

綜 説

甲状腺ホルモン輸送：甲状腺から標的核受容体への旅路

鈴木 悟

信州大学大学院医学系研究科加齢病態制御学分野

**Thyroid Hormone Transport :
A Journey from Thyroid Gland to Targeted Nuclear Receptors**

Satoru SUZUKI

*Department of Aging Medicine and Geriatrics, Graduate School of Medicine, Shinshu University***Key words** : thyroid hormone, transport, mu-crystallin, binding protein, oxidoreductase甲状腺ホルモン, 輸送, μ クリスタリン, 結合蛋白, 酸化還元酵素

はじめに

甲状腺ホルモンは恒温動物の熱産生, エネルギー代謝を担うホルモンであるのみならず, 細胞の分化, 発達に関与する重要な役割を有している。甲状腺でアミノ酸のチロシン骨格からヨードの有機化を経て, ヨードを3つ所有するトリヨードサイロニン (T3) と4つ有するサイロキシシン (T4) が合成, 分泌される (図1)。最終的に細胞核に存在する受容体へ結合し, ホルモン作用を発揮する。高濃度で甲状腺から分泌されたホルモンが血液, 体液循環で分布し, 体内のそれぞれの場所で細胞, 臓器特異的に適切な作用を発揮するためには, なんらかの調節機能が必要である。このホルモンの輸送機構を自身のデータを交えてまとめた。

I 甲状腺から血液へ

A サイロキシシン結合グロブリン (TBG)

甲状腺濾胞内ではサイログロブリンという蛋白に結合している甲状腺ホルモンは, T3とT4が約1対3の割合で血液中に分泌される (図2)。血液中に放出されたT3は速やかに組織へ取り込まれる, 一方, T4はサイロキシシン結合グロブリン (TBG) に結合し, 血液中を末梢へと輸送される。この蛋白は, 分子量54

kDaの糖蛋白で, 甲状腺ホルモンに親和性が高い (くっつきやすく特異性が高い)。T4に対する親和性がT3の約20倍高く, 血清中T4の約75%はこの蛋白質に結合する。また, 甲状腺から分泌されるホルモンが主に, T4であるため, TBGは血清中の甲状腺ホルモン濃度を決定する最も大きな因子である¹⁾。ヒトTBGは, X染色体にコードされている。完全欠失, 部分欠失, 点変異と様々な遺伝子上の変異が報告されており, サイロキシシンに対する親和性は減少する。新生児のスクリーニングでは, 男児の5,000人に1人は部分欠損であり, 15,000人に1人は完全欠損である。TBGの点突然変異による構造上の異常はT4への親和性の変化の他に, 熱に対する安定性が上昇あるいは減弱する特徴があり, 血清中のホルモン濃度に影響を与える場合がある。

B トランスサイレチン (transthyretin ; TTR)

脈絡膜で主に発現しており, 脳脊髄液では主な甲状腺ホルモン結合蛋白である。以前はプレアルブミンとして知られていた蛋白は, 4量体を形成しており, 中央に2つのT4結合部位を持つ。血清中T4の10-15%がこの蛋白に結合する。TTRはヒト18番染色体にコードされており, この蛋白の欠損症例は報告されていない。しかしながら, この蛋白の欠損マウスは生存可能で, 甲状腺ホルモンの代謝や作用に影響を与えない。点突然変異症例は現在までに50例以上報告されており, T4への親和性は低いものから高いものまで様々である。1980年代よりTTRはアミロイドーシスとの関係

