

細胞内増殖シグナルを連動して活性化する酵素の発見

—癌と先天奇形をつなぐ分子機構の解明へ—

1. 発表者：

畠山 昌則（東京大学大学院医学系研究科 病因・病理学専攻 微生物学講座 教授）

2. 発表概要：

SHP2 は細胞内でタンパク質のチロシン脱リン酸化という生化学反応を担う酵素です。SHP2 に傷がつくとその酵素活性が暴走し、癌や先天奇形が発症します。これまでに、SHP2 は細胞増殖を促す RAS シグナル経路を活性化することが知られていました。しかしながら、SHP2 の異常がなぜ奇形や癌につながるのかという謎は未解明のままです。本研究では、1) 活性化 RAS シグナルに応答して SHP2 が細胞質から核の中に移動する； 2) 核内に移行した SHP2 は癌抑制タンパク質であるパラフィブロミンを脱リン酸化する； 3) 脱リン酸化されたパラフィブロミンは細胞の分裂・増殖を促す WNT シグナル経路を活性化する； ことを発見しました。すなわち、SHP2 はパラフィブロミンを「癌抑制タンパク質」から「癌タンパク質」に機能変換するとともに、細胞内の主要な増殖シグナル経路である RAS シグナル経路と WNT シグナル経路を連動して活性化し、細胞の分裂・増殖を促す酵素であることが明らかになりました。SHP2 に傷がつくと、その程度に応じて RAS シグナルと WNT シグナルがさまざまなレベルで異常活性化されます。異常活性化の程度が弱ければ先天奇形が誘発され、強ければ癌が発症すると考えられます。本研究は、SHP2 による癌化の理解を大きく進展させるとともに、従来無関係と考えられていた癌と先天奇形の共通性を明らかにし、SHP2 の人為的制御によるこれら難病治療への道を拓く研究成果です。本研究の内容は米国科学誌「Molecular Cell 誌」7月8日号に掲載されます。

3. 発表内容：

【研究の背景】

癌とは、分裂が止まらなくなった細胞が異常に増え続けることにより、最終的にヒトを死に追いやる病気です。最近の研究から、癌は細胞の中の複数の遺伝子に傷がついて生じることが明らかになってきました。癌を起こす遺伝子の多くは、細胞内部で細胞分裂を促すシグナルを伝える（車に例えるとアクセルに相当する）回路を構成するタンパク質を作ります。とりわけ、発癌に深く関わる細胞増殖シグナル伝達回路として RAS シグナル経路（注 1、添付資料 1）と WNT シグナル経路（注 2、添付資料 2）が知られています。RAS シグナル経路に関連した遺伝子の異常は肺癌や膵臓癌において、また WNT シグナル経路に関連した遺伝子の異常は大腸癌や肝臓癌において高率に認められますが、多くの癌ではこの発癌に深く関わる 2 つの細胞内シグナル経路が何らかの形で共に脱制御されています。

SHP2 は基質タンパク質をチロシン脱リン酸化する酵素（チロシンホスファターゼ）であり（注 3、4）、遺伝子変異により異常に活性化した SHP2 は小児癌の発症リスクを高める先

天奇形症候群ヌーナン症候群（注5）の原因となります。さらに、非遺伝性の癌においても SHP2 の活性化変異が見いだされ、脱制御された SHP2 は「癌タンパク質」として機能することが明らかになっています。加えて、SHP2 はピロリ菌癌タンパク質 CagA の標的分子としても知られ、CagA により異常に活性化された SHP2 は胃癌の発症に重要な役割を演じます（注6）。これまでの研究から、SHP2 は細胞質で RAS シグナル経路の活性化に重要な役割を担うことが示されてきました。しかしながら、癌や先天奇形の発症における SHP2 の具体的な役割は不明のままです。

