

## 第6章

# CKD-MBD 最新の話題と問題点

## 1 ビタミンD

### a ビタミンDの非古典的作用

#### POINT

- 活性型ビタミンDには骨・ミネラル代謝調整以外の「非古典的作用」がある。
- 観察研究では、活性型ビタミンD投与と死亡の低リスクとの関連がある。
- 臨床上の意義については、介入試験による確認が必要である。

### はじめに

腎不全では、腎でのビタミンD活性化障害のため、活性型ビタミンD欠乏を伴い、それが二次性副甲状腺機能亢進症の発症メカニズムの一つとして重要視されている。このような活性型ビタミンDの骨・ミネラル代謝への作用を「古典的作用」と呼ぶが、活性型ビタミンDにはそれ以外に「骨外作用」「多面的作用」あるいは「非古典的作用」があると考えられている。本稿では、活性型ビタミンDの非古典的作用について、臨床データを中心に文献的考察を行う。

### I. 活性型ビタミンD治療と死亡リスクの疫学

日本透析医学会統計調査委員会による「わが国の慢性透析療法の現況（1998年12月31日現在）」に、活性型ビタミンD治療中の透析患者の総死亡リスクは、非投与群に比較して24%低いことが、年齢、性別、透析年数、糖尿病の有無を調整したモデルで示されている。おそらくこのデータは世界初の報告であるが、英文論文としては報告されておらず、海外はもちろん、国内でも知られていなかった。

われわれもこの解析の存在を知らず、血液

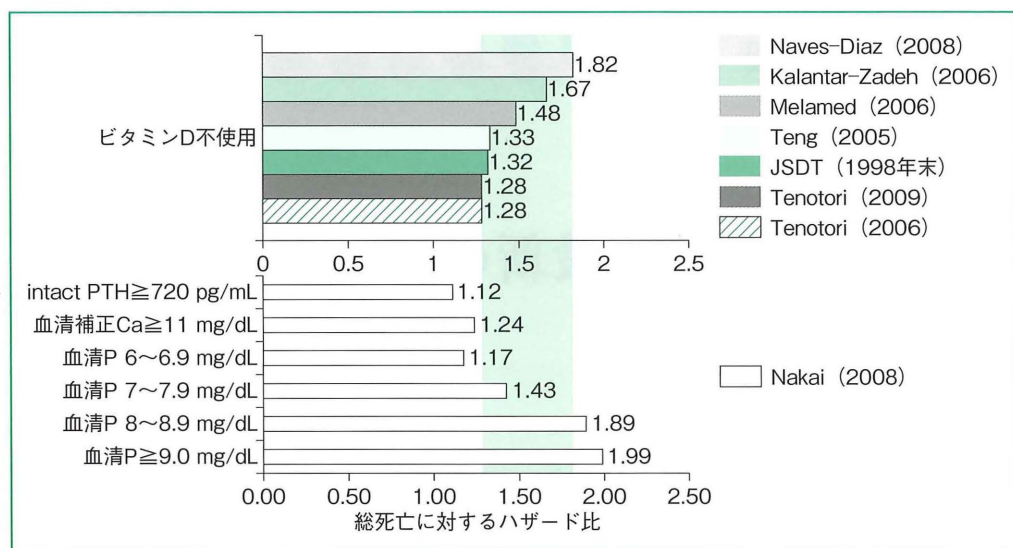


図 6-1-1 透析患者の総死亡と CKD-MBD 関連パラメータの関連

透析患者の高 P 血症は死亡リスクの独立した予測因子である。一方、活性型ビタミン D 不使用もハザード比 1.28~1.82 を示し、血清 P  $\geq 7.0$  mg/dL に匹敵する強い死亡リスク予測因子といえる。

〔図のなかに引用した文献をもとに著者作図〕

透析患者の観察コホート研究を行った。その結果、活性型ビタミン D（アルファカルシドール内服）使用の有無で、心血管疾患（CVD）による死亡リスクがほぼ 2 倍異なり、活性型ビタミン D 使用群で CVD 死亡リスクが低いことを報告した。その後、活性型ビタミン D 使用と総死亡リスクとの関連が続々と報告され、数多くの総説<sup>1)~3)</sup> で取り上げられている。

