●特集 細胞内膜系の諸相

カベオラと形質膜の機能ドメイン

藤本豊士・野村隆士・青木武生・向後 寛

群馬大学医学部解剖学第一講座 ☎ 371-8511 前橋市昭和町 3-39-22

Caveolae and Functional Domains of the Plasma Membrane

Toyoshi Fujimoto, Ryuji Nomura, Takeo Aoki, and Hiroshi Kogo

Department of Anatomy and Cell Biology,
Gunma University School of Medicine
3-39-22 Showa-machi, Maebashi, Gunma, 371-8511, Japan

Caveolae and rafts are two different domains of the plasma membrane. Caveolae are small invaginations and characterized by the presence of unique membrane proteins named caveolins. Caveolins bind cholesterol, form oligomers, interact with various signaling molecules, and induce caveolae formation. On the other hand, rafts are highly dynamic structure and do not take any characteristic shape; but both caveolae and rafts are enriched with sphingolipids and cholesterol and appear to contain many molecules in common. Some of the functions which have been ascribed to caveolae, such as signal transduction, may be mediated by both caveolae and rafts. Caveolins are thought to be involved in the intracellular cholesterol transport, and an increase or decrease of cholesterol content appears to affect caveolae and rafts. Mutation of caveolin genes or quantitative change of caveolae and caveolins has been reported to occur in several diseases. Further studies should elucidate the physiological roles as well as pathological changes of these functional domains in the plasma membrane.

Key words : plasma membrane/caveolae/raft/caveolin

1. はじめに

細胞表面の小さな陥凹にカベオラ (Caveolae) の名が与えられたのは既に 40 年以上前のことである¹⁾ (Fig. 1). しかしこの名は長く休眠状態にあり, 内皮細胞などではこれに代わって形質膜小

胞という名称が一般的に用いられてきた. カベオラが長い眠りから醒めて一躍脚光を浴びるようになったのはカベオリンの存在が報告されて以後のことである. 本稿ではカベオラとカベオリン, そしてもう 1 つの重要な形質膜ドメインであるラフトについて概説したい.

Fig. 1 Electron micrograph of caveolae. Many caveolae are observed on the endothelial cell surface (arrowheads). They have been also termed as plasmalemmal vesicles. Bar : 200 nm.

2. カベオリン

カベオリンはカベオラを特徴づける内在性膜蛋白質であり、3つの遺伝子でコードされるカベオリン-1, 2, 3が同定されている^{2~4)}。カベオリン-1, 2は多くの細胞に存在するが、カベオリン-3の発現は骨格筋、心筋などに限られる。カベオリンとカベオラは白色脂肪細胞、血管内皮細胞、平滑筋細胞などに多く、リンパ球にはない。神経細胞にはカベオリンがないと考えられていたが、後根神経節細胞などでは強い発現があることが報告された⁵⁾。また、カベオリン分子が発現していないにもかかわらず、カベオラ様の構造が観察される細胞もあり、未知のカベオリン分子が存在する可能性が示唆されている。

カベオリン-1, 2, 3のSDS-PAGE上の分子量は20~22 kDで、共通した高次構造をとると推測されている⁶⁾。N, C両末端は親水性が強く、中央からC末に近い側にはアミノ酸33個の疎水性部分がある。C末のシステイン残基にはパルミチン酸が結合する⁷⁾。カベオリン分子は両末端とも細胞質側にあり、細胞外には露出しない (Fig. 2)。カベオリン-1はv-Src発現細胞で強くチロシン磷酸化を受け⁸⁾、正常細胞でもチロシン磷酸化が認められる^{9, 10)}。

カベオリン-1は試験管内でホモ・オリゴマーを形成し¹¹⁾、カベオリン-3にも同様の性質がある。オリゴマーの形成には、カベオリンのN末

Fig. 2 Putative structure of caveolin-1. Caveolin-1 exposes both N and C termini to the cytoplasmic surface, and is bent in the hydrophobic segment in the lipid bilayer. It binds at least one cholesterol molecule, and three palmitoyl residues are attached to the C terminus. Caveolin-2 and caveolin-3 are thought to take a similar structure.

