視細胞の光依存性 cGMP 代謝変動とその調節機構

神戸大学 理学部 生物学科 林 文 夫

The outer segment of vertebrate photoreceptors is a sophisticated molecular device with remarkably high sensitivity and flexibility in photic signal reception and transduction. This device can detect single photons when dark-adapted and is also able to adapt to light intensities over a range of more than 6 log units. This device, is only a few picoliters in volume, contains a stack of discs on which 'the enzymatic machine', i. e. the cGMP-cascade translates the photic signal into cGMP breakdown. This eventually elicits closure of ion channels in the plasma membrane, consequent hyperpolarization of the membrane potential and also in the depletion of intracellular Ca^{2+} . This Ca^{2+} depletion facilitates the recovery of cGMP not only by activating cGMP synthesis but also by desensitizing the cGMP-cascade. This article is a short review of recent findings on the mechanisms of the cGMP cascade and of the Ca^{2+} mediated regulation of cGMP metabolism in vertebrate rod photoreceptors.

photoreceptor/signal transduction/adaptation/cGMP-phosphodiesterase/transducin/guanylate cyclase

1. はじめに

脊椎動物の視細胞外節部は情報受容及び情報交換のために洗練し尽くされた集積素子のようなもので、数ピコリットルという微妙な容積の中に情報を受容し、それを増幅拡大して電気信号として送り出すための巧妙な分子機械がぎっしりと詰まっている。最近のめざましい研究の進展によって、この系の詳細、特に順応などに見られる系の柔軟性を発揮する様々な仕組みや、新しい調節タンパク質が明らかになってきた。本稿では、ごく最近のこの分野の研究動向を簡単に紹介したい。

2. 脊椎動物視細胞の光応答

脊椎動物の視細胞には、明暗視を担う桿体細胞と、色視を担う錐体細胞があるが、桿体細胞の情報変換系

の理解が進んでいる。視細胞は受光部である外節と、 Na^+/K^+ ポンプや核、シナプス等のある内節からなっている。視細胞の光応答というのは、外節細胞膜の cGMP 依存性イオンチャンネルを通して流れている電流（暗電流）が光によって抑制される現象である。その結果細胞内電位が変化し、シナプス部からの伝達物質放出が減少して次の神経細胞へ情報を伝達する。図 1 は、桿体細胞外節部の細胞膜を通して流れる電流のフラッシュ光による変動を記録したもので、完全暗黒中で暗順応した場合とある程度明るい背景光に順応した場合を比較してある。

a, b を比較すると、背景光によって脱感作が起きると同時に、立ち上がり、回復過程ともにスピードアップしている。暗所では 1 光量子を捉える超高感度を発揮するのに対し、明るい所では 6 桁以上もの背景光強度の変化に順応して情報を捉え、かつ時間分解能を向上させるというとても柔軟さを備えている。

3. 脊椎動物視細胞の光情報変換系

外節細胞膜のイオンチャンネルの開閉を制御するのは cGMP であることが知られており、細胞膜直下の cGMP 濃度の光応答が視細胞の光応答そのものである

Signal transduction in vertebrate photoreceptors : light-dependent cGMP metabolism and its regulation mechanisms.

Fumio HAYASHI

Department of Biology, Faculty of Science, Kobe University

図1. 明順応及び暗順応状態における桿体視細胞のフラッシュ光応答波形の違い。(A) カエル視細胞外節の細胞膜を通して流れる電流を吸引電極法によって測定。ROS: 桿体外節, IS: 内節の一部。(B) a: 暗順応時に6ロドプシン退色/フラッシュの強さの光を当てられた時のフラッシュ光応答。b: 1060ロドプシン退色/秒の背景光によって順応している時に609ロドプシン退色/フラッシュの光を当てられた時の応答(文献51)より改変。

と考えられている¹⁾。脊椎動物視細胞で cGMP の代謝変動に関わっているタンパク質を表1に示した。

桿体外節内には円板膜が存在し、この円板膜上に情報変換系の主要なタンパク質が載っている。光受容体

ロドプシンは全タンパク質の85%以上を占め、情報変換に関わる GTP 結合タンパク質(トランスデューシン)及び cGMP 分解酵素(cGMP-phosphodiesterase: PDE)は面白いことに、情報の経路に沿ってほぼ1桁ずつ量が少なくなっている。この系に含まれる酵素の多くが脂質によって修飾されており、サブユニット間の相互作用や膜脂質との相互作用に重要な役割を持っていると考えられる。

