

と患者においては Intron12 と Exon13 のジャンクション、つまりはスプライシングアクセプターに AG から AT への変異が挿入されていた。これにより Exon13 がスキップされ、Exon12 から Exon14 に連結、Exon14 内で終止コドンができることで全長のタンパク質ができないことも分かった (図 3)。以上より TMEM16F はスコット症候群の原因遺伝子であると結論した。実際、最近ヨーロッパのグループがスコット症候群の別の患者において、TMEM16F の別部位に変異を見つけている¹¹⁾。また連鎖解析により犬のスコット症候群の原因遺伝子が 27 番染色体の狭い領域に絞り込まれているが¹²⁾、その領域には TMEM16F が位置しており、犬においても TMEM16F の変異がスコット症候群を引き起こしていると考えられる。

7. お わ り に

本研究により長年疑問とされていたリン脂質のスクランブルにおいて重要な分子が見つかった。現在の段階では、TMEM16F がスクランブラーゼそのものとして直接リン脂質を動かす可能性と、何らかのイオンを通すことで膜上でのリン脂質の動きを間接的に調節している可能性がある。精製した TMEM16F を用いて試験管内でスクランブラーゼ活性を再構成すること、あるいは TMEM16F の構造解析等によりどちらの可能性が正しいか明らかにする必要がある。また、TMEM16F がアポトーシス時の PS 露出に関わっているのかどうかは、ノックアウトマウス由来の細胞を用いてあきらかになるであろう。高等生物において TMEM16 は、10 個のファミリーメンバーによって構成されており、最初に calcium-activated chloride channel として同定された TMEM16A、16B には PS を露出する能力はない (鈴木ら未発表)。10 個のファミリーメンバーの中で TMEM16F 以外にリン脂質をスクランブルさせるメンバーがあるか今後検討する予定である。最後に、PS の露出はアポトーシス時や血小板の活性化時だけでなく、筋肉・骨の成熟時、リンパ球の活性化時などにおいても見られると報告されている。TMEM16F をはじめ TMEM16 のファミリーメンバーがこれらの現象に関わっているのかも興味深い。

- 1) Daleke, D.L. (2007) *J. Biol. Chem.*, 282, 821–825.
- 2) Suzuki, J., Umeda, M., Sims, P.J., & Nagata, S. (2010) *Nature*, 468, 834–838.
- 3) Bevers, E.M., Comfurius, P., & Zwaal, R.F. (1983) *Biochim. Biophys. Acta*, 736, 57–66.
- 4) Fadok, V.A., Voelker, D.R., Campbell, P.A., Cohen, J.J., Brat-

ton, D.L., & Henson, P.M. (1992) *J. Immunol.*, 148, 2207–2216.

- 5) Bassé, F., Stout, J.G., Sims, P.J., & Wiedmer, T. (1996) *J. Biol. Chem.*, 271, 17205–17210.
- 6) Bevers, E.M. & Williamson, P.L. (2010) *FEBS Lett.*, 584, 2724–2730.
- 7) Williamson, P., Halleck, M.S., Malowitz, J., Ng, S., Fan, X., Krahling, S., Remaley, A.T., & Schlegel, R.A. (2007) *PLoS One*, 2, e729.
- 8) Fadeel, B., Gleiss, B., Höglstrand, K., Chandra, J., Wiedmer, T., Sims, P.J., Henter, J.I., Orrenius, S., & Samali, A. (1999) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 266, 504–511.
- 9) Emoto, K., Toyama-Sorimachi, N., Karasuyama, H., Inoue, K., & Umeda, M. (1997) *Exp. Cell Res.*, 232, 430–434.
- 10) Kojima, H., Newton-Nash, D., Weiss, H.J., Zhao, J., Sims, P.J., & Wiedmer, T. (1994) *J. Clin. Invest.*, 94, 2237–2244.
- 11) Castoldi, E., Collins, P.W., Williamson, P.L., & Bevers, E.M. (2011) *Blood*, 117, 4399–4400.
- 12) Brooks, M., Etter, K., Catalfamo, J., Brisbin, A., Bustamante, C., & Mezey, J. (2010) *Gene*, 450, 70–75.

