

新規アダプタータンパク質 STAP-2 の免疫シグナルにおける機能

関根 勇一

A Novel Adaptor Protein, STAP-2 Functions as a Signal Modulator in Immune System

Yuichi SEKINE

Department of Immunology, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University,
Kita 12, Nishi 6, Kita-ku, Sapporo 060-0812, Japan

(Received February 8, 2010)

Signal-transducing adaptor protein-2 (STAP-2) was recently identified as a novel adaptor protein and is a family of STAP adaptor protein and has a variety of functions in cellular signal transductions. Especially STAP-2 has a crucial role in immune systems by controlling cytokine signal transduction. STAP-2 functionally interacts with STAT3 through its YXXQ motif and enhances STAT3 transcriptional activation. In contrast, STAP-2 interacts with STAT5 through its PH and SH2-like domains and decreases STAT5 activity. Importantly, STAP-2 also binds to MyD88 and IKK- α/β and regulates LPS/TLR4 signaling. Moreover, STAP-2 interacts with Epstein-Barr virus-derived LMP1 and modulates LMP1-mediated NF- κ B signaling. More importantly, experiments using STAP-2 deficient mice showed that STAP-2 modulated several T-cell functions. T-cells from STAP-2 deficient mice showed enhanced integrin-mediated cell adhesion to fibronectin. Furthermore STAP-2-deficient T-cells show reduced chemotaxis toward SDF-1 α . These accumulated evidences indicate that novel adaptor protein STAP-2 plays an important modulator role in both of innate and adaptive immune systems.

Key words—signal-transducing adaptor protein-2 (STAP-2); adaptor protein; cytokine; signal transduction; immune system

1. はじめに

細胞内シグナル伝達経路において増殖、分化、がん化に深く関与するキナーゼなどの酵素群の活性化は、アダプタータンパク質群により非常に緻密に制御されている。¹⁾ これらアダプタータンパク質群にはタンパク質-タンパク質相互作用を行う特徴的なドメイン構造が存在する。例えば Src homology 2 (SH2) ドメインや Phosphotyrosine-binding (PTB) ドメインは、タンパク質中のリン酸化されたチロシンを含むペプチドと結合することが知られている。さらに多くの場合に、アダプタータンパク質自身もキナーゼによりチロシンリン酸化され他の分子の SH2 ドメインと結合する。また、SH3 ドメインはプロリンに富む配列 (Pro-rich) を持つペプチドと結合し、Pleckstrin homology (PH) ドメインと呼

ばれるリン脂質結合モチーフを持つアダプタータンパク質は膜結合性を示す。アダプタータンパク質は様々な酵素の活性を制御するばかりでなく、アダプタータンパク質同士の相互作用によってもシグナルの変換を行い、効率のよいシグナル伝達を成立させている。チロシンキナーゼなどの酵素の機能異常のみならず、これらアダプタータンパク質の機能異常も免疫疾患や細胞のがん化を始めとする様々な疾患の発症に深く関係している。¹⁻³⁾

2. アダプター分子 STAP-1 と STAP-2

2003 年に Signal-transducing adaptor protein-2 (STAP-2) は、酵母 two-hybrid 法によりレセプター型チロシンキナーゼである Colony-stimulating factor-1 (CSF-1) レセプター/c-fms 細胞内ドメインを bait として、マウス胎児肝臓 cDNA ライブラリーから新規アダプタータンパク質としてクローニングされた。⁴⁾ 2000 年に STAP-2 のヒトホモログである Substrate of Brk (BKS) が、乳がん特異的チロシンキナーゼ Breast tumor kinase (BRK) の基質として同定されていたがその機能は不明であった。⁵⁾ マ

北海道大学大学院薬学研究院衛生化学研究室 (〒060-0812 札幌市北区北 12 条西 6 丁目)

e-mail: you-1@pharm.hokudai.ac.jp

本総説は、平成 21 年度日本薬学会北海道支部奨励賞の受賞を記念して記述したものである。

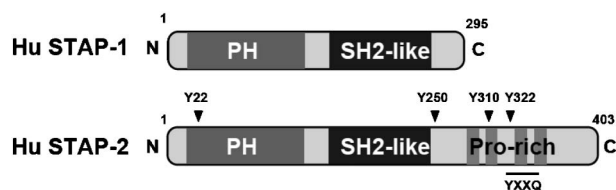


Fig. 1. Structural Comparison of STAP Family Proteins
The domain structures of human STAP-1/BRDG1 and STAP-2/BKS are schematically shown. Four predicted tyrosine residues of STAP-2 are also shown. PH, Pleckstrin homology; SH2, Src homology 2; Pro-rich, Pro-line rich region.