親水性部分のうち、形質膜に埋まる直前の部分(ヒトカベオリン-1ではアミノ酸61~101に相当する)が必要である。細胞内の合成過程では、粗面小胞体において分子量200~400 kDのオリゴマーが形成され、ゴルジ装置でオリゴマー同士が会合してさらに大きな複合体を作ると考えられている。ゴルジ装置での現象にはカベオリンのC末部分が関与する¹²⁾。カベオリン・オリゴマーはカベオラの陥凹構造形成に必要であり、カベオリンおよびカベオラを欠如するリンパ球にカベオリン-1をトランスフェクトするとカベオラが形成される¹³⁾。しかし、カベオリン発現量とカベオラ数が相関しない場合もあり¹⁴⁾、他の因子、とくにコレステロールなどの脂質の関与が重要であると考えられている。

カベオリン-1のアミノ酸82~101の部分はカベオリン骨格ドメイン caveolin-scaffolding domain と名付けられ、Gα, Src, eNOS, Ha-Ras などにある共通のモチーフと結合する性質をもつ¹⁵⁾。これらの分子は不活性状態にあるときにカベオリン-1との親和性がより強く、またカベオリン-1骨格ドメインのペプチドによって活性を抑制される。すなわち、カベオリンは多くのシグナル伝達関連分子に結合するだけでなく、それら

Table 1. Molecules reported to be enriched in caveolae or caveolae-like domains

GTP-binding proteins :	G α , Gs α , G β , Rab5, Rap1, Ras
Kinases and phosphatases :	Src, Yes, Lyn, Fyn, Lck, Fgr, Nck (p59), JAK-2, PKC α , PKC β , Casein kinase II, MAP kinase, PI3-kinase, Raf1, Syp, PTP-1D
Signaling molecules :	Shc, Grb 2, Nck, mSos-1, 14-3-3, vav, PLC γ , eNOS
Cytoskeletal proteins :	Actin, Myosin II, Gelsolin, Dystrophin, α -Sarcoglycan, β -Dystroglycan, Annexin II, Annexin VI
Receptors, channels, pumps :	Muscarinic acetylcholine receptor, Endothelin receptor type A Bradykinin receptor, u-PA receptor, EGF receptor, PDGF receptor, Insulin receptor, Atrial natriuretic peptide receptor, RAGE, CD36, SR-B1, p75NTR, Ca ²⁺ -sensing receptor, Porin, Aquaporin-1, IP3 receptor, Ca ²⁺ pump
Other proteins :	GPI-linked proteins (including PrPc, PrPsc, folate receptor) VAMP, SNARE, NSF, Duffy antigen, Atrial natriuretic peptide, Hyaluronan, Tissue Factor, Axonal amyloid precursor protein, Flotillin, Epidermal surface antigen
Lipids	Sphingomyelin, Ceramide, Ganglioside GM1, Other glycolipids

の機能制御にも関与すると考えられている。G α を例にとるとカベオリン-1はGDP結合型のG α と結合して、GDP解離抑制蛋白質(GDI)の作用を示す。一方、カベオリン-2にもカベオリン-1と同様のドメインがあり、G α に対してGTPase活性促進蛋白質(GAP)として作用する¹⁶⁾。従って、カベオラにはカベオリン-1, 2と結合した不活性型のG α が存在すると推測される。カベオリン骨格ドメインにはPDGFやエンドセリンの受容体、プロテインキナーゼCなども同様に結合するらしい。カベオリンを介する結合によって効率的なシグナル伝達が可能になり、異なる伝達経路間のクロストークの促進や抑制が行われると考えられている。

3. カベオラとラフト

細胞をTriton X-100などの界面活性剤で処理し、不溶性の成分を密度勾配遠心法で分画すると、糖脂質やコレステロールに富む浮遊性画分(Triton-insoluble floating fraction: TIFF)が得られる¹⁷⁾。TIFFは形態的には大小さまざまな小胞であり、出発材料である細胞と比較して、カベオリンが数百倍濃縮される。当初、TIFFは精製されたカベオラそのものではないかと考えられた¹⁸⁾。しかし、カベオリンやカベオラのない細胞からもTIFFが得られ、カベオラのある細胞

から得られたTIFFと同様の成分が含まれていること^{19, 20)}、またTIFFに濃縮される分子の中には免疫組織化学的にカベオラに集中していないものがあること^{21, 22)}、などが明らかになった。現在では、TIFFはカベオラのほかにラフトや一部の細胞内膜系の成分を含み、界面活性剤の作用により人工的に小胞を形成したものと考えられている。

