

肥満の形成に及ぼす食事性脂肪の影響に関する栄養学的研究

京都大学大学院農学研究科 教授 伏 木 亨

要 約

本研究においては、肥満発症及び改善の鍵を握る体熱産生器官である褐色脂肪組織・細胞の発生・機能分化を、特に食事性脂肪との関連において解析するとともに、その作用機序について解明することを目的とした。その結果、高度不飽和脂肪酸を多量に含有する魚油は、脂質代謝制御に関与する核内レセプター、ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体（PPAR）の活性化を介して褐色脂肪組織における熱産生機能を効果的に高め、白色脂肪蓄積の抑制をもたらす食品成分であることが示唆された。このような魚油など高度不飽和脂肪酸を多く含む油脂の特性は、食品の生体調節機能として極めてユニークであり、今後の食生活や食品、医薬品産業で活用されるべき有用な新しい知見であると考えられる。

キーワード：肥満、体脂肪、食事性脂肪、高度不飽和脂肪酸、魚油、褐色脂肪組織、核内受容体

序 論

肥満は近年、高脂血症、糖尿病、高血圧、動脈硬化症など多くの病態（生活習慣病）の発症原因となり、また増悪因子となることが科学的に理解されるようになってきた。このような肥満の第一の要因としては、摂食コントロールの破綻によるエネルギーの過剰摂取ならびに体熱産生機能不全によるエネルギー消費の低下が指摘されている。食事性あるいは遺伝性肥満は、栄養学のみならず健康科学・予防医学上極めて重要な課題であるが、その基本的な脂肪細胞形成のメカニズムさえ、この10年前まで殆ど進展が認められなかった。しかし、近年の細胞生物学、分子生物学的手法の進歩に伴い脂肪細胞の特性の解析法が進展し、栄養科学的な解析が可能な状況となってきた。

脂肪細胞には白色脂肪細胞と褐色脂肪細胞があり、単に脂肪細胞といえば前者を意味する。両細胞は生体の特徴的な部位で発生・分化し組織を形成する。白色脂肪組織は、単なる脂肪の貯蔵庫であり、代謝的に不活発な組織と見なされていた。しかし最近では交感神経系や内分泌系の制御下で褐色脂肪も含めた脂肪組織の営む活発な代謝制御機構が認識され、脂肪組織が脂質代謝や糖代謝の接点となって生体全体のエネルギーバランスの要となっていることが明らかとなってきた。

一般に脂肪組織として知られているものは白色脂肪組織であり量的にも多く、全身に広く分布する。白色脂肪組織は、食物摂取後の余剰エネルギーを中性脂肪の形で貯め込み、必要な時に脂肪酸とグリセロールの形で全身に再供給するために特殊化した器官である。また、白色脂肪細胞は少なくともこのような脂肪の合成と分解の両能力を同時に有する細胞と定義される。白色脂肪組織は複数の細胞か

ら構成されており、それらの細胞には、脂肪滴を貯め込んだ脂肪細胞、前駆脂肪細胞、線維芽細胞、血管内皮細胞、神経細胞などがある。それらの細胞のうち成熟脂肪細胞の数は、以前は乳幼児期や思春期など限られた時期にしか増加せず、その時期に生涯の数（およそ300億個）が決定されと考えられていたが、近年の注意深い研究によって成人になっても過剰のエネルギー摂取や運動不足などによって脂肪細胞の数が増加し、肥満者では400～600億個にも達することが明らかとなってきた¹⁾。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%にまで達する。脂肪細胞の直径は、10 μm から200 μm ものバリエーションがある。1個の成熟脂肪細胞には通常0.5～0.9 μg 、上限1.2 μg の脂肪が含まれている。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。脂肪細胞の肥大化は、病態発症と深く関連することが次第に明らかになりつつある。また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迅速に貯蔵する。また、白色脂肪細胞は脂肪を溜め込むだけでなく、それらの貯蔵エネルギーを β 3 アドレナリン受容体を介した神経系・内分泌系の制御下に脂肪酸の形態で全身に再供給し、生体の恒常性を維持している。

