●特集 膜内在性タンパク質とその異常

ERM タンパク質による膜輸送タンパク質の機能制御

浅野真司

立命館大学 薬学部 分子生理学研究室
〒525-8577 滋賀県草津市野路東 1-1-1

Functional Regulation of Transport Proteins by ERM (Ezrin / Radixin / Moesin) Proteins

Shinji Asano

College of Pharmaceutical Sciences, Ritsumeikan University
1-1-1, Noji-Higashi, Kusatsu, Shiga 525-8577, Japan

ERM (Ezrin, Radixin, Moesin) proteins are cross-linkers between the plasma membranes and the actin cytoskeleton. They are essential for morphogenesis of the apical domain of epithelial cells. Recently, the ERM proteins have been reported to be involved in membrane fusion, endocytosis/exocytosis, and targeting of specific transport proteins to the cell surface under the control of hormones and cellular signals. In this review, I will discuss the involvement of ERM proteins in the regulation of membrane transport proteins especially for their delivery to the cell surface by introducing the phenotypes observed in animals in which the ERM protein gene was inactivated. Some of these phenotypes were similar to those found in human hereditary disease.

Key words : ERM protein / trafficking / transporter / gastric acid secretion

1. はじめに

エズリン, ラディキシン, モエシンからなる ERM タンパク質は, アクチン細胞骨格と原形質膜とをクロスリンクするタンパク質であり, アクチンフィラメントの再構成を伴う細胞の運動, 接着, 構造変化のほか, 上皮細胞の頂端膜の形態形成に必須のタンパク質である. 近年, ERM タンパク質は, ホルモンなどの信号に応答した膜融合, エンドサイトーシス, エキソサイトーシスや, 膜輸送タンパク質 (チャネル, トランスポーター, ポンプ) の細胞表面へのターゲティングなどにも関与することが報告されている. 本稿では ERM タンパク質による膜輸送タンパク質の機能制御, とりわけ細胞表面へのタンパク質

輸送における機能制御について, 培養細胞を用いた *in vitro* 実験の結果や, 遺伝子改変マウスを用いた *in vivo* 実験の結果を紹介し, 議論する. ERM タンパク質を遺伝子破壊したマウスの形質には, ヒトの遺伝病の症状に近いものが認められる.

2. ERM タンパク質

2.1 ERM タンパク質の構造と機能

ERM タンパク質は, エズリン (ezrin), ラディキシン (radixin), モエシン (moesin) という相同性の高い一群のタンパク質の総称で, 三者の頭文字をとって命名された. 三者はいずれもアクチン細胞骨格と原形質膜とをクロスリンクするタンパク質であり, ミクロビリの形成や, 細胞接着, ラッフル膜の形成など, 細胞の形態維持や構造変化に関与する^{1, 2)}. ERM タンパク質の中で, エズリンはニワトリの腸管の刷子縁膜から単離された分子量 82 kDa のタンパク

Fig. 1 Schematic illustration of ERM proteins. ERM proteins consist of three domain; a globular N-terminal membrane-binding domain (FERM domain), followed by an extended α -helical domain, and a C-terminal actin-binding domain. CD44, ICAM-1, NHERF, Rho-GDI as well as PIP_2 bind to the FERM domain. The C-terminal Thr residues can be phosphorylated by Rho kinase and PKCs, which are shown by asterisks.

質である。ラディキシンはラットの肝臓の接着結合から単離された分子量 80 kDa のタンパク質である。また、モエシンはウシの子宮平滑筋からヘパリン結合タンパク質として見出された分子量 75 kDa のタンパク質である。