TIFF以外にもカベオラを精製するための方法が報告されている^{23~25)}。多くの方法の共通点は、まずカベオラをカベオラ以外の形質膜から切り離すためにアルカリや界面活性剤などの化学的処理あるいは超音波やピペッティングなどの機械的処理を行い、ついで密度勾配遠心法で低密度の部分に浮遊してくる画分を採取することである。Table 1はこれらの方法によって得られた「カベオラ画分」に濃縮している分子のリストで、多くの受容体やシグナル伝達関連分子などが含まれている。ただし、この中にはカベオラのない細胞から得たTIFFへの濃縮を根拠にして、「カベオラ様ドメインに局在する」と報告されたものが含まれる。カベオラ精製のいずれの方法においてもカベオリンが濃縮されることは確かであるが、カベオラ以外の成分、とくに後に述べるラフト成分の混入がないことの証明は難しい。つまりカベオリンがカベオラの明確なマーカーたり得るのに対し、ラフトのマーカーとなる分子は確定していな

Fig. 3 Caveolae and rafts

Caveolae contain caveolins and assume an invaginated shape of uniform diameter (50–80 nm), while rafts are thought to be dynamic domains changing size and shape continuously. Detergents like Triton X-100 dissolve the plasma membrane areas outside of caveolae and rafts, and thus insoluble caveolae and rafts are thought to fuse each other and form vesicles of various diameter.

い。Table 1 の分子の多くが、抗カベオリン抗体とのアフィニティーによって得られた画分には濃縮されなかった、という結果は示唆的である²⁶⁾。個々の分子がカベオラに集中しているかどうかを決定するためには、少なくとも複数の異なる原理に基づく方法で確かめることが必要であろう。この観点から見直すと、Table 1 の分子のうち、確実にカベオラの中に集中していると結論できるものは多くない。カルシウムに関連する分子群 (IP₃ リセプター様蛋白質^{27, 28)}、カルシウムポンプ^{28, 29)}、eNOS^{30–32)}) はその中に属し、筆者らはカルシウムに関する機能をカベオラ固有のものであると考えている³³⁾。

ラフトはスフィンゴ脂質とコレステロールに富む膜ドメインとして提唱され、頂部形質膜へ向かう蛋白質のソーティングと小胞輸送に関与すると考えられてきた³⁴⁾。グリセロ磷脂質に比較すると、スフィンゴ糖脂質やスフィンゴミエリンは①相転移温度が高い、②アシル鎖が長い、③不飽和脂肪酸の割合が少ないなどの特徴がある。スフィンゴ脂質が密にパックされ、その間にコレステロールが入り込むことによってラフトが形成されると推測されている。ラフトの実態を捉えることは困難であったが、最近になって2つの新たな方

Fig. 4 Caveolae and distribution of Gi2α

A freeze-fracture replica of plasma membrane was labeled for immunogold electron microscopy. The labeling of Gi2α is observed not only around caveolae (arrowheads), but also in other portions of the plasma membrane. Bar : 200 nm.

法によりラフトが生きた細胞の形質膜において直径約 70 nm 以下の動的なドメインとして存在することが示された^{35, 36)}。また形質膜のコレステロール含量を減少させるとラフトの構造が失われることも明らかにされた。ラフトの脂質成分はカベオラと共通であるが、ラフトはカベオラのような一定の微細構造を形成せず、形質膜内での離合集散を繰り返す、その大きさや形はたえず変化すると考えられる。カベオラはラフトの一部がカベオリンによって安定化され、陥凹構造を形成したものであるとも言えるかも知れない (Fig. 3)。種々のカベオラ精製法によって得られる低密度の膜画分にはラフトとカベオラの両方が含まれており、Table 1 の分子の多くは2つのドメインに共通に分布する可能性が高い³³⁾。従ってシグナル伝達などに関する分子もカベオラだけに集中するのではなく、カベオラとラフトにまたがって分布すると考えるのが妥当であろう³⁷⁾ (Fig. 4)。

「カベオラ画分」にラフト成分が含まれるか否かについては研究者間に見解の相違があり、カベオラとラフトの関係について完全なコンセンサスが得られている訳ではない。カベオリンのない界面活性剤不溶性の膜ドメイン、すなわちラフトを

