

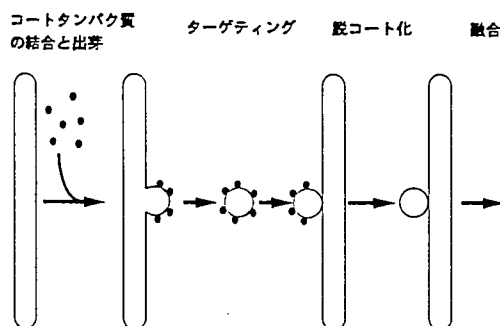
## ゴルジ体層板構造の構築と層板間輸送 \*

多賀谷 光 男 \*\*

### 1. はじめに

真核細胞には膜によって囲まれた様々なオルガネラが存在し、これらのオルガネラはダイナミックに情報のやりとりを行いながら組織化されて一つの細胞を作りあげている。分泌タンパク質および細胞膜やリソソームに局在するタンパク質は粗面小胞体上のリボソームで合成された後、小胞体の膜内（内腔側）へ挿入される。そして、小胞体からゴルジ体を経て最終目的地へと輸送される。これらの輸送は小胞によって媒介されていることから小胞輸送と呼ばれている。図1は小胞輸送のスキームを示している<sup>1)</sup>。まず、コートタンパク質が膜に結合して膜構造を変形させ、小胞が出芽する。この時、形成されつつある小胞の中に輸送されるタンパク質が「積み荷」として取り込まれる。生成した小胞はターゲット膜へ移行し、ドッキングする。この過程の前後にコートタンパク質が小胞から遊離（脱コート化）する（図1ではドッキング後に脱コート化するように描いてある）。最後に小胞とターゲット膜が融合し、「積み荷」がターゲット膜内へと入って小胞輸送は終了する。

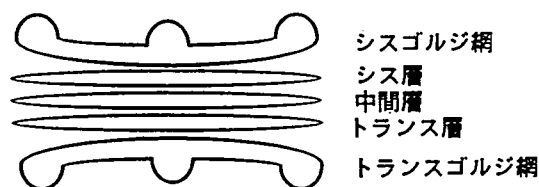
図1 小胞輸送のスキーム。



ゴルジ体は扁平な袋状の構造（嚢）が4～6個集合した層板構造を持ち（図2）<sup>2)</sup>、核近傍に存在する微

小管形成中心の近くに存在している<sup>3)</sup>。ゴルジ体の層板は小胞体に近い方からシス層、中間層、トランス層と呼ばれている。さらに、シス層とトランス層の外側には網状の膜構造が存在し、それぞれシスゴルジ網、トランスゴルジ網と呼ばれている。ゴルジ体の機能のひとつは糖タンパク質の糖鎖の修飾（プロセッシング）である<sup>4)</sup>。小胞体内で特定のアスパラギン残基にオリゴ糖鎖が付加されるが、その糖鎖はゴルジ体内でプロセッシングされ、糖鎖構造が完成する。糖鎖のプロセッシング酵素はゴルジ体の各嚢に局在しており、糖タンパク質は層板間を輸送されるに従ってプロセッシングを受ける。ゴルジ体のもうひとつの機能はタンパク質の選別である<sup>5)</sup>。最終目的地が異なるタンパク質でもトランス層までは選別されることなく輸送される。トランスゴルジ網で選別が起こり、カテプシンなどのタンパク質は後期エンドソームを経てリソソームへ、 $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ -ATPaseなどは細胞膜へと輸送される。ホルモン分泌細胞においては、ペプチドホルモンは細胞膜へ輸送される通常の小胞とは異なった小胞（分泌顆粒）内に濃縮され、神経刺激に応答して分泌顆粒が細胞膜と融合してホルモンが血管内に分泌される。

図2 ゴルジ体の構造。



ゴルジ体の層板構造は物理的には安定な構造であり、細胞を破碎して超遠心分離などの方法で単離しても層板構造は保たれている。しかしながら、細胞内ではゴルジ体は膜の流入と流出が最もダイナミックに起こっ

