

特集：生体防御メカニズムの分子基盤

肺コレクチンによる自然免疫制御機構

黒 木 由 夫, 西 谷 千 明

肺コレクチンの肺サーファクタントタンパク質 A (SP-A) および D (SP-D) は, C タイプレクチンファミリーに属しており, レクチンドメインとコラーゲン様ドメインを有するハイブリッド分子である。肺サーファクタントは, 肺胞 II 型細胞で合成され, 肺胞腔に分泌される脂質タンパク質複合体で, その物理化学的表面活性作用により肺胞虚脱を防ぐことによって安定な呼吸を維持する生理活性物質である。肺は常に外界に開放しているので, 肺サーファクタント成分の肺コレクチンによる生体防御機能は重要である。コレクチンは, 病原微生物に結合し, TLR などのマクロファージ上の受容体との相互作用を介して, LPS などの細菌成分により惹起される炎症を制御する。また, オプソニンとして機能するとともに, 貪食受容体の細胞膜局在増強によっても細菌貪食を促進する。本稿では, 肺コレクチンによる自然免疫制御の機構について概説する。

1. はじめに

コレクチンは, コラーゲン様ドメインと C 型レクチンドメイン¹⁾を有するハイブリッドタンパク質で, 分泌型コレクチンとしては, 肺コレクチンの SP-A と SP-D およびマンノース結合タンパク質 (MBL) がこれに属する。肺コレクチンは, 肺サーファクタントの構成成分である。肺サーファクタントは, 肺胞 II 型細胞で合成され, 肺胞腔に分泌される組織リポタンパク質で, 肺胞の全表面を覆い, その物理化学的表面活性作用により肺胞虚脱を防ぐことによって円滑な呼吸の維持に寄与している。肺サーファクタントの主要成分は, リン脂質で, 特にジパルミトイルホスファチジルコリン (DPPC) が多いのが特徴である。肺サーファクタントには 4 種類の特異タンパク質が存在する²⁾。コレクチンの SP-A と SP-D, および, 疎水性タンパク質の SP-B と SP-C である。SP-B と SP-C は, DPPC などのリン脂質との相互作用を介して気相-液相界面における

表面活性作用を惹起する。SP-B の欠損により致死的な呼吸障害を来す³⁾。

生体防御レクチンとして機能するコレクチンは, 自然免疫を構成する重要な因子の一つである。自然免疫は, 病原微生物に存在する特有の分子パターンを認識することによって自己と非自己を区別して排除し, 生体を守る最も基本的な生体防御機構である。パターン認識分子として, リポ多糖 (LPS) やペプチドグリカン (PGN) などの病原微生物構成成分 (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs) を識別する CD14 や Toll 様受容体 (TLR) およびレクチンがある。CD14 や TLR はともにエンドトキシン受容体 (pathogen receptor) として機能し, エンドトキシン惹起細胞応答のシグナル伝達に必須な分子で, パターン認識受容体と呼ばれている^{4,5)}。気道・肺胞系の呼吸器は外界に開放しており, 病原微生物侵入の危険に常に曝されているので, 肺コレクチンの SP-A と SP-D が担う自然免疫生体防御はきわめて重要である。

2. 肺コレクチンの構造

SP-A と SP-D は, それぞれ, 分子量 28 kDa と 40 kDa のペプチドがさらに N-グリコシド糖鎖の付加を受けて, SP-A が 28-36 kDa, SP-D が 43 kDa の成熟タンパク質となる。構造上, 特徴的なことは, SP-A と SP-D はともに

札幌医科大学医学部医化学講座 (〒060-8556 札幌市中央区南 1 条西 17 丁目)

Innate immune functions of pulmonary collectins

Yoshio Kuroki and Chiaki Nishitani (Department of Biochemistry, Sapporo Medical University School of Medicine, South-1 West-17, Chuo-ku, Sapporo 060-8556, Japan)