カベオラに含めるべきだという意見もある³⁸⁾。しかし、元来、カベオラとラフトは全く独立したドメインではなく、互に移行し得る動的な関係にあると推測される。例えばゴルジ装置から頂部形質膜への輸送小胞にはラフト成分とカベオリン-1が含まれており³⁹⁾、その意味では形質膜のカベオラの分子組成に非常に近いはずである。しかし、輸送小胞が形質膜に到達すると、ラフト成分はカベオリン-1から離れて形質膜全域に再分布すると考えられる。一方、抗体などで架橋されたラフト成分はカベオラに集合する^{21, 22)}。これらの現象のメカニズムは明らかではなく、カベオラとラフトについて検討すべき課題は多く残されている。

4. カベオラと細胞内膜系

カベオラは形質膜全体に一樣に見られるのではなく、細胞辺縁部などにパッチを形成するなど、偏った分布を示す。カベオラが往々にしてストレスファイバーに沿って見られることから、分布を規定する要因の1つはアクチンであると考えられる⁴⁰⁾。また別の要因として、小胞体との関係が挙げられる。骨格筋細胞でのT細管と筋小胞体の関係に類似して、非筋細胞でのカベオラと小胞体は常に近接して見られ、小胞体の分布が変化するとカベオラは忠実にそれに付随する⁴¹⁾。両者の間には何らかの構造的なリンクがあると考えられ、さらに上に触れたカルシウムや次に述べるコレステロールに関する機能的な連関も予想される。

形質膜のコレステロール含量の多寡がカベオラの増減と相関することから、カベオラの形成にはコレステロールが重要な役割を果たすことが知られてきた⁴²⁾。最近の報告によると、小胞体で新規に合成されたコレステロールは細胞質中でカベオリン-1、熱ショック蛋白質、イムノフィリンとコンプレックスを形成し、ゴルジ装置を経由せずにカベオラに輸送されるという⁴³⁾。またLDLとして細胞内に取り込まれたコレステロールは形質膜への輸送の後、まずカベオラに入り、過剰な

コレステロールはカベオラから細胞外のHDLに受け渡されるらしい⁴⁴⁾。さらにコレステロールの取り込みが増加すると、カベオリン-1の転写活性が上昇することも報告されている⁴⁵⁾。これらの実験結果はコレステロール結合蛋白質であるカベオリン-1⁴⁶⁾がコレステロールの細胞内輸送の主役であり、カベオラが輸送の重要な中継点となることを示唆している。しかし、上記の実験の定量的解析に用いられたカベオラ標品にはラフトが含まれている可能性があり、シグナル伝達と同様、コレステロール輸送がカベオラだけの機能なのか、それともラフトも関与するのか、という点は決着していない。

5. カベオラと疾患

癌遺伝子によってトランスフォームし、基質接着依存性を失った細胞ではカベオリン-1発現量とカベオラ数がともに激減すること⁴⁷⁾、これらの細胞にカベオリン-1をトランスフェクトすると基質接着依存性が回復すること⁴⁸⁾が知られている。これらの結果は、カベオラでのシグナル伝達が細胞増殖の制御に重要であり、その破綻が無秩序な細胞増殖を招いたと解釈された。しかし最近の報告では、進行した前立腺癌のうち男性ホルモン除去療法に対する感受性を失ったものではカベオリン-1発現量が増加しており、アンチセンス法で発現量を抑制すると男性ホルモン除去に対する感受性を回復したという⁴⁹⁾。カベオラ・カベオリン量の減少が細胞の脱分化や癌化に直結するとは言えず、発癌機構や細胞種によって異なるメカニズムが作動している可能性を考えなくてはならないのかも知れない。

このほか、筋細胞で発現するカベオリン-3遺伝子の異常が肢帯型筋ジストロフィーの一部で見られることが報告された⁵⁰⁾。また高血圧ラットではカベオラの異常な増加が動脈の内皮細胞で認められ、高血圧の発症や病態との関連が注目されている⁵¹⁾。カベオラが関与する現象の多様さから考えて、カベオラやカベオリンの異常は種々の疾患の原因となり得ると推測される。