動物は本来恒常的に「飢え」に直面しており、捕獲や逃避などの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。そのためか動物がエネルギーを体内に溜め込む機構は極めて巧妙である。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がヒトの肥満発症と深く関わっていると考えられる。さらに近年、脂肪細胞に関する生物学および生化学的な研究が進展するにつれ、脂肪細胞の新しい機能が次第に明らかとなってきた。とりわけ興味深い点は、『分泌細胞』としての白色脂肪細胞である。成熟し脂肪滴が充満した脂肪細胞からはTNF- α などのサイトカイン類をはじめとして各種の化学因子が細胞外に分泌され、脂肪組織内さらには全身性に強く影響を及ぼすことが明らかとなってきた。このような白色脂肪細胞から分泌される生理活性物質は、アディポサイトカイン (adipocytokine) と命名されている²⁾。今後、このような脂肪細胞から分泌される因子類と、肥満に伴う糖尿病、高血圧や動脈硬化症など、いわゆるcommon diseaseの発症との関わりを理解することが極めて重要となるであろう。

一方、褐色脂肪組織は体熱産生機能が高度に発達した器官で、組織1 kg当たり300～400Wの熱産生能を有する。この値は一般的な哺乳動物の基礎代謝が体重1 kg当たり4.1Wであるのと比べるとはるかに高い。褐色脂肪組織は、冬眠動物の目覚めやヒトを含む哺乳動物の新生時期の高体温維持に働く特殊な器官として知られていたが、成人では肉眼的にはほとんど確認できない。したがって、実験動物とは異なりヒトでは褐色脂肪細胞の機能は疑問視されがちであった。しかしながら、最近、褐色脂肪細胞での熱産生分子である脱共役タンパク質1 (uncoupling protein: UCP1) と類似した複数の新しいタンパク質遺伝子 (UCP2、3、4) がクローニングされ、それらがヒトの骨格筋などに多量に発現

していることが明らかになって以来、肥満のターゲット分子としてのUCPに多大の関心が集まっている³⁻⁵⁾。

さて、脂肪細胞はいかにして生まれてくる、すなわち発生してくるのであろうか。ここでいう発生 (genesis) とは発達に近い概念であり、多細胞から成る個体が1個の細胞から生じる過程と定義される、いわゆる「個体発生: ontogeny」とは区別されるものである。しかしそこには、ある部位にそれまでは存在が認められなかったものが、ある特定の時期あるいは条件下で「腫瘍細胞」のごとく出現してくる、というニュアンスが含まれており単なる既存のものが大きくなることではない。このような脂肪細胞の発生の概念の背景には、脂肪細胞の分化系譜 (起源) と生理的機能の特異性が強く反映している。脂肪細胞は、結合組織の細胞群に属し間葉系幹細胞から分化すると考えられている。この分化系列には、線維芽細胞、軟骨細胞、骨細胞、平滑筋細胞など体の構造的枠組みを保つ細胞が含まれている。この系列の細胞の特徴は、その前駆細胞が結合組織に広く分布し、活発な増殖性や遊走性を示し、適応的に既存の組織を修復、代償、更新するなどの共通点を有していることである。ただ、それらの細胞群のうち脂肪細胞は、肥満状態を考えれば容易に推察できるように組織形成の明瞭な終了点を持たない特異な細胞である。脂肪細胞の発生起源は、各種疾患の主要因としての脂肪組織とその形成部位の重要性が認識されてきている現在、極めて重要なテーマと思われる。つまり、細胞起源による代謝特性の相違が、病態発症と深く関連していると推定されるからである。脂肪細胞の起源に関する初期の研究は1870年代からすでに始まり諸説唱えられてきたようだが、この10年来の培養細胞と分子生物学的手法の進展に伴って、(1) 線維芽細胞説、(2) 血管周囲の原基説および (3) 骨髄系細胞説、の3つの発生起源ルートが知られているが、未だ詳細は不明である。