別刷請求先: 鈴木 悟 〒390-8621

松本市旭3-1-1 信州大学大学院医学系研究科
加齢病態制御学分野

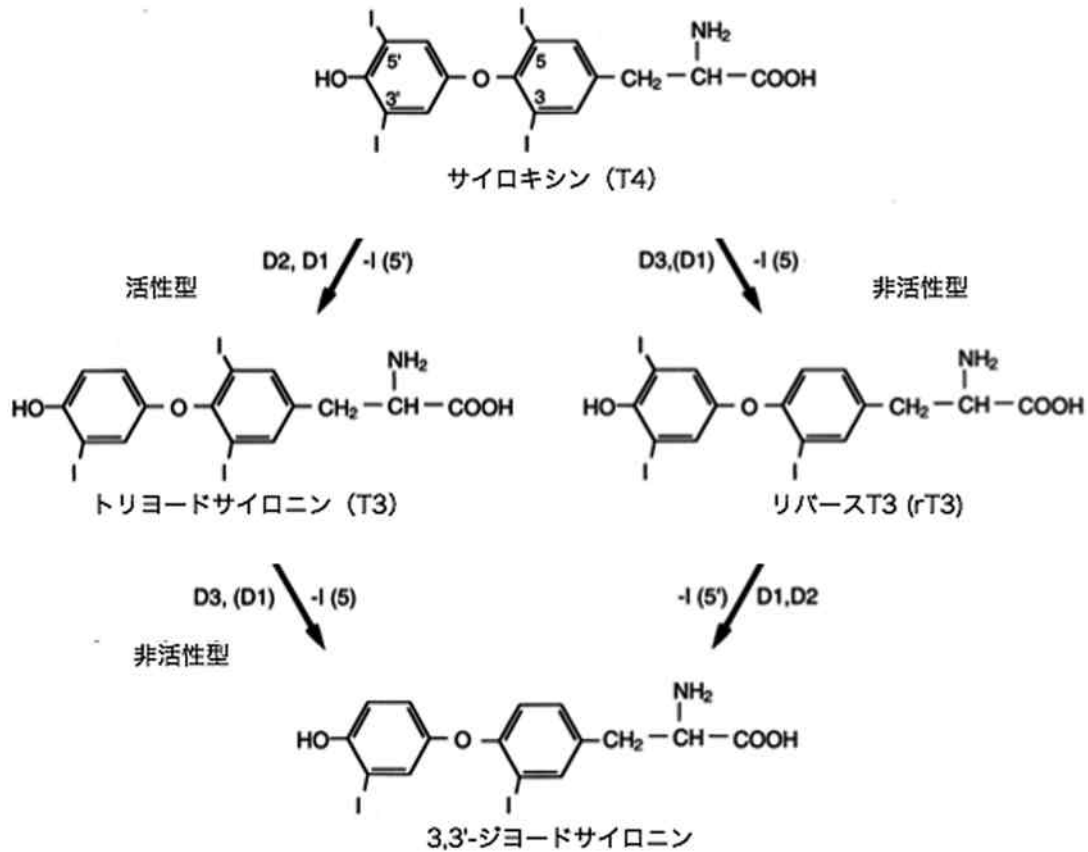


図1 主な甲状腺ホルモンとその代謝

甲状腺ホルモンの主な代謝酵素は細胞質に存在する脱ヨード酵素である。脱ヨード酵素には1型 (D1)、2型 (D2) そして3型 (D3) が存在する。D1は外側 (5') と内側 (5) のヨードに対し脱ヨード作用を有する。D2は外側、D3は内側のみヨードに対し脱ヨード作用を有する。サイロキシン (T4) はヨード分子を4つ保有している。外側の脱ヨード反応により、トリヨードサイロニン (T3) に変換される。T3は核受容体に結合し活性型としてホルモン作用を誘導する。内側の脱ヨード反応により生じるリバース T3 (rT3) は非活性型であり、核受容体に結合せず活性を持たない。T3、rT3はその後、同様の脱ヨード酵素により非活性型であるジヨードサイロニンへ代謝される。

が注目されていた。T4はこの蛋白の4量体と結合することで、よりエネルギー学的に安定な状態になる。脈絡膜で合成されるある種の変異 TTR が髄液中で T4 と結合し、蛋白の安定化が増すことで分泌が細胞内から細胞外へ促進することが報告されている²⁾。この変異 TTR が増加することで、中枢神経系にアミロイド沈着が進行することが報告されている。

C アルブミン

親和性は TBG に比し 1 万分の 1 と低い、血漿中濃度が高いため、甲状腺ホルモンの 10% が結合している。主に TBG、トランスサイレチンと合わせて分泌された甲状腺ホルモンの約 99% は結合型として血液中に存在する。この蛋白の遺伝子変異が原因と考えられる疾患として、familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia が知られている。この疾患は、アルブ

ミンをコードする遺伝子の点変異から蛋白翻訳上、1 アミノ酸が置き換わることにより、T4、あるいは T3 に対する親和性が増加する。そのため血清中のホルモン濃度は正常の約 2 倍から 18 倍に達する。

II 血液から細胞膜通過へ

T3 と T4 は脂溶性ホルモンであり、ペプチドホルモンに比べ、細胞膜を貫通しやすく、かつて、このホルモンの細胞への取り込みは受動的なメカニズムによることが提唱されてきた。近年、T3 を特異的に取り込む蛋白質が同定され、能動的な輸送が存在することが明らかとされた。現在、大きく 2 種類のトランスポーター (甲状腺ホルモン輸送担体) が同定されている。

