

脂肪摂取と肥満発症に関する栄養学的研究：前駆脂肪細胞増殖因子（PAGF）を指標とした分子栄養学的解析

京都大学大学院農学研究科 教授 伏木 亨

序 論

脂肪組織の過剰な形成・蓄積が、肥満である。過栄養の環境が生じやすい経済的先進国においては、肥満は多くの生活習慣病（成人病）の基盤と考えられ、その対策は予防医学上重要な課題とされている。従来、肥満に関しては必ずしも科学的な分析が行われておらず、また肥満がなぜ多くの生活習慣病の発症基盤となるかについても科学的な解明が充分ではなかった。しかしながら、近年の分子生物学的な研究手法の発展に伴い、脂肪組織を構成する脂肪細胞の分化制御機構、さらには生活習慣病発症と深く関わる因子類の脂肪細胞での生成・分泌など興味深い新しい知見が多数集積してきた。ごく最近、脂肪細胞自身が、糖尿病を誘発するインスリン抵抗性の原因物質となる腫瘍壊死因子（TNF- α ）や高血圧の原因となるアンジオテンシンⅡを分泌することが明らかとなってきた¹⁾。つまり分泌細胞としての脂肪細胞の機能が判明した（図1）。従って、このような疾患の予防・治療には、肥満

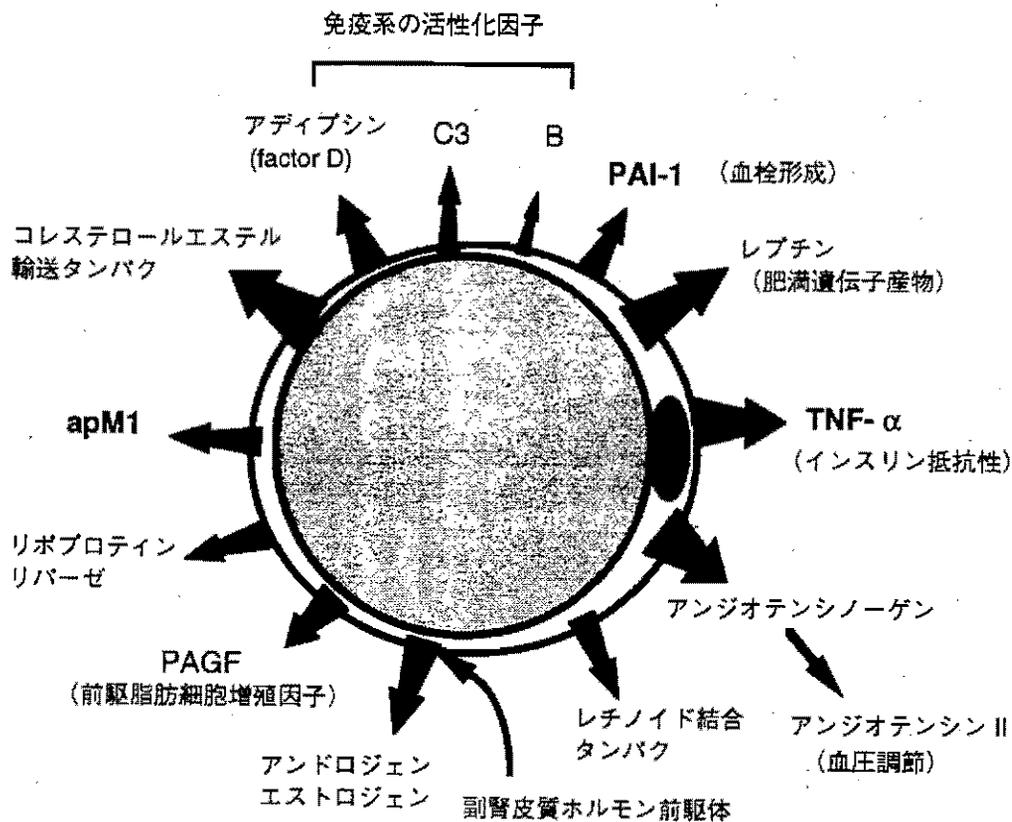


図1 分泌細胞としての白色脂肪細胞

つまり脂肪組織の過形成の改善や抑制が本質的に重要であると考えられる。

脂肪組織は、生体内の余剰エネルギーを脂肪の形で貯め込む特殊な器官である。この組織は、白色脂肪細胞、その前駆細胞を含む線維芽細胞、マクロファージ、血管周囲細胞、血液細胞などから構成されている。脂肪細胞を除いたこれらの細胞（画分）は、間質脈管系細胞（stromal vascular cells : SVC、stromal vascular fraction : SVF）とよばれている。脂肪細胞の数は、ヒト成人でおよそ300億個、肥満者では400-600億個にも達する²⁾。これはヒトの体を構成する細胞のおよそ0.5~1%であるが、重量では通常約20%前後、肥満者では30~40%まで達する。脂肪細胞の直径は、10 μ mから200 μ mまでさまざまであり、これは直径で20倍、容積で400倍ものバリエーションを意味し、このような容積変化のある細胞は他に類を見ない。これには細胞内骨格、特にvimentinによる裏打ち構造が寄与していることが示唆されている。1個の成熟脂肪細胞には通常0.5~0.9 μ g、上限1.2 μ gの脂肪が含まれている。脂肪1gは9kcalのエネルギーを有するので20歳代の平均的男子の場合、体重64kg、体脂肪率20%とすると、体脂肪は12.8kgとなり、これをエネルギーに換算すると115,200kcal、ご飯で茶碗720杯分である。これは20歳代男子のエネルギー所要量からみると45日分のエネルギー量に相当する。成人の軽度の肥満では、個々の脂肪細胞の脂肪含量が増加し、細胞が肥大化（hypertrophy）する。しかし、脂肪細胞の大きさには限界があるため、さらに過剰の食物をとると脂肪細胞数の増加（hyperplasty）を引き起こすことによって獲得したエネルギーを逃すことなく貯蔵する。従って、脂肪細胞の増殖メカニズムを解明することは極めて重要な意義を持つと考えられる。

