028
Liver triglycerides (mg/g tissue)	35±5.8	47±1.3	42±2.9	0.004	0.031	0.017
Liver total cholesterol (mg/g tissue)	11±1.3	16±0.5	14±1.0	<0.001	0.002	0.002
Lipid area/microscopic field (%) ^e	2.2±3.5	85±2.9	49±10	<0.001	<0.001	<0.001
Ballooning area/microscopic field (%) ^g	3.4±4.7	46±15	7.0±2.5	<0.001	0.169	<0.001
Fasting blood glucose level (mg/dL)	148±24	229±19	111±7.9	<0.001	0.012	<0.001
Fasting serum insulin level (pg/mL)	13±4.8	58±15	9.0±6.6	<0.001	0.265	<0.001
Intraperitoneal glucose tolerance (mg/dL·min) ^h	29±0.3	33±2.8	26±0.8	0.193	<0.001	<0.001
Intraperitoneal insulin tolerance (%) ⁱ	46±6.4	96±22	64±13	0.002	0.027	0.029

^a Normal diet. ^b High-fat, high-fructose (HFHFr) diet. ^c All-*trans*-retinoic acid (ATRA)-supplemented HFHFr diet. ^d Student's *t* test. ^e Alanine aminotransferase. ^f Aspartate aminotransferase. ^g Assessed by histological examination. ^h Area under the curve of kinetic profiles of blood glucose levels from 0 to 120 min after administration of 1 g/kg body weight of glucose. ⁱ Blood glucose levels at 60 min after insulin administration normalized by initial blood glucose levels.

STAT3 を活性化し、脂肪酸の β 酸化を亢進させることが報告されている。¹¹⁾ このことから ATRA によるレプチン依存的インスリン抵抗性改善作用には末梢の短鎖 LEPR が関与している可能性が考えられた。

3. ATRA による NAFLD マウスにおけるインスリン抵抗性改善作用

次に、野生型マウス (C57BL/6J) に高脂肪高フルクトース (HFHFr) 食を自由摂取させ、16 週間でインスリン抵抗性を伴う NAFLD を発症していることを確認した。この NAFLD マウスに、さらに 4 週間、HFHFr 食又は 50 mg/kg ATRA 添加 HFHFr (ATRA + HFHFr) 食を与え、20 週目にお

いて検討を行った。

その結果、通常食で 20 週間飼育したコントロール群に対して、HFHFr 食群と ATRA + HFHFr 食群の摂餌量は有意に低下したものの、両群間では変化を認めなかった (Table 2)。しかしながら ATRA を投与した NAFLD マウスでは、体重及び肝体重比、内臓脂肪量の減少や、血清中 alanine aminotransferase (ALT) 及び aspartate aminotransferase (AST) 活性の低下、肝臓遊離脂肪酸・トリグリセリド・総コレステロール含量の低下、肝組織診断による脂肪沈着の軽減を認め、脂肪肝が有意に改善していることが示された (Table 2)。このときの肝臓における脂質代謝関連遺伝子の発現を定量的

reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR)により調べたところ、ATRA 投与群において、脂質分解に関与する転写因子である peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) α 及び β の発現亢進と、脂質合成に関与する転写因子である PPAR γ 及び sterol regulatory element-binding protein 1 の発現低下が示された。さらに、空腹時血糖値や空腹時インスリン濃度、腹腔内グルコース負荷試験、腹腔内インスリン負荷試験から、ATRA は、KK-*A*^y マウスと同様 NAFLD マウスに対しても有意にインスリン抵抗性を改善することが示された (Table 2)。またこのとき肝臓の insulin receptor substrate 1 (IRS1) のチロシンリン酸化は ATRA によって有意に亢進していた。興味深いことに、NAFLD マウスの肝臓における RAR β の発現量は、コントロールと比べ有意に低下していたものの、ATRA 投与によってコントロールと同等の発現量まで回復していた。RAR β は ATRA の受容体としてだけでなく、レチノイドシグナルの標的遺伝子としても知られており、¹²⁾ この結果は、以前 NAFLD 患者肝臓で観察された結果と同様、NAFLD によって肝臓のレチノイドシグナルが減弱していることを示唆するものであった。