【研究の内容】

東京大学大学院医学系研究科微生物学講座・畠山教授らの研究グループは、SHP2 によってチロシン脱リン酸化される新たな細胞内基質分子を探索するために、基質捕捉法（注7）と質量分析法（注8）を組み合わせた網羅的な SHP2 標的分子探索法を開発し（添付資料3）、北海道大学、オンタリオ癌研究所、ハーバード大学との共同研究により、SHP2 が細胞の核内でパラフィブロミン（parafibromin）を脱リン酸化することを発見しました。パラフィブロミンは細胞の核内に存在するタンパク質であり、WNT シグナルの標的遺伝子として知られる *c-myc* や *cyclin D1* といった癌化を促す遺伝子の発現を抑える「発癌抑制タンパク質」であると考えられてきました。これに対し同研究グループは、SHP2 により脱リン酸化されたパラフィブロミンが WNT シグナル経路のエフェクター分子として知られる β -カテニンと特異的に結合することを見出し、 β -カテニンと結合したパラフィブロミンが発癌に促進的に作用する WNT シグナル伝達経路を活性化することを明らかにしました（添付資料4）。SHP2 を介した脱リン酸化により、パラフィブロミンは WNT シグナル経路を抑制する分子（癌抑制タンパク質）から同経路を活性化する分子（癌タンパク質）へとその働きが180度変換されることが判明した訳です。同研究グループはさらに、SHP2 が RAS シグナルの活性化に依存して細胞質から核内に移行することも明らかにしました（添付資料5）。本研究を通して、SHP2 はまず細胞質で RAS シグナル経路を活性化した後、自らが活性化した RAS シグナルに応答して核内に移行し WNT シグナル経路を活性化する酵素であることが示されました。従って、SHP2 は2つの主要な細胞内増殖シグナル伝達経路である RAS シグナル経路と WNT シグナル経路を連動して活性化させることとなります。加えて、同研究グループは、癌症例およびヌーナン症候群症例から単離された活性化型 SHP2 変異分子が、正常の SHP2 に比較し、過剰にパラフィブロミンを脱リン酸化することを見いだしました。SHP2 の活性化変異が軽微な場合は、RAS シグナル経路および WNT シグナル経路は弱く脱制御され、胎児発生過程での細胞分裂回数の異常にともなう先天奇形が引き起こされると考えられます（添付資料6）。一方、SHP2 に強い活性化型変異が入った場合、両シグナル経路が強力に脱制御され細胞が癌化すると考えられます。この研究成果は癌や先天奇形に関わる SHP2 の新たな機能を世界に先駆けて明らかにしたものであり、これら難病発症の理解に大きく貢献するとともに革新的な治療法開発への道を拓くものとして期待されます。

4. 発表雑誌

雑誌名：「Molecular Cell」(2011年7月8日号)

論文タイトル：SHP2 Tyrosine Phosphatase Converts Parafibromin/Cdc73 from a Tumor Suppressor to an Oncogenic Driver.

著者：Atsushi Takahashi, Ryouhei Tsutsumi, Ippei Kikuchi, Chikashi Obuse, Yasuhiro Saito, Azadeh Seidi, Robert Karisch, Minerva Fernandez, Taewoo Cho, Naomi Ohnishi, Orit Rozenblatt-Rosen, Matthew Meyerson, Benjamin G. Neel and Masanori Hatakeyama

5. 公表日時

報道の解禁時刻は、日本時間7月8日(金)午前1時 [米国東部標準時間7月7日(木)正午]です。新聞掲載は、7月8日朝刊以降をもって解禁となります。

6. 問い合わせ先

東京大学大学院医学系研究科 病因・病理学専攻 微生物学講座

教授 畠山 昌則

電話：03-5841-3632, FAX：03-5841-3406

E-mail：mhata@m.u-tokyo.ac.jp (畠山)

7. 用語解説

注1. RAS (ラス) シグナル伝達経路

細胞増殖の制御スイッチである RAS タンパク質と RAS により機能調節されるリン酸化酵素群から構成される細胞内シグナル伝達経路。増殖因子など細胞外からの増殖刺激に応答して RAS が活性化することで細胞分裂を促すリン酸化酵素 (ERK) が活性化し、細胞増殖が誘導されます。SHP2 はこのシグナル伝達経路を刺激する働きを持つことが知られています。RAS や RAF などの機能異常による RAS シグナル伝達経路の破綻は、様々な固形がん、血液がん症例で頻繁に見られることから、がんの発症に密接に関わると考えられています。