脊椎動物視細胞の光情報変換系(図2)は、ロドプシンの光退色を cGMP の分解につなげる cGMP カスケードと呼ばれる一連の酵素群と、cGMP 濃度を回復させる cGMP 合成酵素、グアニレートサイクレーズ(GC)からなっている。cGMP カスケードは、光退色ロドプシンによって活性化されるトランスデューシンと、それによって活性化される cGMP-PDE とからなる。cGMP カスケードは、1 光子を数十万個の cGMP 分子の分解に増幅する力があると同時に、感度の調節やパルス情報をパルスとして伝えるために、自分自身を適切な時間経過後に不活性化する機構を持っているらしい。cGMP カスケードの内部構成と特性については後に詳しく述べる。cGMP カスケードによって cGMP が分解され、細胞内特に細胞膜直下の cGMP 濃度が低下すると、cGMP 依存性チャンネルが閉じ、

表1. 脊椎動物視細胞の光情報変換機構に含まれるタンパク質

タンパク質	膜との関係	分子量 kDa	ロドプシンとの 比率	翻訳後修飾
ロドプシン	膜結合性	39	1	脂肪酸 ⁷⁾ リン酸, 糖
トランスデューシン ($T = T_\alpha + T_\beta + T_\gamma$)	表在性	84 (39+37+8)	0.1	T_α : N 端脂肪酸 ⁶⁾ T_γ : イソプレニル ¹⁰⁾ メチル
cGMP-ホスホ ジエステレーズ ($PDE = P_\alpha + P_\beta + P_\gamma$)	表在性 と水溶性	183 (88+84+11)	0.01	P_γ : リン酸 ³⁹⁾ P_α, β : イソプレニル
グアニレート サイクレーズ	細胞骨格もしくは は膜結合性	110-115	0.001 ^{40), 41)} 0.01 ⁴²⁾	糖 ⁴¹⁾
アレチン (S-抗原)	水溶性 退色 Rh と結合	48	0.03	
S-モジュリン ⁴⁴⁾	Ca^{2+} 共存下で 膜結合性	26	0.01	
リカバリリン	同上	26	0.01	脂肪酸 ⁴⁶⁾
ロドプシン キナーゼ	退色 Rh と結合	76	0.001	N 端: 脂肪酸 ⁵²⁾ C 端: イソプレニル ^{53), 54)} メチル

図2. 脊椎動物桿状細胞の光情報変換系. 詳細は本文参照.

暗電流が遮断される。光が消えた後 cGMP が元の濃度に戻らなければならないが、合成系はチャンネルを通して流入する Ca^{2+} によって制御されている²⁾。暗電流の遮断に伴って Ca^{2+} 流入が減ると、細胞膜上で常時働いている $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}-\text{K}^+$ 交換輸送系によって細胞内の Ca^{2+} 濃度はすみやかに減少する³⁾⁴⁾。この Ca^{2+} 濃度低下が GC を活性化して、cGMP 濃度が増加しはじめる。cGMP 濃度が上昇してくると、チャンネルからの Ca^{2+} 流入が再び増加し、その Ca^{2+} が GC を停止させ元の状態にもどる。このように細胞内の cGMP 濃度は、合成系と分解系の両者によって決定されており、分解系の活性化によってもたらされた結果が、合成系の活性化を促して、cGMP 濃度を回復させるというように、両系は Ca^{2+} を介して連動して

いる。ある背景光強度では、その光強度にあった速度の cGMP 合成と分解が釣り合い、ある cGMP 及び Ca^{2+} 濃度で規定される定常状態に落ち着くことが考えられる。非平衡定常状態の緩和現象とし順応現象を理解する必要がある。