動物は本来常に「飢え」に直面しているので、活動のためのエネルギー源を体内に貯蔵しておくことが生き残るための必須条件である。従って、動物がエネルギーを体内にため込む機構は極めて巧妙である。生体のエネルギーはもっぱら、摂取食物に依存するわけであるが、脂肪組織は一連の脂肪細胞の増殖と分化の過程を介して極めて効率的にエネルギーを脂肪の形態で貯蔵する。動物は本来生存のためにエネルギーを脂肪として体内に保持しやすく、かつ放出しにくいという生理的特徴がある。このような本質的な特性は、脂肪組織の形成能力の発達という形でヒトの肥満発症と深く関わっていると考えられる。

脂肪細胞の形成過程は、大まかに次の5つのプロセスに分けて考えることができる（図2）。(1)幹細胞が脂肪細胞としての素地を獲得した脂肪芽細胞（adipoblast）に決定される過程、(2)脂肪芽細胞が前駆脂肪細胞（preadipose cell）にコミットメントされる過程、(3)前駆脂肪細胞の増殖過程、(4)前駆脂肪細胞が未成熟な脂肪細胞（adipocyte）へ分化する過程、そして(5)未成熟な脂肪細胞に脂肪が蓄積する成熟過程、である。また、各過程において脂肪細胞を特徴づける遺伝子が整然と発現してくる。このうち前駆脂肪細胞の増殖過程については殆どわかっていない。そこでわれわれは、まずマウス由来の培養細胞（3T3-L1, Ob1771など）を用いた研究から、前駆脂肪細胞の増殖には細胞分裂のある時期に特定の増殖因子類が必要であることを明らかにした³⁾。前駆脂肪細胞は、形態的には線維芽状態を呈し細胞外マトリックスに強く依存して増殖・分化する。増殖因子類の要求性も一般的な線維芽細胞と非常に類似している。これらの因子類は図3に示したように大まかに3グループに分類される。つ

まり、細胞周期上のG₀期前半に作用するPDGF、FGFなどのコンピテンス因子、また、G₀期の後半に作用するプライミング因子（EGF）である。さらに、G₁期に作用するインスリン、インスリン様成長

