



# 細胞間のシグナル伝達（４）

## サイトカイン受容体下流の G 蛋白と発癌（Ras 蛋白）

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

2020.3

【単量体低分子 GTP 結合蛋白: G 蛋白<sup>\*1</sup>】3 量体の G 蛋白共役型受容体ではない G 蛋白の一種 **Ras 蛋白**<sup>\*2</sup> 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

下流で働く GTP/GDP で機能が切り替わる蛋白質。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おり 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。GTPase 活性を持ち、一定時間後には結合した 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で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、発癌が起きる。本来 GTPase 活性を持たないものもあるが、ヒト癌の 30% に変異型 Ras 遺伝子がある。Ras 蛋白スーパーファミリーは Ras (Rat sarcoma 由来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 (上表)。

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。

Ras の標的蛋白は長らく不明であったが近年 Ras が Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma = MAPKKK) 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 などの核内転写因子を介して発現、細胞増殖を促進する。Rat 肉腫から発見された Ras/Rho ファミリーは細胞増殖、細胞骨格構築の制御、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 蛋白を修飾して血管や臓器の細胞骨格を破壊し出血や腎障害を起こす。【低分子酵素連結型受容体】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<sup>\*3</sup> 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真核生物に広く保存されたセリン/トリオニンキナーゼで、活性化にともなって核内へ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 (右図)。現在哺乳類では ERK (extracellular signal-regulated kinase=MAPK: マップキナーゼ)、JNK、p38、ERK5 の 4 種類が知られている。図左側の 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して細胞の増殖・分化・細胞死に関わる。名称が Raf=MAPKKK (マップキナーゼキナーゼキナーゼ) など煩雑。現在 ERK、JNK、p38、ERK5 の 4 種が知られている。その 1 つの MAPK (JNK、p38) は紫外線や酸化、DNA 損傷等のストレスで開始、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内分泌の概念を包括。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 「分子細胞生物学 8 版」p632 には「多くの分子の名称や略称は難しいが、ここでの主題は注意深い学習に値する。一度これらの経路に精通すれば奥深く理解できる」とある。

ERK 経路: 増殖因子 → 活性化因子 → Ras → Raf → MEK1/2 → ERK → 増殖・分化

ストレス応答経路: 環境ストレス刺激 (DNA 損傷、酸化、炎症性サイトカインなど) → GADD45 など → MTK1 など → MKK3/6 → p38 → 細胞周期停止・アポトーシス・炎症

また、MTK1 など → MKK4/7 → JNK → 細胞周期停止・アポトーシス・炎症

最終的に: 癌・自己免疫疾患・神経疾患・糖尿病

<sup>\*1</sup> 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。<sup>\*2</sup> 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 番のグリシンが通常と異なるアミノ酸に置き換わっている。<sup>\*3</sup> 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。