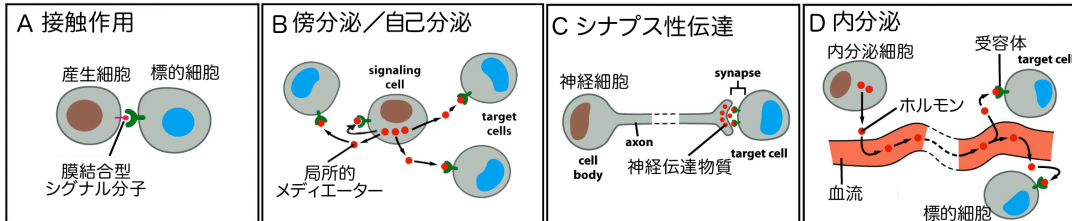


細胞内情報伝達

1. 細胞におけるシグナルの受容と応答

情報の伝わり方



シグナル分子と受容体の種類

細胞膜受容体

水溶性のシグナル分子（タンパク・ペプチド、アミン類のホルモン、神経伝達物質など）が受容体に結合する。

受容体タンパク質のコンフォーメーション変換を介するので、伝達が速い。

核内受容体

疎水性のシグナル分子（ステロイド、甲状腺ホルモン、脂溶性ビタミンなど）が細胞膜を透過し、核内受容体に結合し、転写因子としてDNAの転写を活性化（または抑制）する。タンパク質の発現レベルを変化させるため時間が掛かる。

細胞内情報伝達系

細胞外のシグナル分子（ホルモン、サイトカイン、神経伝達物質など）を受け取り、細胞内に伝える仕組みをいう。

共通のセカンドメッセンジャーを介する場合がある。

細胞外のシグナルを細胞膜を通して伝達し、細胞の作業装置にアクションを起こさせる。

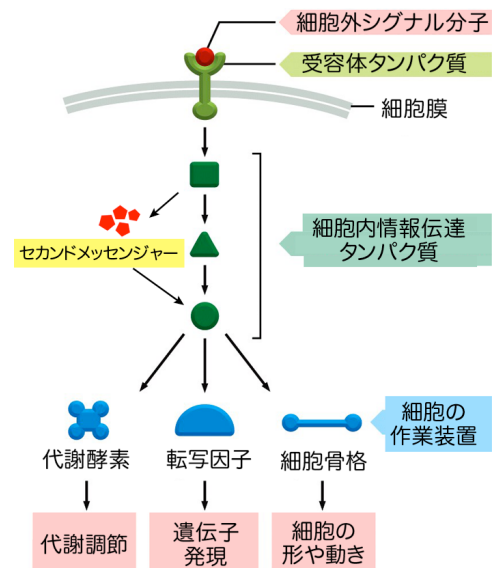
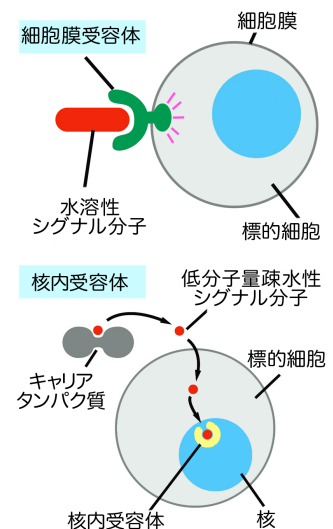
セカンドメッセンジャー

細胞外のシグナル分子（一次メッセンジャー）により細胞内で新たに生成されるシグナル分子をセカンドメッセンジャーとよぶ。

(Southernland EW,)

セカンドメッセンジャーの種類

- ・ サイクリックAMP (cAMP)
- ・ サイクリックGMP (cGMP)
- ・ ジアシルグリセロール (DG) とイノシトールトリスリン酸 (IP₃)
- ・ カルシウムイオン



2.セカンドメッセンジャー

サイクリックAMP

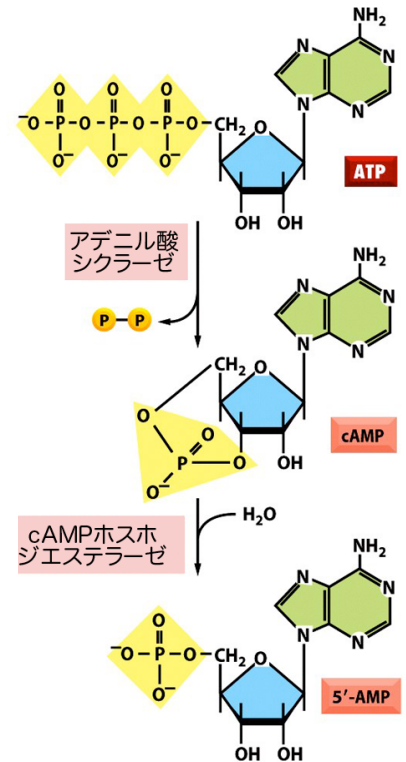
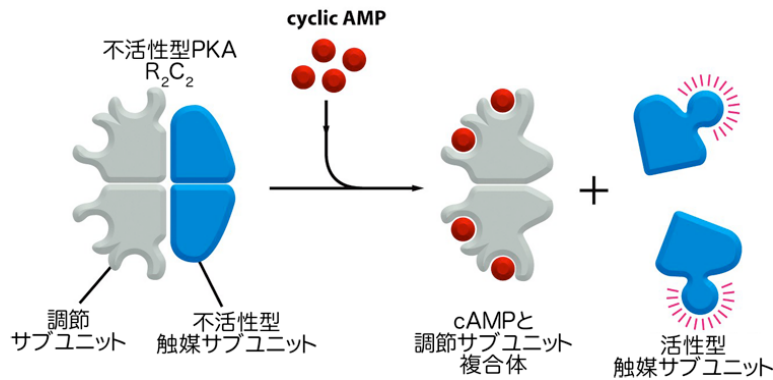
合成と分解

