

# なぜ亜鉛が必要なのか？： 亜鉛シグナル研究の包括的考察

理化学研究所免疫アレルギー科学総合研究センター・サイトカイン制御研究グループ／  
大阪大学大学院医学系研究科免疫アレルギー医学 深田俊幸

## 要約

亜鉛は生命活動に必要な必須微量元素であり、その代謝異常は「亜鉛欠乏症」を初めとする様々な疾患の原因となる。1960年代に発見されたこの病気が契機となって、現在までに細胞機能と病態形成における亜鉛イオンの多様な関与が示されている。

亜鉛イオンの恒常性は亜鉛トランスポーターによって制御されている。最近の研究によって亜鉛トランスポーターが制御する亜鉛イオンがシグナル分子として機能することが明らかになり、この『亜鉛シグナル』が細胞内の標的分子の機能の特異的に統御して様々な生命現象を制御する様相が分子レベルで解明されつつある。

本総説では、細胞機能と病態形成に関わる新しいシグナル伝達機構である『亜鉛シグナル』について紹介し、さらに「亜鉛トランスポーターを介する亜鉛シグナルは選択的に標的分子を制御する」という概念：“亜鉛シグナル機軸”について議論して、なぜ亜鉛が必要なのか、亜鉛シグナル研究の視点から包括的に考察する。

## 1. 亜鉛恒常性の機序と生体における意義

必須微量元素である亜鉛をヒト成人は約2g有し、この総量を維持するために毎日約10～15mgの亜鉛摂取を必要とする。ヒトにおける亜鉛の栄養学的な重要性はPrasadによる症例発見によってもたらされ、亜鉛欠乏は成長障害の原因となることが明らかにされた<sup>1,2)</sup>。ヒトゲノムが持つ全遺伝子の約1割が亜鉛結合ドメインをコードしていることが示され、生命機能における亜鉛の重要性がゲノム研究からも示唆されている<sup>3)</sup>。

亜鉛イオンの恒常性は亜鉛トランスポーターによって制御される<sup>4,5)</sup>。亜鉛トランスポーターは細胞内の亜鉛イオンレベルを上昇させるSLC39/ZIPファミリーと、減少させるSLC30/ZnTファミリーから構成される(図1)<sup>6)</sup>。亜鉛トランスポー

ターの哺乳類における役割は遺伝学的研究から示されている。ZIP1<sup>7)</sup>、ZIP2、ZIP3、ZIP4<sup>8)</sup>、ZnT1<sup>9)</sup>のノックアウトマウスはいずれも初期発症障害を呈する。新生仔にとって亜鉛の摂取は極めて重要であり、例えば“lethal milk (致死性母乳)”と呼称される変異マウスの母乳は亜鉛含量が低く、その原因として乳腺に発現する亜鉛トランスポーターZnT4の機能不全が同定された<sup>10)</sup>。ヒト新生児の授乳期における亜鉛補給の役割はZnT2が担っており<sup>11)</sup>、亜鉛供給が哺乳動物の授乳期において重要であることを明示している(図2-1)。一方で、受給側の亜鉛吸収能力も正常でなければ個体にとっては障害の原因となる。小腸からの亜鉛吸収障害によって発症する先天性腸性肢端皮膚炎の疾患の原因遺伝子として、小腸上皮細胞に発現するZIP4の機能喪失型変異が同定された<sup>12,13)</sup>。この報告は、小腸を介した亜鉛吸収が個体維持に