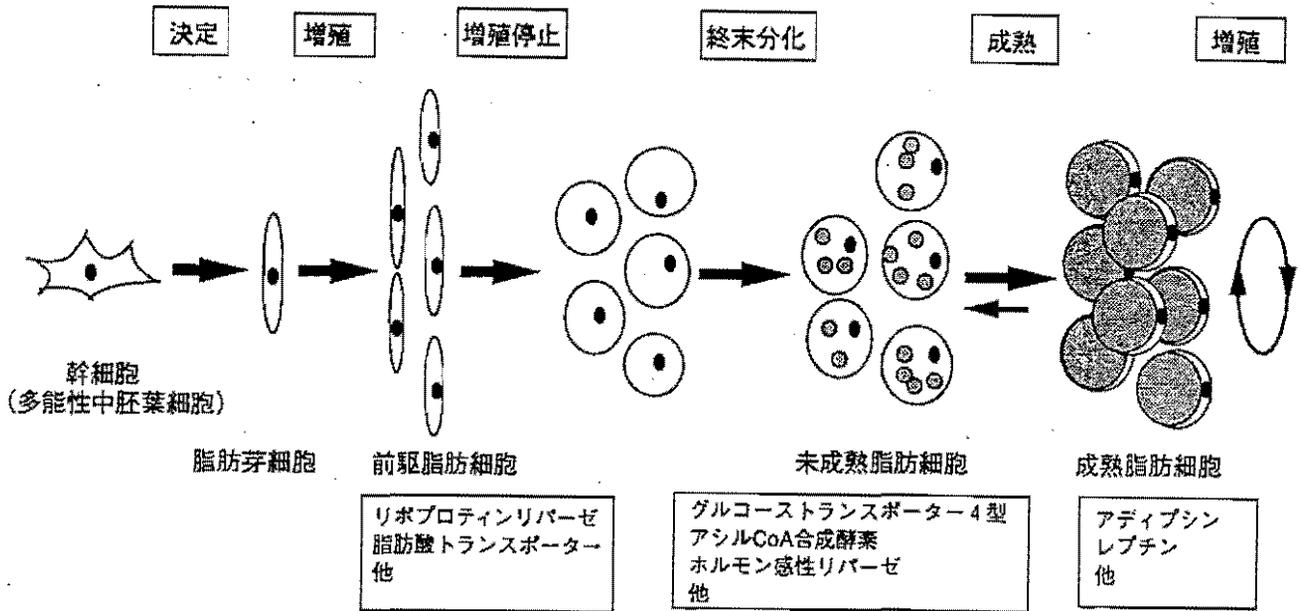


図2 脂肪細胞の形成過程と時期特異的遺伝子発現

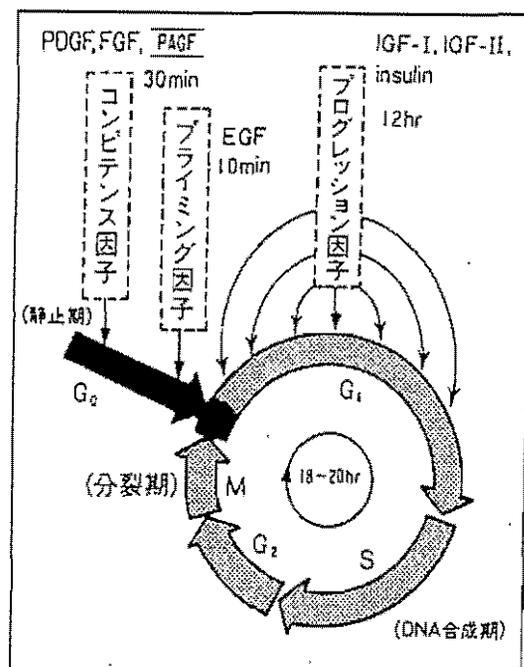


図3 前駆脂肪細胞の細胞周期と増殖因子の関係

因子 I, II (IGF-I, -II) などのプログレッション因子が必要である。生体内での前駆脂肪細胞の増殖は、生体内濃度の観点からこれらの因子のうち、特にコンピテンス因子に強く依存していることが判明した。

そこで我々は、前駆脂肪細胞の増殖をコントロールするコンピテンス様因子が白色脂肪組織に存在するのではないかと考えその因子の探索を行った。その結果、ラット白色脂肪組織中に前駆脂肪細胞の増殖を特異的に促進する分子量約2.5万のタンパク性のコンピテンス様増殖因子（前駆脂肪細胞増殖因子、preadipocyte growth factor ; PAGFと命名）を発見した⁹⁾。本因子は成熟脂肪細胞が生成・分泌し、脂肪組織の過形成を制御する最も重要な因子であることが推察された。即ち、本因子の発現制御が、脂肪組織の形成・発達ひいては組織過形成・肥満発症のカギを握っていると考えられる。そこで本研究においては、上記のように肥満発症のキーレギュレーターとなるであろう前駆脂肪細胞増殖因子（PAGF）に関して、特に小児肥満に直結しやすい脂肪細胞増殖型肥満の観点から摂取栄養素、特に脂肪やその構成脂肪酸とPAGFの発現誘導に関して遺伝子、タンパク質、活性レベルでの比較検討を行い、肥満症予防・改善のための新しい知見ならびに基礎研究の方向性を探索することを目的とした。

研究方法

実験1：PAGFcDNAの動物細胞への導入と細胞増殖活性の発現

我々はすでにウシPAGFのN末端アミノ酸配列を明らかにし、その情報に基づいて脂肪細胞の増殖が活発である遺伝性肥満ob/obマウスの白色脂肪組織から作製したcDNAライブラリーを用いてマウスPAGFcDNAのクローニングを行い塩基配列を決定した（図4）⁹⁾。そこで、取得したcDNAが実際に前駆脂肪細胞増殖活性を発現するか否かをマウス胎児由来線維芽細胞である3T3-L1細胞への遺伝子導入により確認するとともにトランスジェニック細胞の作製を試みた。

```
1  etctgagtac  ccctctgtct  acgcagcact  gaatccgcac  ccagcaggca  tgccaccata
61  caccattgtc  tacttcccag  ttcgagggcg  gtgtgaggcc  atgcgaatgc  tgctggctga
121 ccagggccag  agctggaagg  aggaggtggt  taccatagat  acctggatgc  aaggcttgct
181 caagcccact  tgtctgtatg  ggcagctccc  caagtttgag  gatggagacc  tcacccttta
241 ccaatctaata  gccatcttga  gacaccttgg  ccgctctttg  gggctttatg  ggaaaaacca
301 gagggaggcc  gccagatgg  atatggtgaa  tgatgggggtg  gaggaccttc  ggggcaata
361 tgtcaccctc  atctacaacca  actatgagaa  tggtagaagt  gactacgtga  aggccctgcc
421 tgggcatctg  aagccttttg  agaccctgct  gtcccagaac  cagggaggca  aagctttcat
481 cgtgggtgac  cagatctcct  ttgcogatta  caacttgctg  gacctgctgc  tgatccacca
541 agtcttgccc  cctggctgcc  tggacaactt  ccccctgctc  tctgcctatg  tggctogcct
601 cagtgccgg  cccaagatca  aggcctttct  gtccctccccg  gaacatgtga  accgtcccat
661 caatggcaat  ggcaaacagt  agtggactga  agagacaaga  gcttcttgct  cccgctttcc
721 cagcactaat  aaagtttgta  agac//
```

図4 マウスPAGFcDNAの全塩基配列

発現ベクターの構築は、pSG5およびpHaMDRの2種類の発現ベクターを用いて行い、pSG5-PAGFおよびpHaMDR-PAGFを作製した。発現ベクターの3T3-L1細胞への導入は、リポフェクトアミン試薬を用いたリポフェクション法によって行った。G418による細胞選択を12日間行い目的遺伝子導入細胞株を得た。細胞増殖の測定は、遺伝子導入細胞を 1×10^5 個/100mm-dish接種し、その後4日目に全細胞数をヘマサイトメーターにて計測した。また両遺伝子導入細胞の対照群としては、各々の発現ベクターのみを導入した細胞を用いた。

実験2：高脂肪食摂取がPAGF発現誘導に及ぼす影響

高脂肪食摂取が、体脂肪を増加させることは一般的に良く知られた事実である。しかしながら、高脂肪食摂取が脂肪細胞の増殖にどのような影響を及ぼすのかは殆ど分かっていない。そこで高脂肪食摂取がPAGF発現を誘導することにより前駆細胞の増殖を介して脂肪組織の形成を促進するか否かを実験動物を用いて個体レベルで明らかにした。Wistar系雄ラット（8週齢）に表1に示したようなラード（長鎖飽和脂肪酸）を主成分とする高脂肪食摂取を3週間与え脂肪組織の形成に対する影響について、前駆脂肪細胞増殖活性を指標として検討した。対照群は市販の固形飼料（MF、オリエンタル酵母社製）を同一カロリー量与えた。細胞増殖活性は、図5に模式的に示したようにマウス由来の3T3-L1培養脂肪細胞中のDNAへの $[^3\text{H}]$