おもな報告をまとめると、活性型ビタミン D を使用していないことは、死亡リスク上昇に関連しており、ハザード比は 1.28~1.82 の範囲に分布している（図 6-1-1）。

## II. 批判的な意見

観察研究には交絡がつきまとう。活性型ビタミン D 使用の有無と死亡リスクとの間には、なんらかの交絡が生じている可能性は否定できない。本来、活性型ビタミン D は副甲状腺ホルモン（PTH）高値を是正するた

めに投与されてきた。PTH 値は、高齢、糖尿病、低栄養など予後不良因子を有する患者では低いので、活性型ビタミン D 投与群は予後の良い患者に偏るために、交絡が生じてしまうのではないかと<sup>4)</sup> がある。この問題に関して、Tentori<sup>4)</sup> は DOPPS データを用い、従来の個人レベルの解析のみならず、施設レベルの解析も行っている。患者個人レベルの解析では、活性型ビタミン D 使用患者の死亡リスクが有意に低いことが、さまざまな統計モデルで確認された。一方、施設単位の解析では、活性型ビタミン D 処方率の低い施設に比較して、処方率の高い施設で、透析患者の死亡率が低いとはいえないとの結果を示している。また、交絡の証拠として、活性型ビタミン D 投与群では非投与群に比較して、血清アルブミン値が高いことを論じている<sup>4)</sup>。

しかし、この批判的意見をそのまま受け入れにくい点が二つある。第一に、施設レベルの解析が個人レベルの解析より優れていると

いう議論がわかりにくい。第二に、活性型ビタミンD投与により透析患者の血清アルブミン濃度が上昇する<sup>5)</sup>という報告があり、血清アルブミン濃度の違いが交絡の証拠とはいえない。さらに、多くのコホート研究<sup>6)</sup>では調整因子として血清アルブミンを加えたり、アルブミン濃度で層別化し、交絡を最小限にする努力を行い、活性型ビタミンDと死亡リスクの関連を確認している。

### Ⅲ. 血清ビタミンD濃度低値は 予後不良の予測因子である

透析患者や未透析腎不全患者の血清25(OH)D濃度あるいは1,25(OH)<sub>2</sub>D濃度と死亡リスクとの関連を調べた観察コホート研究が報告されている<sup>7)~9)</sup>。いずれの測定方法においても低値は予後不良の予測因子となるが、多変量調整後に有意な関連が消失しているものもある。透析導入患者のコホートでは<sup>7)</sup>、死亡リスクの予測力は、意外なことに1,25(OH)<sub>2</sub>Dより25(OH)Dのほうが優れている。25(OH)Dと生存率との関係は、血管石灰化とは独立している<sup>9)</sup>。

これらの結果は、二つの重要な点を示している。第一に、活性型ビタミンD製剤の投与の有無と死亡リスクとの関連に投げかけられる「交絡」の問題を回避できている。第二に、腎不全においても栄養型ビタミンDを、活性型ビタミンDに勝るとも劣らぬ重要なプレーヤーとして、認識すべき点である。

### Ⅳ. ビタミンDの非古典的作用

25(OH)Dは1 $\alpha$ 水酸化酵素の作用を受け、活性型である1,25(OH)<sub>2</sub>Dになる。活性型ビタミンDはビタミンD受容体(VDR)に結合して作用を発揮する。1 $\alpha$ 水酸化酵素は腎

臓に多く発現しているが、腎臓以外の多くの細胞・組織にも発現が認められる。また、VDRはミネラル代謝に関係する古典的標的臓器のみならず、心臓、動脈、内分泌臓器、免疫細胞、その他の多くの臓器でも認められている。これらの現象は、ビタミンDが骨・ミネラル代謝調整以外の作用ももっていることを示唆している。

活性型ビタミンD製剤はPTHを抑制する目的で使用されているため、観察コホートで認められる現象には、PTH低下を介する機序と活性型ビタミンDの直接作用の両方が考えられる(表6-1-1)。直接作用として、レニン・アンジオテンシン系(RAS)抑制作用、抗炎症作用、免疫調整作用などが報告されている。

