

p38MAPK は、T 細胞受容体を經由する刺激により、活性化される新たな機構

徐 潔晰

MAPK は、全ての真核細胞で発現され、細胞の活性化、増殖、分化および細胞死に関する刺激に応答する。一般的に、MAPK が、三段階のキナーゼシグナルカスケードにより活性化される。それは、細胞膜の近くにいる MAPKKK が、MAPKK をリン酸化し、活性化し、次に MAPKK は、MAPK 活性化部位の Thr-X-Tyr モチーフを二重リン酸化し、活性化させる。T 細胞に、主に存在する p38 $\alpha$ が、通常の MAPK カスケードを経て、活性化されると考えられてきたが、我々はそれとは異なる経路を見つけた。まず初めに、TCR からの刺激により、Lck に依存する ZAP70 が活性化される。その次に、p38MAPK の 323-Tyr がリン酸化され、引き続き、活性化部位の 180-Thr だけを自己リン酸化し、活性化される。323-Tyr がリン酸化されないと、p38 も活性化されず、TCR からの刺激に応答しない。しかし、抗原受容体が刺激された B 細胞では、前述の新たな経路が見られなかった。最近我々は、ネズミの Y323F 組み換え体の TCR が刺激されても、p38 $\alpha$ が活性化されないことを明らかにした。MAPKKs を經由する場合と違って、p38  $\alpha$ は、新たな経路により活性化部位の 180-Thr だけ自己リン酸化し、また、基質選択性の変更が引き起こすことから、前述の両経路が性質上異なっていることを発見した。そこで、今回は、p38MAPK が活性化される新たな経路を研究する論文を紹介する。

### 紹介論文

T Cell Receptor-mediated Activation of p38 $\alpha$  by Mono-phosphorylation of the Activation Loop Results in Altered Substrate Specificity

Paul R. Mittelstadt $\ddagger$ , Hiroshi Yamaguchi $\S$ , Ettore Appella $\S$ , and Jonathan D. Ashwell $\ddagger$ 1

From the  $\ddagger$ Laboratory of Immune Cell Biology and  $\S$ Laboratory of Cell Biology, NCI, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland

The Journal of BIOLOGICAL CHEMISTRY VOL. 284, NO. 23, pp. 15469–15474, (2009)

### 要旨

一般的に、p38MAPKは、上流のMAPKKIにより、活性化部位にあるThr-X-Tyrモチーフが二重リン酸化され、活性化される。T細胞抗原受容体を介する情報伝達は、例外的に、MAPKカスケードにバイパスをつけて、初めにp38 $\alpha$ とp38 $\beta$ の323-Tyrをリン酸化し、引き続き、活性化部位を自己リン酸化する。我々は、この論文で、主に活性化部位の180-Thrのみリン酸化されることを示した。また、単一と二重リン酸化された組換え体p38 $\alpha$ は、活性化と基質選択性に関して、大きな違いがある。これまでの経路とは異なり、この新たな経路で、基質特異性の変化は、前述の両経路によりp38活性化が起こることが、T細胞でも再現された。これらの発見は、これまでのp38MAPK経路とは独立の、異なる、特殊化した方法で、p38を利用するための機構を進化したことを示している。