

皮膚保湿マーカー遺伝子 FABP5 の発現と機能制御機構の解析

信州大学先鋭領域融合研究群バイオメディカル研究所

藤井 博

The fatty acid-binding proteins (FABPs) are a family of low-molecular weight, intracellular lipid-binding proteins consisting of ten isoforms. FABPs are involved in uptake and transport of fatty acids. Recent studies have shown that FABPs play important roles in the regulation of gene expression, cell growth and differentiation.

In the present study, we have shown that epidermal fatty acid-binding protein (FABP5), of these isoforms, is specifically expressed in undifferentiated and differentiated human epidermal keratinocytes. Its expression level in differentiated keratinocytes is higher than that in undifferentiated cells. To clarify mechanisms of FABP5 gene expression and its function during epidermal keratinocytes differentiation. As a result, the methylation status of CpG island in FABP5 gene promoter was almost the same between before and after keratinocytes differentiation. Furthermore, c-Myc and Sp1, potent transcription factors involved in FABP5 gene expression were unchanged during keratinocytes differentiation. Therefore, other unknown factors could be responsible for the regulation of FABP5 gene expression during keratinocytes differentiation.

To clarify function of FABP5 during the course of differentiation of epidermal keratinocytes and in the differentiated epidermal keratinocytes, we have next tried to do the knockdown of FABP5 gene with siRNA. As a result, we have shown that FABP5 knockdown reduced expression levels of the differentiation marker such as Keratin 10, suggesting that FABP5 might play an important role in regulating human keratinocytes differentiation. In addition, we showed that nuclear receptor $ERR\alpha$ which have been shown to crosstalk with FABP5 are involved in regulation of keratinocytes differentiation. Further studies should be needed to clarify its mechanisms in the future.

Thus, the present study suggests that FABP5 could be a promising molecular target to study homeostasis, aging and inflammation in human epidermal keratinocytes.

1. 緒言

皮膚の表皮基底層幹細胞は、皮膚の恒常性維持において重要な機能を担っている。また、表皮基底層幹細胞が分化したTA細胞 (Transit amplifying cell) は、幹細胞に比べて高い細胞増殖・分化能をもち、皮膚の創傷治癒力や老化において重要な機能を果たしていると考えられているが、その分子基盤は明らかにされていない。したがって、皮膚の幹細胞・TA細胞・表皮角化細胞の恒常性維持機構の解明は、コスメトロジーの発展 (アンチエイジング化粧品の開発など) に貢献するだけでなく、皮膚の健康維持・増進、皮膚疾患の予防・治療法の開発などにも貢献する可能性が期待される。

皮膚の水分保護バリアー形成や脂質代謝は、皮膚の保湿において重要である。詳細な分子機構は不明であるが、著者らは皮膚の表皮有棘層、顆粒層および皮脂腺などの細胞で発現している上皮細胞型脂肪酸結合タンパク質 (FABP5: Fatty acid-binding protein 5) が、皮膚の保

湿において重要な機能を果たしていることを明らかにした¹⁻³⁾ (図1)。一方、脂肪酸の細胞内輸送に関与している FABP5 は転写因子 c-Myc とともに、TA 細胞のマーカー遺伝子として同定されていることから、表皮角化細胞の FABP5 遺伝子の恒常的な発現と機能制御が、健康的な皮膚 (しわのない弾力性に富んだ肌) の形成と抗老化において重要であると考えられる。著者らは、がん細胞において、FABP5 が転写因子 c-Myc の標的遺伝子であることを明らかにしていることから⁴⁾、本研究課題では、皮膚表皮角化細胞の保湿や抗老化における c-Myc 依存的な FABP5 遺伝子の転写制御機構とその生理的意義の解明を目指している。

また、著者らは、正常細胞では発現していない FABP5 が転移能を獲得した悪性がん細胞 (前立腺がん、乳がん、大腸がんなど) においてエピジェネティックな機構 (DNA 脱メチル化) で高発現し、FABP5 の発現レベルとがんの増殖能・転移能獲得が密接に関係していることを見出した⁴⁻⁹⁾。さらに、FABP5 が核内受容体 $ERR\alpha$ シグナルとクロストークし、エネルギー代謝系やミトコンドリアの機能を制御することによって、がん細胞の増殖促進に関与することを明らかにした¹⁰⁾。したがって、このシグナル伝達経路が、表皮基底層幹細胞・TA細胞や表皮角化細胞でも機能しているかどうかを検証することは、これらの細胞のエネルギー代謝や恒常性維持機構を解明する上で重要である。