A Monocarboxylate transporter (MCT)

MCT ファミリーの蛋白は乳酸、ピルビン酸、ケト

甲状腺ホルモン輸送：甲状腺から標的核受容体への旅路

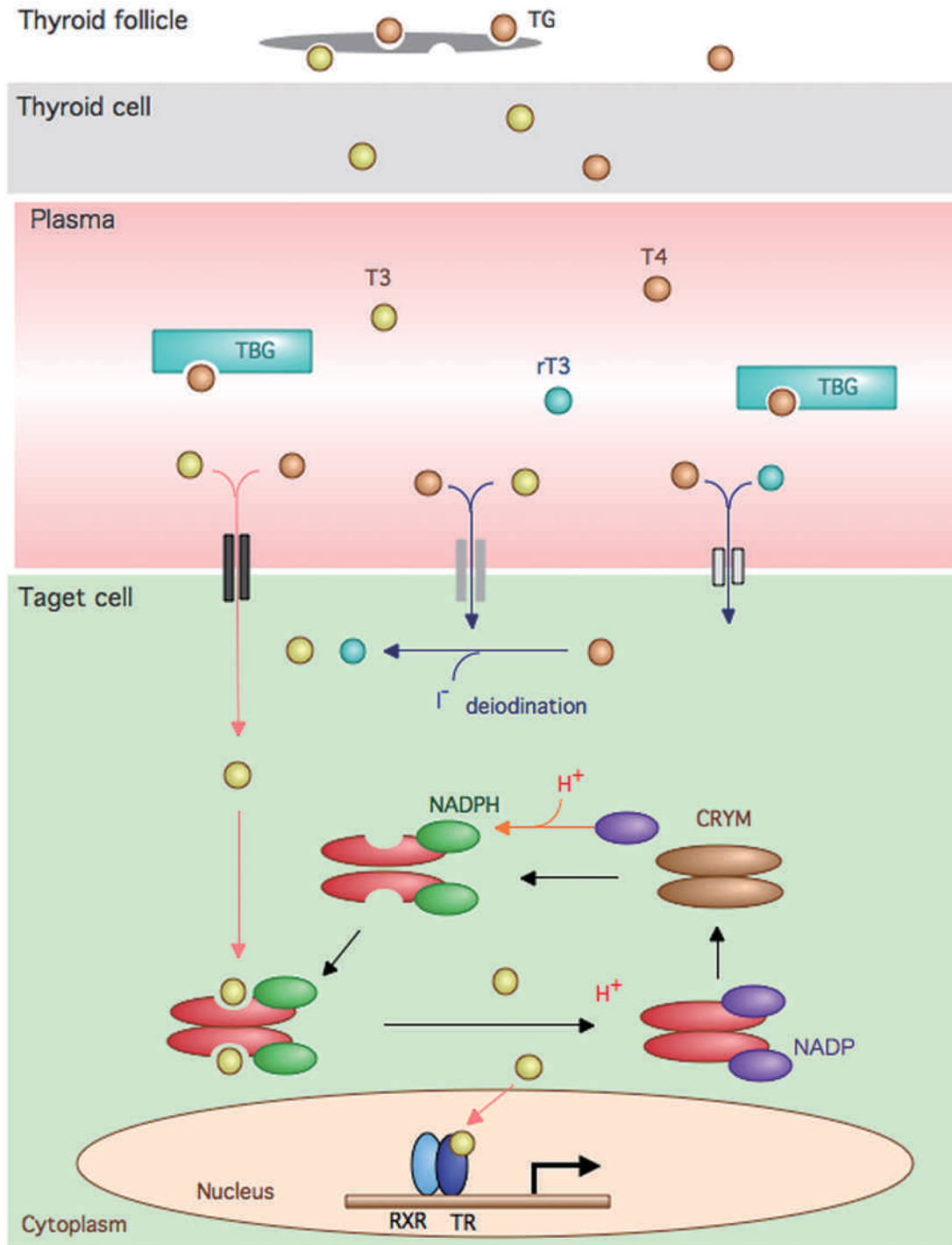


図2 甲状腺から末梢細胞核への甲状腺ホルモンの輸送

甲状腺濾胞内のサイログロブリンに結合している甲状腺ホルモンは、濾胞細胞を経て、血中に放出される。放出されたサイロキシンはサイロキシン結合グロブリンと結合し、末梢へ運ばれる。その後、ホルモンは細胞膜に存在するいくつかのトランスポーターにより細胞内へ取り込まれる。脱ヨード酵素により、サイロキシンはT3へ変換される。T3は μ クリスタリンにNADPH存在下に結合し、NADPHが酸化することにより、T3が結合から外れ、遊離T3となり、核へ入り、核受容体に結合し、RXRとヘテロ2量体を形成し、DNAに結合し、転写調節に寄与する。

