

## 1. はじめに

生命の恒常性維持は基本的に2つのシグナル伝達、すなわち細胞間シグナル伝達と細胞内シグナル伝達によって制御されている。細胞間シグナル伝達は内分泌系、神経系、パラ分泌系、自己分泌系から分泌される細胞外シグナル物質であるホルモン、神経伝達物質、サイトカイン、増殖因子を介する細胞間の情報伝達をさす。細胞内シグナル伝達は、細胞外シグナル物質や他の外界のストレスを受容した細胞におけるシグナルの細胞内への伝達機構をさす。機械的刺激の一種である微小重力は2つのシグナル伝達に影響することが知られている<sup>1) 2)</sup>。

近年シグナル物質や物理的刺激によって活性化されるシグナル伝達系の分子機構が明らかになりつつあるが、宇宙生物科学分野でもシグナル伝達に対する微小重力の影響が注目されている。本稿では、微小重力実験、あるいは模擬微小重力実験で明らかにされた哺乳類の細胞内シグナル伝達系の変化について総説する。

## 2. 細胞内シグナル伝達系の概要

細胞内シグナル伝達系は極めて複雑なカスケードから構成されているので最初に宇宙生物学に関連する部分の概要を記述する<sup>3) 4)</sup>。

細胞は外界からの多種多様な刺激のシグナルに選択的に応答している。選択的応答が可能なのはシグナルに対して特異性を有する受容体が関与しているからである。細胞が細胞外のシグナルに応答するしくみは、標的細胞表面に存在する受容体タンパクを介するものが大部分であるが、この他に NO などのようにシグナル分子が細胞膜を通過し、直接細胞内タンパク質の活性を制御するものや、ステロイドホルモンのようにシグナル分子が細胞膜を通過し細胞内に局在する受容体と結合し、複合体が特定の DNA 塩基配列と結合し一次応答遺伝子を活性化するものがある。

細胞表面受容体が関与するものでは、外界シグナルが細胞膜に存在する受容機構により受容され、細胞膜を横切り細胞内に伝達され細胞膜の内側あるいは細胞質内にある特異的効果を示す分子群にシグナルが段階的に伝達され応答反応が現れる。また、一部のシグナルでは核にまで伝達され、特定の遺伝子の発現を引き起こすことによって刺激応答反応が成立する。

細胞内シグナル伝達の経路は固有のタンパク質の連続したものであり、各タンパク質は、

下流の段階のタンパク質に作用して分子の立体配位を変化させ活性型とすることによって作用している。下流にシグナル伝達後は不活型に戻る。一般にシグナルタンパク質の立体配位の変化は、リン酸の添加または除去によっている。そのためシグナル伝達経路には、プロテインキナーゼ（タンパク質リン酸化酵素）とプロテインホスファターゼ（タンパク質脱リン酸化酵素）が存在している。

細胞表面受容体タンパク質には、1)シグナルとなる神経伝達物質が興奮性細胞のイオンチャンネルと結合することによってイオンチャンネルを開閉するイオンチャンネル連結型、2)シグナル分子の配位子が結合しGTP結合タンパク質を活性化しシグナル伝達が開始されるGタンパク連結型、及び3)受容体関連酵素を直接活性化する酵素連結型とがある(図1)。