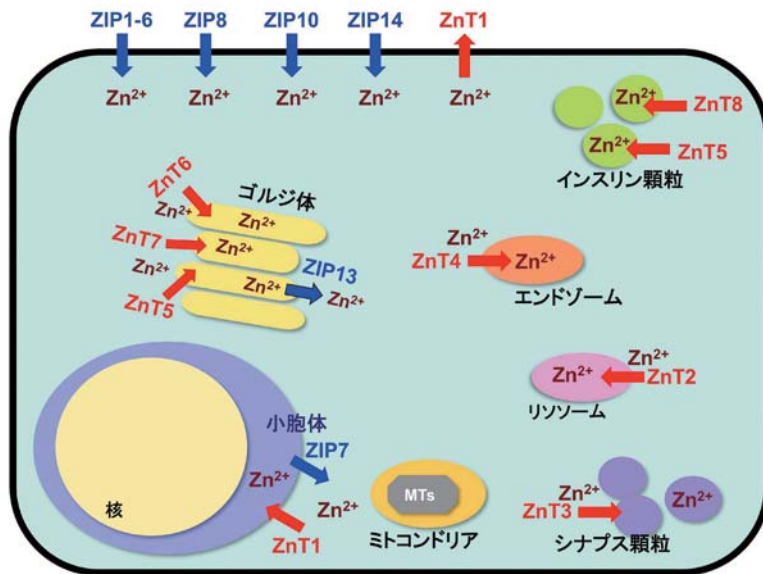


図1 亜鉛トランスポーターと亜鉛恒常性<sup>6)</sup>

細胞内の亜鉛イオンは、亜鉛トランスポーター（SLC39/ZIP および SLC30/ZnT ファミリー蛋白質）の発現と局在によって調節されている。

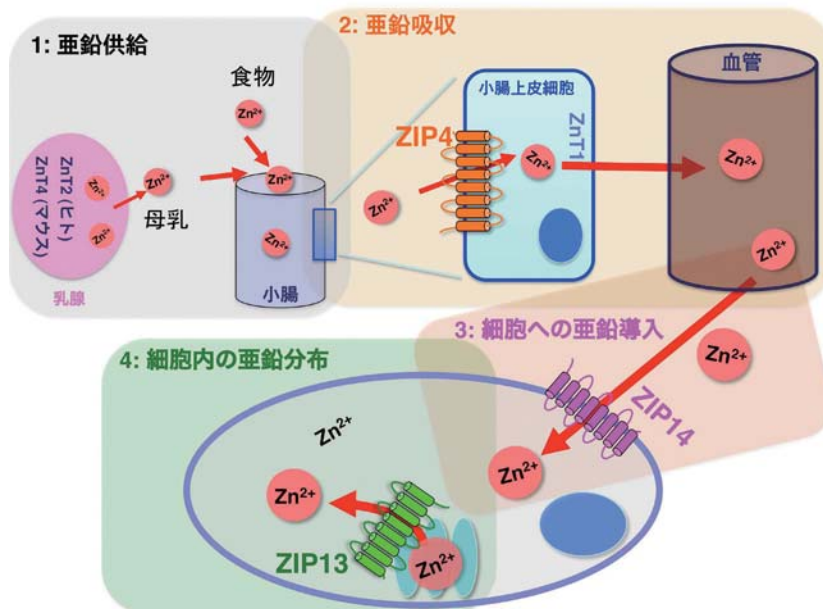


図2 亜鉛イオンの供給／吸収／細胞内導入／細胞内分布の重要性

1. 亜鉛の供給：離乳直後から亜鉛は母乳や食物から供給される。母乳には高濃度の亜鉛が含まれており、乳腺に発現する ZnT2（ヒト）や ZnT4（マウス）が母乳に亜鉛を供給する。
2. 亜鉛の吸収：母乳や食物から供給された亜鉛は小腸から吸収される。小腸上皮細胞の内腔側に局在する ZIP4 が細胞内へ亜鉛を導入し、側底側に発現する ZnT1 が血管への亜鉛供給に関与している。
3. 細胞への亜鉛導入：血液中の亜鉛は、末梢の細胞表面に発現する ZIP14 などの亜鉛トランスポーターによって細胞内へ導入される。
4. 細胞内の亜鉛分布の制御：細胞内に導入された亜鉛は、ZIP13 などの細胞内亜鉛トランスポーターによって分布が制御される。

極めて重要であることを示している (図 2-2)。

小腸を介して体内に供給された亜鉛は、血液を介して末梢の細胞に届けられる (図 2-3)。脾臓や神経系などに限定して発現している亜鉛トランスポーターは、細胞に特化した役割の発揮に貢献していることが示されている<sup>14,23)</sup>。また、亜鉛トランスポーターは、細胞運動やアレルギー応答のように特定の細胞内シグナル伝達経路を制御する<sup>24,25)</sup>。つまり亜鉛トランスポーターが輸送する亜鉛イオンは単に亜鉛恒常性を制御する栄養素ではなく、細胞機能を時空限定的に制御するシグナル分子であることを明示しており、シグナル分子としての性格を持つ亜鉛イオンは『亜鉛シグナル』と呼称されている<sup>6,26)</sup>。

## 2. 亜鉛シグナルが制御する細胞機能と病態形成

前述したように、亜鉛の摂取障害による亜鉛欠乏は成長遅延や骨量低下を引き起こす。通常、小腸から吸収された亜鉛イオンは血液を介して末梢の細胞に届けられるが、個々の細胞に届けられた亜鉛イオンがどのように細胞機能の制御に関わっているのか、その詳細は十分に解明されていない。筆者らは亜鉛シグナルの生体における役割を調べるために、SLC39/ZIP ファミリーの ZIP13 と

ZIP14 のノックアウトマウス (ZIP13-KO マウスと ZIP14-KO マウス) を作製した。これらのマウスの解析によって、亜鉛トランスポーターによる細胞への亜鉛イオン供給と細胞内亜鉛イオンの分布制御が個々の細胞機能の制御に重要であること、それぞれの亜鉛トランスポーターを介する亜鉛シグナルが細胞内シグナル伝達経路を選択的に制御していること (亜鉛シグナル機軸：後述)、その機能喪失が疾患の原因となることを見出した (図 3)。亜鉛シグナルが関与する細胞機能と病態形成について以下に解説する。

### a. 亜鉛トランスポーター ZIP14 を介する亜鉛シグナルは全身成長を制御する

ZIP14 は、*Slc39a14* 遺伝子によってコードされた細胞膜表面に局在する亜鉛トランスポーターである (図 1)<sup>27)</sup>。その発現は肝臓に多く認められ、炎症性のサイトカインや Toll-like 受容体の刺激によって発現が上昇することが知られていたが<sup>28-30)</sup>、個体での役割や細胞での機能は不明であった。我々は ZIP14 のノックアウトマウスを作製して解析し、ZIP14 が副甲状腺ホルモン受容体 1 (parathyroid hormone 1 receptor; PTH1R) や成長ホルモン放出ホルモン受容体 (growth hormone-releasing hormone receptor; GHRHR) のシグナル伝達に関わっていること、糖新生に関

