〔ミニレビュー〕

動物遺伝病の分子病態から探るタンパク質の生理機能 — バンド3をめぐる —

稲葉 睦

北海道大学・大学院獣医学研究科

Physiological roles of band 3: Lessons from molecular bases and pathobiology of inherited disorders in animals

Mutsumi INABA

Department of Veterinary Clinical Sciences, Graduate School of Veterinary Medicine, Hokkaido University

1. はじめに

Linus Pauling による、「アミノ酸置換によるヘモグロビン分子の構造異常によって鎌状赤血球症が生じる」という発見で「分子病」の概念が生まれて以来55年、この概念はようやく動物疾患についてもごく当たり前になりつつある。過去10年間に、国内外で、いくつもの動物の遺伝性疾患の原因遺伝子異常が明らかにされてきた。その成果は、疾患の確定診断、保因動物の摘発、交配コントロールによる発症予防などに直接生かされるとともに、原因となる既知蛋白質の新たな機能、あるいは従来未知の蛋白質の働きなど、生命科学に新たな展開の糸口を提供してくれることがしばしばである。そうしたなかから、私達は、生体膜機能に関連する疾患の原因となるいくつかの蛋白質について本来の生理機能とその異常から発症に至る分子機構の解析に取り組んでいる。本稿では、バンド3という分子の役割を中心に、私達の取り組みに加え、関連した近年の知見から解ってきたことを述べる。

2. バンド3とは？

バンド3は膜蛋白質総量の約25%を占める哺乳動物赤血球の最も主要な膜内在性蛋白質であり、ヒトではたったひとつの赤血球に100万コピーもが存在する。バンド3 (band 3) という名は、膜蛋白質の電気泳動で見かけ上の分子量が大きいほうから3番目の主なポリペプチドとして認識されたことに由来する。その主たる生理機能であるアニオン交換輸送に基づき、AE1 (anion exchanger 1) とも呼ばれ、同じくアニオン交換輸送を行うAE2、AE3とともに遺伝子ファミリーSlc4 (solute carrier family 4) に属する。バンド3は、過

去、多くのテキストブックで典型的な膜内在性蛋白質として取り上げられてきたが、近年、遺伝性疾患病態の研究等を端緒に、その機能と役割とに、改めて、また新たな関心が寄せられている。

ヒトのバンド3分子は、911アミノ酸残基からなり、N末端側45 kDaの細胞質ドメインと、それに続く55 kDaの膜貫通ドメインとに区分できる。細胞質ドメインは、膜骨格を構成するアンキリンとの結合を介してスペクトリン、アクチンからなる膜骨格を脂質二重層につなぎ止める(図1)¹⁾。成熟赤血球が長期にわたり、変形しながら壊れずに末梢血中を循環するために必要な膜の安定性を付与するのが膜内側を裏打ちするこの膜骨格であると考えられてきた。

膜貫通ドメインは、アニオン輸送能を担う(図1)。膜を14回貫通すると考えられ²⁾、脂質二重層への組み込みにおいて各膜貫通部(TM)が複雑に相互に作用しながらシグナル-アンカー配列(signal-anchor sequence)として機能することが明らかにされている³⁾。「内向き構造」をとる膜貫通ドメインに膜内側の基質アニオンが結合すると、立体構造が「外向き構造」に変化して膜外側にアニオンを放す。次いで、この逆の過程が生じ、その繰り返しにより、Ping-pongのようにして膜内外のアニオン交換が行われる¹⁾。

赤血球膜のバンド3は基本的にダイマーとして存在する。その20-40%がテトラマーとしてアンキリンと、さらに膜骨格に連結され、これが足枷となって膜内での側方拡散はほとんどみられない。一方、ダイマーは脂質二重層内を自由に移動するが、膜骨格裏打ちの網目状構造にはばまれてその動きを制限される⁴⁾。逆に、このフェンスによって赤血球膜上で均等に分布