本研究代表者らは、肥満すなわち白色脂肪組織の過形成には、生体内の特殊なエネルギー消費器官である褐色脂肪組織 (brown adipose tissue: BAT) の機能不全が強く影響することを示してきた。BATの熱産生機能は、機能タンパク質である脱共役タンパク質 (UCP) の発現が極めて重要な役割を果たしている。ヒトや実験動物では若齢期においてはBATに由来する体熱産生機能が活発に働いている。ところが、加齢等に伴いBATの減少とそれの連動して体熱産生機能不全が発生し、白色脂肪組織の増加を引き起こす。しかしながらそのメカニズムは明らかではない。

本研究においては、上記のような肥満発症及び改善の鍵を握る2種類の脂肪組織形成に関して、体熱産生器官である褐色脂肪細胞の発生・分化・機能発現機構を、特に食事性脂肪との関連において解析することを目的とし、(1) マウスを用いたin vivo実験および (2) 食品由来油脂摂取による脱共役タンパク質 (UCPs) 発現増強機構の核内レセプターレポーターアッセイによる解析を行った。

(1) マウスを用いたin vivo実験

我々はこれまでに各種油脂が体脂肪の蓄積に及ぼす影響について検討し、魚油が最も体脂肪の蓄積を抑制することを見いだしてきた。そこで、動物性脂肪としてラードを用いて、魚油の影響を比較検

討した。また、対照として低脂肪食群ももうけた（表1）。興味深いことにマウスにおいては系統によって脂肪蓄積の容易度が明らかにされている⁶⁾。本研究で用いたC57BL/6系マウスは脂肪蓄積が起りやすい系統であるとされており、さらに高脂肪食を摂取することにより肥満を発し病態を呈することが報告されていることから、ヒトのモデルとして有用であると考えられる。

1 動物飼育実験

【方法】

8週齢のC57BL/6系雄マウスを24匹購入し、最初の1週間はカゼイン食に慣れさせるために、コントロール食を用いて予備飼育した。予備飼育後、群間に体重差がないように1群8匹3群に分け、実験飼料を与えた。実験飼料は低脂肪食（C）、ラード食（L）および魚油食（F）の3種類を設定した。ラード、魚油以外の脂肪の影響を極力抑えるために、オレイン酸を2%のみ含む飼料を低脂肪（コントロール）食とし、コントロール食にラード、魚油を加えた飼料をそれぞれラード食、魚油食とした（表1）。マウスの飼育は、温度22-24℃、湿度50-60%に調節し、明暗は12時間周期（明期18:00-6:00）で行った。飼育期間は5週間とし、実験飼料はpair-feeding、水は自由摂取とした。飼育終了後、断頭し、血液を採取し各種臓器を摘出した。

【結果および考察】

各群間の摂取量をそろえるpair-feedingにしたため、総飼料摂取量にほとんど差がなかった。また、最終的な体重は3群間においてあまり差は見られなかった。臓器重量を測定した結果、魚油群の心臓、肝臓、腎臓がラード群に比べて有意に大きく、脾臓もその傾向が見られた。さらに、脂肪組織におい

表1 実験食の組成

	(g/100g diet)		
	Control	Lard	Fish oil
	(low fat diet)	(high fat diet)	(high fat diet)
Casein	20	27.1	27.1
a-cornstarch	58.2	28.1	28.1
Sucrose	10	10	10
Mineral mixture	3.5	3.5	3.5
Cellulose	5	5	5
Vitamin mixture	1	1	1
D,L-methionine	0.3	0.3	0.3
Oleic acid	2	2	2
Lard	-	23	-
Fish oil	-	-	23

