

していることが示された。つぎに Fyn キナーゼの活動電位依存性を調べるため、リン酸化 Fyn の量を検証した。電気刺激下でリン酸化 Fyn が増加し、これがボツリヌス毒素処理の DRG との共培養では刺激しても増加しないことがわかった。

7. シグナル伝達物質の局在化

この MBP の局所発現と軸索-オリゴデンドロサイト前駆細胞との結合の相関を検証するため、TfR の膜発現部位と Fyn キナーゼの活性化部位を検証したところ、共局在を認めた。これより、結合部位における活動依存性に Fyn キナーゼが活性化され、MBP の局所発現を誘導することがわかった (図 1)。

8. おわりに

これらのことより、MBP の局所発現すなわちここでは髄鞘化を促す最初のイベントである軸索の選定には活動電位依存性があり、これらの活動電位により軸索は優位に選定されることがわかった。このことより活動電位は髄鞘を介して、神経回路を修飾できる可能性を示した。

謝辞

この研究は NIH の R. Douglas Fields の研究室で行われました。留学に際し、ご協力いただいた方々に心から謝意を表します。

- 1) Sanders, F.K. & Whitteridge, D. (1946) *J. Physiol.*, 105, 152-174.
- 2) Nave, K.A. (2010) *Nature*, 468, 244-252.
- 3) Emery, B. (2010) *Science*, 330, 779-782.
- 4) Scholz, J., Klein, M.C., Behrens, T.E., & Johansen-Berg, H. (2009) *Nat. Neurosci.*, 12, 1370-1371.
- 5) Beckman, M. (2004) *Science*, 305, 596-599.
- 6) Fields, R.D. & Ni, Y. (2010) *Sci. Signal.*, 3, ra73.
- 7) De Biase, L.M., Nishiyama, A., & Bergles, D.E. (2010) *J. Neurosci.*, 30, 3600-3611.
- 8) Ainger, K., Avossa, D., Morgan, F., Hill, S.J., Barry, C., Barbarese, E., & Carson, J.H. (1993) *J. Cell Biol.*, 123, 431-441.

和氣 弘明

(自然科学研究機構基礎生物学研究所光脳回路研究部門)

The mechanism for activity dependent regulation of myelin
Hiroaki Wake (Division of Brain Circuits, National Institute of Basic Biology, NINS, Japan, 38 Nishigonaka, Myodaiji-cho, Okazaki, Aichi 444-8585, Japan)

p53 依存性の DNA 損傷応答機構における RUNX2 の新たな役割

1. はじめに

進化的に保存された runt ドメインを有する RUNX (runt-related transcription factor) ファミリーは、塩基配列特異的な核内転写制御因子であり、ヒトでは RUNX1, RUNX2 および RUNX3 から構成される (図 1)。この runt ドメインは、RUNX ファミリーに共通のコファクターである CBFβ (core-binding factor beta) とのヘテロ二量体形成に必須の領域である。一方で、そのカルボキシル末端には転写活性化ドメイン (AD) と、この転写活性を阻害する抑制ドメイン (ID) が存在している (図 1)。これまでの研究から、RUNX ファミリーは個体の発生や細胞のがん化に深く関与することが報告されている。たとえば、RUNX1 は血液腫瘍における染色体の切断点に座位する遺伝子として発見され、血液幹細胞の産生および血球系の分化に重要な役割を担うとともに、血液腫瘍におけるがん抑制遺伝子である側面をも合わせ持つ¹⁾。この染色体転座によって、造腫瘍能を有する RUNX1-ETO (RUNX1-eight twenty one) と称される異常な融合タンパク質が生成される。また、RUNX2 は骨芽細胞の骨分化を制御するマスターレギュレーターとして機能し、その発現レベルは骨形成を促進するサイトカインである BMP (bone morphogenetic protein) によって調節されている²⁾。加えて、RUNX2 の変異は鎖骨頭骸異形成症の原因となる。さらに、RUNX3 はヒト胃がんのがん抑制遺伝子として報告されており、RUNX3 のノックアウトマウスでは胃上皮の過形成が観察されている。胃がんを含めたヒト腫瘍における RUNX3 の変異はきわめてまれであるが、腫瘍における RUNX3 の機能抑制は主としてプロモーター領域の高度メチル化による発現抑制にあると考えられている³⁾。がん抑制の主たる仕組みは、DNA 損傷などに応答したアポトーシスの促進による異常なゲノムを有するがん細胞の排除ということになるが (ゲノムの恒常性の維持)、RUNX ファミリーの DNA 損傷応答における役割については、ほとんど解析されていないというのが現状である。我々は抗がん剤刺激による DNA 損傷応答という切り口から、RUNX ファミリーの役割についての解析を行ってきたが、本稿では特に DNA 損傷に起因する p53 依存性のアポトーシス誘