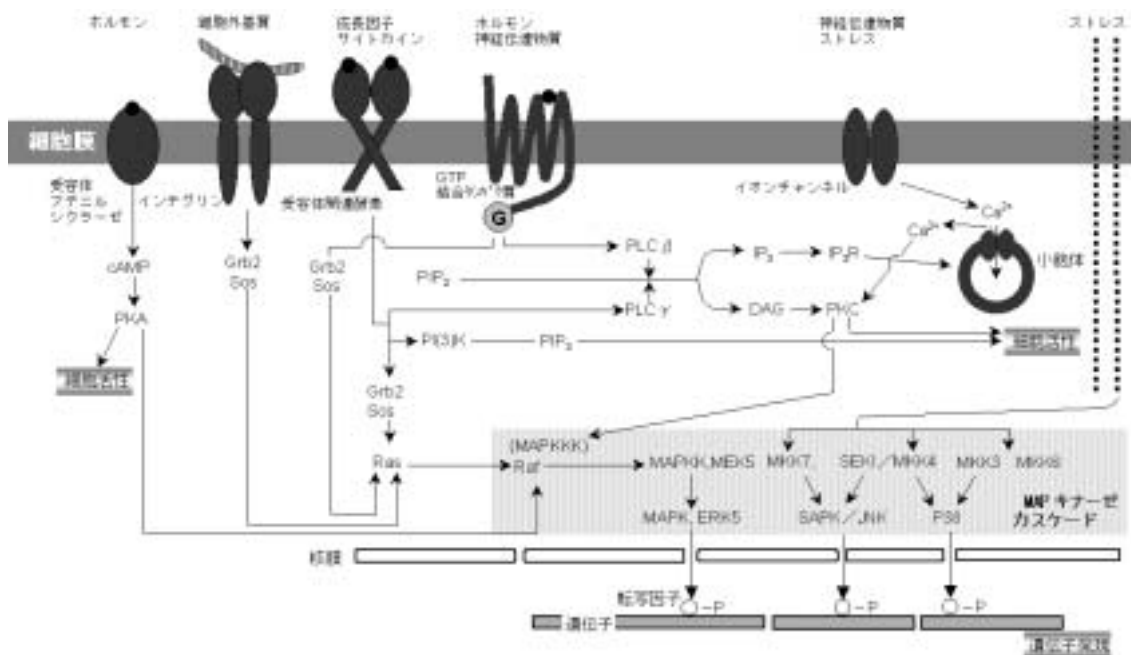


図1 細胞外シグナルに対する細胞内シグナル伝達（サイトリネン受容体を除く）の概要

図1略号

cAMP：サイクリックアデノシン 3', 5' リン酸

DAG：1,2 ジアシルグリセロール

ERK：細胞外シグナル制御キナーゼ

Grb2：成長因子受容体結合タンパク質

IP<sub>3</sub>：イノシトール 1,4,5 トリスリン酸

JNK：Jun-N 末端キナーゼ

---

MAPK : マイトジェン活性化プロテインキナーゼ  
MAPKK : MAP キナーゼキナーゼ  
MAPKKK : MAP キナーゼキナーゼキナーゼ  
MEK : MAP キナーゼ - ERK キナーゼ  
IP(3)K : ホスファチジルイノシトール 3 - ヒドロキシキナーゼ  
PIP<sub>2</sub> : ホスファチジルイノシトール 4,5 - ビスリン酸  
PKA : プロテインキナーゼ A  
PKC : プロテインキナーゼ C  
PLC : ホスホリパーゼ  
Ras : ras 遺伝子産物  
SAPK : ストレス活性化タンパクキナーゼ  
SEK : SAPK / ERK キナーゼ

---

G タンパク連結型受容体は、刺激（細胞外シグナル物質）の配位子が受容体を結合することによってGタンパク質を活性化し、エフェクターを活性化しシグナルを伝達するものである。Gタンパク連結型においては、細胞内仲介物質または二次メッセンジャーの濃度を変化させる過程を活性化させる。細胞内仲介物質の代表的なものは、環状 AMP( cAMP ) とカルシウムイオンである。促進性 G タンパク質 ( G<sub>s</sub> ) はアデニールシクラーゼを活性化し、ATP から細胞内 cAMP を産生させる。抑制性 G タンパク質 ( G<sub>i</sub> ) を介してアデニールシクラーゼ活性を抑制し、cAMP 産生を減少させる。cAMP は主として、cAMP 依存性プロテインキナーゼ ( A キナーゼ, PKA ) を活性化し、ホルモンや神経伝達物質の作用の発現に介在している。cAMP は、ソマトスタチンの場合にはこのホルモンをコードする遺伝子の転写を促進する。

