脂肪滴形成のメカニズム

藤本豊士*・大崎雄樹・鈴木倫毅

名古屋大学 大学院医学系研究科 分子細胞学分野 〒466-8550 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町 65

Mechanism of Lipid Droplet Formation

Toyoshi Fujimoto, Yuki Ohsaki, and Michitaka Suzuki

Department of Anatomy and Molecular Cell Biology, Nagoya University Graduate School of Medicine
65 Tsuruma-Cho, Showa-Ku, Nagoya 466-8550, Japan

The lipid droplet (LD) is a ubiquitous cellular structure that is made of the core of lipid esters covered by a phospholipid monolayer. LDs have been generally assumed to form by accumulation of lipid esters between the two leaflets of the endoplasmic reticulum (ER), but rigorous evidence to support this conjecture has not been presented. PAT proteins are thought to work as a shield against cytosolic lipases, and also to facilitate budding of LD from the ER. LDs are likely to fuse each other and may divide under some circumstances, which may be augmented by the microtubule-based motility. Because of the unique structure, division of LDs should increase the chance that the lipases get access to the stored lipid esters. By this way, motility and fusion/fission of LD can be linked directly to its physiological functions.

Key words : lipid droplets / PAT protein / perilipin / ADRP / TIP47 / caveolin / apolipoprotein B / lipoprotein / cholesterol / ER

1. はじめに

光学顕微鏡用の切片で脂肪を染め出すズダン染色法が19世紀末に報告されている¹⁾ことからみて、脂肪滴(あるいは脂質滴)がユビキタスに存在することはかなり以前から分かっていたはずである。しかし脂肪滴が細胞生物学の表舞台に登場したのはほんの数年前に過ぎない。我々はカベオリン(caveolin)の様々なアイソフォームの意義を調べる実験の途中で、偶然カベオリン-2 β が細胞内に丸い形で局在することを見つけた。最初は細胞内の何らかの小胞を疑ったが、蛍光標識がどれも真ん丸であることに疑問を抱き、ズダンとの二重染色を行うことで脂肪滴であることが判明した²⁾。カベオリン-1, 3の変異体が脂肪滴にあるという報告も同時に行われ^{3, 4)}, それ

を一つの契機として脂肪滴に関する細胞生物学的な研究が一挙に増加した。

脂肪滴をあらわす言葉としてlipid droplet, lipid body, oil body, adiposomeなどが使われている。英語を母国語とする人にとってはdropletという単語は細胞の中にポテッと置かれた脂肪の塊という印象を与えるらしく, bodyという動きを感じさせる言葉の使用を主張する研究者もいた。しかしPubMedなどでlipid bodyという言葉を入れて検索すると, 脂肪, 肥満, 身体に関係するありとあらゆる論文がヒットしてしまうため, 以前から形態学の分野で使われてきたlipid dropletを使うというコンセンサスができてきた⁵⁾。adiposomeはオルガネラとしての独立性を明確にするために作られた造語であるが, adipo-という接頭辞が脂肪細胞に特化した印象を与えるため, 脂肪滴が普遍的に存在することを考えると適当でないだろう。

* Corresponding Author

Tel : 052-744-2000 Fax : 052-744-2011

E-mail : tfujimot@med.nagoya-u.ac.jp

Fig. 1 Diagram of lipid droplet structure. Lipid droplets (LD) consist of lipid esters and a phospholipid monolayer containing free cholesterol. Proteins are generally thought to exist only on the LD surface, but see Fig. 2C for an alternative view.

2. 脂肪滴の構造

脂肪滴の体積の大半は脂質エステルで占められる。脂質エステルにはトリアシルグリセロール（トリグリセリド；TG）、ジアシルグリセロール（DG）、コレステロールエステル（CE）、レチニルエステルなどがある。脂質エステルの組成は細胞によって様々で⁶⁾、脂肪細胞ではTG、ステロイド産生細胞ではCEが大半を占める。TG、CEは生体膜（脂質二重層）には数mol%程度しか溶存できない⁷⁾。

