



細胞間のシグナル伝達（４）

サイトカイン受容体と発癌

<https://l-hospitalier.github.io>

2020.3

3 量体の共役 G 蛋白ではない【単量体の低分子 GTP 結合蛋白；G 蛋白^{*1}】の Ras 蛋

白^{*2}は多くの受容体型チロシンキナーゼ（RTK）とサイトカイン受容体の下流で機能する

GTP/GDP でスイッチする蛋白質。サイトカイン受容体や RTK で活性化される信号経路は重複していて 5 つの主要なキナーゼ（PKA, CaM-kinase, RKC, MAP kinase, Akt kinase）を活性化し、核内 DNA の転写因子に作用して機能性蛋白を産生する。また GTPase 活性を持ち、結合している GTP を GDP と Pi に加水分解して不活性化する埋め込みタイマーとして作動する。アミノ酸配列の変異によりタイマーが作動しないと増殖因子の活性が高い状態が持続し、発癌が起きる（本来 GTPase を持たないものもあるが、ヒト癌 30% に変異型 RAS 遺伝子が存在する）。Ras 蛋白スーパーファミリーは Ras（Rat sarcoma のレトロウイルスで発見されたが宿主の哺乳類由来であることが判明）、Rho（Ras homologous）、Sar/Arf（Secretion-associated and Ras-related）/（ADP-ribosylation factor: ARF）、Rab（Rat brain）、Ran（Ras-related nuclear protein）の 5 ファミリー。Ras の標的蛋白は長らく不明であったが近年 Ras が Raf（=MAPKK）を活性化して【MAP キナーゼカスケード（MAPK）】を活性化することが明らかになった。活性化 MAPK は c-fos などの転写因子を介して発現、細胞増殖を促進する。Rat の肉腫（rat sarcoma）から発見された Ras/Rho ファミリーは細胞骨格制御、増殖、分化、細胞間接着、分裂、神経細胞やグリア突起の制御を行う。ペロ毒素は Rho 蛋白を修飾して細胞骨格を破壊し出血や腎障害を起こす。【酵素連結型受容体】の①受容体型チロシンキナーゼ（RTK）とチロシンキナーゼが活性化する②JAK/STAT 経路をもつほとんどすべてのサイトカイン受容体は Ras/MAP キナーゼ^{*3}経路を活性化する。MAP kinase（mitogen-activated protein kinase、分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ、以下 MAPK）は、酵母から植物・高等動物に至るまで広く真核生物に保存されたセリン/トレオニンキナーゼで、活性化にともなって核内へと移行することから、細胞外のシグナルを核内へと伝える鍵分子として機能していると考えられている（図）。現在哺乳類では ERK（extracellular signal-regulated kinase）、JNK、p38、ERK5 の 4 種類が知られている。図の ERK 経路（RAS/RAF/MEK/ERK）は古典的 Ras/MAPK カスケードで、主に増殖因子刺激を核に伝達、細胞の増殖・分化・細胞死に関わる。名前が Raf；マップキナーゼキナーゼキナーゼ（MAPKKK）など煩雑。現在 ERK、JNK、p38、ERK5 の 4 種が知られている新規の MAPK（JNK、p38）は紫外線や酸化、DNA 損傷などのストレスで開始され炎症やアポトーシスにかかわる。サイトカイン受容体は従来の概念を包括し、癌。自己免疫、自然免疫、神経変性疾患などに関与する広範な細胞間情報系で理解が困難であるが H Lodish の教科書「分子細胞生物学 8」には「難解だが理解すれば生体に対する新しい視野が開かれる」と。

表 14.2 GTPase の Ras スーパーファミリー（ストライヤー生化学 p381）

Family	機能
Ras	セリン-トリオニンキナーゼを介して細胞増殖を制御
Rho	セリン-トリオニンキナーゼを介して細胞骨格を再構築
Sar/Arf	コレラ毒素 A サブユニットの ADP リボシル化酵素の活性化；小胞輸送経路の制御；ホスホリパーゼ D の活性化
Rab	分泌及びエンドサイトーシス経路で主要な役割を持つ
Ran	RNA と蛋白質の核内外における輸送で機能する。

