

このごろのプロテインホスファターゼ

広島大学工学部醸酵工学 中村太郎

最近の分子生物学の進歩にはめざましいものがあり次々と新しい重大な発見がなされている。そういったものの中で最近特に目につくようになったものの1つがプロテインホスファターゼである。真核生物において情報伝達の主流をなすものがタンパク質のリン酸化、脱リン酸化である。つまりタンパク質を構成するアミノ酸のうち、セリン、スレオニン、またはチロシンのOH基にリン酸基をつけたり、はずしたりすることによりそのタンパク質の機能を制御し、細胞状態の調節を行うのである。

タンパク質のリン酸化を触媒するのはプロテインキナーゼ (PKase)、脱リン酸化を触媒するのはプロテインホスファターゼ (PPase) である。タンパク質のリン酸化の度合いはこの2つの酵素のバランスによって設定されている。PKaseとPPaseの研究の歴史は日本のプロ野球のセリーグとパリーグの歴史とよく似ている。これまでタンパク質のリン酸化に関する研究の中心はほとんどがPKaseに関する研究であった。PKaseは現在までに百種類近く知られており、PKaseC, cdc2キナーゼ, src, mosなどのがん遺伝子産物といったまさに王、長島に匹敵する花形スター選手をもっている。そしてそれらの研究も進み、PKaseがシグナル伝達をはじめ細胞分裂の調節、タンパク質の転写など細胞にとって非常に重要な役割りを果たしていることが明らかになった。一方PPaseは現在までに5種類しか知られていない。¹⁾ PPaseの研究も古くから行われていたが、適当な基質をリン酸化するPKaseを探さなければならないこと、あるいはPKaseの研究に対して二次的に行われていたこともあって、ON時代のパリーグのように注目度もPKaseに比べて低かった。

ここ数年、パリーグの人氣が急上昇している。PPaseの研究も急速に発展した。これはPPaseをスターにしたいわば名監督(?)の出現によっておこった。特異的阻害剤オカダ酸の発見²⁾と分裂酵母における細胞周期の研究³⁾である。オカダ酸は名前だけ聞くとどうも親近感をもってしまいが実際は下莉性貝毒という恐い病気の原因であり、また発がん物質というこわい物質なのだ。オカダ酸は5種類のPPaseのうち特に2種類を特に強く阻害する。オカダ酸は平滑筋や心筋に対して収縮作用をおこしたり、アラキドン酸代謝を促進したり、がん遺伝子であるc-Junをはじめとする各種タンパク質の転写を促進するなどさまざまな作用を引きおこす。この現象からPPaseが細胞内のいたるところで重要な役割りを果たしていることが示唆される。この毒素は現在PPaseの研究に必ずといっていいほど用いられており近年の研究の発展に大きく貢献している。

PPaseに関するもう1つの大きな発見は細胞周期との関係であろう。京都大学の柳田らのグループは分裂酵母の細胞周期に関する研究を行っており、分裂時に染色体異常をきたす温度感受性あるいは低温感受性変異株を多く取得している。これらのうちdis2と呼ばれている変異を相補するものがPPaseであることを発見した。⁴⁾ dis変異は低温感受性変異で細胞分裂において染色体分配に異常があり、その表現型は染色体が均一に分配されず、片方よったり分配後の形が異常であったりする。またこの研究によりppa1⁺, 2⁺, sds21⁺などのPPaseをコードする遺伝子が発見されdis2⁺とsds21⁺、あるいはppa1⁺, ppa2⁺をそれぞれ同時に破壊すると細胞は致死となる。⁵⁾ このことはPPaseが細胞にとって細胞周期を制御する非常に重要なものであることを意味している。また酵母のように微生物を使うことによって研究が大きく進展する1つの例である。

また最近アフリカツメガエルの研究でMPF (Maturation Promoting Factor) を負に制御しているINHがPPaseであるという報告があった。⁶⁾ MPFは細胞を分裂へと移行させるのに必要な因子であり、その活性は複雑なリン酸化、脱リン酸化反応を介して制御されている。MPFは細胞周期の調節のカギ的存在なのでPPaseの重要性はますます強められる。

PPaseと細胞周期との関係は現在分子生物学の大きなテーマの1つとなっている細胞周期調節機構の解明と強くかかわっている。今後PPaseの研究の発展により細胞のがん化を含めた細胞周期調節機構の研究、およびさまざまな細胞内調節機構に関する研究が一層発展することはまちがいないさそうである。

- 1) Cohen, P.: *Annu. Rev. Biochem.*, **58**, 453 (1989).
- 2) Takai, A. *et al.*: *FEBS Lett.*, **217**, 81 (1987).
- 3) 柳田: *細胞工学*, **10**, 275 (1991).
- 4) Ohkura, H. *et al.*: *Cell*, **57**, 997 (1989).
- 5) Kinoshita, N. *et al.*: *Cell*, **63**, 405 (1990).
- 6) Lee, H. T. *et al.*: *Cell*, **64**, 415 (1991).