ウス STAP-2 は 411 アミノ酸、ヒト STAP-2/BKS では 403 アミノ酸より構成されており、N 末端側から PH ドメイン、SH2-like ドメイン、C 末端側にプロリンに富むドメイン (Pro-rich) を有し、さらに C 末端側に STAT3 結合部位と考えられている YXXQ モチーフを有している (Fig. 1)。また、c-kit のキナーゼドメインを bait に用いて、マウス造血系幹細胞 cDNA ライブラリーよりクローニングされた STAP-1 とアミノ酸レベルで 33% のホモロジーを有する。⁶⁾ マウス STAP-1 は 297 アミノ酸より構成され、N 末端側に PH ドメイン、C 末側に SH2-like ドメインを有し、Tec チロシンキナーゼ会合分子としてクローニングされたヒト BCR downstream signaling-1 (BRDG1) (295 アミノ酸) と 83% の相同性を示すことから、BRDG1 のマウスホモログであると考えられる。⁷⁾ この造血系特異的な発現パターンを示す STAP-1 とは異なり、STAP-2 は多くの組織にその発現が観察されることから様々なシグナル伝達経路において機能することが考えられる。

3. サイトカインシグナル経路における STAP-2 の機能

Jak-STAT シグナル伝達系は、サイトカインの最も主要な細胞内シグナル伝達系であり、これまでに哺乳動物において、7 種類の Signal transducer and activator of transcription (STAT) (STAT1, 2, 3, 4, 5a, 5b, 6)⁸⁾ と 4 種類の Janus kinase (Jak) (Jak1, Jak2, Jak3, Tyk2)⁹⁾ の存在が報告されている。1990 年代初めに同定された Jak-STAT 系は、¹⁰⁾ Jak 及び STAT に対する様々な制御タンパク質群により調節を受けていることが現在明らかにされている。¹¹⁾ 炎症性サイトカインであるインターロイキン-6 (IL-6) は、シグナル伝達因子として STAT3 を介してその

シグナルを伝える。STAT3 は IL-6 以外にも Leukemia inhibitory factor (LIF), オンコスタチン M, レプチン, 上皮成長因子 (EGF) など非常に多様な刺激により活性化され、STAT3 は免疫系のシグナル伝達のみでなく、発生、細胞の運動、増殖・分化、そしてがん化にも深く関与していることが示されている。^{12,13)} 実際、多くの腫瘍組織やがん細胞株において STAT3 の活性化が認められており、さらに恒常的に活性化した STAT3 の発現により細胞のがん化が誘導されることも報告されている。¹⁴⁾ また、STAT5a, STAT5b は IL-2, IL-3, エリスロポエチン, プロラクチン, 成長ホルモンなどにより活性化されそのシグナルを伝達する。¹⁵⁾ STAT5 も STAT3 と同様に腫瘍組織やがん化細胞内で活性化していることが報告されており、¹⁴⁾ 免疫システムのみでなくがんなどの悪性腫瘍においても、これら STAT 分子の活性制御メカニズムの解明が治療薬開発・病態解明につながると考えられる。

Minoguchi らの報告⁴⁾によると、肝細胞において IL-6, IL-1 β などの炎症性サイトカインにより STAP-2 遺伝子発現が誘導され、生体での急性期応答において STAP-2 の機能的な関与が示されている。さらに、肝臓での急性期タンパク質誘導に関与する STAT3 のチロシンリン酸化レベルを STAP-2 が正に制御することにより、急性期遺伝子の発現を調節している。また、STAP-2 と STAT3 の直接的な結合が STAP-2 の YXXQ モチーフを介してなされることも示されている。以上の結果から、STAP-2 は直接相互作用することにより STAT3 の転写活性を調節することが示唆される。また、STAP-2 による STAT3 の活性亢進には、自身の 250 番目の Tyr 残基がリン酸化されることが必要であることも明らかとなっている。^{4,16)} このことは、STAP-2 が急性期応答時に発現が誘導されることに加え、サイトカイン刺激によるリン酸化によってもその活性が制御されていることを示唆しており、STAP-2 の機能は厳密に調節されていると考えられる。