脂質エステルは疎水性が強いので、細胞内に安定的に存在するためには親水性の界面が必要となる。この界面を形成するのは磷脂質一重層、すなわち通常の生体膜の半分の構造である。磷脂質は疎水性の尾部で脂質エステルに接し、親水性の頭部を外側に向けて配列すると考えられている（Fig. 1）。脂肪滴表面に磷脂質一重層が存在することは、精製した脂肪滴を無染色、無包埋の状態ですべて低温電顕観察することで確かめられた⁸⁾。この方法では磷脂質頭部の磷原子を直接見ることができる。脂肪滴表面には磷原子が一行しかなく、二列に見える通常の生体膜と明確に異なっていた。

肝由来細胞から精製した脂肪滴のホスファチジルコリン（PC）、リゾホスファチジルコリン（lyso-PC）を質量分析（LC-MS）で解析した結果、特異な脂肪酸組成を持つことが分かった⁸⁾。特にlyso-PCで不飽和脂肪酸が大半を占めることは他の膜には見られない特徴であり、脂肪滴に特化した何らかの機構の存在が推測された。あとに述べるように脂肪滴は小胞体から形成されるという説が有力であるが、両者の

脂肪酸組成は大きく異なっており、小胞体の膜の任意の一部がそのまま脂肪滴に移行するというメカニズムは考えにくい。また精製脂肪滴にはフリーのコレステロール（FC）が含まれ、このFCは磷脂質一重層中に存在すると推測される。

脂質エステルの物性から考えると、脂質エステルの無秩序な（あるいは無構造な）塊の表面を磷脂質一重層がおおうという構造は理にかなっている。しかし全ての脂肪滴が同じような構造を取るとは限らず、むしろそうでないことを示唆する結果が報告されている。脂肪滴のコア部分にカベオリン-1やADRPなどの免疫標識やリボソームの付着した膜構造が観察され、脂肪滴中に粗面小胞体などの膜が重畳した構造の存在が推測されている⁹⁾（Fig. 2C）。この推測を裏付ける証拠はまだ十分と言えないが、一方で脂肪滴の中が無構造であるという「ドグマ」の根拠も薄弱である。我々は脂肪滴形成を誘導する条件の違いによって、異なる構造を持つ脂肪滴が形成されることを見出しており（大崎、程ほか、未発表）、多様な脂肪滴が存在する可能性は高い。

3. 脂肪滴の形成機構

3.1 脂肪滴形成に関する2つの説

脂質滴形成には脂質エステル合成が必要なので、脂質エステル合成酵素の局在を見れば脂質滴が形成される場を特定できる可能性がある。TG、CEの合成を触媒するacyl-CoA diacylglycerol transferase（DGAT）とAcyl-CoA cholesteryl acyl transferase（ACAT）にはどちらも複数のアイソフォームが存在し、ミクロソーム画分に回収され¹⁰⁾、免疫組織化学的には小胞体を中心として広汎に分布する¹¹⁾。酵母などでは脂質エステル合成酵素が脂肪滴自体に存在するが、動物細胞の脂肪滴での存在は報告されていない。脂質エステル合成酵素に関する情報からは、脂肪滴形成が細胞内膜系のどこかで起こるだろうということ以上の推測は難しい。

脂肪滴の形成機序として提出されている仮説は大きく分けて2つある（Fig. 2）。一つの説は、膜蛋白質である脂質エステル合成酵素で合成された脂質エステルが膜の外に蓄積し、独立した脂肪滴を形成するという考えである¹²⁾（Fig. 2A；以下「膜外形成説」と呼ぶ）。脂質エステルの蓄積は膜近傍で起こるが、脂肪滴表面の脂質一重層は何らかの仕組みで別に形成されなければならない。もう一つの説は、小胞体（あるいは他のオルガネラの）膜の脂質二重層の中央、すなわち2層の磷脂質の中間の疎水性部分に脂質エステルが蓄積し、次第に膨らみ、最終的に小胞体から

Fig. 2 Hypothetical models of lipid droplet formation.

Three hypotheses on LD formation. In A, lipid esters accumulate outside of the membrane in a direct vicinity of the lipid ester-synthesizing enzymes. In B, lipid esters accumulate between the two membrane leaflets, bulge, and finally bud to make independent LDs. LDs containing membranous structures and ribosomes were reported, but how they are formed is not known at present.

