



細胞間のシグナル伝達（3）

サイトカイン受容体と発癌

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

2020.2

感染対策の基礎知識

#227

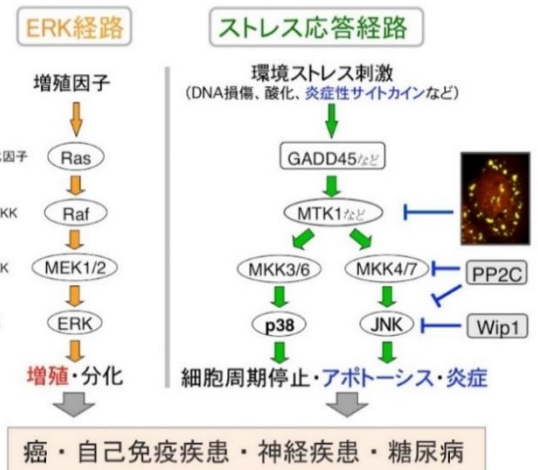
3 量体の G 蛋白共役型受容体ではない【単量体の低分子 GTP 結合蛋白:G 蛋白^{*1}】の一

種 **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 で機能を切り替える蛋白質。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**（**S**ecretion-**a**ssociated and **R**as-related）/（**A**DP-**r**ibosylation factor: **ARF**）、**Rab**（**R**at **b**rain）、**Ran**（**R**as-related **n**uclear protein）の 5 ファミリー（上図）。**Ras** の標的蛋白は長らく不明であったが近年 **Ras** が **Raf**（=**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** などの転写因子を介して発現、細胞増殖を促進。**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②**JAK/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

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。

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）、**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、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。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。



^{*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**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 番のグリシンが通常と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。