表1. 高脂肪食の組成 (%w/w)

casein	20
α -corn starch	30.2
sucrose	10
lard	25
corn oil	5
mineral mixture ¹⁾	3.5
vitamin mixture ¹⁾	1
cellulose powder	5
D,L-methionine	0.3

1) Oriental Yeast Co.
21.3 kJ/g diet

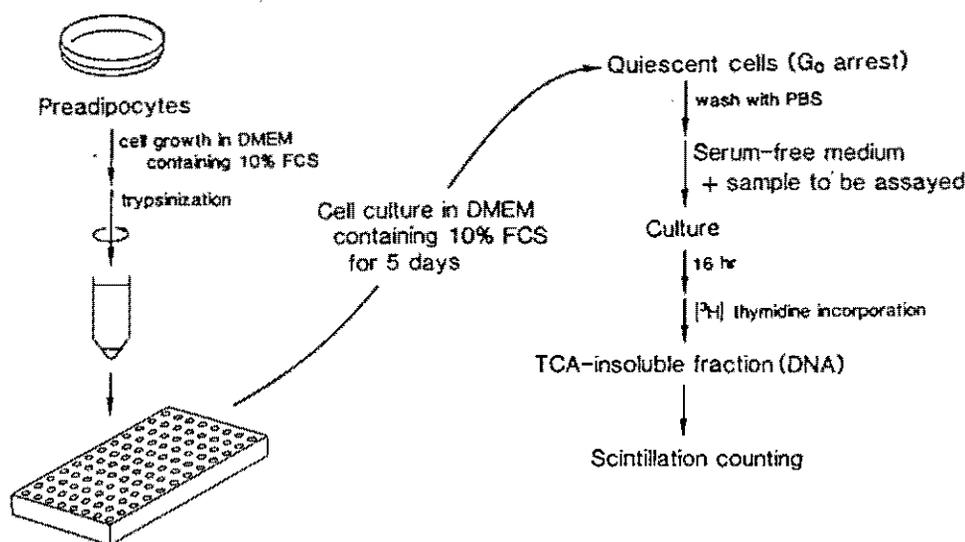


図5 前駆脂肪細胞培養株細胞を用いたPAGF活性の測定法

チミジンの取り込みで測定する既報の方法に従って行った⁴⁾。

実験3：培養脂肪細胞株を用いた脂肪酸の直接的な脂肪細胞形成に対する影響の検討

脂肪酸の脂肪細胞形成に対する直接的な影響を脂肪細胞の培養株細胞である3T3-L1細胞を用いて分子レベルで比較検討した。3T3-L1細胞の培養は前述の既報の方法に従って行った⁴⁾。まず各種遊離脂肪酸（カプリル酸 [C8:0]、ラウリン酸 [C12:0]、パルミチン酸 [C16:0]、ステアリン酸 [C18:0]）の中鎖および長鎖飽和脂肪酸が直接的に脂肪細胞の分化を活性化するかどうかを比較検討した。脂肪酸は、エタノールに溶かした原液を最終エタノール濃度が0.1%以下になるようにして培地に添加し、既報のデキサメタゾン、ホスホジエステラーゼ阻害剤、インスリンによる40時間の分化誘導処理を行った⁴⁾。脂肪細胞の分化は、GPDH（グリセロリン酸デヒドロゲナーゼ）活性を指標として測定した。さらに、PAGF発現に及ぼす脂肪酸濃度の影響はパルミチン酸をサンプルとしてPAGFタンパクの発現量を特異抗体を用いたウエスタン

