

p38 α は、様々な刺激により誘導されるアポトーシスに対しての細胞の感受性を高める

河合香代子

p38 α MAPK (mitogen-activated protein kinase) は、これまでにアポトーシス誘導的にも、あるいは抑制的にも働くことが示されてきた。この相反する機能は、刺激・細胞種に依存し、また複雑なシグナル伝達経路を経ることによって発現すると考えられているが、その詳細はまだ解明されていない。

p38 α は、この p38MAPK ファミリーの中でもっとも広く発現している蛋白質である。今回、この p38 α ノックアウトマウス由来の 3 種類の細胞を用いて、p38 α のアポトーシス応答への関与を探る研究が行なわれた。その結果、p38 α 欠損細胞は、様々な刺激により誘導されるアポトーシスに対して、より耐性となることが示されたので報告する。

紹介論文

p38 α Mitogen-activated Protein Kinase Sensitizes Cells to Apoptosis Induced by Different Stimuli
Porras, A., et al. & Nebreda, A.R. (European Molecular Biology Laboratory, Germany)
Molecular Biology of the Cell, Vol. 15, 922-933, February (2004)

要旨

p38 α MAPK は、広く発現しているシグナル伝達分子であり、多くの細胞種の生存・増殖の制御に加え、ストレスに対する細胞応答の調節に関与している。今回、アポトーシスの調節に於けるこのシグナル伝達経路の役割を調べるために、p38 α ノックアウトマウスから得られた細胞を用いた。p38 α 欠損の心筋細胞や線維芽細胞は、様々な刺激により誘導されるアポトーシスに対して、より耐性を示した。p38 α 欠損細胞に於けるアポトーシスの減少は、ミトコンドリアのアポトーシス誘導蛋白質：Bax と、アポトーシス誘導レセプター：Fas/CD95 の発現減少と相関がある。また、p38 α 欠損細胞では、ERK (extracellular signal-regulated kinase) の活性が増加しており、生存に関わるこの経路の正の調節も、アポトーシス減少の要因のひとつである。ERK 経路を介した、転写因子 STAT3 の 727 番目の Ser のリン酸化が、おそらく p38 α 欠損細胞での Bax と Fas の発現減少の一因である。

このように p38 α は、アポトーシス誘導蛋白質の正の調節と、生存経路の負の調節を経て、細胞をアポトーシス感受性に行っている。