Fig. 1 に示すように、ERM タンパク質は N 末端側に存在する約 300 アミノ酸からなる球状の膜結合ドメインと、これに続く約 200 アミノ酸からなる伸びた α ヘリックスドメイン、C 末端側に存在する約 100 アミノ酸からなる正電荷を帯びたドメインから構成される¹⁻³⁾。このうち、N 末端側領域の膜結合ドメインはファミリー間で 85% 近い相同性をもつ。また、このドメインはヒト赤血球の band 4.1 タンパク質とも 30% 近い配列相同性があることから、4 つのタンパク質の頭文字をとって「FERM ドメイン」と呼ばれる。接着タンパク質としてヒアルロン酸受容体である CD44 や、細胞間接着分子である ICAM-2 など、トランスポーターとして Na^+/H^+ exchanger 1 などの膜内在性タンパク質がこの FERM ドメインに直接に結合する。また、足場タンパク質である Na^+/H^+ exchanger regulatory factor (NHERF) も、その C 末端領域で FERM ドメインに結合する (NHERF には NHERF -1 から -4 が存在し、NHERF -1, -2 はそれぞれ EMP50, E3KARP と呼ばれる)。NHERF はその N 末端側領域に存在する PDZ ドメインでクロライドチャネルである cystic fibrosis transmembrane conductance regu-

Fig. 2 A schematic model for the activation of ERM proteins. ERM proteins exist in a dormant form in which the N-terminal and C-terminal domains are associated. They are activated by PIP_2 binding or phosphorylation by Rho-kinase and PKCs, and recruited to the plasma membrane. Activated ERM proteins can crosslink between transmembrane proteins and actin microfilaments directly (in the case of ICAM-1 and CDC43) or indirectly through scaffolding proteins such as NHERF (in the case of CFTR and NHE3).

lator (CFTR) や、 Na^+/H^+ exchanger 3 (NHE3) などの膜輸送タンパク質と結合する。このように、ERM タンパク質は足場タンパク質 NHERF を介して間接的に CFTR や NHE3 と結合することができる³⁾。

一方、ERM タンパク質の C 末端側ドメインには 34 アミノ酸残基からなるアクチン結合部位が存在する。この領域はファミリー間で 70% 近い相同性をもつ。このように、ERM タンパク質は N 末端側で膜内在性タンパク質と、C 末端側でアクチン細胞骨格と結合し、両者をクロスリンクする。

しかしながら、ERM タンパク質はリン酸化などの活性化シグナルが働かない条件下では、分子内、または別の ERM タンパク質との間で N 末端側領域と C 末端側領域とが結合して、FERM ドメインやアクチン結合部位がマスクされた不活性型として存在する (Fig. 2)。これに対して、C 末端側領域に保存されたトレオニン残基 (エズリンの Thr⁵⁶⁷, ラディキシンの Thr⁵⁶⁴, モエシンの Thr⁵⁵⁸) が Rho kinase や PKC によってリン酸化される、あるいは N 末端側の FERM ドメインにホスファチジルイノシトール 4, 5-ビスリン酸 (PIP_2) が結合すると、N 末端側領域と C 末端側領域との結合が解けて、クロスリンカーとして活性型となる¹⁻³⁾。

Fig. 3 A schematic model for the ultrastructural changes of parietal cells upon the addition of secretagogues. In the resting state, there are many intracellular tubulovesicles containing gastric H^+ , K^+ -ATPase (proton pump). The H^+ , K^+ -ATPase does not actively secrete H^+ in this state. Upon the addition of secretagogues, tubulovesicles fuse with apical (luminal) plasma membrane, resulting in the activation of gastric H^+ , K^+ -ATPase on the apical membrane.

2.2 ERM タンパク質と Rho シグナル伝達経路

アクチン細胞骨格系の再構成にかかわる低分子量 G タンパク質として Rho がある。ERM タンパク質は Rho シグナル伝達経路に深くかかわりをもつ。まず、ERM タンパク質はシグナル伝達経路において Rho の下流に位置づけられ、Rho の活性化によって活性化される。即ち、Rho によって活性化を受ける Rho kinase は前述のように ERM タンパク質をリン酸化して活性化する。また、Rho は PIP_2 を産生することでも ERM タンパク質を活性化する。その一方で、ERM タンパク質は FERM ドメインで Rho-GDP dissociation inhibitor (Rho GDI) を結合する。その結果、ERM タンパク質の存在下では Rho は GDP を解離し、GTP と結合して活性化される。この点からは、ERM タンパク質は Rho の上流に位置づけられ、Rho を活性化する因子として働くことになる。