注2. WNT (ウイント) シグナル経路

細胞増殖、細胞分化などを制御する進化的に保存された細胞内シグナル伝達経路の1つとして知られています。様々な固形癌や血液癌において WNT シグナル伝達経路の異常活性化が数多く報告されていることから、発癌に促進的な役割を持つ細胞内シグナル経路と考えられています。特に、散発性大腸癌および大腸腫瘍の約6割~8割の症例において WNT シグナル伝達経路の異常が見つかることから、大腸癌発症との密接な関与が示唆されています。

注3. タンパク質リン酸化酵素/脱リン酸化酵素

細胞内で標的(基質)タンパク質にリン酸を付加(リン酸化)する酵素をタンパク質リン酸化酵素(タンパク質キナーゼ)と呼びます。また、これとは反対にリン酸化された標的タンパク質からリン酸を除去(脱リン酸化)する酵素をタンパク質脱リン酸化酵素(タンパク質ホスファターゼ)と呼び、中でも SHP2 はチロシン脱リン酸化酵素と呼ばれる一群に分類されます。

注4. タンパク質のリン酸化／脱リン酸化修飾

リン酸化修飾とはリン酸化酵素が細胞内で合成（翻訳）されたタンパク質にリン酸を付加する生体内化学反応です。一方で脱リン酸化修飾とは、リン酸化修飾を受けたタンパク質から脱リン酸化酵素によってリン酸基を除去する生化学反応です。リン酸基の付加／除去は、タンパク質表面の電荷状態を変化させることでタンパク質構造・機能に大きな変化を促す「細胞内の機能制御スイッチ」として働くため、タンパク質リン酸化酵素／脱リン酸化酵素による秩序だったリン酸化の調節が細胞の正常機能維持に必須であると考えられています。

注5. ヌーナン (Noonan) 症候群

遺伝性的小児発達障害の一種で、顔面形成異常や先天性心疾患を含む先天奇形、低伸長などの発達遅滞を特徴とし、SHP2をコードする*PTPN11*遺伝子に高頻度で変異が認められます。欧米では1000人～2500人に1人の割合で発症が認められます。また、ヌーナン症候群の症例において若年性骨髄単球性白血病 (JMML) に代表される小児悪性腫瘍が高頻度で発症することが報告されています。

注6. ピロリ菌 (ヘリコバクター・ピロリ)

ヒト胃内への慢性的な感染が認められる病原性の細菌として知られており、世界人口の約半数への感染が指摘されています。中でも、病原性タンパク質 CagA を持つピロリ菌の感染は胃がんをはじめとした胃粘膜病変の発症を引き起こすことが知られており、ピロリ菌から胃上皮細胞内に注入される CagA タンパク質による SHP2 の異常活性化がこれらの病変発症に決定的な役割を持つことが示されています。

注7. 基質捕捉法

タンパク質脱リン酸化酵素（ホスファターゼ）による基質（標的）タンパク質の脱リン酸化は、1）リン酸化された基質タンパク質とホスファターゼの結合、2）リン酸基の除去、無機リン酸の放出、3）結合していた基質タンパク質とホスファターゼの解離というステップが繰り返されます。基質捕捉法では、2）リン酸基の除去が進行せず脱リン酸化反応が途中で停止する基質捕捉型ホスファターゼを用いるため、1）で結合したリン酸化された基質（標的）タンパク質を高効率に精製することが可能となります。

注8. 質量分析法

試料の質量電荷比を分析する手法です。生化学分野では得られた試料中にどのようなタンパク質分子が含まれるかを高感度で検出するための技術として使用されています。タンパク質試料への応用法の開発は田中耕一博士らによるノーベル化学賞受賞研究（2002年）として知られています。

8. 添付資料

下記の URL から添付資料 1-6 をダウンロードできます。

http://www.microbiol.m.u-tokyo.ac.jp/pr/tenpu_shiryo.pdf