6. おわりに

カベオリンの性質を中心にカベオラに関する知見を記し、カベオラとラフトの関係について筆者らの考えを述べた。シグナル伝達と細胞内コレステロール輸送、さらに本稿ではとりあげなかったポトサイトーシスという低分子取り込みのメカニズムはいずれも過去数年間にカベオラの機能として提唱されたものである。しかし上に述べたように前2者についてはラフトとの関係が十分に整理されておらず、ポトサイトーシス仮説に対しても有力な反論が提出されている^{5,2)}。これらの機能のうち、どれが本当にカベオラ固有のものであり、どれがラフトのものであるのか、またカベオラとラフトの関係はどのように制御されているのか。残された問題は多いと言わざるを得ないが、今後の研究によってこれらの問題が解決された時、形質膜の新たな姿が浮かび上がってくるのではないだろうか。

文 献

- 1) Yamada E : *J. Biophys. Biochem. Cytol.*, **1** 445-457 (1955)
- 2) Rothberg K G, Heuser J E, Donzell W C, Ying Y S, Glenney J R, Anderson R G W : *Cell*, **68** 673-682 (1992)
- 3) Scherer P E, Okamoto T, Chun M, Nishimoto I, Lodish H F, Lisanti M P : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **93** 131-135 (1996)
- 4) Tang Z, Scherer P E, Okamoto T, Song K, Chu C, Kohtz D S, Nishimoto I, Lodish H F, Lisanti M P : *J. Biol. Chem.*, **271** 2255-2261 (1996)
- 5) Galbiati F, Volonte D, Gil O, Zanazzi G, Salzer J L, Sargiacomo M, Scherer P E, Engelman J A, Schlegel A, Parenti M, Okamoto T, Lisanti M P : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **95** 10257-10262 (1998)
- 6) Parton R G : *Curr. Op. Cell Biol.*, **8** 542-548 (1996)
- 7) Dietzen D J, Hastings W R, Lublin D M : *J. Biol. Chem.*, **270** 6838-6842 (1995)
- 8) Glenney J R, Jr. : *J. Biol. Chem.*, **264** 20163-20166 (1989)
- 9) Mastick C C, Brady M J, Saltiel A R : *J. Cell Biol.*, **129** 1523-1531 (1995)
- 10) Vepa S, Scribner W M, Natarajan V : *Free Radic. Biol. Med.*, **22** 25-35 (1997)
- 11) Monier S, Parton R G, Vogel F, Henske A, Kurzchalia T V : *Mol. Biol. Cell*, **6** 911-927 (1995)
- 12) Song K S, Tang Z, Li S, Lisanti M P : *J. Biol. Chem.*, **272** (7) 4398-4403 (1997)
- 13) Fra A M, Williamson E, Simons K, Parton R G : *Proc Natl Acad Sci USA*, **92** 8655-8659 (1995)
- 14) Vogel U, Sandvig K, van Deurs B : *J. Cell Sci.*, **111** 825-832 (1998)
- 15) Couet J, Li S, Okamoto T, Ikezu T, Lisanti M P : *J. Biol. Chem.*, **272** 6525-6533 (1997)
- 16) Li S, Okamoto T, Chun M, Sargiacomo M, Casanova J E, Hansen S H, Nishimoto I, Lisanti M P : *J. Biol. Chem.*, **270** 15693-15701 (1995)
- 17) Brown D, Rose J K : *Cell*, **68** 533-544 (1992)
- 18) Sargiacomo M, Sudol M, Tang Z, Lisanti M P : *J. Cell Biol.*, **122** 789-807 (1993)
- 19) Fra A M, Williamson E, Simons K, Parton R G : *J. Biol. Chem.*, **269** 30745-30748 (1994)
- 20) Gorodinsky A, Harris D A : *J. Cell Biol.*, **129** 619-627 (1995)
- 21) Mayor S, Rothberg K G, Maxfield F R : *Science*, **264** 1948-1951 (1994)
- 22) Fujimoto T : *J. Histochem. Cytochem.*, **44** 929-941 (1996)
- 23) Schnitzer J E, McIntosh D P, Dvorak A M, Liu J, Oh P : *Science*, **269** 1435-1439 (1995)
- 24) Smart E J, Ying Y S, Mineo C, Anderson R G : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **92** 10104-10108 (1995)
- 25) Song S K, Li S, Okamoto T, Quilliam L A, Sargiacomo M, Lisanti M P : *J. Biol. Chem.*, **271** 9690-9697 (1996)
- 26) Stan R V, Roberts W G, Predescu D, Ihida K, Saucan L, Ghitescu L, Palade G E : *Mol. Biol. Cell*, **8** 595-605 (1997)
- 27) Fujimoto T, Nakade S, Miyawaki A, Miko-shiba K, Ogawa K : *J. Cell Biol.*, **119** 1507-1513 (1992)
- 28) Schnitzer J E, Oh P, Jacobson B S, Dvorak A M : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **92** 1759-1763