### Ⅴ. ビタミンDによる 血管石灰化抑制の可能性

活性型ビタミンDは、血清リン(P)やカルシウム(Ca)濃度を上昇させるので、血管石灰化を促進するのではないかと懸念がもたれる。しかし、意外なことに、通常の臨床用量の活性型ビタミンDが血管石灰化を促進するというデータは乏しい。逆に、経年的に血管石灰化が進行した群では活性型ビタミンD使用量が少なかったという透析患者の観察研究<sup>10)</sup>がある。

活性型ビタミンDは、血管平滑筋細胞を骨芽細胞にトランスフォームさせる転写因子Runx2/Cbfa1を抑制し、石灰化抑制因子であるMGPやFetuin-Aを増加させる<sup>11)</sup>。

高P食負荷を行ったCKDモデルマウスでの検討<sup>12)</sup>では、カルシトリオールやparicalcitolを腹腔内投与すると、大動脈の石灰化が半減することが示された。これらの活性型ビタミンD製剤投与は、血中・尿中のKlothoを増



- mortality in patients with pre-dialysis chronic kidney disease. Clin Exp Nephrol 2008 ; 12 : 126-131 観察研究 (後向き)
- 9) Barreto DV, Barreto FC, Liabeuf S, et al : Vitamin D affects survival independently of vascular calcification in chronic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol 2009 ; 4 : 1128-1135 観察研究 (後向き)
- 10) Ogawa T, Ishida H, Akamatsu M, et al : Relation of oral 1alpha-hydroxy vitamin D3 to the progression of aortic arch calcification in hemodialysis patients. Heart Vessels 2010 ; 25 : 1-6 観察研究 (後向き)
- 11) Manenti L, Vaglio A, Pasquali S : Increased fetuin-A levels following treatment with a vitamin D analog. Kidney Int 2010 ; 78 : 1187 ; author reply 1187-1189
- 12) Lau WL, Leaf EM, Hu MC, et al : Vitamin D receptor agonists increase klotho and osteopontin while decreasing aortic calcification in mice with chronic kidney disease fed a high phosphate diet. Kidney Int 2012 ; 82 : 1261-1270
- 13) Jean G, Souberbielle JC, Chazot C : Monthly cholecalciferol administration in haemodialysis patients : a simple and efficient strategy for vitamin D supplementation. Nephrol Dial Transplant 2009 ; 24 : 3799-3805 RCT 以外の介入研究
- 14) Urashima M, Segawa T, Okazaki M, et al : Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. Am J Clin Nutr 2010 ; 91 : 1255-1260 RCT
- 15) Martineau AR, Timms PM, Bothamley GH, et al : High-dose vitamin D3 during intensive-phase antimicrobial treatment of pulmonary tuberculosis : a double-blind randomised controlled trial. Lancet 2011 ; 377(9761) : 242-250 RCT
- 16) de Zeeuw D, Agarwal R, Amdahl M, et al : Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study) : a randomised controlled trial. Lancet 2010 ; 376 : 1543-1551 RCT
- 17) Kim MJ, Frankel AH, Donaldson M, et al : Oral cholecalciferol decreases albuminuria and urinary TGF-beta 1 in patients with type 2 diabetic nephropathy on established renin-angiotensin-aldosterone system inhibition. Kidney Int 2011 ; 80 : 851-860 観察研究 (前向き)
- 18) Thadhani R, Appelbaum E, Pritchett Y, et al : Vitamin D therapy and cardiac structure and function in patients with chronic kidney disease : the PRIMO randomized controlled trial. JAMA 2012 ; 307 : 674-684 RCT

(庄司哲雄)

## b ビタミンD化合物と作用選択性

### POINT

- 疾患特異的なビタミンD治療薬の開発には、より選択的にビタミンDの作用を制御できる化合物を探索することが必要である。
- ビタミンD受容体（VDR）のリガンド結合部分の構造変化がビタミンDの作用を決める。
- カルセミック作用をもたず、腎臓線維化抑制効果をもつビタミンD化合物を同定した。