解離・出芽して、独立した脂肪滴となるというものである (Fig. 2B; 以下「膜内形成説」と呼ぶ)。膜内形成説では脂肪滴の表面を被う脂質一重層は小胞体膜 (の一部) に由来することになる。膜内形成説の亜型として、小胞体の膜内にできた脂肪滴が膜の両葉とともにちぎれ、一時的に小胞体に小さな孔を開けるという仮説もある¹³⁾。

膜外形成説を支持する所見としては、ある種の細菌で細胞膜直下の細胞質に脂肪滴が形成されるという観察結果がある¹⁴⁾。細胞膜分子であるエステル合成酵素がコアとなり、その周囲にワックスエステルやTGなどの脂質エステルが産生され、膜に沿って二次元的に拡がりを持つ脂肪形成層 (oleogenous layer) を作る。脂質エステルは次第に融合して大きな脂肪滴になり、細胞膜から離れる。つまり膜の中ではなく、膜の外にエステルが蓄積することによって脂肪滴ができる。完成した脂肪滴は脂質一重層で被われているが、その形成機序については分かっていない。

動植物の細胞については膜内形成説が「もっともあり得る仕組み」として紹介されることが多い^{5, 15)}。膜内形成説では脂肪滴表面の脂質一重層が形成されるメカニズムをうまく説明することができ、カベオ

リンなどのヘアピン型の膜蛋白質が小胞体膜から脂肪滴表面に移行するのに対し、貫通型膜蛋白質は移行できないという結果とも符号する^{2~4, 16)}。しかし、膜内形成説で仮定される膜内にエステルが蓄積している状態 (Fig. 2B)、すなわち小胞体膜と脂肪滴表面の脂質一重層が連続している状態がきちんと捉えられたことはなかった。唯一の例として引用されるフリーズフラクチャー法を用いた結果¹⁷⁾には、膜内粒子が多数存在する膜を脂肪滴表面と解釈している点に疑問がある。最近我々は小胞体の限界膜が脂肪滴と連続している状態を電顕的に観察することに成功した (Fig. 3) (Ohsaki et al., 投稿中)。この構造 (ApoB-crescent)¹⁸⁾は、肝由来細胞においてリポ蛋白質が小胞体内に貯留した場合に多数出現する。正常な状態では脂肪滴はごく小さい状態で小胞体から出芽するのに対し、リポ蛋白質の貯留時には出芽が阻害されるためであろうと考えられる。脂質エステルをリポ蛋白質として大量に分泌する肝細胞の特殊性を反映する構造であるが、脂質エステルが小胞体の膜内に蓄積することは明らかである。

ここに述べた2説は、脂肪滴のコアが無秩序に集積した脂質エステルだけで形成されることを前提とし

Fig. 3 Lipid droplet captured in the middle of the budding process.

In cultured hepatocytes, LDs in direct continuity to the ER membrane, which corresponds to accumulating esters between two membrane leaflets as in Fig. 2B, were observed.

ている。しかし先に紹介したようにコア部分に膜構造が重畳するような脂肪滴の存在が報告されており^{9, 19)}、それらについてはさらに別の形成メカニズムを想定することが必要になることは言うまでもない (Fig. 2C)。

3.2 蛋白質の役割

脂肪滴形成過程に蛋白質はどのように関与するのだろうか。脂肪滴に存在する一群の蛋白質はアミノ酸配列に相似性があり、ペリリピン (perilipin), ADRP, TIP47 の頭文字をとって PAT 蛋白質と呼ばれる²⁰⁾。PAT 蛋白質のうちペリリピンや S3-12 は脂肪細胞などだけに発現し、ADRP, TIP47 はユビキタスにある。ペリリピンや ADRP のノックアウトマウスでは脂肪滴が著明に減少するが、消滅はしない^{21, 22)}。これは他の PAT 蛋白質が脂肪滴表面にリクルートされ、ノックアウトされた分子の作用を代償するためと考えられている。従って、PAT 蛋白質が脂肪滴形成を促進する作用を持つことは確かだが、脂肪滴形成に必須であるかどうかについては明らかでない。PAT 蛋白質が、膜小胞出芽の際のコート蛋白質のように直接的に脂肪滴形成に関与しているという証拠は今のところない。ペリリピンや ADRP は、脂肪エステル分解を促進するシグナルがないときには、脂質エステルをリパーゼの作用からまもるバリアとして機能し^{23, 24)}、また ADRP は脂肪酸や FC と結合して細胞内輸送に関与する²⁵⁾。PAT 蛋白質の存在が脂肪滴形成を促進するのは、これらの作用を通じた間接的な影響を見ているのかもしれない。

