新しい細胞間シグナル伝達システムとしての CD47-SHPS-1系

的 崎 尚¹

はじめに

ヒトでは、成人で約3兆個の細胞により個体が形成されるとされているが、これらの膨大な数の細胞は互いにシグナルを受け渡しすることにより協調的に作用しあい、その結果多様な生体機能が発現する。細胞間のシグナル伝達システムの基本型は、大きく2つに分けることができる。1つは、ホルモンや神経伝達物質などのシグナル分子をシグナルを伝える側の細胞から分泌することにより、シグナル分子のレセプターをもつ標的細胞にメッセージを伝える機構である(図1)。もう1つは、シグナルを伝える側の細胞の表面にシグナル分子を固定して、この細胞が標的細胞に直接接触することによりシグナル分子をレセプターに会合させメッセージを伝える機構である。前者は、最も普遍的に認められる細胞間のシグナル伝達システムであるが、後者は神経系や免疫系においてよく利用されているシステムであり、シグナル分子やそのレセプター自身が接着活性をもつ細胞接着分子である場合も多い。私共は、これまで蛋白質のチロシンリン酸化を介する細胞内シグナル伝達系に関する研究を継続してきているが、その過程においてSHPS-1と命名したレ

セプター型分子を見い出した。さらに、SHPS-1がその細胞外領域の生理的なリガンドであるレセプター型分子であるCD47と新しい細胞間シグナル伝達システム(CD47-SHPS-1系)を構成し、これが神経系や免疫系を始めとする様々な組織・器官において重要な役割を果たすことを明らかにしつつある。そこで、本稿ではこのCD47-SHPS-1系の生理機能につき私共のこれまでの研究成果を中心に概説する。

(I) 分泌によるシグナル伝達

(II) 細胞膜結合分子によるシグナル伝達

図1 細胞間シグナル伝達の基本型

SHPS-1発見の経緯

蛋白質のチロシンリン酸化を介するシグナル伝達系は、増殖・接着・運動など細胞の基本機能や、血糖調節、免疫機能、神経伝達など高次の細胞機能の制御においても深く関与し、その異常ががんをはじめとする様々な疾患の原因となることが示されている。蛋白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、逆に脱リン酸化を触媒するチロシンホスファターゼにより調節を受けているが、チロシンホスファターゼの生理的機能や病態的意義については、チロシンキナーゼに比べてほとんど明らかでなかった。そこで、私共はチロシン

1 群馬県前橋市昭和町3-39-15 群馬大学生体調節研究所 附属生理活性物質センター

平成13年9月25日 受付

論文別刷請求先 〒371-8512 群馬県前橋市昭和町3-39-15 群馬大学生体調節研究所 附属生理活性物質センター 的崎 尚

図2 SHP-2の構造 (A) とその機能 (B)

