チロシンキナーゼとチロシンホスファターゼ 渋谷正史*

細胞内シグナル伝達の制御

細胞の増殖、分化、癌化などに関するチロシンキナーゼとリン酸化チロシン特異的ホスファターゼには受容体型と細胞質型がある。細胞膜近傍と核周辺でのチロシンリン酸化・脱リン酸化は、それぞれ細胞内相互作用や細胞周期の調節機構に深く関わっている。ここでは最近の展開について紹介する。

癌遺伝子および増殖因子受容体の研究などから約 40 種類以上のチロシンキナーゼ群が見いだされ、これらが細胞の増殖・分化・癌化にきわめて重要な役割を果たすことが明らかになってきた(図 1)^(1~4)。一方、この反応を抑制的に、あるいは可逆的に調節すると考えられるリン酸化チロシン特異的ホスファターゼ (PTPase) 遺伝子もすでに 10 種類以上見つかり、現在も分子クローニングの報告が相次いでいる(図 1)。PTPase に関しては、最近いくつかの邦文総説も書かれているので参照していただきたい^(5,6)。筆者自身は直接 PTPase を材料としていないが、その基質側ともいべきチロシンキナーゼ群について研究してきた。PTPase の生理的意義を考える上でも、これまでに詳細な研究が行われてきたチロシンリン酸化とそれによるタンパク質の活性変化について十分理解する必要があると考えられる。そこで、本稿の前半ではチロシンリン酸化のまとめを行ない、後半ではそれを踏まえつつ PTPase の構造や意義について解説する。

チロシンキナーゼ群

細胞内で多くのタンパク質リン酸化反応が行われており、

Tyrosine Kinase and Tyrosine Phosphatase—The Regulation of Intracellular Signal Transduction

* Masabumi SHIBUYA, 東京大学医科学研究所

その一部がチロシン残基のリン酸化であることはよく知られている。通常、細胞のリン酸化アミノ酸全体の 0.1% 程度がリン酸化チロシンであり、*v-src* などのチロシンキナーゼでトランスフォームした細胞では約 1.0% に上昇する⁽⁷⁾。しかし、現在ではこの程度の大まかな把握では不十分な段階にきており、対象の細胞内のどのタンパク質でどの部位にチロシンリン酸化が生じているかを明らかにしていく必要がある。なぜなら、同一タンパク質のチロシンリン酸化であっても、その部位の違いによって生物学的、生化学的效果がまったく逆になることもあるからである。

表 1 に代表的なチロシンキナーゼ遺伝子を示した。これらは膜通過ドメインをもつか否かによ

図 1 ■ チロシンキナーゼ (TK) とチロシン特異的ホスファターゼ (PTPase) の細胞内局在

表 1 ■ 主なチロシンキナーゼの種類

遺伝子ファミリー, 遺伝子名		リガンドまたは会合するタンパク質
1) 非受容体型		
<i>src</i>	$\left[\begin{array}{l} src, yes, fgr \\ fyn, lyn, hck \\ lck \end{array} \right]$	CD4, CD8 (<i>lck</i>) IgM (<i>lyn</i>) TcR (<i>fyn</i>)
<i>fps/fes</i>	$\left[\begin{array}{l} fps/fes \\ fer(ferT) \end{array} \right]$	
<i>abl</i>	<i>abl</i>	
<i>csk</i>	<i>csk</i>	c-Src(?)
2) 受容体型		
インスリン-R	インスリンR, IGF1R	インスリン, IGF
PDGF-R	$\left[\begin{array}{l} PDGFR_{\alpha,\beta}, c-kit \\ CSF1R, flt-1, -2 \end{array} \right]$	PDGF(AA, BB, AB), SCF CSF1
FGF-R	$\left[\begin{array}{l} flg, K-sam \\ bek \end{array} \right]$	FGF, <i>hst</i>
EGF-R	$\left[\begin{array}{l} EGFR, erbB2/neu \\ erbB3 \end{array} \right]$	EGF, TGF α , ? ?
<i>ros</i>	<i>ros, sev</i> (シヨウジョウバエ)	
<i>trk</i>	<i>trk, trkB, C</i>	NGF, BDNF, NT-3
<i>met</i>	<i>met</i>	HGF
<i>eph</i>	<i>eph, elk</i>	?
<i>ret</i>	<i>ret</i>	?