ホスホオリパーゼ D (PLD) が脂肪滴形成に必要であるという結果があり²⁶⁾、脂肪滴の PC, lyso-PC の

分解で生じるホスファチジン酸やリソホスファチジン酸が、脂肪滴出芽に関わる可能性が指摘されている。PLD1 は ARF1 のエフェクターであるが、ADRP は ARF1 と結合する性質があり²⁷⁾、これら 3 分子が脂肪滴上で協調して作用するのも知れない⁵⁾。dominant-negative ARF1 を発現させたり、ARF-GEF を阻害するプレフェルジン A を細胞に作用させると、ADRP は脂肪滴から脱落し、脂肪滴は縮小する²⁷⁾。

カベオリンは脂肪滴形成自体ではなく、細胞内脂質輸送に関与すると考えられる。カベオリン-1 ノックアウトマウスでは部分切除後の再生肝における脂肪滴形成が低下する²⁸⁾が、この現象は細胞膜から脂肪滴への脂質輸送が障害された結果として説明される。細胞膜から脂肪滴への脂質輸送は小胞またはカベオリンとの可溶性複合体によると考えられている^{29, 30)}。さらにカベオラで脂質エステルが合成されるという報告もある³¹⁾。

他に脂肪滴形成の過程に影響を与える要因として細胞骨格がある。脂肪細胞が分化する際には、脂肪滴はビメンチンフィラメントが作るネットワークに包まれるようにして形成され³²⁾、予めビメンチンネットワークを崩壊させておくと脂肪滴形成が抑制される³³⁾。ビメンチン崩壊の作用は脂質エステル分解が促進されることによって生じるらしいが、その分子機構はよく分からない。

4. 脂肪滴の融合と分裂

どのような機構で脂肪滴が形成されるにしても、脂肪細胞のように直径 100 μm にも及ぶ巨大な脂肪滴の形成が一挙に起こるとは考えにくい。脂肪滴が徐々に大きくなる仕組みがあるはずであり、リサイクリング、成長、融合の 3 つの可能性が考えられる。リサイクリングは一旦独立した脂肪滴が小胞体などと再融合・再出芽することを指し、肝細胞では脂肪滴内の脂質エステルがリボ蛋白質形成に動員される過程とリンクして起こると考えられている³⁴⁾。しかし機能的にはともかく、構造としての脂肪滴が実際にそのような挙動を示すことを証明した報告はない。成長は脂肪滴自身に存在する脂質エステル合成酵素が脂質エステルを合成し、付加することで脂肪滴が大きくなることを意味する。酵母などでは脂質エステル合成酵素が脂肪滴にあり、この機構が作動していると考えられている³⁵⁾が、動植物細胞での存在は不明である。一方、融合は脂肪滴同士の間で起こる現象としてライブイメージングで観察される。最近 syntaxin-5, SNAP23, VAMP4 が ADRP と結合して脂肪滴上にあることが示された³⁶⁾。脂質二重層間の融合

Fig. 4 Lipid droplets disrupted by mechanical homogenization.

Mechanical fragmentation of LDs should cause a shortage of phospholipids to cover the entire lipid ester globules, and as a result, exposed hydrophobic esters may adhere to proteins nonspecifically.

Table 1 List of proteins identified on LDs.

Most proteins were found to exist only in isolated LDs by mass spectrometry or by Western blotting. Only the underlined proteins were shown to exist in LDs by methods that do not use isolated LDs.