前述したように、FABP5 は表皮基底層幹細胞やTA細胞のマーカー遺伝子としても同定されているが、表皮基



Expression and functional analyses of moisturizing gene FABP5 in the skin

Hiroshi Fujii

Department of Interdisciplinary Genome Sciences and Cell Metabolism, Institute for Biomedical Sciences, Interdisciplinary Cluster for Cutting-Edge Research, Shinshu University

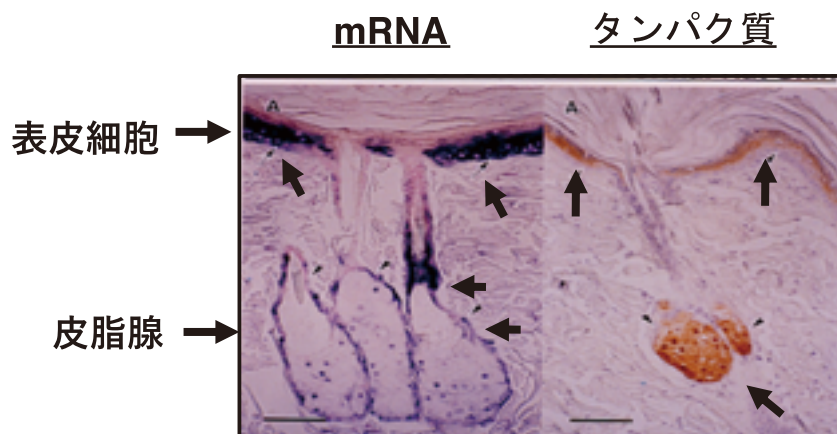


図1 皮膚細胞における FABP5 の発現

文献1を一部改変。ラット皮膚組織における FABP5 の発現を解析した。mRNA(左)とタンパク質(右)の発現を、それぞれ In situ hybridization、Immunohistochemistry で解析した。表皮細胞では、主に有棘層や顆粒層の細胞で発現していた。また、皮脂腺でも強い発現がみられた。

底層幹細胞・TA細胞や表皮角化細胞の分化過程における FABP5 遺伝子の発現制御機構や機能は解明されていない。一方、著者らは、FABP5 遺伝子が正常ヒト前立腺細胞のがん化過程で、転写因子 c-Myc および Sp1 の誘導と FABP5 遺伝子プロモーター領域の DNA 脱メチル化によって高発現し、前立腺がん細胞の増殖・転移能獲得において重要な機能を果たしていることを見出している^{4, 10-11, 13}。したがって、本研究課題では、正常ヒト新生児表皮角化細胞の分化過程および分化した表皮角化細胞における FABP5 遺伝子の発現制御機構と機能の解明を目的とした。

2. 方法

2.1. ヒト表皮角化細胞の培養

本研究では、増殖能と分化能を有する正常ヒト新生児表皮角化細胞 (NHEK (NB)、クラボウ) を表皮角化細胞として用いた。また、表皮角化細胞の分化は、培地に Ca^{2+} (最終濃度 1 mM) を添加し、一定時間培養後、分化マーカー遺伝子の発現を解析することによって評価した。表皮角化細胞は、2500 個/cm² の密度で播き、5~6 日間培養後、30-80% コンフルエントになる前に 2 次培養した。

2.2. FABP アイソフォーム遺伝子の発現解析

未分化および分化した表皮角化細胞からそれぞれ mRNA を調製後、ヒト FABP アイソフォーム遺伝子の発現レベルを半定量 RT-PCR で解析した。

2.3. FABP5 および他の関連遺伝子の発現解析

表皮角化細胞を一定時間培養後、細胞から mRNA を調製後、目的遺伝子の発現 (mRNA) レベルを qPCR で解析した。また、FABP5 遺伝子の転写制御に関与する c-Myc と

