

低温応答性シグナル分子 SIRP α A cold-responsive signaling molecule, SIRP α (Signal regulatory protein α)

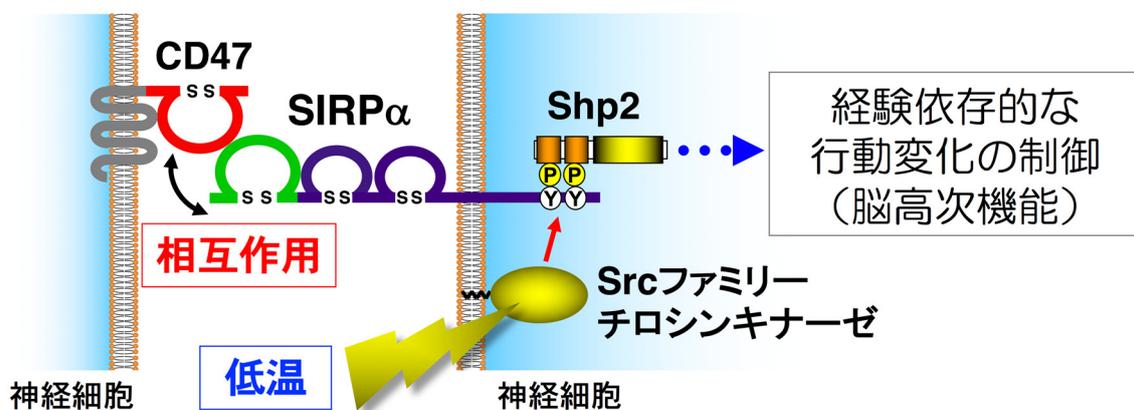
大西 浩史

(群馬大学大学院保健学研究科)

SIRP α (Signal regulatory protein α) (別名 BIT, SHPS-1, P84, CD172a) は 1996 年に同定された膜型分子で、細胞内領域にリン酸化を受けてチロシン脱リン酸化酵素 Shp1/Shp2 と相互作用するチロシンリン酸化モチーフ (ITIM: immunereceptor tyrosine-based inhibitory motif) を持つ。SIRP α の細胞外領域は別の膜型分子 CD47 と相互作用して細胞間接触シグナルを形成する。哺乳類において、SIRP α は免疫系のマクロファージや樹状細胞、神経系の神経細胞やマイクログリアに高発現しており、免疫系ではマクロファージの貪食作用の抑制や、樹状細胞の恒常性を制御し、中枢神経系ではマイクログリアの活性化を抑制することが報告されているが、神経細胞における機能役割は明らかでない。SIRP α は、体温が低下した冬眠動物や休眠中の動物の脳で強くリン酸化を受けることが明らかとなっている。また、実験的に低体温を誘導した動物の脳や培養神経細胞を低温暴露した場合も SIRP α のリン酸化が強く誘導されることから、神経細胞の SIRP α は低温応答性にリン酸化を受けて活性化するシグナル分子と考えられる。神経細胞への低温ストレスは Src ファミリーチロシンキナーゼを介して SIRP α リン酸化を誘導し、リン酸化した SIRP α は Shp2 を介して電位依存性 K⁺ チャンネル β 2 サブユニットや NMDA 受容体のチロシンリン酸化状態を調節する可能性が示されている。SIRP α 欠損マウスでは、低体温を伴う強制水泳中の経験依存的行動変化に異常が見られることから、SIRP α シグナルは脳機能制御との関連が予想されるが、制御を受ける神経機能やメカニズムの詳細はまだ明らかではない。

参考文献:

- Ohnishi H et al. *J. Biol. Chem.* 271: 25569-25574 (1996)
- Kharitononkov A et al. *Nature* 386: 181-186 (1997)
- Ohnishi H et al. *J. Neurosci.* 30: 10472-10483 (2010)
- Maruyama et al. *J. Neurochem.* 121: 891-902 (2012)

低温応答性 SIRP α チロシンリン酸化シグナル