ているオルガネラである。膜の流入は小胞体由来の小胞（順行輸送経路）によるものであり、流出は小胞体へ戻る小胞（逆行輸送経路）と細胞膜や後期エンドソームへ向かう小胞による。逆行輸送経路は、小胞体に局在するタンパク質が、偶然もしくは誤ってゴルジ体へと輸送されてしまった場合に小胞体へ回収するための輸送経路である。この膜の流入と流出のバランスが崩れるとゴルジ体は簡単に分解してしまう。例えば、ブレフェルジン A という薬物は順行輸送経路を障害するが、その結果ゴルジ体は分解し、ゴルジ体の酵素は逆行輸送経路によって小胞体へと輸送される<sup>6)</sup>。

ゴルジ体は *de novo* には構築されず、既存の構造体を基にして形成されるので、有糸分裂期には確実にかつ均等に娘細胞へと分配される必要がある。ミトコンドリアのように細胞内に数千個も存在するオルガネラは細胞内に均一に分布することによって均等に分配されるが、核やゴルジ体は細胞内にひとつまたは少数のコピーしか存在しないので、そのままでは娘細胞に均等に分配されない。それゆえ核やゴルジ体は有糸分裂期に分散し、娘細胞において小胞が集合して再形成される。オルガネラの分散と集合は膜の分裂（小胞化）と小胞の融合という反応であり、その点で小胞輸送に類似している。

近年、酵母の遺伝学的手法および試験管内での再構成といった生化学的手法によって、ゴルジ体層板間的小胞輸送機構およびゴルジ体の構築機構の研究が急速に進展しつつある。本総説では筆者のグループの研究を中心にこれらの研究の進展状況について解説する。

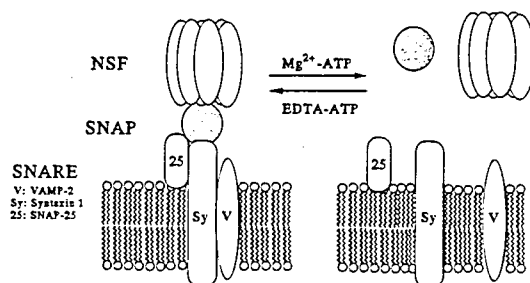
## 2. 小胞の膜融合に関与する NSF

### 2-1. SNARE 仮説

1988年に Rothman らは試験管内でのゴルジ体層板間輸送のアッセイを用いて、小胞輸送を媒介するタンパク質として NSF (*N*-ethylmaleimide-sensitive factor) を同定した<sup>7)</sup>。このタンパク質は SH 基の化学修飾試薬である *N*-エチルマレイミドに感受性を示すのでこの名がつけられたが、後の研究で小胞の融合段階に関与することが判明し、現在では *N*-ethyl-

maleimide-sensitive fusion protein という意味で使われている。NSF は弱い ATPase 活性を持ち<sup>8)</sup>、ゴルジ体内輸送のみならず、ゴルジ体から小胞体への逆行輸送経路も含めた<sup>9)</sup> 小胞輸送一般に関与する<sup>1)</sup>。NSF は同一のサブユニットから成る六量体タンパク質で<sup>10)</sup>、サブユニット当たり 2 ヶ所の相同なヌクレオチド結合部位が存在し、それらは共に ATPase 活性とタンパク質輸送活性に重要である<sup>11)</sup>。NSF は膜表在性タンパク質である SNAP (*s*oluble *N*SF *a*ttachment *p*rotein)<sup>12)</sup> および膜内在性タンパク質である SNARE (*S*NAP *r*eceptor)<sup>13)</sup> と複合体を形成して膜に結合する (図 3)。脳の SNARE として、細胞膜に存在する syntaxin 1 と SNAP-25 (SNAP とは別のタンパク質) およびシナプス小胞に存在する VAMP-2 が同定された<sup>13)</sup>。SNARE タンパク質はボツリヌス毒素のターゲットであり、毒素の持つプロテアーゼ活性によってこれらのタンパク質は選択的に分解される。ボツリヌス毒素によって神経伝達は抑制されるが、それは SNARE タンパク質の不活性化によってシナプス小胞が細胞膜と融合できなくなり、神経伝達物質が放出されなくなるためである<sup>14)</sup>。

