

アレルギー応答における亜鉛トランスポーターの役割

西田 圭吾

Role of Zinc Transporter in Allergic Reaction

Keigo NISHIDA

Laboratory for Cytokine Signaling, RIKEN Research Center for Allergy and Immunology,
1-7-22 Suehiro-cho, Tsurumi-ku, Yokohama 230-0045, Japan

(Received September 7, 2010)

Zinc (Zn) is an essential nutrient and its deficiency causes growth retardation, immunodeficiency, and neuronal degeneration. Zn homeostasis is tightly controlled by transporting through Zn transporters and by buffering *via* metallothioneins, all of which are involved in the intricate regulation of Zn concentration and distribution in individual cells. Research in understanding of these molecules has progressed with application of genetic techniques, which allow us to clarify the diverse role of Zn *in vivo* and *in vitro*. However, the precise roles and molecular mechanism (s) of Zn's function in allergic response have not been clarified. Mast cells are granulated cells that play a pivotal role in allergic reactions. The granules of mast cells contain various chemical mediators and inflammatory cytokines that are released upon FcεRI crosslinking. In this article, I will describe a role of Zn/Zn transporter in FcεRI-mediated mast cell degranulation and cytokine production. Furthermore, Zn acts as an intracellular signaling molecule, that is, a molecule whose intracellular status is altered in response to an extracellular stimulus in mast cell, and that is capable of transducing the extracellular stimulus into an intracellular signaling event, like Ca²⁺. I have proposed that there are two classes of Zn signaling: "Early" and "Late" Zn signaling. In this review, I discussed how Zn and its homeostasis affect biological events especially for mast cell-mediated allergy response.

Key words—Zinc; Zinc transporter; mast cell; allergy; signal transduction

1. はじめに

亜鉛は必須微量元素のメンバーのうちの1つで、生存する上で不可欠な元素である。生体内の総亜鉛量は一定に保たれており、この恒常性が崩れた場合は、様々な疾患が引き起こされることが知られている。例えば、小腸からの亜鉛吸収障害や、食品添加物による亜鉛のキレート作用などが原因で亜鉛欠乏状態になると、軽度の場合は味覚障害・夜盲症・生殖機能の低下、重度の場合は免疫機能の低下・感染症・皮膚炎・下痢・脱毛・成長障害・精神障害が引き起こされることが示されている。一方、亜鉛に汚染した飲食物が原因で亜鉛を過剰に摂取すると、即時的には金属中毒症状として嘔吐や下痢が引き起こされる。また、慢性的な過剰状態では鉄や銅など他

の金属元素の吸収を妨げることで溶血性貧血症などを起こすことが報告されている。

亜鉛恒常性の破綻によりこのように広範囲におよぶ機能障害が引き起こされるのは、亜鉛が300種類以上におよぶ酵素の活性中心の形成や、亜鉛フィンガーなど亜鉛イオン結合モチーフを持つ転写因子やシグナル伝達分子の立体構造維持に起因していると考えられている。したがって、亜鉛は細胞の増殖・分化・機能発現・生存・運動性といった基本的な生物反応を制御することで、初期発生・免疫機能・がん細胞の転移・創傷治癒などの局面に役割を果たしていることが考えられる。しかしながら、亜鉛がどのような分子機序で上述した生物現象を調節しているか不明な点が多かった。本稿では、特にアレルギー応答に深く関与しているマスト細胞の活性化、及びマスト細胞依存的なアレルギー応答における亜鉛/亜鉛トランスポーターの役割について解説するとともに、亜鉛がタンパク質の立体構造維持として機能するだけでなく、カルシウムのように細胞内

独立行政法人理化学研究所免疫・アレルギー科学総合研究センターサイトカイン制御研究グループ (〒230-0045 横浜市鶴見区末広町1丁目7番22号)