鈴木 淳, 長田 重一

(京都大学大学院医学研究科医化学教室)

Phospholipid scrambling by TMEM16F

Jun Suzuki and Shigekazu Nagata (Department of Medical Chemistry, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Yoshida, Sakyo-ku, Kyoto 606-8501, Japan)

Src ファミリーチロシンキナーゼによる脳機能制御機構

1. は じ め に

タンパク質チロシンリン酸化反応は、特に多細胞生物で発達しており、厳密な細胞間コミュニケーションの制御を必要とする発生・分化・代謝などのプロセスを制御することが知られている¹⁾。神経系は細胞間コミュニケーションが特に発達した組織であるが、その発生過程はもちろん、成熟後の脳の高次機能制御においても、チロシンリン酸化シグナルは重要な役割を果たす。

タンパク質チロシンリン酸化を担う多様なチロシンキナーゼの中で、非受容体型チロシンキナーゼ Src は歴史的に最初に発見されたチロシンキナーゼである。この Src と構造的な類似性を示す一群のチロシンキナーゼは、Src ファミリーチロシンキナーゼ (SFK) と呼ばれ、Src を筆頭に、現在九つのメンバーが知られており、哺乳類の神経

系では Src, Fyn, Yes, Lyn, Lck の五つについて発現が報告されている²⁾。本稿では, SFK による成熟脳の機能制御について, 最近の私達の研究成果を含めて紹介したい。

2. SFK による脳機能制御

SFK はシナプス可塑性モデルである長期増強現象 (LTP) に重要であり, また Fyn ノックアウト (KO) マウスでは海馬 CA1 領域における LTP の減弱, 空間学習や恐怖条件付け文脈学習の成績低下などが示されていた^{2,3)}。その後, シナプス後部においてグルタミン酸による興奮性シナプス伝達に重要な役割を果たす NMDA 型グルタミン酸受容体 (NMDAR)²⁾, AMPA 型グルタミン酸受容体 (AMPA)⁴⁾, γ -アミノ酪酸 (GABA) による抑制性シナプス伝達を担う GABA_A 受容体 (GABA_AR)⁵⁾, シナプス前部からの神経伝達物質放出に重要なシナプシン⁶⁾などが, SFK の基質として同定され, SFK によるこれら分子のリン酸化が, シナプス機能の制御に直接係わることで, 脳高次機能を制御する可能性が考えられている。

受容体型チャネル NMDAR は主に, GluN1, GluN2A, GluN2B サブユニットの 4 量体で形成され, 記憶や学習などの脳機能に重要な役割を果たす (図 1A, B)。SFK の Src, Fyn は GluN2A, GluN2B サブユニットの C 末端領域をリン酸化する。SFK による GluN2B の主要なリン酸化部位である 1472 番のチロシン (Y1472) をフェニルアラニンに置換した (Y1472F) ノックイン (KI) マウスでは, 扁桃体でのシナプス長期増強現象 (LTP) が減弱し, 恐怖条件付け学習が低下する⁷⁾。この KI マウスの扁桃体シナプス後部では, 変異型 NMDAR が, 本来 NMDAR が局在しないはずのシナプス周囲部へ異常局在することが示されている。Y1472 はクラスリン依存性エンドサイトーシスに重要な AP-2 複合体の結合部位であることが報告されており, Y1472 のリン酸化はエンドサイトーシスを抑制的に制御する可能性がある。Y1472F GluN2B を含む NMDAR では, エンドサイトーシスを介した局在の制御が乱れ, 結果としてシナプス周囲部への異常局在につながる可能性が考えられる。

SFK の Src や Fyn によってリン酸化される GluN2A の 1325 番のチロシンをフェニルアラニンに置換した KI マウスでは, 強制水泳テスト (FST) や尾懸垂テスト (TST) における無動時間の減少が報告されている⁸⁾。FST や TST は動物のうつ状態を評価する行動テストで, 無動状態は抑うつ傾向を反映すると考えられることから, GluN2A のチロシンリン酸化は, うつ状態を促進する作用があると考えら