ホスファターゼの機能について研究をスタートし、細胞質型チロシンホスファターゼである SHP-2 を見い出した。¹ SHP-2 は、その N 末端側に Src ホモロジー 2 ドメイン (SH2 ドメイン) を 2 個タンデムにもつ (図 2A)。SH2 ドメインとは、蛋白質のチロシンリン酸化を介したシグナル伝達系に参与する分子がもつ機能ドメインで、蛋白質のリン酸化されたチロシン残基とその周辺シーケンスを特異的に認識し結合する機能をもつ。SHP-2 は、増殖因子の刺激により複数のチロシンがリン酸化を受けた IRS-1 や Gab-1 と呼ばれる細胞膜近傍に存在するドッキング分子に SH2 ドメインを介して結合し、この結合により SHP-2 の作用部位と考えられる細胞膜近傍にリクルートされると同時にホスファターゼとしての活性化もたらされる (図 2B)。さらに、私共は、SHP-2 がインスリンなどの増殖因子刺激による Ras 低分子量 G 蛋白質の活性化をポジティブに制御することを明らかにした。¹ またその後、SHP-2 が細胞接着分子インテグリンを介した細胞-基質接着のシグナル経路の下流にも位置し、もう 1 つの低分子量 G 蛋白質 Rho の活性化をも制御し、細胞の増殖・接着・運動をコントロールする多機能なシグナル分子であることを明らかにしている² (図 2B)。しかしながら、SHP-2 がどのようにして Ras の活性化を制御しているかについての詳細な分子機構が不明であり、それを明らかにするためには、SHP-2 の脱リン酸化基質蛋白質を見い出すことが必要と考えられた。そこで、私共は SHP-2 の不活性型変異体を発現する細胞より生化学的手法を用い、SHP-2 の基質蛋白質と考えられる膜貫通型の蛋白質 SHPS-1 (SHP Substrate-1) を見い出すことに成功した。³ SHPS-1 は、その N 末端側から 3 個の免疫グロブリン様構造をもつ細胞外領域、細胞膜貫通領域、さらにリン酸化を受ける複数のチロシン残基を含む細胞内領域の 3 つの領域からなる蛋白質である (図 3A)。私共は、SHPS-1 が増殖因子とインテグリンを介した細胞-基質間接着による刺激によりその細胞内領域がチロ

図3 SHPS-1の構造 (A) と SHPS-1-SHP-2 系によるシグナル伝達経路 (B)

シンリン酸化をうけ、これに SHP-2 がその SH2 ドメインを介して会合することを明らかにした (図 3B)。しかしながら、これらの成果は、先に述べた IRS-1 や Gab-1 などのドッキング蛋白質と同様に SHP-2 を細胞膜近傍へリクルートする機能をもつもう 1 つの新規分子の存在を明らかに出来たものの、残念ながら SHPS-1 には SHP-2 による Ras 活性化の機構に関わるようなドメイン構造は見い出せなかった。ところがその後、SHPS-1 の細胞外領域に結合するリガンド分子が同定されたことから、一転して SHPS-1 が新たな細胞間シグナル伝達システムを構成することが明らかとなった。

CD47-SHPS-1 系

SHPS-1 は、組織普遍的に発現しているが神経系と免疫系で特に強く発現する。米国ピッツバーグ大学の Lagenaur らのグループは、神経に発現する膜蛋白質に対する抗体をランダムに作成し、1990 年にはこれらの抗体の 1 つが認識する分子量 84000 の膜蛋白質を精製し p84 と命名した。さらに、p84 が特に成熟脳における小脳や海馬のシナプス部位に高度に局在し、培養神経細胞においては神経突起の伸長を促進する分子であることなどを明らかにしていた。また、三菱化学生命科学研究所の Sano らのグループは、やはり神経に高発現する膜蛋白質として BIT を見い出していた。私共が SHPS-1 の遺伝子クローニングにつき報告した後、まもなくして p84 あるいは BIT の遺伝子クローニングにより、これらの分子が共に SHPS-1 と同一分子であることが報告された。さらに、Lagenaur らのグループは、p84 の細胞外領域の結合分子を同定し、これがやはりレセプター型の膜蛋白質である

