

—総説—

自然免疫受容体シグナルに対するローヤルゼリー由来脂肪酸の抑制作用

高橋圭太*, 杉山剛志, 森 裕志

要約：蜂産品の一つであるローヤルゼリーは、ミツバチの働き蜂の分泌物である。女王蜂となる幼虫はローヤルゼリーのみを食べて成長する。ローヤルゼリーの脂質成分の大半を占める 10-Hydroxy-trans-2-decenoic acid (10H2DA) は他の食品には含まれないローヤルゼリーに特有の脂肪酸である。10-Hydroxydecanoic acid (10HDA) は 10H2DA に次いでローヤルゼリー中の含有量が高い脂肪酸である。これらの脂肪酸は様々な生理活性（抗腫瘍作用、エストロゲン様作用等）を示すことが報告されている。最近、我々は、10H2DA および 10HDA が自然免疫受容体のシグナル伝達を抑制することを見出した。本総説では、10H2DA および 10HDA の生理活性のうち、我々の研究で明らかになった免疫調節作用とその作用機序について記述する。加えて、これらの活性が免疫系の疾患に対する治療薬開発につながる可能性についても論じる。

索引用語：自然免疫、ローヤルゼリー、toll-like receptor、lipopolysaccharide、IFN、脂肪酸

Inhibitory Effects of Royal Jelly-derived Fatty Acids on Cellular Signal Transduction in Innate Immune Responses

Keita TAKAHASHI*, Tsuyoshi SUGIYAMA, Hiroshi MORI

Abstract: Royal jelly is one of many bee products and a secretion of worker honeybees. Worker honeybees feed the queen honeybee for her life with only royal jelly. 10-Hydroxy-trans-2-decenoic acid (10H2DA) is the principal lipid component in royal jelly. 10-Hydroxydecanoic acid (10HDA) is also contained in royal jelly. These fatty acids have been reported to show several biological activities, such as anti-tumor and estrogenic activity. Recently, we revealed the inhibitory effect of these fatty acids on innate immune receptor signals. In this review, we focus on the biological activities of 10H2DA and 10HDA (especially immunomodulatory activities). We also discuss the mechanisms underlying these biological activities and the possibilities for using these fatty acids as lead compounds in new therapeutic drugs for immune disorders.

Key phrases: innate immunity, royal jelly, toll-like receptor, lipopolysaccharide, IFN, fatty acids

1. 緒言

ハチミツ、ローヤルゼリーおよびプロポリスは代表的な蜂産品である。これらの蜂産品は健康食品や化粧品として使用されている^{1,2)}。ハチミツおよびプロポリスは働き蜂が植物から集めてきた植物由来の物質である。そのため、これらの成分は巣のまわりの環境に依存しており、産地によって様々である。一方、ローヤルゼリーは働き蜂の大顎腺と大腸腺からの分泌物であるため、産地間での成分の差はない³⁾。

ミツバチの幼虫は孵化後最初の三日間はローヤルゼ

リーを与えられる⁴⁾。その後、ハチミツ等を与えられた幼虫は働き蜂になり、ローヤルゼリーを与え続けられた幼虫は女王蜂になる。遺伝的に同一である幼虫がローヤルゼリーを与えられると女王蜂に分化することから、ローヤルゼリーには女王蜂への分化に必須の成分が含まれると考えられてきた。最近、ローヤルゼリー中のタンパク質である major royal jelly protein (MRJP) -1 が女王蜂への分化に重要な役割を果たすことが報告された⁵⁾。

ローヤルゼリーには、糖質、タンパク質、脂質、ビタミンおよびミネラルが豊富に含まれる (図 1)^{3,6,7)}。ローヤルゼリー中の主なタンパク質は MRJP と呼ばれ、5 種類の

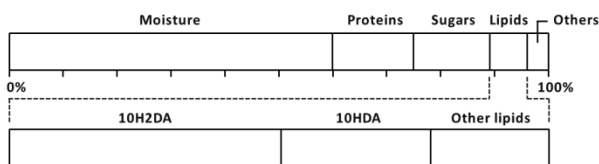


図1. ローヤルゼリーの構成成分
ローヤルゼリーの主な構成成分は水、タンパク質、糖質および脂質であり、それぞれの構成比は 60-70%、9-18%、7-18%および 3-8%である。その他の成分として遊離アミノ酸やビタミン等が含まれている^{6,7,11}。脂質成分の 90-95% は遊離脂肪酸で、特に 10-hydroxy-*trans*-2-decenoic acid (10H2DA) および 10-hydroxydecanoic acid (10HDA) の含有量が多い¹⁰。