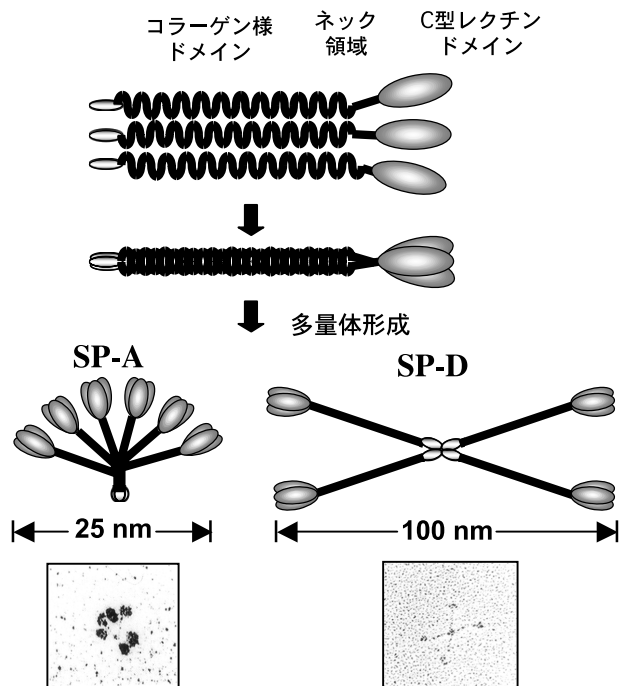


図1 肺コレクチンの構造

SP-AとSP-Dは、ジスルフィド結合を持つN末端側、コラーゲン様ドメイン、ネック領域、およびC型レクチンドメイン（糖鎖認識領域、CRD）から成る。三量体がさらに集合した多量体を形成し、SP-Aが十八量体の花束様構造、SP-Dは十二量体の十字架様構造を呈する。SP-Aが中程に中断を持つ23回のGly-X-Yの繰り返しのコラーゲン様ドメインを持つものに対して、SP-Dは中断のない59回のGly-X-Yの繰り返しを持つ。下のパネルは、ロータリーシャドウ法により電子顕微鏡観察された肺コレクチン分子。

N末端側にコラーゲン様ドメインを持ち、アミノ酸34～38個からなるネック領域をはさんで、C末端側にはC型レクチンドメイン（糖鎖認識領域；CRD）が存在することである²⁾（図1）。糖質結合特異性も類似しており、マンノースやグルコースに高い親和性を有する。これらのコレクチンは、コラーゲン様ドメインの部分で3本のポリペプチドがトリプルヘリックスを形成した三量体（trimer）をつくり、これがさらに4～6個集合した巨大分子構造を形成している。SP-AとSP-Dではコラーゲン様ドメインの長さが異なり、SP-Aは、23個のGly-X-Yの繰り返しを持つものに対して、SP-Dは59個のGly-X-Y繰り返し構造を持つ。しかも、SP-AにはGly-X-Y繰り返しの中断がコラーゲン様ドメインの中程にあるので、SP-Aは花束様（flower-bouquet）構造（十八量体）を、SP-Dは十字架様構造（cruciform）（十二量体）を形成している（図1）。

3. *in vivo* 研究による肺コレクチン機能の解明

マウスやヒツジを用いた *in vivo* 研究により、その自然免疫機能が明らかとなった。SP-A ノックアウトマウスにLPSを投与すると、肺内の炎症が野生型マウスに比べて有

意に増強するが、ノックアウトマウスに、LPSと同時にSP-Aを気管内投与すると、その炎症が野生型マウスの程度にまで抑えられる⁶⁾。SP-D ノックアウトマウスでも肺炎症の増強がみられ、SP-Dやサーファクタントの投与によって炎症が抑制される⁷⁾。また、ヒツジの未熟新生仔にSP-Dを投与することによってエンドトキシンショックを予防できたという報告⁸⁾もある。外界に開放している肺にはエンドトキシンなどのPAMPsが侵入してくる可能性も高く、肺胞上皮細胞は炎症による傷害を受けやすいので、肺炎症をできるだけ最小限に保とうという機構であると考えられる。

一方、コレクチンは、マクロファージによる細菌の貪食にも関与している。ノックアウトマウスにB群溶連菌（GBS）や *Haemophilus influenza* を気管内投与しマクロファージに貪食された細菌数を調べてみると、野生型マウス由来肺胞マクロファージに比べて、SP-A ノックアウトマウスとSP-D ノックアウトマウス由来の肺胞マクロファージでは、貪食細菌数が有意に低下していた^{8,9)}。このことは、SP-AとSP-Dが肺胞マクロファージによる細菌貪食を促進していることを示している。肺コレクチンは、肺における細菌クリアランスにも寄与していると考えられる。

ノックアウトマウスの研究は、SP-DがSP-Aと同様に肺の自然免疫に重要な役割を果たしていることを証明した。しかし、SP-A ノックアウトマウスと異なり、SP-D ノックアウトマウスでは肺胞腔にサーファクタント脂質と肥大化した泡沫状マクロファージの大量貯留がみられ、最も注目すべき変化として、時間経過とともに、肺胞構造が肺気腫様の変化を来す¹⁰⁾。このことは、SP-Dの新たな機能を示唆しており、ノックアウトマウスでは肺胞マクロファージによるH₂O₂産生増加、マトリックスメタロプロテアーゼ（MMP）活性の亢進が認められた¹¹⁾。すなわち、SP-Dが肺胞マクロファージによるオキシダントとMMP産生を制御し¹²⁾、肺気腫への進展に関与している可能性が示唆された。

4. 肺コレクチンによる炎症制御

(1) TLR との相互作用を介する機構

SP-Aは、エンドトキシンの主成分であるLPSの完全型（smooth LPS; O111:B4およびO26:B6）に結合しないが、変異体（rough LPS; ReおよびRc）には結合する（図2A）¹³⁾。SP-AはLPSの活性を担うリピドA部分に結合し、コア多糖が長くなるに従ってその結合が弱くなり、O特異側鎖を持つsmooth LPSには結合できないと考えられる。一方、SP-Aは、グラム陽性菌由来のPGNやザイモサンには結合しない。