4. cGMP カスケードの内部構造とそのフレキシブルな特性を実現するメカニズム

cGMP カスケードは今だにその全体像が解明されたわけではないが、円板膜上でのすみやかな情報増幅に関与する重要な化学反応連鎖系である。受容体（ロドプシン）、GTP 結合タンパク質（トランスデューシン）、効果器タンパク質（PDE）からなり、タンパク質サブユニット間の相互作用によって機能している。各素反応についての知見を以下にまとめてみよう。全反応を図3に示す。

4-1) 光退色ロドプシンによるトランスデューシンの活性化

ロドプシン (Rh) は β 2 アドレナリン受容体などと共通した 7 回膜貫通型の受容体タンパク質である。ロドプシンが光を吸収すると光退色ロドプシン (Rh^* : メタロドプシン II) になる (反応 1)。 Rh^* は GDP 型のトランスデューシン ($\text{GDP}-\text{T}_{\alpha\beta\gamma}$) と相互作用して (反応 2), T_{α} に結合している GDP と、細胞質中の GTP との変換反応を触媒する (反応 3)。形成された $\text{GTP}-\text{T}_{\alpha\beta\gamma}$ 複合体はロドプシンから離れ、すぐ $\text{GTP}-\text{T}_{\alpha}$ と $\text{T}_{\beta\gamma}$ に解離する (反応 4)。1 個のメタロドプシン II は概算で 500 個のトランスデューシンを活性化すると考えられており⁵⁾、ここで大きな情報の増幅が行われる事になる (光情報増幅の第 1 段)。 T_{α} に

図3. cGMP カスケードでのトランスデューシン及び PDE 各サブユニットの働き. 詳細は本文参照.

は GTP 結合活性と GTPase 活性, そして PDE の阻害サブユニット (P_γ) との結合部位があり, アミノ末端 (N 末端) に脂肪酸鎖が結合している⁶⁾. Rh^* とトランスデューシンの相互作用にはロドプシンの細胞内に突き出た第 2, 第 3, 及び第 4 ループが関与していると考えられ^{7), 8)}, これに対する T_α 側はカルボキシル末端 (C 末端) の約 40 個ほどの部分が関与しているらしい⁹⁾. GTP を結合すると GTP- T_α は $T_{\beta\gamma}$ から離れて, 円板膜上を移動し始める (反応 4). T_γ の一部の C 末端はファルネシル基によって修飾されており, ファルネシル化された T_γ をもつ $T_{\beta\gamma}$ は, Rh^* による T_α の GTP-GDP 交換反応を促進する¹⁰⁾. ここまでがトランスデューシンの活性化過程である.

パルス光をパルスとして捉えられるためには, Rh^* のトランスデューシン活性化能は, 十分な量のトランスデューシンを活性化したら, なるべく速く消去される必要がある. そのメカニズムとして, ロドプシンキナーゼによる退色ロドプシン c 末端のリン酸化 (反応 9) と, その部位へのアレスチン (48kDa) の結合による Rh^* -トランスデューシン間相互作用の阻害が主張されている¹¹⁾. 実際, アレスチンは光による PDE 活性化を阻害する. しかし, アレスチン共存下でもリン酸化された Rh^* が T_α への GTP 結合 (GDP-GTP 交換: 反応 3) を正常に促進するので, このモデルは成立しなくなった¹²⁾. T_α の GTPase 活性はアレスチンによって阻害される¹³⁾ ことなどから, アレスチンは反応 4 より以降のいずれかの反応に影響を与えるのではないと思われる. しかし, アレスチンはホスホリパーゼ C による PIP_2 の分解を促進するという報告もあり¹⁴⁾, このタンパク質による PDE の阻害には未知の機構の存在も否定できない.

4-2) 活性型 T_α による PDE の活性化

PDE は $\alpha\beta\gamma_2$ のヘテロ 4 量体で, P_α と P_β にそれぞれ 1 個の触媒領域を持ち, 2 個の γ が抑制性サブユニット (P_γ) として, PDE 活性を抑えている¹⁶⁾. P_γ は分子量 11kDa の塩基性ポリペプチドである. 活性型トランスデューシン α サブユニット (GTP- T_α) は, P_γ を結合し, 少なくとも P_γ の阻害活性部位を $P_{\alpha\beta}$ から引き離すことによって PDE を活性化させる (反応 5). 両生類の桿体外節からは, 水溶性の GTP- T_α - P_γ 複合体が回収される¹⁷⁾ が, ウシの系では PDE 活性化の際に, トランスデューシンは $P_{\alpha\beta}$ と複合体を形成していることが示唆されている¹⁸⁾. 一個の T_α は, 1 個の PDE 触媒部位を活性化し, 1 個の PDE は数万 cGMP 分子/秒で cGMP を分解する (光情報増幅の第