図 1. 赤血球膜バンド3の機能

- A : 赤血球膜構築の模式図。赤血球のバンド3はダイマー、あるいはテトラマーとして存在する。主たる機能は①膜の安定化と②アニオン交換輸送である。
- B : 正常な牛の赤血球膜ゴーストの原子間力顕微鏡 (AFM) 像。膜の安定化を担う、紐状分子スペクトリンを中心に構成される膜骨格のネットワークが張り巡らされている。
- C : 血液による CO_2 の運搬とバンド3の役割。末梢血管における、組織の CO_2 産生量に応じた O_2 供給の仕組みを示す。肺では流れが逆になり、 CO_2 を呼気中に排出する。

でき、アニオン輸送が効率化すると考えられる。また、ふたつのドメインは独立して機能する。

細胞質ドメインの他蛋白質分子との相互作用に関わるとされる部分、ならびに膜貫通ドメインのアミノ酸配列は動物種間でよく保存されている。しかし、自験

例では SO_4^{2-} や HPO_4^{2-} の輸送能には種間で著しい差違がみられる⁵⁾。ヒトでは TM7 と TM8 との間の細胞外ループに *N*-結合型糖鎖修飾が生じ、ABO 式血液型抗原を構成する。ヒトバンド3はこの糖鎖構造の不均一性のために SDS-PAGE でブロードなバンドとなる

が、ヒト以外の動物種の多くでは、糖鎖をもたない、あるいは糖鎖構造が比較的均質なためにシャープなバンドで検出される⁶⁾。

3. バンド3の機能と欠損症病態

(1) 赤血球膜の構築

1990年代前半から現在に至るまで、バンド3遺伝子の変異による異常バンド3、あるいは部分欠損のヒト症例が数多く報告されてきた。こうした赤血球は、循環過程での膜の喪失の結果、表面積/体積比の小さな球状赤血球となり、変形能低下のために寿命が短縮し、溶血性貧血に至る(遺伝性球状赤血球症、hereditary spherocytosis, HS)。牛の遺伝性バンド3欠損症 (band 3^{Bov.Yamagata}) はその極端な例である^{7, 8)}。これは、664番目の Arg コドン(ヒトバンド3の Arg⁶⁴⁶に相当する)から停止コドンへのナンセンス変異(R664X 変異)に起因する、自然界で初めて見出されたバンド3の完全欠損症である。ホモ接合型個体の赤血球では膜安定性が極度に低下しており、膜の内方陥没や断片化が著しく、不整表面をもつ球状赤血球症とその崩壊亢進による貧血が特徴である(図2)。バンド3と結合して存在するプロテイン4.2も同時に消失する。同様の所見は、その後、バンド3ノックアウトマウス^{9, 10)}やヒトの完全欠損症例¹¹⁾でも認められている。これら先天異常の病態は、スペクトリン-アクチン-ネットワークと脂質二重層との縦方向の連結、バンド3-アンキリン-スペクトリン間結合が膜安定性に重要なことを如

実に物語っている¹²⁾。

ノックアウトマウスのヘテロ接合型では赤血球形態に何の異常も認められないのに対し、HSの多くは優性形質でヘテロ接合型においても球状赤血球がみられる。特に band 3^{Bov.Yamagata} のヘテロ個体では、バンド3の部分欠損のみならず、アンキリン、スペクトリン、アクチン等の膜骨格成分の減少が明らかである(図2)。K562、あるいは HEK293 細胞に、正常バンド3(WT)、ならびに R664X 変異バンド3をそれぞれ発現させると、WTは細胞膜に移行して安定に存在するが、変異バンド3はER、あるいはGolgi装置に分布し、ユビキチン-プロテアソーム系により速やかに分解される。WTを発現しているK562細胞にR664X変異バンド3の遺伝子を導入すると、WTも速やかに分解されるようになる。この時、アンキリンやスペクトリンにもWTや変異バンド3分子と同じ挙動がみられる。即ち、R664X変異バンド3はWTに対してドミナント・ネガティブに作用し、さらに膜骨格蛋白質の発現をも低下させる(投稿中)。従来、バンド3と膜骨格との連結は、バンド3が形質膜に移行した後、既に合成され細胞質にあるスペクトリンやアンキリンがこれに結合して生じるとされてきた¹³⁾。上記の結果は、単に優性遺伝するHSの発症機構のみならず、バンド3と膜骨格成分の相互作用がERでの合成直後からGolgi装置を経ての移行過程に生じること、即ち、膜骨格の組み立てが、形質膜という現場に骨格蛋白質という材料を持ち込んだ作業ではなく、小器官という工場で作られた

