

日本比較薬理学・毒性学会
第 39 回若手勉強会開催のお知らせ

第 155 回日本獣医学会学術集会（東京大学）において下記の日程で日本比較薬理学・毒性学会第 39 回若手勉強会を開催いたしますので、ご出席のほど宜しく御願ひ申し上げます。

なお、このお知らせは若手勉強会名簿の名簿に沿ってお送りしておりますので、名簿への記載のない先生方にも何卒お知らせいただけますよう御願ひ申し上げます。

若手勉強会幹事

乙黒 兼一

村田 幸久

（記）

平成 25 年 3 月 29 日（土曜日）第 155 回日本獣医学会学術集会
東京大学駒場キャンパス 第 4 会場（13 号館 3F 1331 教室）
午後 2 時 30 分～4 時 00 分

1. 研究室紹介（10-15 分程度）

東京大学大学院 農学生命研究科 獣医薬理学教室

2. 講演会（質疑応答を含めて 40-45 分程度）

大浜 剛先生（山口大学大学院 農学研究科 獣医薬理学教室）

「Protein Phosphatase 2A を標的とした抗がん戦略の可能性」

<講演会要旨>

「Protein Phosphatase 2A を標的とした抗がん戦略の可能性」

山口大学・農学部・獣医薬理 大浜剛

タンパク質の可逆的なリン酸化は、細胞内のほぼすべてのタンパク質に起こり、その構造を変化させることで、活性や細胞内局在、相互作用など様々な変化を引き起こす。哺乳類ではセリン、スレオニンおよびチロシン残基にリン酸基が付加されるが、リン酸化の大半はセリンもしくはスレオニン残基に引き起こされる。ヒトでは、セリン・スレオニン残基に対するリン酸化酵素（Ser/Thr protein kinase）がおよそ 400 種存在するのに

対して、脱リン酸化を担うセリン・スレオニン脱リン酸化酵素（Ser/Thr protein phosphatase）は約 40 種類が存在するのみである。このため Ser/Thr protein phosphatase の基質特異性は低く、古くはタンパク質のリン酸化レベルは主に kinase によって制御されていると考えられてきた。しかし、近年の研究の進展により、脱リン酸化もリン酸化と同様に、極めて能動的に制御されていることが明らかになってきた。

Protein Phosphatase 2A（PP2A）は細胞周期やアポトーシスをはじめ、ほぼ全ての細胞内シグナル伝達を制御する Ser/Thr protein phosphatase である。PP2A は酵素活性を持つ C サブユニット（PP2Ac）と足場となる A サブユニット（PP2A A）の 2 量体を中心として存在し、ここに約 20 種が報告されている調節サブユニット（B subunit）が結合して 3 量体となる。結合した B subunit は各々特異的な標的タンパク質へと PP2Ac をリクルートする。したがって、PP2A の基質特異性は結合する B subunit によって決定され、単量体としての基質特異性の低さを複合体となることで補っている。PP2A 複合体の構成は、PP2Ac のメチル化を始めとした翻訳後修飾で制御される。また、PP2A 活性は、様々な PP2A 阻害タンパク質の結合によっても制御されている。

PP2A 活性の異常は、がんや神経変性疾患など様々な疾患に関与することが報告されており、PP2A 活性調節因子は創薬の標的として注目されている。特に最近、細胞のがん化には PP2A 活性の抑制が極めて重要な役割を果たすことが解ってきた。がんでは様々な PP2A 阻害タンパク質の発現が上昇していることが報告されている。本講演では、PP2A を標的とした抗がん戦略の可能性について、我々の得た結果も交えて概説したい。