Sp1 の発現レベルを qPCR で解析した。表皮角化細胞の分化マーカーとして、Keratin 10 などを用いた。

2.4. ヒト表皮角化細胞の分化過程における FABP5 の細胞内局在

未分化および分化した表皮角化細胞をそれぞれヒト FABP5 抗体と反応させ、分化前後の細胞における FABP5 の細胞内局在を共焦点レーザー顕微鏡で評価した。細胞核は、Hoechst 33342 で染色した¹⁰。

2.5. FABP5 遺伝子プロモーター領域 (CpG アイランド) のメチル化状態の解析

未分化および分化した表皮角化細胞を一定時間培養後、各細胞からゲノム DNA を調製後、バイサルファイトシークエンス法で、ヒト FABP5 遺伝子プロモーター領域 (CpG アイランド) のメチル化状態を解析した⁵。

2.6. ヒト表皮角化細胞における FABP5 遺伝子の機能解析

表皮角化細胞の FABP5 遺伝子を siRNA でノックダウンし、48 時間後に Ca^{2+} 添加によって分化誘導した。48 時間培養後、分化マーカー遺伝子 (Keratin 10 など) の発現レベルを qPCR で評価した。FABP5 遺伝子のノックダウンは、mRNA (qPCR) とタンパク質 (ウエスタンブロット) の発現レベルで確認した。

2.7. ヒト表皮角化細胞における核内受容体シグナルの機能解析

表皮角化細胞において、核内受容体とその関連遺伝子 (ERR α , β , γ , PPAR α , β/δ , γ , PGC-1 α , β など) の発現を解

析した。また、比較的発現レベルの高いERRαとPPARβ/δについて、表皮角化細胞の分化過程における機能を評価した。まず、各遺伝子をsiRNAによってノックダウンし、48時間後にCa²⁺添加によって分化誘導した。48時間経過後、分化マーカー遺伝子の発現レベルをqPCRで解析し、ERRαとPPARβ/δの表皮角化細胞の分化過程に与える影響を評価した。

2. 8. ヒト表皮角化細胞におけるFABP5と核内受容体シグナルのクロストーク機構の解析

表皮角化細胞において、FABP5が核内受容体ERRαシグナル伝達系とクロストークしているかどうか解析した。FABP5遺伝子をsiRNAでノックダウンし、ERRαの標的遺伝子(mRNA)の発現レベルをqPCRで解析した。

3. 結果

3. 1. ヒト表皮角化細胞の分化過程におけるFABPアイソフォームの発現解析

未分化および分化した表皮角化細胞において、10種類のヒトFABPアイソフォーム遺伝子の発現レベルを半定量RT-PCRで解析した。その結果、図2に示すように、FABP5が未分化および分化した表皮角化細胞において、特異的に発現していることがわかった(図2)。また、未分化細胞に比べて分化した細胞の方が、FABP5遺伝子の発現レベルが3~4倍高いことがわかった。すなわち、FABP5は増殖能と分化能をもつ表皮角化細胞(NHEK)でも少量発現しているが、分化した細胞においてより高発現していることがわかった。したがって、FABP5は未分化・分化表皮角化細胞において重要な機能を果たしている可能性が示唆された。

3. 2. ヒト表皮角化細胞の分化過程におけるFABP5遺伝子プロモーター領域のメチル化状態の解析

未分化および分化した表皮角化細胞を一定時間培養後、

各細胞からゲノムDNAを調製後、バイサルファイトシーケンシング法で、FABP5遺伝子プロモーター領域(CpGアイランド)のメチル化状態を解析した。その結果、両細胞由来のFABP5遺伝子プロモーター領域は、ほぼ同程度に脱メチル化されていた。したがって、FABP5遺伝子の発現に重要な転写因子c-Mycの結合サイト(E-box: CAGCGTG, 転写開始点下流にクラスター形成)は、未分化・分化表皮角化細胞で脱メチル化されていることがわかった(図3, 上流(プロモーター+エキソン1)領域; 分化前: 98.7 ± 0.4%, 分化後: 99.3 ± 0.3%, 下流(イントロン1)領域; 分化前: 99.7 ± 0.3%, 分化後: 98.5 ± 1.3%)。