TG：サイログロブリン、T3：トリヨードサイロニン、T4：サイロキシン

TBG：サイロキシン結合グロブリン CRYM： μ クリスタリン TR：甲状腺ホルモン核受容体

RXR：レチノイド \times 受容体

ン体といった monocarboxylate を輸送する蛋白としてクローニングされた。現在多種のアイソフォームが報告されているが、その半数以上はリガンドが判明していない。MCT8は当初、X染色体の不活化の機構を探索する研究においてポジショナルクローニングにより単離された蛋白でその詳細な機能は不明であった。この蛋白を細胞で発現し、甲状腺ホルモンの取り込みを検討したところ高い選択性で T3, T4が取り込まれた³⁾。この蛋白は、もちろん、アミノ酸や monocarboxylate, 他のリガンドをより選択的に輸送する可能性もある。しかし、近年、X染色体にリンクした重症の精神発達遅滞の家系でこの遺伝子の異常が発見された⁴⁾。しかも、この症例の血清 T3濃度は正常の2-3倍、T4は低下しているにも関わらず、TSHは正常か正常の約2倍程度に上昇している。血液中の T3と TSHが上昇している状態は、この症例が、甲状腺ホルモン作用不応症の表現型であることを示唆する。X染色体にリンクした精神発達遅滞の症候群は現在のところ160疾患以上の報告がある。その中に、1944年ころから Allan-Herndon-Dudley 症候群が報告されていた。この疾患は重度精神発達遅滞に加え、構音障害、アテトーゼ様の遠位四肢優位の不随意運動、筋緊張の低下、筋量の減少、といった神経症状を呈する。この症例の6例に MCT8の遺伝子異常が報告された⁵⁾。

B Organic anion transporting polypeptide (OATP)

ナトリウム非依存性 OATP は、当初、bromosulfophthalein (BSP) や胆汁酸を肝細胞に取り込む分子としてクローニングされたが、その後、網膜や脈絡膜に存在する新たなアイソフォームがクローニングされた⁶⁾。これらのアイソフォームの一部は、*in vitro*の実験で、甲状腺ホルモンを選択的に輸送し、細胞内の甲状腺ホルモンの取り込みに生理的に関与していると予想される⁷⁾。OATP1C1は以前、OATP-F, OATP14と呼ばれていた輸送蛋白で他の OATP 蛋白より高い選択性で T4やリバース T3 (rT3) を輸送する (リバース T3については後述)⁸⁾。脳で高発現を認め、血液-脳関門での輸送の役割が示唆されている。現在のところ、この蛋白の異常を示す臨床疾患は報告されていない。

III 細胞膜から細胞質へ

細胞膜から取り込まれた T4は脱ヨード酵素によりヨードが3つのホルモンへ変換される⁹⁾。4つのヨ-

ドのうち、脱ヨードを受けるヨードのチロシン骨格上の位置により、活性型である T3とリバース T3と呼ばれる不活性型へ変換される (図1)。活性型 T3に変換できる脱ヨード酵素は2種類あり、それぞれ1型、2型脱ヨード酵素と呼ばれる。不活性型へ変換する酵素は3型脱ヨード酵素と呼ばれる。それぞれの脱ヨード酵素は T3, rT3のヨードをさらに脱ヨードする活性を持ち、ヨードを1つないし2つ持つ形へと代謝していく。最終的に核に存在する受容体は T3に対し、T4の約10倍の親和性で結合するため、細胞内での中心となる甲状腺ホルモンは血中での T4と違い T3である。