SP-Aは、U937細胞あるいは肺胞マクロファージからの

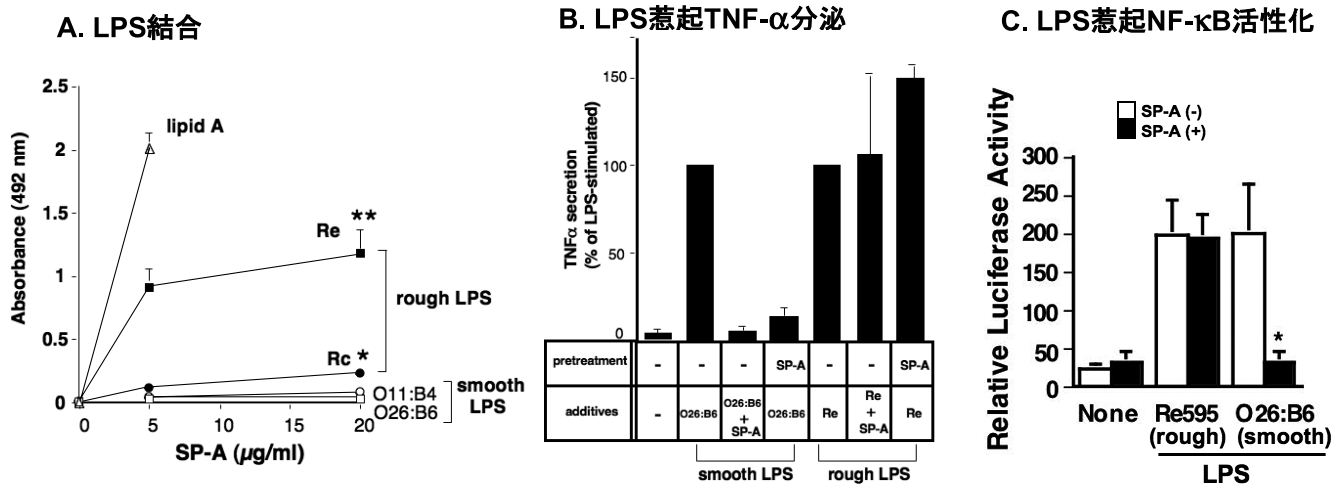


図2 SP-AによるLPS惹起炎症制御

(A) SP-Aと固相化LPSの結合。SP-Aは、O特異抗原を失ったrough LPS (Re595 LPS, RcLPS)とLPSの活性本体であるリポドAに結合するが、完全型のsmooth LPS (O11:B4 LPS, O26:B6 LPS)には結合しない。(B) SP-AによるLPS惹起TNF-α分泌の制御。SP-Aは、U937細胞からのsmooth LPS惹起TNF-α分泌を抑制するが、rough LPS惹起TNF-α分泌は抑制しない。細胞とSP-Aをブレインキュベートし、細胞を洗浄後にLPSを添加しても同様の結果である。(C) SP-AによるLPS惹起NF-κB活性化の制御。SP-AはTLR4/MD-2トランスフェクトHEK293細胞でのsmooth LPS惹起NF-κB活性化のみを抑制する。(文献(13, 14)から抜粋)

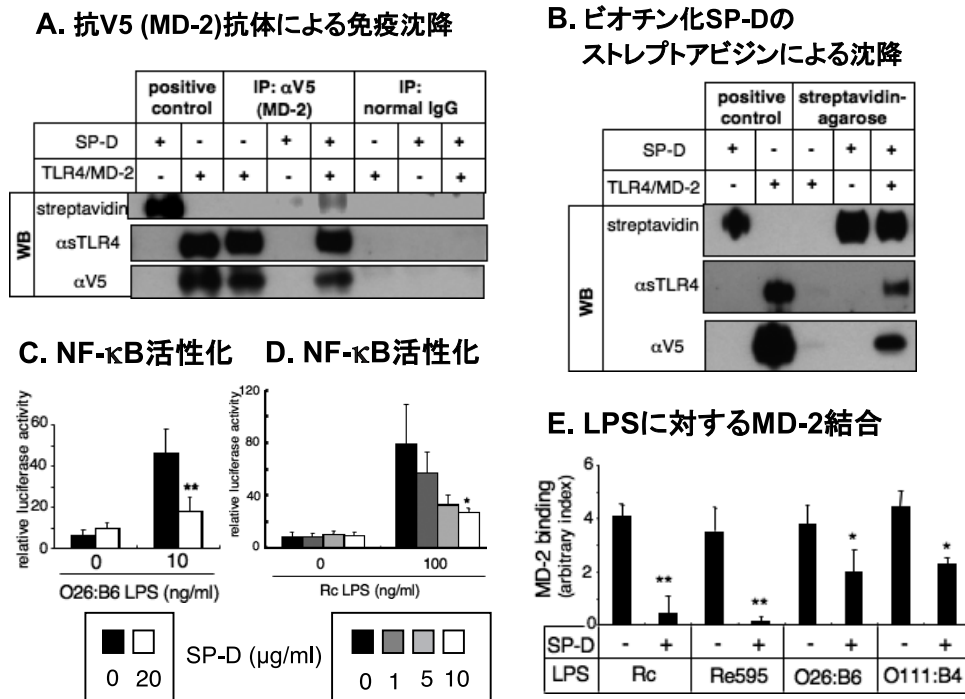
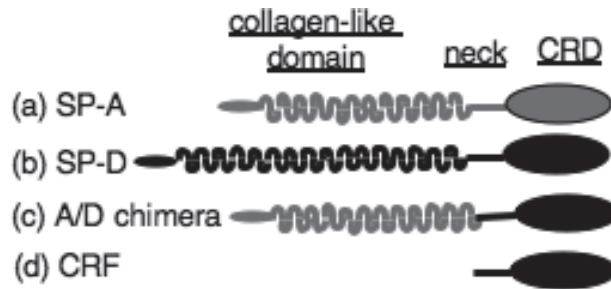