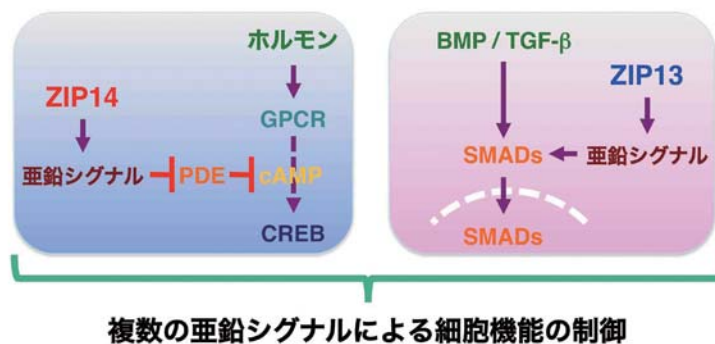


図 3 複数の亜鉛シグナルによる細胞機能の制御

ZIP13 も ZIP14 もその機能損失は成長遅延を呈するが、細胞におけるそれぞれの役割は異なる。ZIP14 は亜鉛を介して PDE 活性を抑制し、細胞内の cAMP 量を維持することによって GPCR シグナル伝達を促進し (左)、全身性成長を制御している。ZIP13 は BMP / TGF- $\beta$  シグナル経路において SMAD 蛋白質の核移行を制御する (右)。正常な細胞機能には、個々の亜鉛シグナルが正常に機能することが必要である。

与するグルカゴン受容体のシグナル伝達に必要とされること、さらに ZIP14 を介する亜鉛シグナルがホスホジエステラーゼ (phosphodiesterase; PDE) の活性を抑制して上記の GPCR (G protein-coupled receptor) のシグナル伝達を正に制御することを見出した (図 3 左).

1) ZIP14-KO マウスは全身成長障害を呈する

ZIP14-KO マウスは、成長遅延、斜頸、側彎、骨量低下および四肢短小等の骨代謝異常の表現型を認めた (図 4A). 軟骨細胞の分化は骨伸長に

重要であり、最終的に破軟骨細胞と骨芽細胞によって石灰化されて骨に置換されて骨は長くなる<sup>31)</sup>. ZIP14-KO マウスの成長板では形態学的な前肥大・肥大層の伸長が見受けられ、それと相関してインディアンヘッジホッグ (indian hedgehog; Ihh) と 10 型コラーゲン (type10 collagen; Col10a1) の mRNA 発現量が増加していた (図 4B). 対照マウスでは、ZIP14 は静止層から前肥大層にかけて特に増殖層で高く発現しており、これらの結果から増殖軟骨細胞から肥大軟骨細胞への分化の制