IV 細胞質から核へ

可溶性細胞質に甲状腺ホルモン特に T3に対する親和性の比較的高い蛋白が存在する可能性は核受容体の存在が明らかにされる以前から知られていた¹⁰⁾。1986年、細胞質分画をチャコールで処理すると T3の結合活性が消失するが、煮沸した細胞質分画を加えるとその活性が再出現することから、補因子の存在が推定され、それがピリジンヌクレオチドの NADPH であることが明らかとなった¹¹⁾。この蛋白は cytosolic T3 binding protein (CTBP) と命名された。CTBP は、NADPH 存在下で、T3に対し、高親和性を有する。1997年フランスのグループが、CTBP は、 μ -crystallin (CRYM) というカンガルーの水晶体に高密度に発現する蛋白と同一であることを発表した¹²⁾。アナログ選択性は L-T3=D-T3>T4であり、核受容体と一部異なる。NADP では活性を認めず、むしろ NADPH 結合型の活性を抑制する¹³⁾。この蛋白は分子量38,000で、2量体を形成している。GH3細胞は下垂体の細胞株で、甲状腺ホルモン核受容体を豊富に有し、T3により核受容体を介した転写調節により成長ホルモンの分泌を観察できる特徴を有する。この細胞株は NADPH 依存性の T3結合能をほとんど認めない。この細胞株に CRYM を強制発現し、発現量の異なる3種類の細胞株を樹立した。¹²⁵I でラベルした T3の取り込みを測定すると、CRYM の発現量に比例して、細胞質、核への T3の取り込みが共に増強した¹⁴⁾。さらに、別のグループが先の甲状腺ホルモン輸送担体である MCT8を共発現すると、細胞内への T3の取り込みの増強と排出の遅延を認めたことを報告した¹⁵⁾。NADPH 依存性の T3の最大結合容量をラットの大脳、小脳、心、肝、腎、脾、精巣のそれぞれの細

胞質において、単位 DNA 量あたりで評価すると、大脳、心、肝、腎では高く、その他では低い。また胎児ラット17日から生まれる直前にかけて、脳、肝での最大結合量を評価すると脳ではすでに、成熟ラットと同様かそれ以上の結合容量が存在することに対し、肝では全く活性を認めない。CRYM の mRNA 量の分布についてヒト組織で評価すると、脳、特に終脳で高く、間脳、中脳、脊髄では低い。下垂体、小脳では中等度認める。その他、心臓では高く、それ以外の組織では多少の差はあるが、低い¹⁶⁾。CRYM の特異的抗体を用い組織分布を評価するとやはり、脳、心、腎で発現が高い。近年、マイクロアレイの技術が進み、この蛋白の mRNA がヒト内耳で高発現していることが報告された。CRYM の結晶構造の解析から NADPH の結合部位と二量体形成部位が明らかとなった¹⁷⁾。それと共に、T3の結合部位も推定された。CRYM の 2 量体形成に必要な部位は 2 カ所のヘリックス構造を含む領域と考えられている。CRYM の N 端に蛍光蛋白を融合させて、細胞内局在を検討すると、主に細胞質にその発現を認めるが、C 端側の欠損蛋白は細胞質のみならず、核にもシグナルを認め、その特異的細胞内局在能を決定するドメインは少なくとも C 端側に存在する。

CRYM についてシーケンスを無症候性難聴患者 192 人に対して施行したところ 2 名に C 端側に点突然変異を認めた¹⁸⁾。この点突然変異は遺伝子多型ではなく、この無症候性難聴の疾患と関係があることが示唆された。甲状腺ホルモン核受容体 β の異常が難聴を招くことは報告されており、甲状腺ホルモンの作用やこの 2 種類の受容体そのものの機能を考える上で重要であると考えられる。この蛋白の異常症のうち、X315Y は CRYM 蛋白のストップコドンがチロシンに変異し、その後 5 アミノ酸が加わった構造をしている。この蛋白の NADPH 依存性の T3 に対する結合活性は野生型と比し、変化がなかった。この症例の難聴の程度は中等度であった。それに対し、K314T は NADPH 依存性の T3 結合活性は全く認められなかった。この症例の難聴の程度は高度であり、T3 の結合活性と難聴の程度に相関がある可能性が示唆された¹⁹⁾。高度難聴の症例は、診察上、難聴以外所見を認めず、甲状腺機能も正常であった。CRYM ノックアウトマウスでは、その成長、心拍数、そして聴力には異常を認めなかった。しかし、血清中の T3、T4 は野生型に比し有意に低く、また TSH β の mRNA の含量には異常を認め

なかった。組織内での甲状腺ホルモン反応遺伝子の発現量にも変化を認めなかった。しかしながら、野生型に比し、T3 のクリアランスが脳、心、肝、腎において亢進していた。このことから *in vivo* の実験でも、この蛋白が甲状腺ホルモンの作用に影響を与えていることが判明した²⁰⁾。