表2 ラード食、魚油食および低脂肪食における体重、摂食量、脂肪組織重量等の比較

	Control (low fat diet)	Lard (high fat diet)	Fish oil (high fat diet)
Body weight (g)	25.7±0.43	26.7±0.60	26.1±0.26
Food intake (kcal)	541.3±10.7	541.9±14.5	540.0±8.5
Heart (g/100g B.W.)	0.53±0.02 ^{ab}	0.49±0.03 ^b	0.60±0.03 ^a
Liver (g/100g B.W.)	4.64±0.08 ^a	4.11±0.07 ^b	5.95±0.06 ^c
Spleen (g/100g B.W.)	0.24±0.02	0.24±0.02	0.33±0.03
Kidney (g/100g B.W.)	1.38±0.03 ^a	1.40±0.04 ^a	1.66±0.03 ^b
Perirenal WAT (g/100g B.W.)	0.81±0.06 ^{ab}	1.01±0.07 ^b	0.72±0.05 ^a
Epididymal WAT (g/100g B.W.)	1.89±0.06 ^a	2.35±0.09 ^b	1.44±0.07 ^c
Mesenteric WAT (g/100g B.W.)	0.97±0.06 ^a	1.25±0.07 ^b	0.94±0.05 ^a
Interscapular BAT (g/100g B.W.)	0.96±0.06	1.12±0.06	1.14±0.05
Muscle (g/100g B.W.)	1.00±0.04	1.03±0.03	0.96±0.03

The values are means±SEM for 8 mice.

Values in a row with different superscript are significantly different ($p < 0.01$).

て、魚油群の副精巣周囲脂肪、腎周囲脂肪および腸間膜脂肪組織重量がラード群と比べて、有意に低かった。また、肩胛骨間褐色脂肪組織および腓腹筋重量は3群間においてあまり差は見られなかった(表2)。

以上より、脂肪を蓄積しやすいC57BL/6系マウスにおいて、魚油の摂取はラード摂取に比べて白色脂肪組織の蓄積が有意に抑えられることが明らかになった。

2 ノーザンブロット解析

体熱産生機能タンパク質であるUCPの発現に対する油脂の効果について検討するために、UCP各サブタイプ遺伝子の発現量の比較検討を行った。組織は2匹分を1つにまとめ、肩胛骨間褐色脂肪組織、腓腹筋、副精巣脂肪組織からRNAを精製した。mRNAの検出方法として、ノーザンブロット解析を用いた。

【方法】

① RNAの抽出

RNAの抽出はQuickprep™ Total RNA Extraction Kit (Pharmacia Biotech) を用いて行った。このキ

ットを用いる方法はこれまでの方法と比べて、最も迅速で、最も簡単で、比較的大量に高純度のRNAを得ることができる。最終的にRNA溶液 2-2.5倍容の100%EtOHと 1 / 10- 1 / 9 倍容の酢酸ナトリウム溶液を加え、-20℃に保存した。

② 平板アガロースゲル電気泳動

サブマリン型泳動槽にて90Vで3時間平板アガロースゲル電気泳動を行った。

③ ブロッキング

メンブレン (Photo Gene™ Nylon membranes) (GibcoBRL) に常法にて転写後、約80℃のオーブンで2時間加熱乾燥した。

④ プレハイブリダイゼーション

DNA (ウシ胸腺、サケ精子DNAなど) にてプレハイブリダイズし、42℃で一晩インキュベートした。

⑤ cDNAプローブと標識

UCP各サブタイプのmRNAを検出するために、特異的プローブを用いる必要がある。UCP1は当研究室においてPCRにより増幅させたhuman UCP1 cDNA、UCP 2 は北海道大学大学院獣医学研究科生化学教室においてPCRにより増幅させたmouse UCP 2 cDNA、UCP 3 はGeneva大学医学部生医科学科においてPCRにより増幅させたrat UCP 3 cDNAを用いた。cDNAの標識を行うために、Ready-To-Go™ DNA Labelling Kit (α -³²P dCTP) (Pharmacia Biotech) を用いた。鋳型DNA50-100ngを常法にて [α -³²P] dCTPにてランダムプライムラベル標識しハイブリダイゼーションに使用した。

⑥ ハイブリダイゼーション

プレハイブリダイゼーションの時と同様に、変性させたコールドのDNAを250 μ g/mlとなるように Stock hybridization bufferに加え、ランダムプライムラベルしたcDNAプローブ液にプレハイブリダイゼーションの終わったメンブレンを入れ、42℃で一晩 (16時間以上) インキュベートした。