### はじめに

ビタミンDは核内受容体であるビタミンD受容体（VDR）と結合し、標的遺伝子プロモーターに存在するビタミンD応答配列（vitamin D responsive element；VDRE）に作用することによって、標的遺伝子の発現を制御する。このような転写制御を介して、ビタミンDの生理作用が発揮される。ビタミンDは血中のカルシウム濃度を上昇させるカルセミック作用のほか、細胞増殖抑制、抗炎症作用、抗線維化作用などさまざまな機能をもつことが知られている（他項参照）。したがって、ビタミンDは低カルシウム血症に対してだけでなく、くる病、骨粗鬆症、乾癬、慢性腎不全に合併する二次性副甲状腺機能亢進症などの疾患に対する治療薬となる。

これまでに、ビタミンDの生体内における安定性やVDRとの結合の向上を目指し、数多くのビタミンD化合物が開発されている。そのほとんどのビタミンD誘導体は、生体においてもっとも活性の高いビタミンDである $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ の側鎖部分を修飾した形でデザインされており、基本的に共通のセコステロイド骨格をもつ（図6-1-2）。したがって、ほとんどの化合物がVDRの転写

に対してアゴニスト作用をもっており、治療薬として用いる場合に高カルシウム血症に注意する必要がある。

本稿では、CKDの治療薬として使用されているビタミンD誘導体に焦点を当て、その作用選択性について説明する。また、腎臓線維化に対して効果のある新たなビタミンD誘導体の同定について報告する。

## I. 治療薬としてのビタミンDアナログの作用選択性

現在、使用されている活性型ビタミンD製剤の作用選択性についてまとめた。

### 1. カルシトリオール

calcitriolは活性型ビタミンD $[1,25(\text{OH})_2\text{D}_3]$ そのものであるため、作用時間が短いものの、効き目が強い（図6-1-2）。

### 2. アルファカルシドール

alfacalcidolは、1位の炭素（C1）が水酸化されているビタミンD<sub>3</sub>誘導体である（図6-1-2）。服用後に肝臓で水酸化されて完全な活性型ビタミンD $[1,25(\text{OH})_2\text{D}_3]$ になるため、効き目はマイルドで長時間効果が持続する。慢性腎不全に伴う二次性副甲状腺機能