MRJP (MRJP1-5) が全タンパク質成分の約 90%を占める^{8,9}。ローヤルゼリー中の脂質成分は、乾燥重量の約 10%を占める。10-Hydroxy-*trans*-2-decenoic acid (10H2DA) は最も含有量の多い脂質成分で、全脂質の約 50%を占める(図1、2)。また、10H2DA はローヤルゼリーに特有の成分であり他の食品には含まれないため、その含有率はローヤルゼリーの品質を検定する際に用いられる¹⁰⁻¹³。

10-Hydroxydecanoic acid (10HDA) は炭素鎖が 10 の飽和脂肪酸で、ローヤルゼリー中の含有量が 10H2DA に次いで多い(図1、2)¹⁰。

ローヤルゼリーは、抗腫瘍作用、抗炎症作用、抗菌作用等、様々な生理活性を示すことが報告されている¹⁴⁻¹⁶。ローヤルゼリーの脂質成分の大半を占める 10H2DA および 10HDA についても抗腫瘍作用、免疫調節作用、抗菌作用、エストロゲン様作用等、多彩な作用が報告されている¹⁷⁻²¹。本総説では、我々の研究で明らかになった 10H2DA および 10HDA の免疫調節作用について記述する。最後に、これらの脂肪酸が示す免疫調節作用の機序について、そして免疫系の疾患に対する治療薬開発につながる可能性についても論じる。

2. ローヤルゼリーおよびローヤルゼリー由来脂肪酸の免疫調節作用

ローヤルゼリーが自然免疫系および獲得免疫系に及ぼす影響については既にいくつかの報告がある²²。また、ローヤルゼリーがある種の自己免疫疾患や炎症性疾患に有効である可能性も報告されている²³⁻²⁵。10H2DA については、我々が報告した lipopolysaccharide (LPS) や interferon (IFN) γ 刺激によるマクロファージの活性化を抑制する作用¹⁸⁻²⁰に加えて、T 細胞の増殖抑制作用^{26, 27}、抗リウマチ作用が報告されている^{28, 29}。

Toll-like receptor (TLR) は自然免疫系における微生物の

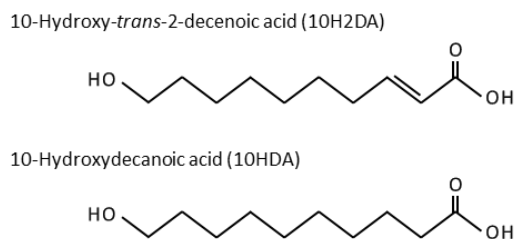


図2. 10-hydroxy-*trans*-2-decenoic acid (10H2DA) および 10-hydroxydecanoic acid (10HDA) の化学構造

認識を担う受容体である。ヒトでは 10 種類 (TLR1-10) の TLR の存在が明らかになっており、それぞれの TLR を活性化する TLR リガンドが同定されている。代表的な TLR リガンドとして、グラム陰性菌の外膜構成成分である LPS、グラム陽性菌の細胞膜にみられるリポペプチド、細菌の細胞壁であるペプチドグリカン、細菌の鞭毛を構成するタンパク質である Flagellin、細菌・ウイルス由来の非メチル化 CpG DNA や ssRNA、dsRNA 等が知られている³⁰。TLR を介したシグナル伝達経路は、炎症に関わる遺伝子の発現誘導や免疫応答を活性化し、微生物感染から生体を防御するために機能するが、一方で様々な炎症性疾患の原因になりうることも知られている。そのため、TLR を介したシグナル伝達を制御することにより感染症、腫瘍、種々の炎症性疾患の治療を目指す研究が行われている。

2. 1. IL-6 産生に対する 10H2DA の抑制作用

マクロファージの活性化は、感染初期における主要な自然免疫反応のひとつである。Kohno らはローヤルゼリーがマクロファージの活性化を抑制することを報告している¹⁵。彼らは、LPS と IFN- γ の共刺激によるマクロファージの炎症性サイトカイン (TNF- α および IL-6) 産生をローヤルゼリーが抑制すること、また分子量が 5 kDa 未満の低分子が抑制に関わることを報告している。