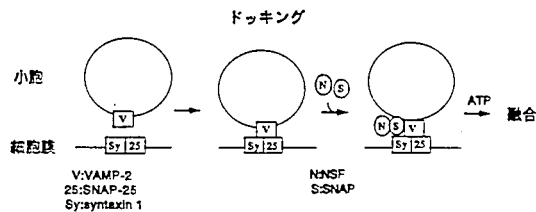
図 3 NSF-SNAP-SNARE 複合体の構造とその解離。



NSF-SNAP-SNARE 複合体は ATP の加水分解と共役して解離し、NSF と SNAP は膜より遊離し、SNARE 複合体も解離する (図 3)。そこで、図 4 に示すような膜融合反応機構が提唱された<sup>15)</sup>。まず、細胞膜に局在する t-SNARE (target-SNARE: syntaxin 1 と SNAP-25) と小胞側の v-SNARE (vesicle-SNARE: VAMP-2) がドッキングしてシナプス小胞と細胞膜が結合する。次にサイトゾルに存在する NSF と SNAP が t, v-SNARE 複合体に結合し、NSF

による ATP の加水分解と共役して 20S 複合体が解離すると共に膜融合が引き起こされる。酵母の遺伝学的な研究から、SNARE タンパク質には構造的に類似しているが、細胞内局在の異なる分子種が存在していることが判明していたので<sup>16)</sup>、小胞とターゲット膜のドッキングの特異性は局在性と構造の異なる SNARE によってもたらされているのではないかという説が提唱された<sup>15)</sup>。

図 4 Rothman らによる小胞融合機構<sup>15)</sup>。



## 2-2. NSF の膜結合機構

細胞内には  $Mg^{2+}$ -ATP が多量に存在し、これは NSF-SNAP-SNARE 複合体の分解を促進する条件である。そして、このことが NSF と SNAP はサイトゾルに由来するという考えの根拠となっていた。しかしながら、細胞内分布を蛍光抗体法で調べると、NSF はサイトゾルに存在するが、同時にゴルジ体にも結合して存在する<sup>17)</sup>。  $Mg^{2+}$ -ATP が存在していても NSF がゴルジ膜に結合している理由を解明するために、PC12 細胞を低濃度のジギトニンで処理して、セミインタクト細胞を調製した。ジギトニンは界面活性剤の一種であるが、低濃度で用いるとゴルジ膜などの膜の構造を保ったまま細胞膜のみが可溶化され、膜に孔があく。この時、サイトゾルは細胞から漏れて細胞外へと出る。細胞膜に孔があいているので、膜を通過しないイオンなどの化合物の効果を調べることができる。セミインタクト細胞の状態にしても NSF はゴルジ体に留まっていたが、  $Mg^{2+}$ -ATP を含む溶液を加えると NSF はゴルジ体から遊離した。しかし、  $Mg^{2+}$ -ATP を加える時に牛脳より調製したサイトゾルを共存させておくと、NSF の遊離が抑制された。この結果はサイトゾル中に  $Mg^{2+}$ -ATP による NSF の遊離を抑制する因子が含まれていることを示唆している。解

析の結果、そのサイトゾルの因子は SNAP であることがわかった<sup>17)</sup>。  $Mg^{2+}$ -ATP 存在下で NSF-SNAP-SNARE 複合体は解離するが、生理的濃度の SNAP がサイトゾルに存在すると解離した複合体がすぐに再形成されるために、みかけ上 NSF がゴルジ膜から遊離しなくなるのであろう。細胞内で  $Mg^{2+}$ -ATP が存在するにも関わらず NSF がゴルジ膜に結合しているのはこの機構によるものと思われる。

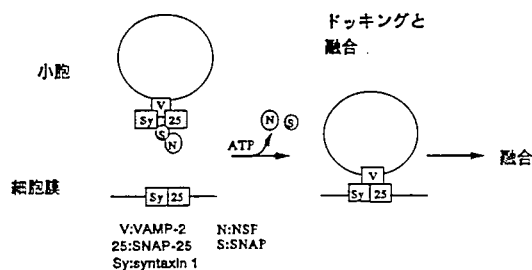
NSF は通常の細胞では主にゴルジ体に結合しているが、脳においてはシナプス小胞にも結合している<sup>18)</sup>。SNARE の中で実際に SNAP と結合するサブユニットは syntaxin と SNAP-25 であり、VAMP-2 は結合しない<sup>19)</sup>。それゆえ SNARE として VAMP-2 しか存在しない小胞に SNAP は結合しないと考えられ、NSF が存在することは奇妙なことであった。そこで、副腎クロマフィン細胞におけるこれらの SNARE の細胞内分布を生化学的および形態学的に調べた。その結果、syntaxin 1 と SNAP-25 がクロマフィン顆粒にも存在することがわかった<sup>20, 21)</sup>。クロマフィン顆粒はクロマフィン細胞特有の小胞で、カテコールアミンの分泌に関わっている。それまで syntaxin 1 と SNAP-25 はターゲット膜側のみに存在すると考えられていたわけであるが、この結果によって小胞側にも存在していることが明らかとなった。SNAP と NSF はおそらく顆粒上の syntaxin や SNAP-25 を通じて小胞に結合しているものと思われる。ほぼ同時期にシナプス小胞にも syntaxin 1 と SNAP-25 が存在していることが報告され<sup>22)</sup>、さらにエンドサイトーシスに参与するクラスリン被覆小胞にも t-SNARE が存在していることがわかった<sup>23)</sup>。