この他、ある種のGタンパク連結型受容体は、ホスホリパーゼ C- ( PLC ) を活性化し、イノシトールリン脂質のシグナル伝達経路を活性化する。イノシトールリン脂質は細胞膜に存在するホスファチジルイノシトールリン酸 ( PIP ) とホスファチジルイノシトールビスリン酸 ( PIP<sub>2</sub> ) である。G タンパクの活性化に次いで活性化するホスホリパーゼ C ( PLC ) によって PIP<sub>2</sub> は分解し、イノシトールトリリン酸 ( IP<sub>3</sub> ) とジアシルグリセロール ( DAG ) を生成する。IP<sub>3</sub> は小胞体膜の IP<sub>3</sub> 依存性チャンネルに結合し、小胞体からカルシウムイオンを放出させる。細胞質内に流入したカルシウムイオンは細胞内のメッセンジャーとして機能する。カルシウムイオンはカルシウムイオン結合タンパク質 ( カルモジュリンなど ) と結合し、立体配位を変化させ活性化する。このカルシウムイオン結合タンパク複合体は標的タンパク質と結合すると立体配位の変化を起こし、酵素活性や膜輸送を調節する。

IP<sub>3</sub> の分解で生成した DAG もシグナル伝達で 2 つの重要な役割をもっている。その 1 つは分解してアラキドン酸を遊離する。アラキドン酸はプロスタグランジン ( PGE<sub>2</sub> ) などエイコサノイドの合成の出発物質となる。エイコサノイドはパラ分泌及び自己分泌で分泌さ

れ、細胞外シグナル物質となる。他の一つは、DAG はプロテインキナーゼ C ( PKC ) を活性化する。DAG の生産に伴い、細胞質中に存在する PKC は細胞膜へ移動して活性化される。これらカルシウムイオンを介する経路と、PKC を介した経路との相互的な働きが、細胞の増殖や分化などの広範でしかも基本的な細胞機能の制御に深く関わっている。さらに、PKC をはじめとする脂質性シグナル伝達分子が核内に存在、またはシグナル伝達の時に核内へ移行することが知られているが、このような脂質性シグナル伝達分子の核内における代謝は、遺伝子の転写調節に直接関与している可能性が強いため、細胞機能を正常に維持するためにも PKC は重要な役割を担っていると考えられている。PKC はセリン / スレオニンリン酸化酵素の一種であり、細胞膜を構成するリン脂質の一つ、セリンリン脂質と DAG およびカルシウムイオンによって活性化される。しかしその後の研究によって、これらセリンリン脂質、DAG、カルシウムイオンで活性化される PKC ( cPKCs: PKC -  $\alpha$  , -  $\beta$  I , -  $\beta$  II - ) 以外に、現在ではカルシウムイオンに依存しない nPKCs ( nPKCs ,  $\delta$  ,  $\epsilon$  ,  $\zeta$  )、カルシウムイオンおよび DAG の両方に依存しない aPKC などの isoform が存在することが明らかとなり分類されている。つまり PKC ファミリーを形成し、それぞれの PKC で細胞分布や活性制御機構、基質特異性などが微妙に異なっているなど、分子多様性が明らかにされつつある。

G タンパク連結型受容体を經由するシグナル伝達は、ホルモンや神経伝達物質、局所的仲介物質などのシグナルに対する細胞応答に関与している。

酵素活性連結型受容体には 5 種類ある。主なものは ( 1 ) 受容体チロシンキナーゼ、( 2 ) チロシンキナーゼ会合型受容体、( 3 ) 受容体セリン / トレオニンキナーゼ、( 4 ) チロシンホスファターゼ受容体、( 5 ) 受容体グアニルシクラーゼである。