STAP-2 は STAT3 と相互作用し STAT3 の機能を亢進させるが、STAP-2 は STAT5 と相互作用し STAT5 の活性を抑制する分子であることが示されている。われわれは、エリスロポエチン (EPO) や IL-3 による STAT5 のリン酸化・活性化を STAP-2

が抑制することを明らかにした。さらに、STAP-2 ノックアウト (KO) マウス胸腺細胞の IL-2 依存的な増殖が抑制されることを明らかとし [Fig. 2(A)], STAP-2 は STAT5 を介したサイトカインのシグナルを抑制する分子であることを示した。¹⁷⁾

以上より STAP-2 は Jak/STAT シグナル伝達経路において、STAT 特異的なシグナルの制御を行うことが明らかとなった [Fig. 2(B)].

4. Toll-like receptor シグナルにおける STAP-2 の機能

Toll-like receptor (TLR) は細胞外領域にロイシンリピート配列を持ち、細胞内領域に Toll/IL-1 レセプターホモロジー領域 (TIR) を持つ膜型タンパク質である。TLR は哺乳動物で 12 種 (ヒトでは 10 種) 存在し,¹⁸⁾ それぞれ異なった微生物構成成分を認識し炎症反応を引き起こす。主に、マクロファージ細胞や樹状細胞に多く発現しており、免疫応答における自然免疫と獲得免疫とをつなぐ重要な役割を担っている。リガンドの結合により TLR は Nuclear factor- κ B (NF- κ B) や Mitogen-activated protein kinase (MAPK), Interferon-regulatory factor (IRF) の活性化を介してシグナルを伝達し、炎症性サイトカインやケモカインの産生を誘導し免疫系細胞の活性化を引き起こすことが知られている。¹⁹⁾ 細菌由来成分リポ多糖 LPS による刺激は、TLR4 を介し伝えられ炎症性サイトカインの産生を誘導する。

興味深いことにマウス腹腔に LPS を投与することにより、STAP-2 mRNA 発現が肝臓において強く誘導され、さらに上述の通り STAP-2 KO マウスにおいては、肝臓での急性期タンパク質の遺伝子発現が顕著に減少していることが報告されている。⁴⁾ STAP-2 KO マウスに LPS を腹腔投与し炎症性サイトカイン Tumor necrosis factor- α (TNF- α) の血中量を測定すると、野生型に比べ有意に減少していることが観察され [Fig. 3(A)], さらに STAP-2 KO 腹腔マクロファージでは LPS による IL-6, TNF- α 産生能の減弱も観察された。また、野生型、及び STAP-2 KO マウスマクロファージにおける TLR4 mRNA 発現量に差は認められなかった。そして、STAP-2 は LPS/TLR4 シグナル伝達分子である Myeloid differentiation primary-response protein 88 (MyD88) や I κ B kinase (IKK) と結合するが、IL-