## 2-3. 膜融合仮説の訂正

NSF が輸送小胞に結合していることが明らかとなったが、さらにゴルジ層板間輸送において小胞上に存在する NSF が機能的に重要であり、ターゲット膜側の NSF は重要でないことが示された<sup>19)</sup>。これらの結果から考えると、NSF は輸送小胞上の SNARE を解離させることで SNARE を活性化し、ターゲット膜側の

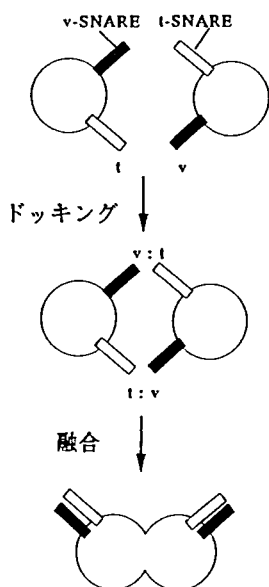
SNAREと結合できるようにしているのではないかと考えられる (図5)。

図5 筆者らの提案する小胞融合機構。



最近, Wickner のグループは酵母における液胞の膜融合反応 (小胞同士の融合) を詳細に解析し, 小胞の融合には両方の膜に t-SNARE と v-SNARE が必要なることを示した (図6)<sup>20)</sup>. さらに, t-SNARE と v-SNARE が結合しただけでは膜融合が起こらず, SNARE の結合によってなんらかのシグナルがその下流に位置する因子に伝えられることで融合が起こるのではないかとということが示唆された<sup>20)</sup>. 一方, Rothman たちは t-と v-SNARE の結合のみでリソソーム膜が融合することを示した<sup>20)</sup>. このように膜融合機構についてはまだ統一した結論が得られておらず, 今後解明しなくてはならない点が数多く残っている。

図6 液胞における膜融合機構<sup>20)</sup>. 融合に関与する他のタンパク質は記載していない。



#### 2-4. NSF と結合する SNAP 以外のタンパク質

NSF の膜結合のためには SNAP が必須であると考

えられてきたが, 最近 NSF が SNAP 以外のタンパク質と結合することが判明しつつある. Henley および中西のグループは AMPA 型グルタミン酸受容体 2 (GluR2) のカルボキシル末端部分 (細胞質側に存在) と相互作用するタンパク質を酵母の two-hybrid 法を用いて検索し, NSF が SNAP を介さずに GluR2 と直接相互作用していることを見出した. そして, 筆者との共同研究によってその結合を確認し, さらにその相互作用を抑制すると GluR2 依存性のシナプス伝達が起こらなくなることを見出した<sup>20)</sup>. 偶然, 同様の結果が別の 2 つのグループからほぼ同時期に報告された<sup>20)</sup>. GluR2 はポストシナプス側に存在するが, ポストシナプス側の NSF-SNAP-SNARE 複合体依存性の分泌が抑制されると, 記憶と深く関連している長期増強現象が起こらなくなる<sup>20)</sup>. それゆえ, GluR2 が NSF と結合してシナプス小胞上に存在し, 刺激と共に細胞膜へ輸送されて細胞膜上の GluR2 の量が増加し, これが長期増強現象の一因となることも考えられるが<sup>20)</sup>, この点についてはさらに詳細な研究が必要であろう。

酵母の液胞の融合反応においては, Sec17p (SNAP のホモログ) は小胞同士がドッキングする以前の早い段階で膜から遊離するが, Sec18p (NSF のホモログ) は膜に留まる<sup>20)</sup>. Sec18p は膜に結合する領域を持っていないので, このことは Sec18p が Sec17p 以外のタンパク質に結合していることを示唆しているが, 今のところどのタンパク質が NSF と相互作用しているのかはわかっていない。