⑦ メンブレンの洗浄

wash solution (2×SSC、0.1%SDS) 500mlをタッパーに入れ、メンブレンを浸し、室温で15min振盪しながら洗浄した。wash solutionを交換しながら、2回洗浄した。さらに、wash solution (0.1×SSC、0.1%SDS) にメンブレンを浸し、UCP 1は42℃、UCP 2は45℃、UCP 3は48℃、それ以外の場合は50℃で15min振盪しながら2回洗浄した。UCP 1の場合、さらにwash solution (0.1×SSC、0.1%SDS) にメンブレンを浸し、65℃で15min振盪しながら1回洗浄した。洗浄の終わったメンブレンを風乾後、サランラップに包み、数時間後BAS2000 (富士フイルム社製) を用いて、バンドの検出を行った。

【結果および考察】

各群の肩胛骨間褐色脂肪組織のUCP各サブタイプmRNAの発現量を調べたところ、UCP 1はラード群と比較して魚油群の発現量がやや多いことが確認された。さらにUCP 2においては、コントロール群およびラード群と比較して魚油群の発現量が有意に増加していた (図1)。UCP 3は発現量が低いため検出できなかった。腓腹筋においては、UCP 2はコントロール群と比べて他の2群が多く、UCP

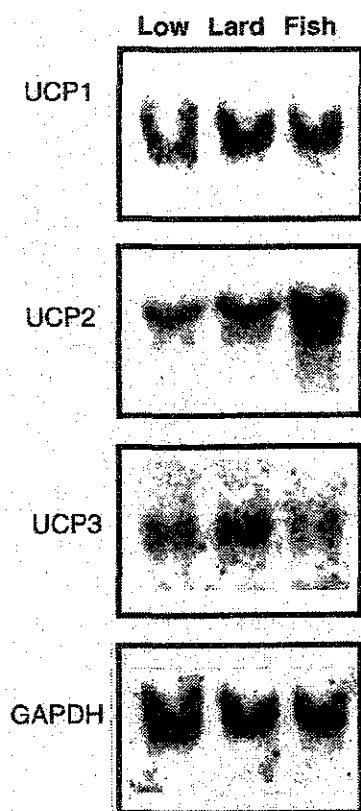


図1 褐色脂肪組織におけるUCPsmRNAの発現

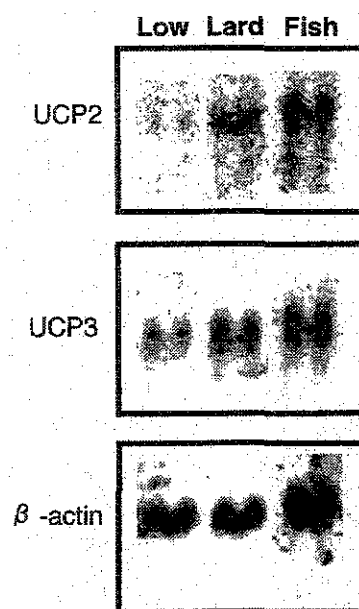


図2 骨格筋におけるUCPsmRNAの発現

3はコントロール群およびラード群と比較して魚油群の発現量が多いことが確認された（図2）。副精巢脂肪組織においては、UCP2は3群間にあまり差は見られず、UCP3は検出できなかった。

(2) 食品由来油脂摂取による脱共役タンパク質（UCPs）発現増強機構の解析：核内レセプターレポーターアッセイによる検討

生活習慣病の発症に関連があるとされている肥満は、身体に脂肪が過剰蓄積した状態として定義づけられている。また、脂肪の蓄積は、エネルギー摂取量がエネルギー消費量を上回る際に起きる。従って、肥満を防止するためには、摂取カロリーを減少させるだけでなくエネルギー消費量を増加させなくてはならない。

褐色脂肪組織（brown adipose tissue；BAT）は熱産生能を持つとされているが、この機能はBAT中に存在する脱共役タンパク質（uncoupling proteins；UCPs）によるものである⁷⁻⁸⁾。また、UCPs発現を増強させるような化合物についていくつか報告がなされているが、前節で、魚油（カツオ由来）を多く含む餌を摂食させたマウスにおいて、ラード食摂食動物に比べUCPsタンパク及びmRNA発現量が増大し、白色脂肪組織重量が低下するという現象を明らかにしてきた。

