

新しい活性化因子 Noxa1 の精製と活性化能

Noxa1は大腸、血管などに発現する酵素Nox1の活性化因子として見つかりました。Nox1は O_2^- の発生により細胞増殖や血圧調節に関わっていると見られています。ところが、Noxa1は単離されておらずNox1の活性化能やその機構は不明でした。私達は、大腸菌でヒトNoxa1を発現し精製する方法を確立し、*in vitro*でNox2 (Nox1の類似酵素)の活性化を調べました。その結果最大活性の1/3ほどの活性が見られました。また酵素との結合能はホモログのp67に比べてかなり低いこともわかりました。

次にNoxa1は分子内にいくつかのドメイン構造を含んでいます。そこで、それらの役割を調べるために遺伝子工学を使って、Noxa1のC末端側からドメイン構造を一つずつ削っていきました。すると、削る程活性が高くなりC末端側を半分ほど削った時、活性は3倍になりほぼ最大の活性を現しました。このことは次の3つのことを示しました。1) Noxa1のC末端は活性に要らない、2) C末端は制御領域である、3) Noxa1はそのままでは自己制御がかかっているということです。kineticsを調べた結果、驚いたことにNoxa1短縮型は酵素との結合能を上げずに、作用効率を上げていることがわかりました。また短縮型では補酵素FADとの結合が10倍に、NADPHとの結合が3倍に増加していました。これらおよび他の結果から私達はNoxa1の自己制御が2段階で起きていると結論しました。すなわち、全長Noxa1はNoxo1 (別の活性化因子)の作用によりまず結合障害が解消し、さらにリン酸化などによる構造変化が起きてactivation domainが最適な配向になる、と考えました。

ところで最近、ある種の癌細胞では実際にNoxa1の短縮型が発現していることが見いだされました。上述のようにNoxa1は O_2^- 生成酵素Noxの活性化因子ですし、 O_2^- は細胞増殖のシグナルになります。したがってこの高活性短縮型が細胞の癌化と関係しているのかどうかに関心がもたれます。

発表: Kawano *et al.* (2012) ABB, 519, 1-7; Kawano *et al.* (2013) ABB, 538, 164-170 (詳細はPublicationsを参照して下さい)