#### 2-5. 核膜に結合している NSF

NSF のゴルジ膜への結合機構を調べている時に, 筆者らは NSF が核膜にも結合していることを見出した<sup>20)</sup>. ゴルジ体と核膜は有糸分裂期前期に分解し, 分裂終期に小胞が融合して再形成される. 最近, NSF がゴルジ小胞の融合にも関与していることが判明しており<sup>20)</sup>, 核膜融合にも関与している可能性が考えられた. そこでアフリカツメガエルの核膜融合のアッセイを用いて, SNARE タンパク質のひとつである

SNAP-25の核膜融合への関与を検討した。SNAP-25のC末端領域はクロマフィン顆粒のエキソサイトosisにおいて重要な役割をしていることが知られていた<sup>30)</sup>、C末端ペプチドに対する抗体の核膜融合反応への効果を調べたところ、濃度依存的に融合反応が抑制されることがわかった<sup>35)</sup>。この結果はSNAP-25が核膜融合反応に関与することを示唆している。

ゴルジ膜のNSFは $Mg^{2+}$ -ATPによって膜より遊離するが、核膜結合NSFは $Mg^{2+}$ -ATPによって膜より遊離しない<sup>17)</sup>。この場合、おそらくSNARE複合体も解離していないと考えられる。しかし、有糸分裂前期になって核膜が分解する頃になると、 $Mg^{2+}$ -ATPによってNSFは膜より遊離するので<sup>36)</sup>、この段階ではSNARE複合体が解離可能な状態となっているのであろう。これらの結果の理由はまだ不明であるが、核膜分解とNSF複合体の解離が関連していることは非常に興味深い。

### 3. ゴルジ層板構造の構築

#### 3-1. 三量体GTP結合タンパク質の関与

ゴルジ体は有糸分裂前期に分解し、終期に小胞が融合して層板構造が再形成される。近年、NSFとVCP/p97が小胞の融合に、GRASP65がゴルジ層板を束ねるのに役立っていることが明らかとなっている<sup>30)</sup>。しかしながら、ゴルジ小胞の融合反応や層板構造の形成反応がどのように調節されているのかはまだよくわかっていない。筆者のグループは、ノルジヒドログアイアレチン酸(NDGA)がNRK細胞においてゴルジ体の層板構造を分解・小胞化させることを見出した<sup>37)</sup>。この化合物はリポキシゲナーゼの阻害剤として一般に知られているが、試験管内でのゴルジ層板間小胞輸送反応も阻害する<sup>38)</sup>。ゴルジ体の分解反応を生化学的および形態学的に解析した結果、ゴルジ体の層板構造の構築には三量体GTP結合タンパク質の $\alpha$ -サブユニットが関与していることが判明した<sup>39)</sup>。

三量体GTP結合タンパク質( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ -サブユニットから成り、 $\alpha$ -サブユニットにGTPが結合)がホルモンのシグナル伝達に関与することはよく知られてい

る<sup>39, 40)</sup>。この伝達経路では、まずホルモンと受容体の複合体が三量体GTP結合タンパク質と相互作用し、 $\alpha$ -サブユニットに結合しているGDPがGTPに置換される。GTP結合型 $\alpha$ -サブユニットはアデニル酸シクラーゼなどの酵素を活性化し、さらに経路の下流に位置する因子が活性化されてシグナルが伝達されて行く。最近、三量体GTP結合タンパク質がコートタンパク質の小胞への結合を制御していることが報告されているが<sup>41)</sup>、NDGAによるゴルジ体の分解はコートタンパク質の膜からの遊離とは関係ない<sup>37)</sup>。

$\alpha$ -サブユニットには少なくとも19種類の分子種が存在する<sup>42)</sup>。どの分子種がゴルジ体の形態維持に役立っているのかを明らかにするために、様々な $\alpha$ -サブユニットをNRK細胞に発現させて調べた。その結果、 $\alpha_2$ と $\alpha_{12}$ が関与していることが判明した<sup>43)</sup>。Malhotraのグループも三量体GTP結合タンパク質がゴルジ体の形態の調節に関与していることを報告しているが、彼らは $\beta$ ,  $\gamma$ -サブユニットがゴルジ体の分解に関与していると主張しており<sup>44)</sup>、筆者のグループの結果とは異なっている。