PAT proteins

Perilipin, ADRP, TIP47, S3-12, MLDP

Enzymes related to lipid metabolism

Squalene epoxidase, Lanosterol synthase, 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase, NAD(P)-dependent steroid dehydrogenase, NADH cytochrome b5 reductase, Alcohol dehydrogenase, Diaphorase I, Palmitoyl-protein thioesterase, Retinal short-chain dehydrogenase/reductase, Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, LACS2,3, Hormone-sensitive lipase, Acyl-CoA carboxylase, Acyl-CoA synthetase, Fatty acid CoA ligase, Acyl-CoA synthetase long-chain family member 1, A molecule related to plant lipases, S-adenosylmethionine-dependent methyltransferase, CPSase1, ATGL

Rab proteins

Rab1, 2, 3, 5, 6a, 7, 8a, 10, 11, 14, 18, 19b, 21, 24, 32, 33b, 34, 35, 39, 41

Signaling

caveolin-1, caveolin-2, Ral A, Rap 1B, p50 Rho GAP, 14-3-3 protein, Lyn, MAPK, PI-3 kinase, Phospholipase A1, A2, Protein kinase D2, DAG kinase- δ

Chaperones/chaperonins

BiP, Calnexin, GRP94, HSC70, HSC73, HSP60, HSP70, HSP90, PDI

Cytoskeletal proteins

β -actin, Villin 2, Tubulin, Cytokeratins 8, 18, Vimentin, Myosin, Spectrin

Vesicular trafficking

Sec 22, α -SNAP, Arf GAP1, ARL10C

Hormones and Receptors

Big stanniocalcin, Stanniocalcin receptor, σ -1 receptor

Membrane proteins

p63, Fatty acid translocase/CD36, Stomatin, VDAC-1

Others

Nir2, Lipotransin, Lipoprotein lipase, Annexin II, VI, Transport-secretion protein 2.1, CGI-49, CGI-58, FLJ14497, Ancient ubiquitous protein, p53-responsive gene, Tumor protein D54, Calcium-binding protein p22, B-cell receptor associated protein 31, 37, AAA family protein, EHD2, ATP synthase, Pyruvate carboxylase, Dolichylphosphate-glucosyltransferase, Fat specific protein 27/Cidec, Ribophorin I, Prohibitin, Polymerase I and transcript release factor, Collagen, type IV, VI, ALD1, Prp19p

と類似の機構で、脂肪滴表面の脂質一重層が係留、融合するらしい。

逆に完成した脂肪滴が分裂する可能性も想定されている。ライブ観察では微小管に沿った脂肪滴の運動が観察され、ERK2による磷酸化がダイニンの脂肪滴への結合を増加させ、脂肪滴形成を増加させるという結果が報告された²⁶⁾。またショウジョウバエで

は、PAT蛋白質に相当するLSD2が、脂肪滴にあるKlar, ダイニン, ダイナクチンの複合体と協調して脂肪滴の運動制御に関わる³⁷⁾。脂肪滴の動きの活性化は、脂肪滴の小胞体などからの出芽や、脂肪滴の分裂を促進すると考えられる。脂質エステルの総量が一定で、リパーゼ作用を阻害するPAT蛋白質が同じ量のままであるとすると、脂肪滴の数が多ければ

多いほど PAT 蛋白質の密度は減少し、リパーゼが作用する可能性は高くなる²⁴⁾。つまり脂肪滴運動の活性化は、脂肪滴の表面積増加を通じて、脂質エステルの分解促進にリンクしうる。

分裂によって総表面積が大きく変わり、表面の二次元方向の分子密度が変化するのは、内部が固体できている脂肪滴に特有の現象である。内部が液体である他のオルガネラの場合には、体積変化の自由度が大きいため、界面の分子密度はほぼそのまま維持されると考えられる。このような脂肪滴の特徴は、細胞をホモジネートして脂肪滴を精製する場合に重大な変化をもたらしている可能性が高い³⁸⁾。電子顕微鏡観察すると、精製脂肪滴の平均直径は細胞内の脂肪滴よりも小さく⁸⁾、精製過程で脂肪滴の分割が起こっていることを示す。分割の結果、表面積/体積比が大きくなるため、表面を覆う磷脂質一重層や蛋白質の密度が疎になり、疎水性の脂質エステルが露出する可能性がある (Fig. 4)。精製脂肪滴を材料としたプロテオミクス解析では非常に多数の蛋白質が同定されているが^{39, 40)}、免疫組織化学など他の方法で脂肪滴への存在が確認されたものはごく少数に留まっている (Table 1)。両者の間の齟齬の一部は、上記のような脂肪滴独特の性質に由来する非特異的吸着で説明できるかも知れない。

