

|              |   |
|--------------|---|
| Title        | Studies on Brain-Enriched Membrane-Associated Protein Tyrosine Phosphatases   |
| Author(s)    | 伊藤, 俊治  |
| Citation     | 大阪大学, 1995, 博士論文  |
| Version Type |   |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/39062">https://hdl.handle.net/11094/39062</a>   |
| rights       |   |
| Note         | 著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。 |

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

|            |  |
|------------|--|
| 氏名         | 伊藤俊治   |
| 博士の専攻分野の名称 | 博士(理学)   |
| 学位記番号      | 第 11734 号  |
| 学位授与年月日    | 平成7年3月23日  |
| 学位授与の要件    | 学位規則第4条第1項該当<br>理学研究科生物化学専攻  |
| 学位論文名      | Studies on Brain-Enriched Membrane-Associated Protein Tyrosine Phosphatases<br>(脳で高度に発現している膜結合型チロシンホスファターゼの研究) |
| 論文審査委員     | (主査)<br>教授 中川 八郎<br><br>(副査)<br>教授 畠中 寛 教授 長谷 俊治   |

### 論文内容の要旨

免疫系のPTPの一つであるCD45蛋白質のPTPドメインをプローブにして新生ラット脳cDNAライブラリを検索した結果、既知のPTPと共に三種の新規な分子が同定された。これらの新規分子はいずれも膜蛋白質と推定され、その細胞質部分に唯一のPTPドメインを有する共通の構造を持っていた。又、ノーザンブロット法により、いずれも中枢神経系で高い発現が認められたので、これらの分子種をBEM (Brain-Enriched Membrane-associated PTP) -1, 2, 3と名付けた。

ラット脳の発達過程を追って調べると、BEM-1では生後三日目をピークとする一過性の発現量の増加が認められた。一方、BEM-3は胎生期から発現が始まり、脳の発達と共に徐々に発現量は増加することが見いだされた。次に抗BEM-3血清を作製し、脳のBEM-3の分布を調べた。BEM-3は視床、脳幹部に多く、黒質、赤核、台形体核等に局在した。又、大脳皮質第四層、海馬CA3、CA4領域の錐体細胞にも存在し、小脳プルキンエ細胞にも局在した。これらは多くのシナプスを持つ大型細胞で、BEM-3はその樹状突起や細胞体に分布した。又、神経様の細胞であるPC12h細胞を染色した結果、その神経突起の先端部分が染色された。

又、P19細胞にBEM-3 cDNAを導入し、BEM-3を発現する形質転換体を得た。P19はレチノイン酸によって神経様に分化するモデル系である。形質転換体は増殖速度等には変化は認められなかったが、レチノイン酸で誘導しても神経様の形態には分化せず、線維芽細胞様の形態を示した。しかし、同時に形質転換体では神経分化のマーカー蛋白質の発現が認められ、神経細胞としての性質をも維持していることが明かとなった。が、形質転換体においては細胞内蛋白質のチロシンリン酸化状態の変化は検出されなかった。

形質転換体ではチロシンリン酸化状態の変化が見いだされなかったので、BEM蛋白質のPTP活性を調べた。BEM-1蛋白質は強いPTP活性を示したが、BEM-3は全く活性を示さなかった。一方でBEM-3はリン酸化poly (Glu-Tyt) との結合が示された。

BEM-3は分化過程での発現や、局在性からシナプス構造維持に機能すると考えられる。又、形質転換体が、神経細胞とは異なった形態を示すにも関わらず、神経細胞の性質を残すことから、BEM-3は神経細胞の形態維持に対して負に働く可能性がある。

又、BEM-3は、その一次構造にも関わらずPTP活性を持たない。BEM-3と既知PTPの一次構造を詳細に比較すると、BEM-3のPTPドメインは他とは微妙に異なるので、BEM-3は単なるPTPではなくSH2

のようにリン酸化チロシンのアダプター蛋白質である可能性もある。

#### 論文審査の結果の要旨

本論文ではチロシンホスファターゼ (PTP) に着目し、脳から三種の新しい PTP, BEM-1, 2, 3 の cDNA を分離し、その分布と発現の変動を明かにした。更に BEM-3 の脳内分布や細胞内局在、これを高発現させた場合の神経分化への影響、又その活性を検討し、BEM-3 は単なる PTP ではなく、リン酸化チロシンのアダプターと考えられることを見出した。よって本論文は博士 (理学) の学位論文として十分価値あるものと認める。