e-mail: nishida@rcai.riken.jp

本総説は、日本薬学会第130年会シンポジウムS53で発表したものを中心に記述したものである。

のシグナル伝達因子として機能しているユニークな側面も併せて紹介する。

2. 亜鉛の細胞内調節機構

微量必須元素の亜鉛は、飲食物に含まれる亜鉛が小腸から吸収され、いったん、小腸細胞に取り込まれる。そして、小腸細胞からアルブミンやトランスフェリンと結合した状態で血中を循環して各組織、各細胞へと運ばれていく。細胞内における亜鉛量は、亜鉛の取り込み・放出・貯蔵により調節されており、亜鉛の細胞膜内外における交換は亜鉛トランスポーターにより行われていることが知られている (Fig. 1)。現在、細胞質の亜鉛濃度を増加させる 14 種類の ZIP (Zrt-Irt-like protein) ファミリー亜鉛トランスポーターと、逆に、細胞質の亜鉛濃度を減少させる 8 種類の ZnT (Zinc transporter) ファミリー亜鉛トランスポーターが存在することが報告されている。¹⁻³⁾ 亜鉛トランスポーターのこのような膜上のトランスポーターを介した取り込みと排出による亜鉛制御に加えて、システイン残基を多く含むメタロチオネインが細胞質において過剰な金属イオンを貯蔵する役割を果たしている。⁴⁾ 細胞内亜鉛はトランスポーターとメタロチオネインの発現量を制御することで細胞内亜鉛濃度を一定に保たれている

と考えられている。

3. 亜鉛トランスポーターの生物学的意義

これまでに亜鉛トランスポーターの異常と亜鉛依存的な疾患の関連を示した報告がなされてきている。腸性肢端皮膚炎 (acrodermatitis enteropathica; AE) は、小腸からの亜鉛吸収障害が原因で皮膚炎を始めとする亜鉛欠乏による病態を呈する疾患で、亜鉛トランスポーター *ZIP4* が AE の原因遺伝子であることが明らかになっている。⁵⁾ *ZIP4* は腸管上皮細胞に発現しており、AE が亜鉛トランスポーターによる亜鉛の取り込みの障害で起こる疾患であることが確認されている。また乳汁中の亜鉛欠乏が原因で皮膚炎・脱毛・発育不全を起こし離乳前に死亡する lethal milk マウスの原因遺伝子は *ZnT4* であることが明らかになっている。⁶⁾ また、ヒトにおいても母親の *ZnT2* 遺伝子の点突然変異により乳児の低亜鉛症状が誘導されることが報告されており、⁷⁾ 乳汁中に含まれる亜鉛が乳腺上皮に発現している *ZnT2* や *ZnT4* により分泌されていることが示されている。さらに II 型糖尿病のリスク領域をゲノムワイドスクリーニングした結果、膵臓の β 細胞の分泌顆粒膜上に発現してインスリンの産生及び貯蔵に関与することが知られている *ZnT8* の遺伝子を

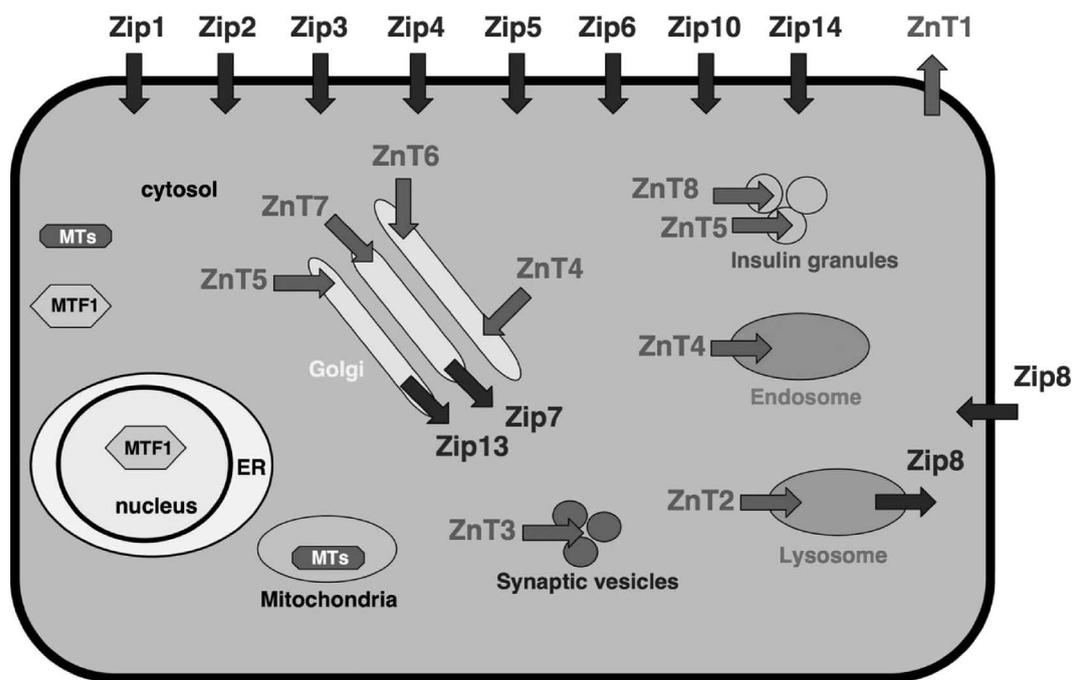


Fig. 1. Subcellular Localization of Zn Transporters and Metallothioneins

The illustrated subcellular localization and potential functions of the ZIP and ZnT family members are based on currently available information. Arrows indicate the predicted direction of the Zn mobilization. MT, metallothionein; ER, endoplasmic reticulum; MTF-1, metal-responsive element-binding transcription factor-1.

