

研究 成 果 報 告 書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB		受容体型チロシンキナーゼを基質とする受容体型チロシンホスファターゼの網羅的解析			
研究テーマ (欧文) AZ		Comprehensive analysis of RPTPs which dephosphorylate RPTKs			
研究氏 代 表 名 者	カタカナ CC	姓) シンタニ	名) タカフミ	研究期間 B	2007 ~ 2008年
	漢字 CB	新 谷	隆 史	報告年度 YR	2009年
	ローマ字 CZ	Shintani	Takafumi	研究機関名	基礎生物学研究所
研究代表者 CD 所属機関・職名		基礎生物学研究所・助教			
概要 EA (600 字～800 字程度にまとめてください。) タンパク質のチロシンリン酸化状態は、プロテインチロシンキナーゼ (PTK) とプロテインチロシンホスファターゼ (PTP) によって厳密に制御されている。ひとたびこのバランス制御が破綻すると、発生の異常や、癌・自己免疫疾患・糖尿病・動脈硬化等、多様な疾患の原因となることが示唆されている。しかし、PTP については、その多くが生理的な基質分子が未同定である等、研究が立ち遅れているのが現状である。申請者による最近の研究から、受容体型の PTP (RPTP) が受容体型の PTK (RPTK) の活性化もしくは情報伝達を制御するという、今まで知られていなかった重要な制御機構が存在していることが明らかになって来た。そこで本研究においては、申請者が開発した RPTK を基質とする RPTP を同定するシステムを用いて、すべての RPTK のサブファミリー(19種類)について、それらを基質とする RPTP を網羅的に同定することを試みた。その結果、ほとんどの RPTK のサブファミリーについて、それらを基質とする RPTP を同定することに成功した。重要なことに、同定された RPTP-RPTK の酵素基質関係のほとんどが、これまでに報告されていない新規のものであった。これらの酵素基質関係にある RPTP と RPTK を培養細胞に共発現させると、RPTK の顕著な脱リン酸化が観察されることから、新たに同定した酵素基質関係が生理的条件下において機能していることが示唆される。以上のように、本研究により、RPTP および RPTK について生理機能を明らかにして行く上で基盤となる、非常に有用な知見を明らかにすることに成功した。現在、本研究内容について論文投稿準備中である。					
キーワード FA	RPTK	RPTP	脱リン酸化	活性制御	

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA								
研究機関番号 AC					シート番号								

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）									
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	

欧文概要^{EZ}

Activation of a receptor protein tyrosine kinase (RPTK) by a given extracellular stimulus, such as a growth factor, initiates a highly orchestrated signaling cascade. On binding a ligand, a RPTK becomes phosphorylated at multiple tyrosine residues, which serve as docking sites for distinct signaling proteins. Protein tyrosine phosphatases (PTPs) are assumed to be key regulatory molecules in kinase cascades. Identifying PTPs that regulate (attenuate) RPTKs should reveal novel mechanisms by which extracellular stimuli and intrinsic programs regulate RPTK function. In some studies including ours, receptor-like PTPs (RPTPs) have been shown to dephosphorylate a particular phosphorylated tyrosine residue in a RPTK and thereby determine the specificity of a signaling event rather than simply acting as an “off-switch”. In this study, I tried to examine the functional interaction between RPTPs and RPTKs comprehensively using a mammalian two-hybrid system. For this purpose, I took advantage of substrate-trapping mutants of PTPs. For instance, the PTP mutant in which the general aspartic acid residue in the PTP domain is converted to alanine (the DA mutant) retains the ability to recognize and stably bind substrates, though its catalytic activity is impaired. As a result, I have successfully identified a large number of novel relationships between RPTPs and RPTKs. This information will provide a basis for systematic investigation in the future to elucidate physiological functions of RPTPs and RPTKs and their sophisticated regulatory mechanisms.