以上のことより、生体内において、CRYM は甲状腺ホルモンを細胞質に貯蔵し、NADPH の存在により結合活性が生じることから、細胞内の酸化還元反応により、遊離 T3 の細胞内濃度を調節し、核への転写調節に関与していると考えられた。

V 核外での甲状腺ホルモン作用について

古くから、甲状腺ホルモン特に T3 の作用は投与後、数時間で効果が現れることが知られていた。しかし、現在の分子生物学的見地からは、甲状腺ホルモンの作用は転写を介し、メッセンジャー RNA から蛋白合成を介する作用のみ主に論じられている。このステップから、比較的短時間で表出するホルモン作用を説明することは難しい。これに対し、核外での甲状腺ホルモン作用についての報告があり、現時点では、リン酸化反応を介した機序が主に提唱されている。その場合も、ホルモンの受容体はあくまで核受容体である報告が多い。最近、CRYM がケチミンと呼ばれるシスチン、システインの代謝物を基質に還元酵素とし働くことが報告された²¹⁾。試験管レベルでこの還元酵素の活性は T3 で抑制される。機序の詳細はいまだ不明であるが、ケチミンは神経細胞に対し、ストレス回避、保護的な作用が報告されている²²⁾。これらのことから、著者は、T3 がこの CRYM の還元酵素活性を阻害し、ケチミンの代謝を阻害することにより、ケチミンを高濃度に維持し、神経保護作用を惹起する可能性をモデルとして提唱し、現在検証している (図 3)。

おわりに

甲状腺は鰓の源基である鰓弓から発生する。また、甲状腺ホルモンは海水に豊富にあるヨードを利用し合成される。これらのことから、おそらく鰓呼吸から肺呼吸へ生物の進化の過程で、最初はそもそも、細胞分化への役割が甲状腺ホルモンの主な作用ではなかったかと推測する。甲状腺ホルモンがカエルの変態に必要であることは有名である。このような動物では、変態という一大イベントの時に、一時的に必要なホルモン作用であった。一方、甲状腺という臓器は他の内分泌臓