コードする領域が該当することが明らかになっている。⁸⁾ さらに、最近、筆者らの研究グループでは *ZIP13* が成長遅延を始め、骨・歯・眼・皮膚等の硬組織及び結合組織において異常を呈するエーラスダンロス症候群の原因遺伝子の1つとして報告した。⁹⁾ 亜鉛トランスポーターの遺伝子欠損マウスを用いて、亜鉛トランスポーターが生体の様々な生物現象に関与していることが示されつつある。亜鉛トランスポーターの生物学的意義に関しては様々な報告がなされており、他の総説を参考にして頂きたい。^{10,11)}

4. マスト細胞活性化における亜鉛の役割

マスト細胞はアレルギー応答に関与している骨髄由来の顆粒細胞で、その顆粒の中にヒスタミンなどの化学伝達物質のほかに亜鉛が蓄積していることが報告されている。¹²⁾ 筆者らの研究グループでは、マスト細胞の活性化における亜鉛の役割を検討する目的で亜鉛のキレート剤 TPEN (*N,N,N',N'*-tetrakis-(2-pyridylmethyl)-ethylenediamine) をマウスに投与した。その結果、血管透過性を指標にした局所性アナフィラキシー反応（即時型アレルギー反応）が TPEN の投与量依存的に抑制されることが確認された。このときの耳の組織切片におけるマスト細胞の形態から、TPEN 投与を行った個体では脱顆粒反応が低下していることが組織学的な解析より明らかになった。また TPEN は全身性アナフィラキシー反応に対しても抑制効果を示すことが確認された。以上の結果より、亜鉛がマスト細胞を介するアレルギー応答に深く関与していることが示唆された。亜鉛キレター的作用点を示すべく、さらに骨髄由来のマスト細胞を用いてマスト細胞活性化に対する TPEN の阻害効果を検討した結果、TPEN 処理により脱顆粒反応、及び IL-6 と TNF- α といったサイトカイン産生が低下することが明らかになった。TPEN は亜鉛以外の二価金属イオンである銅、鉄、及びマンガンに対してもある程度のキレート効果があるが、銅、鉄、マンガンのキレート剤ではマスト細胞の活性化を抑制しなかったことから、Fc epsilon RI (Fc ϵ RI) 依存的なマスト細胞の活性化に亜鉛が関与していることが示唆された。マスト細胞の脱顆粒は細胞外からのカルシウムの動員が重要であると考えられている。しかしながら、TPEN は Fc ϵ RI の下流の Syk, LAT, 及び PLC γ 2 のリン

酸化やカルシウムシグナルに対する阻害効果を示さなかったが、顆粒の細胞膜への移行を抑制することが明らかになった。以上のことから、TPEN の作用点の1つとして、マスト細胞内顆粒移行を制御している分子の機能発現に関与しており、その結果、脱顆粒が抑制されていることが考えられた。一方、サイトカイン産生における阻害機構を検討した結果、IL-6 と TNF- α の主要な転写調節因子である NF- κ B (nuclear factor- κ B) の刺激依存的な核移行が TPEN 処理により大幅に抑制されており、その上流の I κ B (Inhibitory κ B) のリン酸化とユビキチン化による分解、そして IKK (I- κ B kinase) の活性化が低下していることが明らかになった。さらに上流の Protein kinase C β (PKC β) の活性化に重要な細胞膜への移行が TPEN 処理により阻害されていたことから、PKC β /NF- κ B 経路を介した炎症性サイトカインの産生に亜鉛が関与していることが明らかになった。¹³⁾ 亜鉛の Fc ϵ RI シグナル伝達に関与について模式化した (Fig. 2)。

