

細胞外タンパク質のチロシンリン酸化を担う分泌型リン酸化酵素の発見

渡辺信元

分泌されるタンパク質がリン酸化されていることは、例えば、乳中のカゼインのリン酸化について100年以上も前から知られていた。しかし、そのカゼインのセリンを実際にリン酸化する分泌型リン酸化酵素、Fam20Cが見出されたのは2年前である(参考論文)。コラーゲン、ファイブロネクチン、テネイシンなどの細胞外マトリックスタンパク質、多くのMMPなどについて、配列中の類似パターンにあるチロシンがリン酸化されていることも古くから知られていた。しかし、その役割、それをリン酸化する酵素は知られていなかった。このリン酸化を行う酵素として見出されたVLKはリン酸化酵素様の配列をもつこと、ノックアウトマウスの解析で発生初期に重要であることしか知られていなかったタンパク質である。この発見は、Fam20Cと共に、分泌型タンパク質リン酸化酵素の重要な役割が今後明らかにされてくるきっかけとなることが予想される重要な知見と考えられる。

紹介論文

A Secreted Tyrosine Kinase Acts in the Extracellular Environment.

Bordoli, M. R. et al and Whitman, M. (Harvard School of Dental Medicine, Boston, MA 02115, USA)

Cell, 158, 1033-1044 (2014)

要旨

生体内で、細胞外タンパク質のチロシンリン酸化が広範に起こっていることは報告されていたが、分泌型チロシンリン酸化酵素は同定されていなかった。結果として、細胞外のチロシンリン酸化の生理的あるいは疾患の組織での制御における役割を研究することは不可能であった。われわれは、リン酸化酵素と推定される配列を有する、胎児の発生に必須なタンパク質とだけ知られていたVLKが、さまざまな分泌タンパク質や小胞体タンパク質のチロシンをリン酸化する分泌型のリン酸化酵素であることをここに示す。われわれは、VLKが刺激に応答して素早く定量的に分泌され、内在の、あるいは外から加えたATPを利用して一緒に放出されたタンパク質のチロシンをリン酸化することを見出した。VLK活性の発見は、細胞外タンパク質が広範に、保存されたパターンでチロシンリン酸化されていることが体内で観察されることを説明できるものであり、タンパク質のチロシンリン酸化の重要性を細胞外環境へと広げるものであることを提唱する。

参考論文

Secreted kinase phosphorylates extracellular proteins that regulate biomineralization.

Tagliabracchi, V.S. et al and Dixon, J.E. *Science* 336, 1150-1153 (2012)