図2. 牛バンド3欠損症における赤血球形態と膜蛋白質の異常

A: 正常牛(Normal)、ならびにバンド3欠損症 (band 3^{Bov.Yamagata}) ヘテロ接合型個体 (Heterozygote)、ホモ接合型個体 (Homozygote)、それぞれの赤血球の走査型電子顕微鏡像。Bar=5 μm。

B: 同じく赤血球膜蛋白質のSDS-PAGE像。ホモ接合型(Ho)には、スペクトリン等の現象が顕著な個体(Ho1)と、正常(N)とほとんど差のない個体(Ho2)がみられる。また、赤血球の小胞化による膜画分へのアルブミンの混入がみられる。Heはヘテロ接合型でバンド3の部分欠損とスペクトリン等の減少を示す。

膜骨格ユニットを現場で組み上げるというかたちで行われることを示唆している。

一方、欠損症赤血球において、膜骨格の基本構築が存在する事実は、脂質二重層側の受け手としてのバンド3の作用¹³⁾がその形成に必ずしも必要ないことを示している^{7, 9, 10)}。これを受けて、1999年のGordon Research Conference –Red Cells–では、“How does membrane skeleton assemble in the absence of band 3?”という疑問が今後のひとつの課題として掲げられた。私達は、もうひとつの縦のつながり、グライコフォリンC—プロテイン4.1—スペクトリン間連結(図1)のグライコフォリンCが重要なのか?あるいは、何らかの未知のメンバーなのか?といった視点からこの課題に取り組んでいるところである。ともあれ、赤血球系分化・成熟途上にある細胞におけるバンド3の役割の主体は、ERやGolgiの膜上での膜骨格ユニットの形成後、それを安定化することにあると考えられる。

興味深いことに、同じくR664X変異のホモ接合型でも、個体によって球状赤血球の物理的脆弱性やスペクトリンなど膜骨格蛋白質の減少の程度は大きく異なり、スペクトリンが正常赤血球の50%程度に減少している個体、ほとんど減少が認められない個体というバリエーションが明らかに存在する(図2)。当然、これらの膜蛋白質異常の程度が激しい個体のほうが貧血も重度である。私達は、バンド3以外の膜蛋白質の異常を想定しているが、残念ながら解明には至っていない。同じような現象は、ごく最近報告されたバンド3完全欠損マウス*wan*にも認められ、スペクトリンの分子異常が同時に存在してHSの重篤度に影響することが疑われている¹⁴⁾。

