

PP2A controls oxidative resistance by activating FOXO via selective dephosphorylation of FOXO

柳野卓也(加齢健康脳科学研究部)

【研究の背景・目的】

Insulin/IGF シグナル経路(IIS)は、線虫からげっ歯類(おそらくヒト)まで保存された老化制御経路である。また、IISはアルツハイマー病の発症にも関与することが示唆されている。IISの下流で老化制御に必須である線虫 DAF-16 の哺乳類ホモログ FOXO フォークヘッド型転写因子(FOXO1、FOXO3、FOXO4)は、DNA修復・ストレス耐性・細胞周期・アポトーシスなど様々な細胞内プロセスに関与する。FOXOは、Aktにより3カ所の Thr/Ser 残基がリン酸化され核外に排出されることによって、その活性が負に制御される。DAF-16/FOXO が活性化されて長寿命の表現型を示す個体が、酸化ストレス抵抗性を示すことから、酸化ストレス応答における FOXO の機能の重要性が示唆されている。これまでに私達を含むいくつかのグループは、酸化ストレスに応答して FOXO が核内に移行し、FOXO 標的遺伝子の転写を活性化することを報告してきた。しかし、FOXO が酸化ストレスによって核内移行に誘導されるメカニズムはまだ完全には明らかではないことから、本研究では酸化ストレス誘導性 FOXO 核内移行の作用機序を明らかにし、その生理的意義を解明する。

【結果】

通常の培養条件では FOXO は細胞質に局在するが、細胞を H₂O₂ 処理すると FOXO の核移行が観察された。H₂O₂ 処理によって、FOXO3、Foxo4 の各々の Akt リン酸化部位のうち核移行シグナル内の Ser253、Ser197 の脱リン酸化が引き起こされた。一方、両蛋白質の N 末端の Thr32 の脱リン酸化は誘導されなかった。また、活性化状態を示す Akt の Thr308 および Ser473 のリン酸化は、増加していたことから、選択的な脱リン酸化反応が関与していることが示唆された。

網羅的プロテオーム解析により、B'サブユニットを含む Protein phosphatase type 2A(PP2A)複合体が相互作用することを見出した。B'-PP2A との会合は、酸化ストレスによって増強した。また、PP2A の化学阻害剤 Calyculin A 処理、PP2A の特異的阻害因子である SV40 small t antigen の発現、PP2A のノックダウンにより、酸化ストレスに応答した FOXO3-Ser253、Foxo4-Ser197 の脱リン酸化と核移行が抑制され、標的遺伝子である *GADD45a* などの発現誘導も阻害された(図1)。

【結論および、今後の方針】

FOXO は、酸化ストレスに応答して B'-PP2A による選択的脱リン酸化を受け、速やかに細胞質から核内に移行し標的遺伝子の発現制御を行っていることを明らかにした(図2)。また、FOXO の活性は、IIS と酸化ストレスのバランスによって制御されていることが示唆された。

今後、PP2A により脱リン酸化され核に移行する FOXO がその標的遺伝子の転写を介して細胞の酸化ストレス耐性を制御することを明らかにし、酸化ストレス応答における FOXO の生理的意義と個体老化やアルツハイマー病などの老年性疾患の発症との関わりを検討したい。

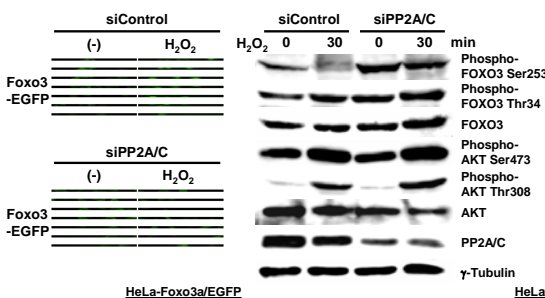


図1. PP2Aノックダウンにより酸化ストレスによって誘導されるFOXO脱リン酸化・核内移行が阻害された。

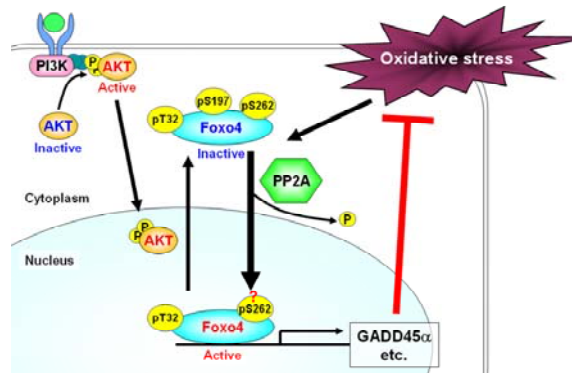


図2. 酸化ストレスにおけるFOXOの活性化機構とその役割