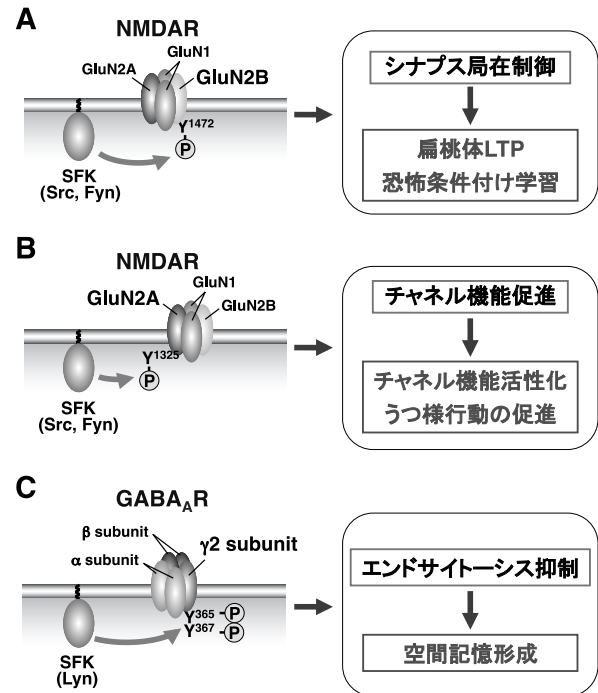


図 1 SFK による NMDA 型グルタミン酸受容体, GABA_A 受容体のチロシンリン酸化とその機能

(A, B) NMDA 受容体 (NMDAR) の GluN2B と GluN2A サブユニットは, それぞれ C 末端 1472 番, 1325 番のチロシンが SFK によりリン酸化を受ける。GluN2B のリン酸化は NMDAR のシナプス局在や扁桃体での LTP, 恐怖条件付け学習に重要である (A)。一方, GluN2A のリン酸化は, NMDAR のチャネル機能を亢進させ, うつ様行動を抑制的に制御する可能性がある (B)。(C) GABA_A 受容体は $\gamma 2$ サブユニットの 365 番と 367 番のチロシンが SFK によりリン酸化を受ける。 $\gamma 2$ サブユニットのリン酸化により GABA_AR のエンドサイトーシスが抑制され, この反応が空間記憶形成に重要である可能性がある。

れる。うつ病態に深く係わる脳領域である線条体の組織スライスをを用いた解析において, この KI マウスでは, 神経細胞内への Src の添加により誘導される NMDAR 依存性の興奮性シナプス後電流 (EPSC) の増加がみられないことから, SFK による NMDAR の機能促進が失われた結果, うつ様行動の異常が起こるのではないかと予測されている。

一方で, 抑制性シナプス伝達を担う GABA_AR は, 成熟脳では主に α , β , γ サブユニットが 2:2:1 で集合した 5 量体で存在する。 γ サブユニットには 1-3 が存在するが, そのうち $\gamma 2$ サブユニットの 365 番と 367 番のチロシン (Y365, Y367) は SFK の Fyn によりリン酸化を受ける (図 1C)。Y365 と Y367 をフェニルアラニンに置換した変異型 $\gamma 2$ (Y365/367F) の KI マウスが作製されたが, ホモ KI マ

ウスは胎生致死となるため、ヘテロ KI マウスを用いた解析が行われ、この KI マウスは、海馬 CA3 領域依存性の空間記憶形成に異常が見られることが報告された⁹⁾。このマウスの海馬 CA3 領域では抑制性微小シナプス後電流 (mIPSC) の振幅と頻度が増強しており、GABA_AR 機能亢進が予想された。合成ペプチドを用いた解析により、Y365 と Y367 のリン酸化は AP-2 への結合を抑制することが示されている⁵⁾。さらに、Y365/367F KI マウスでは、海馬において細胞膜表面への GABA_AR の局在の増加が示されている。これらの結果から、Y365/367 のリン酸化は、AP-2 依存的なエンドサイトーシスの抑制を介して GABA_AR の細胞内局在を制御しており、Y365/367F ミュータントではこのシステムの破綻により膜表面への局在が増加した結果、空間記憶形成の異常が現れたと考えられる。