#### 3-2. ゴルジ体におけるシグナル伝達

三量体GTP結合タンパク質はどのようにしてゴルジ体の構造維持に関わっているのだろうか？細胞膜における三量体GTP結合タンパク質はホスホリパーゼCのような脂質代謝酵素の活性も調節しているので<sup>45)</sup>、ゴルジ体の場合も何らかの脂質代謝酵素の活性を調節して、ゴルジ体の構造に影響を与えているのかもしれない。また、三量体GTP結合タンパク質はMAPキナーゼの活性調節にも関与しているので<sup>46)</sup>、ゴルジ体の場合もMAPキナーゼ活性を調節しているのかもしれない。最近、MAPキナーゼ・カスケードのタンパク質がゴルジ体に存在することが報告されている<sup>47)</sup>。また、カスケードのタンパク質がゴルジ体の分解に関与しているという報告もある<sup>48)</sup>。今後、三量体GTP結合タンパク質の上流および下流にどういったタンパク質が存在しているのかを解明することで、ゴルジ体の構築機構が明らかになって行くであろう。

#### 4. 謝辞

水島昭二記念研究賞をいただけたことは、筆者にとって大きな喜びであり、この賞を汚さぬよう今後努力して行きたいと考えています。ここに述べた研究は多くの方との共同研究であり、この場を借りて共同者研究の方々に感謝いたします。

#### 文献

- 1) Rothman, J. E. and Orci, L. (1992) *Nature* 355, 409-415.
- 2) Palade, G. E. (1975) *Science* 189, 347-358.
- 3) Rogalski, A. A. and Singer, S. J. (1984) *J. Cell Biol.* 99, 1092-1100.
- 4) Kornfeld, R. and Kornfeld, S. (1985) *Ann. Rev. Biochem.* 54, 631-664.
- 5) Griffiths, G. and Simons, K. (1986) *Science* 234, 438-443.
- 6) Klausner, R. D., Donaldson, J. G., and Lippincott-Schwartz, J. (1992) *J. Cell Biol.* 116, 1071-1080.
- 7) Block, M. R., Glick, B. S., Wilcox, C. A., Wieland, F. T., and Rothman, J. E. (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 85, 7852-7856.
- 8) Tagaya, M., Wilson, D. W., Brunner, M., Arango, N., and Rothman, J. E. (1993) *J. Biol. Chem.* 268, 2662-2666.
- 9) Fukunaga, T., Furuno, A., Hatsuzawa, K., Tani, K., Yamamoto, A., and Tagaya, M. (1998) *FEBS Lett.* 435, 237-240.
- 10) Hanson, P. I., Roth, R., Morisaki, H., Jahn, R. and Heuser, J. E. (1997) *Cell* 90, 523-535.
- 11) Sumida, M., Hong, R.-M., and Tagaya, M. (1994) *J. Biol. Chem.* 269, 20636-20641.
- 12) Clary, D. O., Griff, I. C., and Rothman, J. E. (1990) *Cell* 61, 709-721.
- 13) Söllner, T., Whiteheart, S. W., Brunner, M., Erdjument-Bromage, H., Geromanos, S., Tempst, P., and Rothman, J. E. (1993) *Nature* 362, 318-324.
- 14) Montecucco, C., Papini, E., and Schiavo, G. (1996) *Experientia* 52, 1026-1032.
- 15) Rothman, J. E. and Warren, G. (1994) *Curr Biol.* 4, 220-233.
- 16) Ferro-Novick, S. and Jahn, R. (1994) *Nature* 370, 191-193.
- 17) Tagaya, M., Furuno, A., and Mizushima, S. (1996) *J. Biol. Chem.* 271, 466-470.
- 18) Hong, R.-M., Mori, H., Fukui, T., Moriyama, Y., Futai, M., Yamamoto, A., Tashiro, Y., and Tagaya, M. (1994) *FEBS Lett.* 350, 253-257.
- 19) McMahon, H. T. and Südhof, T. C. (1995) *J. Biol. Chem.* 270, 2213-2217.
- 20) Tagaya, M., Toyonaga, S., Takahashi, M., Yamamoto, A., Fujiwara, T., Akagawa, K., Moriyama, Y., and Mizushima, S. (1995) *J. Biol. Chem.* 270, 15930-15933.
- 21) Tagaya, M., Genma, T., Yamamoto, A., Kozaki, S., and Mizushima, S. (1996) *FEBS Lett.* 394, 83-86.
- 22) Walch-Solimena, C., Blasi, J., Edelmann, L., Chapman, E. R., Fishcer von Mollard, G., and Jahn, R. (1995) *J. Cell Biol.* 128, 637-645.
- 23) Steel, G. J., Tagaya, M., and Woodman, P. G. (1996) *EMBO J.* 15, 745-752.
- 24) Nichols, B. J., Ungermann, C., Pelham, H. R., Wickner, W. T., and Haas, A. (1997) *Nature* 387, 199-202.
- 25) Ungermann, C., Sato, K., and Wickner, W. (1998) *Nature* 396, 543-548.
- 26) Weber, T., Zemelman, B. V., McNew, J. A., Westermann, B., Gmachl, M., Parlatti, F., Sollner, T. H., and Rothman, J. E. (1998) *Cell* 92, 759-72.
- 27) Nishimune, A., Isaac, J. T. R., Molnar, E., Noel, J., Nash, S. R., Tagaya, M.,