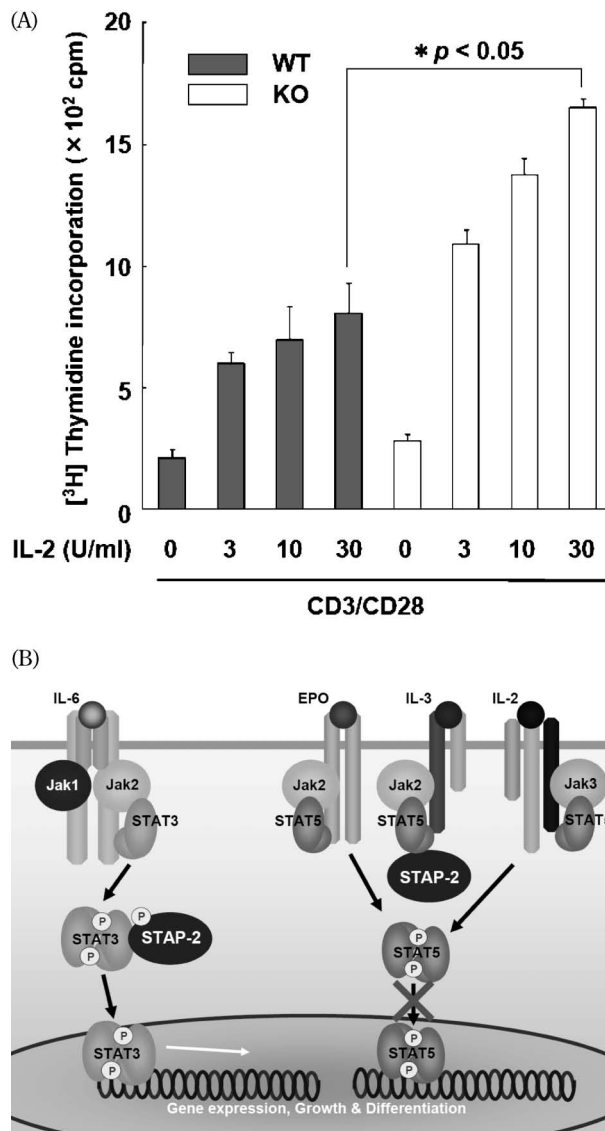


Fig. 2. STAP-2 Regulates Jak/STAT Signaling Pathways

A. Wild-type (WT) and STAP-2-deficient (KO) thymocytes (5×10^5) were cultured in a 96-well plate for 48 h in the presence of anti-CD3 ($5 \mu\text{g/ml}$) and anti-CD28 ($1 \mu\text{g/ml}$) antibodies together with increasing amount of IL-2. The cells were then pulse-labeled with $1 \mu\text{Ci}$ of [^3H]thymidine for another 8 h. The results are presented from three independent experiments and error bars represent the standard deviations. B. Schematic showing the proposed function of STAP-2 in the Jak/STAT signaling pathways. STAP-2 interacts with STAT3 through the YXXQ motif in the C-terminal region and positively regulates STAT3 transcriptional activation. STAP-2 interacts with STAT5 through its PH and SH2-like domain and negatively regulates STAT5-mediated signaling.

1R-associated kinase 1 (IRAK1), TNF receptor-associated factor 6 (TRAF6) とは結合しないことが明らかとなった。LPS/TLR4 シグナル伝達経路は、これまで主に MyD88 から IRAK1, TRAF6 を介して IKK が活性化され、炎症性サイトカインが産生される経路が報告されていたが、STAP-2 は MyD88, IKK 両者と結合し IRAK1 や TRAF6 を介