上皮成長因子 ( EGF )、インスリン、神経成長因子などでは受容体タンパク質がチロシンキナーゼであり、これら細胞外シグナル物質の配位子が結合することによって受容体の酵素活性が活性化される。これによってエフェクターを活性化しシグナルを伝える。受容体タンパク質チロシンキナーゼ ( RTKs ) によりシグナル伝達である。受容体チロシンキナーゼにより活性化された細胞内シグナル伝達カスケードでは Ras タンパク質が分子スイッチとして働いている。Ras が GTP と結合すると活性化される。活性化 Ras はシグナルを下流に伝えた後に GTP を GDP に分解し自ら不活化する。下流の反応はセリン / トレオニンリン酸化の連鎖反応でセリン / トレオニンキナーゼファミリーを形成している。このファミリーをマイトジエン ( 分裂促進物質 ) 活性化プロテインキナーゼ ( MAP キナーゼ ) または細胞外シグナル調節キナーゼ ( ERK ) という。

MAP キナーゼ・キナーゼ・キナーゼ ( MAPKKK ) は活性化 Ras と結合し活性化し、順次 MAP キナーゼ・キナーゼ ( MAPKK )、MAP キナーゼ ( MAPK ) と下流の反応を活性化させる。活性化 MAP キナーゼは遺伝子調節タンパク質などをリン酸化し、更に下流にシグナルを伝える。MAP キナーゼは、活性化すると細胞質から核へ移行し Elk-1 などの転写因子をリン酸化する。即時型初期遺伝子の *fos* 調節領域の血清応答領域に結合し、*fos* 遺伝子の

転写を開始させる。

RTKs は、細胞表面に存在し外界からの刺激物質と相互作用し、細胞増殖、分化、運動、生存などの過程を制御している。インスリン、EGF、線維芽細胞増殖因子 (FGF) などの増殖因子やインターフェロン (INFs)、インターロイキン (ILs) などのサイトカインの作用は、RTKs によるシグナル伝達である。

MAP キナーゼカスケードは真核細胞の酵母からヒトの細胞まで広く存在している。哺乳類細胞では4種の MAP キナーゼ、すなわち増殖因子応答性の MAPK, ERK5, サイトカイン, ストレス, 応答性の SAPK / JNK, P38 があり、細胞外シグナル物質だけでなく浸透圧、熱ショック、紫外線、酸化的ストレスなど物理的刺激的の応答においても MAP キナーゼの活性化が介在し、外界刺激の核への伝達と遺伝子発現に機能している<sup>5)</sup>。

この他、細胞間接着装置、細胞表面に存在する細胞接着因子もシグナル伝達に関与している。細胞接着因子の一つインテグリンは細胞膜を貫通し細胞内骨格と結合している。機械的構造の維持に役立っているほかシグナル伝達機能を果たしている。インテグリンは細胞外基質と結合すると細胞内チロシンキナーゼ FAK のリン酸化が誘導され、Ras - MAP キナーゼへと MAP カスケードを活性化しシグナルを核に伝達する。また、インテグリンからのシグナルは直接 Raf を活性化する経路、RTK 活性化経路などが提唱されている。細胞骨格系のタンパク質が集結されストレスファイバーが形成される。インテグリンシグナルは MAP キナーゼカスケード活性化、PI<sub>3</sub> キナーゼや PKC などセリン/トレオニンキナーゼ活性化、細胞骨格の再構築など RTK シグナルと共通した作用を有している<sup>6)</sup>。インテグリンは増殖因子のシグナル伝達を高める作用がある。

以上細胞外シグナル物質の細胞内への伝達の3つのタイプについて述べたが、実際には非常に複雑であり、例えば異なった経路の間を前後にシグナルを伝達することもある。

### 3 . シグナル分子の受容体との結合と微小重力

細胞外シグナル物質の細胞内シグナル伝達で第一に必要なのは、シグナル物質と受容体との結合である。細胞分裂促進物質が細胞膜に結合するとパッチングやキャッピングが起こる。Sociola ら<sup>7)</sup> は Jurkat 細胞における細胞膜と ConA の結合についてサウンディングロケット実験で研究し、飛行群における結合と地上対照群および飛行 1g 対照群との間に差がないことを見出した。パッチングは微小重力下で有意に低下していたが、Sociola らは微小重力は ConA の細胞への結合に影響しないと結論している。Cogoli-Greuter ら<sup>8)</sup> は、Tリンパ球における ConA の結合にも微小重力は影響していないと報告している。EGF のレセプターへの結合や、その結合によって引き起こされるレセプターの凝集は、微小重力環境においても変化は見られなかった<sup>9)</sup>。これらの結果を合わせると、微小重力の感受は、レセプターとリガンドの結合段階よりも下流で起こると考えられる。

