

イノシトール 1, 4, 5-三リン酸の作用と受容体

平田 雅人*

I. はじめに

細胞内遊離 Ca^{2+} 濃度の変化は種々の細胞機能発現の引き金となっている (図1)¹⁾.

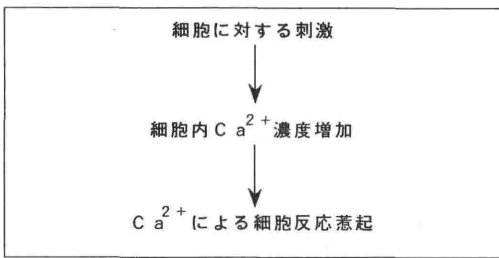


図1 刺激応答反応と Ca^{2+}
(遠藤 1988¹⁾)

Ca^{2+} が図1のように細胞反応を惹起するためには、細胞が刺激を受けていない状態では Ca^{2+} 濃度が充分低く保たれていなければならない。事実非刺激時の細胞内 Ca^{2+} 濃度は $0.1\mu\text{M}$ 程度に保たれている。これに対して細胞外液中には、その約1万倍の $1\sim 2\text{mM}$ の Ca^{2+} が存在している。また、細胞内にも Ca^{2+} をとりこんで貯蔵する Ca^{2+} ストアが存在しその内腔には、やはり遊離 Ca^{2+} が mM レベルになる程度の量が貯えられている。この Ca^{2+} ストアの実体は、多くの細胞において小胞体である。

細胞に加えられた刺激は細胞内に Ca^{2+} を動員する。その際、 mM レベル存在する部位、すなわち細胞外と小胞体を Ca^{2+} 源とすることが理にかなっている。

小胞体を Ca^{2+} 源とすることに関して、細胞膜上の特異的受容体に結合した神経伝達物質やホルモン等の刺激物 (シグナルリガンド) は決して細

胞内に侵入し小胞体に直接作用するわけではない。細胞膜上で受容された刺激がどのようにして細胞内の小胞体に作用するかは永く不明であった。この謎を解いたのが1983年の Berridge ら²⁾による $\text{Ins}(1,4,5)\text{P}_3$ の小胞体 Ca^{2+} の放出現象の発見である。

II. イノシトール 1, 4, 5-三リン酸 ($\text{Ins}(1,4,5)\text{P}_3$) による Ca^{2+} 動員

1. $\text{Ins}(1,4,5)\text{P}_3$ とは

$\text{Ins}(1,4,5)\text{P}_3$ は受容体活性化に伴うホスホリパーゼC活性化の結果、細胞膜を構成するリン脂質の微量成分であるホスファチジルイノシトール 4, 5-二リン酸が加水分解されて生成される。生成された $\text{Ins}(1,4,5)\text{P}_3$ は可溶性だから細胞質中を拡散していきその標的である小胞体に作用すると考えられる。

2. $\text{Ins}(1,4,5)\text{P}_3$ 作用

$\text{Ins}(1,4,5)\text{P}_3$ による Ca^{2+} 放出作用は部分的でかつ、一過性である。小胞体に取り込んだ Ca^{2+} の一部 (20~80%) が放出される。小胞体に機能的多様性があり $\text{Ins}(1,4,5)\text{P}_3$ 感受性と非感受性の二通りの小胞体が存在するためと考えられているが、区別する構造的裏づけはない。一過性であることに関しては、 $\text{Ins}(1,4,5)\text{P}_3$ が代謝され有効濃度以下になったためとか、非感受性ストアに取り込まれたためとか、あるいは放出された Ca^{2+} の影響で $\text{Ins}(1,4,5)\text{P}_3$ の Ca^{2+} 放出作用が抑制され^{3,4)} (後述)、 Ca^{2+} 取り込み活性の方が相対的に優位になったためとかいわれている。

生理的条件下の無傷細胞ではシグナルリガンド刺激により生成された、あるいは実験的には注入された $\text{Ins}(1,4,5)\text{P}_3$ が引き金となり細胞内の Ca^{2+} 濃度変化が周期的に観察されたり (Ca^{2+} オ