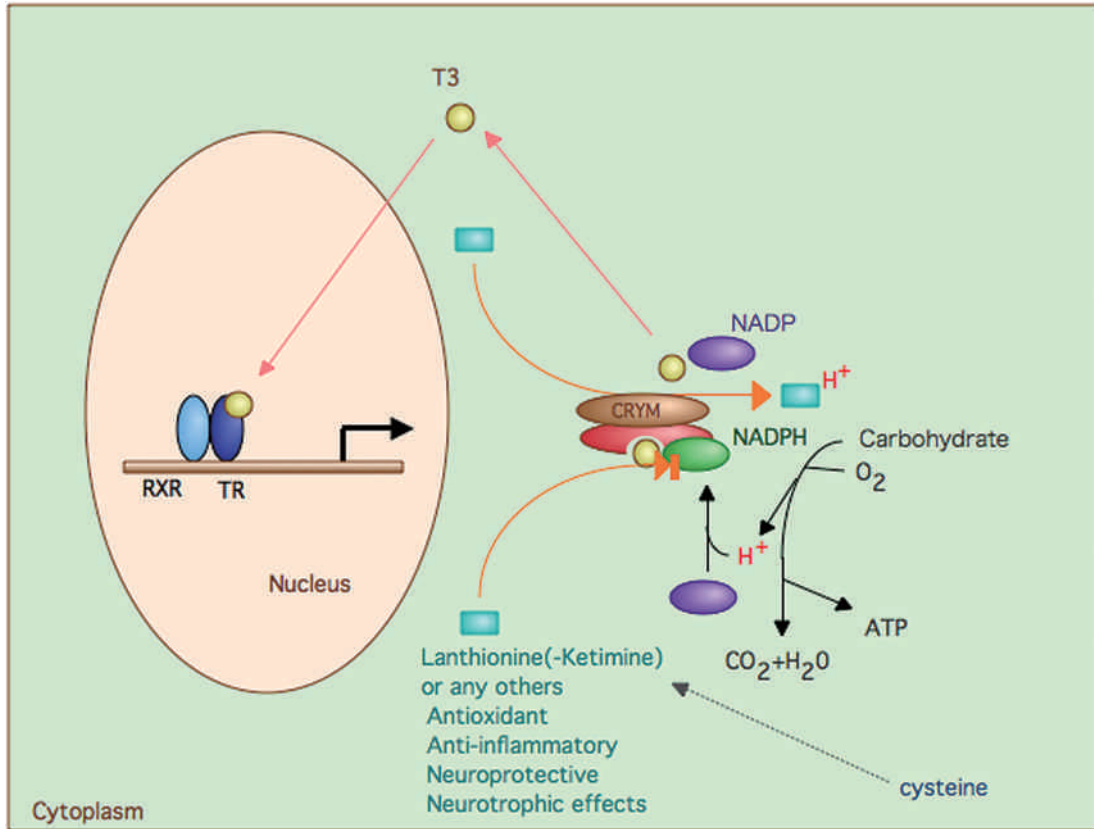


図3 T3によるCRYMのケチミンリダクターゼ活性阻害による甲状腺ホルモン作用（仮説）
 シスチン、シスチンの代謝物であるケチミンは抗酸化作用、抗炎症作用、神経保護作用、神経栄養因子としての作用を有する。CRYMはこの基質に対し、還元酵素として働き、不活性化する。T3はNADPH依存性にCRYMに結合し、ケチミンの不活化を阻害することにより、代謝を遅延させ、ケチミンの作用を増強する。

器と違い、活性型ホルモンを貯蔵する構造になっている。その後出現した恒温動物では、熱産生が恒常的に必要であり、生命維持の重要性から、熱産生の主たる役割を担う甲状腺はこのような活性型ホルモンの備蓄基地として分化したと考えられる。恒常的に必要なホルモンとなったため、従来の細胞分化に及ぼす一時的な作用はできるだけ抑制し、しかし、熱産生に伴う恒常的なホルモン作用は、必要な時に迅速に適切な量で供給される必要が生じた。そのためこのホルモンは合成段階からサイログロブリンに結合し、最後の核受容体まで様々な結合蛋白に守られて作用を調節されていると考えられる。

血清中の甲状腺ホルモン測定が正確になり、かつ迅速にその値が評価できるようになることにより、甲状腺疾患の治療面では以前に比し、格段の進歩がみられた。一方で、細胞内結合蛋白の組織特異的、細胞特異的な発現は、血清中のホルモン値からは想像のつかない細胞内でのホルモン動態が存在することを示唆する。すなわち、血清ホルモン濃度値や下垂体でのTSHの

ネガティブフィードバック機構の調節が正常であっても、臓器の違いや成長発達、加齢の段階によっては甲状腺ホルモン作用が増強、抑制されている可能性がある。かつて、加齢に伴う代謝や体温の低下、認知症、難聴といった現象は甲状腺ホルモンの代謝活性作用との関係を論じられる時代があった。ホルモン濃度測定の開発により、これらの諸説は否定されてきたが、これらの輸送蛋白の存在を意識し、ホルモン濃度の値にとらわれず、臨床的見地から甲状腺ホルモンの作用をもう一度検証し、理解しなおす努力は必要であると思う。最後に、山田隆司先生、橋爪潔志先生そして、このような機会を与えて下さった駒津光久先生に深謝いたします。この論文を発行する経費の一部は日本学術振興会科学研究費（課題番号23591349）によりまかなわれた。