図4 CD47-SHPS-1系の生理機能

CD47であることを見出した。⁴ すなわち、SHPS-1とCD47は各々の細胞外領域を介し相互作用することにより、全く新たな細胞間シグナル伝達系を構成することが明らかとなった。CD47は、細胞接着分子であるインテグリンに関連する分子として同定されたことから別名IAP (Integrin-Associated Protein) と呼ばれ、組織普遍的に発現する5回細胞膜貫通型の蛋白質である。その細胞外領域には1個の免疫グロブリン様構造をもち、これがSHPS-1のN末端側の免疫グロブリン様構造に結合する。さらに、CD47はその細胞外領域がなんらかの分子と相互作用することにより、好中球が炎症部位など血管外に遊走する際に促進的役割を果たすことも示されていた。私共は、最近SHPS-1の遺伝子ノックアウトマウスを作成しており、このノックアウトマウス由来線維芽細胞では低分子量G蛋白質Rhoの活性化が障害されていると共にやはり遊走能の低下が認められている。⁵ この結果から、CD47とSHPS-1は相互作用することにより細胞運動を調節している可能性が示唆される(図4A)。さらに、SHPS-1はマクロファージに高い発現を示すが、SHPS-1ノックアウトマウスでは血小板数の低下ならびに血小板寿命の短縮が認められ、これがマクロファージの貪食能の亢進に起因する可能性が高い。また最近、マクロファージによる赤血球の貪食過程の制御においても、赤血球膜上のCD47がマクロファージ上のSHPS-1と結合することにより、脾網内系でのマクロファージによる赤血球の貪食過程を負に制御することが報告されている。これらの結果から、CD47-SHPS-1系は少なくともマクロファージにおいては、その貪食能の負の調節に寄与している可能性が高い(図4B)。これに関連してごく最近には、T細胞上のCD47が、樹状細胞上のSHPS-1と相互作用することにより互いの細胞機能を負に調節することも報告されている。このようなCD47-SHPS-1系の機能には、少なくともSHPS-1の細胞内領域に会合するSHP-2のもう1つのファミリーメンバーであるSHP-1が関与することが示唆されているが、CD47あるいはSHPS-1より発信される細胞内シグナルについては不明な点が多く、今後の課題である。

一方、SHPS-1が中枢神経系、特にシナプス部位に高度に局在することはすでに述べたが、CD47とSHPS-1がシナプスに共局在することが明らかにされた。また、CD47が学習依存的にラット海馬で発現誘導されることや、CD47ノックアウトマウスでは記憶のモデルである長期増強現象(LTP)が減弱することがすでに報告されている。従って、私共は、CD47-SHPS-1系が神経系においてはシナプス可塑性を制御する全く新しい細胞間シグナル伝達系として機能している可能性が高い(図4C)と考えており、今後SHPS-1ノックアウトマウスにおけるシナプス可塑性につき検討する予定である。また、CD47-SHPS-1系がカドヘリン系やインテグリン系などのように細胞接着活性を有し、新たな接着系としてシナプス形成や他の細胞間接着の形成に普遍的に関与しているのか否かについても、今後検討していく予定である。

展 望

私共が、見出ししている新しい細胞間シグナル伝達システムCD47-SHPS-1系につき紹介した。SHPS-1とCD47は共に組織普遍的に発現しており神経系や免疫系以外においても多様な細胞機能に関与している可能性が想定される。今後、さらに様々な領域の研究者がCD47-SHPS-1系の研究に参加されることを期待している。

稿を終えるにあたり、本稿執筆の機会をお与えいただきました解剖学第一講座高田邦昭教授に感謝致します。

文 献

1. Noguchi T, Matozaki T, Horita K, et al. Role of SH-PTP2, a protein-tyrosine phosphatase with Src homology 2 domains, in insulin-stimulated Ras activation. *Mol Cell Biol* 1994; 14: 6674-6682.
2. Kodama A, Matozaki T, Fukuhara A, et al. Involvement of an SHP-2-Rho small G protein pathway in hepatocyte growth factor/scatter factor-induced cell scattering. *Mol Biol Cell* 2000; 11: 2565-2575.

3. Fujioka Y, Matozaki T, Noguchi T, et al. A novel membrane glycoprotein, SHPS-1, that binds the SH2 domain-containing protein tyrosine phosphatase SHP-2 in response to mitogens and cell adhesion. *Mol Cell Biol* 1996; 16: 6887-6899.
4. Jiang P, Lagenaur CF, Narayanan V. Integrin-associated protein is a ligand for the P84 neural adhesion molecule. *J Biol Chem* 1999; 274: 559-562.
5. Inagaki K, Yamao T, Matozaki T, et al. SHPS-1 regulates integrin-mediated cytoskeletal reorganization and cell motility. *EMBO J* 2000; 19: 6721-6731.