RUNX ファミリー

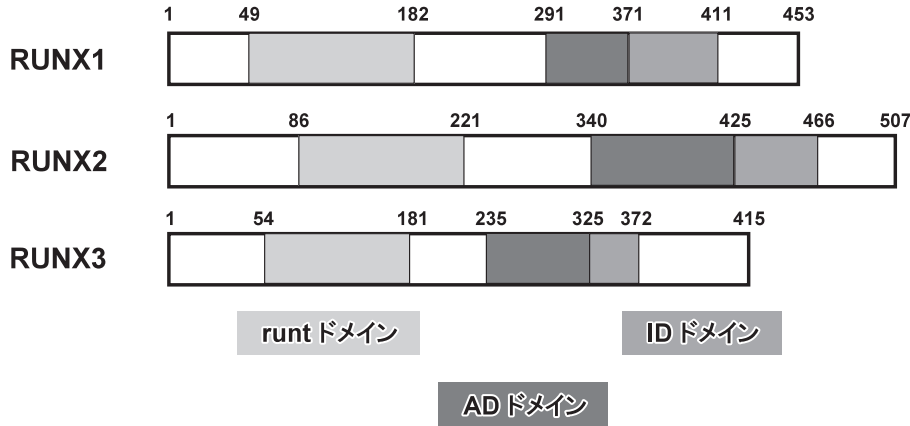


図1 RUNX ファミリーの構造

RUNX1, RUNX2 および RUNX3 はともに進化的に保存された runt ドメイン, 転写活性化ドメイン (AD), およびカルボキシル末端領域の転写抑制ドメイン (ID) を有する。

導過程における RUNX2 の新たな機能について紹介したい。

2. ゲノムの守護神としてのがん抑制タンパク質 p53

生体内の細胞は、常に細胞内外からのストレスに曝露されており、これらのストレスに起因して細胞核内のゲノムでは塩基配列レベルでの変異が恒常的に起きている。これらの異常な変異が修復されないままに、あるいは排除されないままに蓄積していくと、これらの変異は忠実に細胞分裂を介して娘細胞に伝達され、長い時間をかけて最終的には細胞のがん化に結果する。しかしながら、健全な細胞は上記の変異を DNA 損傷としてすばやく感知し、細胞周期を G1/S あるいは G2/M 期において停止させ、その間に損傷 DNA の修復が実施され、正常な細胞周期へと復帰する (細胞生存)。一方で、修復不可能な重篤な損傷を受けた細胞では、損傷 DNA の修復のプロセスを飛ばしてアポトーシスを介した細胞死が誘導され、このような細胞は死ぬことで生体から排除される (細胞死)。つまり、細胞生存と細胞死という一見して相反する生物機能の発現は、ゲノム DNA の変異の蓄積を原因とする細胞のがん化に対する二重のバリアーとなっているわけである⁴⁾。分子量 53,000 の核内転写制御因子である p53 は、DNA 損傷などのストレスに応答して発現誘導および活性化される代表的ながん抑制タンパク質である。p53 はその下流標的遺伝子産物であ

る p21^{WAF1} や 14-3-3σ の発現誘導を介して可逆的な細胞周期の停止を促進する一方で、ミトコンドリアのタンパク質である BAX, NOXA および PUMA の発現昂進を通して、ミトコンドリアの機能不全を介する不可逆的なアポトーシスを誘導する。50% を超えるヒトの腫瘍では、機能喪失を伴う p53 の変異が検出されているが、その変異の 90% は塩基配列特異的な DNA 結合ドメインをコードする領域に集積していることから、p53 のがん抑制機能は塩基配列特異的な転写活性化能に密接にリンクしている⁵⁾。加えて、p53 の機能は DNA 損傷などのストレスに応答したリン酸化やアセチル化といった翻訳後修飾、およびタンパク質間相互作用によって厳密に制御されている。このような背景から、p53 はゲノムの恒常性を維持する最重要な守護神の一つとして位置している。