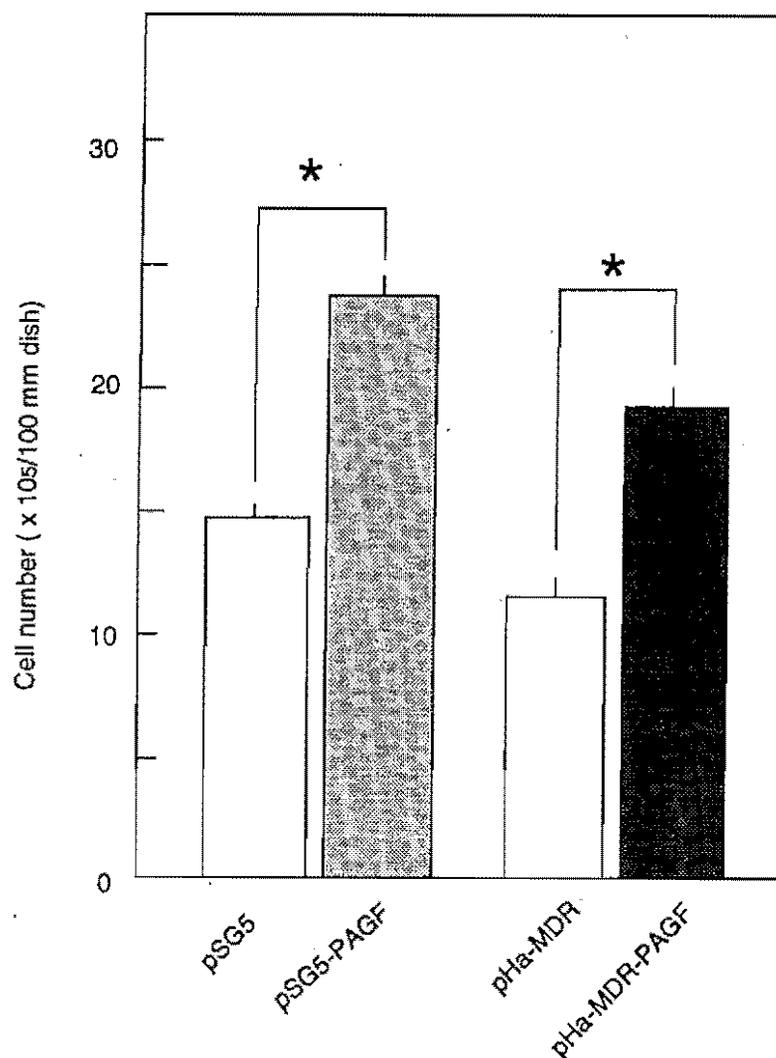


図6 PAGFcDNA導入3T3-L1細胞の細胞増殖
*コントロールのベクターのみの導入細胞に比べ
 $p < 0.05$ 以上の有意差でPAGFcDNA導入細胞は細胞増殖が活発であった。

プロット法にて検討した。

研究結果

実験1：PAGFcDNAの動物細胞への導入と細胞増殖活性の発現

マウス白色脂肪細胞由来のPAGFcDNAをクローニングし、そのクローンを動物細胞での発現ベクターであるpSG5およびpHaMDRにサブクローニングしてpSG5-PAGFおよびpHaMDR-PAGFを作製することができた。そこでさらにこれら2種類の発現ベクターをリポフェクション法によって3T3-L1細胞へ導入後、G418薬剤耐性によって選抜した。その結果、図6に示したように

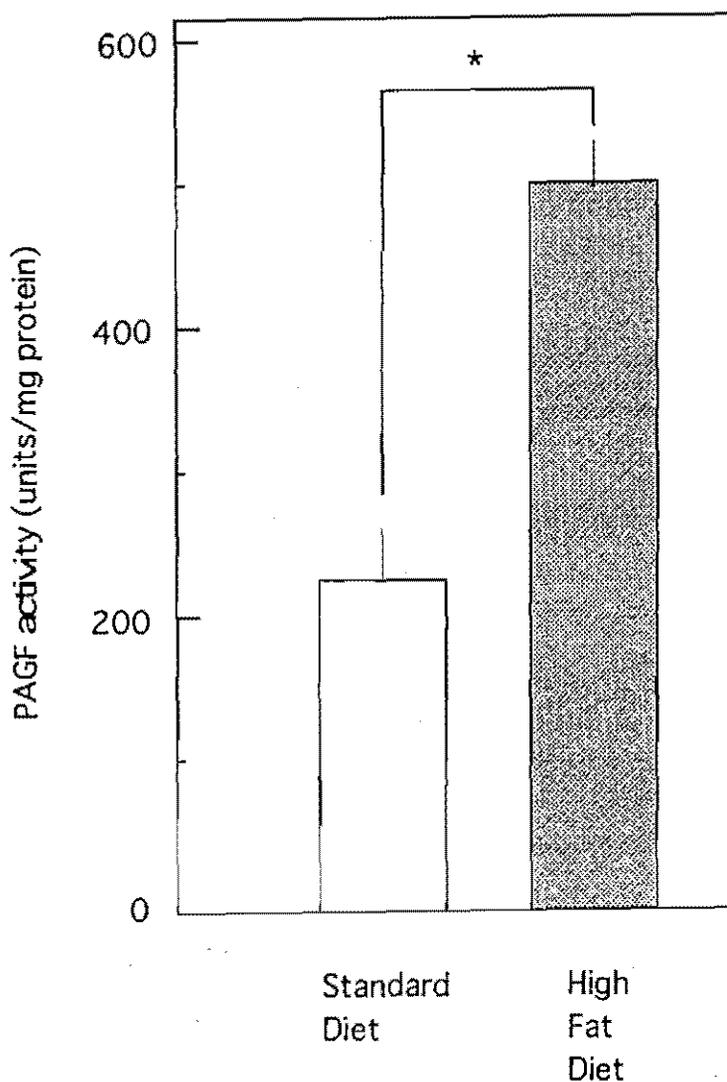


図7. 高脂肪食摂取ラットにおけるPAGF活性の増大：ラードを主成分とする高脂肪食を3週間ラットに对照群 (standard diet)とペアフィーディングで与え、副精巢白色脂肪組織におけるPAGF活性を3T3-L1前駆脂肪細胞DNAへの[3H]チミジンの取り込みによって測定した。standard Diet、市販固形試料 (MF:オリエンタル酵母) *P<0.01

PAGFcDNAを導入した細胞株は、どちらの発現ベクターにおいても細胞増殖活性が促進された。つまり、取得したPAGFcDNAは前駆脂肪細胞の増殖を促進する因子の遺伝子であることが裏付けられた。

実験2：高脂肪食摂取がPAGF発現誘導に及ぼす影響

すでに述べたように、高脂肪食摂取が脂肪組織を増加させることは一般的に良く知られた事実である。3週間の飼育で同一カロリーを摂取した場合、市販の固形飼料のような低脂肪/高糖質食群よりもラードを多く含む高脂肪食摂取群のほうが体脂肪蓄積量が多く(表2)、またPAGF発現量も顕著に増大した(図7)。従って、高脂肪食摂取が、PAGFの産生増加を介して脂肪細胞の数と組織の肥大を促進することが強く示唆された。

表2. 高脂肪食及び標準食摂取ラットのプロフィール

	S	H
Body weight (g)	297.7 ± 8.2	321.8 ± 6.9 **
Fat weight (g)		
Epididymal	2.7 ± 0.4	4.7 ± 0.7 *
Mesenteric	1.8 ± 0.2	3.8 ± 0.5 **
Subcutaneous	1.6 ± 0.3	2.8 ± 0.4 **
Glucose (mg/dl)	94 ± 14	115 ± 10 **
Total cholesterol (mg/dl)	39 ± 4	41 ± 4
Triglyceride (mg/dl)	70 ± 13	63 ± 11
Insulin (μU/ml)	14.7 ± 2.3	32.7 ± 6.1 **

Values are mean ± SD (n=3), S; rats fed standard diet, H; rats fed high-fat diet.
**P<0.05; *P<0.01 vs. rats fed standard diet.