2 段)¹⁹⁾. 1 光子の捕獲に端を発した cGMP カスケードは, 最終的に数十万から数百万の cGMP 分子の分解を引き起こすことになる. GTP- T_α と P_γ の相互作用には, T_α のアミノ酸残基 293-314 領域と²⁰⁾, P_γ の中央部アミノ酸残基 24-45 の領域が関与していると考えられている²¹⁾⁻²³⁾. また, PDE α_β と P_γ との相互作用には, PDE α_β それぞれの触媒領域近傍と, P_γ の上の 2 カ所, 中央部 (24-45) と²⁴⁾⁻²⁶⁾, c 末端領域が関与していると考えられている²⁵⁾⁻²⁸⁾ (いずれもウシのタンパク質に関する知見).

4-3) トランスデューシンの不活性化と P_γ による GTPase 調節

GTP 型の T_α が P_γ を結合している間, PDE は活性化されているが, T_α に結合している GTP は, T_α 自身の持つ GTPase 活性によってある寿命で分解され, GDP になる (反応 6). これまで, 試験管内での T_α の GTPase 活性はかなり低く, 実際の PDE 不活性化の時間経過にみあうほど GTP を速く分解できないと考えられていた. しかし, 最近 T_α の効果器タンパク質である P_γ の GTPase 活性化 (GAP) 作用や不活性化 (GDI) 作用が報告され, P_γ には GTPase に影響を与え, ひいては活性化 PDE の寿命に影響を与える能力が備わっている可能性が高くなってきた. Arshavsky, V. Y. と Bownds, M. D. は, カエル桿体外節膜から PDE を取り除き, 光退色ロドプシンと共に膜に残ったトランスデューシンの GTPase 活性に対する P_γ の影響を調べ, P_γ の GAP 作用を報告している²⁹⁾. さらに, $P_{\alpha\beta}$ は cGMP センサーの機能を持ち, P_γ の GAP 作用を調節する. 彼らの考え方に従えば, 図 3 の反応(5)では, GTP (GDP)- T_α - P_γ ・ $P_{\alpha\beta}$ の複合体は解離せず, 反応(5)から(8)までを回る, cGMP はその回転速度を遅くし, GTP- T_α の寿命が長くなるため活性型 PDE の寿命も長くなる. cGMP 濃度が低いと, 逆のことが起こる. このモデルは視細胞の明暗順応を理解する上で, cGMP カスケードに要求される要件をよく満足する. また, PDE α_β には非触媒性の cGMP 結合サイトが存在することが知られており³⁰⁾⁻³²⁾, その生理的機能を示唆するものとしても興味深い. しかし, この実験は精製された要素によって P_γ の GAP 作用を直接的に証明したのではなく, まだ未知の要素が関与している可能性も残される. 実際, Yamazaki, A. 及び筆者らは, 精製したトランスデューシンを用いた完全再構成系による実験で, P_γ がトランスデューシンの GTPase 活性及び GDP- T_α - P_γ の $T_{\beta\gamma}$ による解離を抑制することを見ている³³⁾.

なお、PIP₂を分解するホスホリパーゼCが、それを調節するGqのGAP作用を示すことが報告されている³⁴⁾。効果器タンパク質によるGTP結合タンパク質の機能調節は大変興味深い問題である。