て、受容体型と非受容体型に大別される。

1. 受容体型チロシンキナーゼ群

受容体型チロシンキナーゼは、原則としてその細胞外ドメインにきわめて特異的に結合するリガンド(増殖・分化因子)をもつ。したがって、各々の受容体キナーゼは外界の特定の刺激に対してのみ反応するシグナル伝達系という性格をもっている。たとえば、インスリン受容体はインスリンによる糖代謝調節の情報を細胞内に伝え、EGF 受容体群は EGF (上皮増殖因子), TGF α による細胞増殖刺激を伝達する, などである⁽⁸⁾。この遺伝子グループに関する最近の大きな進歩は, *trk* ファミリーが NGF など神経栄養因子の受容体自身であると示されたことであろう。Trk 受容体キナーゼは NGF それ自身に, *trkB* 産物は BDNF に, *trkC* はニューロトロピン 3 に対応して

本論文の略号については p. 18 を参照。

シグナルを伝達する^(9,10)。

2. 非受容体型チロシンキナーゼ群

一方、非受容体型チロシンキナーゼは基本的には細胞内に存在するが、Src ファミリーのようにN末側のミリスチン酸化を介して細胞膜の内側に局在するものや、*abl*, *fer* などのように細胞質と核の両方に局在するものもある。また、Src ファミリーについて、リンパ球系組織では *lck* がT細胞の膜抗原 CD 4 や CD 8 と会合し、*fyn* がT細胞レセプター (TcR) 複合体と会合していること、B細胞では *lyn* が膜型 IgM 免疫グロブリン分子と会合することなどが報告されている。

代表的なチロシンリン酸化および脱リン酸化反応とその意義

表 2 および表 3 にこれまでに知られている主なタンパク質チロシンリン酸化と、その部位のアミノ酸置換の効果を示した。まず、チロシンリン酸化を受けている代表的なタンパク質は多くのチロ

表 2 ■ 代表的なチロシンリン酸化反応

リン酸化を受けるタンパク質とチロシン残基	リン酸化を行なうチロシンキナーゼ	リン酸化の引き金	脱リン酸化の引き金
非受容体型			
Src-Y(416)	Src (auto)	v-onc 型	?
Src-Y(527)	CSK	?	?
Lck-Y	Lck (auto)	CD4, 8 刺激	?
Lyn-Y	Lyn (auto)	sIgM 刺激	?
Fyn-Y	Fyn (auto)	TcR 刺激	?
受容体型			
Fms-Y (809)	Fms (auto)	CSF1	?
Fms-Y (969)	?	?	?
EGFR-Y (1068, 1148, 1173)	EGFR (auto)	EGF, TGF α	?
シグナル伝達系			
PLC γ -Y	多くのチロシンキナーゼ	リガンド, v-onc 型	?
GAP-Y			
PI3K(p85)-Y			
細胞周期			
cdc2-Y(15)	<i>wee1</i> , <i>mik1</i> (?)	G ₁ /S/G ₂ 期	M期
MAP キナーゼ-Y	MAP キナーゼ (auto)	増殖刺激(?)	?

表 3 ■ リン酸化を受けるチロシンの置換変異による効果

アミノ酸置換	生物学的効果	
	キナーゼ活性	トランスフォーミング活性
c-Src-Y (416)→F	(↓)	(↓)
c-Src-Y (527)→F	(↑)	(↑)
v-Fps-Y (1073)→F	(→)	(→)
c-Fms-Y (809)→F	(→)	(↓)
c-Fms-Y (969)→F	(↑)?	(↑)
EGFR-Y (1068, 1148, 1173)→F	(→)	(→)~(↓)
c-ErbB2-Y (C末端近傍)→F	(↓)?	(↓)