以上のことから、ATRA の補充療法はインスリン抵抗性を伴う NAFLD に対する有望な治療戦略となり得ることが示された。

4. ATRA による肝臓レプチンシグナル活性化作用

ATRA によるインスリン抵抗性改善作用のメカニズムを探るべく、マウス肝臓における遺伝子発現を Whole Mouse Genome Oligo Microarray 44 K $\times$ 4 pack (Agilent Technologies) を用いて網羅的に解析した。その結果、ATRA によって発現亢進していた上位 10 遺伝子の中に、LEPR のプローブが 4 つ含まれていた。これらは LEPR mRNA 上の異なる配列を認識するよう設計された、それぞれ独立したプローブであった。そこで定量的 RT-PCR 法によって LEPRa の発現量を解析したところ、ATRA 投与による有意な発現上昇を認めた。このとき LEPRb はほとんど検出されなかった。さらにタンパク質発現を Western blot 法により調べたところ、やはり肝臓では短鎖 LEPR のみが検出され、ATRA によってその発現量は有意に増加してい

た。さらに JAK2 及び STAT3 の活性化も ATRA 投与 NAFLD マウスの肝臓で有意に亢進していた。抗 STAT3 抗体による肝組織切片の免疫染色から、Western blot 法によって認められた STAT3 の活性化は、肝細胞において生じていることが示された。

興味深いことに ATRA 添加普通食を与えた KK-*A*^y マウスにおいても肝臓 STAT3 の有意な活性化を認め、一方、*ob/ob* マウスでは STAT3 のリン酸化は認められなかった。さらに肝細胞株を用いた *in vitro* の検討においても、ATRA は LEPRa mRNA 及び短鎖 LEPR タンパク質発現量を有意に上昇させ、レプチンによる STAT3 の活性化や、インスリン誘導 IRS1 チロシンリン酸化をレプチン共存下においてのみ有意に増強した。

以上の結果から、ATRA は LEPRa の発現誘導を介して肝レプチンシグナルを活性化し、その結果インスリン抵抗性を改善していることが示唆された。

5. ATRA による LEPR 遺伝子発現誘導機構

上記のように ATRA は転写レベルで LEPRa 発現を誘導したことから、LEPR 遺伝子は ATRA によって直接転写制御されるレチノイド標的遺伝子であることが示唆された。RAR はリガンド依存的に retinoid X receptor (RXR) とヘテロ二量体を形成し、標的遺伝子のプロモーター領域に存在するレチノイン酸応答配列 (RARE) と結合することで、標的遺伝子の転写を活性化する。^{13,14)} この RARE は一般的に、RGKTCA (R=A/G, K=A/C/T) 又はそれに類似した塩基配列がスパーサー配列を介して繰り返されるダイレクトリピート (DR) といわれる配列をとることが知られており、さらにこのスパーサー配列の塩基数により DR1, DR2, DR3...などと区別される。¹⁴⁾ そこで、LEPR 遺伝子の転写開始点を +1 として -3000 塩基対上流から NHR-scan program¹⁵⁾ を利用して DR 様配列を探索したところ、-2926 と -2059 塩基対上流に 2 つの異なる DR1 (それぞれ DR1-1, DR1-2 とする)、-1774 塩基対上流に DR3、-686 塩基対上流に DR4 が、それぞれ見つかった (Fig. 2)。そこでそれぞれの DR を標的とするプライマーを設定し、抗 RAR α 抗体を用いてクロマチン免疫沈降アッセイを行ったところ、DR1-2 に RAR α の結合が示された。

次に DR1-1, DR1-2, DR3, DR4 を 1 つずつ欠失す

Fig. 2. Identification of DR1-2 as a Retinoic Acid Response Element for the Leptin Receptor Gene

るよう、上流から徐々に短くした LEPR プロモーターをルシフェラーゼ遺伝子上流に組み込み、レポーターアッセイを行ったところ、DR1-2 を欠失したところで ATRA 応答性が消失することが示された。そこで DR1-2 又はその逆配列 (invDR1-2) を持つオリゴ DNA を herpes simplex virus の thymidine kinase に由来する TATA-like プロモーター上流に組み込み、ルシフェラーゼアッセイを行ったところ、invDR1-2 は ATRA に対する応答性を示さなかったが、DR1-2 を組み込んだ場合のみ、ATRA に応答したルシフェラーゼ活性の上昇を認めた。さらにこれらのレポーターアッセイを RARα/β 選択的アゴニストであるタミバロテン³⁾で行い、同様の結果が得られた。