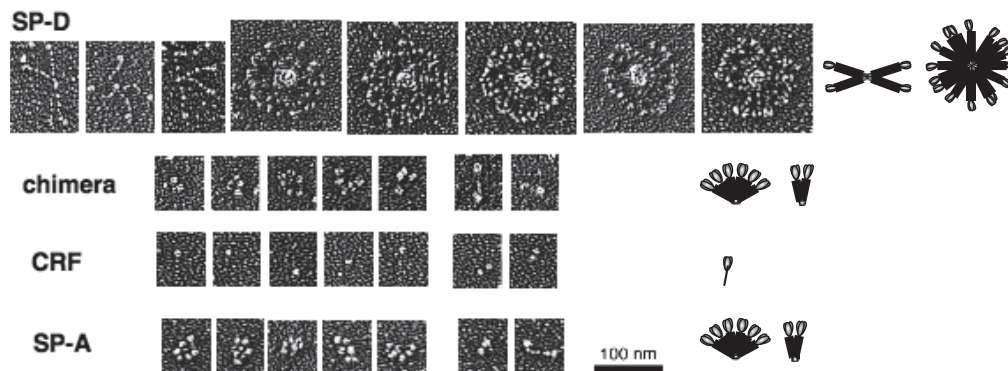
図3 SP-DとTLR4/MD-2複合体の結合、および、LPS惹起シグナルとLPS-受容体相互作用への影響

(A, B) 組換え可溶性TLR4細胞外ドメイン (sTLR4)と組換え可溶性MD-2 (sMD-2)の複合体とビオチン化SP-Dをインキュベート後、抗MD-2 (V5)抗体による免疫沈降(A)、およびビオチン化SP-Dのストレプトアビジンアガロースによる沈降(B)を行った。いずれにおいても、sTLR4、sMD-2とSP-Dの三者が沈降した。(C, D) TLR4/MD-2トランスフェクトHEK293細胞において、SP-Dは、O26:B6 LPS (C)とRc LPS (D)により惹起されるNF-κB活性化を抑制する。(E) SP-Dは、固相化LPSに対する組換え可溶性MD-2の結合を有意に抑制する。(文献(18)から抜粋)

A. SP-A/SP-DキメラとCRF(コラゲナーゼ処理断片)



B. 電子顕微鏡観察



C. LPS惹起TNF- α 分泌に対するSP-A/SP-DキメラとCRFの影響

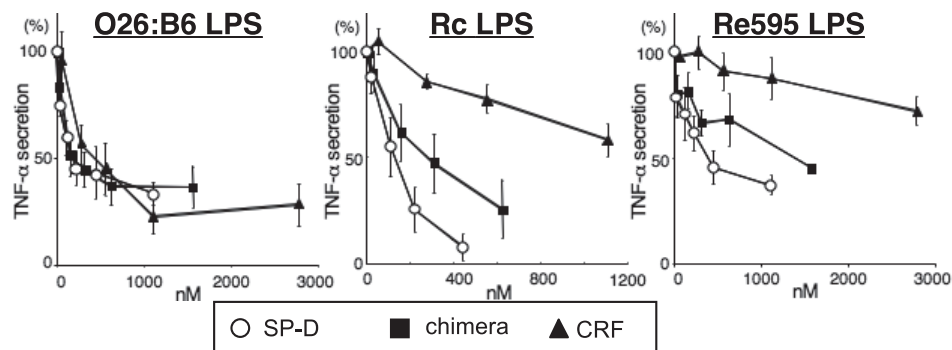


図4 SP-DによるLPS惹起炎症反応の抑制には、SP-Dの十字架様構造とその多量体が重要である。(A) キメラ体とCRF。A/Dキメラ：SP-AのN端側とコラーゲン様ドメイン、および、SP-Dのネック領域とレクチンドメイン(CRD)から成る。CRF：SP-Dのコラゲナーゼ処理によって得られ、SP-Dのネック領域とレクチンドメインから成る。(B) ロータリーシャドウ法によるSP-D、A/Dキメラ体、CRF、および、SP-Aの電子顕微鏡観察。A/Dキメラ体は、SP-Aに類似した花束様構造を呈し、CRFは多量体構造を形成しない。(C) LPS惹起TNF- α 分泌に対するA/Dキメラ体とCRFの影響。(文献(18)より抜粋)