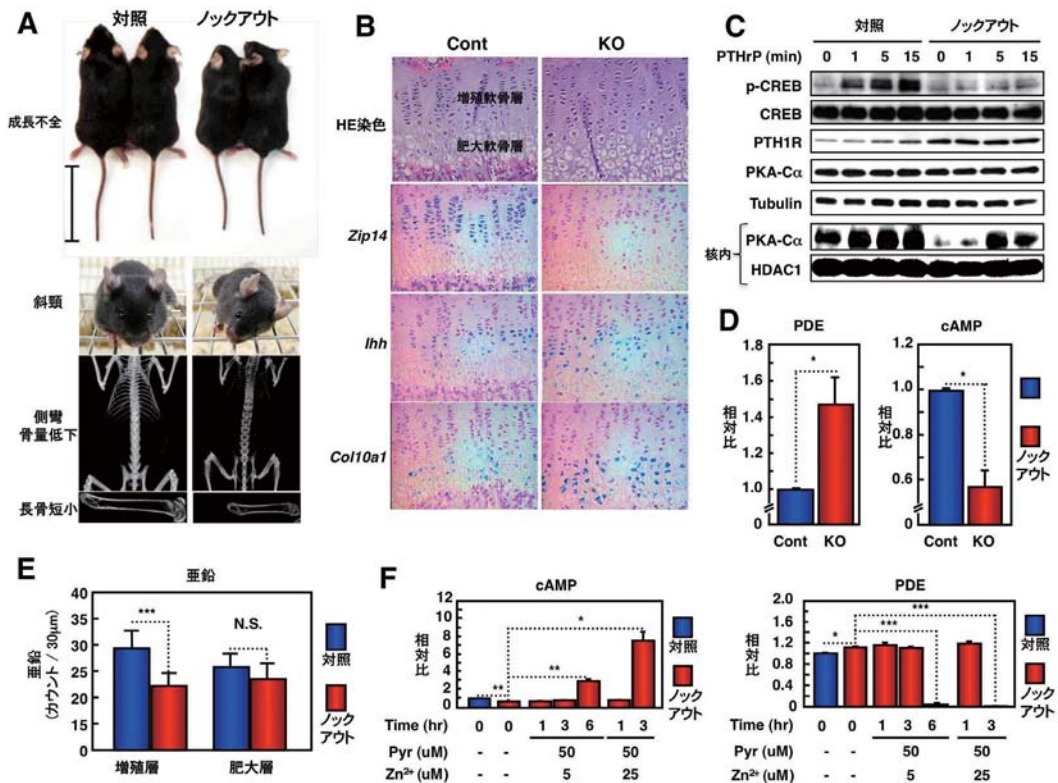


図 4 ZIP14 は GPCR シグナル伝達を介した軟骨細胞の分化を制御する<sup>33)</sup>

- A. ZIP14-KO マウスは、成長遅延、斜頸、側彎、骨量低下、四肢短小を呈する。
- B. ZIP14-KO マウスの成長板では、前肥大層と肥大層の伸長と肥大化亢進が認められる (HE 染色)。ZIP14-KO マウスの成長板では、*Ihh* (前肥大層マーカー) と *Col10a1* (肥大層マーカー) の mRNA 発現の亢進が認められる (*in situ* ハイブリダイゼーション解析)。
- C. ZIP14-KO マウス由来の軟骨細胞で認められた PTHrP 刺激後の CREB のリン酸化と PKA の核移行の減弱。
- D. ZIP14-KO マウス由来の軟骨細胞で認められた PDE の活性亢進と cAMP 量の減少。\* :  $p < 0.05$ ,  $t$  検定. エラーバーはすべて標準偏差。
- E. ZIP14-KO マウスの増殖層では亜鉛量の減少が認められた。
- F. ZIP14-KO マウス由来の軟骨細胞に亜鉛イオンを導入すると、cAMP と PDE の異常値がともに回復した。  
\* :  $p < 0.05$ , \*\* :  $p < 0.01$ , \*\*\* :  $p < 0.001$ , 多重比較検定. エラーバーはすべて標準偏差。



御における ZIP14 の関与が示唆された。

ZIP14-KO マウスの成長板では肥大化の亢進が認められたことから、我々は ZIP14 の作用点として肥大化の亢進を制御する副甲状腺ホルモン関連ペプチド(parathyroid hormone-related peptide; PTHrP) の受容体である PTH1R に注目した<sup>31)</sup>。PTHrP の結合で活性化された PTH1R はアデニル酸シクラーゼを活性化し、その結果として産生された環状アデノシン一リン酸(cyclic adenosine monophosphate; cAMP) は PKA (protein kinase A) の触媒サブユニットを核移行させて転写因子 CREB を活性化する。新生仔マウスの肋骨から初代軟骨細胞を調製して PTHrP で刺激した結果、ZIP14-KO マウス由来の細胞では CREB のリン酸化と PKA 触媒サブユニットの核移行の減弱化が認められた(図 4C)。ZIP14-KO マウス由来の細胞ではサイクリックヌクレオチド分解酵素である PDE の活性が亢進しており、cAMP 量の著明な減少を認めた(図 4D)。さらに、Zip14 の発現を認める増殖層において細胞内亜鉛レベルの減少が認められ(図 4E)、これらの異常は ZIP14 の過剰発現や亜鉛イオンの導入によって回復した(図 4F)。上記の結果は、軟骨細胞において ZIP14 を介する亜鉛シグナルは PDE 活性を抑制し、細胞内の cAMP 量を維持することによって GPCR シグナルを正に制御していることを示している(図 3 左)。

## 2) ZIP14 は成長ホルモンの産生を制御する

ZIP14-KO マウスは全身成長の遅延を呈している。全身成長に関与する成長ホルモン(growth hormone; GH) の産生は、脳下垂体で成長ホルモン放出ホルモン受容体(growth hormone releasing hormone receptor; GHRHR) によって調節される<sup>32)</sup>。ZIP14-KO マウス由来の下垂体細胞を調べた結果、cAMP と亜鉛量とも減少していた。GHRHR の応答性を検査するために、マウスに GHRH を投与した。その結果、対照マウスで認められる GH 濃度の上昇が、ZIP14-KO マウスではほとんど認められなかった。脳下垂体で産生された GH は、肝臓に発現する GH 受容体(growth hormone receptor; GHR) を刺激してインスリン

様成長因子 I (insulin-like growth factor I; IGF-I) の産生を促し、このシステムは“GH-IGF-I 機軸”と呼ばれ、哺乳類の全身成長に重要である。IGF-I の発現量を精査すると、ZIP14-KO マウス由来の肝臓では IGF-I の発現量が顕著に減少していた。これらの結果から、ZIP14 を介する亜鉛シグナルは細胞内の cAMP 量の維持に貢献することで GPCR シグナルを介した GH の産生を制御していること、さらに ZIP14-KO マウスは“GH-IGF-I 機軸”の表現型を呈していることが明らかになった。

さらに我々は、ZIP14 が肝臓のグルカゴン受容体を介した絶食時の糖新生反応を制御することを見出した。これらの結果は、ZIP14 を介する亜鉛シグナルが選択的に GPCR シグナル伝達を正に制御し、全身成長やエネルギー代謝をコントロールしていることを明示していること(図 3 左)<sup>33)</sup>、小腸から吸収された亜鉛イオンが末梢の細胞の表面に局在する ZIP14 などの亜鉛トランスポーターによって量的制御を受けることが、正常な細胞機能に極めて重要であることを示している(図 2-3)。