5. アレルギー応答における亜鉛トランスポーターの役割

上述したように、亜鉛キレターを用いて、亜鉛がマスト細胞の活性化に重要な役割を担っていることが示唆された。しかしながら、細胞内亜鉛は亜鉛トランスポーターによって厳密な制御を受けている。そこで、これら亜鉛調節に関与する亜鉛トランスポーターに着目して、その遺伝子欠損マウスを用いることにより生理的な条件下で、アレルギー応答との関係を検討することにした。アレルギー接触性皮膚炎とは、ダニやほこりなどの抗原による感作後、再び同様の抗原に曝露されることにより炎症反応が起こる IV 型アレルギー反応（遅延型アレルギー反応）の1つで、マスト細胞由来の TNF- α などの炎症性サイトカインが関与していることがこれまでにマウスを用いたモデル実験で報告されている。¹⁴⁾ また、マスト細胞では、亜鉛トランスポーター、ZnT ファミリーメンバーの中で、ZnT1, 2, 5, 6, 7 の発現が観察され、その中で ZnT5 が、Fc ϵ RI 依存的に転写の増加が観察されたことから、筆者らの研究グループでは ZnT5 がアレルギー応答に関与するのではないかと考え、研究を進めることにした。ER-Golgi に局在する ZnT5 は 15 回膜貫通型タンパク質で、ヒスチジンに富んだ領域を介して亜鉛が輸

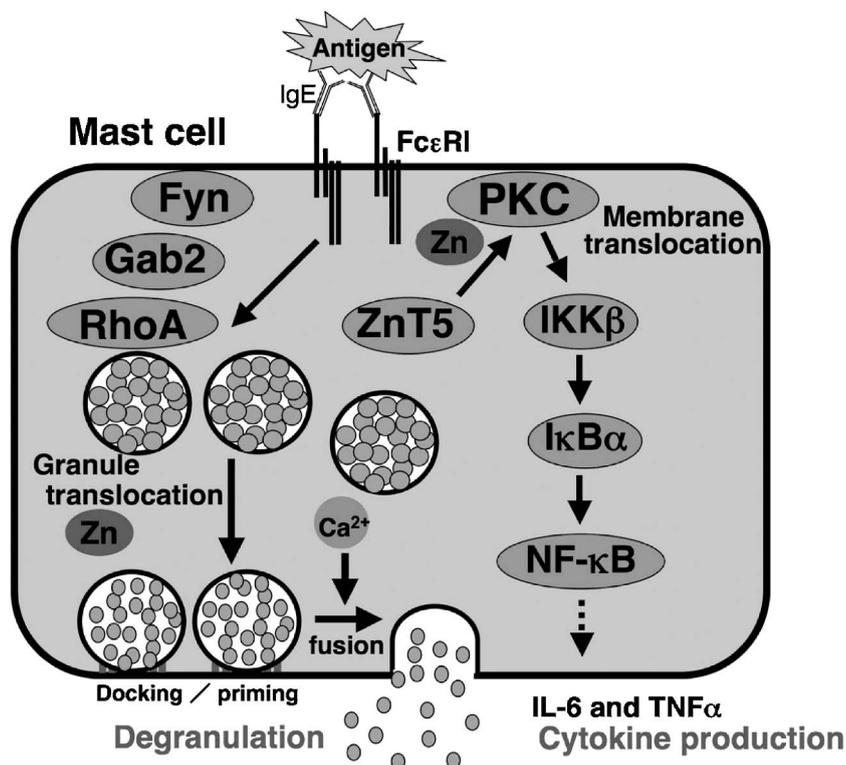


Fig. 2. Zn/Zn Transporter Are Involved in FcεRI-mediated Mast Cell Activation

Zn is required for multiple steps of FcεRI-induced mast cell activation, such as degranulation and cytokine production. We demonstrated that the Zn level is dependent on the FcεRI-induced granule translocation process, which is regulated by a Fyn/Gab2/RhoA-mediated calcium-independent pathway. In addition, we showed that Zn is required for the translocation of protein kinase C to the plasma membrane and for the subsequent nuclear translocation of NF-κB, which leads to the production of cytokines such as IL-6 and TNF-α. In addition, Znt5 is required for FcεRI-mediated plasma membrane localization of PKC and NF-κB signaling.

送されるのではないかと考えられている。これまで、*Znt5* 遺伝子欠損マウスは雌雄ともに体重減少を示し、雄では不整脈や突然死を起こすことが報告されている。¹⁵⁾ また、*Znt5/Znt6/Znt7* 遺伝子が欠損した細胞では、亜鉛要求性の酵素であるアルカリホスファターゼの活性が低く、この酵素の活性化に *Znt5/Znt6/Znt7* 遺伝子が必要であることが報告されている。^{16,17)} しかしながら、アレルギー応答と *Znt5* の関係は不明のままであった。そこで、遅延型アレルギーのモデルであるアレルギー接触性皮膚炎を *Znt5* 遺伝子欠損マウスと野生型マウスで検討することにした。その結果、興味深いことに、*Znt5* 遺伝子欠損マウスにおいて、アレルギー接触性皮膚炎が野生型マウスと比較して減弱していることが明らかになった。¹⁸⁾ 次に、*Znt5* 遺伝子欠損マウスから骨髓由来マスト細胞を調製し、FcεRI 刺激を行ったところ、脱顆粒応答には影響が認められなかったが、IL-6、TNF-α などの炎症性サイトカインの産生が減少する結果が得られた。また、マスト細胞欠損 *Kit^{W-sh}/Kit^{W-sh}* マウスに野生型マスト細胞、