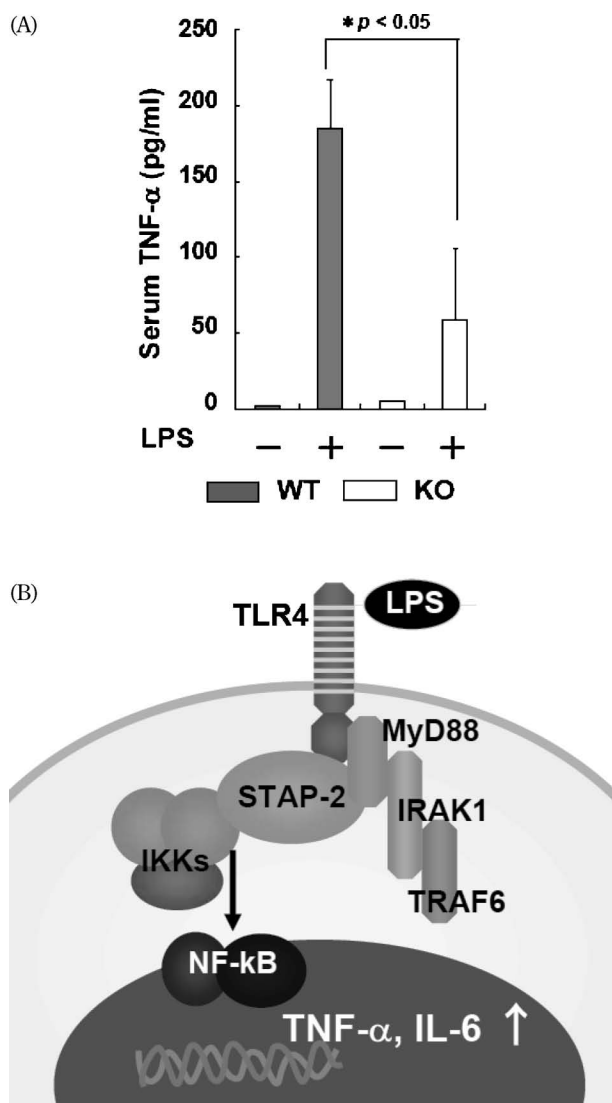


Fig. 3. STAP-2 Enhances LPS/TLR4 Signaling Pathway

A. WT and STAP-2 KO mice ($n=5$) were injected intraperitoneally with 1.0 mg of Lipopolysaccharide or control PBS. Sera from tail vein were taken after 30 min and serum concentrations of TNF- α were determined with ELISA. Data are shown as mean with S.D. B. Role of STAP-2 in LPS/TLR4 signaling. STAP-2 interacts with MyD88 and IKK- α/β , leading to the enhancement of NF- κ B activity and production of inflammatory cytokines. STAP-2 may constitute an alternative pathway from LPS/TLR4 to NF- κ B activation instead of the TRAF6-IRAK1 pathway.

さずに IKK を活性化させる新たな別経路の存在が明らかとなった。²⁰⁾ これより、STAP-2 はマクロファージの LPS/TLR4 シグナルにおいて、IKK の活性化調節によりサイトカイン産生を促進させる重要な分子であることが示唆される [Fig. 3(B)].

5. T 細胞活性制御における STAP-2 の機能

胸腺細胞の増殖に STAP-2 が関与していることから [Fig. 2(A)], T 細胞活性制御機構の解析を行った。T 細胞は感染時に炎症部位に遊走するが、T

細胞は血管壁をローリングしながら炎症局所へ移動する。この T 細胞ローリングには細胞外マトリックスとの相互作用が必須である。²¹⁾ STAP-2 KO マウス脾臓からネガティブセレクション抗体を用いた細胞分離用磁気ビーズにより分離した T 細胞では、細胞外マトリックスであるフィブロネクチン (FN) への接着能が野生型マウス T 細胞と比較し増強した [Fig. 4(A)]. FN レセプターであるインテグリン β_1 の発現量には、野生型及び STAP-2 KO T 細胞において差がないことがフローサイトメトリーにより確認できている。興味深いことに、FN 非存在下における非特異的な細胞接着も STAP-2 KO T 細胞での亢進が認められた。また、STAP-2 KO T 細胞では、細胞接着に重要なキナーゼ Focal adhesion kinase (Fak) タンパク質量が顕著に増加していることが観察された。これはタンパク質分解に関与するユビキチンリガーゼ Casitas B-lineage lymphoma (Cbl) を STAP-2 が Fak にリクルートすることで Fak タンパク質発現量を減少させることに起因し、その結果 T 細胞接着能の調節につながる事が明らかとなった。²²⁾ さらに STAP-2 自身が Cbl によって分解を受けることも明らかになっている。²³⁾

STAP-2 による T 細胞運動能の制御は接着過程のみでなくケモカインによる遊走過程においても認められる。Stromal cell-derived factor-1 (SDF-1 α ; CXCL12) や CCL19 といったケモカインの刺激による T 細胞の遊走能が STAP-2 KO により減弱した [Fig. 4(B)]. SDF-1 α レセプターである CXCR4, CCL19 のレセプターである CCR7 の発現量を、それぞれフローサイトメトリー又は RT-PCR 法により解析し、野生型及び STAP-2 KO T 細胞において差がないことが確かめられている。また、STAP-2 の発現により免疫系で働く Guanine-nucleotide exchanging factor (GEF) の 1 つ Vav1 の SDF-1 α 刺激によるリン酸化と、small GTPase である Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1 (Rac1) や cell division cycle 42 (Cdc42) の活性化が亢進されることが観察され、STAP-2 はケモカインシグナル下流で Vav1/Rac1 シグナルを正に制御することが示された。²⁴⁾