## b. 亜鉛トランスポーター ZIP13 を介する

### 亜鉛シグナルは硬組織・結合組織形成に関わる

ZIP13 はゴルジ体に局在する細胞内亜鉛トランスポーターで<sup>5)</sup>、ホモ 2 両体を形成してゴルジ体から細胞質側への亜鉛輸送を担っている(図 1)<sup>34)</sup>。ノックアウトマウスとヒト遺伝性疾患の解析から、ZIP13 を介する亜鉛シグナルが硬組織と結合組織の発生と形成に重要であることが判明した<sup>35)</sup>。

#### 1) ZIP13-KO マウスは骨軟骨形成不全と

##### 歯形成異常を呈する

ZIP13-KO マウスは、3 週齢前後から成長遅延、歯形成不全、皮膚や眼の脆弱化や脊柱後彎等の硬組織と結合組織に異常を認める。ZIP13-KO マウスの長骨は野生型マウスと比べて短く(図 5A)、軟骨成長板においては肥大軟骨細胞が著明に減少し、さらに軟骨細胞のカラム配列の乱れが観察される(図 5A)。すなわち、ZIP13 を介する亜鉛シ

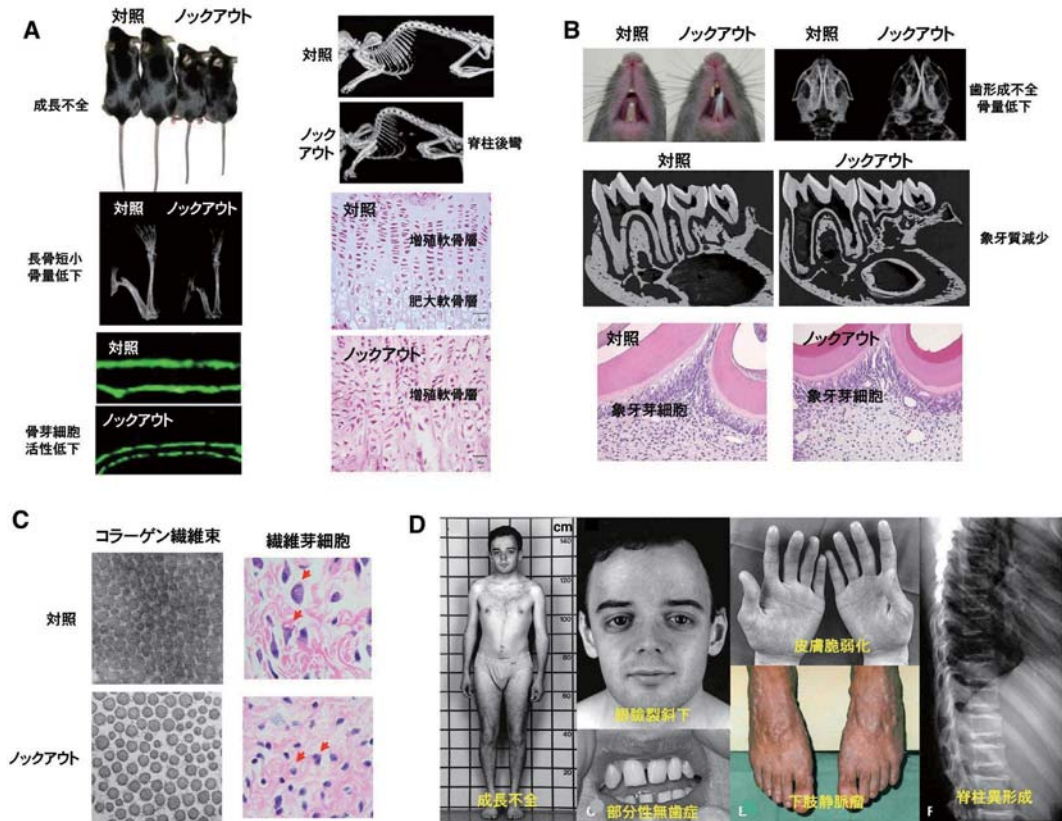


図5 ZIP13-KO マウスにおける異常と「新しいタイプのエーラスダンロス症候群」症例<sup>35)</sup>

- A. ZIP13-KO マウスにおける成長遅延 (左上), 脊柱後彎 (右上), 骨量低下および短い長骨 (左中: 脛骨と大腿骨), 骨芽細胞の機能低下 (左下), 軟骨細胞の分化抑制と軟骨カラム構造異常 (右下: HE 染色)
- B. ZIP13-KO マウスに見られる切歯形態異常 (上段), 歯根の象牙質形成異常 (右中), 象牙芽細胞形態異常 (右下: HE 染色)
- C. ZIP13-KO マウスに見られるコラーゲン繊維束の減少 (左: 透過型電子顕微鏡イメージ) と繊維芽細胞形態異常 (右: HE 染色)
- D. 「新しいタイプのエーラスダンロス症候群」症例. ポルトガル人男性 (22 歳当時) が発症した低身長, 窪目, 眼瞼裂斜下, 乱視, 部分性無歯症, 皮膚脆弱化, 下肢静脈瘤, 脊柱異形成を示す.

ゲナルは増殖軟骨細胞から肥大軟骨細胞への分化に必須であり, その分化過程における軟骨細胞のカラム配列構築に関与することを示している. ZIP13-KO マウスでは骨量の減少と骨芽細胞機能の低下も認める (図 5A). これらの結果は, ZIP13 はマウスの成長期における骨芽細胞と軟骨細胞の機能と分化に重要であることを明示している.