*九州大学歯学部生化学教室

シレーション), また細胞内での局在が変化 (Ca^{2+} ウェーブ) したりする. これらの発生機序に関して Ins (1,4,5) P_3 作用が上述の様に部分的かつ一過性であることが一部関係していると考えられている. このように今日では, Ins (1,4,5) P_3 が単に部分的に Ca^{2+} を放出するというだけでなく, それが細胞内で空間的かつ時間的に変遷して細胞の機能発現に強く関わっていることが明らかになってきている.

3. Ca^{2+} による Ins (1,4,5) P_3 作用の調節

Ins (1,4,5) P_3 による Ca^{2+} 放出は種々の要因で調節されるが⁵⁾, ここでは生理的に重要と考えられる Ca^{2+} について解説する (図2).

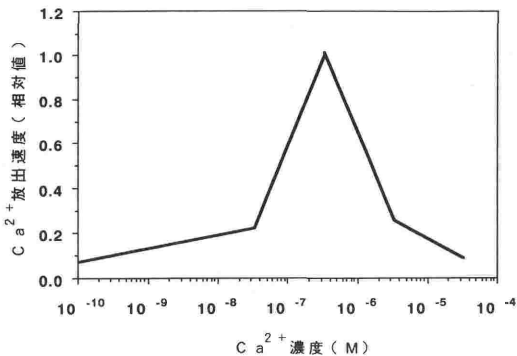


図2 Ca^{2+} による Ins(1,4,5) P_3 作用の調節 (飯野正光「実験医学」第10巻627ページ1992年より)

Ins (1,4,5) P_3 作用は Ca^{2+} により二相性に調節される. $0.3\mu\text{M}$ までの Ca^{2+} 濃度は Ca^{2+} 放出を促進するが, それ以上の濃度では逆に抑制する. この二相性現象は飯野によって平滑筋で初めて報告された⁴⁾が, その後, 同様の報告が他組織でも相次いでいる^{6,7)}. この性質は Ins (1,4,5) P_3 感受性チャネル自身の性質であると思える.

未刺激時の細胞内 Ca^{2+} 濃度は $0.1\mu\text{M}$ 程度に保たれている. 刺激で生成された Ins (1,4,5) P_3 による Ca^{2+} 放出が起きて Ca^{2+} 濃度が上昇するとますます Ca^{2+} 放出が促進するという正のフィードバックがかかることになる. この様にわずかの Ins (1,4,5) P_3 濃度の上昇で大きな Ca^{2+} 変化を引き起こすことが可能であろう. 細胞内 Ca^{2+} 濃度が上がりすぎると今度は逆に Ins (1,4,5) P_3 作用が抑制される. 最近飯野は⁸⁾ caged Ins (1,4,5) P_3 を用いて Ins (1,4,5) P_3 作用が正のフィードバックによって“全か無かの”におこることを示し

た.

III. Ins (1,4,5) P_3 受容体

Irvine ら⁹⁾はイノシトール環の様々な位置にリン酸基が付いたイノシトールリン酸を用いて Ca^{2+} 放出活性を検討し, イノシトール環の4位と5位に隣接するリン酸基が Ca^{2+} 放出には必須で1位あるいは2位のリン酸基が親和性を高めると結論し, このように微妙なリン酸基の位置を見分ける受容体の存在を想定した. また, アイソトープ標識された Ins (1,4,5) P_3 を用いて可逆的な特異的結合部位が種々の細胞で明らかにされた^{10~13)}. 一方, Hirata ら¹⁴⁾は合成した Ins (1,4,5) P_3 の光親和性アナログを不可逆的に結合させことにより Ins (1,4,5) P_3 感受性チャネルを開口固定し, 結合とチャネル活性の密接な連関を想定した.