あるいは *Znt5* 遺伝子欠損マスト細胞をそれぞれ移植し、アレルギー接触性皮膚炎の実験を検討した結果、予想通り野生型マスト細胞を移植した *Kit^{W-sh}/Kit^{W-sh}* マウスはアレルギー接触性皮膚炎を発症したが、*Znt5* 遺伝子欠損マスト細胞を移植した *Kit^{W-sh}/Kit^{W-sh}* マウスは発症が減弱していた。これらのことからアレルギー接触性皮膚炎にはマスト細胞の *Znt5* が重要な役割をしていることが示された。

引き続き、*Znt5* 欠損による炎症性サイトカインの減少を分子レベルで解析する目的で、IL-6、TNF-α の転写レベルを検討したところ、*Znt5* 遺伝子欠損マウス骨髓由来マスト細胞ではその転写活性化が低下していたので、細胞内シグナル伝達の解析を試みることにした。*Znt5* 遺伝子欠損マウス由来マスト細胞では、炎症性サイトカインの転写因子 NF-κB の核移行が抑制されており、その上流の IKK のリン酸化や IκB のリン酸化と分解も抑制されていることが明らかになった。さらに、筆者が注目したのは FcεRI 刺激において IKK/IκB/NF-κB シグナルを制御することが知られている PKC である。

PKCはホルボールエステル結合領域に亜鉛と結合する2つの亜鉛フィンガードメインを持ち、FcεRI刺激依存的に細胞質から細胞膜に移行してジアシルグリセロール(DAG)と結合し活性化されるリン酸化酵素である。¹⁹⁾ 生化学的な解析の結果、*ZnT5*遺伝子欠損マスト細胞ではこのPKCの膜移行が抑制されることが判明した。さらにPKCの亜鉛フィンガードメインに存在する2個のシステインをセリンに置換したPKCの変異体を用いた実験から、膜移行には亜鉛フィンガー領域が重要で、ホルボールエステルとの結合能力も減弱していることが示された。さらに、*ZnT5*遺伝子欠損マスト細胞のPKCはホルボールエステル、phorbol myristate acetate(PMA)との結合能力が亜鉛フィンガー変異体と同様に減弱していることがわかった。このことから、*ZnT5*遺伝子欠損マウスでは、マスト細胞のPKCのホルボールエステルとの結合能力が低下し、細胞膜への移行が障害され、その下流のIKK/IκB/NF-κB

シグナルが抑制され、IL-6, TNF-αなどの炎症性サイトカインの発現が減弱した結果、最終的にアレルギー接触性皮膚炎が起り難くなっていると考えられた(Fig. 2)。

6. シグナル伝達因子としての亜鉛

マスト細胞において亜鉛が細胞内シグナル伝達因子として作用するか否かを検討する目的で、筆者らの研究グループではマスト細胞において、細胞外刺激依存的な細胞内遊離亜鉛の変化を検討した。FcεRI刺激依存的な細胞内遊離亜鉛濃度の変化を蛍光顕微鏡と亜鉛の蛍光指示薬であるNewport Greenを用いて、経時的に観察した結果、FcεRI刺激の数分後から細胞内遊離亜鉛濃度の上昇が確認された[Fig. 3(A)]。筆者らはこの現象を亜鉛ウエーブ(zinc wave)と命名した。²⁰⁾ 種々のノックアウトマウス由来のマスト細胞におけるzinc waveの観察結果から、SykやPLCγなどのカルシウムシグナルに関与する分子が重要であることが明らかになり、こ