ZIP13-KO マウスには歯の異常も現れる. このマウスの切歯は破折, 不正咬合, 彎曲等の形態異常を認め, 臼歯においては歯冠の形態は正常であ

るが歯根象牙質の著明な減少を呈する (図 5B). マウスの歯の発生は上皮間葉相互作用による歯冠形成が先行し, 上皮系由来のエナメル芽細胞によるエナメル質の分泌を伴う歯冠の完成は生後 10 日頃までに完了する. その後に歯根の伸長と間葉系由来の象牙芽細胞による象牙質の肥厚が開始する<sup>36)</sup>. この歯根形成は生後 10 日前後から始まる現象であり, ZIP13-KO マウスの歯根形成異常や骨形成不全の時期と一致する. ZIP13-KO マウスの象牙芽細胞は無秩序に配置されており (図 5B), これらの結果は象牙芽細胞の整列制御にも

ZIP13は重要な役割を演じていることを示している。ZIP13-KOマウスの皮膚や眼球は脆弱であり、コラーゲンの著明な減少と繊維芽細胞の未熟な形態が確認された(図5C)。骨における表現型が骨芽細胞と軟骨細胞に起因しており、歯においては象牙芽細胞に起因することから、ZIP13-KOマウスの異常は総じて2~3週齢前後から始まる間葉系細胞の機能異常を反映していると考えられた。

## 2) ZIP13と結合組織疾患

ZIP13-KOマウスの表現型は、ヒトの結合組織疾患の特徴を有している。我々はZIP13-KOマウスの表現型と相関性を示す症例を探し、ポルトガルで症例を見出した。当該患者は、成長遅延・骨密度低下・脊柱扁平・脊柱彎曲・部分性無歯症・皮膚の脆弱化・青色強膜・眼球の落窪み・眼瞼裂斜下といった「骨形成不全症」と「エーラスダンロス症候群」の特徴を有しており(図5D)、新しいタイプのエーラスダンロス症候群(現在は脊椎手掌異形成型エーラスダンロス症候群(Spondylocheiro dysplastic form of Ehlers-Danlos syndrome; SCD-EDS)と呼称されている<sup>37)</sup>)と診断された。遺伝子検査の結果、ZIP13の74番目のグリシン残基がアスパラギン酸に置き換わる1塩基置換(G74D変異)を当該患者に確認した。上述したZIP13-KOマウスとSCD-EDSの表現型、遺伝形式、変異遺伝子における高い相関性から、ZIP13遺伝子が硬組織と結合組織の形成に重要であることが判明した。

## 3) ZIP13を介する亜鉛シグナルは

### BMP/TGF- $\beta$ シグナル伝達を制御する

ZIP13を介する亜鉛シグナルが制御する生物学的現象を解明するために、ZIP13-KOマウス由来の細胞(ZIP13-KO細胞)を用いて検討した。その結果、ZIP13-KO細胞ではBMP/TGF(transforming growth factor)- $\beta$ のシグナル伝達が減弱化していた。BMP/TGF- $\beta$ シグナル伝達経路では、SMADがこれらのシグナル伝達に重要な位置を占めており<sup>38)</sup>、ZIP13を介する亜鉛シグナルはSMADの核内移行の制御に重要に関与することが示された。さらに、SCD-EDS患者に見られたG74D変異がZIP13の機能喪失型変異であ

ることをレスキュー実験によって確認した。これらの結果から、ゴルジ体に局在する細胞内亜鉛トランスポーターZIP13が硬組織と結合組織の発生に重要であること、BMP/TGF- $\beta$ シグナル伝達に関わっていること、その機能不全が遺伝性疾患の原因になることが明らかになった(図3右)。

成長遅延は亜鉛欠乏症の患者によく見られる症状である。そこで、ZIP13-KOマウスと患者において血清内亜鉛濃度を精査したが、それらには対照マウスの値と有意な差異は認められなかった。前述のZIP14の研究結果と合わせて考察すると、これらの結果は亜鉛吸収による「量的な亜鉛」の制御機構に加えて(図2-3)、細胞内分布という「質的な亜鉛」の制御機構も正常な細胞機能と健康維持に重要であることを示している(図2-4)。

## 総括：細胞機能と病態形成を制御する『亜鉛シグナル機軸』

本総説では、2つの亜鉛トランスポーター：ZIP13とZIP14を例にして亜鉛シグナルについて論述した。軟骨成長板の増殖層に高い発現を認めるこれらの亜鉛トランスポーターは軟骨細胞の分化に重要であることが判明したが、興味深いことにそれぞれの役割は異なっている。ZIP14が細胞膜に発現してその機能欠損が細胞内亜鉛の減少をもたらす(図4E)のに対して、ゴルジ体に発現するZIP13の機能欠損は細胞内亜鉛量に変化を及ぼさないが亜鉛の細胞内分布に変化が見られた。さらに、ZIP14がGPCRのシグナル伝達に関与するのに対して、ZIP13はBMP/TGF- $\beta$ のシグナル伝達の制御に関与する。これらの知見は、異なる亜鉛トランスポーターによって細胞内亜鉛の総量や分布の変動が制御されており(図2)、それぞれの亜鉛トランスポーターが統御する亜鉛シグナルが選択的に細胞機能を制御していることを示している(図3;図6)。全遺伝子の約1割が亜鉛に結合する配列を有することは、「亜鉛トランスポーターを介する亜鉛シグナルは選択的に細胞機能を制御する」と筆者が定義した『亜鉛シグナル機軸』(図6)が、疾患を含めた多様な生命