3. 3. FABP5遺伝子の発現に関与している転写因子c-MycとSp1の発現解析

次に、未分化および分化した表皮角化細胞におけるc-MycとSp1の発現レベルを解析した。表皮角化細胞を一定時間培養後、分化過程におけるc-MycとSp1の発現をqPCRで解析したところ、未分化と分化細胞で各遺伝子の発現レベルに有意な差はみられなかった。したがって、分化に伴いFABP5遺伝子の発現が亢進するのは、表皮角化細胞の分化過程でFABP5遺伝子プロモーター領域の脱メチル化やc-MycとSp1の発現レベルが亢進するためではないことが示唆された。今後、表皮角化細胞の分化に伴いFABP5遺伝子の発現が亢進するメカニズムの解明が必要である(図3)。

3. 4. ヒト表皮角化細胞におけるFABP5遺伝子の機能解析

これまで、表皮角化細胞の分化過程および分化した表皮角化細胞におけるFABP5の詳細な機能は解明されていない。したがって、FABP5遺伝子のsiRNAによるノックダウンで、表皮角化細胞の分化マーカー遺伝子の発現レベルをqPCRで評価し、表皮角化細胞の増殖および分化過程に

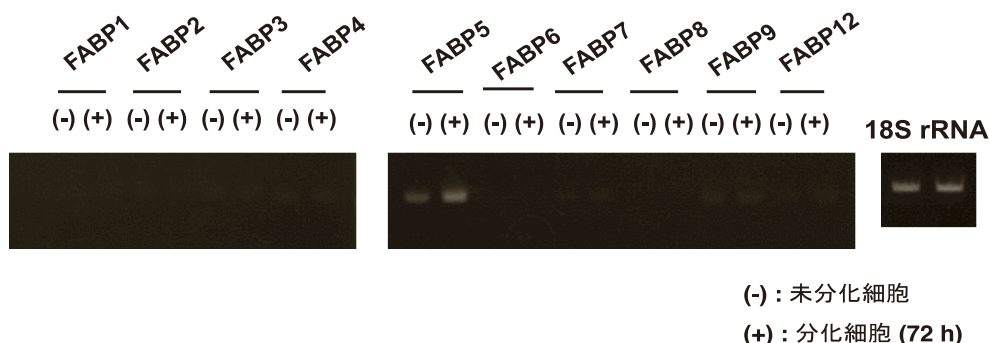


図2 ヒト表皮角化細胞ではFABPが特異的に発現する
未分化および分化誘導した正常ヒト新生児表皮角化細胞(NHEK)からmRNAを調製後、ヒトFABPアイソフォーム遺伝子(mRNA)の発現を半定量RT-PCRで解析した。ヒト表皮角化細胞では、FABP5が特異的に発現していた。FABP5の発現は、未分化表皮角化細胞((-), Ca²⁺無添加)では低レベルであったが、分化した細胞(+), Ca²⁺添加)では、発現が3~4倍亢進した。

における FABP5 の機能を解析した。その結果、未分化表皮角化細胞において FABP5 遺伝子のノックダウンによって、表皮角化細胞の分化マーカー遺伝子 (Keratin 10) の発現レベルが有意に低下した (図 4)。したがって、FABP5 は表皮角化細胞の分化や分化マーカー遺伝子 (Keratin 10) の発現制御において、重要な機能を果たしている可能性が示唆