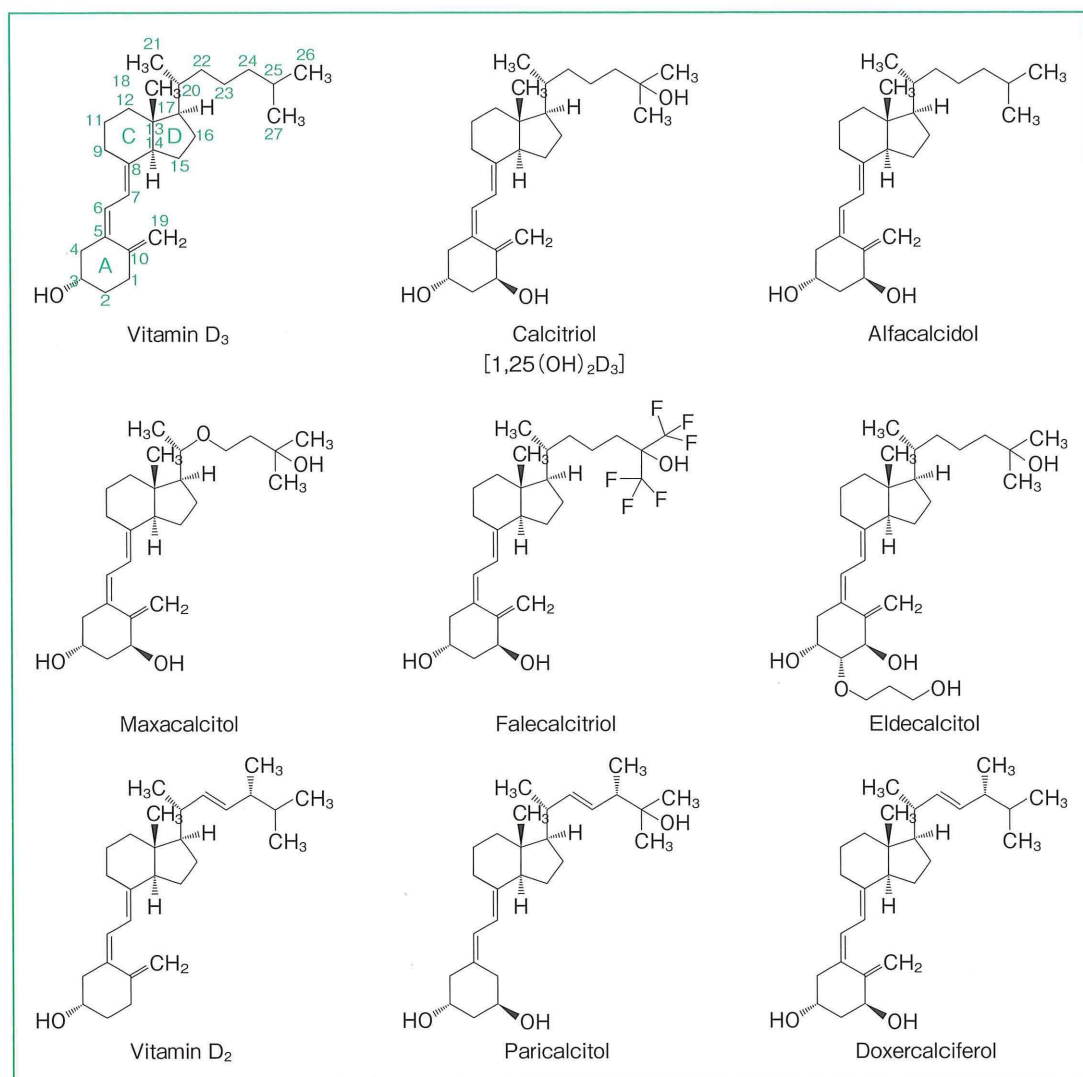


図 6-1-2 ビタミン D 誘導体の構造

亢進症のほか、副甲状腺機能低下症、ビタミン D 抵抗性くる病、骨軟化症におけるビタミン D 代謝異常に伴う諸症状の改善や、骨粗鬆症の治療薬として使用されている<sup>1)</sup>。

### 3. マキサカルシトール

maxacalcitol は  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  の C22 が O に置換されたビタミン D<sub>3</sub> 誘導体であり (図 6-1-2)、血中半減期が短いため、腸管カルシウム吸収促進や骨塩動員作用が弱く、 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  よりも高カルシウム血症になりに

くい。しかし、副甲状腺ホルモン (PTH) の発現を抑制する作用は  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  と同程度である<sup>2)</sup>。また、maxacalcitol には表皮角化細胞の増殖を抑制し<sup>3)</sup>、表皮肥厚を改善する作用もあり、乾癬、魚鱗癬、掌蹠角化症、掌蹠膿疱症などの治療薬としても用いられる。

### 4. ファレカルシトリオール

falecalcitriol は、 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  の側鎖末端の C26, C27 に F が導入されたビタミン D<sub>3</sub> 誘



導体であり（図6-1-2）、肝臓で代謝され、23-OH-falecalcitriolとして作用する。23-OH-falecalcitriolの生体内における代謝が緩やかなため、1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>よりも生理活性が高く<sup>4)</sup>、強力で持続性のあることが特徴である。

## 5. エルデカルシトール

eldecalcitolは、1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>にヒドロキシプロピルオキシ基を導入したビタミンD<sub>3</sub>誘導体である（図6-1-2）。ほかの活性型ビタミンD<sub>3</sub>製剤と比べ、ビタミンD結合蛋白との結合能が高いことが特徴であり、骨量を増加する作用が強い新世代の活性型ビタミンD<sub>3</sub>製剤である。eldecalcitolはカルシウム代謝改善作用に加えて、破骨細胞に直接作用し強力な骨吸収抑制作用をもつことから、骨代謝に直接に作用して骨粗鬆症治療に貢献する薬剤だと考えられている<sup>5), 6)</sup>。

## 6. パリカルシトール、ドキシセルカルシフェロール

paricalcitolとdoxercalciferolは両化合物ともにビタミンD<sub>2</sub>のアナログであり（図6-1-2）、PTHの合成と分泌を阻害する<sup>7)</sup>。二次性副甲状腺機能亢進症の治療薬として米国で使用されている。

paricalcitolはビタミンD<sub>2</sub>のA環と側鎖に化学修飾が導入されている（図6-1-2）。paricalcitolは臓器選択的にVDRの転写活性を調節する作用をもつため、カルセミック作用を発揮せずにPTHの発現が抑制できると考えられている。doxercalciferolはビタミンD<sub>2</sub>のC1に水酸基が付加されている（図6-1-2）。機序は不明であるが、高カルシウム血症が起りにくく、慢性投与における安全性とPTH抑制が報告されている<sup>8)</sup>。しかし、比較試験において、paricalcitolとdoxercalciferol