LPS誘導細胞応答を修飾する。すなわち、smooth LPSによる腫瘍壊死因子(TNF- α)分泌を抑制するが、SP-Aのリガンドであるrough LPSによるTNF- α 分泌は抑制せず、むしろ増加させる¹³⁾(図2B)。LPS惹起NF- κ B活性化についても同様に、smooth LPS惹起シグナル伝達のみ抑制する¹⁴⁾(図2C)。SP-Aは、そのリガンドではないPGNおよびザイモサン惹起TNF- α 分泌とNF- κ B活性化に対して抑

制作用を発揮する^{15, 16)}。このように、SP-Aは、リガンド結合特異的に炎症を抑制していると言える。

生理的には、気道に細菌叢を形成するグラム陰性菌の多くはsmooth LPSからrough LPSの発現へと抗原型(serotype)を変換することによって、すなわち、「O特異抗原」を失うことによって抗原性を喪失して獲得免疫から逃避し慢性感染を引き起こすと考えられる。SP-Aはそのような

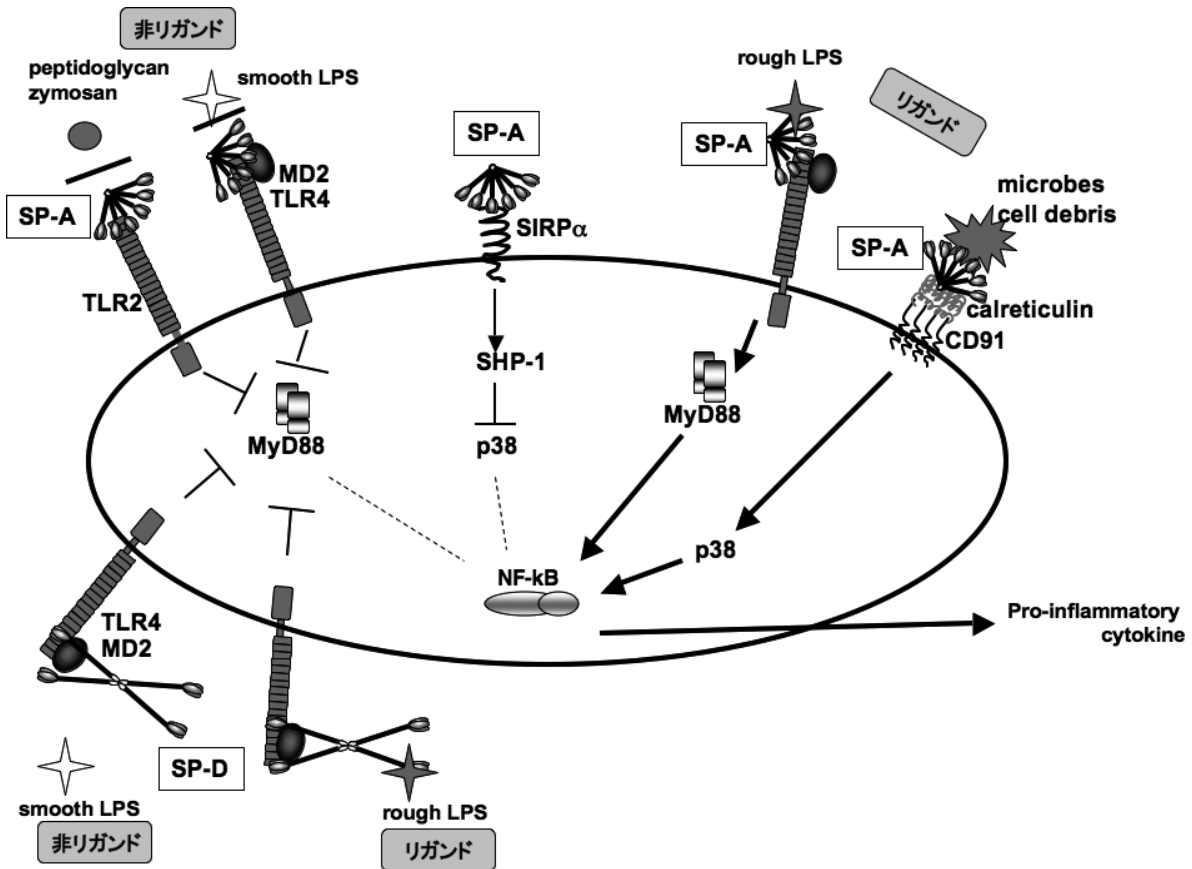


図5 肺コレクチンによる炎症制御機構

SP-Aは、TLR、SIRPαおよびcalreticulin/CD91との相互作用を介して、リガンド結合特異的にPAMPs惹起炎症を制御する。SP-Dは、TLR4/MD-2複合体に結合し、リガンド、非リガンドに関わらず、LPS惹起炎症を抑制する。

rough LPS 発現グラム陰性菌にも結合し、免疫細胞を活性化することによって細菌やLPSのクリアランスに寄与しているものと思われる。一方で、SP-Aは、通常、気道には存在しないsmooth LPS発現のグラム陰性菌あるいはグラム陽性菌由来PGNの惹起する過剰な炎症反応を抑制していると考えられる。

