



細胞間のシグナル伝達（２）

G 蛋白共役受容体と受容体型チロシンキナーゼ、JAK-STAT 経路

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

2020.2

感染対策の基礎知識

#226

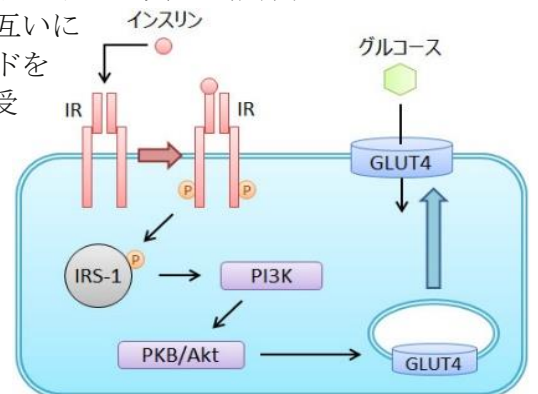
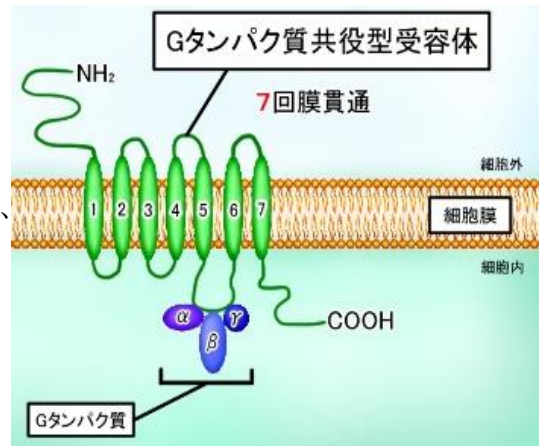
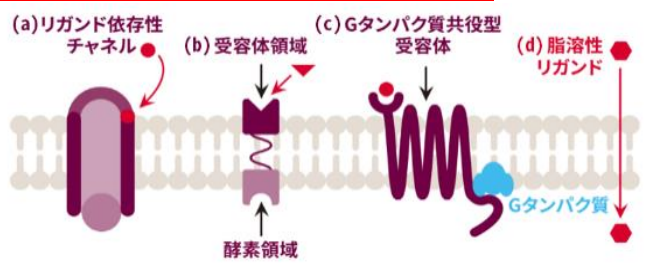
右図は (a) 膜結合イオン開口型 (b) 酵素連結型 (c) G 蛋白質共役型 (d) 脂溶性リガンドに対する核内、の各受容体。水溶性の分子（蛋白、ペプチド、アミン類のホルモン）は細胞膜受容体に作用し、疎水性のシグナル分子（副腎皮質ホルモン、甲状腺ホルモン、脂溶性ビタミン）は細胞膜を通過し核内受容体と結合して**転写因子**

として DNA の転写を制御する。これは蛋白合成を制御するので効果発現に時間がかかる。後述の JAK-STAT 経路を持つ受容体型チロシンキナーゼも最終的に核内で転写因子に作用。(c) の **【G 蛋白質共役型受容体: G protein-coupled receptor: GPCR】**

は M ロッドベルと A グッドマン・ギルマン¹が GTP 結合蛋白（グアノシン 3 リン酸結合蛋白）の構造と機能を解明。細胞膜 7 回貫通型 (G 蛋白共役) 受容体の構造は右図で細胞内の G 蛋白 3 量体とリンクして作動。1986 年に網膜の**ロドプシン**と心筋の**β アドレナリン受容体**が同一構造を持つことがきっかけで GPCR が発見された。臭覚受容体、ムスカリン性アセチルコリン受容体、ドパミン受容体、GABA 受容体やオピオイド、アデノシン、ヒスタミン受容体も GPCR。ヒトゲノムには約 800 の GPCR がコーディングされている。GPCR の構造は、細胞外に N 末端と 3 か所のループ、細胞膜に 7 本の α ヘリックス貫通部、細胞内に 3 か所のループと C 末端を持ち、5、6 番の貫通部の細胞内ループに GTP/ GDP

が結合する α と β、γ の G 蛋白 3 量体が結合、GTP と結合しているときは活性化、GDP 結合で不活性に切り替わる。(b) の **【酵素関連受容体】**は細胞外に受容体、細胞内に酵素（チロシンキナーゼ/セリン・トリオニンキナーゼ他）を持つ。蛋白の翻訳後修飾には①限定分解②糖鎖付加③リン酸化④アセチル化⑤メチル化⑥ユビキチン化などがある。蛋白アミノ酸残基のリン酸化は 99%がセリン/トレオニン残基で起きる。チロシンのリン酸化は 0.1%だが生理的に重要。チロシンキナーゼを活性化する受容体は 2 種、①細胞膜 1 回貫通型の**受容体型チロシンキナーゼ (RTK: Receptor Tyrosin Kinase)**と ②**JAK キナーゼ (Janus/Just another kinase)**が結合している **JAK-STAT 経路**

(signal transducer and activator of transcription)。サイトカイン伝達経路は大部分が ②の JAK-STAT 経路。重要なシグナル蛋白 STAT は 7 種あり核内に入り転写因子²として働く。①の RTK は多数あるが有名なのは**インスリン受容体**。リガンドのインスリン/IGF- I, II (インスリン様成長因子) が受容体 (細胞外の α 鎖) に結合すると 2 つの RTK の細胞内の β 鎖はリン酸化されて接近し、お互いに細胞内部位 (β 鎖) をリン酸化しあい、細胞内カスケードを以下のように活性化する。RTK の活性化はインスリン受容体基質 (IRS1) をリン酸化して活性化、IRS1 は PI3 カイネース (Phospho- inositide 3-kinase) と結合、PKB (Protein Kinase B = Akt³) をリン酸化して活性化、脂肪組織と横紋筋の GLUT4 (グルコース輸送体 4) を細胞膜上に移動してグルコースの細胞内への取り込みを開始する。JAK-STAT 阻害剤 (オルミエント/ゼルヤンツ/スマイラフ) が関節リウマチ薬として市販。



¹ 薬理書「グッドマン&ギルマン」の著者 A ギルマンは共著者 L グッドマンに敬意を表し、子息をグッドマンと命名。この A グッドマン・ギルマンと M ロッドベルが GTP 結合蛋白 (G 蛋白) の構造と機能の研究で 1994 年ノーベル賞。

² 脂溶性でないサイトカインが JAK-STAT を活性化して信号を素早く核内の送り込むことに注意。³ PKB の別名 Akt は元々形質転換能を持つレトロウイルス ATK8 の癌遺伝子として同定されたセリン/トレオニンカイネースの遺伝子。