2.3 ERM タンパク質の組織分布と冗長性

ショウジョウバエや *C. elegans* は一種類の ERM タンパク質しか持たない。これに対して、マウスやヒトなど脊椎動物ではエズリン、ラディキシン、モエシンという三種類の ERM タンパク質をもつ。これまでのところ、三種類の ERM タンパク質の機能的な違いや、脊椎動物が三種類の ERM タンパク質をもつ必要性は明らかになってない。他方、ERM タンパク質の発現は組織ごとに異なり、特徴的である。多くの臓器では、二種類以上の ERM タンパク質を発現するが、胃や小腸では特徴的にエズリンの発現が高い。肝臓ではラディキシンの発現が高い。モエシンの発現は臓器によらず普遍的に認められるが、相対的に肺での発現が高いという分布を示す。また、同じ臓

器の中でも細胞の種類ごとに特徴的な発現パターンを示す。三種類の ERM タンパク質の機能が全く同じであれば、特定の ERM タンパク質の遺伝子を破壊しても、残りの ERM タンパク質が機能を補完することが期待されるが、実際にはそのようにならない。したがって ERM タンパク質の発現が臓器、組織ごとに異なることにも必然性があると思われるが、その点についても明らかにされてない。

3. エズリンによる膜輸送タンパク質の機能制御

3.1 胃酸分泌に対するエズリンの働き

胃酸の分泌は、胃底腺に存在する胃壁細胞によって行われる。胃壁細胞は、分泌刺激によって大きな構造変化を見せる (Fig. 3)。即ち、休止状態では分泌管腔の表面積は小さく、細胞質内に多数の細管小胞 (tubulovesicle) が認められる。胃酸分泌酵素 (プロトンポンプ) である H^+ , K^+ -ATPase の大部分は胃壁細胞に閉じた細管小胞上に存在して活動を休止している。これに対して、胃壁細胞を酸分泌刺激剤であるヒスタミンで処理すると、細管小胞が管腔側膜と融合し、分泌管腔に微絨毛が発達し表面積を増大させる。この過程で H^+ , K^+ -ATPase は管腔側膜表面に移行し、 K^+ のリサイクリングに働く K^+ チャネルなどと機能連関してプロトンポンプとしての活動を行う⁴⁾。

漆谷らは、ウサギから単離した胃底腺をヒスタミンで処理すると、 H^+ , K^+ -ATPase が細管小胞から管腔側膜を含む画分へと移行するのと共に、管腔側膜を含む画分で分子量 80 kDa のタンパク質のリン酸化が

Fig. 4 Gross appearance of the wild-type (left) and *Vil2*^{KD/KD} mice (right). The wild-type mouse showed severe growth retardation.

亢進することを見出した⁵⁾. このタンパク質は、胃底腺の中では胃壁細胞に特異的に発現すること、胃粘膜の他にも腸管や腎臓など膜輸送を活発に行う上皮細胞に発現することも確認された. このタンパク質はその後、ニワトリの腸管の刷子縁膜から単離されたエズリンと同一のタンパク質であることが明らかになった⁶⁾.

エズリンのリン酸化は胃酸分泌にとってどのように重要なのだろうか. 胃壁細胞をヒスタミン処理すると、H₂受容体の下流に位置するcAMP-依存性のプロテインキナーゼ (A-キナーゼ) が活性化され、エズリンのN-末端側のアミノ酸残基Ser⁶⁶がリン酸化され、エズリンが活性型に変換されて管腔側膜に動員される. 実際に、エズリンのリン酸化部位 (Ser⁶⁶) をアラニンに置換してリン酸化を受けられない形にして初代培養した胃壁細胞に発現させると、ヒスタミン刺激を加えても胃壁細胞の構造変化や酸分泌は認められなくなる. この事実から、エズリンは *in vitro* 条件下で胃酸分泌にともなう胃壁細胞の構造変化に関わることがわかる⁷⁾.

エズリンが胃酸分泌にともなう胃壁細胞の構造変化に関わるということは、その後、遺伝子改変マウスを用いた *in vivo* の実験でも確認された. 田村らは、マウスのエズリン (*Vil2*) 遺伝子のイントロン部分に変異カセットを導入することによって、エズリンの発現を野生型の5%程度にまで低下させた「ノックダウンマウス」を作製した (ちなみに *Vil2* 遺伝子を破壊したノックアウトマウスは短命で10日以内にホモマウス (*Vil2*^{-/-}マウス) は死滅することから、生後10日ごろから分化が始まる胃壁細胞や、離乳期以降に活性化する胃酸分泌について検討することはでき

Fig. 5 PAS staining pattern of gastric fundic region of the wild-type (left) and *Vil2*^{KD/KD} mice (right). PAS-positive cells (SPEM lineage) were clustered at the bottom of the fundic region of the *Vil2*^{KD/KD} mice.