4-4) T_{βγ}によるGDP-T_α-P_γからのP_γの遊離とP_γのP_{αβ}への再結合

GDP-T_α-P_γ複合体を形成しているT_αは、GTPを分解してGDPに変換しても、すぐにはP_γを解離しない。GDP-T_α-P_γが膜上のT_{βγ}と会合して、初めてGDP-T_αとP_γの間の親和性が弱まり、GDP-T_{αβγ}が形成されるとともに、P_γが解離され(反応7)、P_{αβ}とP_γの再結合によってPDEの抑制が起こる(反応8)³⁵⁾。最近、T_γのイソプレニレーションの違いによるT_{βγ}の機能の相違が明らかにされており¹⁰⁾、さらに筆者らもT_βあるいはT_γの多型性及び、T_βと複合体を形成している新しいサブユニットT_δの存在を確認しており³⁶⁾、多様なT_{βγ}あるいはT_{βδ}がcGMPカスケードの微調節にかかわっている可能性が示唆されている。また、T_βと特異的に結合し、光によって脱リン酸化される眼に特異的な33kDaのMEKAタンパク質が知られているが機能は不明である³⁷⁻³⁸⁾。

またP_γの重要な役割と関連して、その翻訳後修飾による活性調節が注目されるが、筆者らはカエル視細胞のP_γが、視細胞の未同定のプロテインキナーゼにリン酸化されることを発見した³⁹⁾。このリン酸化がイノシトールリン脂質によって活性化されることから、視細胞内のイノシトールリン脂質代謝変動がP_γを介してcGMP代謝に反映される可能性が示唆される。

5. 細胞内のcGMP濃度を維持し、光による減少を回復させる酵素、グアニレートサイクレス

ある光条件のもとで暗電流を維持したり、光照射後の暗電流回復には、PDEの不活性化とともにcGMP濃度の回復が必要である。この反応を触媒するのは、グアニレートサイクレス(GC)である(図2参照)。この酵素はGTPからcGMPを合成する。GTPからのcGMP合成がないと、暗電流が維持できないことは電気生理学的な手法でも確認されている²⁾。視細胞のGCは、可溶化が困難とされ、タンパク質の同定や精製が遅れていた。筆者らは、カエルなど両生類視細胞のGCが中性界面活性剤で可溶化できることを発見し、GTP-アガロースアフィニティークラムを使って精製することに成功した⁴⁰⁻⁴¹⁾。さらに、ウシの視細胞GC

も、1M以上の高濃度KCl共存下で可溶化し、脱塩後同じ方法で精製することができた。両生類の酵素は、電気泳動で110及び115kDaの2本のバンドを示し、ウシの酵素は約110kDaの単一バンドであった。この酵素は、コンカナバリンと結合することから糖タンパク質とみられ、atrial natriuretic factor (ANF)、ニトロオキシド及びCa²⁺の影響を受けず、分解産物であるピロリン酸によって阻害された。また等電点の異なる多型性が認められた。Koch, W. もウシ桿体外節から112kDaのGCを精製している⁴²⁾。最近、Shayjan, A. W. らによって、ヒト視細胞のGCをコードすると考えられるcDNAクローンが単離された⁴³⁾。この遺伝子は、網膜に特異的に発現しており、コードされたタンパク質は分子量114kDaで、大きな細胞外領域と1個の膜貫通領域、さらに細胞内領域はプロテインキナーゼ類似領域とGC触媒領域から成り、これまでに見つかったANF受容体などの膜結合性GCと共通した構造を持っている(ANF結合活性はない)。そのN-末端のアミノ酸配列は、筆者らがウシの酵素で決定したそれとよく一致しており、ウシ視細胞のGCもほぼ同じ構造を持つものと予想される。

6. 細胞内Ca²⁺によるcGMPカスケード及びグアニレートサイクレスの調節。

桿体外節内の遊離Ca²⁺濃度は、光照射によって減少する。このCa²⁺の変化は、cGMP分解と合成の両方に影響を与え電流の回復や順応に大きな働きをしている。

6-1) Ca²⁺によるcGMPカスケードの光感度調節

cGMP分解過程へのCa²⁺の影響は、河村らによって明らかにされている。彼らは電気生理学的に正常なカエル視細胞外節を用いて、PDEにCa²⁺感受性を付与する26kDaのタンパク質を同定した⁴⁵⁾。(本誌182号総説⁴⁶⁾参照)。このタンパク質が外節内に存在すると、一定強度の光によるPDE活性化量がCa²⁺によって増加する。従って暗黒中で外節内のCa²⁺濃度が高い時は、PDEの光に対する感度が上がっており、逆にCa²⁺濃度の下がる背景光中ではPDEの感度が下がることになる。感度(sensitivity)調節タンパク質の意味から、s-モジュリンと命名されている。このタンパク質は、後に述べるウシ視細胞のCa²⁺結合タンパク質リカバリンと、アミノ酸配列上非常に高いホモロジーを持っている。これらのタンパク質の間の関係やその標的については現在検討が進められている。