F: フェニルアラニン

シンキナーゼそれ自身であり、いわゆる自己リン酸化によるものである。

1. Src タンパク

ラウス肉腫ウイルスの癌遺伝子産物 v-Src タンパクを抗体で免疫沈降させ、 γ -³²P-ATP を加えてリン酸化反応を行なわせると、416 番目のチロシン残基が自己リン酸化を受ける。一方、プロト癌遺伝子の c-Src タンパクは細胞内で 416 の代わりに 527 チロシンのリン酸化を受けており、c-Src タンパクのもつキナーゼの比活性は強く抑えられている。527 チロシンリン酸化が直接 Src キナーゼを抑制的に調節していることは、同部位が v-Src では欠失していること、このチロシンをフェニルアラニンなどへ置換してリン酸化を阻止するとキナーゼ活性が亢進して発癌性が現われてくること (表 3) などから明らかにされている⁽¹¹⁾。また、c-Src の 416 チロシンをフェニルアラニンに代えるとキナーゼ活性の低下が観察される。したがって、図 2 のように、Src は主に 2 個所のチロシンリン酸化部位があり、それが互いに

逆向きの活性調節を行なっていると考えられる。527 チロシンのリン酸化は、自己リン酸化によるのではなく、別のチロシンキナーゼによることが最近報告された⁽¹²⁾。これらのリン酸化チロシンが PTPase でどう調節されているかは、Src タンパク自身が速やかに分解される性質をもつこともあり、あまり明らかにされてはいない。

2. Fms タンパク

受容体型チロシンキナーゼのチロシンリン酸化と活性調節の例として、Fms (CSF-1 受容体) について若干述べる。Fms は 809 チロシン残基がキナーゼドメイン内部の Src 416 チロシンに対応する。これは *in vivo* で自己リン酸化を受ける部位であり、フェニルアラニンに置換するとトランスフォーミング活性は著しく低下する。ただし、興味あることにチロシンキナーゼ活性自身はかなり保たれており、この変異受容体を CSF-1 により刺激すると c-fos の一過性の誘導が観察される。しかし、野生型受容体で見られる c-myc の誘導が起こらず、DNA 合成も観察されない。このことは、リン酸化 809 チロシンあるいはそれを含む領域が DNA 合成に至るシグナル伝達の重要な役割を担っていることを想像させる⁽¹³⁾。一方、Fms の C 末側 969 チロシンは抑制的機能をもっており、フェニルアラニンに置換すると Src と同様に活性上昇をひき起こす⁽¹⁴⁾。

このように、キナーゼ群全体としては、Src 416 に対応するチロシンリン酸化は活性上昇に、C 末側チロシンリン酸化は抑制的に作用する例が多い傾向がある。しかし、これは必ずしも法則的ではなく、EGFR や *erbB2* では、むしろ C 末側チロシンリン酸化は活性に重要な役割を果たすことも示唆されている^(15~17)。

受容体型チロシンキナーゼの場合、リガンド結合による活性化の後にはダウンレギュレーションによる受容体タンパクの移動・分解が行なわれ、PTPase の役割はまだ十分明らかにされ

図 2 ■ Src タンパクのチロシンリン酸化
Y: チロシン

てはいない。

3. シグナル伝達系

細胞膜の近傍あるいはそれを貫通して存在するチロシンキナーゼは、自らをリン酸化する以外に何らかの基質（タンパク質）のチロシンをリン酸化してその外界からの情報を細胞内へ伝達すると考えられる。その伝達系の下流（基質）は長い間不明であったが、近年、有力な候補の分子が明らかにされた。それらは、①ホスファチジルイノシトールを分解してCキナーゼの活性化やカルシウムの動員をひき起こすホスホリパーゼC_γ(PLC_γ)、②*ras* シグナル系に關与する GAP (GTAase activating protein) 複合体、それに③ホスファチジルイノシトール 3 リン酸キナーゼ (PI 3 K) などである。これらは後述するような SH 2 ドメインをもち、種々のチロシンキナーゼに結合してチロシンリン酸化を受ける⁽¹⁸⁾。

上述のようなシグナル伝達に關与し得る酵素群は、不活性のチロシンキナーゼには強く結合してはおらず、外界からの刺激で活性化したチロシンキナーゼに数分以内という速さで会合する。さらに、会合した後は速やかにチロシンリン酸化を受ける⁽¹⁹⁾。現在、この系で明確でない点は、チロシンリン酸化を受けた後のこれら酵素群の運命である。PLC_γ は酵素活性の上昇が觀察されるが、GAP 複合体の場合はチロシンリン酸化されたことによってどのように性質が変化するのか、Ras タンパクの GTPase 促進活性が抑制されてその結果 GTP 型 Ras が増加するのかが十分明らかでない。さらに PI 3 K についても、その 110 kDa 触媒サブユニットが分子クローニングされていないため酵素学的検討が行なわれておらず、生物学的意義がまだ不明のままである。