SP-Aが、TLR4やTLR2の細胞外ドメインとMD-2に結合すること^{14,15)}が、可溶性タンパク質(sTLRおよびsMD-2)の固相化、免疫沈降、および、プラズモン共鳴法による解析で明らかとなった。さらに、SP-AはTLR4発現HEK293細胞に対するsmooth LPSの結合を阻止し¹⁴⁾、PGNとザイモサンのTLR2細胞外ドメインに対する結合を抑制する^{15,16)}。その結果、SP-AとTLRとの結合によってTLRによるsmooth LPS、PGN、および、ザイモサンの認識が阻止され、TLR介在シグナル伝達とそれに続く炎症反応が抑制されると考えられる。

SP-DもSP-Aと同様に、rough LPS (Re595 LPS, Rc LPS)に結合するが、smooth LPS (O26:B6 LPS)には結合しない¹⁷⁾。しかし、SP-Aと違って、リガンド、非リガンドに関わらず、LPS惹起シグナル伝達とサイトカイン分泌を抑

制する¹⁸⁾(図3C, D)。SP-DもTLR4細胞外ドメイン、MD-2、およびTLR4/MD-2複合体に結合する^{18~20)}(図3A, B)。さらに、SP-Dは、LPSに対するMD-2結合を抑制し(図3E)、TLR4/MD-2発現細胞に対するAlexa標識LPSの結合を阻止するので、SP-Dは、LPSとLPS受容体との相互作用を変化させることによってLPS惹起炎症を抑制していると考えられる。炎症制御におけるSP-DとSP-Aの相違は、リガンド(rough LPS)結合と受容体(TLR4/MD-2)結合の際のコラーゲン様ドメインの長さや多量体構造に基づくレクチンドメイン(CRD)のオリエンテーションの違いによるものかもしれない。

SP-DのTLR4/MD-2結合は、SP-Dのレクチンドメインを介している^{19,20)}ので、SP-Dによる炎症制御の機能ドメインはレクチンドメイン(CRD)であると考えられる。SP-Dのコラーゲン様ドメインをSP-Aの同領域と置換したSP-A/SP-Dキメラ体は、SP-Dのような十字架様構造ではなく、SP-A類似の花束様構造を呈している¹⁸⁾(図4A, B)。

また、SP-Dのコラゲナーゼ処理によって得られたネットワーク領域とCRDから成るCRFは、多量体構造をとらない。LPS惹起TNF-α分泌とNF-κB活性化、および、LPSに対

する MD-2 結合の抑制効果は、SP-A/SP-D キメラ体で低下していた¹⁸⁾(図 4C)。LPS 惹起 TNF- α 分泌を 50% 抑制する濃度 (IC₅₀) を調べると、O26:B6 LPS 刺激で SP-D 181.3 nM, キメラ体 239.9 nM; Rc LPS 刺激で SP-D 126.8 nM, キメラ体 341.6 nM; Re595 LPS 刺激で SP-D 436.8 nM, キメラ体 1201.6 nM であった。また、CRF による炎症制御機能は著しく低下していた。このことは、SP-D による TLR4/MD-2 介在 LPS 惹起炎症の抑制機能の発現には、SP-D の十字架様構造およびその多量体構造が重要であることを示している。

(2) SIRP α および calreticulin/CD91 との相互作用を介する機構

TLR との相互作用を介する炎症制御機構の他に、肺コレクチンを介した新たな炎症制御機構²¹⁾も提唱されている。肺コレクチンのレクチンドメインが細胞膜上の signal inhibitory regulatory protein α (SIRP α) と結合することにより、チロシン脱リン酸化酵素である SHP-1 を活性化させ、p38MAP キナーゼをはじめとする細胞内シグナル伝達因子の活性を抑制して、炎症性サイトカイン産生を抑制する。また、SP-A のコラーゲン様ドメインは calreticulin/CD91 に結合して炎症性サイトカイン分泌を促進する。SP-A がレクチンドメインを介して、病原微生物やその細胞断片を認識した後、calreticulin/CD91 を活性化して炎症を惹起すると考えられる。

図 5 は、肺コレクチンによる炎症制御機構をまとめたものである。

5. 肺コレクチンを介するマクロファージ細菌貪食の機構

肺コレクチンは、オプソニンとして作用し、C1q 受容体、あるいは、SP-R-210 を介して、マクロファージによる細菌や BCG の貪食を促進する^{22,23)}。さらに、マクロファージを活性化することによって、FcR/CR1 介在性貪食を促進する²⁴⁾。

肺コレクチンによる細菌貪食促進のもう一つの機構として、貪食受容体の細胞膜局在増強がある。SP-A と SP-D が *Mycobacterium avium* や *Streptococcus pneumoniae* の菌体に結合できない条件でも、これらの細菌の貪食は促進される。また、マクロファージとコレクチンでプレインキュベートし洗浄後に細菌を加えても細菌貪食が促進されるので、この場合の貪食促進はオプソニン効果によるものではなく、マクロファージと肺コレクチンとの直接の相互作用が重要であると考えられた。