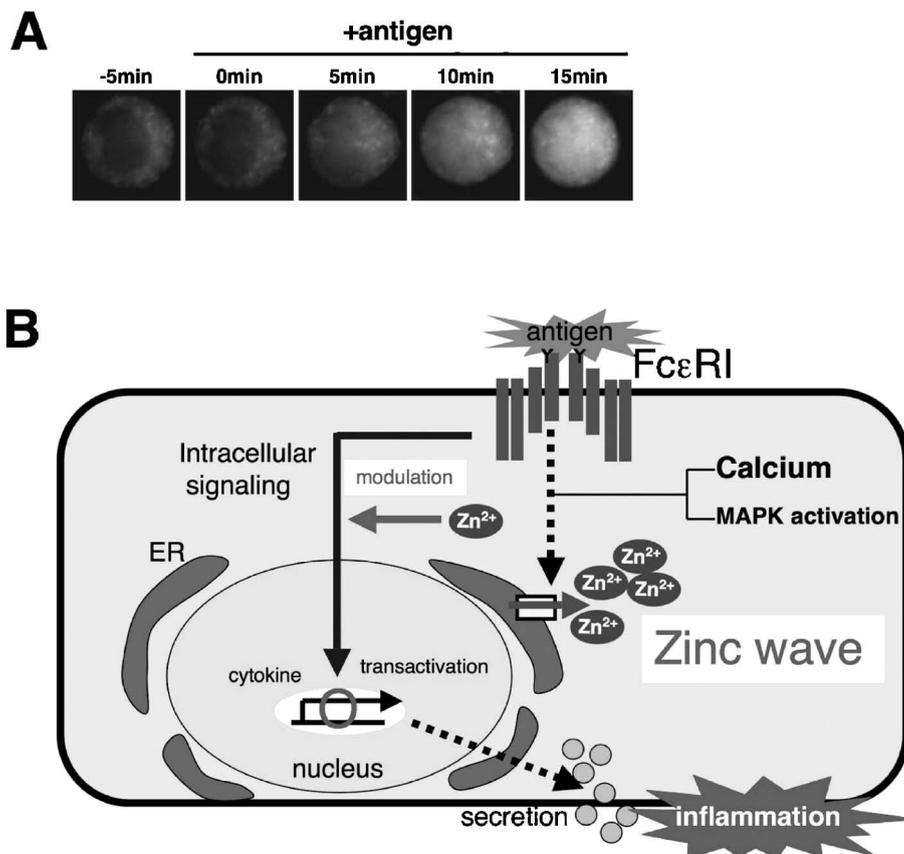


Fig. 3. Identification of the Novel Intracellular Early Zn Signal in Mast Cell, "Zinc Wave"

(A) Visualization of intracellular free Zn in BMMCs with fluorescence Zn indicator Newport Green. Fluorescence intensity of Newport Green in BMMCs was gradually elevated from perinuclear region in several minutes. (B) Model of FcεRI-mediated Zn wave in BMMCs. Zinc wave might be generated from ER or around ER area, by both calcium and MAPK activation, and positively regulate signaling pathway for cytokine production.

の結果と一致してカルシウムを含まないバッファ溶液中での反応及び小胞体に存在する IP_3 作動性カルシウムチャンネル (IP_3R) の阻害剤を添加してカルシウムシグナルを抑制したときは zinc wave が抑制された。しかしながらカルシウムイオノフォアによるカルシウム単独の細胞内濃度上昇だけでは zinc wave は誘導されず、カルシウムシグナルとは独立した経路の活性化が必要であることが示唆された。そこで、候補の1つとして Ras-MAPK 経路に着目して MEK 阻害剤を添加した結果、カルシウムシグナルは阻害せず zinc wave が抑制されていることが示された。この結果は、zinc wave がカルシウムと MAPK 経路の両方の活性化により制御されていることが示唆された。さらに zinc wave が起こるメカニズムを解明する目的で zinc wave の源泉となる細胞内領域を高感度な顕微鏡システムを用いて解析した。Newport Green と小胞体のマーカーで二重染色を行った結果、Newport Green のシグナルが上昇する領域が小胞体の染色領域と一致していたことから、核周辺部の小胞体近傍で zinc wave が生じることが示唆された。しかしながら、亜鉛放出に関与するトランスポーターやチャンネルの存在、そしてその調節機構については今後の検討が必要である。zinc wave の生理的役割を検討した結果、亜鉛キレ-

ターで zinc wave の効果を打ち消すことでサイトカインの転写誘導が短時間で消失しており、反対に亜鉛の添加により遷延化することが明らかになった。MAPK の活性化においても同様の結果がみられ、zinc wave がサイトカイン産生に係わるシグナル伝達経路を調節することで炎症反応に関与している可能性が示唆された。細胞外刺激依存的に細胞内の遊離亜鉛濃度転写非依存的に上昇する現象、“zinc wave” が、少なくともマスト細胞において生じることが明らかになった。以上より、筆者らの研究グループが見出した zinc wave の存在は亜鉛がシグナル因子として機能していることを示している [Fig. 3(B)].