これらの基質に關して最も単純なモデルはチロシンリン酸化によってタンパク質の大きな活性変化を生じ、シグナル伝達が強く促進されるというものである。それらがスイッチオフする際には PTPase が一役買っている可能性は十分考えられ、今後の検討課題である。

細胞周期の制御とチロシンリン酸化については

後にふれることにしたい。

チロシン特異的ホスファターゼ (PTPase)

——その種類と役割

チロシンキナーゼの生物学的重要性が明らかになるに従い、その調節因子としての PTPase が注目されてきた。1988 年、Fischer らにより初めて低分子量の PTPase が生化学的に精製され、PTPase-1 B と名づけられた⁽²⁰⁾。これは膜通過ドメインをもたない細胞質型 PTPase であるが、一方、Saito らによって分子クローニングされた CD 45 (LCA ; 白血球共通抗原) は膜通過ドメインをもつタイプで、受容体型 PTPase の存在が明らかとなった⁽²¹⁾。

1. 細胞質型 PTPase

これまでに PTPase-1 B と、T リンパ球 cDNA から得られた T-cell PTPase がその主なものとして知られている。前者は 35 kDa、後者は 48 kDa であり、236 アミノ酸残基の触媒ドメイン内では約 75% の相同性を示す。さらに、T-cell PTPase は 11 kDa の C 末端領域をもつ。この T-cell PTPase は細胞の顆粒画分に存在し、酵素的には不活性型で、baby hamster の腎細胞へ導入すると 600 kDa 以上の巨大な複合体として存在する。この C 末端を除去すると酵素は活性化され、また複合体形成は認められなくなる。これらのことは、T-cell PTPase の C 末端が分子の細胞内局在と活性調節に關与することを強く示唆している⁽²²⁾。また、活性型を強く発現させると細胞増殖の部分的抑制の生じることが報告されている。

さらに、PTPase-1 B をアフリカツメガエルの卵細胞に注入すると、インスリン刺激による受容体の自己リン酸化や S 6 キナーゼの活性化が阻止される⁽²³⁾。これらの実験は細胞質型 PTPase の細胞内機能について示唆的ではあるが、まだ生理的条件下の反応とは言い難い。

2. 特異的構造をもつ新しい細胞質型 PTPase

最近、細胞質型 PTPase の特異なものとして

図 3 ■SH2 ドメインとリン酸化チロシン-ペプチドとの
会合

SH2 領域をもつ PTPase (PTP 1C) と、細胞骨格結合タンパク ezrin, talin に構造類似性をもつ PTPase (PTP H1) が単離された^(24,25)。

SH2 ドメインは最初, Src と Fps チロシンキナーゼ間に存在する類似構造の 1 つとして見いだされた⁽²⁶⁾。SH1 はキナーゼドメインそのものであり, SH2 は非触媒領域に存在する。最近の研究から, SH2 はリン酸化チロシンを含むペプチドをかなり特異的に認識する領域であり, チロシンキナーゼ反応を介したタンパク質-タンパク質相互作用にきわめて重要な役割を担うドメインであることが明らかにされている⁽²⁷⁾ (図 3)。したがって, PTPase が SH2 ドメインをもつことは, 基質となるべきリン酸化チロシンを含むタンパク質を選択して引き寄せるというモデルを考えれば, 非常に合目的的であるといえることができる。

一方, PTP H1 はその構造類似性から ezrin や talin の結合する接着プラーク (adhesion plaque) に親和性が高いと考えられる。この接着プラーク付近には Src 群のキナーゼが豊富であることが報告されており, チロシンリン酸化・脱リン酸化による調節が行なわれていると考えられる⁽²⁸⁾。その点から, この部位に特異的な PTPase の存在は