6-2) Ca^{2+} によるグアニレートサイクレース抑制

GC による cGMP の合成も Ca^{2+} に依存する。こちらの場合 Ca^{2+} の効果は、cGMP 合成を抑制する方向で、光による細胞内 Ca^{2+} 濃度の減少によって、cGMP 合成が促進されることになる (図 2 参照)。

6-1) で述べたように、PDE の方は Ca^{2+} の減少によって抑制されるから、cGMP の回復過程を短時間に完了させる働きをする。 Ca^{2+} によって、cGMP の合成と分解が非常に合理的に調節されていると考えることができる。GC に対する Ca^{2+} 作用を仲介するタンパク質として、ウシ視細胞からリカバリンが見つっている⁴⁷⁾。リカバリンは、 Ca^{2+} 結合能をもち、3 個の EF hand 構造が認められ、N-末端はパルミチル化されている⁴⁸⁾。前項でも述べたように、リカバリンは S-モジュリンや錐体細胞に発現されているピシニン⁴⁹⁾とアミノ酸配列の全領域で非常に高いホモロジーを示し⁵⁰⁾、同一もしくはきわめて近縁のタンパク質と考えられる。リカバリンは EGTA によってディスク膜から溶出し、これにともなってディスク膜の GC は Ca^{2+} 依存性を消失する。精製リカバリンを添加することによって Ca^{2+} 依存性が回復するが、再現性に疑問があり、現時点でリカバリンそのものの GC 調節活性自身が疑われている。実際、筆者らも精製 GC をリン脂質リポソームに組み込んだ系で、リカバリンが直接 GC を調節できないことを確認している。リカバリンが GC を調節するとしても、何等かの介在因子を必要とすると考えられる。GC が Ca^{2+} による調節を受けていることは確かであるが、その Ca^{2+} の作用機序はまだ明らかではない。

おわりに

視細胞の情報変換機構の研究は、cGMP カスケードを構成するタンパク質サブユニット間の相互作用に関する詳細な検討を行う段階にまで進んで来ている。しかし、この cGMP カスケードでさえも、まだまだその全貌が明らかになったわけではなく、多くの研究者の興味を魅き付ける秘密に満ちているように思う。さらに cGMP の合成にかかわる GC とその調節については、まだ研究の端緒が開かれたばかりで謎に包まれている。GC の活性は PDE に比べ桁違いに低い (比活性で 1/1,000、量で 1/10)、局在も明かでない。 Ca^{2+} を介した PDE や GC の調節、ひいては脱感作や順応といった現象を理解する事に関しても、まだまだ新しいタンパク質や新事実が続々と発見されており、視細胞外節に内包されている分子メカニズムの途方もない

奥深さには驚かされる。視細胞外節の情報変換機構の研究は、他の細胞情報変換系の研究に重要な示唆を与えてきたし、これからも与えるものと思われる。いろいろな技術と、アイデアを持った多くの研究者の参加を期待している。