UCPs発現の制御因子として様々考えられるが、ここでは、脂質代謝に関わる転写因子ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体（PPAR） γ に注目した⁹⁻¹⁰⁾。PPAR γ はリガンド要求性であり、食餌成分、特

に油脂中の構成脂肪酸の違いが活性に大きく影響すると考えられたからである。

そこで、本研究では、食品由来油脂摂取によるUCPs発現の変動にPPAR γ が関与していると仮定し、食品由来油脂の摂取とUCPs発現増強機構の関係について、食品由来油脂のPPAR γ に対するリガンド特性の観点から検討を行った(図3)。

【方法】

アフリカミドリザル腎臓由来の培養細胞であるCV-1に、リガンド結合ドメインがPPAR γ (ヒト由来)、DNA結合ドメインがGAL-4(微生物由来)から成るキメラなタンパクを合成するプラスミドpM-PPARを構築した(図4)。また、レポーター遺伝子であるlucの上流にGAL-4応答配列が存在する

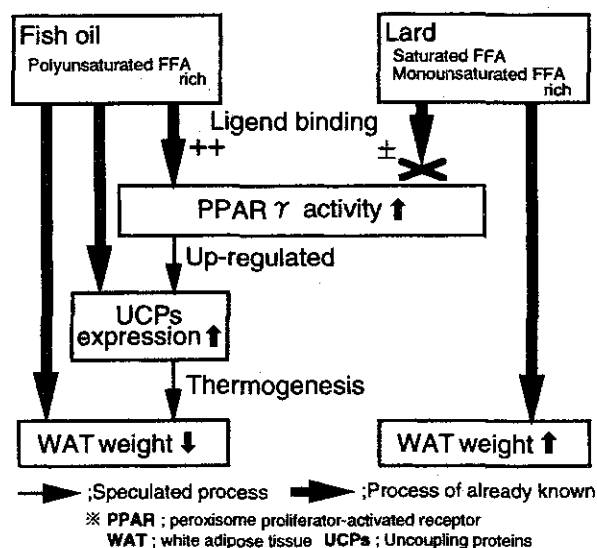


図3 食品油脂摂取とUCPs発現増強と体重への影響の概念図

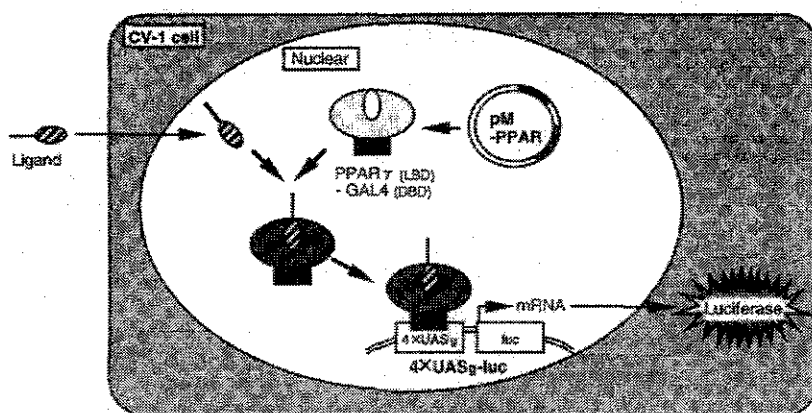


Fig.4 Diagram of ligand binding assay

※ PPAR; Peroxisome proliferator-activated receptor
 UAS_g; GAL4 upstream activating sequence luc; luciferase
 DBD; DNA binding domain LBD; Ligand binding domain

図4 PPARレポーターアッセイの概念図

プラスミド 4×UASg-luc を構築し、pM-PPAR とともにトランスフェクトした。そして、リガンド候補化合物（食品由来油脂、脂肪酸など）を添加した培地でこの細胞を24時間培養した後、ルシフェラーゼ活性をルミノメータで測定し、加えた試薬のPPARに対するリガンド結合能を評価した。

【結果および考察】

食品由来のPPAR γ リガンド候補化合物として、まず最初に、カツオ由来の魚油及びラードをそれぞれ85 μ g/ml（TG換算で約100 μ M）の濃度で培地に添加した。その結果、ラードの添加ではPPAR γ に対する活性化能にほとんど変化が見られなかったのに対し、魚油の添加では高い活性化能を示した（図5）。