された。

3.5. ヒト表皮角化細胞の分化過程における FABP5 の細胞内局在の解析

未分化および分化した表皮角化細胞における FABP5 の細胞内局在を共焦点レーザー顕微鏡で解析した。その結

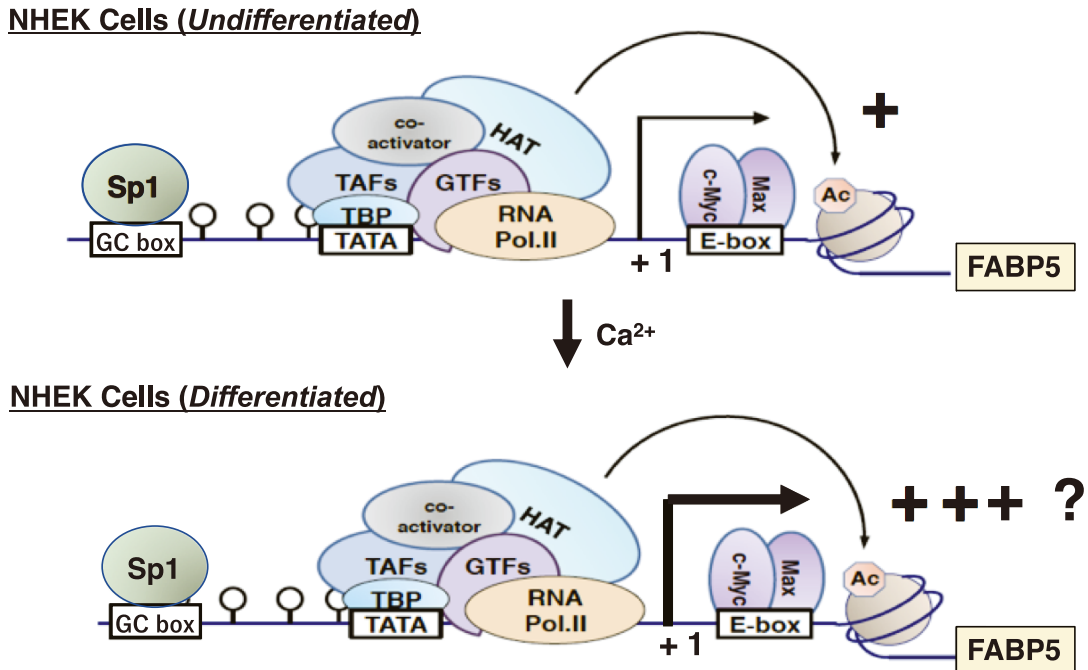


図 3 ヒト表皮角化細胞における FABP5 遺伝子発現制御機構の解析

未分化および分化誘導した正常ヒト新生児表皮角化細胞 (NHEK) からゲノム DNA を調製し、FABP5 遺伝子プロモーター領域 (CpG アイランド) のメチル化状態を解析した。その結果、ほとんどの領域の CpG アイランドが、いずれの細胞でも脱メチル化されていた (図中○)。また、FABP5 遺伝子の発現に関与する主要な転写因子 c-Myc と Sp1 の発現レベルも、分化・未分化細胞でほとんど変化はみられなかった。表皮角化細胞の分化に伴い FABP5 遺伝子の発現が亢進するメカニズムは不明。