(2) 二酸化炭素の運搬とpHの維持

バンド3は広範な基質特異性で膜内外のアニオンを交換輸送するが、体液の主たる陰イオンである塩素イオン(Cl^-)と重炭酸イオン(HCO_3^-)に対する基質親和性が著しく高いので、生理的にこれらの交換が主となる¹⁾。バンド3の完全欠損症が見いだされるまで、末梢組織で生じる二酸化炭素(CO_2)の80–90%は、より溶存率の高い HCO_3^- として血漿に溶け込み肺に運ばれるとされてきた(図1C)。即ち、 CO_2 が赤血球内で炭酸脱水酵素により H_2CO_3 に、さらに HCO_3^- に変換され、バンド3を介して Cl^- と交換に血漿に放出されるというもので、したがってバンド3機能はガス交換に、ひいては生命維持に必須とされてきた。最近では、 CO_2 の組織—肺間運搬はその溶存率と血流でまかなえるものの、バンド3の $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ 交換輸送機能によって効率化される、という考え方に傾いているようである¹²⁾。注意すべきは、たとえ“必須の”ものではなくなったにせよ、バンド3による $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ 交換輸送は、組織の代謝活性(CO_2 産生量)に応じて必要充分なだけの酸素(O_2)を供給する、換言すれば過剰の O_2 による組織障害を防ぎつつガス交換を行う優れたシステムの要になっている点である。

バンド3のアニオン交換輸送は、生体が体内のpHを一定に保つためにもまた重要である。この機能の主役は、赤血球よりも、それに次いでバンド3が多く発現している腎臓のバンド3らしい。腎のバンド3は酸分泌細胞、即ち遠位尿細管間在性細胞の側基底側細胞膜に、N末端が65アミノ酸残基分短いアイソフォームとして存在する。この腎型バンド3による HCO_3^- の細胞間隙への再吸収は尿細管への酸(H^+)の排泄と連動している。前述の牛のバンド3完全欠損症例におい

表1. バンド3欠損症における動脈血の血液ガスと酸塩基平衡

	Normal (n=9)	Homozygote
pH	7.43 ± 0.04	7.30
P CO_2 (mmHg)	36.1 ± 2.2	36.9
P O_2 (mmHg)	110.6 ± 13.9	103.5
H CO_3^- (mEq/l)	24.3 ± 2.0	18.5
Base excess (mEq/l)	0.8 ± 2.3	–6.5
Cl $^-$ (mEq/l)	104.4 ± 5.6	101.5
Na $^+$ (mEq/l)	146.2 ± 4.5	138.5
Anion gap (mEq/l)	17.3 ± 2.0	18.5

では血漿 pH が正常個体よりも 0.1–0.15 ほど低く、慢性のアシドーシスの状態にある (表 1) 7)。ヒトのバンド 3 完全欠損症例では遠位尿細管性アシドーシス (dRTA) がみられ 11)、また家族性 dRTA のいくつかの病態では原因遺伝子異常として複数のバンド 3 変異が同定されている 15)。

4. バンド 3 の完全欠損は致死因子か？

1990 年代の前半に、欧米の各地で、東南アジアで、また日本でも、様々なバンド 3 の遺伝子変異が見いだされた。モルジブやパプアニューギニアで高頻度にみられる Southeast Asian ovalocytosis (SAO) はマラリア原虫に耐性を有することからとりわけ注目された。Ala⁴⁰⁰–…–Ala⁴⁰⁸ が欠損する SAO バンド 3 はアニオン輸送能を欠く変異体である 16)。赤血球は特徴的な楕円球形で、変形能低下のために赤血球寿命が短縮し貧血となる。数千人規模のスクリーニングでもホモ接合型は見つからず、バンド 3 の機能なくして生命維持は不可能とされていた。

バンド 3 を欠損する動物に共通するのは、生後 10 日間ほどの間にみられる高度の溶血生貧血と高い死亡率である。ノックアウトマウスの多くは生後 2 週間で死ぬが、10–20 % 程度はその後生存し得る 9, 10)。牛 (band 3^{Bov.Yamagata}) の場合、出生後の溶血に輸液・輸血療法等を適宜施せば、かなり高い確率で斃死を避けられる。また、特段の加療なく、生後数年を経て初めてホモ接合と判明したケースもいくつかある。2–3 年間は発育不良が顕著であるが、慢性、軽度の貧血、アシドーシスを除けば他には特に異常を認めない 8)。生後数日で死亡した症例はすべて肝臓、脾臓、腎臓、肺でのヘモジデリン、胆汁色素の高度沈着を呈する。これらの動物では、特に出生後に著しく高じる溶血性貧血と、それによる多臓器不全が第一の死因であろうと思われる。最近、私達は、北海道立畜産試験場の協力を得て 100 日齢のホモ接合型胎子を検索する機会を得たが、溶血による臓器障害は新生子のそれと比べて軽度であり、出生が溶血発作の起点となることが裏付けられた。