我々は、LPS 刺激によるマクロファージの IL-6 産生を 10H2DA が抑制することを報告した¹⁸。10H2DA は NF- κ B (様々な炎症性サイトカインの産生を促進する転写因子) の活性化を抑制したが、TNF- α 等、NF- κ B 依存的に発現が調節されるいくつかの遺伝子の発現は抑制されなかった。10H2DA が発現を抑制した遺伝子には IL-6 の他に、I κ B- ζ 、Lipocalin 2 および granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) があった。I κ B- ζ は LPS 刺激による IL-6、Lipocalin 2 および G-CSF の発現に必須の転写因子であることから^{31, 32}、10H2DA によって I κ B- ζ の発現が抑制されたことで、IL-6 等の発現が抑制されたと考えられる。また、I κ B- ζ の発現は NF- κ B 依存的であることから、10H2DA は NF- κ B

の活性化を抑制することで I κ B- ζ の発現を抑制したと考えられる (図 3)。

2. 2. NO 産生に対する 10H2DA の抑制作用

一酸化窒素 (NO) は、マクロファージが食食した細菌などを殺すために産生する重要なエフェクター分子である。マウスのマクロファージを LPS で刺激すると IFN- β 産生が誘導される。産生された IFN- β のオートクライン刺激によって誘導型 NO 合成酵素 (iNOS) の産生が促進される。iNOS はマクロファージが大量の NO を合成するために必須の酵素である。10H2DA は LPS 刺激による iNOS の発現および NO 産生を抑制した²⁰⁾。10H2DA は IFN- β 産生には影響しなかったが、IFN- β 刺激による NO 産生を抑制した。IFN- β シグナルのうち STAT の活性化には 10H2DA の影響がみられなかったことから、10H2DA は JAK-STAT 経路とは異なる経路を抑制し、NO 産生を抑制すると考えられた。IFN- β 刺激では PI3K-Akt 経路を介して NF- κ B の活性化が誘導されるが³³⁾、10H2DA はこの NF- κ B の活性化を抑制した。また、PI3K-Akt 経路の阻害剤は NO 産生を抑制すると報告されている³⁴⁾。これらのことから、10H2DA は IFN- β 刺激による NF- κ B の活性化を抑制し、iNOS の発現を抑制することによって NO 産生を抑制したと考えられる (図 3)。

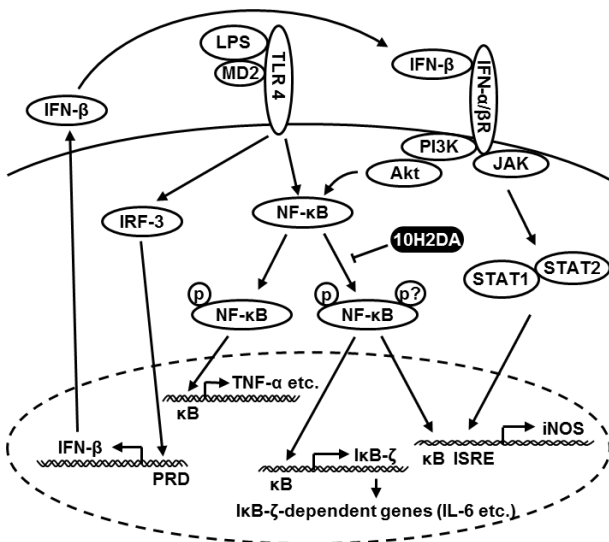


図 3. LPS シグナル伝達に及ぼす 10H2DA の影響
LPS が TLR4 を刺激すると細胞内シグナル伝達が開始される。その細胞内シグナル伝達経路は大きく二つの経路に分けられる。一方の経路では、NF- κ B の活性化を介して、TNF- α や IL-6 等の炎症性サイトカイン産生が誘導される。もう一方では、IRF-3 の活性化を介して IFN- β の産生が誘導される。産生された IFN- β のオートクライン刺激は STAT の活性化および NF- κ B の活性化を引き起こし、iNOS 産生を誘導する。10H2DA は LPS および IFN- β 刺激による NF- κ B の活性化を抑制し、IL-6 や iNOS の発現を抑制する。