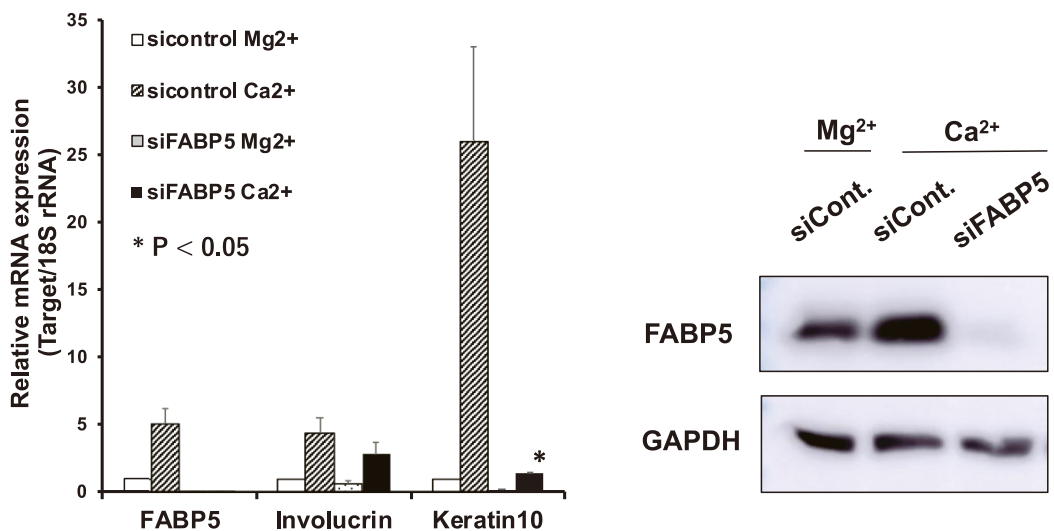


図 4 ヒト表皮角化細胞における FABP5 の機能解析

未分化の正常ヒト新生児表皮角化細胞 (NHEK) で発現している FABP5 遺伝子を siRNA でノックダウンし、48 時間後に Ca²⁺ 添加によって細胞を分化誘導した。さらに 48 時間培養後、分化マーカー遺伝子 (Keratin 10 など) の発現レベルを qPCR で評価した (左)。FABP5 遺伝子のノックダウンの確認は、mRNA (左) とタンパク質 (右) の発現レベルで評価した。

果、未分化表皮角化細胞では、細胞質に比べて核内に多く局在している傾向があった。一方、分化した細胞では、FABP5の発現上昇に伴い、核内だけでなく細胞質にも局在がみられた。未分化および分化後の表皮角化細胞におけるFABP5の細胞内局在と機能の関係について、今後詳細な解析が必要である。

3. 6. ヒト表皮角化細胞における核内受容体シグナルの機能解析

次に、核内受容体遺伝子 (ERR α , PPAR β/δ など) が表皮角化細胞の分化過程に関与しているかどうか検討した。各遺伝子特異的 siRNA によるノックダウンによって分化マーカー遺伝子の発現レベルを qPCR で解析し、これらの核内受容体遺伝子の表皮角化細胞分化過程に与える影響を評価した。その結果、未分化表皮角化細胞の ERR α あるいは PPAR β/δ 遺伝子のノックダウンによって、表皮角化細胞の分化マーカー遺伝子 (Keratin 10 など) の発現レベルが有意に低下した。したがって、ERR α や PPAR β/δ は、表皮角化細胞の分化あるいは分化マーカー遺伝子の発現制御において、重要な機能を果たしている可能性が示唆された。

3. 7. ヒト表皮角化細胞における FABP5 と核内受容体シグナルのクロストーク機構の解析

未分化表皮角化細胞の FABP5、ERR α および PPAR β/δ 遺伝子の siRNA によるノックダウンによって、表皮角化細胞の分化マーカー遺伝子 (Keratin 10 など) の発現レベルが有意に低下した。したがって、これらの遺伝子は表皮角化細胞の分化や分化マーカー遺伝子の発現制御において、重要な機能を果たしている可能性が示唆された。

次に、表皮角化細胞において、FABP5 が ERR α シグナル伝達系とクロストークしているかどうか解析した。その結果、FABP5 遺伝子のノックダウンによって ERR α のいくつかの標的遺伝子の発現が有意に低下したことから、表皮角化細胞においても、FABP5 と ERR α シグナルがクロストークしている可能性が示唆された。上記 3. 5. で FABP5 は表皮角化細胞において核内に局在していることから、FABP5 と ERR δ シグナルのクロストークは、表皮角化細胞における FABP5 の機能発現に重要である可能性が示唆された。

4. 考 察

表皮基底層幹細胞が分化した TA 細胞は、幹細胞に比べて高い細胞増殖能と分化能をもち、皮膚の創傷治癒力や老化において極めて重要な機能を果たしていると考えられている。FABP5 は TA 細胞のマーカー遺伝子として報告されているが、TA 細胞における FABP5 遺伝子の発現制御機構および機能は解明されていない¹⁴⁾。著者らは、これ

までに脂肪酸の細胞内輸送に関与している FABP5 が表皮有棘層、顆粒層、および皮脂腺などの細胞で発現し、皮膚の水分保護バリアー形成や脂質代謝制御において重要な機能を果たしていることを見出した¹⁻³⁾、その分子基盤や表皮角化細胞における FABP5 遺伝子の機能や発現制御機構は解明されていない。