実験3：培養脂肪細胞株を用いた脂肪酸の直接的な脂肪細胞形成に対する影響の検討

上記の実験から高脂肪食摂取から派生する因子が脂肪組織の形成を強く促進する可能性が示唆された。そこで、その作用機序、特に構成脂肪酸の質的な面から解析するために3T3-L1培養脂肪細胞株を用いて、各種遊離脂肪酸(パルミチン酸、ステアリン酸、ラウリン酸、カプリル酸)が直接的に脂肪細胞の分化を活性化するかどうかを検討した。その結果、調べた全ての脂肪酸は濃度依存的に脂肪細胞への分化を促進することが判明した(図8)。しかしながら、大変興味深いことに明らかに長鎖脂肪酸と中鎖脂肪酸の間では分化促進の程度に相違が認められた。従って、乳脂肪に比較的多く含まれている中鎖脂肪酸は、脂肪細胞形成に対して一般的な動物性脂肪とは異なる作用を有する可能性が示唆された。また遊離脂肪酸はPAGFタンパクの発現も濃度依存的に増大させることが判明した(図9)。さらに、この作用機序は、ごく最近明らかになってきた脂質代謝関連遺伝子の転写調節にきわめて重要な役割を果たす転写因子であるペルオキシソーム増殖剤活性化レセプター(PPAR)を介するものである可能性も推察された。この点に関しては考察の項で詳述する。

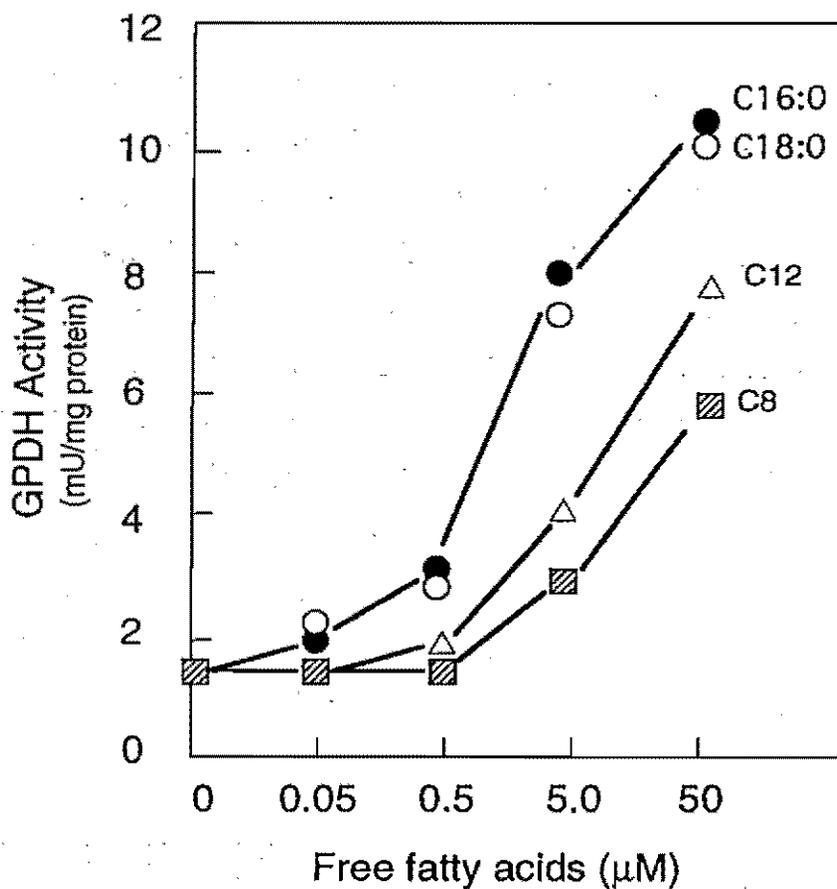


図 8 脂肪細胞分化に与える各種脂肪酸の影響：3T3-L1 前駆脂肪細胞の分化誘導時に無血清培地下でそれぞれの脂肪酸を培地に添加し、1週間後に分化の指標であるGPDH(グリセロリン酸デヒドロゲナーゼ) 活性を測定した。C16:0, パルミチン酸； C18:0, ステアリン酸； C12, ラウリン酸； C8, カプリル酸

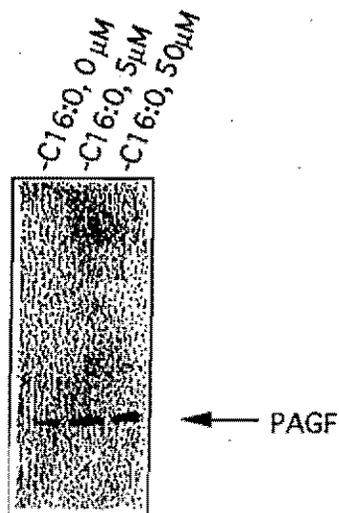


図 9 PAGFタンパクの発現に及ぼす脂肪酸の影響：3T3-L1前駆脂肪細胞の分化誘導時にパルミチン酸をそれぞれの濃度で添加し、1週間後に生成されたPAGFタンパクをウエスタンブロットで検出した。