3. RUNX1 および RUNX3 による p53 の制御

上述したように、RUNX ファミリーの中でも RUNX1 および RUNX3 は、それぞれ血液腫瘍および胃がんを抑制する機能を有するがん抑制タンパク質であることは知られていたが³⁾、その作用メカニズムについては不明であった。加えて、DNA 損傷応答における両者の機能的な役割についての解析も、ほとんど行われてはいなかった。そこで、我々は野生型 p53 を発現するヒト骨肉腫由来の U2OS 細胞を用いて、DNA 損傷性の抗がん剤であるアドリアマイシ

ンに応答したアポトーシス誘導過程における RUNX1 および RUNX3 の発現レベルの変化を調べたところ、両者は p53 の発現誘導と呼応するように発現レベルが明らかに亢進することが認められた。免疫染色法および免疫沈降法による解析結果からは、アドリアマイシンに反応して両者が p53 と細胞核内で共局在すること、および安定なタンパク質複合体を形成することが判明した。さらに、内在性の RUNX1 あるいは RUNX3 をノックダウンさせた条件下においては、U2OS 細胞のアドリアマイシン感受性が顕著に低下するとともに、p53 下流標的遺伝子群の発現誘導が阻害された。興味深いことには、RUNX1 のノックダウンではアドリアマイシンに反応したアセチルトランスフェラーゼ活性を持つ p300 による p53 のアセチル化 (Lys-373/382) が抑制されたが、一方で RUNX3 のノックダウンではセリン/トレオニンキナーゼ活性を有する ATM (ataxia telangiectasia mutated) を介した p53 のリン酸化 (Ser-15) の著しい低下が観察された。これらの実験結果は、RUNX1 および RUNX3 はともに p53 の活性化因子として機能するが、その仕組みが異なることを示唆するとともに、DNA 損傷に反応した p53 の活性化にはリン酸化とアセチル化の両方による化学修飾が必須であることを意味している^{6,7)}。

4. RUNX2 とがん

臨床材料を用いた研究やモデル動物での実験などによって、RUNX1 および RUNX3 ががん抑制タンパク質として機能する可能性が強く示唆されていたのに対して、RUNX2 は骨分化のマスターレギュレーターとしての役割が確立していることもあって、RUNX2 と細胞のがん化との間の関連性、および DNA 損傷応答における RUNX2 の役割を指摘する報告は少ない。しかし、数少ない中にも傾聴に値する文献が存在しているのも事実である。たとえば、骨肉腫では RUNX2 遺伝子の増幅を伴う高発現が高頻度で検出されており、それは抗がん剤低感受性という性質と関連しており、細胞運動や接着に関与する RUNX2 の下流標的遺伝子産物が同定されている⁸⁾。前立腺がんにおいては、RUNX2 を介した抗アポトーシス活性を有する Bcl-2 の高発現が認められており、しかもこの高発現は抗がん剤感受性の低下に関与している⁹⁾。また、大腸がんでは RUNX2 の高発現が患者の予後不良と強く相関している¹⁰⁾。さらに、転移を伴う悪性の乳がんにおいても RUNX2 の高発現が示されている¹¹⁾。これらの観察結果は、RUNX2 が上述の RUNX1 や RUNX3 とは対照的に、いくつかの腫瘍においては造腫瘍能を有しており、さらには抗

がん剤耐性や転移といった腫瘍の悪性化に貢献している可能性を示唆している。

5. DNA 損傷応答における RUNX2 と p53 の相互作用

DNA 損傷応答における RUNX2 の役割を調べる目的で、アドリアマイシンに曝露した U2OS 細胞および野生型 p53 を発現するヒト大腸がん由来の HCT116 細胞における RUNX2 の発現レベルの変化を解析したところ、アポトーシスの進行に伴って p53 と同様に、両細胞においてタンパク質および RNA レベルで発現誘導されることが明らかになった。また、免疫染色法および細胞質画分と細胞核画分を用いたウエスタン法による解析結果からは、アドリアマイシンによる DNA 損傷に伴って、RUNX2 が主として細胞核において高発現し p53 と共局在することが認められた。さらに、免疫沈降法を用いた実験から、無処理の細胞由来の抽出液では RUNX2 と p53 との複合体形成は検出されなかったが、アドリアマイシン処理をした細胞抽出液では、両者の複合体形成が認められた。