さらに、10H2DA は IFN- γ 刺激による NO 産生も抑制した¹⁹⁾。IFN- γ によるマクロファージの NO 産生には、JAK-STAT 経路を介して STAT1 が活性化されることに加えて、TNF- α のオートクライン刺激によって NF- κ B が活性化されることが重要である³⁵⁾。TNF- α 産生は、転写因子 IRF-1 および IRF-8 によって促進される³⁶⁾。IFN- γ 刺激によって、IRF-1 および IRF-8 の発現が誘導されるが、10H2DA は IRF-1 の発現には影響せず IRF-8 の発現を抑制した。また、10H2DA によって TNF- α 産生は減少し、NF- κ B の活性も低下した。これらの結果から 10H2DA は IFN- γ 刺激による IRF-8 の発現を抑制することにより、IRF-8 - TNF- α - NF- κ B - iNOS の経路を抑制し、NO 産生を抑制したと考えられる (図 4)。

2. 3. NO 産生に対する 10HDA の抑制作用

10HDA と 10H2DA は炭素鎖長、官能基の位置が同一であり、エストロゲン様作用、*in vitro* での抗腫瘍作用、コラーゲン産生促進作用、TRPA1 活性化作用について同じ作用を示すことが報告されている^{17, 37-39)}。前述の通り、10H2DA がマクロファージの活性化に対していくつかの特微的な抑制作用を示したことから、10HDA が同様の作用を示す可能性が考えられた。

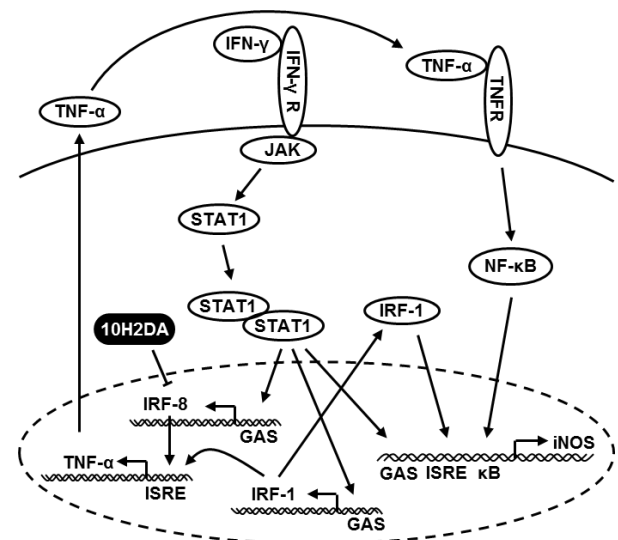


図 4. IFN- γ シグナル伝達に及ぼす 10H2DA の影響
IFN- γ 刺激による iNOS 発現は次のような経路で誘導される。IFN- γ が受容体に結合すると STAT1 の活性化が起こる。活性化された STAT1 は IRF-1 および IRF-8 の発現を誘導する。IRF-1 および IRF-8 は TNF- α 産生を誘導する。産生された TNF- α のオートクライン刺激は NF- κ B の活性化を引き起こし iNOS の発現が起こる。10H2DA は IRF-8 の発現を抑制することによって、TNF- α の産生を抑制する。その結果、NF- κ B の活性化が抑制され、iNOS の発現も抑制される。

実際に LPS 刺激による NO 産生に及ぼす影響を検討したところ、10HDA は 10H2DA と同程度の抑制作用を示した (未発表データ)。しかし、10H2DA の場合とは異なり、10HDA は、IL-6 を含む炎症性サイトカインの産生には影響せず、NF-κB の活性化にも影響しなかった。これらの結果から二つの脂肪酸の作用機序が異なることが示唆された。

LPS 刺激による iNOS の誘導には、iNOS 遺伝子のプロモーター領域に存在する三つのシスエレメント NF-κB 結合配列、IFN-stimulated response element (ISRE) および IFN-γ-activated sequence (GAS) の活性化が重要である⁴⁰⁻⁴²。

10HDA は NF-κB や GAS の活性化には影響せず、ISRE の活性化を抑制した。ISRE は IFN-β のオートクライン刺激によって活性化される STAT1、STAT2 を含む転写因子複合体や、新たに発現が誘導される IRF-1 によって活性化される。10HDA は IFN-β の発現および STAT1、STAT2 の活性化には影響がなかったが、IRF-1 の発現を抑制した。その抑制メカニズムについて検討したところ、IRF-1 の発現に対する抑制は、遺伝子転写の抑制ではなく、翻訳の抑制である可能性が示唆された (図 5)。