のPTH抑制作用は同等であるが、paricalcitolのほうがよりカルセミック作用が低いことが示されている<sup>7)</sup>。

治療薬として開発されてきたビタミンD誘導体は、基本的にはアゴニストであるため、高カルシウム血症を誘発する可能性があり、使用時には血中カルシウム濃度はモニターされ、場合によっては投与量が制限される。このような問題点を解決するためには、ビタミンDの作用選択性を決める詳細な分子メカニズムの解析とともに、ビタミンD誘導体-VDR複合体の構造解析を行い、構造と機能との関連性を明らかにしていくことが必要である。

## II. カルセミック作用をもたない ビタミンDアナログの開発

CKDが進行すると、腎臓は線維化をきたす。腎臓線維化の主要原因はTGF-β/Smad経路の異常亢進である。腎臓特異的にTGF-βを阻害することができれば効果的な治療薬となるが、TGF-β/Smad経路はさまざまな組織で働くことから、TGF-βを直接阻害する薬剤はさまざまな組織に働き副作用が強いことが予想される。

### 1. VDRを標的とした新規治療薬の開発

われわれは、VDRがTGF-βシグナルの伝達因子であるSmad3と複合体を形成して、TGF-βシグナル伝達を遮断することを見出した（未発表データ）。1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>はSmad3とVDRの特異的な結合を誘導し、Smad3のTGF-β標的遺伝子プロモーターへのリクルートメントを阻害することによって、TGF-βシグナルを抑制した。この結果から、1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>によるTGF-βシグナル

抑制は、VDRE を介した転写の制御によって引き起こされるのではなく、TGF- $\beta$  シグナル伝達因子である Smad3 と VDR との結合によってもたらされることが明らかになった (図 6-1-3)。これらの結果から、VDR を標的とした化合物を開発することにより、副作用が低く疾患臓器特異的に TGF- $\beta$  シグナルを抑制する新規治療薬を開発できると考えた。

## 2. カルセミック作用をもたないビタミン D アナログ DLAM-4P

VDR のリガンド結合ドメインの C 末端側の  $\alpha$ -ヘリックス 12 (H12) は、アゴニストが結合した場合に大きく構造を変化させることが知られている<sup>9)</sup> (図 6-1-4a)。この VDR H12 の構造変化が、1,25(OH) $_2$ D $_3$  依存的な VDR による TGF- $\beta$  シグナル抑制にも必要であった。したがって、1,25(OH) $_2$ D $_3$  によって引き起こされる VDR の H12 の構造変化は、カルセミック作用も TGF- $\beta$  シグナル抑制作用も誘導することが可能である。しか

し、Smad3 と結合しやすい VDR の構造と VDRE に結合しやすい VDR の構造は異なると考えられたので、VDR の H12 構造に変化をもたらすと予想される化合物ライブラリーを作製し、化合物スクリーニングを実施した。その結果、1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D $_3$ -26,23-lactam (DLAM)-4P という化合物 (図 6-1-4b) は 1,25(OH) $_2$ D $_3$  の標的遺伝子 CYP24A1 の発現を誘導せず、一方で TGF- $\beta$  シグナル標的遺伝子 PAI-1 の発現を抑制することが明らかとなった。また、分子ドッキングシミュレーション解析の結果から、DLAM-4P はセコステロイド骨格部分で 1,25(OH) $_2$ D $_3$  とまったく同じ配向で VDR と結合するのに対し、側鎖部位では H12 側に大きく側鎖を伸ばし、H12 と干渉すると考えられた (図 6-1-4c)。DLAM-4P はこのような VDR の構造変換をもたらすことによって、カルセミック作用を誘導せず、TGF- $\beta$  シグナル抑制作用のみを発揮する新しいビタミン D アナログであると考えられた。