#### 4. プロテインキナーゼC (PKC) と微小重力

過去のフライト実験および地上における模擬微小重力環境での実験結果から、PKC は重力レベルの変化に対して敏感に反応し、その活性に変化が見られることが報告されている。

細胞に対する微小重力の影響について調べられており、特に細胞の増殖や分化に対する影響に関しては、すでに 1980 年代から宇宙実験が行われている。

Cogoli らは、微小重力下ではヒト白血球培養細胞の増殖および分化が、抑制されていることを数度のフライト実験において確認している<sup>10) 11) 12)</sup>。同様にクリノスタットを用いた地上実験でも細胞の増殖レベルが低くなる一方、過重力上環境では上昇することが観察されている<sup>13) 14)</sup>。Limouse らは、模擬微小重力環境下においては、フォルボールエステルなどで活性化された PKC のシグナル伝達経路が影響を受け、その結果としてインターロイキンの生産阻害し、細胞の増殖および分化を抑制することを確認している<sup>15)</sup>。

また、de Groot らによる実験では、ヒト上皮がん腫細胞である A431 の細胞内シグナル伝達カスケードにおけるある部分で、重力レベルを敏感に感受していることが示された。EGF は A431 細胞の増殖を誘発するが、EGF の刺激による初期遺伝子発現応答の一つとして知られる *c-fos* と *c-jun* の発現は、過重力環境では増大し、クリノスタットを用いた模擬微小重力環境下では、抑制されることが明らかにされた<sup>16)</sup>。また、彼らはサウンディングロケットにおいても検証しており、模擬微小重力と同様の結果を得ている<sup>17)</sup>。

彼らは、6 分間の微小重力環境を作り出すサウンディングロケット実験で、EGF あるいはフォルボールエステルで PKC を直接活性化した細胞での *c-fos* の発現は、地上コントロールに比べてわずか 50%しか示さなかったことを見いだした。一方、カルシウムイオンを流入させるイオノフォアや細胞内 cAMP 濃度を上昇させる働きを持つフォルスコリンで刺激した細胞の場合では、フライトサンプルと地上コントロールサンプルとの間に *c-fos* 発現の差は見られなかった<sup>18) 19)</sup>。この結果から PKC や PKC に影響を受けるタンパク質は細胞における重力変化感受のターゲットになっていることが示唆された。これらの結果はすべて PKC に関する直接的な結果ではなく、微小重力環境が PKC の機能に影響を与えている可能性を示したものである。

そこで Hatton らは、それまでの宇宙実験の結果をさらに詳細に解析するため、ヒト T 細胞とヒト白血球癌細胞株 Jurkat ( T リンパ球細胞 ) U937 ( 単球細胞系 ) を用い細胞あたりにおける PKC の量やその局在に及ぼす微小重力の影響について調べた。

1994 年に実施された STS-65 ミッションの実験結果によれば、PKC の量と局在は微小重力環境において変化し、さらに重力の大きさによって変化することが明らかとなった<sup>20)</sup>。微小重力下での活性化型 PKC の量は、軌道上の 1g コントロールに比べて 2 倍になっており、核内と細胞質における活性化型 PKC の量については、細胞質における PKC の量が微小重力環境下では少なく、重力ベクトルの増加、すなわち重力負荷が大きくなるに伴い細胞質内の PKC の量は多くなる一方、核内の PKC の量は減少した。つまり、微小重力環境が