なかった)^{8,9)}. 変異型遺伝子を持つホモマウス (*Vil2*^{KD/KD} マウス) はメンデル比に従って出生するが、その後、野生型マウスやヘテロマウスに比べて顕著な成長不良 (低体重や骨格の矮小化) が観察された (Fig. 4). また、生後3~4週間の離乳期前後に死亡する個体が多く、離乳期以降まで生育するマウスは全体の10%程度となった. *Vil2*^{KD/KD} マウスの胃は野生型に比べて一回り大きく、特に被蓋上皮の過形成が観察された. 胃壁細胞についても興味深い特徴が観察された. 即ち、野生型マウスにヒスタミン刺激を加えると、細管小胞と管腔側膜とが融合して胃酸分泌が観察されるのに対して、*Vil2*^{KD/KD} マウスではヒスタミン処理を施しても、細管小胞と管腔側膜との融合や胃酸分泌が認められなかった. 一方、胃酸分泌酵素であるH⁺, K⁺-ATPaseの発現には大きな変化は認められなかった. このように、エズリンは胃壁細胞における胃酸分泌酵素、H⁺, K⁺-ATPaseに対しては直接に作用することなく、細管小胞と管腔側膜との融合に関わることによって胃酸分泌酵素のトラフィッキングや機能制御に関与する.

それでは、胃壁細胞においてエズリンはどのように細管小胞と管腔側膜との融合に関わっているのだろうか. 胃壁細胞にはエンドサイトーシス、エクソサイトーシスにともなうアクチン細胞骨格系の再構成に関わることが知られているARF (ADP-ribosylation factor) 6が発現する. ARF6はGTPase活性化タンパク質 (GAP) であるACAP4と特異的に作用する. 最近になって、ACAP4がエズリンと直接に相互作用することが見出された¹⁰⁾. エズリンはリン酸化を受けて活性化されたのちACAP4と会合し、ACAP4を細管小胞から管腔側膜へと動員してARF6を活性化するものと見られる.

一方、*Vil2*^{-/-}マウスは胃酸分泌の障害や被蓋上皮の過形成が見られるほか、胃粘膜の組織構築にも大きな変化が認められる. 即ち、胃底腺が萎縮して胃

Table 1 Epithelial cell populations (%) of gastric fundic glands of the wild-type and *Vil2*^{KD/KD} mice. Means $\pm$ S.E. are shown in the table.

	Parietal cells	Chief cells	Neck cells	Others
Wild-type	31 $\pm$ 1%	24 $\pm$ 2%	15 $\pm$ 1%	30 $\pm$ 2%
<i>Vil2</i> ^{KD/KD}	12 $\pm$ 3%	8 $\pm$ 1%	65 $\pm$ 5%	16 $\pm$ 2%

壁細胞が減少する。また、粘液を分泌する副細胞からペプシノゲンを分泌する主細胞への細胞分化が妨げられ、腺底部に副細胞が多数認められる偽幽門腺化生 (SPEN) という現象 (胃粘膜における前がん状態) が観察される (Fig. 5, Table 1)。このようにエズリンは、直接的な作用ではないが細胞の分化や組織構築にも影響を与える (Asano 未発表データ)。

3.2 腎臓におけるリン酸輸送に対するエズリンの働き

腎臓では腎小体で血液の限外濾過が行われた後、尿細管、集合管における選択的なイオンや水、低分子の再吸収や分泌が行われる。糸球体で濾過されたグルコース、アミノ酸、リン酸などは、糸球体に続く近位尿細管でそれぞれ特異的な Na⁺ との共輸送体によって再吸収される。このうち、近位尿細管でのリン酸の再吸収には刷子縁膜に発現する type II の Na/Pi 共輸送体 (NaPi-IIa) が関与し、糸球体濾過されたリン酸の 80% 近くを再吸収する。

