

29amC-149

TNFR2 シグナル伝達に関わる X-prolyl aminopeptidase 3 の機能解析

○井上 雅己¹, 鎌田 春彦^{1,3}, 阿部 康弘⁴, 長野 一也¹, 向 洋平¹, 堤 康央^{1,2,3}, 角田 慎一^{1,2,3} (¹医薬基盤研, ²阪大院薬, ³阪大MEIセ, ⁴Sanford Research)

【背景・目的】TNF/TNFR シグナルを標的とした安全で有効な医薬品を開発するためには、未だ不明な点が多い 2 種類のレセプター (TNFR1/R2) の機能やシグナルの差異の解明が重要課題である。我々は、日本薬学会第 132 年会において、TNFR2 のシグナル伝達に関連する分子の探索を行い、TNFR2 の細胞内領域に結合する分子を複数同定したことを報告した。本発表では、その中で同定された X-prolyl aminopeptidase 3 (XPNPEP3) に着目し、TNFR2 シグナルと XPNPEP3 との関連性について解析を試みたので報告する。

【方法・結果・考察】ヒト TNFR2 を強制発現させた HEK293T 細胞 (293T-R2) に、TNFR2 指向性 TNF 変異体 (TNFR2 アゴニスト) である R2-7-FLAG を作用させ、抗 FLAG 抗体による免疫沈降を行ったところ、TNFR2 と XPNPEP3 との複合体形成が確認できた。XPNPEP3 には、細胞内局在の異なる 2 つのアイソフォーム (Cytosolic 及び Mitochondrial XPNPEP3) が存在することが知られているため、293T-R2 に各 XPNPEP3 を強制発現させ、細胞内局在を解析した。その結果、細胞質に分布する Cytosolic XPNPEP3 は、TNFR2 の刺激によっても変化が認められないのに対し、Mitochondrial XPNPEP3 は、ミトコンドリアでの局在から細胞質への移動・拡散が確認された。このことから、TNFR2 からのシグナル伝達には Mitochondrial XPNPEP3 が関与することが示唆された。さらに、XPNPEP3 強制発現細胞では、TNFR2 刺激により JNK のリン酸化が亢進したことから、XPNPEP3 が TNF/TNFR2 から JNK を介するシグナルに関わるものと考えられた。現在、TNF 刺激時の細胞増殖やサイトカイン産生における XPNPEP3 の関与などを調べ、XPNPEP3 が自己免疫疾患等の新たな創薬標的となる可能性を探っている。