

Arachidonic Acid Induces Direct Interaction of the p67phox -Rac Complex with the Phagocyte Oxidase Nox2, Leading to Superoxide Production

的野, る美

<https://hdl.handle.net/2324/1485061>

出版情報：九州大学, 2014, 博士（医学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（3）

氏 名：的野 る美

論 文 名：Arachidonic Acid Induces Direct Interaction of the p67^{phox}-Rac Complex with the Phagocyte Oxidase Nox2, Leading to Superoxide Production

(アラキドン酸は食細胞オキシダーゼ Nox2 と p67^{phox}-Rac 複合体との直接相互作用を誘導しスーパーオキシド生成へ導く)

区 分：甲

論 文 内 容 の 要 旨

食細胞 NADPH オキシダーゼ Nox2 は、膜内で p22^{phox} と 2 量体を形成しており、細胞休止時には不活化状態にあるが、細胞刺激により活性化され、殺菌性酸化剤の前駆体であるスーパーオキシドを生成する。Nox2 活性化には 2 つのスイッチが同時に ON になること、すなわち細胞質タンパク質 p47^{phox} の構造変化と低分子量 G タンパク質 Rac の GDP/GTP 交換が必要である。p47^{phox} および Rac は活性化型でそれぞれのターゲットである p22^{phox} および p67^{phox} と結合し、膜上で活性化型オキシダーゼ複合体形成へと導く。アラキドン酸(AA)は *in vivo* および *in vitro* の両者において Nox2 を効果的に活性化するが、そのメカニズムについては AA が p47^{phox} の構造変化を誘導すること以外には十分にはわかっていなかった。申請者はまず、AA が細胞レベルで Rac を GDP 結合型から GTP 結合型へ変換することを示したが、これは Nox2 の強力な活性化剤としての役割に一致している。しかし、恒常的活性化型 p47^{phox} と恒常的活性化型 Rac1 の両者を HeLa 細胞に発現させた時でさえも、アラキドン酸非存在下では Nox2 によるスーパーオキシド生成は誘導されなかった。これら恒常的活性化型のタンパク質は無細胞再構成系においても、AA なしでは Nox2 を効果的に活性化することはできなかった。AA は、GTP 結合型 Rac と p67^{phox} の結合に影響を与えずに、p67^{phox}-Rac 複合体と Nox2 の C 末側細胞質領域との直接相互作用を誘導した。p67^{phox}-Rac-Nox2 複合体形成とスーパーオキシド生成はともに、Rac 結合ドメインで p67^{phox} の C 末側に存在する活性化ドメインの Try-198、Leu-199、および Val-204 をアラニンに置換することで消失した。このように“第 3”のスイッチ(AA により誘導可能な p67^{phox}-Rac 複合体と Nox2 との相互作用)が同時に ON になることが Nox2 活性化に必要である。