p53 は塩基配列特異的な転写制御因子としてその下流標的遺伝子群のプロモーター領域に存在する p53 応答配列に直接的に結合し、転写複合体を形成することによって下流標的遺伝子群の転写を誘導する。上記の実験によって、RUNX2 が p53 と複合体を形成することが示されたことから、RUNX2/p53 複合体が p53 下流標的遺伝子群のプロモーター領域にリクルートされるかどうかについて、クロマチン免疫沈降法を用いて調べた。無処理の U2OS 細胞では、p53 および RUNX2 とともに p21^{WAF1} および BAX プロモーター上への結合は検出されなかった。しかしながら、アドリアマイシンで刺激した細胞では、両プロモーター上における両者の結合が検出された。ところで、この U2OS 細胞では内在性の野生型 p53 が発現していることから、RUNX2 が単独で両プロモーターに結合しうるのか、あるいは p53 に依存しているのかどうかを判別することができない。そこで、p53 遺伝子を欠失しているヒト肺がん由来の H1299 細胞に、p53 発現プラスミド、RUNX2 発現プラスミド、および両発現プラスミドを導入し、クロマチン免疫沈降法による解析を行った。その結果、p53 の存在下でのみ RUNX2 の p21^{WAF1} および BAX プロモーター上へのリクルートメントが認められた。すなわち、RUNX2 は p53 との複合体形成を介して p53 下流標的遺伝子群のプロモーター上に結合することが判明した。

6. RUNX2によるp53の転写活性化能の抑制

RUNX2がp53と細胞核内でアドリアマイシン依存性に複合体を形成すること、および両者がp53下流標的遺伝子群のプロモーター上にリクルートされることから、RUNX2がp53の主要な機能である転写活性化能に影響を与える可能性が考えられる。そこで、U2OS細胞においてRUNX2を過剰発現させp53下流標的遺伝子群の発現レベルの変化をRT-PCR法で解析した。その結果、RUNX2の過剰発現はp53の転写量には影響を与えなかったが、p53下流標的遺伝子群である*p21^{WAF1}*、*BAX*、*NOXA*および*PUMA*の転写量が顕著に減少した。この実験結果は、RUNX2が無処理の細胞における内在性p53の転写活性化能を阻害する可能性を示唆する。p53依存性の転写活性化能のRUNX2による抑制という実験結果をさらに確かめる目的で、H1299細胞を用いて同様の実験を行ったところ、RUNX2の過剰発現によるp53下流標的遺伝子群の転写量の変化は認められなかった。したがって、RUNX2はp53依存性の転写活性化能を特異的に阻害することが示された。

7. RUNX2のノックダウンによるアドリアマイシン感受性の向上

RUNX2によるp53の機能抑制効果を、より生理的な実験条件下で調べるために、RUNX2特異的なsiRNAを用いたノックダウン実験を行った。U2OS細胞に対して、コントロールsiRNAあるいはRUNX2 siRNAを導入し、24時間後にアドリアマイシン処理群と無処理群とに分けて、12

時間後に全RNAを調製しRT-PCR法による解析を行った。アドリアマイシン無処理群においては、RUNX2のノックダウンによってわずかながらもp53下流標的遺伝子群の発現上昇が検出され、アポトーシスに陥った細胞が散見された。一方で、アドリアマイシン処理群では、コントロール細胞に比べてアポトーシス細胞数の顕著な増加がRUNX2ノックダウン細胞において認められるとともに(図2)、アドリアマイシンに応答したp53下流標的遺伝子群の転写量がさらに増加していた。これらの実験結果は、RUNX2のノックダウンによってRUNX2による抑制が解除されたp53の活性上昇によるものであると考えられる。しかしながら、RUNX2のノックダウンによるアドリアマイシンに応答したp53のリン酸化(Ser-15)およびアセチル化(Lys-373/382)の変化は検出されなかった。