1. 受容体の精製と構造

Snyder グループは Ins (1,4,5) P_3 結合活性が中枢神経系, とりわけ小脳プルキンエ細胞層に高いことを見だし, 小脳ミクロソーム分画を用いてヘパリン抑制性, レクチン感受性, pH 依存性等, 種々の性質を明らかにした¹⁵⁾. 彼らはこれらの性質を利用して, すなわちヘパリンやレクチンの親和性ロクマトグラフィーをうまく利用して, ラット小脳膜分画の界面活性剤抽出物より Ins (1,4,5) P_3 受容体を精製することに成功した¹⁶⁾. 精製した受容体は SDS 電気泳動から分子量260 kD と推定され, 一方ストークス半径 (10 nm) からネイティブな分子量は1,000 kD と推定され, ホモ四量体として存在すると考えられた. 御子柴らは精製した受容体の架橋実験を行ないホモ四量体として存在することを実証した¹⁷⁾. Ins (1,4,5) P_3 受容体は平滑筋からも精製されており, 電子顕微鏡で4個の対称像が観察されている¹⁸⁾.

御子柴グループは1976年頃から神経系の発生と分化に関する研究で, 小脳プルキンエ細胞欠損マウスに欠如しているタンパクを P400 と名付け, 解析をすすめていた. そのために三種のモノクローナル抗体も既に作製していた¹⁹⁾. Ins (1,4,5) P_3 結合活性を並行して解析し直したところ P400 は Ins (1,4,5) P_3 受容体と同一であることが判明した²⁰⁾. 先のモノクローナル抗体を用いてマウス小脳 cDNA ライブラリーから分子生物学的手法

により全長10kbにもわたる Ins (1,4,5) P₃受容体 cDNA クローンを得た²¹⁾. Ins (1,4,5) P₃受容体 cDNA クローンは8,247塩基 (2,749アミノ酸) からなるコード領域を持つ. Sühof らはラット小脳ライブラリーから Ins (1,4,5) P₃受容体クローンを得ており, マウスのそれとはほとんど同じで, 2,749アミノ酸のうちわずかに21アミノ酸に置換があるのみであった²²⁾.

予測される一次構造の特徴を図3 a に示した.

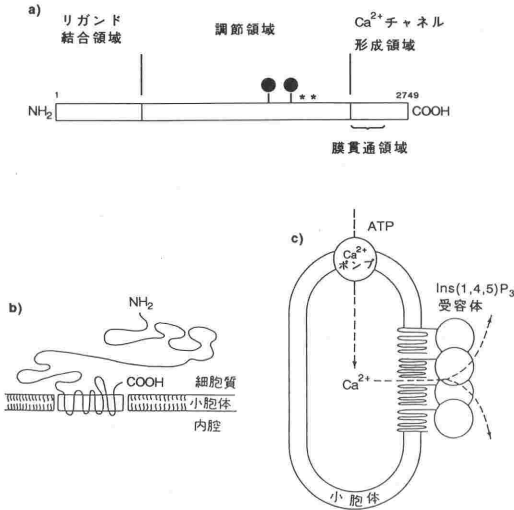


図3 Ins(1,4,5)P₃受容体の構造

- a) ●はリン酸化部位, *はATP結合部位 (御子柴克彦「実験医学」第10巻648ページ1992年)
- b) Furuichi et al 1989²¹⁾
- c) Gill Nature 342, 16, 1989

疎水性度パラメーターから膜貫通領域はC末端に存在し, 膜を8回貫通する^{21,22)}. そしてこの部分が四量体の形成にかかわっていることが示されている¹⁷⁾. Ins (1,4,5) P₃結合部位はN末端から1/4程度のところまでにあることが欠損ミュータントの発現実験で証明された^{22~24)}. 最近, Snyder ら²⁵⁾は合成した Ins (1,4,5) P₃の光親和性アイソトープ標識アナグロを用いて精製受容体の標識実験を行った. 標識ペプチドを解析したところN末端から476~501までのペプチドが得られ, 先の欠損ミュータントの発現実験の結果を確認した. 中間部分にはサイクリックAMP依存性キナーゼ, プロテインキナーゼCおよびカルモジュリン依存性キナーゼでリン酸化される部位やATPが結合する部位等が存在し, 受容体機能の

調節に関与していると考えられている^{26~29)}. また, この中間部分はN末端への Ins (1,4,5) P₃結合によって構造変化を起こすであろうことが分かっている²⁴⁾. この様に, 受容体はN末端から Ins (1,4,5) P₃結合ドメイン, 調節ドメイン (またはカップリングドメイン) および膜貫通ドメインの三つのドメイン構造を形成している.