PKC の移動や活性について影響を与えていること示唆された。

さらに 1996 年に実施された STS-76 ミッションにおいて、細胞内での PKC の細胞内移動（トランスロケーション）や活性化物質との結合性などについて調べている<sup>21)</sup>。ヒト白血球では、PKC の活性化に伴う細胞内移動は、微小重力環境、1G コントロール、過重力環境のどの環境においても観察されたが、その移動は、微小重力環境の細胞の方が明らかに速い。また、PKC の活性化物質であるフォルボールエステルとの結合量についても、微小重力環境下においては結合性が上昇し、一方、過重力環境下では 1g コントロールと比較して減少した。微小重力群と飛行 1g（遠心）群との間には差がなかった。この現象はヒト T 細胞においても同様に観察された。これらの結果は、細胞内シグナル伝達で重要な役割を担っている PKC が、重力変化に非常に敏感に応答していることを示している。つまり、細胞を用いた実験系においては、微小重力の影響を調べる上で、PKC を重力感受の指標のひとつとして用いることができるといえるだろう。

## 5 . インターロイキン 2 受容体と微小重力

T リンパ球の活性化には 3 つのフェーズがある。Cogoli 一派は T リンパ球活性化のシグナル伝達のいずれの段階が微小重力で影響を受けるかについて研究した。フェーズ A において第 1 シグナルである分裂促進物質 ConA の膜糖タンパク質との結合、それに続くパッチ形成とキャップ形成は微小重力下でも正常であり、G タンパク質を誘導し、PLC を活性化する。またフェーズ B における細胞と細胞の接触は、微小重力においても起こっている。第 2 シグナルの IL-1 のマクロファージからの分泌は、微小重力下で変化していない。第 3 シグナルの IL-2 の分泌も正常である。しかし、フェーズ C における IL-2 受容体 (IL-2R、CD25) の発現が微小重力において著しく減少している。このことから、第 3 シグナルの伝達の欠如が微小重力における T リンパ球活性化の抑制の主因と考えられる<sup>22)</sup>。

## 6 . MAP キナーゼ下流と微小重力

de Groot らは、ヒト A431 上皮がん由来培養細胞をサウンディングロケットに搭載し、EGF 投与により誘起される *c-fos*、*c-jun* 遺伝子の発現に及ぼす微小重力の影響を調べた<sup>18)</sup><sup>23)</sup>。これら二つの遺伝子は、EGF 投与によって誘起される細胞の増殖と分化に関与するものであるが、これら二つの遺伝子の発現が微小重力下で抑制されることを示した。しかし、4 項で記述したように細胞膜のカルシウムイオン透過性を高めるカルシウムイオノフォア A23187 やプロテインキナーゼ A を活性化するホルスコリン投与で誘起される *c-fos* 遺伝子の発現には、微小重力の影響は認められなかった。de Groot らは、*c-fos* 発現に関与する細胞内経路のうち、*c-fos* のプロモーターエンハンサー域に存在する SRE（血清反応因子；serum response element）を微小重力が特異的に抑制することを示唆している。

Sato ら<sup>24), 25)</sup>は、微小重力の標的器官である骨における微小重力の作用を調べる目的で、骨芽細胞のモデルであるマウス頭頂骨に由来する MC3T3-E1 細胞を用いてサウンディングロケット搭載実験を行い、細胞内シグナル伝達、増殖関連遺伝子発現に及ぼす微小重力の影響を解析した。

地上対照(1g)群の細胞を 100ng/ml の EGF で刺激したとき、EGF 投与 6 分後には *c-fos* 遺伝子発現量が約 3 倍まで上昇する。これに対し、飛行実験(微小重力)群では、EGF 刺激で誘起される *c-fos* 遺伝子発現量は、地上群の約 60%であり、EGF 誘起 *c-fos* 発現が微小重力により抑制されることがわかった。ホルスコリンで刺激した場合は、*c-fos* 遺伝子の発現が地上対照群より、飛行実験群において若干減少する傾向を示したが、有意な差は認められなかった。*c-myc*、*c-jun* 両遺伝子の発現には微小重力は影響しなかった。