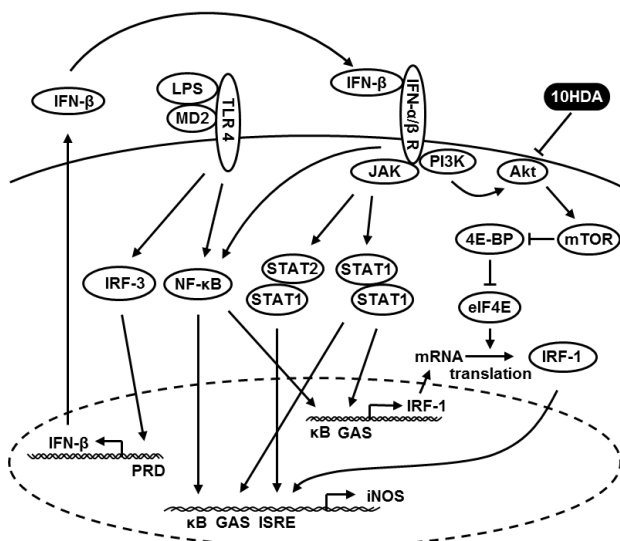


図 5. LPS シグナル伝達に及ぼす 10H2DA の影響
LPS シグナルは大きく NF-κB の活性化を誘導する経路、IFN-β の発現を誘導する経路に分けられるが、10HDA はこれらのどちらにも影響しない。10HDA は IFN-β のオートクライン刺激で誘導される IRF-1 の発現を翻訳レベルで抑制し、IRF-1 による ISRE の活性化を抑制する。

3. 10H2DA および 10HDA の LPS シグナルに対する抑制作用機構

前述のように、10H2DA と 10HDA はいくつかの共通な生理活性を示すことが報告されているが^{18, 37-39}、LPS 刺激によるマクロファージの活性化に及ぼす 10H2DA と

10HDA の作用は明らかに異なっていた。すなわち、10H2DA は NF-κB の活性化を抑制することにより IκB-α 依存的遺伝子群の発現を抑制し、一方、10HDA は IRF-1 の翻訳を抑制することにより ISRE 依存的な遺伝子の発現を抑制した。

NF-κB は 5 種類のサブユニットのいずれかがホモ又はヘテロ 2 量体を形成することにより転写因子として機能する。異なる 2 量体は異なる遺伝子群の発現を調節していると考えられており、またそれぞれのサブユニットが複数の部位でリン酸化等の翻訳後修飾を受けることでも、対応する遺伝子群の発現が調節されている⁴³⁻⁴⁶。10H2DA は、このような NF-κB サブユニットの活性化やその活性化にかかわるシグナル分子との相互作用によって、その働きを阻害した可能性が考えられるが、現在までに自然免疫系のシグナル分子と 10H2DA が結合するという報告はない。10H2DA は NF-κB の活性化を抑制したが、TNF-α 等、一部の NF-κB 依存的遺伝子発現には影響しなかった¹⁹。10H2DA が NF-κB の活性化に関与するシグナル分子と結合し、阻害剤として作用すると仮定すれば、そのシグナル分子は基本的な NF-κB の活性化経路に関わるものではなく、翻訳後修飾などに影響して NF-κB の遺伝子配向性を調節するような働きをもったシグナル分子であると考えられ、そのような阻害の結果、10H2DA は NF-κB の IκB-α の発現に関わる NF-κB サブユニットの活性化を特異的に抑制したと考えられる。

エストロゲン受容体の ERβ は、10H2DA および 10HDA が結合することが報告されている唯一の受容体である³⁷。10H2DA および 10HDA は共に ERβ に対してアゴニストとして作用し、また、その活性も同程度であることから、10H2DA および 10HDA の LPS シグナル抑制作用の違いをエストロゲン受容体で説明することは難しい。