8. RUNX2/p53/HDAC6複合体の機能

最近では、ゲノムワイドなヒストンのアセチル化や脱アセチル化などのダイナミックなエピジェネティックな変化が、遺伝子発現の制御にとって重要なイベントであることが明らかになっている。これまでの報告によれば、RUNX2が脱アセチル化酵素活性を有するHDAC6 (histone deacetylase 6) と結合することが知られていることから¹²⁾、我々はRUNX2によるp53の機能抑制にHDAC6が関与する可能性の有無を検討した。U2OS細胞におけるHDAC6は、アドリアマイシンの有無に関わらず恒常的に発現していたが、免疫沈降実験の結果はRUNX2/p53/HDAC6複合体形成は無処理の細胞では検出されず、アドリアマイシン処理細胞でのみ認められた。また、HDAC6はアドリアマ

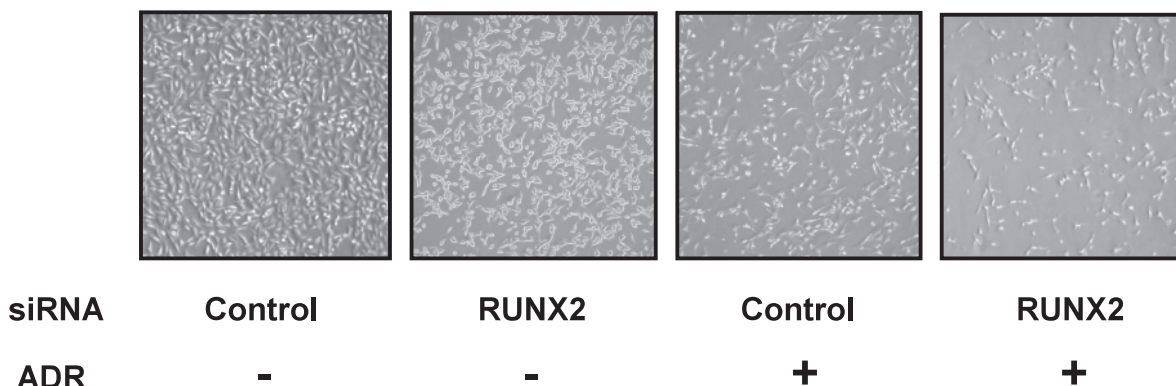


図2 RUNX2のノックダウンによるアドリアマイシン感受性の向上

RUNX2をノックダウンしたU2OS細胞では、コントロール細胞に比べて明らかにアドリアマイシン(ADR)による付着細胞数の減少が認められる。

イシンで刺激した条件下でのみ、p53 下流標的遺伝子群のプロモーター上に検出された。さらに、HDAC6 の特異的な阻害剤である tubacin 処理を行うと、アドリアマイシンに反応した p53 下流標的遺伝子群の発現誘導が顕著に増強された。したがって、RUNX2 による p53 の転写活性化能の抑制には、HDAC6 の活性によるクロマチンヒストンの脱アセチル化が深く関与していることが示唆された¹³⁾ (図 3)。

9. おわりに

構造的にきわめて類似した RUNX ファミリーの中でも、RUNX1 および RUNX3 は DNA 損傷に反応して、それぞれ p300 を介した p53 のアセチル化、および ATM (ataxia telangiectasia mutated) を介した p53 のリン酸化を通して、p53 の転写制御因子としての活性およびアポトーシス促進能を増強させるが、一方で RUNX2 は逆に HDAC6 と協調して p53 の活性を抑制する機能を有する。この相反する機能が、どのような仕組みで発現されるのかについては不明である。しかしながら、RUNX2 のノックダウンによって

骨肉腫細胞のアドリアマイシン感受性が著明に向上するという実験結果は、野生型 p53 を発現するほかの腫瘍細胞における抗がん剤感受性向上の可能性を期待させる。抗がん剤耐性を示す難治性腫瘍の耐性克服を実現する方法論の構築は、国民の健康増進という側面からも急務であることから、本研究で取り上げた RUNX2 は新たながん治療の分子標的になりうる可能性を内包しているといえる。

謝辞

本研究において有益な助言をいただきました東北大学大学院医学研究科の佐竹正延教授に感謝致します。また、本研究を支えてくれた千葉県がんセンター研究所の多くの研究者の皆様方に深く感謝致します。

- 1) Okuda, T., van Deursen, J., Hiebert, S.W., Grosveld, G., & Downing, J.R. (1996) *Cell*, 84, 321-330.
- 2) Komori, T., Yagi, H., Nomura, S., Yamaguchi, A., Sasaki, K., Deguchi, K., Shimizu, Y., Bronson, R.T., Gao, Y.H., Inada, M., Sato, M., Okamoto, R., Kitamura, Y., Yoshiki, S., & Kishimoto, T. (1997) *Cell*, 89, 755-764.