SP-A と SP-D をマクロファージとインキュベートし、細胞表面のマノース受容体 (MR) とスカベンジャー受容体 A (SR-A) の発現を調べると、肺コレクチン処理マクロファージでは、明らかに MR と SR-A の細胞膜局在が

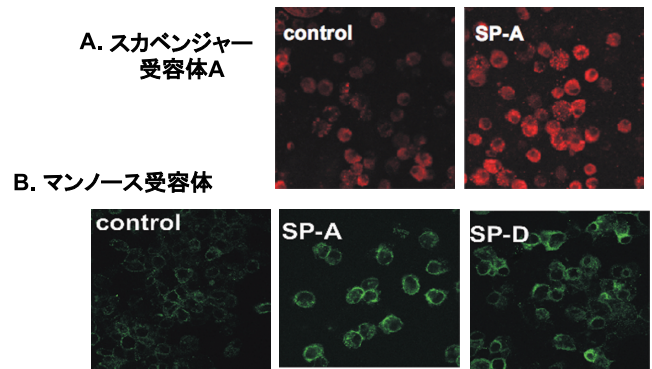


図 6 肺コレクチンによる貪食受容体の細胞表面発現増強
肺コレクチンとマクロファージをインキュベート後、スカベンジャー受容体 A とマノース受容体の細胞表面発現を共焦点顕微鏡で観察。(文献 (25, 26) より抜粋)

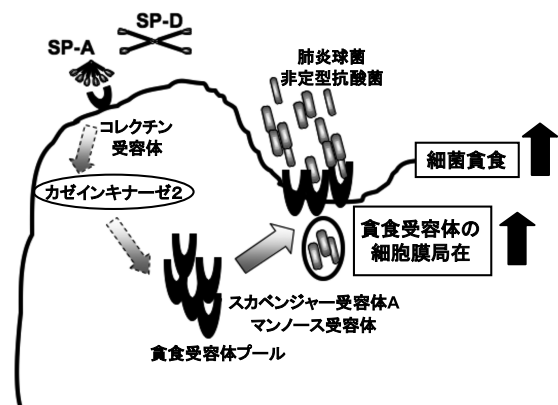


図 7 肺コレクチンによる細胞表面貪食受容体発現増強による細菌貪食の促進機構

肺コレクチンは、マクロファージとの直接の相互作用を介して、スカベンジャー受容体 A やマノース受容体を細胞内プールから細胞表面にリクルートすることによって受容体の細胞膜局在を増強させ、肺炎球菌や非定型抗酸菌の貪食を促進する。このプロセスには、カゼインキナーゼ 2 (CK2) が関与している。

増強する^{25,26)}(図 6) ので、肺コレクチンは、MR や SR-A の細胞表面発現を増加させることによって、細菌貪食を促進すると考えられる。そのプロセスには、受容体の新規タンパク合成を伴わず、カゼインキナーゼ 2 が関与している。

コレクチンは、オプソニンとして細菌貪食を促進するとともに、肺マクロファージに直接作用して、MR や SR-A などの貪食受容体を細胞内プールから細胞膜にリクルートすることにより細胞膜発現貪食受容体を増加させ、細菌貪食を促進している(図 7)。SR-A 結合タンパク質として microtubule-binding protein の Hook3 が同定されたが、Hook3 は SR-A の分解に関与しており²⁷⁾、SR-A の細胞膜へのリクルート機構の解明は今後の課題である。

6. おわりに

気道・肺胞系は、外界に開放しており、常に病原微生物

侵入の危険に曝されているので、気道を覆う肺サーファクタント、特に SP-A と SP-D の自然免疫生体防御は重要である。肺コレクチンは、病原微生物に結合し、その増殖を抑制するとともに、マクロファージ上の受容体との相互作用を介して炎症を制御することにより、肺胞上皮を過剰な炎症による傷害から防御している。さらに、オプソニン効果とともに、貪食受容体の細胞膜局在増強によっても細菌貪食を促している。小児や高齢者における呼吸器感染症は時として致死的な結果を招くので、肺コレクチンによる生体防御の分子機構を解明することにより、生体防御因子としての肺コレクチンの応用が期待される。