理解しやすい。このように, 細胞質型 PTPase にもチロシンキナーゼの局在部位と共通性の認められる種類があるのは大変興味深い。

3. 受容体型 PTPase

CD 45 (LCA) は最初に単離された受容体型 PTPase で, 主にリンパ球系に発現している。これまでに, CD 45 と類似した構造をもつ組織特異的発現パターンが異なり, かなり普遍的に発現するものとして R-PTP_α, R-PTP_γ などが単離されている^(29,30)。

一方, 同じ受容体型 PTPase ではあるが, 細胞外ドメインとして免疫グロブリンスーパーファミリーに属する構造やフィブロネクチン III に類似の構造をもつ LAR, DLAR, HPTP_γ などが⁽⁵⁾。これらはその細胞外ドメインに細胞接着分子 N-CAM などと構造類似性があることから, 細胞接着に関与する可能性が高いと考えられる。Saito が述べているように, LAR サブファミリーが細胞接着によって活性化されチロシン脱リン酸化をひき起こし, 外界からのチロシンキナーゼを介した増殖シグナルを阻止して contact inhibition を成立させる, とのモデルは作業仮説として大変魅力的であり, 十分検討される必要があろう。なお, ほとんどすべての受容体型 PTPase は細胞内ドメインに 2 個所の触媒領域類似の構造をもつが, そのうち N 末側のものに実際の触媒活性があり, C 末側のものは調節的機能のみをもつことが示されている。

4. リンパ球系のシグナル伝達と膜型 PTPase

さて, リンパ球系で発現する CD 45 はどのような生理的機能を担っているのであろうか。最近の解析から, CD 45 は T 細胞や B 細胞のシグナル伝達系に関与することを示唆する実験結果が次第に蓄積されつつある^(31,32)。まず, T 細胞に関して, Pingel らは CD 45 の発現のない T 細胞を単離してその性質を調べた。この細胞は TcR_{αβ}, CD 3, CD 4, IL-2 R, LFA-1, Thy-1, CD 44 などの発現は正常で IL-2 (インターロイキン-2) 刺激により増殖したが, 抗原や CD 3 の架橋 (ク

ロスリンク)には反応せず増殖能が失われていた。ところが、非常に興味あることに、CD 45 発現の戻った復帰変異株では細胞増殖能は回復していた⁽³³⁾。CD 45 発現がほとんど認められない他の T 細胞 (Jurkat 細胞の J 45.01 変異株)においても TcR 刺激によるカルシウムレベルの変化やイノシトール 3 リン酸産生はほとんど起こらず、その欠陥は CD 45 を再導入することにより回復した⁽³⁴⁾。これらのことは、TcR 刺激伝達系に CD 45 が必須であることを強く示唆している。

近年の研究から、抗原刺激の際には Src ファミリーのチロシンキナーゼの活性化が生じることが明らかにされているので、①抗原刺激→②チロシンキナーゼの活性化による基質のリン酸化→③チロシンホスファターゼによる脱リン酸化→④増殖シグナル伝達、という図式を描くことも可能であろう。しかし、これはまだ仮説の段階である。

B 細胞系についても、CD 45 が膜型 IgM と物理的に会合していること、B 細胞抗原受容体は CD 45 が発現している細胞でのみカルシウムレベル変動のためのシグナルを伝達できることが示された⁽³⁵⁾。したがって、CD 45 はおそらくリン酸化チロシンのレベルを調節することにより、B 細胞、T 細胞両者の外界からのシグナル伝達に重要な役割を担っていると考えられる。

他の細胞、たとえば線維芽細胞などでも PTPase が増殖刺激などの伝達に必須かどうかは大変興味のある点である。この点については、v-Src など多くのチロシンキナーゼ型癌遺伝子産物が強いキナーゼ活性を発現しており、またそれらが容易に線維芽細胞をトランスフォームできることから、筆者はリンパ球系の増殖刺激の場合と異なり、PTPase は必須ではないと考えている。しかし、それは Src タンパク周囲におけるチロシンリン酸化に関してであり、次に述べるような核内や核周辺での反応は別に考慮する必要がある。