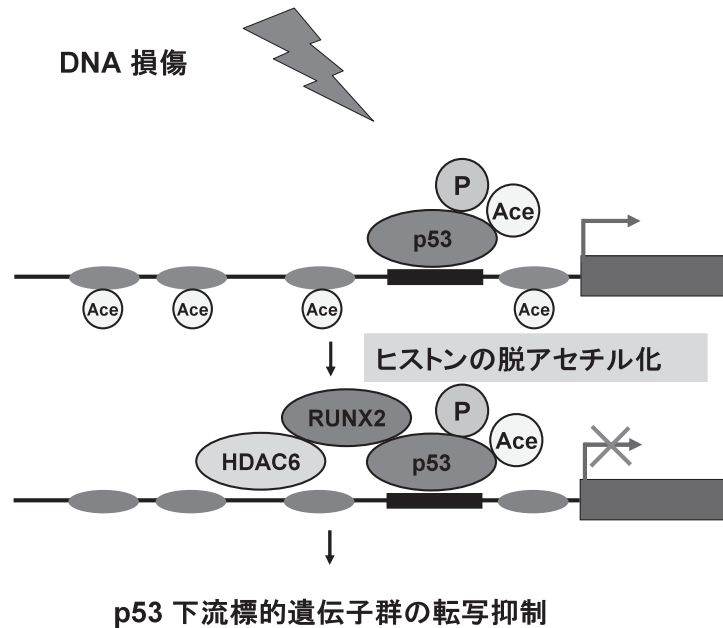


図 3 DNA 損傷応答における RUNX2 の役割

DNA 損傷に反応して、p53 および RUNX2 の発現誘導が観察され、両者は恒常的に発現している HDAC6 と複合体を形成し、p53 標的遺伝子群のプロモーター上にリクルートされ、HDAC6 の活性を介したクロマチンのヒストンの脱アセチル化が誘導され、p53 下流標的遺伝子群の転写抑制が起きる。この仕組みは、過剰に活性化された p53 による不適切なアポトーシス誘導を抑制する意味を有する。Ace: アセチル基, P: リン酸基。

- 3) Li, Q.L., Ito, K., Sakakura, C., Fukamachi, H., Inoue, K., Chi, X.Z., Lee, K.Y., Nomura, S., Lee, C.W., Han, S.B., Kim, H. M., Kim, W.J., Yamamoto, H., Yamashita, N., Yano, T., Ikeda, T., Itohara, S., Inazawa, J., Abe, T., Hagiwara, A., Yamagishi, H., Ooe, A., Kaneda, A., Sugimura, T., Ushijima, T., Bae, S. C., & Ito, Y. (2002) *Cell*, 109, 113–124.
- 4) Prives, C. & Hall, P.A. (1999) *J. Pathol.*, 187, 112–126.
- 5) Vousden, K.H. & Lu, X. (2002) *Nat. Rev. Cancer*, 2, 594–604.
- 6) Yamada, C., Ozaki, T., Ando, K., Suenaga, Y., Inoue, K., Ito, Y., Okoshi, R., Kageyama, H., Kimura, H., Miyazaki, M., & Nakagawara, A. (2010) *J. Biol. Chem.*, 285, 16693–16703.
- 7) Wu, D., Ozaki, T., Yoshihara, Y., Kubo, N., & Nakagawara, A. (2013) *J. Biol. Chem.*, 288, 1353–1364.
- 8) van der Deen, M., Akech, J., Lapointe, D., Gupta, S., Young, D.W., Montecino, M.A., Galindo, M., Lian, J.B., Stein, J.L., Stein, G.S., & van Wijnen, A.J. (2012) *J. Biol. Chem.*, 287, 4503–4517.
- 9) Browne, G., Nesbitt, H., Ming, L., Stein, G.S., Lian, J.B., McKeown, S.R., & Worthington, J. (2012) *Br. J. Cancer*, 107, 1714–1721.
- 10) Sase, T., Suzuki, T., Miura, K., Shiiba, K., Sato, I., Nakamura, Y., Takagi, K., Onodera, Y., Miki, Y., Watanabe, M., Ishida, K., Ohnuma, S., Sasaki, H., Sato, R., Karasawa, H., Shibata, C., Unno, M., Sasaki, I., & Sasano, H. (2012) *Int. J. Cancer*, 131, 2284–2293.
- 11) Akech, J., Wixted, J.J., Bedard, K., van der Deen, M., Hussain, S., Guise, T.A., van Wijnen, A.J., Stein, J.L., Languino, L.R., Altieri, D.C., Pratap, J., Keller, E., Stein, G.S., & Lian, J.B. (2010) *Oncogene*, 29, 811–821.
- 12) Westendorf, J.J., Zaidi, S.K., Cascino, J.E., Kahler, R., van Wijnen, A.J., Lian, J.B., Yoshida, M., Stein, G.S., & Li, X. (2002) *Mol. Cell. Biol.*, 22, 7982–7992.
- 13) Ozaki, T., Wu, D., Sugimoto, H., Nagase, H., & Nakagawara, A. (2013) *Cell Death Dis.*, e610.