また、表3に示したように魚油とラードの違いとして構成脂肪酸が挙げられるため、両者に多く含まれる脂肪酸であるパルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、ドコサヘキサエン酸（DHA）をそれぞれ100 μ Mとなるよう培地に添加した。その結果、脂肪酸の不飽和度が高いほどPPAR γ に対する活性化能が高値を示した（図6）。

魚油を添加した時の方がラードを添加した時に比べPPAR γ に対して高い活性化能を示した。また、脂肪酸の不飽和度が高いほど活性化能が高値を示した。以上より、魚油の方がラードに比べ高い活性化能を示したのは、魚油にはDHAをはじめとする高度不飽和脂肪酸が多く含まれるためであると推察された。

また、これまでに、UCPs遺伝子の転写開始部位の上流にPPARsに対する応答配列が存在することや、UCPsmRNAの発現がPPAR γ の合成リガンドによって増強されるという現象が動物実験にて確認され

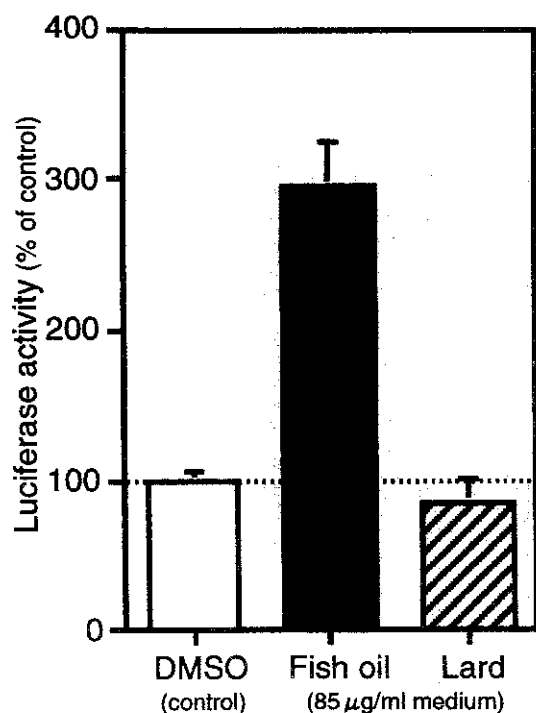


図5 PPAR γ レポーターアッセイによる魚油とラードの比較

表3 魚油とラードの構成脂肪酸の比較

	Fish oil	Lard
16:0	21.0	26.0
18:0	5.4	17.1
18:1n-9	14.9	37.1
22:6n-3	23.3	-
SFA(%)	31.8	41.4
MUFA(%)	20.2	47.7
PUFA(%)	42.0	10.8