ロケット搭載した MC3T3-E1 細胞の MAP キナーゼがカスケード上の MAP キナーゼのリン酸化を調べたところ、飛行実験群と地上対照群との間に有意な差が認められなかった。EGF で活性化するシグナル伝達経路の MAP キナーゼのリン酸化までの段階には微小重力の影響がないことが明らかにされ、微小重力の作用部位が MAP キナーゼリン酸化の下流で *c-fos* 遺伝子発現に至る部位あることを示唆している。

## 7 . 細胞内骨格と微小重力

細胞内のシグナル伝達に介在すると考えられている細胞内骨格はアクチンマイクロフィラメントである。サウンディングロケットに搭載し、微小重力に曝露した A431 細胞を固定に帰還させ、アクチンフィラメントをファロイジン染色し蛍光顕微鏡で観察すると、F - アクチン量は微小重力曝露細胞で増加していた<sup>21)</sup>。

EGF を投与すると細胞の F - アクチン量は増加したが、この場合には 1G と  $\mu g$  群の細胞で差がなかった。アクチンマイクロフィラメント系は重力感受シグナル伝達に関与することを示唆している<sup>23)</sup>。

## 8 . 細胞内カルシウムイオン量と微小重力

骨芽細胞は *in vitro* で機械的刺激を与えると 1 - 5 秒以内に細胞内カルシウムイオン量が上昇をし、1 分後に  $IP_3$  の上昇、4 - 5 分後に PKC の上昇、10 - 12 分後に  $PLC_{A2}$  と  $PGE_2$  の上昇、15 分後に cAPM の増加、24 時間以内にコラーゲン産生の増加、72 時間にオステオポシチン mRNA の増加を生ずる。骨芽細胞は機械的刺激によってイオンチャンネルを通し細胞外カルシウムイオンの流入がある<sup>27)</sup>。予備的報告であるが、MC3T3-E1 細胞をカルシウムイオン蛍光色素 Fluo3-AM で標識してからカルシウム蛍光観察装置に搭載し落下実験を行い、10 秒間にわたり細胞内カルシウム量を計測した研究で、微小重力曝露 1 秒以内に細胞内カルシウムイオン量が上昇することを見出している<sup>28)</sup>。



## 9 . 今後の展開

微小重力が細胞内シグナル伝達に影響を与えていることを現象的に述べた。データは断片的であり、統一的に説明することは現時点でできない。重力レベルの変化に対応した細胞の変化には重力の細胞に対する直接的作用と間接的作用が考えられる。微小重力下では細胞外の環境が変化する。例えば細胞培養系では培養液内で沈降、浮力、対流などの物理的環境が変化し、間接作用として細胞に影響を与えている。従来の実験では間接作用を含むものが大部分であるため直接作用が明確でない。

植物細胞では重力センサーとして作用する細胞内器官を有するものがあり、重力を直接感受できるが、哺乳類の細胞ではそのような構造の存在が未知であり、重力を直接感受できるかは不明である。理論的に重力は細胞に影響することはないという根拠が多数ある<sup>29)</sup>。一方、Tobony<sup>29)</sup>ら、および Tohony<sup>30)</sup>は細胞骨格の一つである微小管の重合パターンは重力方向に対して感受性があると報告したが、細胞内骨格を介して重力が細胞に直接作用するメカニズムを考える上で重要な知見である。Hatton らは微小管と密接に関係している PKC 特に PKC- $\alpha$  と - $\beta$  II を細胞が直接重力を感受するメカニズムと考えている。

宇宙実験の機会は極めて限られている上、使用できる装置も分子生物学の精細な研究に対応できるものはないに等しい。細胞内シグナル伝達の研究など精細な研究ではそれに対応できる実験系を用いた研究が今後必要となるであろう。