以上の結果から、LEPR 遺伝子上流 DR1-2 は RARE として機能し、レチノイドはこの DR1-2 を介して LEPR 遺伝子発現を転写レベルで制御していることが示された。

6. タミバロテンによるインスリン抵抗性改善作用

レポーターアッセイの結果に基づいて、RARα/β 選択的アゴニストであるタミバロテンを KK-A^y マウスに混餌投与し、インスリン抵抗性について検討した。その結果、タミバロテンは ATRA と同様、空腹時血糖及び空腹時インスリン濃度を低下させ、このとき肝臓の LEPRα 発現量及び STAT3 のリン酸化に有意な亢進をもたらした。さらに肝細胞株を用いた *in vitro* の実験においてもタミバロテンは LEPRα 発現量を有意に上昇させた。しかしながら ATRA と異なり、タミバロテンは体重及び肝脂質含量に影響を及ぼさなかった。ATRA は RAR 以外にも、脂肪細胞の PPARβ にも作用することなどが報告されており、¹⁶⁾ 先の実験で観察された ATRA による体重減少や脂質代謝改善作用は、RARα/β に非依存的な作用である可能性が示唆された。

7. タミバロテンによる鉄代謝制御作用

過去の研究において筆者は、レチノイド欠乏食、通常食、レチノイド過剰食を与えたマウスにおいて、肝臓の非ヘム鉄量が食餌中のレチノイド含量に応じて減少することを見出した。⁶⁾ さらにこの作用メカニズムについて検討したところ、ATRA がヘモジュベリン遺伝子の発現を転写レベルで負に制御し、肝臓のフェロポーチン発現を上昇させていることを明らかにした。⁶⁾ ヘモジュベリンは、bone morphogenetic protein (BMP) の共役受容体として BMP シグナルの増強を介して鉄代謝ホルモンのヘプシジンを発現誘導することが示唆されている。^{17,18)} ヘプシジンは肝細胞によって産生され、細胞内の鉄を汲み出すトランスポーターであるフェロポーチンの分解を促進し、その機能を阻害する。¹⁹⁾ フェロポーチンは小腸上皮細胞や Kupffer 細胞、マクロファージ、肝細胞などで発現し、その機能抑制は細胞内鉄量の増加をもたらす。^{19,20)} そのため、ATRA はヘモジュベリン発現抑制によるヘプシジン発現低下を介して、フェロポーチンの発現上昇と機能回復をもたらす。その結果 Kupffer 及び肝細胞の細胞内鉄量を減少させている可能性が考えられた。

近年、C 型慢性肝炎患者や NAFLD 患者において、肝臓への鉄の過剰蓄積が高頻度で見い出されており、鉄過剰に伴う酸化ストレスの亢進と慢性肝疾患の病態との関連が注目されている。²¹⁾ 実際にこれらの患者において瀉血や鉄制限食などを行うことで、肝臓の鉄量が減少し、ALT などの肝機能マーカーが改善することが報告されている。^{22,23)} さらに興味深いことに、鉄過剰を伴わない症例であっても瀉血によって NAFLD 患者の耐糖能異常や高インスリン血症が改善したという報告がある。²⁴⁾ このことから肝貯蔵鉄量は NAFLD やそれに伴うインスリン抵抗性と非常に密接な関係にあることが示唆される。

そこで上記のタミバロテンを混餌投与した KK-A^y マウスの肝臓における非ヘム鉄量を定量したところ、コントロール群に比べ有意に低下していることが示された。さらに肝臓のヘモジュベリン及びヘプシジン発現量を定量的 RT-PCR によって定量した結果、ATRA と同様、有意に低下していることが示された。しかしながら ATRA と異なり、フェロポーチンの mRNA 及びタンパク質発現量に

変化は認められなかった。フェロポーチン mRNA は 5'-非翻訳領域に鉄レスポンスエレメントを持ち、細胞内鉄量の低下によって翻訳が阻害される。²⁵⁾ タミバロテン投与マウスでは肝鉄量が有意に減少していたにもかかわらず、フェロポーチンタンパク質発現量に変化は認められなかったことから、ヘプシジン発現低下がフェロポーチンタンパク質発現量の維持をもたらした可能性が考えられる。