一方、ヒトの唯一の完全欠損症例であるポルトガルの女兒は、両親が、膜挿入に異常を来すバンド 3 変異 (band 3^{Coimbra}) の保因者である。過去に死産、および出生前診断でホモ接合型と確認された胎児の妊娠中絶を経験した 3 度目の妊娠で、医療関係者の万端の準備のなか、胎動停止を受けた帝王切開で生まれた。さらに、生後の重篤な溶血や dRTA 等に対する十分な医療

があつて生存可能であつたと云え、この場合も溶血が最大のリスクであつたと考えられる 11)。

以上のように、バンド 3 機能は生命維持に絶対に必要なものとは云えない。ただし、機能が完全に損われれば、特に新生子期において致死的、あるいは少なくとも life-threatening な状況に陥るのも事実である。

5. バンド 3 が無いと赤芽球は正常に分裂できない？

Zon のグループは、N-ethyl-N-nitrosourea でゼブラフィッシュに変異を誘発して形態や発生に関わる遺伝子を同定する網羅的解析の過程で、多核の赤芽球と貧血を生じる変異体 *retsina* (*ret*) を作出し、その原因遺伝子がバンド 3 のナンセンス、あるいはミスセンス変異であることを見出した 17)。*ret* 変異体では、後期赤芽球の段階で赤血球への分化が停止したような形態を呈し、その 30 % 弱が 2 核細胞である。分裂中の正常な赤芽球では、微小管の紡錘体形成と同時にバンド 3 が両極側の細胞膜に移行するのに対して、バンド 3 を欠く *ret* 変異体の赤芽球では紡錘体形成に異常があり 2 核の赤芽球となるらしい。また、*ret* に対するマウス

図 3. 牛骨髄赤芽球のバンド 3

正常 (Normal)、ならびに band 3^{Bov.Yamagata} ホモ接合型個体 (Homozygote) の骨髄細胞のバンド 3 を抗バンド 3 抗体 (cdb364) で検出したもの (anti-band 3) と、その位相差顕微鏡像 (PC)。バンド 3 は正常赤芽球系細胞の細胞膜に検出され、細胞質分裂期 (mitotic) には赤道部分での蛍光が弱い。バンド 3 欠損牛の赤芽球にはシグナルは認められない。

バンド3での貧血レスキュー実験から、細胞骨格と相互作用する正常な細胞質ドメイン構造が貧血改善に必要であった。前述の *wan* やノックアウトマウスでもこうした2核の細胞がみられる(頻度は *wan* で14%、ノックアウトで4%)ことから、著者らは、バンド3が細胞質骨格との結合を介して赤芽球の細胞質分裂に重要であり、魚類、哺乳類の別なく、その役割が保たれているとしている¹⁷⁾。

同様の2核の細胞は band 3^{Bov.Yamagata} の個体の骨髓にも認められるが、その割合は極めて低く、かつてから筆者自身は貧血への代償としての造血亢進のためであろうと捉えていた。また、特に赤芽球系造血が盛んな胎子肝臓であってもほとんど存在しない。また、赤芽球核の濃縮と脱核も見かけ上は正常に生じている。したがって、バンド3の赤芽球細胞質分裂における必要性は無いようにも思える。しかし、分裂中の正常な牛の赤芽球では、実際にバンド3が両極に分布し、赤道部分には存在しない様子が観察されるのも事実である(図3)。これが細胞質分裂を生じせしめる要因のひとつなのか、それともその結果の像なのか、今後の課題である。

