

## チロシンホスファターゼによる生体機能制御とその臨床応用

的 崎 尚 先生

神戸大学 大学院医学研究科 生化学・分子生物学講座  
シグナル統合学分野 教授

日時：平成 28 年 12 月 16 日(金) 17:00~18:00

場所：金沢大学 宝町 医学図書館 2F 十全記念スタジオ

タンパク質のチロシンリン酸化はリン酸化を触媒するチロシンキナーゼと、逆に、これを脱リン酸化するチロシンホスファターゼ(PTP)により調節を受けており、この両者の精緻なバランスにより多様な細胞機能が発現されると考えられている。また、このバランスの破綻が、がんや免疫異常など様々な疾患の原因となることも示されている。私共は、胃がんの細胞株より Shp2 という細胞質型の PTP を同定し、Shp2 が増殖因子による低分子量 G 蛋白質 Ras の活性化に必須の因子であるということを明らかにした。その後、小児遺伝性疾患である Noonan 症候群や若年性白血病で Shp2 遺伝子の活性型変異が同定され、Shp2 の異常とがんとの関連が示されている。一方、私共は、Shp2 の結合分子として樹状細胞やマクロファージなどの骨髄系細胞に高度に発現する膜型分子 SIRP  $\alpha$  を単離同定した。SIRP  $\alpha$  は、同じく膜型分子である CD47 と互いの細胞外領域を介して相互作用し、細胞間シグナル CD47-SIRP  $\alpha$  系を形成する。さらに、この CD47-SIRP  $\alpha$  系がマクロファージによる標的細胞の貪食を抑制的に制御すること、あるいは二次リンパ組織における樹状細胞ならびにストローマ細胞のホメオスターシスを制御することを見出している。また、臨床応用に向け、CD47-SIRP  $\alpha$  系によるマクロファージの貪食制御を利用したがんの抗体医薬開発に取り組んでいる。本講演では、これら最近の研究成果をご紹介したい。

Yanagita, T, Matozaki, T. et al. Anti-SIRP  $\alpha$  antibody as a potential new tool for cancer immunotherapy. *JCI Insight*, in press, 2016.

Murata, Y., Matozaki, T. et al. Protein tyrosine phosphatase SAP-1 protects against colitis through regulation of CEACAM20 in the intestinal epithelium. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 112, E4264-4271, 2015.

Murata, Y., Matozaki, T. et al. The CD47-SIRP  $\alpha$  signaling system: its physiological roles and therapeutic application. *J. Biochem. (Review)*, 155, 335-344, 2014.