以上の結果より、RAR リガンドであるレチノイドは、インスリン抵抗性を改善すると同時に、肝貯蔵鉄を減少させる作用を持つことが示された。

8. おわりに

インスリン抵抗性は、NAFLD だけでなく 2 型糖尿病や、高脂血症及び高血圧などの MS の基盤となる重要な背景因子である。¹⁾ さらにインスリン抵抗性に伴う高インスリン血症や高血糖が発がんのリスクファクターである可能性も指摘されている。²⁶⁾ すなわちインスリン抵抗性の改善は、NAFLD や MS、糖尿病の治療としてだけでなく、がん予防という観点からも重要であると言える。

以前の研究において、dominant-negative RAR を肝細胞特異的に発現するトランスジェニックマウスは、脂肪肝に炎症を伴う NASH 様の病態を呈し、12 ヶ月齢以降に肝細胞がんを発症することが示されている。⁵⁾ 筆者は、このマウスの肝臓においても非ヘム鉄量が有意に増加していることを明らかにしている。⁶⁾ しかしながら、このマウスにおけるインスリン抵抗性の有無については今のところ不明である。今回筆者が見い出した新たな知見は、肝臓におけるレチノイドシグナルとインスリン抵抗性を直接結びつけるものであり、このトランスジェニックマウスにおけるインスリン抵抗性の存在を強く示唆するものである。今後より詳細な検討が必要ではある

が、本研究の結果は、NAFLD 患者におけるレチノイド代謝酵素の発現上昇⁷⁾ がインスリン抵抗性発症及び増悪化のリスクをさらに高める可能性も示唆している。

今回筆者は、レチノイドが、ヘモジュベリン発現制御による肝鉄量減少作用に加え、レプチン依存的インスリン抵抗性改善作用を併せ持つことを明らかにした。^{6,8)} また過去には、肝レチノイドシグナル異常が、脂質代謝関連遺伝子の発現異常をもたらすことも明らかにされている。⁵⁾ インスリン抵抗性や脂質代謝異常は NAFLD だけでなく B 型や C 型のウィルス性肝疾患においても重要な病態であり、また NAFLD 患者や C 型慢性肝炎患者においては高頻度で肝鉄過剰を併発している。²¹⁾ 今後、肝鉄過剰とインスリン抵抗性及び脂質代謝異常との関係についてはより詳細な解明が必要であるが、筆者がこれまで明らかにした成果から、レチノイドは慢性肝疾患に対し多様な薬理効果をもたらすことが期待できる (Fig. 3)。さらに ATRA (ベサノイド®) 及びタミバロテン (アムノレイク®) は既に臨床使用が認可されていることから、今後適応症の拡大などにより、NAFLD を含む慢性肝疾患に対するレチノイドを用いた新たな治療法の実現を期待している。

謝辞 本研究は、鳥取大学大学院医学系研究科遺伝子医療学部門及び京都薬科大学薬品物理化学分野において行われたものであり、研究を進めるにあたって御指導、御鞭撻を賜りました鳥取大学大学院医学系研究科 汐田剛史教授並びに京都薬科大学 小暮健太郎教授に深謝いたします。また多大な御協力、御支援を賜りました鳥取大学大学院医学系研究科遺伝子医療学部門及び京都薬科大学薬品物理化学分野の諸氏を始め、共同研究者の皆様にご心より御礼