謝辞

本稿で示した研究成果は、札幌医科大学の多くの共同研究者、ならびに、旭川医科大学加藤剛志博士との共同研究の成果であり、心から感謝申し上げる。

文 献

- Day, A.J. (1994) *Biochem. Soc. Trans.*, **22**, 83–88.
- Kuroki, Y. & Voelker, D.R. (1994) *J. Biol. Chem.*, **269**, 25943–25946.
- Nogee, L.M., Gamier, G., Dietz, H.C., Singer, L., Murphy, A. M., deMello, D.E., & Colten, H.R. (1994) *J. Clin. Invest.*, **93**, 1860–1863.
- Akira, S., Uematsu, S., & Takeuchi, O. (2006) *Cell*, **124**, 783–801.
- Medzhitov, R., Preston-Hurlburt, P., & Janeway, J.C.A. (1997) *Nature*, **388**, 394–397.
- Borron, P., McIntosh, J.C., Korfhagen, T.R., Whitsett, J.A., Taylor, J., & Wright, J.R. (2000) *Am. J. Physiol. (Lung Cell Mol. Physiol.)*, **278**, L840–L847.
- Ikegami, M., Scoville, E.A., Grant, S., Koffhagen, T., Brondyk, W., Scheule, R.K., & Whitsett, J.A. (2007) *Chest*, **132**, 1447–1454.
- Ikegami, M., Carter, K., Bishop, K., Yadav, A., Masterjohn, E., Brondyk, W., Scheule, R.K., & Whitsett, J.A. (2006) *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **173**, 1342–1347.
- LeVine, A.M., Whitsett, J.A., Gwozdz, J.A., Richardson, T.R., Fisher, J.H., Burhans, M.S., & Korfhagen, T.R. (2000) *J. Immunol.*, **165**, 3934–3940.
- Korfhagen, T.R., Sheftelyevich, V., Burhans, M.S., Bruno, M. D., Ross, G.F., Wert, S.E., Stahlman, M.T., Jobe, A.H., Ikegami, M., Whitsett, J.A., & Fisher, J.H. (1998) *J. Biol. Chem.*, **273**, 28438–28443.
- Wert, S.E., Yoshida, M., LeVine, A.M., Ikegami, M., Jones, T., Ross, G.F., Fisher, J.H., Korfhagen, T.R., & Whitsett, J. (2000) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **97**, 5972–5977.
- Yoshida, M., Korfhagen, T.R., & Whitsett, J.A. (2001) *J. Immunol.*, **166**, 7514.
- Sano, H., Sohma, H., Muta, T., Nomura, S., Voelker, D.R., & Kuroki, Y. (1999) *J. Immunol.*, **163**, 387–395.
- Yamada, C., Sano, H., Shimizu, T., Mitsuzawa, H., Nishitani, C., Himi, T., & Kuroki, Y. (2006) *J. Biol. Chem.*, **281**, 21771–21780.
- Murakami, S., Iwaki, D., Mitsuzawa, H., Sano, H., Takahashi, H., Voelker, D.R., Akino, T., & Kuroki, Y. (2002) *J. Biol. Chem.*, **277**, 6830–6837.
- Sato, M., Sano, H., Iwaki, D., Kudo, K., Konishi, M., Takahashi, H., Takahashi, T., Imaizumi, H., Asai, Y., & Kuroki, Y. (2003) *J. Immunol.*, **171**, 417–425.
- Sano, H., Chiba, H., Iwaki, D., Sohma, H., Voelker, D.R., & Kuroki, Y. (2000) *J. Biol. Chem.*, **275**, 22442–22451.
- Yamazoe, M., Nishitani, C., Takahashi, M., Katoh, T., Arikai, S., Shimizu, T., Mitsuzawa, H., Sawada, K., Voelker, D.R., Takahashi, H., & Kuroki, Y. (2008) *J. Biol. Chem.*, **283**, 35878–35888.
- Nie, X., Nishitani, C., Yamazoe, M., Arikai, S., Takahashi, M., Shimizu, T., Mitsuzawa, H., Sawada, K., Smith, K., Crouch, E., Nagae, H., Takahashi, H., & Kuroki, Y. (2008) *Biochemistry*, **47**, 12878–12885.
- Ohya, M., Nishitani, C., Sano, H., Yamada, C., Mitsuzawa, H., Shimizu, T., Saito, T., Smith, K., Crouch, E., & Kuroki, Y. (2006) *Biochemistry*, **45**, 8657–8664.
- Gardai, S.J., Xiao, Y.-Q., Dickinson, M., Nick, J.A., Voelker, D.R., Greene, K.E., & Henson, P.H. (2003) *Cell*, **115**, 13–23.
- Geertsma, M.F., Nibbering, P.H., Haagsman, H.P., Daha, M.R., & Van Furth, R. (1994) *Am. J. Physiol.*, **267**, L578–L584.
- Weikert, L.F., Edwards, K., Chroneos, Z.C., Hager, C., Hoffman, L., & Shepherd, V.L. (1997) *Am. J. Physiol.*, **272**, L989–L995.
- Tenner, A.J., Robinson, S.L., Borchelt, J., & Wright, J.R. (1989) *J. Biol. Chem.*, **264**, 13923–13928.
- Kudo, K., Sano, H., Takahashi, H., Kurokuma, K., Yokota, S., Fujii, N., Shimada, K., Yano, I., Kumazawa, Y., Voelker, D.R., Abe, S., & Kuroki, Y. (2004) *J. Immunol.*, **172**, 7592–7602.
- Kurokuma, K., Sano, H., Kato, K., Kudo, K., Hyakushima, N., Yokota, S., Takahashi, H., Fujii, N., Suzuki, H., Kodama, T., Abe, S., & Kuroki, Y. (2004) *J. Biol. Chem.*, **279**, 21421–21430.
- Sano, H., Ishino, M., Krämer, H., Shimizu, T., Mitsuzawa, H., Nishitani, C., & Kuroki, Y. (2007) *J. Biol. Chem.*, **282**, 7973–7981.