文 献

- 1) Weiss RE, Refetoff S : Thyroid function testing. In : Jameson JL, DeGroot LJ (eds), *Endocrinology*, pp 1444-1492, Saunders Elsevier, Philadelphia, 2010
- 2) Sekijima Y, Wiseman RL, Matteson J, Hammarström P, Miller SR, Sawkar AR, Balch WE, Kelly JW : The biological and chemical basis for tissue-selective amyloid disease. *Cell* 121 : 73-85, 2005
- 3) Friesema ECH, Ganguly S, Abdalla A, Manning Fox JE, Halestrap AP, Visser TJ : Identification of monocarboxylate transporter 8 as a specific thyroid hormone transporter. *J Biol Chem* 278 : 40128-40135, 2003
- 4) Dumitrescu AM, Liao XH, Best TB, Brockmann K, Refetoff S : A novel syndrome combining thyroid and neurological abnormalities is associated with mutations in a monocarboxylate transporter gene. *Am J Hum Genet* 74 : 168-175, 2004
- 5) Schwartz CE, May MM, Carpenter NJ, Rogers RC, Martin J, Bialer MG, Ward J, Sanabria J, Marsa S, Lewis JA, Echeverri R, Lubs HA, Voeller K, Simensen RJ, Stevenson RE : Allan-Herndon-Dudley syndrome and the monocarboxylate transporter 8 (MCT8) gene. *Am J Hum Genet* 77 : 41-53, 2005
- 6) Abe T, Suzuki T, Unno M, Tokui T, Ito S : Thyroid hormone transporters : recent advances. *Trends Endocrinol Metab* 13 : 215-220, 2002
- 7) Friesema EC, Jansen J, Milici C, Visser TJ : Thyroid hormone transporters. *Vitam Horm* 70 : 137-167, 2005
- 8) Pizzagalli F, Hagenbuch B, Stieger B, Klenk U, Folkers G, Meier PJ : Identification of a novel human organic anion transporting polypeptide as a high affinity thyroxine transporter. *Mol Endocrinol* 16 : 2283-2296, 2002
- 9) Germain DL : Thyroid hormone metabolism. In : Jameson JL, DeGroot LJ (eds), *Endocrinology*, pp 1409-1422, Saunders Elsevier, Philadelphia, 2010
- 10) Tata JR : A thyroxine-binding protein fraction. *Biochem Biophys Acta* 28 : 91-94, 1958
- 11) Hashizume K, Kobayashi M, Miyamoto T : Active and inactive forms of 3,5,3'-triiodo-L-thyronine (T3)-binding protein in rat kidney cytosol : possible role of nicotinamide adenine dinucleotide phosphate in activation of T3 binding. *Endocrinology* 119 : 710-719, 1986
- 12) Vié MP, Evard C, Osty J, Breton-Gilet A, Blanchet P, Pomérance M, Rouget P, Francon J, Blondeau JP : Purification, molecular cloning, and functional expression of the human nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate-regulated thyroid hormone-binding protein. *Mol Endocrinol* 11 : 1728-1736, 1997
- 13) Kobayashi M, Hashizume K, Suzuki S, Ichikawa K, Takeda T : A novel NADPH-dependent cytosolic 3,5,3'-triiodo-L-thyronine-binding protein (CTBP ; 5.1S) in rat liver : a comparison with 4.7S NADPH-dependent CTBP. *Endocrinology* 129 : 1701-1708, 1991
- 14) Mori J-I, Suzuki S, Kobayashi M, Inagaki T, Komatsu A, Takeda T, Miyamoto T, Ichikawa K, Hashizume K : Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate-dependent cytosolic T3 binding protein as a regulator for T3-mediated transactivation. *Endocrinology* 143 : 1538-1544, 2002
- 15) Friesema EC, Jansen J, Jachtenberg JW, Visser WE, Kester MH, Visser TJ : Effective cellular uptake and efflux of thyroid hormone by human monocarboxylate transporter 10. *Mol Endocrinol* 22 : 1357-1369, 2008
- 16) Suzuki S, Mori J, Kobayashi K, Inagaki T, Inaba H, Komatsu A, Yamashita K, Takeda T, Miyamoto T, Ichikawa K, Hashizume K : Cell Specific expression of NADPH-dependent cytosolic 3,5,3'-triiodo-L-thyronine (T3) binding protein (CTBP). *Eur J Endocrinol* 148 : 259-268, 2003
- 17) Cheng Z, Sun L, He J, Gong W : Crystal structure of human micro-crystallin complexed with NADPH. *Prot Sci* 16 : 329-335, 2007
- 18) Abe S, Katagiri T, Saito-Hisaminato A, Usami S, Inoue Y, Tsunoda T, Nakamura Y : Identification of CRYM as a candidate responsible for nonsyndromic deafness, through cDNA microarray analysis of human cochlear and vestibular tissues. *Am J Hum Genet* 72 : 73-82, 2003

- 19) Oshima A, Suzuki S, Takumi Y, Hashizume K, Abe S, Usami S : CRYM mutations cause deafness through thyroid hormone binding properties in the fibrocytes of the cochlea. *J Med Genet* 43 : e25, 2006
- 20) Suzuki S, Suzuki N, Mori J, Oshima A, Usami S, Hashizume K : μ -Crystallin as an intracellular 3,5,3'-triiodothyronine holder in vivo. *Mol Endocrinol* 21 : 885-894, 2007
- 21) Hallen A, Cooper AJ, Jamie JF, Haynes PA, Willows RD : Mammalian forebrain ketimine reductase identified as μ -crystallin ; potential regulation by thyroid hormones. *J Neurochem* 118 : 379-387, 2011
- 22) Hensley K, Venkova K, Christov A : Emerging biological importance of central nervous system lanthionines. *Molecules* 15 : 5581-5594, 2010

(H 23. 8. 2 受稿)