一方、これまでに FABP5 が転移能を獲得した悪性がん細胞 (前立腺がん、大腸がん、乳がんなど) において高発現していることを見出しており、FABP5 遺伝子プロモーター領域のメチル化状態と FABP5 遺伝子の発現レベルが密接に関係していることを明らかにしている⁴⁾。FABP5 遺伝子プロモーター領域の CpG アイランドががん化過程で脱メチル化され、E-box (CAGCGTG) の脱メチル化に伴って、c-Myc 依存的な FABP5 遺伝子の転写活性化が起こることを明らかにした⁴⁾。しかしながら、表皮角化細胞では、分化に伴い FABP5 遺伝子の発現は有意に上昇していたが、FABP5 遺伝子プロモーター領域 (CpG アイランド) は、分化および未分化の両細胞間でほとんど差はみられず、脱メチル化されていた。さらに、FABP5 遺伝子の発現に重要な転写因子 c-Myc と Sp1 の発現レベルについても、分化・未分化細胞間でほとんど差がみられなかった。今後、表皮角化細胞の分化に伴い FABP5 遺伝子の発現が亢進するメカニズムの解明が必要である。

次に、表皮角化細胞の分化過程、および分化した表皮角化細胞における FABP5 の機能を解明するために、FABP5 遺伝子のノックダウンによって分化マーカー遺伝子の発現レベルを qPCR で評価した。その結果、未分化表皮角化細胞の FABP5 遺伝子ノックダウンによって、表皮角化細胞の分化マーカー遺伝子 (Keratin 10) の発現レベルが有意に低下した。したがって、FABP5 は表皮角化細胞の分化あるいは分化マーカー遺伝子の発現制御において、重要な機能を果たしている可能性が示唆された。

また、未分化表皮角化細胞の ERR α および PPAR β/δ 遺伝子のノックダウンによって、表皮角化細胞の分化マーカー遺伝子 (Keratin 10 など) の発現レベルが有意に低下したことから、ERR α や PPAR β/δ は、表皮角化細胞の分化あるいは分化マーカー遺伝子の発現制御において、重要な機能を果たしている可能性が示唆された。今後、表皮角化細胞における ERR α や PPAR β/δ の機能を解明するために、ERR α や PPAR β/δ の標的遺伝子の同定とその機能解析が必要である。興味深いことに、FABP5 遺伝子のノックダウンによって ERR α の標的遺伝子の発現が有意に低下したことから、表皮角化細胞において、FABP5 が ERR α シグナルとクロストークしている可能性が示唆された。FABP5 は未分化表皮角化細胞では核内にも局在していることから、FABP5 と ERR α シグナルのクロストークは、がん細胞の場合と同様に、表皮角化細胞における FABP5 の機能発現

に重要であることが示唆された。今後、詳細な解析が必要である。

本研究課題は、皮膚の恒常性維持において重要な遺伝子として同定されたFABP5の表皮角化細胞における発現と機能制御機構の解明を目指したものである。得られた研究成果は、保湿効果やアンチエイジング作用を有する化粧品の開発など、コスメトロジーの発展に貢献する可能性が期待される。さらに、本研究課題の所期成果は、FABP5および核内受容体(PPAR β/δ 、ERR α など)シグナルの破綻に起因する皮膚疾患(がん、乾癬、炎症など)の予防・治療法の開発、老化メカニズムの解明などにも貢献する可能性が期待される。このように、本研究課題の成果は、コスメトロジーおよび医療分野におけるイノベーション創出に貢献する可能性が期待される。

最後に、本研究を遂行するにあたり、公益財団法人コーセーコスメトロジー研究財団の研究助成をいただき、深謝いたします。

(引用文献)