さらに、腎臓線維化モデル〔片側腎尿管結

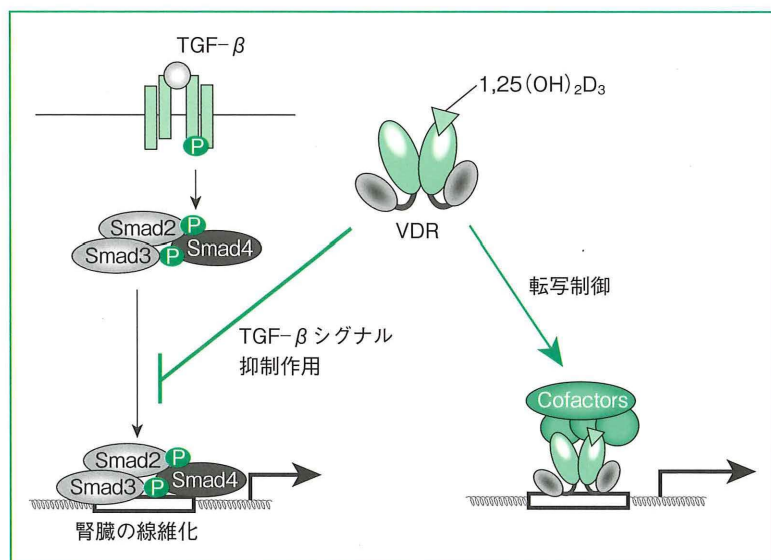


図 6-1-3 ビタミン D 受容体 (VDR) を介したビタミン D の作用分子メカニズム



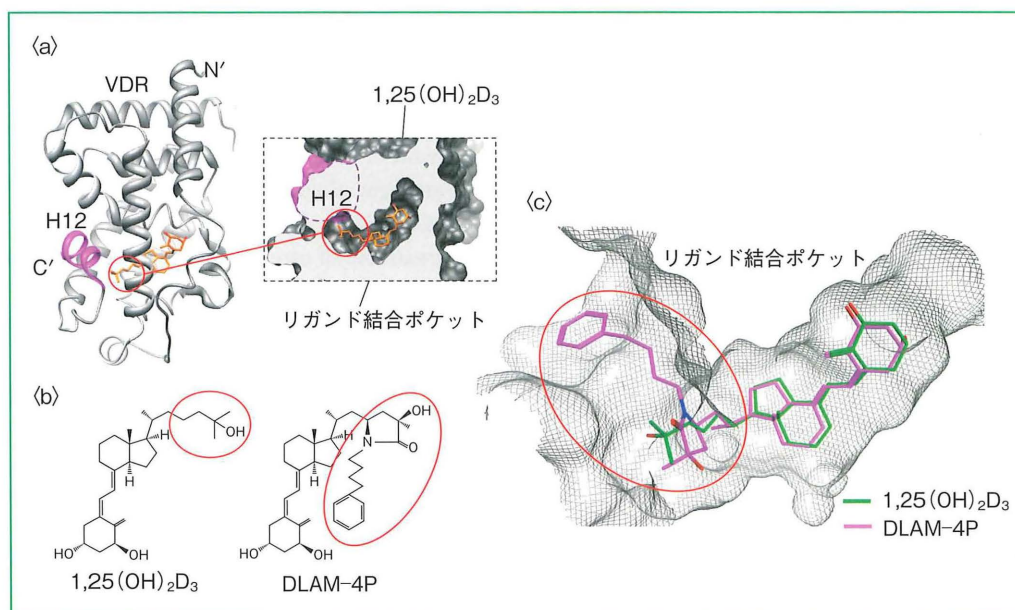


図 6-1-4 DLAM-4P の同定

- a : 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-VDR 複合体の結晶構造  
 b : 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> と DLAM-4P の構造の比較  
 c : 分子シミュレーションによる 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> と DLAM-4P の  
 VDR リガンド結合ポケット内の配置比較