3. CD47-SIRPα 系

上述の SFK 基質はいずれもシナプスに局在するリガンド依存性チャネルであるが、最近我々の研究グループでは、これらの分子とは機能的に全く異なる、細胞間相互作用に係わる膜タンパク質 SIRPα (signal regulatory protein α) が SFK によりチロシンリン酸化を受け、行動制御に係わることを明らかにした¹⁰⁾。SIRPα は 1 回膜貫通型のイムノグロブリンスーパーファミリー (IgSF) 分子で、細胞内の 2 箇所のチロシン残基 (Y477 と Y501) がリン酸化を受け、この部分にチロシン脱リン酸化酵素 Shp2 (Src homology 2 domain-containing protein tyrosine phosphatase 2) が結合、活性化して細胞内にシグナルを伝える。一方、SIRPα の細胞外領域のリガンドとして別の膜タンパク質 CD47 が同定されている。CD47 は 5 回膜貫通型 IgSF 分子で、細胞外に一つの Ig 様構造をもち、この部分が SIRPα の細胞外領域と特異的に相互作用して細胞間シグナル CD47-SIRPα 系を形成する¹¹⁾ (図 2)。SIRPα と CD47 はどちらも神経系に強く発現するが、発生過程での発現は低く、成熟後の脳で最も強く発現する¹²⁾。SIRPα と CD47 は脳に広く分布するが、海馬 CA3 透明層、小脳分子層、網膜外網状層・内網状層など、シナプスの豊富な領域に特に強く局在し、海馬錐体細胞層や歯状回顆粒細胞層などの神経細胞体が集まる領域には局在しない。初代培養細胞では、SIRPα は神経軸索に、CD47 は樹状突起に局在する傾向がある¹²⁾。また、低いレベルでグリア細胞にも発現が認められる¹³⁾。

我々の研究グループでは培養神経細胞を用いた解析から、CD47 側シグナルが、神経突起の伸長やシナプス関連構造 (フィロポディアやスパイン) の形成を、促進的に制

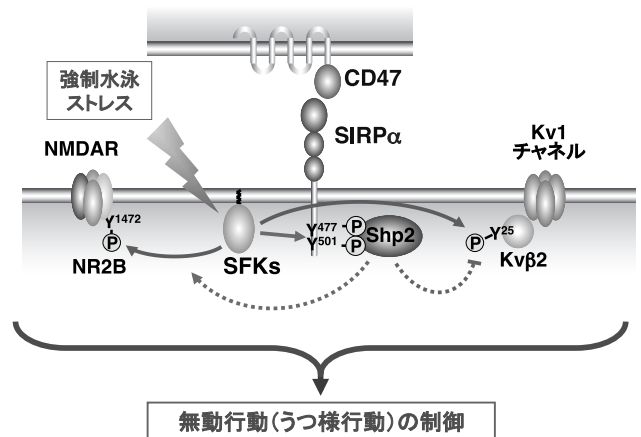


図 2 SFK シグナルネットワークによるうつ様行動の制御モデル

FS ストレスにより活性化した SFK は、GluN2B、Kvβ2、SIRPα をリン酸化する。SIRPα は下流シグナル分子 Shp2 を活性化し、GluN2B や Kvβ2 のリン酸化を正負に制御する。GluN2B や Kvβ2 のリン酸化状態の変化は、NMDAR や Kv1 チャネルの機能を修飾し、それによってうつ様行動が制御される可能性がある。SIRPα のチロシンリン酸化にはリガンドである CD47 が重要であるため、このシステム全体が神経細胞間相互作用の状態に影響を受けると考えられる。矢印はリン酸化の促進を、棒印は抑制を示す。点線は可能性を示す。

御することを明らかにしているが¹¹⁾、SIRPα 側シグナルの機能については不明であった。

4. SIRPα リン酸化によるうつ様行動の制御

そこで我々は、SIRPα のチロシンリン酸化部位を含む細胞内領域を欠損した SIRPα KO マウスを用いて、網羅的な行動解析を行った¹⁰⁾。その結果、SIRPα KO マウスでは FST における無動時間が増加することが明らかとなった (図 3)。さらに、リン酸化 Y501 を特異的に認識する抗体を作製し、脳における SIRPα のチロシンリン酸化を検討したところ、野生型 (WT) マウスでは強制水泳 (FS) 直後の脳で、SIRPα の Y501 が強くリン酸化されることが分かった。さらに、同じリン酸化抗体を用いた免疫組織染色により、脳の海馬や扁桃体、視床で、特に強く SIRPα がリン酸化することが明らかとなり、これらの領域で SIRPα のチロシンリン酸化シグナルが強く機能していると考えられた (図 3)。