エストロゲン受容体は核内受容体の一種であり、リガンドが結合すると遺伝子の発現を調節する転写因子として機能する。しかし、最近では、この核内受容体が細胞膜に移行し、膜受容体として機能すること明らかとなっており⁴⁷、10H2DA および 10HDA の細胞内への移行性や局在性の違いから、同じ受容体を介して異なる作用を示す可能性については検討の余地がある。また、GPR30 という GPCR がエストロゲン受容体として機能することが知られているが⁴⁸、Moutsatsou らは 10H2DA も GPR30 に結合する可能性を報告している⁴⁹。その他にもいくつかの GPCR が遊離脂肪酸の受容体として機能することが知られている。GPR120 および GPR40 は中鎖および長鎖脂肪酸によって活性化され^{50, 51}、GPR119 は長鎖脂肪酸によって活性化される⁵²。また、GPR84 は中鎖脂肪酸によって⁵³、GPR41 および GPR43 は短鎖脂肪酸によって活性化される⁵⁴。これらのうち GPR84 はデカン酸を含む炭素鎖が 9-14 の遊離脂肪酸で活性化されるが、この受容体からのシグナルは

LPS 刺激によるマクロファージの活性化を増強すると報告されており⁵³⁾、10H2DA や 10HDA の抑制作用と相反する。また、GPR120 は ω -3 系の遊離脂肪酸と結合し、LPS シグナルを強力に抑制するが、GPR120 シグナルは TNF- α 産生を抑制する点で、10H2DA や 10HDA の抑制作用とは異なる⁵⁵⁾。これらの GPCR 以外にも、未知の細胞膜エストロゲン受容体やその他多くの orphan GPCR の存在が知られており、10H2DA や 10HDA の抑制作用を媒介する受容体である可能性が考えられる。

4. 総括

10H2DA はローヤルゼリー以外の食品には含まれない特徴的な脂肪酸であり、様々な生理活性を示す。ローヤルゼリーの成分分析の結果、通常、ローヤルゼリーには 100 mM 以上の 10H2DA が含有されている¹⁰⁾。10H2DA が作用を示すのは数 mM と一般的な医薬品と比較するとかなり高い濃度であるが、健康食品として摂取したり、化粧品として皮膚に塗布したりする場合、消化管や皮膚の局所では数 mM 程度の濃度に達することが予想される。また 10H2DA をリード化合物としてさらに強力な作用を示す化合物を合成できる可能性がある。

自然免疫シグナルは多くの自己免疫疾患や炎症性疾患の発症や増悪に関与することが明らかになっている。しかし、このシグナルは微生物感染に対する免疫応答にも必須のものである。したがって、自然免疫シグナル経路の一部のみを高い特異性で抑制できる化合物は、自然免疫シグナルの関与する疾患に対する治療薬として、感染抵抗性の減少などの副作用を最小限に留めるという点で有用であると考えられる。10H2DA や 10HDA はそのような治療薬開発につながるリード化合物となる可能性を秘めている。

5. 謝辞

本研究に関して種々の貴重な御助言を賜りました岐阜薬科大学生命薬学大講座微生物学研究室・所俊志助教並びにネリバオラ研究員に深甚なる謝意を表します。また、本研究全般にわたり御協力頂きました岐阜薬科大学微生物学研究室各位に感謝致します。