最近, Snyder グループ³⁰⁾から Ins (1,4,5) P₃受容体自身にタンパクキナーゼ活性があり自己リン酸化や人工基質のリン酸化を引き起こしたと報告されたが, 生理的意義は不明である.

膜を貫通する構造と四量体を形成した際の子測構造を図3 b, c にそれぞれ示した.

2. 受容体の再構成

Ins (1,4,5) P₃受容体はリガンド結合活性と共にイオノフォア活性 (チャンネル活性) も有しているのであろうか. あるいはチャンネル活性は別の分子が担っており, この受容体と共に機能的複合体を形成しているのではあろうか. この答は精製受容体の再構成実験から得られた. Snyder グループは精製した受容体をリン脂質ベジクルに組み込ませ⁴⁵Ca²⁺フラックス実験を行なった. 再構成ベジクル内への⁴⁵Ca²⁺流入が Ins (1,4,5) P₃添加で著明に促進され, この現象は Ins (1,4,5) P₃に特異的であり種々のイノシトールポリリン酸やヘパリンによる精製受容体への [³H] Ins (1,4,5) P₃結合抑制の結果とよく対応していた³¹⁾. 一方, 御子柴グループは精製受容体を脂質平面膜に組み込ませ, Ca²⁺を含む陽イオンに選択的な Ins (1,4,5) P₃依存性イオン電流を観察した¹⁷⁾. これらの結果は, Ins (1,4,5) P₃受容体自体がリガンド結合活性とイオノフォア活性の両者を兼ね備えていることを示し, 先程の膜貫通ドメインがチャンネル形成ドメインでもあることを想像させる. ホモ四量体として一つの Ins (1,4,5) P₃開閉式Ca²⁺チャンネルを形成しているのではあろう (図3 c). 前述の様に, 受容体のN末端に Ins (1,4,5) P₃が結合してカップリングドメインに構造変化が起こるのであろうことから, それが膜貫通ドメインにも波及してチャンネルの開口に至ることが想像できる.

1分子の Ins (1,4,5) P₃が1分子の受容体に結合する. したがってホモ四量体である一つのチャンネルには4分子の Ins (1,4,5) P₃が結合可能

であるが、チャネル開口に必要な Ins (1,4,5) P₃分子数に興味がある。Meyerら³²⁾は Ins (1,4,5) P₃濃度と漏出細胞に於ける Ca²⁺放出速度の関係を調べ、チャネルの開口には4分子の Ins (1,4,5) P₃結合が必須であると報告している。しかし、脂質二重膜に組み込んだ Ins (1,4,5) P₃受容体では、Ins (1,4,5) P₃濃度と開口確立とのあいだには特に協同性は見いだせなかったとの報告もあり⁶⁾、結論は得られていない。脂質二重膜に組み込んだ Ins (1,4,5) P₃受容体を介して流れる電流を測定する実験からチャネルのコンダクタンスに20, 40, 60, 80 pSの4つのレベルがあると報告されており³³⁾、四量体でチャネルを形成していることとどのように関係しているのか興味深い。