6. おわりに

赤血球の生成と膜構造の維持、ガスの運搬とその調節、体液のpH調節、バンド3が関わるのは、いずれをとっても生命維持の根幹に関わる機能である。band 3^{Bov.Yamagata} をはじめとするバンド3の遺伝的異常の実例は、従来想定されてきたバンド3機能の検証と、新たな役割の開拓に大きく貢献している。もちろん、上述のように、まだまだ解決すべき疑問も多い。例えば、band 3^{Bov.Yamagata} ホモ接合型にみられる赤血球膜の物理的脆弱性という表現型における多型である。この脆弱性の差違は時にホモ接合型以外の個体にも認められ、まったく別の要因の関与を示唆するものである。

本稿ではバンド3に絞って概説したが、近年の牛遺伝性疾患の原因遺伝子異常解析の成果には多くの興味深い遺伝子・蛋白質が登場している。例えば、冒頭述べたように私達が機能と発症機構の解明に現在取り組んでいるものに、黒毛和種牛の尿細管形成不全症から見出された上皮細胞タイトジャンクションの *claudin-16*¹⁸⁾、チェディアック-ヒガシ症候群の原因である *LYST*^{19, 20)} がある。さらに、最近では褐毛和種牛の軟骨異形成性矮小体軀症は *LIMBIN* というまったく新しい分子を世に送り出した²¹⁾。ゲノム解析の進展は、小動物を含む動物全般の遺伝性疾患の原因解明を加速

することは間違いない。そこからどこまでモノの機能に迫れるか、動物の遺伝育種に携わる者にとって大きな壁でもあり、醍醐味でもあろう。

参考文献

- 1) Tanner MJA. Molecular and cellular biology of the erythrocyte anion exchanger (AE1). *Semin. Hematol.*, 30: 34–57. 1993.
- 2) Hamasaki N, Okubo K, Kuma H, Kang D, Yae Y. Proteolytic cleavage sites of band 3 protein in alkali-treated membranes: fidelity of hydropathy prediction for band 3 protein. *J. Biochem.*, 122: 577–585. 1997.
- 3) Ota K, Sakaguchi M, von Heijne G, Hamasaki N, Mihara, K. Forced transmembrane orientation of hydrophilic polypeptide segments in multispanning membrane proteins. *Mol. Cell*, 2: 459–503. 1998.
- 4) Tomishige M, Sako Y, Kusumi A. Regulation mechanism of the lateral diffusion of band 3 in erythrocyte membranes by the membrane skeleton. *J. Cell Biol.*, 142: 989–1000. 1998.
- 5) Inaba M, Goto I, Sato K, Maede Y. A novel response of anion transporter in equine erythrocytes to a fluorescent substrate, N-(2-aminoethyl sulfonate)-7-nitrobenz-2-oxa-3-diazole (NBD-aurine). *J. Vet. Med. Sci.*, 55: 281–285. 1992.
- 6) Inaba M, Maede Y. A new major transmembrane glycoprotein, gp155, in goat erythrocytes. Isolation and characterization of its association to cytoskeleton through binding with band 3-ankyrin complex. *J. Biol. Chem.*, 263: 17763–17771. 1988.
- 7) Inaba M, Yawata A, Koshino I, Sato K, Takeuchi M, Takakuwa Y, Manno S, Yawata Y, Kanzaki A, Sakai J, Ban A, Ono K, Maede M. Defective anion transport and marked spherocytosis with membrane instability caused by hereditary total deficiency of red cell band 3 in cattle due to a nonsense mutation. *J. Clin. Invest.*, 97: 1804–1817. 1996.
- 8) Inaba M. Red blood cell membrane defects. In *Schalm's Veterinary Hematology*, 5th ed. (Feldman, BF, Zinkl JG, Jain NC eds.), pp. 1012–1019, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2000.
- 9) Peters LL, Shivdasani RA, Liu, S-C, Hanspal M, John KM, Gonzalez JM, Brugnara C, Gwynn B, Mohandas N, Alper SL, Orkin SH, Lux SE. Anion exchanger 1 (band 3) is required to prevent erythrocyte membrane