6. 引用文献

- 1) Cherniack E. P., *Altern. Med. Rev.*, **15**, 124–135 (2010).
- 2) Miyata T., *J. Pharmacol. Sci.*, **103**, 127–131, (2007).
- 3) Rembold H., *Vitam. Horm.*, **23**, 359–382 (1965).
- 4) Weaver N., *Science*, **121**, 509–510 (1955).
- 5) Kamakura M., *Nature*, **473**, 478–483 (2011).
- 6) Sabatini A. G., Marcazzan G. L., Caboni M. F., Bogdanov S., Almeida-Muradian L. B. d., *J. ApiProd. ApiMed. Sci.*, **1**, 16–21 (2009).
- 7) Melampy R. M., Jones D. B., *Proc. Soc. Exp. Biol. Med. Soc.*, **41**, 382–388 (1939).
- 8) Schmitzova J., Klaudivy J., Albert S., Schroder W., Schreckengost W., Hanes J., Judova J., Simuth J., *Cell. Mol. Life Sci.*, **54**, 1020–1030 (2005).
- 9) Drapeau M. D., Albert S., Kucharski R., Prusko C., Maleszka R., *Genome Res*, **16**, 1385–1394 (2006).
- 10) Lercker G., Capella P., Conte L. S., Ruini F., Giordani G., *J. Apic. Res.*, **21**, 178–184 (1982).
- 11) Howe S. R., Dimick P. S., Benton A. W., *J. Apic. Res.*, **24**, 52–61 (1985).
- 12) Antinelli J. -F., Zeggane S., Davico R., Rognone C., Faucon J. -P., Lizzani L., *Food Chem.*, **80**, 85–89 (2003).
- 13) Weaver N., Law J. H., *Nature*, **188**, 938–939 (1960).
- 14) Tamura T., Fujii A., Kuboyama N., *Folia Pharmacol. Japon.*, **89**, 73–80 (1987).
- 15) Kohno K., Okamoto I., Sano O., Arai N., Iwaki K., Ikeda M., Kurimoto M., *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **68**, 138–145 (2004).
- 16) Helleu C., *Ann. Inst. Pasteur (Paris)*, **91**, 231–237 (1956).
- 17) Townsend G. F., Morgan J. F., Tolnai S., Hazlett B., Morton H. J., Shuel R. W., *Cancer Res.*, **20**, 503–510 (1960).
- 18) Sugiyama T., Takahashi K., Tokoro S., Gotou T., Neri P., Mori H., *Innate Immun.*, **18**, 429–437 (2011).
- 19) Takahashi K., Sugiyama T., Tokoro S., Neri P., Mori H., *Cell. Immunol.*, **273**, 73–78 (2012).
- 20) Sugiyama T., Takahashi K., Kuzumaki A., Tokoro S., Neri P., Mori H., *Inflammation*, **36**, 372–378 (2013).
- 21) Blum M. S., Novak A. F., Taber S., *Science*, **130**, 452–453 (1959).
- 22) Pavel C. I., Mărghitaş L. A., Bobiş O., Dezmirean D. S., Şapcaliu A., Radoi I. Mădaş M. N., *Scientifical Papers, Anim. Sci. Biotechnol.*, **44**, 108–118 (2011).
- 23) Erem C., Deger O., Ovali E., Barlak Y., *Endocrine*, **30**, 175–183 (2006).
- 24) Mannoor M. K., Shimabukuro I., Tsukamoto M., Watanabe H., Yamaguchi K., Sato Y., *Lupus*, **18**, 44–52 (2009).
- 25) Karaca T., Bayiroglu F., Yoruk M., Kaya M. S., Uslu S., Comba B., Mis L., *Eur. J. Histochem.*, **54**, e35 (2010).
- 26) Gasic S., Vučević D., Vasilijic S., Antunobic M., Chinou I., Colic M., *Immunopharmacol. Immunotoxicol.*, **29**, 521–536 (2007).
- 27) Vučević D., Mellious E., Vasilijic S., Gasic S., Ivanovski P., Chinou I., Colic M., *Int. Immunopharmacol.*, **7**, 1211–1220 (2007).
- 28) Yang X. Y., Yang D. S., Wei Z., Wang J. M., Li C. Y., Hui Y., Lei K. F., Chen X. F., Shen N. H., Jin L. Q., Wang J. G., *J. Ethnopharmacol.*, **128**, 314–321 (2010).
- 29) Wang J. G., Ruan J., Li C. Y., Wang J. M., Li Y., Zhai W. T., Zhang W., Ye H., Shen N. H., Lei K. F., Chen X. F., Yang X.