紫 (unilateral ureteral obstruction ; UUO) マウスに 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (0.6 μg/kg/day) および DLAM-4P (60 μg/kg/day) を 1 週間連日で皮下投与し、線維化抑制効果を検討した。その結果、腎臓の線維化レベルが 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 投与群と同様に DLAM-4P 投与群で低減したことが組織染色 (マッソントリクロム染色および FSP-1 免疫染色) で明らかになった。また、腎臓内における線維化マーカー蛋白質である I 型コラーゲンおよび α 平滑筋アクチンの発現も低下していた。一方で 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 投与群でみられた血中カルシウム値の上昇は、DLAM-4P では認められなかった。以上の結果から、マウス投与においても、DLAM-4P はカルセミック作用をもたず、TGF-β シグナル抑制作用のみを発揮するビタミン D 誘導体であることが確認できた。今後、DLAM-4P の構造に似た、より生体内で安定な化合物を創出することに

より、実際に線維化疾患に対して副作用なく薬理効果を発揮できる新しいタイプの治療薬が開発できると考えられる。

### Ⅲ. 今後の展望

以上、ビタミン D 化合物とその作用選択性に関する話題にふれた。種々の疾患に対する治療薬としてのビタミン D 化合物の開発には、いかにカルセミック作用を低減させるかが重要である。また、臓器特異的なビタミン D 作用の分子メカニズムの解明が、より効果的な治療薬の開発につながると考えられる。

現在までに、リガンド依存型転写因子である核内受容体が、本来の転写制御とは異なる多様な生理作用をもつことがわかっている。それらの作用は、各種の疾患においてもなんらかの役割を担う可能性がある。ペルオキシ

ゾーム増殖活性化受容体 (PPAR)  $\gamma$  では古典的転写調節作用と非古典的作用を分離する合成化合物が同定されており, その研究が効果的な糖尿病の治療薬開発につながると期待されている<sup>10)</sup>.

上述のわれわれの研究でも示したように, 分子レベルで活性分離できる化合物が, 副作用低減の面から, 効果的な治療薬になる可能性は高い. 今後の核内受容体を標的とした治療薬の開発には, いかに選択的に作用を発揮させることができるかが重要であると考えられる.

#### 文 献

- 1) Nuti R, Bianchi G, Brandi M L, et al : Superiority of alfacalcidol compared to vitamin D plus calcium in lumbar bone mineral density in postmenopausal osteoporosis. *Rheumatol Int* 2006 ; 26 : 445-453
- 2) Ogata H, Koiwa F, Shishido K, et al : Effects of 22-oxacalcitriol and calcitriol on PTH secretion and bone mineral metabolism in a crossover trial in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Ther Apher Dial* 2007 ; 11 : 202-209
- 3) Koizumi H, Kaplan A, Shimizu T, et al : 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and a new analogue, 22-oxacalcitriol, modulate proliferation and interleukin-8 secretion of normal human keratinocytes. *J Dermatol Sci* 1997 ; 15 : 207-213
- 4) Okamoto S, Ejima E, Kiriya T, et al : Mechanism of action of newly developed vitamin D analogue. *Contrib Nephrol* 1991 ; 91 : 146-148
- 5) Matsumoto T, Endo I : Eldecacitol for the treatment of osteoporosis. *Drugs Today (Barc)* 2012 ; 48 : 189-196
- 6) Suda T, Takahashi F, Takahashi N : Bone effects of vitamin D—Discrepancies between in vivo and in vitro studies. *Arch Biochem Biophys* 2012 ; 523 : 22-29
- 7) Wu-Wong JR, Nakane M, Gagne GD, et al : Comparison of the pharmacological effects of paricalcitol and doxercalciferol on the factors involved in mineral homeostasis. *Int J Endocrinol* 2010 ; 2010 : 621687
- 8) Frazao JM, Elangovan L, Maung HM, et al : Intermittent doxercalciferol (1 $\alpha$ -hydroxy-vitamin D(2)) therapy for secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 2000 ; 36 : 550-561
- 9) Rochel N, Wurtz JM, Mitschler A, et al : The crystal structure of the nuclear receptor for vitamin D bound to its natural ligand. *Mol Cell* 2000 ; 5 : 173-179
- 10) Choi JH, Banks AS, Kamenecka TM, et al : Antidiabetic actions of a non-agonist PPAR $\gamma$  ligand blocking Cdk5-mediated phosphorylation. *Nature* 2011 ; 477 : 477-481

(伊藤一明, 村山明子)