考 察

脂肪細胞は、筋細胞と同じく中胚葉多能性幹細胞から発生、分化、増殖する。それらのプロセスの概略は図1に示した。各過程において各々の細胞を特徴づける転写因子やタンパク質の遺伝子が整然と発現してくる。脂肪細胞の形成過程においては、幹細胞からの脂肪芽細胞の決定過程については殆どわかっていない。その他の過程に関しては、初代培養細胞系や株化培養細胞系を用いて詳細な研究が行われてきており、各過程に影響する因子やその作用機構に関して多くの知見が集積しつつある。そのうち脂肪細胞の形成過程は、細胞内での脂肪滴の蓄積として観察されるが、その現象の進行のためには脂肪細胞特異的遺伝子群の発現が必須である。この特異的遺伝子群の発現をコントロールするのが各種の転写調節因子である。とりわけ脂肪細胞分化には各種の脂溶性化合物（リガンド）がシグナルとして作用し、その情報伝達に関与する受容体として各種の核内受容体が同定されてきている。それらは核内受容体スーパーファミリーを形成している。核内受容体は、リガンド依存性の転写因子であり細胞外からもたらされるシグナルを核での遺伝子発現制御へと直接伝達する役割を担う。脂肪細胞の分化に関わる転写調節因子は数多く知られているが、それらは大きく2種類に分類できる。

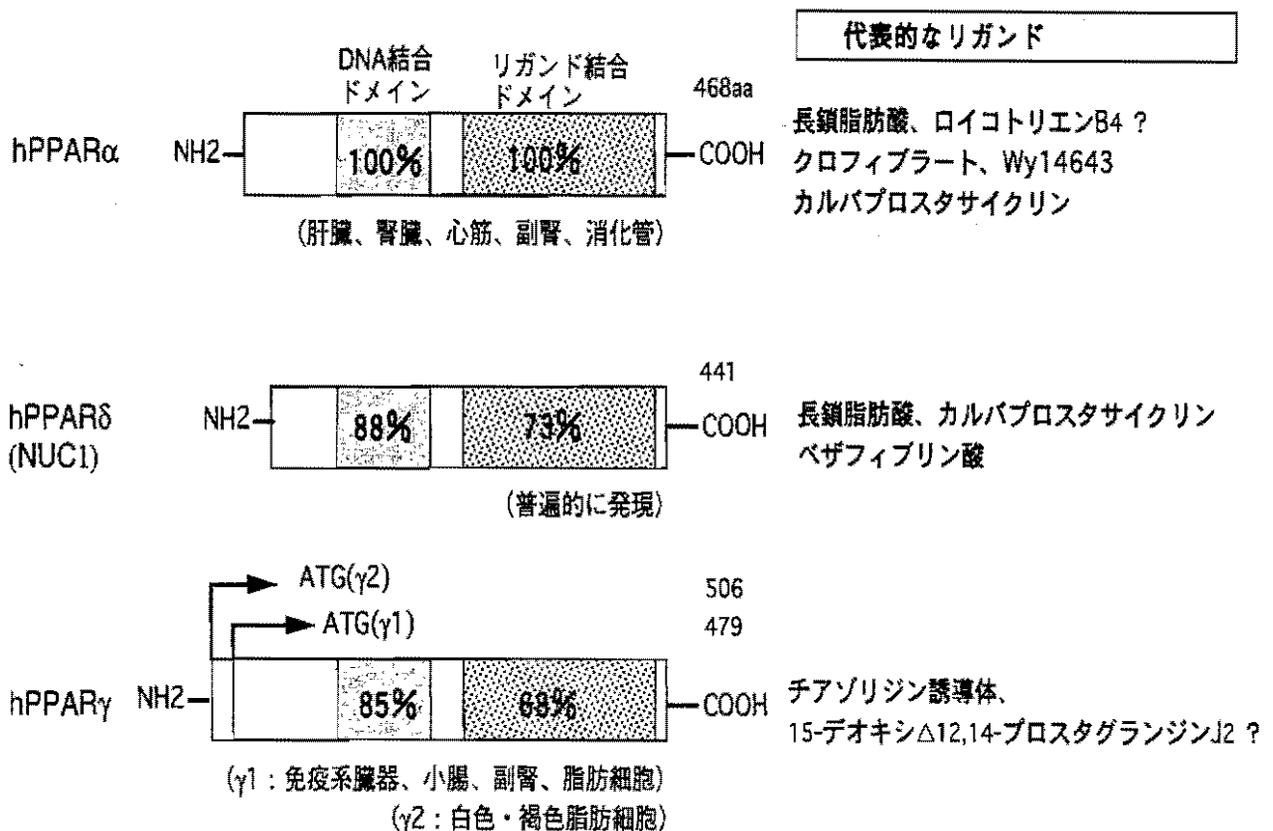


図10 ヒトPPARサブタイプ α 、 δ 、 γ の構造・発現特性とそれらのリガンド、活性化因子
PPAR δ は、ヒトではNUC1、マウスではFAAR、ツメガエルではPPAR β とも呼ばれている。

第1のグループは、脂肪細胞の分化の必要条件である前駆脂肪細胞の増殖が一旦停止した後の一過性の増殖 (clonal expansion) に必要な転写調節因子、例えば、AP-1 (fos/jun複合体)、c-myc, fra-1などである。第2のグループは、脂肪細胞特異的遺伝子群の転写をコントロールする転写因子、例えばC/EBP (CCAAT/enhancer binding protein) ファミリーやPPAR (peroxisome proliferator-activated receptor、ペルオキシソーム増殖剤応答性レセプター) ファミリー、さらにはRAR (retinoic acid receptor) やRXR (retinoid X receptor) などが知られている。PPAR, RAR, RXRなどがリガンド依存性の核内レセプターとして位置づけられるものであり脂肪細胞分化関連遺伝子の転写調節機能を担うものである。