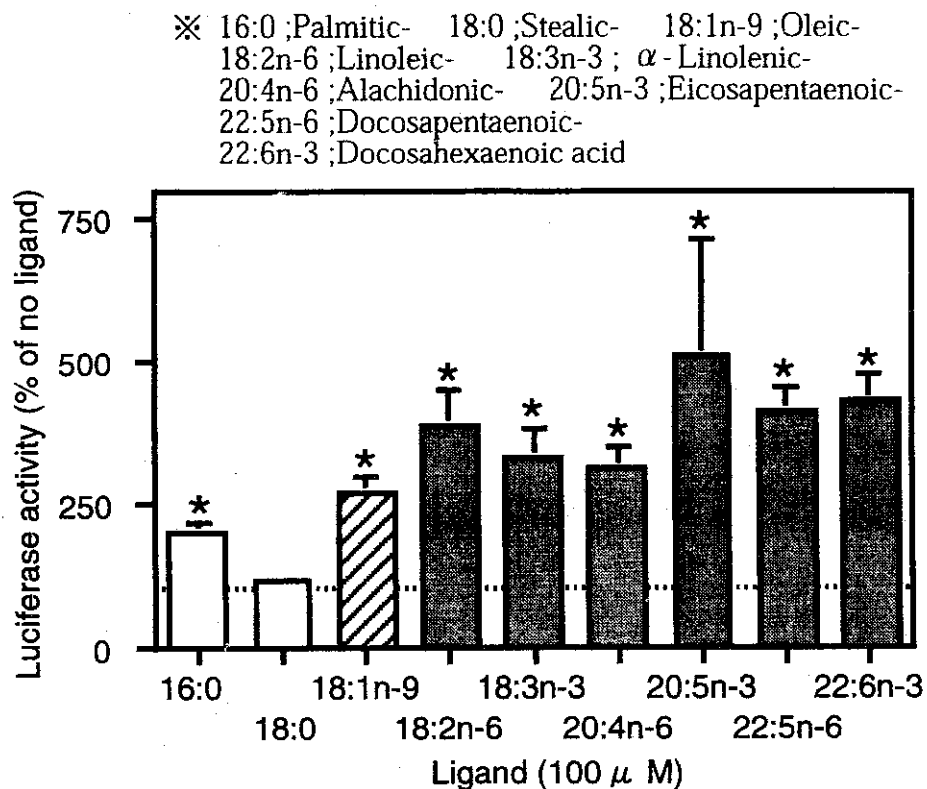


図6 PPAR γ 活性に対する各種脂肪酸の影響
 n=4-12、* ; P<0.01vs. no ligand

ている。従って、これらの報告を踏まえると、魚油の摂取でWAT重量が減少したのは、魚油中に多く含まれる高度不飽和脂肪酸がPPAR γ のリガンドになることでPPAR γ を活性化し、活性型PPAR γ がUCPs発現を増強することで熱産生が亢進したためと推察された。

本研究においては、肥満発症及び改善の鍵を握る体熱産生器官である褐色脂肪組織・細胞の発生・機能分化を、特に食事性脂肪との関連において解析するとともに、その作用機序について解明することを目的とした。その結果、高度不飽和脂肪酸を多量に含有する魚油は、脂質代謝制御に関与する核内レセプター、PPARの活性化を介して褐色脂肪組織における熱産生機能を効果的に高め、白色脂肪蓄積の抑制をもたらす食品成分であることが示唆された。このような魚油の特性は、食品の生体調節機能として極めてユニークであり、今後の食生活や食品、医薬品産業で活用されるべき有用な新しい知見であると考えられる。

文 献

- 1) Bray GA, Bouchard C and James WPT: Handbook of obesity, Mercel Dekker, Inc. New York, 1998
- 2) Shimomura I, Funahashi T, Takahashi M, et al: Enhanced expression of PAI-1 in visceral fat: Possible contributor to vascular disease in obesity. Nature Medicine 2: 800-803, 1996
- 3) Ricquier D, Fleury C, Larose M, et al: Contributions of studies on uncoupling proteins to research

- on metabolic diseases. Intern Med. 245:637-42, 1999
- 4) Klingenberg M, Huang SG: Structure and function of the uncoupling protein from brown adipose tissue. Biochim Biophys Acta 1415:271-96, 1999
 - 5) Adams SH: Uncoupling protein homologs: emerging views of physiological function. J Nutr 130: 711-714, 2000
 - 6) West, D. B., Boozer, C. N., Moody, D. L., and Atkinson, R. L.: Dietary obesity in nine inbred mouse strains. Am J Physiol, 262: R1025-R1032, 1992
 - 7) Falcou. R., Bouillaud, F., Mory, G., Apfelbaum, M., and Ricquier, D.: Increase of uncoupling protein and its mRNA in brown adipose tissue of rats fed on 'cafeteria diet'. Biochem J, 231: 241-244, 1985
 - 8) Loncar D.: Development of thermogenic adipose tissue. Int J Dev Biol, 35: 321-33, 1991
 - 9) Tontonoz P , and Nagy L. : Regulation of macrophage gene expression by peroxisome-proliferator-activated receptor gamma: implications for cardiovascular disease. Curr Opin Lipidol, 10: 485-490, 1999
 - 10) Gervois P, Torra IP. Fruchart JC, Staels B.: Regulation of lipid and lipoprotein metabolism by PPAR activators, Clin Chem Lab Med, 38: 3-11 , 2000