- Collingridge, G. L., Nakanishi, S., and Henley J. M. (1998) *Neuron* 21, 87-97.
- 28) Osten, P., Srivastava, S., Inman, G. J., Vilim, F. S., Khatri, L., Lee, L. M., States, B. A., Einheber, S., Milner, T. A., Hanson, P. I., Ziff, E. B. (1998) *Neuron* 21, 99-110.
- 29) Song, I., Kamboj, S., Xia, J., Dong, H., Liao, D., and Huganir, R. L. (1998) *Neuron* 21, 393-400.
- 30) Lledo, P. M., Zhang, X., Südhof, T. C., Malenka, R. C., and Nicoll, R. A. (1998) *Science* 279, 399-403.
- 31) Lin, J. W. and Sheng, M. (1998) *Neuron* 21, 267-270.
- 32) Mayer, A., Wickner, W., and Haas, A. (1996) *Cell* 85, 83-94.
- 33) Warren, G. and Malhotra, V. (1998) *Curr. Opin. Cell Biol.* 10, 493-498.
- 34) Gutierrez, L. M., Viniegra, S., Rueda, J., Ferrer-Montiel, A. V., Canaves J. M., and Montal, M. (1997) *J. Biol. Chem.* 272, 2634-2639.
- 35) 真島淳, 堀米恒好, 多賀谷光男 (1998) 生化学 70, 994.
- 36) 初沢清隆, 山本章嗣, 堀米恒好, 多賀谷光男 (1997) 生化学 69, 862.
- 37) Yamaguchi, T., Yamamoto, A., Furuno, A., Hatsuzawa, K., Tani, K., Himeno, M., and Tagaya, M. (1997) *J. Biol. Chem.* 272, 25260-25266.
- 38) Tagaya, M., Henomatsu, N., Yoshimori, T., Yamamoto, A., Tashiro, Y., and Mizushima, S. (1996) *J. Biochem.* 119, 863-869.
- 39) Bourne, H. R., Sanders, D. A., and McCormik, F. (1990) *Nature* 348, 125-132.
- 40) Kajiro, Y., Itoh, H., Kozasa, T., Nakafuku, M., and Satoh, T. (1991) *Ann. Rev. Biochem.* 60, 349-400.
- 41) Nurnberg, B. and Ahnert-Hilger, G. (1996) *FEBS Lett.* 389, 61-65.
- 42) 伊東広, 山内淳司 (1996) 実験医学 14, 142-149.
- 43) Tagaya, M., Itoh, H., and Yamaguchi, T. (1998) *Mol. Biol. Cell* 9, 223a.
- 44) Jamora, C., Takizawa, P. A., Zaarour, R. F., Denesvre, C., Faulkner, D. J., and Malhotra, V. (1997) *Cell* 91, 617-626.
- 45) Blank, J. L., Ross, A. H., and Exton, J. H. (1991) *J. Biol. Chem.* 266, 18206-18216.
- 46) Lopez-Illasaca, M. (1998) *Biochem. Pharmacol.* 56, 269-277.
- 47) Fanger, G. R., Johnson, N. L., and Johnson, G. L. (1997) *EMBO J.* 16, 4961-4972.
- 48) Acharya, U., Mallabiabarrena, A., Acharya, J.K., and Malhotra, V. (1998) *Cell* 92, 183-192.