最近、脂肪細胞の分化機構の遺伝子発現調節のマスターレギュレーターについての解析が急速に進展してきた。その結果、いわゆるロイシンジッパー型転写因子であるC/EBPファミリーとリガンド依存性の転写因子型核内受容体であるPPARファミリーが、相互作用しネットワークを形成しながら分化関連遺伝子発現調節のマスターレギュレーターとして機能していることが明らかとなってきた⁹⁾。

PPARは、発見当初肝細胞のペルオキシソームを誘導する作用をもつ抗高脂血症薬 (クロフィブレート) などの化合物によって転写活性化能を示すリガンド未同定ないわゆるオーファンレセプターであった。誘導剤がPPARのリガンドとして直接結合しなかったことから、PPARという名称には“activated; 応答性”が付加されている。1990年にマウス肝臓cDNAライブラリーから α 型がはじめてクローニングされた⁷⁾。その後の活発なcDNAクローニングによって種々の動物種および臓器から複数のPPARサブタイプ遺伝子が見いだされてきている (図10)。哺乳動物においては、 α 、 δ (ヒトではNUC1、マウスではFAAR、ツメガエルではPPAR β とも呼ばれている)、および γ の3種類のサブタイプ遺伝子が明らかとなっている。 α 型は主として肝臓、心筋、消化管に、 δ 型は組織特異性がみられず普遍的に発現している。一方、 γ 型はさらに γ 1型と γ 2型の2種類のアイソホームが知られており、それらはPPAR γ 遺伝子のプロモーター選択によって5'末端の異なるmRNAから生成される。 γ 2型は脂肪細胞で特異的な発現がみられ、後述するように脂肪細胞の分化と深く関連している⁹⁾。 γ 1型は、免疫系臓器や副腎、小腸で発現している。

PPARの特徴のひとつは、核内レセプターつまり受容体型のリガンド要求性の転写因子であることである。15-deoxy- Δ 12, 14-prostaglandin J2と新規抗糖尿病薬であるチアゾリジン誘導体の1種、BRL 49653が、脂肪細胞分化に重要なPPAR γ への直接的な結合能を有することが示されている。前者は、有力な内因性リガンドの候補と見なされているが、産生・分泌細胞の同定等を含めてこの分子の脂肪細胞分化誘導内因性因子としての位置づけの更なる検討が必要と考えられている。

本研究において、大変興味深いことに長鎖脂肪酸と中鎖脂肪酸の間では分化促進の程度に相違が認められた。このことから、乳脂肪に比較的多く含まれている中鎖脂肪酸は、一般的な長鎖脂肪酸から構成される動物性脂肪とは脂肪細胞形成に対して異なる作用を有する可能性が示唆された。さらに興味深いことに、オレイン酸やリノール酸など食事由来で到来するポピュラーな脂肪酸類がPPAR α と δ のリガンドになることが示され、脂質代謝や脂肪細胞分化におけるPPARのモレキュラーセンサーとしての機能がごく最近判明した^{9,10)}。従って、脂肪酸によるPAGFの遺伝子発現調節は、PPARのリガ

ンドとして脂肪酸が機能することによって遺伝子の転写レベルで作用していることが強く示唆された。今後は、脂肪酸の種類、特に乳中の特性成分とPAGF遺伝子、さらには脂質代謝関連酵素遺伝子の発現調節機構をPPARのリガンド特性という観点からさらに詳細な栄養生化学的な解析が必要と考えられる。このことによって、これまでの『脂肪摂取』、即ち『肥満形成』という大雑把で誤った栄養学的認識を是正し、脂肪の質や摂取の仕方などを考慮したより実際的な栄養学的考察が可能となることが大いに期待される。

本研究に対して、多大な研究助成を賜った社団法人全国牛乳普及協会に心より御礼申し上げます。

文 献

- 1) 河田照雄、肥田嘉文、伏木 亨：脂肪細胞の分化と機能、Diabetes Frontia、7、599-605 (1996)
- 2) Bray, G. : An approach to the classification and evaluation of obesity ; OBESITY. Philadelphia, J. B. Lippincott Company, 294, 1992
- 3) Kawada T., Aoki N., Sugimoto E. : Regulation of preadipocyte proliferation and a growth factor. Obesity : Dietary factors and Control, p131-138, 1991
- 4) Aoki N., Kawada T., Umeyama T., Sugimoto E. : Protein factor obtained from rat adipose tissue specifically permits the proliferation of the 3T3-L1 and Ob1771 cell lines. Biochem. Biophys. Res. Commun., 171, 905-912, 1990
- 5) Kawada T. : DDBJ (日本DNAデータバンク) accession no. D30687
- 6) Tontonoz P, et al : mPPAR γ 2 : tissue-specific regulator of an adipocyte enhancer. Genes Dev 8 : 1224-1234, 1994.
- 7) Issemann I, Green S : Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferator. Nature, 347 : 645-650, 1990
- 8) Zhu Y, et al : Structural organization of mouse peroxisome proliferator-activated receptor γ (mPPAR γ) gene : alternative promoter use and different splicing yield two mPPAR γ isoforms. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 92 : 7921-7925, 1995
- 9) Forman BM, Chen J, Evans RM : Hyperlipidemic drugs, polyunsaturated fatty acids, and eicosanoids are ligands for peroxisome proliferator-activated receptors α and δ . Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 94, 4312-4317, 1997
- 10) Kliewer SA, et al. : Fatty acids and eicosanoids regulate gene expression through direct interactions with peroxisome proliferator-activated receptors α and γ . Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 94, 4318-4323, 1997