エズリンは、前述したように N 末端側に存在する FERM ドメインで足場タンパク質である NHERF-1、-2 と結合する。また、*in vitro* 条件下では NHERF-1、-2 とともに PDZ ドメインで NaPi-IIa と結合する。実際に、NHERF-1 遺伝子を欠損させたノックアウトマウスでは、尿中へのリン酸排泄量の顕著な上昇が観察され、血漿中のリン酸濃度が有意に低下する。これと対応して、近位尿細管の刷子縁膜における NaPi-IIa 輸送体の発現が低下し、細胞質における発現が認められる¹¹⁾。こうした事実から、NHERF-1 は NaPi-IIa 輸送体と会合して、刷子縁膜へのトラフィッキングや、膜での安定化に関与し、近位尿細管での NaPi-IIa によるリン酸の再吸収に働くものと見られる¹²⁾。

Vil2^{KD/KD} マウスにおいても、尿中へのリン酸排泄量が野生型に比較して 3 倍近く上昇し、血漿中のリン酸濃度の有意な低下が観察されるほか、前述したように骨格の成長異常 (矮小化) が認められる。また、*Vil2*^{KD/KD} マウスの近位尿細管では、NaPi-IIa 輸送体の刷子縁膜表面での発現が低下し、細胞膜下の原形質中に移動することが観察される (Asano 未発表デ

ータ)。NHERF-1 遺伝子のノックアウトマウスでの結果と合わせると、エズリンは NHERF-1 を介して NaPi-IIa 輸送体と会合することによって、輸送体の細胞膜表面へのトラフィッキングに関与するものと見られる。

Vil2^{KD/KD} マウスで見られた低リン酸血症や高リン酸尿や骨格形成の異常といった症状は、ヒトの遺伝性の低リン酸血症性くる病 (HHRH) のものとよく一致する。また、NaPi-IIa の変異にともなう Fanconi 症候群の症状とも類似するところが見られる¹³⁾。

4. ラディキシンによる膜輸送タンパク質の機能制御

4.1 肝細胞によるビリルビン分泌に対するラディキシンの働き

赤血球のヘムに由来する血中のビリルビンは肝細胞に取り込まれ、グルクロン酸と結合して胆汁中に分泌される。ABC タンパク質のファミリーに属する multidrug resistance protein 2 (MRP2) は肝臓の胆管側膜上に存在して、抱合されたビリルビンを毛細胆管中に分泌する。MRP2 をコードする遺伝子 *ABCC2* に変異が生じると、このプロセスが障害されて高ビリルビン血症をとともなう Dubin-Johnson 症候群を発症する¹⁴⁾。

肝臓では ERM タンパク質のうちラディキシンの発現が高い。ラディキシンは *in vitro* 条件での結合実験では MRP2 の C 末端と直接に相互作用する。菊地らは、マウスのラディキシン (*Rdx*) 遺伝子を欠損させたノックアウトマウスを作製した¹⁵⁾。変異型遺伝子を持つホモマウス (*Rdx*^{-/-} マウス) は生後 4 週間くらいから血漿中の複合ビリルビン濃度が高まり、Dubin-Johnson 症候群と類似した高ビリルビン血症が認められた。そして、生後 8 週間くらいからは肝臓の疾患も認められた。こうしたことから、ラディキシンは MRP2 を安定に胆管側膜に発現、安定化することによってビリルビンの分泌に関与することが明らかになった。

5. モエシンによる膜輸送タンパク質の機能制御

5.1 AQP2 の細胞表面への動員に対するモエシンの働き

腎臓の集合管に発現するアクアポリン AQP2 は、抗利尿ホルモンであるバソプレッシンに反応する形で調節的な水の再吸収、尿量の調節を行う。AQP2 は細胞内膜系と管腔側膜表面とを往来するが、cAMP