細胞周期とチロシンリン酸化・脱リン酸化

細胞周期の解析には、長年、酵母の系は非常に有用なものの 1 つとして用いられてきた。これまでに、酵母においては動物細胞と異なりリン酸化

チロシンはほとんど検出できず、チロシンキナーゼは存在しないと考えられてきた。ところが、ごく最近、細胞周期の進行にきわめて重要な役割を担う cdc 2/cdc 28 キナーゼ (セリン・スレオニンキナーゼの 1 つ) がチロシンリン酸化を受けており、その脱リン酸化によって活性型に変化するという驚くべき事実が明らかにされた^(36,37)。

cdc 2/cdc 28 キナーゼは G₁/S/G₂ 期には不活性型 (リン酸化型) としてサイクリン B などと結合しており、G₂/M 移行期においてサイクリンの分解、脱リン酸化による活性型 (非リン酸化型) への転換が起こる。この cdc 2/cdc 28 キナーゼがヒストン H1 や核膜タンパク質のリン酸化をひき起こし、M 期を進行させると考えられる。このため、cdc 2/cdc 28 キナーゼをどのチロシンキナーゼがリン酸化し、またどの遺伝子産物が PTPase 活性をもつのがきわめて重要な問題となる。これらについて、最近明らかにされたことは *wee 1* 遺伝子産物がチロシン/スレオニンキナーゼ活性をもつこと、もう 1 つの *mik 1* 遺伝子産物も類似したキナーゼ構造をもつことである^(38,39)。したがって、強く発現させた *wee 1* が細胞分裂に阻害的に働くのは、cdc 2/cdc 28 のチロシンリン酸化を強く促進して不活性型に固定するためと考えられる。

一方、cdc 2/cdc 28 キナーゼのチロシン脱リン酸化に重要な遺伝子として cdc 25 遺伝子が単離されたが、構造的には高等生物の PTPase 触媒ドメインとは類似性が認められなかった^(40,41)。このためさらにスクリーニングが行われた結果、ごく最近、分裂酵母に PTPase と類似したタンパク質をコードする *pyb 1⁺* 遺伝子が見いだされた⁽⁴²⁾。しかし、この遺伝子を破壊しても細胞が生育できること、大腸菌で合成させた Pyp 1 タンパクがその PTPase との構造類似性にもかかわらず明らかな PTPase 活性を示さないことなど、まだ不明な点も多い。現時点での可能なモデルとしては、*pyb 1⁺* 以外にも同様の性質をもつ PTPase 遺伝子が存在し、これらがさらに cdc 25 産物と共同することにより cdc 2/cdc 28 キナーゼのチロシン脱リン酸化を起こしてその活性化と M 期

図 4 ■ 酵母 *cdc2/cdc28* キナーゼのチロシンリン酸化、脱リン酸化と細胞周期

の進行を誘導する、というものである (図 4)。

近年の研究から、動物細胞においても *cdc2* キナーゼが存在して細胞周期に重要な働きをもつこと、チロシンリン酸化型が不活性化型で脱リン酸化とともに活性化され、M期を進めるなど、酵母ときわめて類似した反応系が明らかにされている。しかし、今までのところ、動物細胞 *cdc2* キナーゼを不活化するチロシンキナーゼ、活性化に関与する PTPase についてはまだ同定されていない。

最近、増殖刺激などにより細胞質で速やかに活性化される MAP (microtubule-associated protein) キナーゼが少なくとも *in vitro* ではチロシンキナーゼ活性をもつことが明らかにされた。これが *cdc2* キナーゼのチロシンリン酸化を行なっている可能性もあり、注目される⁽⁴³⁾。

以上のように、細胞周期の基本的な反応系においては *cdc2/cdc28* タンパクの特異的なチロシ

ンリン酸化・脱リン酸化が整然とした順序で行なわれなければならないことが示されてきており、生命の進化の上でチロシンのリン酸化による修飾が非常に原始的な時期から利用されてきたと考えられる。受容体型チロシンキナーゼや Src キナーゼなどは基本的には細胞膜近傍のシグナル伝達に関与することを考慮すると、細胞は細胞膜近くにおけるチロシンリン酸化・脱リン酸化反応と、核の周辺で行なわれるチロシンリン酸化・脱リン酸化の2つを使い分けているのかもしれない。そして、後者は細胞周期により基本的なものであり、前者は生物が細胞・細胞間相互作用を用いて多細胞生物になる段階で獲得してきた性質とも考えられる。