3. 受容体の多様性

受容体DNAのスプライシングによって多様性の生じる例が報告されている^{22,29,34)}。御子柴グループはリガンド結合ドメインと調節ドメインにそれぞれスプライシング部位が存在し、組織や発達時期によって各サブタイプの発現量が異なることを明らかにした³⁴⁾。このように単一遺伝子からスプライシングの段階で多様性を生み出すばかりでなく、異なった遺伝子に由来する Ins (1,4,5) P₃受容体の多様性も報告されている^{35,36)}。例えば、Südhofら³⁵⁾は最C末端側の膜貫通部位に相当するオリゴヌクレオチドでラット脳のcDNAライブラリーをスクリーニングして既知の受容体(タイプIと命名)とは異なる受容体の全cDNAを得て、タイプII受容体とした。タイプIとの類似性は70%程度であった。タイプII受容体の方が Ins (1,4,5) P₃に対する親和性が高かったが、結合の特異性に大きな相違はなかった。また、部分的なクローンではあるがタイプIIIと名付けた受容体の存在も分かっている。一方、Rossら³⁶⁾はマウス胎盤のライブラリーをスクリーニングしてタイプIIからIVまで3種の部分的受容体クローンを得た。大部分の組織ではタイプI受容体の方が多いが消化器系ではタイプIII受容体の方が多かった。現在のところ、これらの受容体の違いが生理機能とどのように関連しているかは不明である。

Snyderグループはリンパ球の細胞形質膜には、前述の小胞体中存在する Ins (1,4,5) P₃受容体に比べて糖鎖の種類(シアル酸が多い)、Ins (1,4,5) P₃に対する親和性(低い)およびイノ

シトールリン酸に対する特異性の異なる受容体が存在することを示している^{37,38)}。しかしこの受容体もタイプI受容体の抗体と反応するから、いずれにしても同じファミリーに属するものであろう。リンパ球では、小胞体膜の他に細胞形質膜にも Ins (1,4,5) P₃に依存したCa²⁺チャネル活性の存在が報告されており³⁹⁾、この受容体がこの機序に係わっているのではと想像されている。

Kalinoskiら⁴⁰⁾は嗅上皮を Ins (1,4,5) P₃アナグロで光親和標識して分子量107,000のものを Ins (1,4,5) P₃受容体として同定している。また、我々は Ins (1,4,5) P₃の親和性カラムを作製し、これを用いてラット大脳から Ins (1,4,5) P₃と Ins (3,4,5,6) P₄を特異的に結合する分子量130,00のタンパク分子を精製している。この分子は既知の Ins (1,4,5) P₃受容体とは異なっている。

文 献

- 1) 遠藤 實:細胞内Ca²⁺濃度の制御と細胞Ca²⁺のホメオスタシス.蛋白質・核酸・酵素, **33**:1855-1859, 1988.
- 2) Streb, H., Irvine, R. F., Berridge, M. J., et al.: Release of Ca²⁺ from a nonmitochondrial intracellular store in pancreatic acinar cells by inositol-1,4,5-trisphosphate. *Nature* **306**: 67-69, 1983.
- 3) Pietri, F., Hilly, M. and Mauder, J. P.: Calcium mediates the interconversion between two states of the liver inositol 1,4,5-trisphosphate receptor. *J. Biol. Chem.* **265**: 17478-17484, 1990.
- 4) Iino, M.: Biphasic Ca²⁺ dependence of inositol 1,4,5-trisphosphate-induced Ca release in smooth muscle cells of the guinea pig taenia caeci. *J. Gen. Physiol.* **95**: 1103-1122, 1990.
- 5) 平田雅人, 石松豊洋, 笹栗俊之, 他: Ca²⁺動員—イノシトール1,4,5-三リン酸の効果—蛋白質・核酸・酵素, **31**: 1761-1770, 1986.
- 6) Bezprozvanny, I., Watras, J. and Ehrlich, B. E.: Bell-shaped calcium response curves of Ins (1,4,5) P₃-and calcium-gated channels from endoplasmic reticulum of cerebellum. *Nature* **351**: 751-754, 1991.
- 7) Finch, E. A., Turner, T. J. and Goldin, S. M.: Calcium as a coagonist of inositol 1,4,5-trisphosphate-induced calcium release. *Science* **252**: 443-446, 1991.
- 8) Iino, M. and Endo, M.: Calcium-dependent immediate feedback control of inositol 1,4,5-trisphosphate-induced Ca²⁺ release. *Nature* **360**: 76-78, 1993.
- 9) Irvine, R. F., Brown, K. D. and Berridge, M. J.: Specificity of inositol trisphosphate-induced calcium release from permeabilized Swiss-mouse 3T3 cells. *Biochem. J.* **221**: 269-272, 1984.
- 10) Baukal, A. J., Guillemette, G., Rubin, R. P., et al.: Binding sites for inositol trisphosphate in the bovine adrenal cortex. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **133**: 532-538, 1985.
- 11) Spät, A., Fabiato, A. and Rubin, R. P.: Binding of inosi-