謝辞

日頃、貴重な情報やご助言をいただいている山崎哲雄、深見康夫、厄川大作、各博士。本稿執筆の機会を与えていただいた磯野邦夫博士に感謝いたします。

文 献

- 1) Stryer, L., Bourne, H. R. (1986) *Annu. Rev. Cell Biol.*, **2**, 391-419.
- 2) Kawamura, S., Murakami, M. (1989) *J. Gen. Physiol.*, **94**, 694-668.
- 3) Yau, K. -W., Nakatani, K. (1985) **313**, 579-582.
- 4) Nakatani, -W. K., Yau, K. -W. (1988) *J. Physiol., London*, **395**, 695-729.
- 5) Fung, B. Stryer, L. (1980) *Proc. Natl. Acad. Sci., U. S. A.*, **77**, 2500-2504.
- 6) Kokame, K., Fukada, Y., Yoshizawa, T., Takao, T., Shimonishi, Y. (1990) *Nature*, **359**, 749-752.
- 7) Ovchinnikov, Y. A., Abdulaev, N. G., Bogachuk, A. S. (1988) *FEBS-Lett.*, **230**, 1-5.
- 8) Koenig, B., Arendt, A., McDowell, J. H., Kahlert, M., Hargrave, P. A., Hofmann, K. P. (1989) *Proc. Natl. Acad. Sci., U. S. A.*, **86**, 6878-6882.
- 9) Hamm, H. E. (1991) *Cellul. Molec. Neurobiol.*, **11**, 563-578.
- 10) Fukada, Y., Takao, T., Ohguro, H., Yoshizawa, T., Aki-no, T., Shimonishi, Y. (1990) *Nature*, **346**, 658-660.
- 11) Kuehn, H., Hall, W. W., Wilden, O. (1984) *FEBS-Lett.*, **176**, 473-478.
- 12) Fukada, Y., Yoshizawa, T., Saito, T., Ohguro, H., Aki-no, T. (1990) *FEBS-Lett.*, **261**, 419-422.
- 13) Lohse, M. J., Benovic, J. L., Codina, J., Caron, M. G., Lefkowitz, R. J. (1990) *Science*, **248**, 1547-1550.
- 14) Ghalayini, A., Anderson, R. E. (1992) *J. Biol. Chem.*, **267**, 17977-17982.
- 15) Benovic, J. L., Strasser, R. H., Caron, M. G., Lefkowitz, R. J. (1986) *Proc. Natl. Acad. Sci., U. S. A.*, **83**, 2797-2801.
- 16) Deterre, P., Bigay, J., Forquest, F., Robert, M., Chabre, M. (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci., U. S. A.*, **85**, 2424-2428.
- 17) Yamazaki, A., Stein, P. J., Chernoff, N., Bitensky, M. W. (1983) *J. Biol. Chem.*, **258**, 8188-8194.
- 18) Clerc, A., Bennett, N. (1992) *J. Biol. Chem.*, **267**, 6620-6627.