7. おわりに

本稿で紹介した実験結果以外にも、亜鉛とアレルギーの関係はいくつかの報告がなされている。例えば、OVA (ovalbumin) 誘導性の喘息モデルにおいて、亜鉛欠乏で、好酸球の気道への浸潤が低下し、一方、亜鉛補充により、亢進が観察されている。²¹⁾ また、亜鉛欠乏が喘息発症のリスク因子の1つとして同定しているグループ^{22,23)} や小児喘息患者においてリンパ球における *Zip2* 遺伝子の発現亢進といった報告もあり、²⁴⁾ 亜鉛とアレルギー病態の関係が指摘されている。哺乳類において、亜鉛トランスポ-

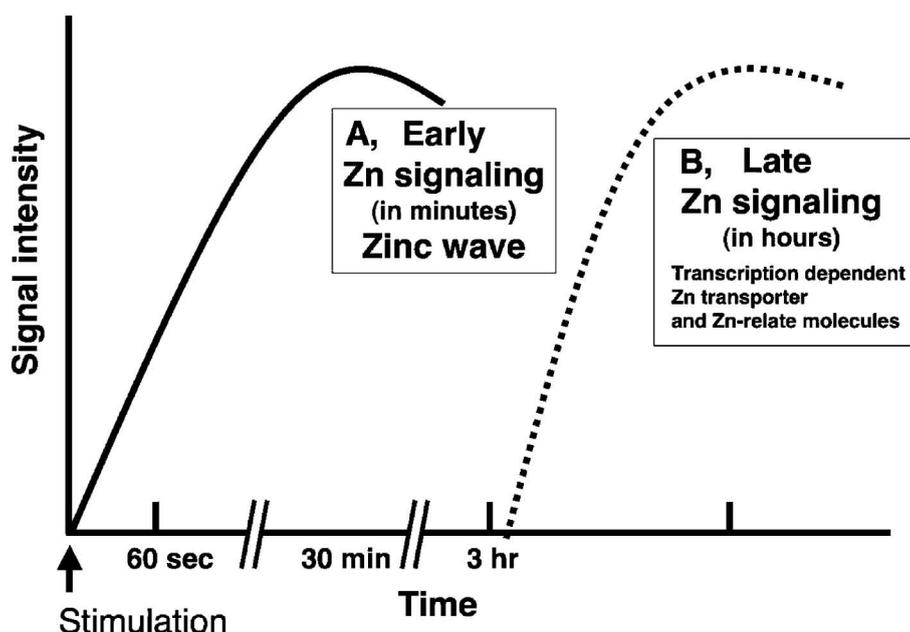


Fig. 4. Classification of Zn Signals: The “Early” and “Late” Zinc Signaling

Intracellular Zn signaling can be classified into “Early” and “Late” Zn signaling: A. Early Zn signal, which is directly induced by extracellular stimuli within several minutes; B. Late Zn signaling, which is dependent on a transcriptional change of Zn transporters and induced several hours after extracellular stimuli.

ターはインポーターとエクスポーターと合わせて22種類存在しており、今回解説したマスト細胞以外の免疫担当細胞でも発現が確認されている。今後は亜鉛トランスポーター欠損マウスやそのマウス由来の免疫担当細胞を用いて解析を行っていくことにより、単純に、亜鉛欠乏により生じるアレルギー応答の異常といった現象論から、分子機構を中心とした研究にシフトしていくことにより、亜鉛とアレルギー応答の役割解明がさらに深まっていくものと思われる。さらに、マスト細胞で観察されているように、化学伝達物質を含有している顆粒内に豊富に蓄えられている亜鉛の生物学的意義は未解明のままである。^{12,25)} また、上述で解説したように、亜鉛が単にタンパク質構造維持としての役割を担っているだけでなくカルシウムのようにセカンドメッセンジャーとして機能し得ることを示した。筆者らの研究グループではこのような亜鉛シグナルが様々な生物現象に関与しているという仮説を提唱している (Fig. 4)。^{10,26)} 亜鉛シグナルの概念がより生物学一般に認識されることを期待したい。

謝辞 本研究の遂行に当たり終始にわたり多くのご指導・ご鞭撻を賜りました平野俊夫教授を始め、独立行政法人理化学研究所免疫・アレルギー科学総合研究センターサイトカイン制御研究グループのメンバーに、この場を借りて厚く御礼申し上げます。