- tol trisphosphate by a liver microsomal fraction. *Biochem. J.* **233** : 929-932, 1986.
- 12) Spät A., Bradford, P. G., McKinney, J. S., et al.: A saturable receptor for ^{32}P -inositol-1,4,5-trisphosphate in hepatocytes and neutrophils. *Nature* **319** : 514-516, 1986,
 - 13) Guillemette, G., Balla, T., Baukal, A. J., et al.: Intracellular receptors for inositol 1,4,5-trisphosphate in angiotensin II target tissues. *J. Biol. Chem.* **262** : 1010-1015, 1987.
 - 14) Hirata, M., Sasaguri, T., Hamachi, T., et al.: Irreversible inhibition of Ca^{2+} release in saponin-treated macrophages by the photoaffinity derivative of inositol-1,4,5-trisphosphate. *Nature* **317** : 723-725, 1985.
 - 15) Worley, P. F., Baraban, J. M., Supattapone, S., et al.: Characterization of inositol trisphosphate receptor binding in brain. *J. Biol. Chem.* **262** : 12132-12136, 1987.
 - 16) Supattapone, S., Worley, P. F., Baraban, J. M., et al.: Solubilization, purification, and characterization of an inositol trisphosphate receptor. *J. Biol. Chem.* **263** : 1530-1534, 1988.
 - 17) Maeda, N., Kawasaki, T., Nakade, S., et al.: Structural and functional characterization of inositol 1,4,5-trisphosphate receptor channel from mouse cerebellum. *J. Biol. Chem.* **266** : 1109-1116, 1991.
 - 18) Chadwick, C. C., Saito, A. and Fleischer, S.: Isolation and characterization of the inositol trisphosphate receptor from smooth muscle. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **87** : 2132-2136, 1990.
 - 19) Maeda, N., Niinobe, M., Nakahira, K., et al.: Purification and characterization of P_{400} protein, a glycoprotein characteristic of Purkinje cell, from mouse cerebellum. *J. Neurochem.* **51** : 1724-1730, 1988.
 - 20) Meada, N., Niinobe, M. and Mikoshiba, K.: A cerebellar Putkinje cell marker P_{400} protein is an inositol 1,4,5-trisphosphate (InsP₃) receptor protein. Purification and characterization of InsP₃ receptor complex. *EMBO. J.* **9** : 61-67, 1990.
 - 21) Furuichi, T., Yoshikawa, S., Miyawaki, A., et al.: Primary structure and functional expression of the inositol 1,4,5-trisphosphate-binding protein P_{400} . *Nature* **342** : 32-38, 1989.
 - 22) Mignery, G. A., Newton, C. L., Archer, III B. T., et al.: Structure and expression of the rat inositol 1,4,5-trisphosphate receptor. *J. Biol. Chem.* **265** : 12679-12685, 1990.
 - 23) Miyawaki, A., Furuichi, T., Ryou, Y., et al.: Structure-function relationship of the mouse inositol 1,4,5-trisphosphate receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **88** : 4911-4915, 1991.
 - 24) Mignery, G. A. and Südhof, T. C.: The ligand binding site and transduction mechanism in the inositol-1,4,5-trisphosphate receptor. *EMBO. J.* **9** : 3893-3898, 1990.
 - 25) Mourey, R. J., Estevez, V. A., Marecek, J. F., et al.: Inositol 1,4,5-trisphosphate receptors : Labeling the inositol 1,4,5-trisphosphate binding site with photoaffinity ligands. *Biochemistry* **32** : 1719-1726, 1993.
 - 26) Supattapone, S., Danoff, S. K., Theibert, A., et al.: Cyclic AMP-dependent phosphorylation of a brain inositol trisphosphate receptor decreases its release of calcium. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **85** : 8747-8750, 1988.