リコンビナントタンパク質を用いた *in vitro* の解析や株細胞を用いた研究から、SFK が SIRPα をチロシンリン酸化する可能性が高いと考えられる¹¹⁾。そこで、脳内 SIRPα のチロシンリン酸化への SFK の関与について、Fyn KO マ

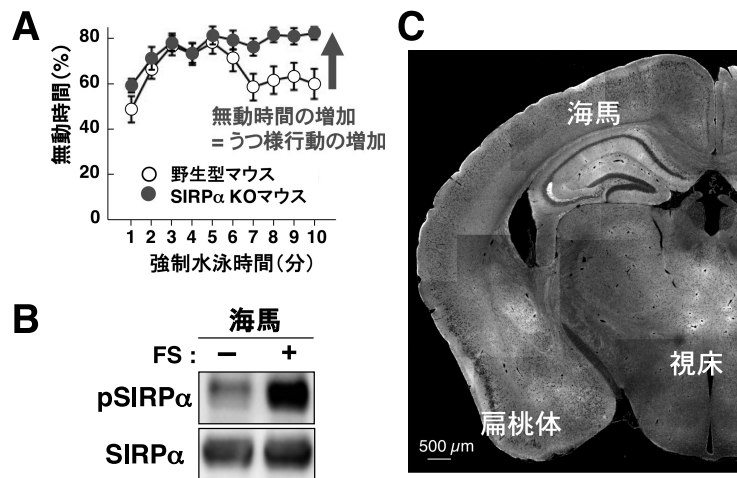


図3 強制水泳による脳内 SIRT6 のチロシンリン酸化と SIRT6 KO マウスにおけるうつ様行動（無動）の増加

(A) SIRT6 KO マウスと野生型マウスに 10 分間の強制水泳テスト (FST) を行い, 1 分毎の無動時間を % で示した. FST は 24 時間間隔で二度行っており, グラフは 2 回目のデータ. SIRT6 KO マウスは野生型マウスに比べて無動時間の増加傾向がみられた. (B) FS 直後の野生型マウスの海馬から組織ホモジネートを調製し, チロシンリン酸化を受けた SIRT6 に特異的な抗体 (pSIRT6) とリン酸化に依存しない抗 SIRT6 抗体 (SIRT6) で, ウェスタンブロットを行った (FS+). コントロールとして, 足の立つ水に浸けたマウスで同様の実験を行った (FS-). FS により脳内で SIRT6 のチロシンリン酸化が強く誘導される. (C) pSIRT6 抗体を用いた FS 後のマウス脳組織の免疫染色. SIRT6 は, 海馬, 扁桃体, 視床などで特に強くリン酸化されていることが分かる. データは示していないが, FS を受けていないマウスの脳組織では, リン酸化 SIRT6 の染色性はほとんど見られない.

ウスを用いて解析を行ったところ, Fyn KO マウスでは, FS ストレスによる SIRT6 のチロシンリン酸化が減弱し, basal な状態でのチロシンリン酸化も減弱していることが分かった. さらに我々は, FS ストレスが脳の Fyn, Src を活性化することも明らかとした. また, マイクロダイアリシスを用いた解析により, FS ストレスを受けたマウスの脳内では, ノルエピネフリン (NE) の放出が増加することを確認するとともに, NE 刺激により培養海馬神経細胞で SIRT6 がチロシンリン酸化を受けることを見出した. このチロシンリン酸化は, SFK の特異的阻害剤である PP2 で抑制されることから, SFK に依存した反応であることが分かった. これらの結果から, FS により SFK が活性化した結果, SIRT6 のチロシンリン酸化が誘導され, 少なくともその一部は NE の作用によると考えられた¹⁰⁾.