REFERENCES

- Palmiter R. D., Huang L., *Pflugers Arch.*, **447**, 744–751 (2004).
- Eide D. J., *Pflugers Arch.*, **447**, 796–800 (2004).
- Kambe T., Suzuki T., Nagao M., Yamaguchi-Iwai Y., *Genomics Proteomics Bioinformatics*, **4**, 1–9 (2006).
- Andrews G. K., *Biometals*, **14**, 223–237 (2001).
- Wang K., Zhou B., Kuo Y. M., Zemansky J., Gitschier J., *Am. J. Hum. Genet.*, **71**, 66–73 (2002).
- Huang L., Gitschier J., *Nat. Genet.*, **17**, 292–297 (1997).
- Chowanadisai W., Lonnerdal B., Kelleher S. L., *J. Biol. Chem.*, **281**, 39699–39707 (2006).
- Sladek R., Rocheleau G., Rung J., Dina C., Shen L., Serre D., Boutin P., Vincent D., Belisle A., Hadjadj S., Balkau B., Heude B., Charpentier G., Hudson T. J., Montpetit A., Pshezhetsky A. V., Prentki M., Posner B. I., Balding D. J., Meyre D., Polychronakos C., Froguel P., *Nature*, **445**, 881–885 (2007).
- Fukada T., Civic N., Furuichi T., Shimoda S., Mishima K., Higashiyama H., Idaira Y., Asada Y., Kitamura H., Yamasaki S., Hojyo S., Nakayama M., Ohara O., Koseki H., Dos Santos H. G., Bonafe L., Ha-Vinh R., Zankl A., Unger S., Kraenzlin M. E., Beckmann J. S., Saito I., Rivolta C., Ikegawa S., Superti-Furga A., Hirano T., *PLoS One*, **3**, e3642 (2008).
- Hirano T., Murakami M., Fukada T., Nishida K., Yamasaki S., Suzuki T., *Adv. Immunol.*, **97**, 149–176 (2008).
- Lichten L. A., Cousins R. J., *Annu. Rev. Nutr.*, **29**, 153–176 (2009).
- Gustafson G. T., *Lab. Invest.*, **17**, 588–598 (1967).
- Kabu K., Yamasaki S., Kamimura D., Ito Y., Hasegawa A., Sato E., Kitamura H., Nishida K., Hirano T., *J. Immunol.*, **177**, 1296–1305 (2006).
- Suto H., Nakae S., Kakurai M., Sedgwick J. D., Tsai M., Galli S. J., *J. Immunol.*, **176**, 4102–4112 (2006).
- Inoue K., Matsuda K., Itoh M., Kawaguchi H., Tomoike H., Aoyagi T., Nagai R., Hori M., Nakamura Y., Tanaka T., *Hum. Mol. Genet.*, **11**, 1775–1784 (2002).
- Suzuki T., Ishihara K., Migaki H., Matsuura W., Kohda A., Okumura K., Nagao M., Yamaguchi-Iwai Y., Kambe T., *J. Biol. Chem.*, **280**, 637–643 (2005).
- Suzuki T., Ishihara K., Migaki H., Nagao M., Yamaguchi-Iwai Y., Kambe T., *J. Biol. Chem.*, **280**, 30956–30962 (2005).
- Nishida K., Hasegawa A., Nakae S., Oboki K., Saito H., Yamasaki S., Hirano T., *J. Exp. Med.*, **206**, 1351–1364 (2009).
- Corbalan-Garcia S., Gomez-Fernandez J. C., *Biochim. Biophys. Acta*, **1761**, 633–654 (2006).
- Yamasaki S., Sakata-Sogawa K., Hasegawa A., Suzuki T., Kabu K., Sato E., Kurosaki T., Yamashita S., Tokunaga M., Nishida K.,

- Hirano T., *J. Cell. Biol.*, **177**, 637–645 (2007).
- 21) Richter M., Bonneau R., Girard M. A., Beaulieu C., Larivee P., *Chest*, **123**, 446S (2003).
- 22) Riccioni G., D’Orazio N., *Expert Opin. Investig. Drugs*, **14**, 1145–1155 (2005).
- 23) Zalewski P. D., Truong-Tran A. Q., Grosser D., Jayaram L., Murgia C., Ruffin R. E., *Pharmacol. Ther.*, **105**, 127–149 (2005).
- 24) Xu T. F., Wang X. L., Yang J. Z., Hu X. Y., Wu W. F., Guo L., Kang L. D., Zhang L. Y., *Pediatr. Pulmonol.*, **44**, 763–767 (2009).
- 25) Ho L. H., Ruffin R. E., Murgia C., Li L., Kri-
lis S. A., Zalewski P. D., *J. Immunol.*, **172**,
7750–7760 (2004).
- 26) Murakami M., Hirano T., *Cancer Sci.*, **99**,
1515–1522 (2008).