

β Pix - 上流からのシグナルを Nox1 へ伝えるもの

Nox1は大腸、血管などに多く発現する O_2^- 生成酵素です。Nox1の発生する O_2^- は細胞増殖や血圧調節などに関わる他、時には細胞の癌化にも関わると考えられています。したがってNox1の活性がどのように調節されているのかを知ることは医学的にも重要な課題なのです。Nox1はの活性化機構はRac1を中心にNoxa1やNoxo1が関わっていると見られています。Rac1は単量体Gタンパク質の一種でふだんはGDP型で存在し、刺激によりGTP型になると活性を発現します。つまりNox1の活性化にはRac1のGDP/GTP変換が必要なのです。この変換を触媒するのがGEF (guanine nucleotide exchange factor) と呼ばれる一群の酵素で、細胞により様々なGEFが複数存在しています。

私達は、大腸癌細胞にRac1を活性化するGEFを探求した結果、 β Pixという酵素に行き当たりました。この酵素は分子量73,000というサイズをもち、多数のドメイン構造をもつ風変わりな酵素で、これまでその性質は不明な点が多く、謎めいた酵素でありました。私達はまず β Pixが大腸癌細胞のNox1活性を上げるかどうかを調べました。 β Pix遺伝子を細胞に導入してみたところ、細胞の O_2^- 産生を上昇させることがわかりました。そこで上流からのシグナルとしてリン酸化酵素の介在を想定し、 β Pixのセリン残基(S340)をリン酸化模倣した変異体S340Eを導入したところ、 O_2^- 産生はさらに上昇しました。

そこで β Pixのリン酸化がRac1の活性化を促進していることを確かめるためにS340Eを導入した細胞のライゼートを探りGTP型を半定量しました。その結果 β PixS340Eの導入でGTP型が増えていることが明らかになりました。さらに個々のタンパク質を精製し*in vitro*で検討した結果、 β PixのS340E変異でRac1の結合能が強まること、GDP/GTP変換活性が上がることを見いだしました。

これらの結果から、大腸癌細胞において β PixがRac1活性化（すなわちNox1活性化）に関わっていること、上流からのシグナルは β Pixのリン酸化という形で下流であるNox1に伝わるということが明らかになりました。

発表: Kaito *et al.* (2014) FEBS L, in press (詳細はPublicationsを参照して下さい)