- surface loss but not to form the membrane skeleton. *Cell*, 86: 917–927. 1996.
- 10) Southgate CD, Chishti AH, Mitchell B, Yi SJ, Palek J. Targeted disruption of the murine erythroid band 3 gene results in spherocytosis and severe haemolytic anaemia despite a normal membrane skeleton. *Nat. Genet.*, 14: 227–230. 1996.
 - 11) Ribeiro ML, Alloisio N, Almeida H, Gomes C, Texier P, Lemos C, Mimoso G, Morle L, Bey-Cabet F, Rudigoz R-C, Delaunay J, Tamagnini G. Severe hereditary spherocytosis and distal renal tubular acidosis associated with the total absence of band 3. *Blood*, 96: 1602–1604. 2000.
 - 12) Jay DG. Role of band 3 in homeostasis and cell shape. *Cell*, 86: 853–854. 1996.
 - 13) Lazarides E. From genes to structural morphogenesis: the genesis and epigenesis of a red blood cell. *Cell*, 51: 345–356. 1987.
 - 14) Peters LL, Swearingen RA, Andersen SG, Gwynn B, Lambert AJ, Li R, Lux SE, Churchill GA. Identification of quantitative trait loci that modify the severity of hereditary spherocytosis in *wan*, a new mouse model of band 3 deficiency. *Blood* (prepublished online Dec. 30, 2003). 2004.
 - 15) Bruce LJ, Cope DL, Jones GK, Schofield AE, Burley M, Povey S, Unwin RJ, Wrong O, Tanner MJA. Familial distal tubular acidosis is associated with mutations in the red cell anion exchanger (band 3, AE1) gene. *J. Clin. Invest.*, 100: 1693–1707. 1997.
 - 16) Shofield AE, Reardon DM, Tanner MJA. Defective anion transport activity of the abnormal band 3 in hereditary ovalocytic red blood cells. *Nature*, 355: 836–838. 1992.
 - 17) Paw BH, Davidson AJ, Zhou Y, Li R, Pratt SJ, Lee C, Trede NS, Brownlie A, Donovan A, Liao EC, Ziai JM, Drejer AH, Guo W, Kim CH, Gwynn B, Peters LL, Chernova MN, Alper SL, Zapata A, Wickramasinghe SN, Lee MJ, Lux SE, Frits A, Postlethwait JH, Zon LI. Cell-specific mitotic defect and dyserythropoiesis associated with erythroid band 3 deficiency. *Nat. Genet.*, 34: 59–64. 2003.
 - 18) Hirano T, Kobayashi N, Itoh T, Takasuga A, Nakamura T, Hirotsune S, Sugimoto Y. Null mutation of *PCLN-1/Claudin-16* results in bovine chronic interstitial nephritis. *Genome Res.*, 33: 659–663. 2000.
 - 19) Yamakuchi H, Agabe M, Hirano T, Hara K, Todoroki J, Mizushita K, Kubota C, Tabara N, Sugimoto Y. Chediak-Higashi syndrome mutation and genetic testing in Japanese black cattle (Wagyu). *Anim. Genet.*, 31: 13–19. 2000.
 - 20) Kunieda T, Ide H, Nakagiri M, Yoneda K, Konfortov B, Ogawa H. Localization of the locus responsible for Chediak-Higashi syndrome in cattle to bovine chromosome 28. *Anim. Genet.*, 31: 87–90. 2000.
 - 21) Takeda H, Takami M, Oguni T, Tsuji T, Yoneda K, Sato H, Ihara N, Itoh T, Kata SR, Mishina Y, Womack JE, Moritomo Y, Sugimoto Y, Kunieda T. Positional cloning of the gene LIMBIN responsible for bovine chondrodysplastic dwarfism. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 99: 10549–10554. 2002.