尾崎 俊文¹, 中川原 章², 永瀬 浩喜³

(¹千葉県がんセンター研究所
DNA 損傷シグナル研究室,

²千葉県がんセンター研究所がん先進治療研究室,

³千葉県がんセンター研究所がん遺伝創薬研究室)

A novel role of RUNX2 in the regulation of p53-dependent DNA damage response

Toshinori Ozaki¹, Akira Nakagawara² and Hiroki Nagase³

(¹Laboratory of DNA Damage Signaling, Chiba Cancer Center Research Institute, 666-2 Nitona, Chuoh-ku, Chiba 260-8717, Japan; ²Laboratory of Innovative Cancer Therapeutics, Chiba Cancer Center Research Institute; ³Laboratory of Cancer Genetics, Chiba Cancer Center Research Institute)

投稿受付：平成 23 年 3 月 25 日

特異的リガンドによる小胞体蓄積 GPCR の細胞膜への搬出

1. はじめに

G タンパク質共役型受容体 (G protein-coupled receptor : GPCR) は、ヒトの場合 900 種類以上の遺伝子から構成される巨大なファミリーであり、認知・感覚、循環調節、内分泌代謝、生体防御など生体内においてきわめて多彩な機能を担う。GPCR が正常に機能を発揮するためには、特異的リガンド結合を介した共役 G タンパク質の活性化はもとより、小胞体 (endoplasmic reticulum : ER) において合成されたものが滞りなく搬出され、細胞膜に十分量が発現することが重要である。実際に、遺伝的変異を持つ GPCR が ER に蓄積し、これに起因した生理機能の低下が疾患を引き起こす例がいくつか見いだされており (表 1), 治療法の開発が待ち望まれている。現在、こうした変異 GPCR の ER 蓄積は立体構造の形成異常が主因と考えられているが、先行研究によると、ある種の特異的リガンドは細胞膜を透過して ER 内でこうした受容体と結合することにより形成異常を軽減させ、細胞膜への受容体発現量を増加させることで結果的に生理機能を回復させることができるという。このような作用を有する化合物は薬理的シャペロン (ファーマコロジカルシャペロン) と呼ばれ、GPCR の ER 蓄積が引き起こす各種疾患に対する有効な治療戦略の一つとして注目されている^{1,2)}。本稿では、ER で合成された GPCR が ER から搬出されるのに重要とされる構造上の特徴と、これら重要な箇所に変異を有した GPCR の ER 蓄積を回避させるために、特異的リガンドの薬理的シャペロンとしての有効性について筆者らの研究成果を紹介する。

2. 薬理的シャペロンによる ER 蓄積 GPCR の細胞膜発現

GPCR のような膜タンパク質は、翻訳後に ER 膜に埋め込まれてすぐにそのアミノ酸配列に応じた固有の立体構造に折りたたまれる。この過程はフォールディングと呼ばれ、タンパク質は熱力学的に最も安定な立体構造をとる。ER 内ではフォールディングに先立ち N 型糖鎖付加やジスルフィド結合などの翻訳後修飾が起こり、より機能的な構造へと導かれた後に ER から搬出されて最終的に細胞膜へと輸送される。しかしながら、感染、薬剤などによる種々