以上より STAP-2 は T 細胞の接着・遊走といった運動能を調節する分子であり [Fig. 4(C)], 獲得

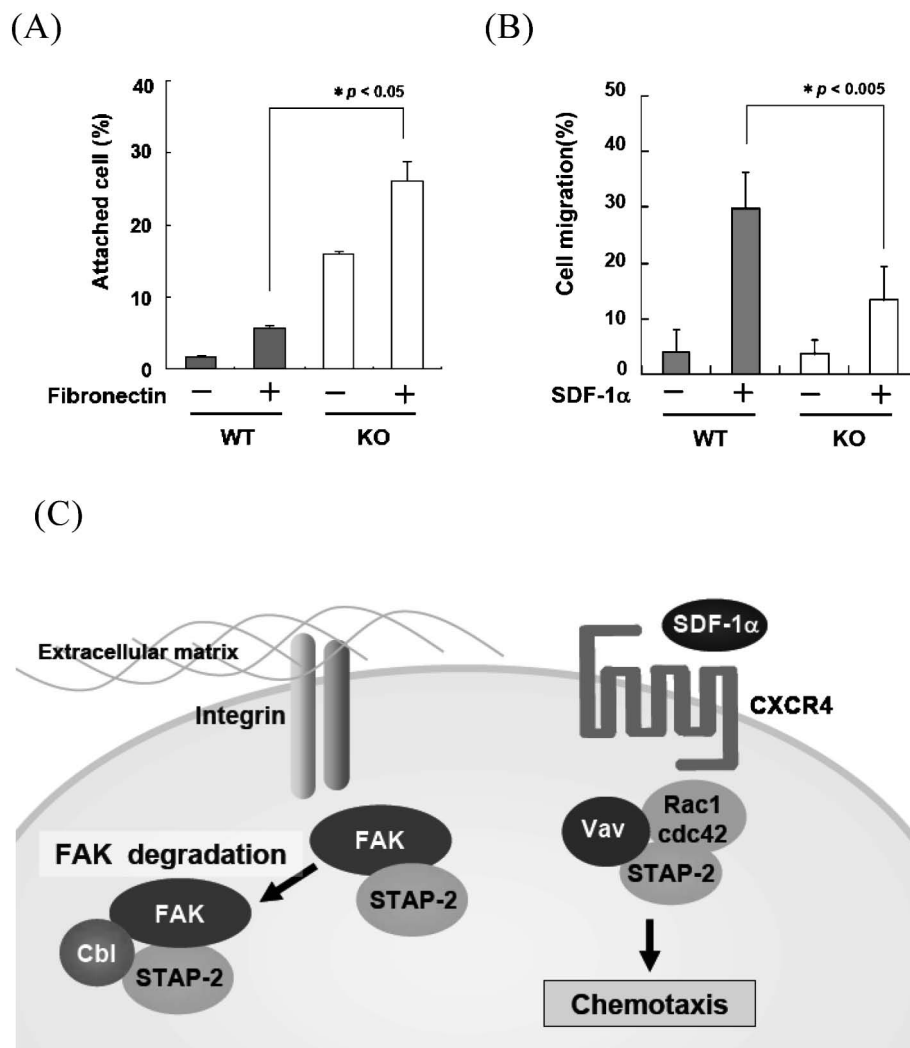


Fig. 4. STAP-2 Modulates T-cell Functions

A. Isolated T-cells (2×10^6) from WT or STAP-2 KO mice were analyzed for adhesion to fibronectin after stimulation with PMA (10 ng/ml) for 20 min. Adhesion assays were carried out for 30 min at 37°C, and the attached cells were stained with WST and quantitated by reading the absorbance at 450 nm. Results are representative of three independent experiments, with standard deviations. B. The migration of T cells (5×10^6) from WT or STAP-2 KO mice in response to SDF-1 α (50 ng/ml) was studied in a Transwell assay. Results are representative of three independent experiments, with standard deviations. C. STAP-2 is a crucial modulator of T-cell motility. T-cells from STAP-2 deficient mice show enhancement of integrin-mediated cell adhesion to fibronectin. STAP-2 interacts with both FAK and Cbl in T-cells and plays a role in regulation of proteasome-mediated degradation of FAK by recruiting Cbl. STAP-2 also interacts with Vav1 in the downstream of SDF-1 α -mediated signaling. STAP-2 regulates SDF-1 α -induced Vav1/Rac1 activation, controlling chemotaxis toward SDF-1 α in T-cells.