5. おわりに

脂肪滴の細胞生物学的性質は、脂肪滴に存在する蛋白質の機能を手がかりにして次第に明らかになりつつある。しかし脂肪滴の動的な性質を知るためには、体積の大半を占める脂質をより直接的に追究する手段がどうしても必要である。この点で我々の方法・技術はまだまだ限られていると言わざるを得ない。脂肪滴形成を理解することは、肥満や脂肪肝、糖尿病 (インシュリン抵抗性) などの病因・病態を明らかにする上で重要であり、また治療のターゲットとなる新たな分子標的の発見にもつながるだろう。脂肪滴の構造と機能を解明するために、脂質分子の動態をより早く、より細かく、より特異的に追究する方法の開発が求められている。

文 献

- 1) Daddi L : *Arch. ital. Biol.*, **26**, 143 (1896)
- 2) Fujimoto T, Kogo H, Ishiguro K, Tauchi K, Nomura R : *J. Cell Biol.*, **152**, 1079 (2001)
- 3) Ostermeyer AG, Paci JM, Zeng Y, Lublin DM, Munro S, Brown DA : *J. Cell Biol.*, **152**, 1071 (2001)
- 4) Pol A, Luetterforst R, Lindsay M, Heino S, Ikonen E, Parton RG : *J. Cell Biol.*, **152**, 1057 (2001)

- 5) Martin S, Parton RG : *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.*, **7**, 373 (2006)
- 6) Zweglick D, Athenstaedt K, Daum G : *Biochim. Biophys. Acta*, **1469**, 101 (2000)
- 7) Murphy DJ : *Prog. Lipid Res.*, **40**, 325 (2001)
- 8) Tauchi-Sato K, Ozeki S, Houjou T, Taguchi R, Fujimoto T : *J. Biol. Chem.*, **277**, 44507 (2002)
- 9) Robenek MJ, Severs NJ, Schlattmann K, Plenz G, Zimmer KP, Troyer D, Robenek H : *Faseb. J.*, **18**, 866 (2004)
- 10) Buhman KK, Chen HC, Farese RV, Jr. : *J. Biol. Chem.*, **276**, 40369 (2001)
- 11) Khelef N, Soe TT, Quehenberger O, Beatini N, Tabas I, Maxfield FR : *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **20**, 1769 (2000)
- 12) Waltermann M, Steinbuchel A : *J. Bacteriol.*, **187**, 3607 (2005)
- 13) Ploegh HL : *Nature*, **448**, 435 (2007)
- 14) Waltermann M, Hinz A, Robenek H, Troyer D, Reichelt R, Malkus U, Galla HJ, Kalscheuer R, Stoveken T, von Landenberg P, Steinbuchel A : *Mol. Microbiol.*, **55**, 750 (2005)
- 15) Murphy DJ, Vance J : *Trends Biochem. Sci.*, **24**, 109 (1999)
- 16) van Rooijen GJ, Moloney MM : *Plant Physiol.*, **109**, 1353 (1995)
- 17) Blanchette-Mackie EJ, Dwyer NK, Barber T, Coxey RA, Takeda T, Rondinone CM, Theodorakis JL, Greenberg AS, Londos C : *J. Lipid Res.*, **36**, 1211 (1995)
- 18) Ohsaki Y, Cheng J, Fujita A, Tokumoto T, Fujimoto T : *Mol. Biol. Cell*, **17**, 2674 (2006)
- 19) Wan HC, Melo RC, Jin Z, Dvorak AM, Weller PF : *Faseb. J.*, **21**, 167 (2007)
- 20) Londos C, Sztalryd C, Tansey JT, Kimmel AR : *Biochimie.*, **87**, 45 (2005)
- 21) Tansey JT, Sztalryd C, Gruia-Gray J, Roush DL, Zee JV, Gavrilova O, Reitman ML, Deng CX, Li C, Kimmel AR, Londos C : *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, **98**, 6494 (2001)
- 22) Chang BH, Li L, Paul A, Taniguchi S, Nannegari V, Heird WC, Chan L : *Mol. Cell. Biol.*, **26**, 1063 (2006)
- 23) Listenberger LL, Ostermeyer-Fay AG, Goldberg EB, Brown WJ, Brown DA : *J. Lipid Res.*, **48**, 2751 (2007)
- 24) Brasaemle DL : *J. Lipid Res.*, **48**, 2547 (2007)
- 25) Serrero G, Frolov A, Schroeder F, Tanaka K, Gelhaar L, *Biochim. Biophys. Acta*, **1488**, 245 (2000)
- 26) Andersson L, Bostrom P, Ericson J, Rutberg M, Magnusson B, Marchesan D, Ruiz M, Asp L, Huang P, Frohman MA, Boren J, Olofsson SO : *J. Cell Sci.*, **119**, 2246 (2006)
- 27) Nakamura N, Akashi T, Taneda T, Kogo H, Kikuchi A, Fujimoto T : *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **322**, 957 (2004)
- 28) Fernandez MA, Albor C, Ingelmo-Torres M, Nixon SJ,