- Y., *Rheumatol. Int.*, **32**, 2791–2799 (2012).
- 30) Kimura H. J., Suzuki K., Landek-Salgado M. A., Caturegli P., Jounai N., Kobiyama K., Takeshita F., *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets*, **11**, 252–263 (2009).
- 31) Yamamoto M., Yamazaki S., Uematsu S., Sato S., Hemmi H., Hoshino K., Kaisho T., Kuwata H., Takeuchi O., Takeshige K., Saitoh T., Yamaoka S., Yamamoto N., Yamamoto S., Muta T., Takeda K., Akira S., *Nature*, **430**, 218–222 (2004).
- 32) Yamazaki S., Matsuo S., Muta T., Yamamoto M., Akira S., Takeshige K., *J. Biol. Chem.*, **283**, 32404–32411 (2008).
- 33) Yang C. H., Murti A., Pfeffer S. R., Kim J. G., Donner D. B., Pfeffer L. M., *J. Biol. Chem.*, **276**, 13756–13761 (2001).
- 34) Weinstein S. L., Finn A. J., Dave S. H., Meng F., Lowell C. A., Sanghera J. S., Defranco A. L., *J. Leukoc. Biol.*, **67**, 405–414 (2000).
- 35) Vila-del Sol V., Diaz-Munoz M. D., Fresno M., *J. Leukoc. Biol.*, **81**, 272–283 (2007).
- 36) Vila-del Sol V., Punzon C., Fresno M., *J. Immunol.*, **181**, 4461–4470 (2008).
- 37) Suzuki K. M., Isohama Y., Maruyama H., Yamada Y., Narita Y., Ohta S., Araki Y., Miyata T., Mishima S., *Evid. Based Complement. Alternat. Med.*, **5**, 295–302 (2008).
- 38) Koya-Miyata S., Okamoto I., Ushio S., Iwaki K., Ikeda M., Kurimoto M., *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **68**, 767–773 (2004).
- 39) Terada Y., Narukawa M., Watanabe T., *J. Agric. Food Chem.*, **59**, 2627–2635 (2011).
- 40) Kim Y. M., Lee B. S., Yi K. Y. and Paik S. G., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **236**, 655–660 (1997).
- 41) Kamijo R., Harada H., Matsuyama T., Bosland M., Gerecitano J., Shapiro D., Le J., Koh S. I., Kimura T., Green S. J., et al., *Science*, **263**, 1612–1615 (1994).
- 42) Gao J., Morrison D. C., Parmely T. J., Russell S. W., Murphy W. J., *J. Biol. Chem.*, **272**, 1226–1230 (1997).
- 43) Leung T. H., Hoffmann A., Baltimore D., *Cell*, **118**, 453–464 (2004).
- 44) Hoffmann A., Leung T. H., Baltimore D., *EMBO J.*, **22**, 5530–5539 (2003).
- 45) Anrather J., Racchumi G., Iadecola C., *J. Biol. Chem.*, **280**, 244–252 (2005).
- 46) Cui R., Tieu B., Recinos A., Tilton R. G., Brasier A. R., *Circ. Res.*, **99**, 723–730 (2006).
- 47) Pedram A., Razandi M., Levin E. R. *Mol. Endocrinol.*, **20**, 1996–2009 (2006).
- 48) Mizukami Y., *Endocr. J.*, **57**, 101–107 (2010).
- 49) Moutsatsou P., Papoutsi Z., Kassi E., Heldring N., Zhao C., tsiapara A., Melliou E., Chrousos G. P., Chinou I., Karshikoff A., Nilsson L., Dahlman-Wright K., *PLoS ONE*, **5**, e15594 (2010).
- 50) Briscoe C. P., Tadayyon M., Andrews J. L., Benson W. G., Chambers J. K., Eilert M. M., Ellis C., Elshourbagy N. A., Goetz A. S., Minnick D. T., Murdock P. R., Sauls H. R. Jr., Shabon U., Spinage L. D., Strum J. C., Szekeres P. G., Tan K. B., Way J. M., Ignar D. M., Wilson S., Muir A. I., *J. Biol. Chem.*, **278**, 11303–11311 (2003).
- 51) Hirasawa A., Tsumaya K., Awaji t., Katsuma S., Adachi T., Yamada M., Sugimoto Y., Miyazaki S., Tsujimoto G., *Nat. Med.*, **11**, 90–94 (2005).
- 52) Chu Z. L., Carroll C., Chen R., Alfonso J., Gutierrez B., He H., Lucman A., Xing C., Sebring K., Zhou J., Wagner B., Unett D., Jones R. M., Behan D. P., Leonard J., *Mol. Endocrinol.*, **24**, 161–170 (2010).
- 53) Wang J., Wu X., Simonavicius N., Tian H., Ling L., *J. Biol. Chem.*, **281**, 34457–34464 (2006).
- 54) Brown A. J., Goldsworthy S. M., Barnes A. A., Eilert M. M., Tcheang L., Daniels D., Muir A. I., Wigglesworth M. J., Kinghorn I., Fraser N. J., Pike N. B., Strum J. C., Steplewski K. M., Murdock P. R., Holder J. C., Marshall F. H., Szekeres P. G., Wilson S., Ignar D. M., Foord S. M., Wise A., Dowell S. J., *J. Biol. Chem.*, **278**, 11312–11319 (2003).
- 55) Oh D. Y., Talukdar S., Bae E.J., Imamura T., Morinaga H., Fan W., Li P., Lu W. J., Watkins S. M., Olefsky J. M., *Cell*, **142**, 687–698 (2010).

7. 特記事項

本総説は、岐阜薬科大学博士論文（甲 132 号）の内容を中心にまとめたものである。