- (1995)
- 29) Fujimoto T : *J. Cell Biol.*, **120** 1147-1157 (1993)
  - 30) Feron O, Belhassen L, Kobzik L, Smith T W, Kelly R A, Michel T : *J. Biol. Chem.*, **271** 22810-22814 (1996)
  - 31) Garcia Cardena G, Oh P, Liu J, Schnitzer J E, Sessa W C : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **93** 6448-6453 (1996)
  - 32) Shaul P W, Smart E J, Robinson L J, German Z, Yuhanna I S, Ying Y, Anderson R G, Michel T : *J. Biol. Chem.*, **271** 6518-6522 (1996)
  - 33) Fujimoto T, Hagiwara H, Aoki T, Kogo H, Nomura R : *J. Electron Microsc.*, **47** 451-460 (1998)
  - 34) Simons K, Ikonen E : *Nature*, **387** 569-572 (1998)
  - 35) Friedrichson T, Kurzchalia T V : *Nature*, **394** 802-805 (1998)
  - 36) Varma R, Mayor S : *Nature*, **394** 798-801 (1998)
  - 37) Nomura R, Inuo C, Takahashi Y, Asano T, Fujimoto T : *FEBS Lett.*, **415** 139-144 (1997)
  - 38) Anderson R G W : *Annu. Rev. Biochem.*, **67** 199-225 (1998)
  - 39) Kurzchalia T V, Dupree P, Parton R G, Kellner R, Virta H, Lehnert M, Simons K : *J. Cell Biol.*, **118** 1003-1014 (1992)
  - 40) Fujimoto T, Miyawaki A, Mikoshiba K : *J. Cell Sci.*, **108** 7-15 (1995)
  - 41) Kogo H, Shioya M, Takahashi Y, Fujimoto T : *Acta Histochem. Cytochem.*, **30** 593-599 (1997)
  - 42) Chang W J, Rothberg K G, Kamen B A, Anderson R G W : *J. Cell Biol.*, **118** 63-69 (1992)
  - 43) Uittenbogaard A, Ying Y, Smart E J : *J. Biol. Chem.*, **273** 6525-6532 (1998)
  - 44) Fielding P E, Fielding C J : *Biochemistry*, **34** 14288-14292 (1995)
  - 45) Fielding C J, Bist A, Fielding P E : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **94** 3753-3758 (1997)
  - 46) Murata M, Peranen J, Schreiner R, Wieland F, Kurzchalia T V, Simons K : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **92** 10339-10343 (1995)
  - 47) Koleske A J, Baltimore D, Lisanti M P : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **92** 1381-1385 (1995)
  - 48) Engelman J A, Wykoff C C, Yasuhara S, Song K S, Okamoto T, Lisanti M P : *J. Biol. Chem.*, **272** (26) 16374-16381 (1997)
  - 49) Nasu Y, Timme T L, Yang G, Bangma C H, Li L, Ren C, Park S H, DeLeon M, Wang J, Thompson T C : *Nat. Med.*, **4** 1062-1064 (1998)
  - 50) Minetti C, Sotgia F, Bruno C, Scartezzini P, Broda P, Bado M, Masetti E, Mazzocco M, Egeo A, Donati M A, Volonte D, Galbiati F, Cordone G, Bricarelli F D, Lisanti M P, Zara F : *Nat. Genet.*, **18** (4) 365-368 (1998)
  - 51) Hazama F, Ozaki T, Amano S : *Stroke*, **10** 245-252 (1979)
  - 52) Mayor S, Sabharanjak S, Maxfield F R : *EMBO J.*, **17** 4626-4638 (1998)
- (受付 1998年10月20日 掲載決定 10月26日)