- Ferguson C, Kurzchalia T, Tebar F, Enrich C, Parton RG, Pol A : *Science*, **313**, 1628 (2006)
- 29) Le Lay S, Hajdich E, Lindsay MR, Le Liepvre X, Thiele C, Ferre P, Parton RG, Kurzchalia T, Simons K, Dugail I : *Traffic*, **7**, 549 (2006)
- 30) Uittenbogaard A, Everson WV, Matveev SV, Smart EJ : *J. Biol. Chem.*, **277**, 4925 (2002)
- 31) Ost A, Ortegren U, Gustavsson J, Nystrom FH, Stralfors P : *J. Biol. Chem.*, **280**, 5 (2005)
- 32) Franke WW, Hergt M, Grund C : *Cell*, **49**, 131 (1987)
- 33) Lieber JG, Evans RM : *J. Cell Sci.*, **109** (Pt 13), 3047 (1996)
- 34) Gibbons GF, Islam K, Pease RJ : *Biochim. Biophys. Acta*, **1483**, 37 (2000)
- 35) Daum G, Wagner A, Czabany T, Athenstaedt K : *Biochimie.*, **89**, 243 (2007)
- 36) Bostrom P, Andersson L, Rutberg M, Perman J, Lidberg U, Johansson BR, Fernandez-Rodriguez J, Ericson J, Nilsson T, Boren J, Olofsson SO : *Nat. Cell. Biol.*, **9**, 1286 (2007)
- 37) Cohen RS : *Curr. Biol.*, **15**, R651 (2005)
- 38) Fujimoto T, Ohsaki Y : *Ann. NY Acad. Sci.*, **1086**, 104 (2006)
- 39) Liu P, Ying Y, Zhao Y, Mundy DI, Zhu M, Anderson RG : *J. Biol. Chem.*, **279**, 3787 (2004)
- 40) Umlauf E, Csaszar E, Moertelmaier M, Schuetz GJ, Parton RG, Prohaska R : *J. Biol. Chem.*, **279**, 23699 (2004)

(Received 8 November 2007 ;

Accepted 9 November 2007)

鈴木 倫毅 (すずき みちたか)

2002年 3月 鳥取大学医学部生命科学学科卒業

2007年 3月 鳥取大学大学院医学系研究科生命科学専攻博士後期課程修了

同年 4月 名古屋大学大学院医学系研究科21世紀COEプログラム研究員

著者略歴

藤本 豊士 (ふじもと とよし)

1978年 3月 京都大学医学部卒業

1995年 5月 群馬大学医学部 教授

1999年 4月 名古屋大学医学部 教授

大学院重点化により

2000年 4月 名古屋大学大学院医学研究科 教授

大崎 雄樹 (おおさき ゆき)

1999年 3月 鳥取大学医学部生命科学学科卒業

2004年 9月 鳥取大学大学院医学系研究科生命科学系専攻博士後期課程修了

同年10月 名古屋大学大学院医学系研究科21世紀COEプログラム研究員

2007年4月 名古屋大学大学院医学系研究科 助教