- 19) Lieberman, P. A., Parker, K. R., Dratz, E. A. (1987) *Ann. Rev. Physiol.*, **49**, 765-791.
- 20) Rarick, H. M., Nikolai, O., Artemyev, N. O., Hamm, H. E. (1992) *Science*, **256**, 1031-1033.
- 21) Morrison, D., Rider, M., and Takemoto, D. J. (1987) *FEBS-Lett.*, **222**, 266-270.
- 22) Morrison, D., Cunnick, J., Oppert, B., Takemoto, D. (1989) *J. Biol. Chem.*, **264**, 1671-11681.
- 23) Brown, R. L. (1992) *Biochemistry*, **31**, 5918-5925.
- 24) Lipkin, V. M., Udovichenko, I. P., Bondarenko, V. A., Yurovskaya, A. A., Telykh, E. V., Skiba, N. P. (1990) *Biomed. Sci.*, **1**, 305-313.
- 25) Artemyev, N. O., Hamm, H., E. (1992) *Biochem. J.*, **283**, 273-279.
- 26) Takemoto, D. J., Hurt, D., Oppert, B., Cunnick, J. (1992) *Biochem. J.*, **281**, 637-643.
- 27) Brown, R. L., Stryer, L. (1989) *Proc. Natl. Acad. Sci., U. S. A.*, **86**, 4922-4926.
- 28) Cunnick, J., Hurt, D., Oppert, B., Sakamoto, K., Takemoto, D. J. (1990) *Biochem. J.*, **271**, 721-727.
- 29) Arshavsky, V. Y., Bownds, M. D. (1992) *Nature*, **357**, 416-417.
- 30) Yamazaki, A., Sen, I., Bitensky, M. W., Casnellie, J. E., Greengard, P. (1980) *J. Biol. Chem.*, **255**, 11619-11624.
- 31) Gillespie, P. G., Beavo, J. A. (1988) *J. Biol. Chem.*, **263**, 8133-8141.
- 32) Gillespie, P. G., Beavo, J. A. (1989) *Proc. Natl. Acad. Sci., U. S. A.*, **86**, 4311-4315.
- 33) Yamazaki, A., Yamazaki, Y., Tsuboi, S., Kishigami, A., Umbarger, K. O., Hutson, L. D., Madland, W. T., Hayashi, F., *J. Biol. Chem.* (印刷中)
- 34) Berstein, G., Blank, J. L., Jhon, D. -Y., Exton, J. H., Rhee, S. G., Ross, E. M. (1992) *Cell*, **70**, 411-418.
- 35) Yamazaki, A., Hayashi, F., Tatsumi, M., Bitensky, M. W., George, J. S. (1990) *J. Biol. Chem.*, **265**, 11539-11548.
- 36) Umberger, K. O., Hutson, L. D., Hayashi, F., Yamazaki, A. (1992) *J. Biol. Chem.*, **267**, 19494-19502.
- 37) Kuo, C. -H., Akiyama, M., Miki, N. (1989) *Mol. Brain Res.*, **6**, 1-10.
- 38) Lee, R. H., Brown, B. M., Lolley, (1990) *J. Biol. Chem.*, **265**, 15860-15866.
- 39) Hayashi, F., Lin, G. Y., Matsumoto, H., Yamazaki, A. (1991) *Proc. Natl. Acad. Sci., U. S. A.*, **88**, 4333-4337.
- 40) Hayashi, F., Yamazaki, A. (1990) *Invest. Ophthalmol. Visual Sci.*, **31**, Supple, 216.
- 41) Hayashi, F., Yamazaki, A. (1991) *Proc. Natl. Acad. Sci., U. S. A.*, **88**, 4746-4750.
- 42) Koch, K. -W. (1991) *J. Biol. Chem.*, **266**, 8634-8637.
- 43) Shyjan, A. W., DeSavage, F. J., Gillett, N. A. Goeddel, D. V., Lowe, D. G. (1992) *Neuron*, **9**, 727-737.
- 44) McNaughton, P. A., Cervetto, L., Nunn, B. J. (1986) *Nature*, **322**, 261-263.
- 45) Kawamura, S., Murakami, M. (1991) *Nature*, **349**, 420-423.
- 46) 河村 悟 (1992) 生物物理, **182**, 12-17.
- 47) Dizhoor, A. M., Ray, S., Kumar, S., Niemi, G., Spencer, M., Brolley, D., Walsh, K. A., Philipov, P. P., Hurley, J. B., Stryer, L. (1991) *Science*, **251**, 915-919.
- 48) Dizhoor, A. M., Ericsson, L. H. Johnson, R. S., Kumar, S., Olshevskaya, E., Zozulya, S., Neubert, T. A., Stryer, L., Hurley, J. B., and Walsh, K. A. (1992) *J. Biol. Chem.*, **267**, 16033-16036.
- 49) Yamagata, K., Goto, G., Kuo, H., Kondo, H., Miki, N. (1990) *Neuron*, **2**, 469-475.
- 50) Kawamura, S., Takamatsu, K., Kitamura, K. (1992) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **186**, 411-417.
- 51) Nicol, G. D., Bownds, M. D. (1989) *J. Gen. Physiol.*, **94**, 233-259.
- 52) Lorenz, W., Inglee, J., Palczewski, K., Onorato, J. J., Caron, M. G., Lefkowitz, R. J., (1991) *Proc. Natl. Acad. Sci., U. S. A.*, **88**, 8715-8719.
- 53) Anant, J. S., Fung, B. (1992) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **183**, 468-473.
- 54) Inglese, J., Glickman, J. F., Lorenz, W., Caron, M. G., Lefkowitz, R. J. (1992) *J. Biol. Chem.*, **267**, 1422-1425.

はやし ふみお

1947年生まれ。神戸大学理学部教授。1970年早大理工応用物理(浅井研)卒。阪大岸本(卯)研で博士過程。人工膜でPIP₂のチャンネル活性を研究。1976年神戸大学教養部助手。視細胞外節のイノシトールリン脂質代謝などを研究。1988-90年、米国 Los Alamos 国立研究所の山崎博士の研究室に留学。昨年10月より理学部所属。

〒657 神戸市灘区鶴甲1-2-1

神戸大学鶴甲キャンパス, 理学部生物学科。

TEL078-881-1212 (内線6266) FAX078-861-9264