免疫系の中枢を担う T 細胞の活性制御に重要な働きをすることが明らかとなっている。

6. その他シグナル伝達経路における STAP-2 の機能

近年、アトピーや花粉症といったアレルギー反応に関連した疾患罹患者は増加の一途をたどっている。アレルギー反応は、生体内での免疫応答により産生された IgE が、マスト細胞や好塩基球細胞上に発現している Fc ϵ レセプター I (Fc ϵ RI) に結合することで誘導される。²⁵⁾ この Fc ϵ RI シグナル伝達経路において、STAP-2 は Phospholipase C γ (PLC γ)

のチロシンリン酸化を抑制する。さらに、ラット好塩基球細胞株 RBL-2H3 において、STAP-2 の発現により IgE/Fc ϵ RI 活性化による脱顆粒や、カルシウム動員反応が抑制されることが示され、STAP-2 はアレルギー反応を抑制する機能を有することが示唆される。²⁶⁾ この他にも、STAP-2 は、マクロファージの活性化に重要なマクロファージコロニー刺激因子 (M-CSF) のシグナルを抑制しマクロファージ細胞の浸潤・移動能を抑制すること、^{27,28)} Epstein-Barr (EB) ウイルス産物である Latent Membrane Protein 1 (LMP1) による NF- κ B の活性を抑

Table 1. STAP-2-interacting Proteins

Interacting molecule	Domain or region	References
BRK	n.d.	5, 30
c-Fms	PH, (SH2-like)	4, 27, 28
STAT3	YXXQ motif	4, 16, 23
STAT5a, 5b	PH, SH2-like	16
PLC γ 1, 2	SH2-like, C-terminal	26
MyD88	SH2-like	20
IKK α , β	SH2-like	20
FAK	SH2-like	22
Cbl	PH, SH2-like	22, 23
LMP1	PH, SH2-like	29
TRAF1	n.d.	29
TRAF3	PH, SH2-like	29
Vav1	SH2-like, C-terminal	24
Rac1	n.d.	24

n.d., Not determined.

制すること²⁹⁾などが明らかとなっている (Table 1).

7. おわりに

STAP-2 は、獲得免疫における主要な免疫応答調節因子であるサイトカインのシグナル伝達経路の制御を担うこと、さらに、感染初期に働く自然免疫系において、TLR シグナルを介したサイトカイン産生の調節をすることが解明され、自然免疫と獲得免疫をリンクする非常に重要な分子であることが示唆される。今後 STAP-2 の機能発現のより詳細なメカニズムの解析が、自然免疫、獲得免疫の活性制御機構のさらなる解明につながると考えられる。

謝辞 研究の一部は科学研究費補助金、秋山記念生命科学振興財団、ノーステック財団並びに病態代謝研究会によるご支援を受けました。ここに記し、深く感謝の意を述べます。STAP-2 KO マウスを始め多くの研究材料をご供与頂きました慶應義塾大学医学部微生物免疫学教室・教授、吉村昭彦博士に感謝致します。最後に本研究の遂行に当たり終始多くのご鞭撻を賜りました松田 正教授を始め、北海道大学薬学研究院衛生化学研究室のメンバーにこの場を借りて厚く御礼申し上げます。