 - 27) Ferris, C. D., Haganir, R. L., and Snyder, S. H.: Calcium flux mediated by purified inositol 1,4,5-trisphosphate receptor in reconstituted lipid vesicles is allosterically regulated by adenine nucleotides. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **87** : 2147-2151, 1990.
 - 28) Ferris, C. D., Haganir, R. L., Bredt, D. S., et al.: Inositol trisphosphate receptor : Phosphorylation by protein kinase C and calcium calmodulin-dependent protein kinases in reconstituted lipid vesicles. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **88** : 2232-2235, 1991.
 - 29) Danoff, S. K., Ferris, C. D., Donath, C., et al.: Inositol 1,4,5-trisphosphate receptors : Distinct neuronal and nonneuronal forms derived by alternative splicing differ in phosphorylation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **88** : 2951-2955, 1991.
 - 30) Ferris, C. D., Cameron, A. M., Bredt, D. S., et al.: Auto-phosphorylation of inositol 1,4,5-trisphosphate receptors. *J. Bio. Chem.* **267** : 7036-7041, 1992.
 - 31) Ferris, C. D., Haganir, R. L., Supattapone, S., et al.: Purified inositol 1,4,5-trisphosphate receptor mediates calcium flux in reconstituted lipid vesicles. *Nature* **342** : 87-89, 1989.
 - 32) Meyer, T., Holowka, D. and Stryer, L.: Highly cooperative opening of calcium channels by inositol 1,4,5-trisphosphate. *Science* **240** : 653-656, 1988.
 - 33) Watras, J., Bezprozvanny, I. and Ehrlich, B. E.: Inositol 1,4,5-trisphosphate-gated channels in cerebellum : Presence of multiple conductance states. *J. Neurosci.* **11** : 3239-3245, 1991.
 - 34) Nakagawa, T., Okano, H., Furuichi, T., et al.: The subtypes of the mouse inositol 1,4,5-trisphosphate receptor are expressed in a tissue-specific and developmentally specific manner. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **88** : 6422-6248, 1991.
 - 35) Südhof, T. C., Newton, C. L., Archer, III B. T., et al.: Structure of a novel InsP₃ receptor. *EMBO. J.* **10** : 3199-3206, 1991.
 - 36) Ross, C. A., Danoff, S. K., Schell, M. J., et al.: Three additional inositol 1,4,5-trisphosphate receptors : Molecular cloning and differential localization in brain and peripheral tissues. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **89** : 4265-4269, 1992.
 - 37) Khan, A. A., Steiner, J. P., and Snyder, S. H.: Plasma membrane inositol 1,4,5-trisphosphate receptor of lymphocytes : Selective enrichment in sialic acid and unique binding specificity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **89** : 2849-2853, 1992.
 - 38) Khan, A. A., Steiner, J. P., Klein, M. G., et al.: IP₃ receptor : Localization to plasma membrane of T cells and cocapping with the T cell receptor. *Science* **257** : 815-818, 1992.
 - 39) Kuno, M. and Gardener, P.: Ion channels activated by inositol 1,4,5-trisphosphate in plasma membrane of human T-lymphocytes. *Nature* **326** : 301-304, 1987.
 - 40) Kalinoski, D. L., Aldinger, S. B., Boyle, A. G., et al.: Characterization of a novel inositol 1,4,5-trisphosphate receptor in isolated olfactory cilia. *Biochem. J.* **281** : 449-456, 1992.