依存性のリン酸化を受けて管腔側膜表面に発現して水の再吸収を行う。ウサギの腎集合管由来の培養細胞CD8をフォルスコリン処理して細胞内のcAMPレベルを上昇させる, またはモエシンのC末端構造を模したペプチドを添加すると, アクチン線維の脱重合とともにAQP2の管腔側膜表面への移行, 発現上昇が促される¹⁶⁾。こうした事実から, モエシンまたはERMタンパク質は, 細胞レベルでアクチン細胞骨格系の再構成を促し, 腎集合管におけるAQP2による水の再吸収に寄与することがわかる。

土井らは, マウスのX染色体上に存在するモエシン遺伝子を欠損させたノックアウトマウス (*Msn*^{-/-}マウス) を作製した¹⁷⁾。モエシンは広く組織に発現するERMタンパク質であるが, 変異型遺伝子を持つホモマウスと野生型マウスの間では主要な臓器に組織学的な差は認められなかった。Hashimotoらはモエシンが高発現する肺気管支に注目し, ブレオマイシン処理した際の気管支のダメージが*Msn*^{-/-}マウスで大きいことから, モエシンが肺気管支の損傷からの修復に関わることを見出した¹⁸⁾。しかしながら, 現在までのところ, ノックアウトマウスを用いた*in vivo* 実験でモエシンが特定の膜輸送タンパク質の機能制御に関わるという報告はない。

6. おわりに

ERMタンパク質は細胞骨格系と直接に相互作用することから, 発見当初から細胞骨格のリモデリングの調節に関わるタンパク質として認識されていた。これに加えて, ERMタンパク質には足場タンパク質, あるいはアダプタータンパク質として直接的, または間接的に膜輸送タンパク質と相互作用し, 細胞表面での発現を調節することが細胞レベル, 個体レベルで新たに実証され, 注目されている。また, エズリンの欠損にともなって低リン酸血症性くる病(HHRH)やFanconi症候群に似たphenotypeが見られること, ラディキシンの欠損にともなってDubin-Johnson症候群に似たphenotypeが見られることなどから, ERMタンパク質とヒトの疾患との関わりについても注目されている。

一方, 個体レベルではERMタンパク質の中でエズリンの欠損がさまざまな組織, 器官で重篤な影響をもたらす, 生命の存続をも脅かすのに対して, モエシンの欠損ではその影響が小さいという意外な結果が見られる。これまでERMタンパク質については構造的な類似性から3つのタンパク質の機能は同様に交換性があるものと考えられてきたが, 生体内での機能や制御については違いや棲み分けがあるのかも知

れない。今後の研究が待たれるところである。

文 献

- 1) Tsukita S, Yonemura S : Cortical actin organization: lessons from ERM (Ezrin/Radixin/Moesin) proteins, *J. Biol. Chem.*, **274** (49), 34507-34510 (1999)
- 2) Bretscher A, Reczek D, Berryman M : Ezrin, a protein requiring conformational activation to link microfilaments to the plasma membrane in the assembly of cell surface structures, *J. Cell Sci.*, **110**, 3011-3018 (1997)
- 3) Bretscher A, Edwards K, Fehon RG : ERM proteins and merlin: integrators at the cell cortex. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **3**, 586-599 (2002)
- 4) Forte JG, Black JA, Forte TM, Machen TE, Wolosin JM : Ultrastructural changes related to functional activity in gastric oxyntic cells. *Am. J. Physiol.*, **241** (5), G349-G358 (1981)
- 5) Urushidani T, Hanzel DK, Forte JG : Protein phosphorylation associated with stimulation of rabbit gastric glands, *Biochim. Biophys. Acta*, **930** (2), 209-219 (1987)
- 6) Hanzel D, Reggio H, Bretscher A, Forte JG, Mangeat P : The secretion-stimulated 80k phosphoprotein of parietal cells is ezrin, and has properties of a membrane cytoskeletal linker in the induced apical microvilli, *EMBO J.*, **10** (9) 2363-2373 (1991)
- 7) Zhou R, Cao X, Watson C, Miao Y, Guo Z, Forte JG, Yao X : Characterization of protein kinase A-mediated phosphorylation of ezrin in gastric parietal cell activation, *J. Biol. Chem.*, **278** (37), 35651-35659 (2003)
- 8) Saotome I, Curto M, McClatchey AI : Ezrin is essential for epithelial organization and villus morphogenesis in the developing intestine, *Dev. Cell*, **6**, 855-864 (2004)
- 9) Tamura A, Kikuchi S, Hata M, Katsuno T, Matsui T, Hayashi H, Suzuki Y, Noda T, Tsukita S, Tsukita S : Achlorhydria by ezrin knockdown: defects in the formation/expansion of apical canaliculi in gastric parietal cells, *J. Cell Biol.*, **169** (1), 21-28 (2005)
- 10) Ding X, Deng H, Wang D, Zhou J, Huang Y, Zhao X, Yu X, Wang M, Wang F, Ward T, Alkhionbare F, Yao X : Phospho-regulated ACAP-4-ezrin interaction is essential for histamine-stimulated parietal cell secretion, *J. Biol. Chem.*, **285** (24) 18769-18780 (2010)
- 11) Shenolikar S, Voltz JW, Minkoff CM, Wade JB, Weinman EJ : Targeted disruption of the mouse NHERF-1 gene promotes internalization of proximal tubule sodium-phosphate cotransporter type IIa and renal phosphate wasting, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **99** (17) 11470-11475 (2002)
- 12) Hernando N, Deliot N, Gisler SM, Lederer E, Weinman EJ, Biber J, Murer H : PDZ-domain interactions and apical expression of type IIa Na/Pi cotransporters, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **99** (18) 11957-11962 (2002)
- 13) Magen D, Berger L, Coady MJ, Ilivitzki A, Militianu D,