*

チロシンリン酸化反応と脱リン酸化反応について、両者を結びつけた形の解説を試みた。しかし、現在知られている事実がまだ十分でなく、そのために必ずしも両者がかみ合わない点もあったことをお許し願いたい。相互の関連性については、今後の研究の進展が大いに期待される。

PTPase の生物学的役割についても、今後さらに具体的な例がいろいろ明らかにされると考えられるが、最近、PTPase- γ 遺伝子がヒト癌でしばしば欠失する染色体 3p21 領域近くに局在することが報告された⁽⁴⁴⁾。この結果が直ちに PTPase- γ を癌抑制遺伝子と断定するものではないが、PTPase がチロシンキナーゼ反応を抑制的に調節する性質をもつことを考えれば、そうであっても不思議ではないかもしれない。癌化に対して直接負に関与する PTPase が見いだされることも十分期待できるのではないだろうか。

文献

- 1) M. Bishop : *Ann. Rev. Biochem.*, 52, 301 (1983).
- 2) S. K. Hanks, A. M. Quinn & T. Hunter : *Science*, 241, 42 (1988).
- 3) 花房秀三郎, 渋谷正史, 野田 亮 : “癌遺伝子研究の新展開”, 実験医学増刊, 8巻, 羊土社, 1990.
- 4) 渋谷正史, 山本 雅 : “がん遺伝子研究, 最近の進歩”, 中外医学社, 1988.
- 5) 斎藤春雄 : 実験医学, 8, 1503 (1990).
- 6) 斎藤春雄 : 実験医学, 9, 1610 (1991).

略号表

BDNF : brain-derived neurotropic factor
 CSF : colony stimulating factor
 DLAR : *Drosophila* LAR
 FGF : fibroblast growth factor
 HGF : hepatocyte growth factor
 HPTP γ : human protein tyrosine phosphatase γ
 IGF : insulin-like growth factor
 LAR : leukocyte common antigen related
 N-CAM : neural-cell adhesion molecule
 NT-3 : neurotrophin-3
 PDGF : platelet-derived growth factor
 SCF : stem cell factor

- 7) B. M. Sefton, T. Hunter, K. Beemon *et al.*: *Cell*, 20, 807 (1980).
- 8) A. Ullrich, L. Coussens, J. S. Hayflick *et al.*: *Nature*, 309, 418 (1984).
- 9) C. Cordon-Cardo, P. Tapley, S. Jing *et al.*: *Cell*, 66, 173 (1991).
- 10) F. Lamballe, R. Klein & M. Barbacid: *Cell*, 66, 967 (1991).
- 11) T. E. Kmieciak & D. Shalloway: *Cell*, 49, 65 (1987).
- 12) S. Nada, M. Okada, A. MacAuley *et al.*: *Nature*, 351, 69 (1991).
- 13) M. F. Roussel, S. A. Shurtleff, J. R. Downing *et al.*: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 87, 6738 (1990).
- 14) M. F. Roussel, T. J. Dull, C. W. Rettenmier *et al.*: *Nature*, 325, 549 (1987).
- 15) A. Honegger, T. J. Dull, F. Bellot *et al.*: *EMBO J.*, 7, 3045 (1988).
- 16) K. Helin, T. Velu, P. Martin *et al.*: *Oncogene*, 6, 825 (1991).
- 17) T. Akiyama, S. Matsuda, Y. Namba *et al.*: *Mol. Cell. Biol.*, 11, 833 (1991).
- 18) A. Ullrich & J. Schlessinger: *Cell*, 61, 203 (1990).
- 19) B. Margolis, S. G. Rhee, S. Felder *et al.*: *Cell*, 57, 1101 (1989).
- 20) H. Charbonneau, N. K. Tonks, K. A. Walsh *et al.*: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 85, 7182 (1988).
- 21) M. Streuli, L. R. Hall, Y. Saga *et al.*: *J. Exp. Med.*, 166, 1548 (1987).
- 22) D. E. Cool, N. K. Tonks, H. Charbonneau *et al.*: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 87, 7280 (1990).
- 23) M. F. Cicirelli, N. K. Tonks, C. D. Diltz *et al.*: *ibid.*, 87, 5514 (1990).
- 24) S.-H. Shen, L. Bastien, B. I. Posner *et al.*: *Nature*, 352, 736 (1991).
- 25) Q. Yang & N. K. Tonks: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 88, 5949 (1991).
- 26) I. Sadowski, J. C. Stone & T. Pawson: *Mol. Cell. Biol.*, 6, 4396 (1986).
- 27) M. Matsuda, B. J. Mayer, Y. Fukui *et al.*: *Science*, 248, 1537 (1990).
- 28) P. A. Maher, E. B. Pasquale, J. Y. J. Wang *et al.*: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 82, 6576 (1985).
- 29) J. Sap, P. D. Givol & J. Schlessinger: *ibid.*, 87, 6112 (1990).
- 30) R. Kaplan, B. Morse, K. Huebner *et al.*: *ibid.*, 87, 7000 (1990).
- 31) R. D. Klausner & L. E. Samelson: *Cell*, 64, 875 (1991).
- 32) L. E. Samelson, M. C. Fletcher, J. A. Ledbetler *et al.*: *J. Immunol.*, 145, 2448 (1990).
- 33) J. T. Pingel & M. L. Thomas: *Cell*, 58, 1055 (1989).
- 34) G. A. Koretzky, J. Picus, T. Schultz *et al.*: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 88, 2037 (1991).
- 35) L. B. Justement, K. S. Campbell, N. C. Chien *et al.*: *Science*, 252, 1839 (1991).
- 36) K. L. Gould & P. Nurse: *Nature*, 342, 39 (1989).
- 37) P. Nurse: *Nature*, 344, 503 (1990).
- 38) C. Featherstone & P. Russell: *Nature*, 349, 808 (1991).
- 39) K. Lundgren, N. Walworth, R. Boher *et al.*: *Cell*, 64, 1111 (1991).
- 40) P. Russell & P. Nurse: *Cell*, 45, 145 (1986).
- 41) A. Kumagai & W. G. Dunphy: *Cell*, 64, 903 (1991).
- 42) S. Otilie, J. Chernoff, G. Hannig *et al.*: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 88, 3455 (1991).
- 43) R. Seger, N. G. Ahn, T. G. Boulton *et al.*: *ibid.*, 88, 6142 (1991).
- 44) S. LaForgia, B. Morse, J. Levy *et al.*: *ibid.*, 88, 5036 (1991).

