

自己免疫疾患治療の標的としての LYP, Lymphoid Tyrosine Phosphatase

須藤龍彦

PTPs (protein tyrosine phosphatases) を含む脱リン酸化酵素は、これまで比較的的特異的に働いていると考えられてきた。しかし、PTP がタンパク間相互作用や脂質結合を通じて極めて特異的に相手を選び、特定の情報伝達において必要不可欠な機能を持つことがマウスモデルの研究から明らかになって来た。リンパ球系細胞に関して言えば、110 種類の PTP のうち少なくとも 57 種が発現しており、PTKs と協調して複雑でしかも動的な情報伝達に関与している。マウスでの研究が進む一方で、これまでヒトの疾病における PTP の役割はほとんどわかっていなかった。ここ数年、遺伝学的な解析から、自己免疫疾患に関与すると見られる遺伝子座に存在する変異 PTP が同定され、病態へのチロシンリン酸化異常の関与が示唆されてきている。そこで、今回は、変異が自己免疫疾患と強い相関を示す LYP をとりあげ、PTP を制御することによる自己免疫疾患治療の可能性を探る目的でこの論文を紹介する。

紹介論文

“LYP inhibits T-cell activation when dissociated from CSK.” Vang, T., et al. Tautz, L. Infectious and Inflammatory Disease Center, Sanford-Burnham Medical Institute, La Jolla CA, USA and more.
Nature Chemical Biology Advance Online Publication, DOI:10.1038/NCHEMBIO.916 (2012)

要旨

LYP と CSK (C-Terminal SRC Kinase) は複合体を形成して、TCR を介する刺激の負の制御因子として機能している。T 細胞における時空間的な動態を検討したところ、この複合体からの LYP の離脱が、細胞膜近傍での T 細胞活性化抑制に必須であることが明らかになった。強力で特異的な LYP 阻害剤を用いることによって、CSK からの離脱が T 細胞活性化を抑制していることを確認した。これらのことは、I 型糖尿病や慢性関節リウマチを含む一部の自己免疫疾患の危険度を上げ、しかも CSK に結合できない LYP を発現させる SNP が、TCR 経路の抑制に関わっていると解釈できる。また、我々の化合物は LYP を標的とした自己免疫疾患治療法開発の出発点となる。

参考文献

Review: “Why is *PTPN22* (LYP is encoded) a good candidate susceptibility gene for autoimmune disease?” G. L. et al Cope A. P. King’s College London, UK
FEBS Lett, 585, 3689-3698 (2011)