- 1) R. Watanabe, H. Fujii, A. Yamamoto, H. Yamaguchi, T. Takenouchi, K. Kameda, M. Ito, T. Ono, Expression of cutaneous fatty acid-binding protein and its mRNA in rat skin. *Arch. Dermatol. Res.* 288: 481-483, 1996
- 2) R. Watanabe, H. Fujii, A. Yamamoto, T. Hashimoto, K. Kameda, M. Ito, T. Ono, Immunohistochemical distribution of cutaneous fatty acid-binding protein in human skin. *J. Dermatol. Sci.* 16: 17-22, 1997
- 3) H. Yamaguchi, A. Yamamoto, R. Watanabe, N. Uchiyama, T. Ono, H. Fujii, M. Ito, High transepidermal water loss induces fatty acid synthesis and cutaneous fatty acid-binding protein expression in rat skin. *J. Dermatol. Sci.* 17: 205-213, 1998
- 4) K. Kawaguchi, A. Kinameri, S. Suzuki, S. Senga, Y. Ke, H. Fujii, The Cancer-Promoting Gene Fatty Acid-Binding Protein 5 (FABP5) is Epigenetically Regulated During Human Prostate Carcinogenesis. *Biochem. J.* 473, 449-461, 2016
- 5) K. Kawaguchi, S. Senga, C. Kubota, Y. Kawamura, Y. Ke, H. Fujii, High expression of fatty acid-binding protein 5 promotes cell growth and metastatic potential in colorectal cancer cells. *FEBS Openbio* 6 (3), 190-199, 2016
- 6) E. A. Morgan, S. S. Forootan, J. Adamson, C. S. Foster, H. Fujii, M. Igarashi, C. Beesley, P. H. Smith, Y. Ke, Expression of Cutaneous fatty acid-binding protein (C-FABP) in prostate cancer: Potential prognostic marker and target for tumorigenicity-suppression. *Int. J. Oncol.* 32: 767-775, 2008
- 7) J. Adamson, E. A. Morgan, C. Beesley, Y. Mei, C. S. Foster, H. Fujii, Y. Ke, High level expression of cutaneous fatty acid-binding protein in prostatic carcinomas and its effect on tumorigenicity. *Oncogene* 22 (18) : 2739-2749, 2003
- 8) C. Jing, C. Beesley, C. S. Foster, H. Chen, P. S. Rudland, D. C. West, H. Fujii, Y. Ke, Human cutaneous fatty acid-binding protein induces metastasis by up-regulating the expression of vascular endothelial growth factor gene in rat Rama 37 model cells. *Cancer Res.* 61: 4357-4364, 2001
- 9) C. Jing, C. Beesley, C. S. Foster, P. S. Rudland, H. Fujii, T. Ono, H. Chen, P. H. Smith, Y. Ke, Identification of the messenger RNA for human cutaneous fatty acid-binding protein as a metastasis inducer. *Cancer Res.* 60 : 2390-2398, 2000
- 10) S. Senga, K. Kawaguchi, N. Kobayashi, H. Fujii, A novel Fatty acid-binding protein 5-Estrogen-related receptor α signaling pathway promotes cell growth and energy metabolism in prostate cancer cells. *Oncotarget* 9 (60), 31753-31770, 2018
- 11) S. Senga, N. Kobayashi, K. Kawaguchi, A. Ando, H. Fujii, Fatty acid-binding protein 5 (FABP5) promotes lipolysis of lipid droplets, *de novo* fatty acid (FA) synthesis and activation of nuclear factor-kappa B (NF-kB) signaling in cancer cells. *BBA-Molecular and Cellular Biology of Lipids* 1863, 1057-1067, 2018
- 12) K. Watanabe, H. Fujii, T. Takahashi, M. Kodama, Y. Aizawa, T. Ono, G. Hasegawa, M. Naito, T. Nakajima, Y. Kamijyo, F. J. Gonzalez, T. Aoyama, Constitutive regulation of cardiac fatty acid metabolism through peroxisome proliferator-activated receptor α (PPAR α) associated with age-dependent cardiac toxicity. *J. Biol. Chem.* 275 (29) : 22293-22299, 2000
- 13) C. Jing, C. Beesley, C. S. Foster, P. S. Rudland, H. Fujii, T. Ono, H. Chen, P. H. Smith, Y. Ke, Identification of the messenger RNA for human cutaneous fatty acid-binding protein as a metastasis inducer. *Cancer Res.* 60 : 2390-2398, 2000
- 14) R. F.L. O'Shaughnessy, J. P. Seery, J. E. Celis, A. M. Frischauf, F. M. Watt, PA-FABP, a novel marker of human epidermal transit amplifying cells revealed by 2D protein gel electrophoresis and cDNA array hybridization. *FEBS Lett.* 486, 149, 2000