一方で我々は, SIRT6 のリガンドである CD47 の KO マウスの脳では, FS に伴う SIRT6 のチロシンリン酸化が強く抑制されることを見出した. さらに, この KO マウスで

は SIRT6 KO マウスと同様に FS テストにおける無動時間の増加が認められた. これらの結果から, FS ストレスによる SIRT6 のチロシンリン酸化と無動時間の制御にはリガンドである CD47 が必要であることがわかった¹⁰⁾ (図 2). CD47 との相互作用により, SIRT6 がチロシンリン酸化を受けやすい状態, あるいはリン酸化が安定化する状態に維持されている可能性が考えられる. また, FS により CD47 と SIRT6 の相互作用が誘導される可能性も残されている. いずれにせよ, SIRT6 のチロシンリン酸化シグナルは, 神経細胞間の相互作用の状態を強く反映すると考えられる.

5. SIRT6 チロシンリン酸化による行動制御のメカニズム

SIRT6 はリン酸化すると, 下流シグナル分子であるチロシン脱リン酸化酵素 Shp2 を活性化するため, SIRT6 KO マウスでは Shp2 基質分子のチロシンリン酸化が増強すると考えられる. 質量分析による解析の結果, SIRT6 KO マウスの脳では Kv1 ファミリーに属する電位依存性 K⁺チャ

ネルの β サブユニット Kv β 2 のチロシンリン酸化が増強することが分かった。さらに, Fyn KO マウスでは, Kv β 2 のリン酸化が強く抑制されることを見出し, Kv β 2 もまた SFK の基質と考えられた¹⁰⁾。Kv β 2 は細胞質型のタンパク質 Kv β ファミリー (Kv β 1-3) の一つで, チャネルポアを形成する Kv1 ファミリー α サブユニットの N 末端細胞内領域と 1:1 で相互作用し, この $\alpha\beta$ 複合体が四つ集まって, 一つの電位依存性 K⁺ チャネルが形成される。Kv β 2 は α サブユニットの発現・局在やチャネル機能を制御する可能性が示唆されているが詳細は明らかでなく, またチロシンリン酸化とその機能についてもまだ報告されていない。しかしながら, K⁺ チャネルの機能亢進が動物のうつ様行動を促進することから^{14,15)}, SIRP α KO マウスでは, Shp2 による抑制がはずれることで Kv β 2 のリン酸化が増加し, これが Kv1 チャネルの機能を亢進して無動時間が増加する可能性が考えられる。

Kv β 2 とは別に, 我々は NMDAR にも注目している。Fyn は NMDAR の GluN2B サブユニットをチロシンリン酸化するが, 我々は, FS ストレスが SFK の Fyn 依存的に GluN2B のチロシンリン酸化を増強し, さらに SIRP α KO マウスでは, この FS による GluN2B のチロシンリン酸化が抑制されることを見出し, SIRP α シグナルが SFK による GluN2B のチロシンリン酸化を促進的に制御すると考えられた¹⁰⁾ (図 2)。SIRP α KO マウスで見られる無動時間の増加は, 24 時間間隔で行った二度の FST の 2 回目に認められる。このことは FST における無動時間の制御には, 学習や記憶が関与する可能性を示しており, SIRP α によるうつ様行動の制御には, NMDAR のリン酸化を介した記憶・学習の制御が関与する可能性が考えられる。

6. お わ り に

本稿では, 神経系におけるチロシンリン酸化シグナルの機能について, ごく一部を解説した。脳機能の研究には, 動物個体を用いた解析が重要となるが, 本稿で紹介したように, チロシンキナーゼ基質分子や, そのリン酸化部位を特異的に遺伝子操作したミュータントマウスを駆使することで, 今後さらに詳細な解析が進むと期待される。最初のチロシンキナーゼとして Src が発見されてからまだ 35 年しか経っていないが, その間, チロシンキナーゼの多様な生理機能が次々と明らかにされており, 10 年前にはチロシンキナーゼを標的とした抗がん剤が開発された。今日の神経系におけるチロシンリン酸化シグナルの研究成果が近

