



3 Myddosome 経路 (2)

- ① 活性化された TRAF6 はユビキチンリガーゼ (E3) として機能し、E2 である Ubc13/Uev1a とともに K63 結合型ポリユビキチン鎖を形成する。
- ② TGF- β 活性化キナーゼ 1 (TAK1) と TAK1 結合タンパク質である TAB1 および TAB2/3 が一緒になり、複合体化する。
- ③ K63 結合型ポリユビキチン鎖をもった TRAF6 は、TAK1・TAB1・TAB2/3 複合体と一緒になる。
- ④ ストレス活性化プロテインキナーゼ (stress-activated protein kinase : SAPK)/c-Jun N 末端キナーゼ (c-Jun N-terminal kinase : JNK) 経路：細胞外からの刺激を核内の転写制御機構へ伝えるシグナル分子 MAPK ファミリーの一つで、以下のように TAK1 から向炎症性カスケード反応が進む。
 - ④細胞外から入力にตอบสนองして活性化された MAPKKK (TAK1) が MAPKK (MKK4/7) をリン酸化して活性化する。
 - ⑤活性化された MKK4 や MKK7 (SAPK/JNK キナーゼ) は、さらに MAPK ファミリーに属している SAPK/JNK を活性化する。
 - ⑥活性化された SAPK/JNK は核に移行する。
 - ⑦核内移行した SAPK/JNK は転写因子である Elk-1 (Ets-like transcription factor) を活性化する。
 - ⑧向炎症性サイトカインが増加する。

(注) Ets : ヘリックス-ターン-ヘリックス DNA 結合ドメインを有する転写因子群である。E26 transformation-specific sequence の略。血管新生、血管発生の重要分子の発現を転写制御する因子である。
(実験医学増刊 Vol. 28 No. 17)
- ⑤ p38 MAPK 経路：細胞外からの刺激を核内の転写制御機構へ伝えるシグナル分子 MAPK ファミリーの一つで、以下のように TAK1 から向炎症性カスケード反応が進む。
 - ④細胞外から入力にตอบสนองして活性化された MAPKKK (TAK1) が MAPKK (MKK3/6) をリン酸化および活性化する。
 - ⑤MKK3/6 が p38 α の分子内の Thr-Gly-Tyr (TGY) モチーフの Thr180 と Tyr182 をリン酸化して活性化する。
 - ⑥リン酸化されることで p38 α の過剰な活性化 (すでに数多くの炎症性疾患で観察されている) が起こり、細胞質から核内へ移動する。
 - ⑦核内においてリン酸化された p38 α により、MSK1/2 が活性化される。
 - ⑧活性化された MSK1/2 によって、CREB およびヒストン H3 がリン酸化される。
 - ⑨IFN- γ 転写を活性化することで、Th1 細胞の分化を誘導する。向炎症性サイトカインが増加する。

<用語解説>

MAPK (mitogen-activated protein kinase) : 分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ.

MAPKK (MAPK kinase, MAPK キナーゼ) : MAPK の上流にある, セリン/スレオニン/チロシンキナーゼ. 主なものに MKK3/6 がある.

MAPKKK (MAPK kinase kinase, MAPK キナーゼキナーゼ) : 主なものに, MEKK, MLK, TAO, ASK1, TAK1 などがある.

MAPKAPK (MAP kinase activated protein kinase, キナーゼ活性化プロテインキナーゼ) : 名前の通り, これらのキナーゼは MAPK によって活性化される. 3つの保存されたサブファミリー, MNK (哺乳類 MNK1 および MNK2 を含む), MK2 (MAPKAPK2, 3 を含む) および MK5 (MAPKAPK5) が含まれる.

MAP キナーゼ・カスケード (mitogen-activated protein kinase cascade) : MAPKKK, MAPKK, MAPK という3種類の蛋白質リン酸化酵素 (キナーゼ : kinase) によって構成されるシグナル伝達モジュールであり, 出芽酵母からヒトに至る全ての真核生物に相同な分子が存在する, 細胞内情報伝達にとって重要な経路.