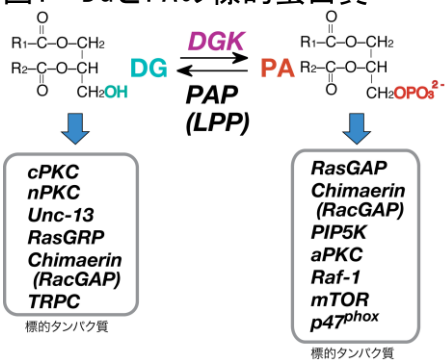
シグナル脂質変換酵素，ジアシルグリセロールキナーゼとホスファチジン酸ホスファターゼの機能解析

（生化学第二講座　教授　加納英雄・助教授　坂根郁夫）

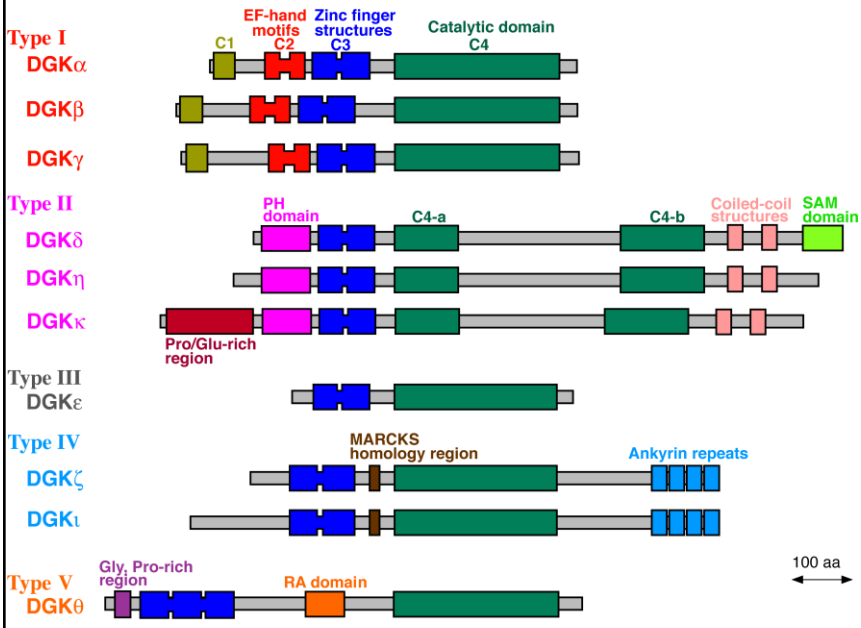
ジアシルグリセロールキナーゼ（DGK）は10種のアイソザイムから成る分子ファミリーであり，シグナル脂質であるジアシルグリセロール（DG）とホスファチジン酸（PA）の量的バランスを制御している．我々は，DGKα，γ，δアイソザイムそれぞれが，癌細胞のアポトーシス抑制，発癌や癌細胞の浸潤に関与するRac1の活性抑制，発生や発癌に関与する上皮増殖因子受容体の活性化に重要な役割を果たすことを明らかにした，PAホスファターゼ（PAP）は細胞外に触媒部位を持つ6回膜貫通タンパク質である．PAPは細胞外のリゾPA等を脱リン酸化して，細胞の増殖や癌化を制御していることが判明した．

図1　DGとPAの標的蛋白質



DGとPAの細胞内における機能的重要性は益々広く認識されているが（図１），細胞機能を正常に保つためにはこれらの細胞内濃度を時間的・空間的に限局し，且つ正確に調節しなければならない．DGKは，DGをPAに変換することにより，これら二つのシグナリング脂質の動態を厳密に制御する重要な役目を担っていると考えられ，注目を集めつつある．

図2　DGKアイソザイムの構造模式図



DGKは10種のアイソザイムから成る分子ファミリーであり，各DGKアイソザイムは亜鉛フィンガー（C1ドメイン）などの共通ドメインに加えて，EFハンドやプレクストリンホモロジー（PH）ドメイン等のそれぞれに特徴的な機能ドメインを持つ（図2）．DGKは予想以上に広範で多彩な生理機能制御に関与しており，各DGKアイソザイムは，一部重複があるものの，プロテインキナーゼCやGタンパク質等を介して，それぞれに時・空間的に分離した特異的な機能を担っている．

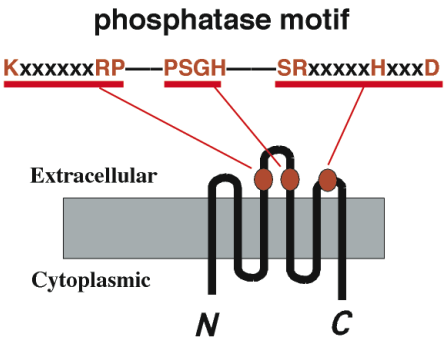
DGKα（図2）はNF-κB活性の亢進を通じてメラノーマ細胞のアポトーシス（プログラム死）を抑制していることが明らかになった．尚，現在，「DGKα阻害剤を用いたメラノーマ治療」に関する特許を出願中である．

DGKγ（図2）はRac1（発癌や癌の浸潤に関与）の活性を負に制御することにより，細胞の形態・運動に関与することが明らかになった．

DGKδ（図2）のノックアウトマウスの表現型（図3）の解析により，本アイソザイムが，上皮増殖因子受容体（発生や癌化に関与）の活性を正に制御していることが明らかになった．

図3　DGKδ-KOマウス

図4　PAPの構造模式図



PAPは，意外にも細胞内ではなく細胞外に触媒部位を持つ6回膜貫通タンパク質であることが明らかになった（図4）．更に，PA以外にもリゾPA，スフィンゴシン-1-リン酸，セラミド-1-リン酸，DGピロリン酸を脱リン酸化する広い基質特異性を持つ（このことからLPP（lipid phosphate phosphatase）の名称も提唱されている）ことが判明した．PAPは細胞外のリゾPA等を脱リン酸化して，細胞の増殖や癌化を制御していることが明らかになった．