Fig. 3. Potential Clinical Effects of Retinoids

申し上げます。

REFERENCES

- 1) Watanabe S., Yaginuma R., Ikejima K., Miyazaki A., *J. Gastroenterol.*, **43**, 509–518 (2008).
- 2) Lefebvre P., Martin P. J., Flajollet S., Dedieu S., Billaut X., Lefebvre B., *Vitam. Horm.*, **70**, 199–264 (2005).
- 3) Kagechika H., Kawachi E., Hashimoto Y., Shudo K., *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 4209–4212 (1984).
- 4) Takeuchi M., Yano T., Omoto E., Takahashi K., Kibata M., Shudo K., Harada M., Ueda R., Ohno R., *Leuk. Lymphoma.*, **31**, 441–451 (1998).
- 5) Yanagitani A., Yamada S., Yasui S., Shimomura T., Murai R., Murawaki Y., Hashiguchi K., Kanbe T., Saeki T., Ichiba M., Tanabe Y., Yoshida Y., Morino S., Kurimasa A., Usuda N., Yamazaki H., Kunisada T., Ito H., Murawaki Y., Shiota G., *Hepatology*, **40**, 366–375 (2004).
- 6) Tsuchiya H., Akechi Y., Ikeda R., Nishio R., Sakabe T., Terabayashi K., Matsumi Y., Ashla A. A., Hoshikawa Y., Kurimasa A., Suzuki T., Ishibashi N., Yanagida S., Shiota G., *Gastroenterology*, **136**, 341–450 (2009).
- 7) Ashla A. A., Hoshikawa Y., Tsuchiya H., Hashiguchi K., Enjoji M., Nakamuta M., Taketomi A., Maehara Y., Shomori K., Kurimasa A., Hisatome I., Ito H., Shiota G., *Hepatol. Res.*, **40**, 594–604 (2010).
- 8) Tsuchiya H., Ikeda Y., Ebata Y., Kojima C., Katsuma R., Tsuruyama T., Sakabe T., Shomori K., Komeda N., Oshiro S., Okamoto H., Takubo K., Hama S., Shudo K., Kogure K., Shiota G., *Hepatology*, doi: 10.1002/hep.25798 (2012).
- 9) Morris D. L., Rui L., *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, **297**, E1247–E1259 (2009).
- 10) Marra F., *J. Hepatol.*, **46**, 12–18 (2007).
- 11) Akasaka Y., Tsunoda M., Ogata T., Ide T., Murakami K., *Biochim. Biophys. Acta*, **1801**, 1115–1122 (2010).
- 12) de Thé H., Vivanco-Ruiz M. M., Tiollais P., Stunnenberg H., Dejean A., *Nature*, **343**, 177–180 (1990).
- 13) de Lera A. R., Bourguet W., Altucci L., Gronemeyer H., *Nat. Rev. Drug. Discov.*, **6**, 811–820 (2007).
- 14) Bastien J., Rochette-Egly C., *Gene*, **328**, 1–16 (2004).
- 15) Sandelin A., Wasserman W. W., *Mol. Endocrinol.*, **19**, 595–606 (2005).
- 16) Berry D. C., Noy N., *Mol. Cell. Biol.*, **29**, 3286–3296 (2009).
- 17) Babitt J. L., Huang F. W., Wrighting D. M., Xia Y., Sidis Y., Samad T. A., Campagna J. A., Chung R. T., Schneyer A. L., Woolf C. J., Andrews N. C., Lin H. Y., *Nat. Genet.*, **38**, 531–539 (2006).
- 18) Xia Y., Yu P. B., Sidis Y., Beppu H., Bloch K. D., Schneyer A. L., Lin H. Y., *J. Biol. Chem.*, **282**, 18129–18140 (2007).
- 19) Nemeth E., Tuttle M. S., Powelson J., Vaughn M. B., Donovan A., Ward D. M., Ganz T., Kaplan J., *Science*, **306**, 2090–2093 (2004).
- 20) Abboud S., Haile D. J., *J. Biol. Chem.*, **275**, 19906–19912 (2000).
- 21) Kohgo Y., Ikuta K., Ohtake T., Torimoto Y., Kato J., *World J. Gastroenterol.*, **13**, 4699–4706 (2007).
- 22) Sumida Y., Kanemasa K., Fukumoto K., Yoshida N., Sakai K., Nakashima T., Okanoue T., *Hepatol. Res.*, **36**, 315–321 (2006).
- 23) Sumida Y., Kanemasa K., Fukumoto K., Yoshida N., Sakai K., *Intern. Med.*, **46**, 637–642 (2007).
- 24) Facchini F. S., Hua N. W., Stoohs R. A., *Gastroenterology*, **122**, 931–939 (2002).
- 25) Muckenthaler M. U., Galy B., Hentze M. W., *Annu. Rev. Nutr.*, **28**, 197–213 (2008).
- 26) Giovannucci E., Harlan D. M., Archer M. C., Bergenstal R. M., Gapstur S. M., Habel L. A., Pollak M., Regensteiner J. G., Yee D., *CA Cancer J. Clin.*, **60**, 207–221 (2010).