- Tieder M, Selig S, Lapointe JY, Zelikovic I, Skorecki K : A loss-of-function mutation in NaPi-IIa and renal Fanconi's syndrome, *N. Engl. J. Med.*, **362** (12), 1102-1109 (2010)
- 14) Toh S, Wada M, Uchiumi T, Inokuchi A, Makino Y, Horie Y, Adachi Y, Sakisaka S, Kuwano M : Genomic structure of the canalicular multispecific organic anion-transporter gene (MRP2/cMOAT) and mutations in the ATP-binding-cassette region in Dubin-Johnson syndrome. *Am. J. Hum. Genet.*, **64** (3) 739-746 (1999)
- 15) Kikuchi S, Hata M, Fukumoto K, Yamane Y, Matsui T, Tamura A, Yonemura S, Yamagishi H, Keppler D, Tsukita S, Tsukita S : Radixin deficiency causes conjugated hyperbilirubinemia with loss of Mrp2 from bile canalicular membranes, *Nat. Gen.*, **31**, 320-325 (2002)
- 16) Tamma G, Klusmann E, Oehlke J, Krause E, Rosenthal W, Svelto M, Valenti G : Actin remodeling requires ERM function to facilitate AQP2 apical targeting, *J. Cell Sci.*, **118** (16), 3623-3630 (2005)
- 17) Doi Y, Itoh M, Yonemura S, Ishihara S, Takano H, Noda T, Tsukita S, Tsukita S : Normal development of mice and unimpaired cell adhesion/cell motility/actin-based cytoskeleton without compensatory up-regulation of ezrin or radixin in moesin gene knockout, *J. Biol. Chem.*, **274** (4), 2315-2321 (1999)
- 18) Hashimoto S, Amaya F, Matsuyama H, Ueno H, Kikuchi S, Tanaka M, Watanabe Y, Ebina M, Ishizaka A, Tsukita S, Hashimoto S : Desregulation of lung injury and repair in moesin-deficient mice treated with intratracheal bleomycin, *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.*, **295**, L566-L574 (2008)

(Received 1 September 2010 ;

Accepted 7 September 2010)

助教授

2004年4月 立命館大学情報理工
学部生命情報学科
教授2008年4月 立命館大学薬学部
教授

現在に至る

著者略歴

浅野 真司 (あさの しんじ)

1984年3月 京都大学大学院薬学
研究科修士課程 (生
化学) 修了1984年4月 富山医科薬科大学薬
学部 教務職員1988年1月 富山医科薬科大学薬
学部 助手1990年3月 京都大学大学院薬学
博士号取得1992年1月～1993年10月 ハーバ
ード大学医学部 博
士研究員1996年3月 富山医科薬科大学遺
伝子実験施設 助
教授2002年4月 富山医科薬科大学生
命科学実験センター