## 10 . 文献

- 1 ) Hinghofer-Szalkey H.C. (1996) In *Biological and Medical Research in Space*, Ed by Moore D., et al. Springer-Verlag, Berlin, Hederberg, 107-153.
- 2 ) 佐藤温重 (2000) 宇宙環境利用のサイエンス, 井口洋夫監修, 5-3, 141-152.
- 3 ) Karp G. (1999) *Cell and Molecular Biology*, 2<sup>nd</sup> Ed. John Wiley & Sons, Inc, New York.
- 4 ) Alberts B., et al. (1994) *Molecular Biology of the Cell*, 3<sup>rd</sup> Ed Garland Publishing, Inc., New York.
- 5 ) 塩崎一裕(1999) 実験医学, 17(2), 119-123.
- 6 ) Howe A., et al. (1998) *Curr. Opin. Cell Biol.*, 10, 220-231.
- 7 ) Sociola La., et al. (1999) *Advances In Space Res*, 24(6), 801-805.
- 8 ) Cogoli-Greuter M., et al. (1997) *Life Science Experiments Performed on Sounding Rockets (1985-1994)*, Cogoli A., et al. Eds, ESA SP 1206, 59-70.
- 9 ) Rijken A. J., et al. (1993) *Exp. Cell Res*, 204, 373-377.
- 10 ) Cogoli A., Tschopp A., Fuchs-Bislin P. (1984) *Science*, 255, 228-230.

- 11 ) Cogoli A., Iversen T., Johnsson A., Mesland D., Oser H. F. (1989) In *Life Sciences Research in Space*, ESA SP-1105, 49-64.
- 12 ) Pippia P., Sciola L., Cogoli-Greuter M., Meloni M. -A., Spano A., Cogoli A. (1996) *J. Biotechnol.*, 47, 215-222.
- 13 ) Cogoli A., Valluchi-Morf M., Muller M., Briegleb W. (1980) *Aviat. Space Environ. Med.*, 51, 29-34.
- 14 ) Lorenzi G., Fuchs-Bislin P., Cogoli A. (1986) *Aviat. Space Environ. Med.*, 57, 1131-1329.
- 15 ) Limouse M., Manié S., Konstantinova I., Ferrua B., Schaffar L. (1991) *Exp. Cell Res.*, 197, 82-86.
- 16 ) de Groot R. P., Rijken P. J., Boonstra J., Verkleij A., de Laat S. W., Kruijer W. (1990) *Aviat. Space Environ. Med.*, 62, 37-40.
- 17 ) de Groot R. P., Rijken P. J., den Hertog J., Boonstra J., Verkleij A. J., de Laat S. W., Kruijer W. (1990) *J. Cell Sci.*, 97, 33-38.
- 18 ) de Groot R. P., Rijken P. J., den Hertog J., Boonstra J., Verkleij A. J., de Laat S. W., Kruijer W. (1991) *Exp. Cell Res.*, 197, 87-90.
- 19 ) Rijken P. J., de Groot R. P., van Belzen N., de Laat S. W., Boonstra J., Verkleij A. J. (1993) *Exp. Cell Res.*, 204, 373-377.
- 20 ) Schmitt D. A., Hatton J. P., Emond C., Chaput D., Paris H., Levande, T., Cazenave J. -P., Schaffar L. (1996) *FASEB J.*, 10, 1627-1634.
- 21 ) Haton JP., et al. (1999) *FASEB J.*, 13(Suppl), S23-S33.
- 22 ) Cogoli A., et al. (1993) *J. Leukocyte Biol.*, 53, 569-575.
- 23 ) Boonstra J. (1999) *FASEB J.*, 13 (supplement), 35-42.
- 24 ) 佐藤温重 ( 1998 ) 日本マイクログラフィティ応用学会誌, 15(4), 248-249.
- 25 ) Sato A., et al. (1999) *Advances in Space Research*, 24(6), 807-813.
- 26 ) Jones DB., et al. (1991) *Biomaterials* , 12, 101-110.
- 27 ) Sato A., et al. (1997) In *Frontiers of Biological Sciences in Space*, Ed by Sato A., Taiyo Print, Tokyo, 104-115.
- 28 ) Albrecht-Buehler G. (1997) In *Frontiers of Biological Science in Space* , Ed by Sato A., Taiyo, Print, Tokyo, 54-64.
- 29 ) Tabony J. et al (1990) *Nature*, 346, 448-451.
- 30 ) Tabony J. (1996) *Nanobiol*, 4, 117-137.