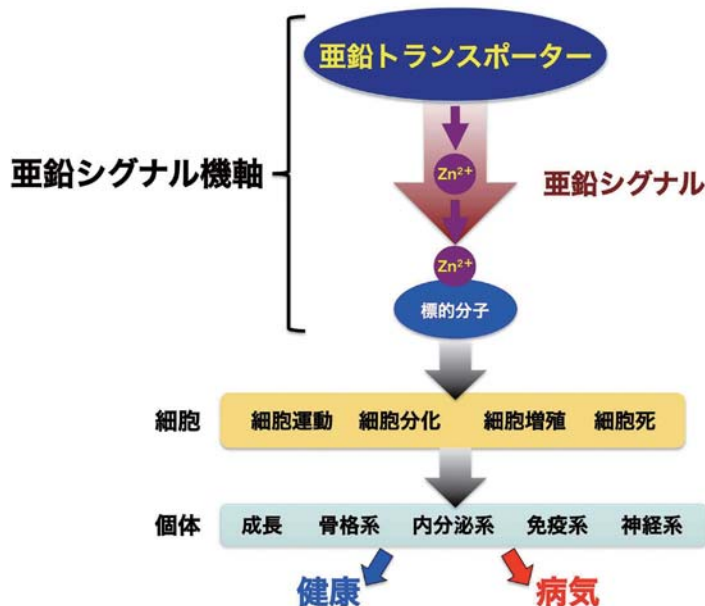


図6 亜鉛トランスポーターを介する亜鉛シグナルは『亜鉛シグナル機軸』を構築して選択的に細胞機能を制御する。それぞれの亜鉛シグナルは特異的な標的分子を制御する亜鉛シグナル機軸を構築して、選択的にシグナル伝達経路を制御することによって細胞と個体レベルの生命現象に貢献する。ひとつの亜鉛シグナル機軸の破綻は、その機軸に対して代替機構がない限り異常や病気の原因となる。

現象に関わっている可能性を強く示唆している。『亜鉛シグナル機軸』のさらなる解析は、生命現象の制御機構の理解に新しい知見をもたらすものと確信する。

謝辞

理化学研究所 横浜研究所 免疫アレルギー科学総合研究センター サイトカイン制御研究グ

ループの平野俊夫先生を初めとする同グループの皆様へ感謝致します。様々な御教示を頂きましたジェノスタッフ株式会社 野口洋一様、臨床データを提供して頂いた University of Freiburg の Andrea Superti-Furga 先生に深く感謝申し上げます。此の度の執筆の機会を頂きました宮田學先生、第4回近畿亜鉛栄養治療研究会において多大な御尽力を頂きました株式会社シノテストの関係者各位に心より感謝申し上げます。

◆文献

1) Prasad AS, Halsted JA, Nadimi M : Am J Med 3 : 532-546, 1961  
 2) Prasad AS : Am J Clin Nutr 53 : 403-412, 1991  
 3) Andreini C, Banci L, Bertini I, Rosato A : J Proteome Res 5 : 196-201, 2006  
 4) Kambe T, Yamaguchi-Iwai Y, Sasaki R, Nagao M : Cell Mol Life Sci 61 : 49-68, 2004  
 5) Fukada T, Kambe T : Metallomics 3 : 662-674, 2011  
 6) Fukada T, Yamasaki S, Nishida K, Murakami M, Hirano T : J Biol Inorg Chem 16 : 1123-1134, 2011  
 7) Dufner-Beattie J, Huang ZL, Geiser J, Xu W, Andrews GK : Genesis 44 : 239-251, 2006  
 8) Dufner-Beattie J, Weaver BP, Geiser J, Bilgen M, Larson M, Xu W, Andrews GK : Hum Mol Genet 16 : 1391-1399, 2007



