

Nox2を調節する細胞内分子-ホスファチジン酸

好中球の O_2^- 生成酵素Nox2は細胞膜上の受容体がfMLP, 補体などを認識して活性化されます。しかしその情報が酵素までどうやって届くのか不明でした。私はSDSなど酸性物質がin vitroでこの酵素を活性化することを鑑み、また細胞の活性化に伴って膜のリン脂質から生じてくるホスファチジン酸 (PA) に着目しました。すなわちPAが二次メッセンジャーではないかと考えたのです。ヒトの好中球を血液から分離してきて、これをキュベットに入れPAを加えても反応はにぶいのですが、電気穿孔して膜透過性を上げてからPAを加えると直ちに急激な O_2^- が見られました。濃度は10 μ Mでmaxの活性化が起こり、その活性はfMLP刺激など自然のアゴニストのものと変わりません。この反応は Ca^{2+} を必要とせず、これはそれまでシグナルと目されていたジアシルグリセロール (DG) とは異なった点でした。細胞内にはPAをDGに変える酵素があります。そこで念のためその酵素を阻害剤で抑えてみましたが活性化効果は変わりませんでした。

以上のことから細胞刺激によって生じてくるホスファチジン酸がNox2を活性化していることが窺えました。ではホスファチジン酸はどのようにしてNox2を活性化するのでしょうか。これについては現在、2つの機構が考えられます。ひとつはホスファチジン酸がPKCを活性化すること (PKCはNox2のサブユニットp47をリン酸化することが確認されています)。もうひとつはp47が膜に結合する時のアンカーになるということです。これはだいぶ後になってp47の3D構造が解明されて明らかになりました。つまりホスファチジン酸は直接的・間接的にNox2を活性化することになります。その他Nox2本体への結合やRacのGDI解離にも関わっている可能性があります。

これらの結果はin vitro活性化で必ず必要なSDS(人工物)の役割をする生体内分子は何か、という永年の疑問を解くことにもなりました。

発表論文: Tamura *et al.* (1993) ABB, 305, 477; 田村 実 (2006) 生化学, 78, 1083 (詳細はPublicationsを参照して下さい)