お知らせ

大阪大学蛋白質研究所 合同セミナー 1991
北海道大学免疫科学研究所

分子認識から細胞内情報伝達へ

——神経分化・細胞増殖・免疫の接点を求めて——

日 時：平成4年2月3日・4日

場 所：北海道大学学術交流会館
札幌市北区北8条西5丁目

プログラム：

2月3日(月)

抄読・勝部幸輝(阪大蛋白研所長)／Ⅰ. 神経分化 ①筋肉細胞分化の制御—神経系・細胞増殖調節との接点—・浅野 朗(阪大蛋白研), ②癌遺伝子と神経分化・杉本喜憲(理研ライフサイエンス筑波研), ③神経細胞の相互識別に関する膜分子・藤澤 肇(名大理), ④コリン作動性神経の分化機構・栗原堅三(北大薬)

2月4日(火)

Ⅱ. 細胞増殖 ⑤細胞増殖とカルシウム・日高弘義(名大医), ⑥肝細胞増殖因子(HGF)とそのレセプターの構造と

機能・中村敏一(九大理), ⑦増殖シグナル伝達経路と細胞周期制御機構・岡山博人(阪大微生物病研), ⑧細胞の増殖・分化・癌化とG蛋白質・宇井理生(東大薬)Ⅲ. 免疫系 ⑨免疫系における情報伝達とsrcファミリーキナーゼ・岡田雅人, 中川八郎(阪大蛋白研), ⑩細胞接着分子による生体防御反応の制御・上出利光(北大免疫研), ⑪インターロイキン6とシグナル伝達・平野俊夫(阪大医バイオメディカル教育研), ⑫インターロイキン5とシグナル伝達・高津聖志(東大医科研)／挨拶・東 市郎(北大免疫研所長)

連絡先：北海道大学免疫科学研究所

Tel. 011-716-2111 (内線 5535 菊池)

世話人：中川八郎, 勝部幸輝(大阪大学蛋白質研究所)

菊池九二三, 東 市郎(北海道大学免疫科学研究所)

来聴歓迎・参加費無料