- 9) Andrews GK, Wang H, Dey SK, Palmiter RD : *Genesis* 40 : 74-81, 2004
- 10) Huang L, Gitschier J : *Nat Genet* 17 : 292-297, 1997
- 11) Chowanadisai W, Lonnerdal B, Kelleher SL : *J Biol Chem* 281 : 39699-39707, 2006
- 12) Wang K, Zhou B, Kuo YM, Zemansky J, Gitschier J : *Am J Hum Genet* 71 : 66-73, 2002
- 13) Kury S, Dreno B, Bezieau S, Giraudet S, Kharfi M, Kamoun R, Moisan JP : *Nat Genet* 31 : 239-240, 2002
- 14) Chimienti F, Devergnas S, Favier A, Seve M : *Diabetes* 53 : 2330-2337, 2004
- 15) Wenzlau JM, Juhl K, Yu L, Moua O, Sarkar SA, Gottlieb P, Rewers M, Eisenbarth GS, Jensen J, Davidson HW, Hutton JC : *Proc Natl Acad Sci USA* 104 : 17040-17045, 2007
- 16) Sladek R, Rocheleau G, Rung J, Dina C, Shen L, Serre D, Boutin P, Vincent D, Belisle A, Hadjadj S, Balkau B, Heude B, Charpentier G, Hudson TJ, Montpetit A, Pshezhetsky AV, Prentki M, Posner BI, Balding DJ, Meyre D, Polychronakos C, Froguel P : *Nature* 445 : 881-885, 2007
- 17) Pound LD, Sarkar SA, Benninger RK, Wang Y, Suwanichkul A, Shadoan MK, Printz RL, Oeser JK, Lee CE, Piston DW, McGuinness OP, Hutton JC, Powell DR, O'Brien RM : *Biochem J* 421:371-376, 2009
- 18) Lemaire K, Ravier MA, Schraenen A, Creemers JW, Van de Plas R, Granvik M, Van Lommel L, Waelkens E, Chimienti F, Rutter GA, Gilon P, in't Veld PA, Schuit FC : *Proc Natl Acad Sci USA* 106 : 14872-14877, 2009
- 19) Nicolson TJ, Bellomo EA, Wijesekara N, Loder MK, Baldwin JM, Gyulhandanyan AV, Koshkin V, Tarasov AI, Carzaniga R, Kronenberger K, Taneja TK, da Silva Xavier G, Libert S, Froguel P, Scharfmann R, Stetsyuk V, Ravassard P, Parker H, Gribble FM, Reimann F, Sladek R, Hughes SJ, Johnson PR, Masseboeuf M, Burcelin R, Baldwin SA, Liu M, Lara-Lemus R, Arvan P, Schuit FC, Wheeler MB, Chimienti F, Rutter GA : *Diabetes* 58 : 2070-2083, 2009
- 20) Cole TB, Wenzel HJ, Kafer KE, Schwartzkroin PA, Palmiter RD : *Proc Natl Acad Sci USA* 96 : 1716-1721, 1999
- 21) Linkous DH, Flinn JM, Koh JY, Lanzirotti A, Bertsch PM, Jones BF, Giblin LJ, Frederickson CJ : *J Histochem Cytochem* 56 : 3-6, 2008
- 22) Lee JY, Cole TB, Palmiter RD, Koh JY : *J Neurosci* 20 : RC79, 2000
- 23) Sindreu C, Palmiter RD, Storm DR : *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011
- 24) Yamashita S, Miyagi C, Fukada T, Kagara N, Che YS, Hirano T : *Nature* 429 : 298-302, 2004
- 25) Nishida K, Hasegawa A, Nakae S, Oboki K, Saito H, Yamasaki S, Hirano T : *J Exp Med* 206 : 1351-1364, 2009
- 26) Hirano T, Murakami M, Fukada T, Nishida K, Yamasaki S, Suzuki T : *Adv Immunol* 97 : 149-176, 2008
- 27) Taylor KM, Morgan HE, Johnson A, Nicholson RI : *FEBS Lett* 579 : 427-432, 2005
- 28) Lichten LA, Liuzzi JP, Cousins RJ : *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 296 : G860-867, 2009
- 29) Ohashi T, Matsui T, Chujo M, Nagao M : *Cytotechnology* 57 : 181-185, 2008
- 30) Liuzzi JP, Lichten LA, Rivera S, Blanchard RK, Aydemir TB, Knutson MD, Ganz T, Cousins RJ : *Proc Natl Acad Sci USA* 102 : 6843-6848, 2005
- 31) Kronenberg HM : *Ann N Y Acad Sci* 1068 : 1-13, 2006
- 32) Mayo KE, Godfrey PA, Suhr ST, Kulik DJ, Rahal JO : *Recent Prog Horm Res* 50 : 35-73, 1995
- 33) Hojyo S, Fukada T, Shimoda S, Ohashi W, Bin BH, Koseki H, Hirano T : *PLoS One* 6 : e18059, 2011
- 34) Bin BH, Fukada T, Hosaka T, Yamasaki S, Ohashi W, Hojyo S, Miyai T, Nishida K, Yokoyama S, Hirano T : *J Biol Chem* 286 : 40255-40265, 2011
- 35) Fukada T, Civic N, Furuichi T, Shimoda S, Mishima K, Higashiyama H, Idaira Y, Asada Y, Kitamura H, Yamasaki S, Hojyo S, Nakayama M, Ohara O, Koseki H, Dos Santos HG, Bonafe L, Ha-Vinh R, Zankl A, Unger S, Kraenzlin ME, Beckmann JS, Saito I, Rivolta C, Ikegawa S, Superti-Furga A, Hirano T : *PLoS One* 3 : e3642, 2008
- 36) Fukada T, Asada Y, Mishima K, Shimoda S, Saito I : *J Oral Biosci* 53 : 1-12, 2011
- 37) Giunta C, Elcioglu NH, Albrecht B, Eich G, Chambaz C, Janecke AR, Yeowell H, Weis M, Eyre DR, Kraenzlin M, Steinmann B : *Am J Hum Genet* 82 : 1290-1305, 2008
- 38) Miyazono K, ten Dijke P, Heldin CH : *Adv Immunol* 75 : 115-157 : 2000