い将来, 気分障害や記憶障害, 心的外傷後ストレス障害等の病態・病因の解明, 臨床応用へと展開されることを期待したい。

謝辞

本稿で紹介した研究成果は, 群馬大学生体調節研究所において行われました。ご指導をいただいた崎尚教授はじめ, 多くの共同研究者の方々に深く感謝いたします。

- Hunter, T. (2009) *Curr. Opin. Cell Biol.*, **21**, 140–146.
- Salter, M.W. & Kalia, L.V. (2004) *Nat. Rev. Neurosci.*, **5**, 317–328.
- Isosaka, T., Hattori, K., Kida, S., Kohno, T., Nakazawa, T., Yamamoto, T., Yagi, T., & Yuasa, S. (2008) *Eur. J. Neurosci.*, **28**, 973–981.
- Hayashi, T. & Huganir, R.L. (2004) *J. Neurosci.*, **24**, 6152–6160.
- Jurd, R. & Moss, S.J. (2010) *Commun., Integr., Biol.*, **3**, 176–178.
- Onofri, F., Messa, M., Matafora, V., Bonanno, G., Corradi, A., Bachi, A., Valtorta, F., & Benfenati, F. (2007) *J. Biol. Chem.*, **282**, 15754–15767.
- Nakazawa, T., Komai, S., Watabe, A.M., Kiyama, Y., Fukaya, M., Arima-Yoshida, F., Horai, R., Sudo, K., Ebine, K., Delawary, M., Goto, J., Umemori, H., Tezuka, T., Iwakura, Y., Watanabe, M., Yamamoto, T., & Manabe, T. (2006) *EMBO J.*, **25**, 2867–2877.
- Taniguchi, S., Nakazawa, T., Tanimura, A., Kiyama, Y., Tezuka, T., Watabe, A.M., Katayama, N., Yokoyama, K., Inoue, T., Izumi-Nakaseko, H., Kakuta, S., Sudo, K., Iwakura, Y., Umemori, H., Inoue, T., Murphy, N.P., Hashimoto, K., Kano, M., Manabe, T., & Yamamoto, T. (2009) *EMBO J.*, **28**, 3717–3729.
- Tretter, V., Revilla-Sanchez, R., Houston, C., Terunuma, M., Havekes, R., Florian, C., Jurd, R., Vithlani, M., Michels, G., Couve, A., Sieghart, W., Brandon, N., Abel, T., Smart, T.G., & Moss, S.J. (2009) *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **106**, 20039–20044.
- Ohnishi, H., Murata, T., Kusakari, S., Hayashi, Y., Takao, K., Maruyama, T., Ago, Y., Koda, K., Jin, F.J., Okawa, K., Oldenborg, P.A., Okazawa, H., Murata, Y., Furuya, N., Matsuda, T., Miyakawa, T., & Matozaki, T. (2010) *J. Neurosci.*, **30**, 10472–10483.
- Matozaki, T., Murata, Y., Okazawa, H., & Ohnishi, H. (2009) *Trends Cell Biol.*, **19**, 72–80.
- Ohnishi, H., Kaneko, Y., Okazawa, H., Miyashita, M., Sato, R., Hayashi, A., Tada, K., Nagata, S., Takahashi, M., & Matozaki, T. (2005) *J. Neurosci.*, **25**, 2702–2711.
- Kusakari, S., Ohnishi, H., Jin, F.J., Kaneko, Y., Murata, T., Murata, Y., Okazawa, H., & Matozaki, T. (2008) *J. Cell Sci.*, **121**, 1213–1223.
- Galeotti, N., Ghelardini, C., Caldari, B., & Bartolini, A. (1999) *Br. J. Pharmacol.*, **126**, 1653–1659.
- Wallace, D.L., Han, M.H., Graham, D.L., Green, T.A., Vialou,

V., Iniguez, S.D., Cao, J.L., Kirk, A., Chakravarty, S., Kumar, A., Krishnan, V., Neve, R.L., Cooper, D.C., Bolanos, C.A., Barrot, M., McClung, C.A., & Nestler, E.J. (2009) *Nat. Neurosci.*, 12, 200–209.

大西 浩史
(群馬大学生体調節研究所バイオシグナル分野)

Regulation of the adult brain function by Src family tyrosine kinases

Hiroshi Ohnishi (Laboratory of Biosignal Sciences, Institute for Molecular and Cellular Regulation, Gunma University, 3-39-15 Showa-machi, Maebashi, Gunma 371-8512, Japan)