REFERENCES

- 1) Csiszár A., *Bioessays*, **28**, 465–479 (2006).
- 2) Koretzky G. A., Myung P. S., *Nat. Rev. Immunol.*, **1**, 95–107 (2001).
- 3) Jordan M. S., Singer A. L., Koretzky G. A., *Nat. Immunol.*, **4**, 110–116 (2003).
- 4) Minoguchi M., Minoguchi S., Aki D., Joo A., Yamamoto T., Yumioka T., Matsuda T., Yoshimura A., *J. Biol. Chem.*, **278**, 11182–11189 (2003).
- 5) Mitchell P. J., Sara E. A., Crompton M. R., *Oncogene*, **19**, 4273–4282 (2000).
- 6) Masuhara M., Nagao K., Nishikawa M., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **268**, 697–703 (2000).
- 7) Ohya K., Kajigaya S., Kitanaka A., Yoshida K., Miyazato A., Yamashita Y., Yamanaka T., Ikeda U., Shimada K., Ozawa K., Mano H., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **96**, 11976–11981 (1999).
- 8) Darnell J. E. Jr., *Science*, **277**, 1630–1635 (1997).
- 9) Stark G. R., Kerr I. M., Williams B. R., Silverman R. H., Schreiber R. D., *Annu. Rev. Biochem.*, **67**, 227–264 (1998).
- 10) Darnell J. E. Jr., Kerr I. M., Stark G. R., *Science*, **264**, 1415–1421 (1994).
- 11) Shuai K., Liu B., *Nat. Rev. Immunol.*, **3**, 900–911 (2003).
- 12) Yu H., Kortylewski M., Pardoll D., *Nat. Rev. Immunol.*, **7**, 41–51 (2007).
- 13) Levy D. E., Lee C. K., *J. Clin. Invest.*, **109**, 1143–1148 (2002).
- 14) Bowman T., Garcia R., Turkson J., Jove R., *Oncogene*, **19**, 2474–2488 (2000).
- 15) Grimley P. M., Dong F., Rui H., *Cytokine Growth Factor Rev.*, **10**, 131–157 (1999).
- 16) Sekine Y., Tsuji S., Ikeda O., Kakisaka M., Sugiyama K., Yoshimura A., Matsuda T., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **356**, 517–522 (2007).
- 17) Sekine Y., Yamamoto T., Yumioka T., Sugiyama K., Tsuji S., Oritani K., Shimoda K., Minoguchi M., Yoshimura A., Matsuda T., *J. Biol. Chem.*, **280**, 8188–8196 (2005).
- 18) Kaisho T., Akira S., *J. Allergy Clin. Immunol.*, **117**, 979–987 (2006).

- 19) Akira S., Takeda K., *Nat. Rev. Immunol.*, **4**, 499–511 (2004).
- 20) Sekine Y., Yumioka T., Yamamoto T., Muromoto R., Imoto S., Sugiyama K., Oritani K., Shimoda K., Minoguchi M., Akira S., Yoshimura A., Matsuda T., *J. Immunol.*, **176**, 380–389 (2006).
- 21) Ley K., Laudanna C., Cybulsky M. I., Nourshargh S., *Nat. Rev. Immunol.*, **7**, 678–689 (2007).
- 22) Sekine Y., Tsuji S., Ikeda O., Sugiyama K., Oritani K., Shimoda K., Muromoto R., Ohbayashi N., Yoshimura A., Matsuda T., *J. Immunol.*, **179**, 2397–2407 (2007).
- 23) Sekine Y., Yamamoto C., Ikeda O., Muromoto R., Nanbo A., Oritani K., Yoshimura A., Matsuda T., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **384**, 187–192 (2009).
- 24) Sekine Y., Ikeda O., Tsuji S., Yamamoto C., Muromoto R., Nanbo A., Oritani K., Yoshimura A., Matsuda T., *J. Immunol.*, **183**, 7966–7974 (2009).
- 25) Kraft S., Kinet, J. P., *Nat. Rev. Immunol.*, **7**, 365–378 (2007).
- 26) Yamamoto T., Yumioka T., Sekine Y., Sato N., Minoguchi M., Yoshimura A., Matsuda T., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **306**, 767–773 (2003).
- 27) Ikeda O., Sekine Y., Kakisaka M., Tsuji S., Muromoto R., Ohbayashi N., Oritani K., Yoshimura A., Matsuda T., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **358**, 931–937 (2007).
- 28) Ikeda O., Sekine Y., Muromoto R., Ohbayashi N., Yoshimura A., Matsuda T., *Biol. Pharm. Bull.*, **31**, 1790–1793 (2008).
- 29) Ikeda O., Sekine Y., Yasui T., Oritani K., Sugiyama K., Muromoto R., Ohbayashi N., Yoshimura A., Matsuda T., *Mol. Cell. Biol.*, **28**, 5027–5042 (2008).
- 30) Ikeda O., Miyasaka Y., Sekine Y., Mizushima A., Muromoto R., Nanbo A., Yoshimura A., Matsuda T., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **384**, 71–75 (2009).