（PKA, CaM-kinase, RKC, MAP kinase, Akt kinase）を活性化し、核内 DNA の転写因子に作用して機能性蛋白を産生する。また GTPase 活性を持ち、結合している GTP を GDP と Pi に加水分解して不活性化する埋め込みタイマーとして作動する。アミノ酸配列の変異によりタイマーが作動しないと増殖因子の活性が高い状態が持続し、発癌が起きる（本来 GTPase を持たないものもあるが、ヒト癌 30% に変異型 RAS 遺伝子が存在する）。Ras 蛋白スーパーファミリーは Ras（Rat sarcoma のレトロウイルスで発見されたが宿主の哺乳類由来であることが判明）、Rho（Ras homologous）、Sar/Arf（Secretion-associated and Ras-related）/（ADP-ribosylation factor: ARF）、Rab（Rat brain）、Ran（Ras-related nuclear protein）の 5 ファミリー。Ras の標的蛋白は長らく不明であったが近年 Ras が Raf（=MAPKK）を活性化して【MAP キナーゼカスケード（MAPK）】を活性化することが明らかになった。活性化 MAPK は c-fos などの転写因子を介して発現、細胞増殖を促進する。Rat の肉腫（rat sarcoma）から発見された Ras/Rho ファミリーは細胞骨格制御、増殖、分化、細胞間接着、分裂、神経細胞やグリア突起の制御を行う。ペロ毒素は Rho 蛋白を修飾して細胞骨格を破壊し出血や腎障害を起こす。【酵素連結型受容体】の①受容体型チロシンキナーゼ（RTK）とチロシンキナーゼが活性化する②JAK/STAT 経路をもつほとんどすべてのサイトカイン受容体は Ras/MAP キナーゼ^{*3}経路を活性化する。MAP kinase（mitogen-activated protein kinase、分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ、以下 MAPK）は、酵母から植物・高等動物に至るまで広く真核生物に保存されたセリン/トレオニンキナーゼで、活性化にともなって核内へと移行することから、細胞外のシグナルを核内へと伝える鍵分子として機能していると考えられている（図）。現在哺乳類では ERK（extracellular signal-regulated kinase）、JNK、p38、ERK5 の 4 種類が知られている。図の ERK 経路（RAS/RAF/MEK/ERK）は古典的 Ras/MAPK カスケードで、主に増殖因子刺激を核に伝達、細胞の増殖・分化・細胞死に関わる。名前が Raf；マップキナーゼキナーゼキナーゼ（MAPKKK）など煩雑。現在 ERK、JNK、p38、ERK5 の 4 種が知られている新規の MAPK（JNK、p38）は紫外線や酸化、DNA 損傷などのストレスで開始され炎症やアポトーシスにかかわる。サイトカイン受容体は従来の概念を包括し、癌。自己免疫、自然免疫、神経変性疾患などに関与する広範な細胞間情報系で理解が困難であるが H Lodish の教科書「分子細胞生物学 8」には「難解だが理解すれば生体に対する新しい視野が開かれる」と。

#228

【MAP キナーゼカスケード（MAPK）】を活性化することが明らかになった。活性化 MAPK は c-fos などの転写因子を介して発現、細胞増殖を促進する。Rat の肉腫（rat sarcoma）から発見された Ras/Rho ファミリーは細胞骨格制御、増殖、分化、細胞間接着、分裂、神経細胞やグリア突起の制御を行う。ペロ毒素は Rho 蛋白を修飾して細胞骨格を破壊し出血や腎障害を起こす。【酵素連結型受容体】の①受容体型チロシンキナーゼ（RTK）とチロシンキナーゼが活性化する②JAK/STAT 経路をもつほとんどすべてのサイトカイン受容体は Ras/MAP キナーゼ^{*3}経路を活性化する。MAP kinase（mitogen-activated protein kinase、分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ、以下 MAPK）は、酵母から植物・高等動物に至るまで広く真核生物に保存されたセリン/トレオニンキナーゼで、活性化にともなって核内へと移行することから、細胞外のシグナルを核内へと伝える鍵分子として機能していると考えられている（図）。現在哺乳類では ERK（extracellular signal-regulated kinase）、JNK、p38、ERK5 の 4 種類が知られている。図の ERK 経路（RAS/RAF/MEK/ERK）は古典的 Ras/MAPK カスケードで、主に増殖因子刺激を核に伝達、細胞の増殖・分化・細胞死に関わる。名前が Raf；マップキナーゼキナーゼキナーゼ（MAPKKK）など煩雑。現在 ERK、JNK、p38、ERK5 の 4 種が知られている新規の MAPK（JNK、p38）は紫外線や酸化、DNA 損傷などのストレスで開始され炎症やアポトーシスにかかわる。サイトカイン受容体は従来の概念を包括し、癌。自己免疫、自然免疫、神経変性疾患などに関与する広範な細胞間情報系で理解が困難であるが H Lodish の教科書「分子細胞生物学 8」には「難解だが理解すれば生体に対する新しい視野が開かれる」と。

ERK 経路

増殖因子

活性化因子

Ras

MAPKKK

Raf

MAPKK

MEK1/2

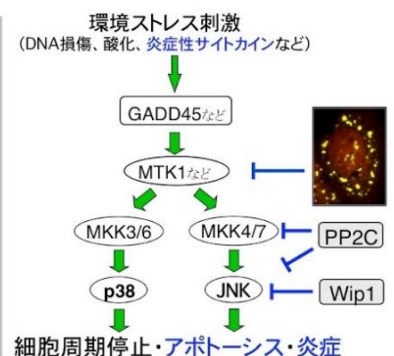
MAPK

ERK

増殖・分化

ERK 経路

ストレス応答経路



癌・自己免疫疾患・神経疾患・糖尿病

^{*1} G 蛋白は GTP と結合し GTPase 活性をもつ蛋白。①単量体の Ras や Rho などを低分子 GTP 結合蛋白（small G protein）②ヘテロ 3 量体（αβγ）GTP 結合蛋白を高分子 G 蛋白質とよぶ。^{*2} 変異 RAS 蛋白が人の癌に関与しており詳細に研究された。GTP を加水分解できないため永久に ON になる変異 RAS 蛋白は 12 番のグリシンが異なるアミノ酸に置き換わっている。^{*3} MAP キナーゼは当初「微小管結合蛋白 II」として発見、microtubule-associated protein 2 と呼ばれたが現在は mitogen-associated protein kinase という名称が定着。