受容体刺激により活性型となったアデニル酸シクラーゼが合成し、濃度が上昇する。

環状ヌクレオチドホスホジエステラーゼ（PDE）の活性化により分解され、濃度が低下する。

働き

cAMP依存性プロテインキナーゼ（プロテインキナーゼA；PKA）の活性を調節し、さまざまなタンパク質のリン酸化に関与する。



サイクリックGMP

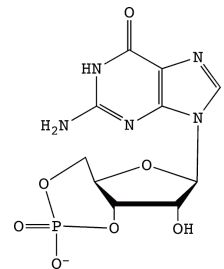
合成と分解

一酸化窒素（NO）により活性化されたグアニル酸シクラーゼが合成する。

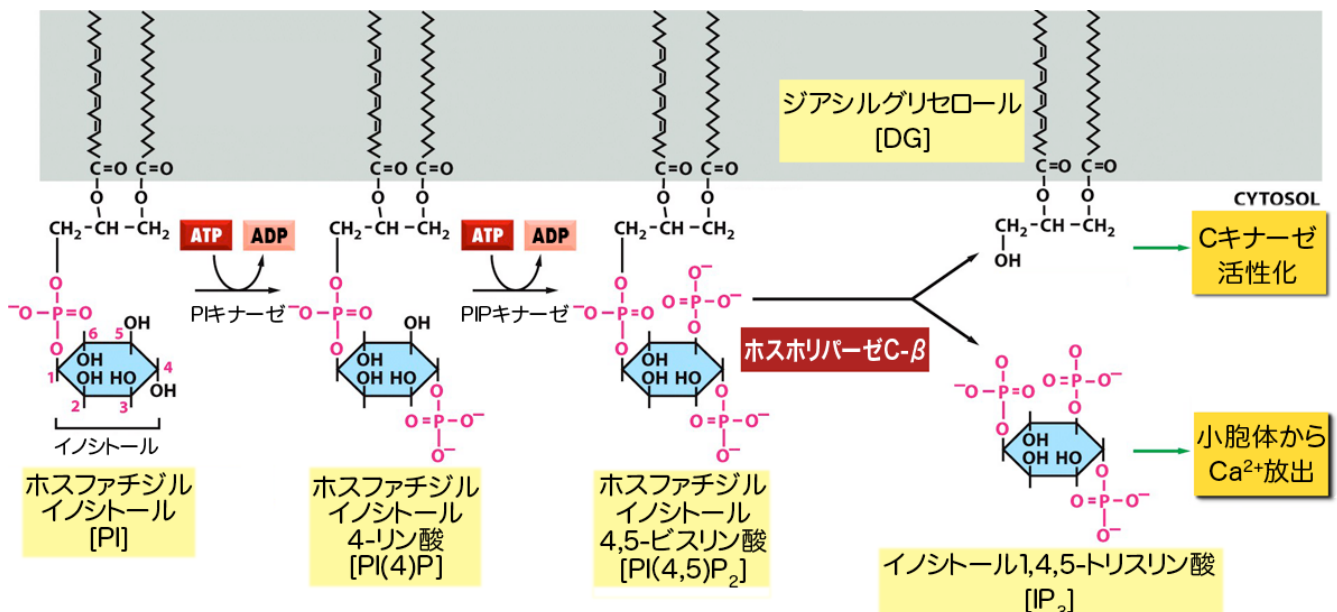
環状ヌクレオチドホスホジエステラーゼ（PDE）の活性化により分解され濃度が低下する。

働き

cGMP依存性プロテインキナーゼの活性を調節する。



ジアシルグリセロール（DG）とイノシトールトリスリン酸（IP₃）



合成と分解

細胞膜リン脂質のホスファチジルイノシトール (PI) がPIキナーゼ、PIPキナーゼによりリン酸化されて生じるホスファチジルイノシトール4,5-ビスリン酸 (PI(4,5)P₂)がホスホリパーゼC-βにより加水分解され、ジアシルグリセロール (DG) とイノシトール1,4,5-トリスリン酸 (IP₃) を生じる。

DGはキナーゼによりリン酸化、IP₃はホスファターゼにより脱リン酸化されシグナルが終結する。

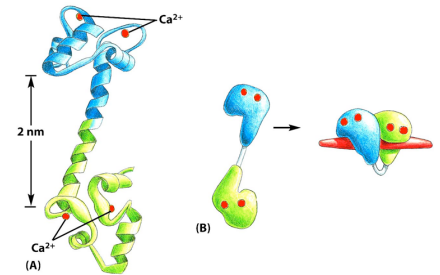
働き

DGはプロテインキナーゼCを活性化する。IP₃は小胞体からもう一つのセカンドメッセンジャーであるCa²⁺放出を促し、細胞内カルシウム濃度を上昇させ、プロテインキナーゼCの活性化、およびカルモジュリン (Ca結合タンパク質) を介してシグナルを伝える。

カルシウムイオンとカルモジュリン

細胞内カルシウム濃度は細胞膜、小胞体膜のCa²⁺輸送性ATPアーゼによる能動輸送で低く保たれている。(細胞質は10⁻⁶~10⁻⁷M、小胞体では10⁻³M)

小胞体膜のIP₃受容体にリガンドが結合すると、Ca²⁺チャネルが開いて細胞内Ca²⁺濃度が上昇する。

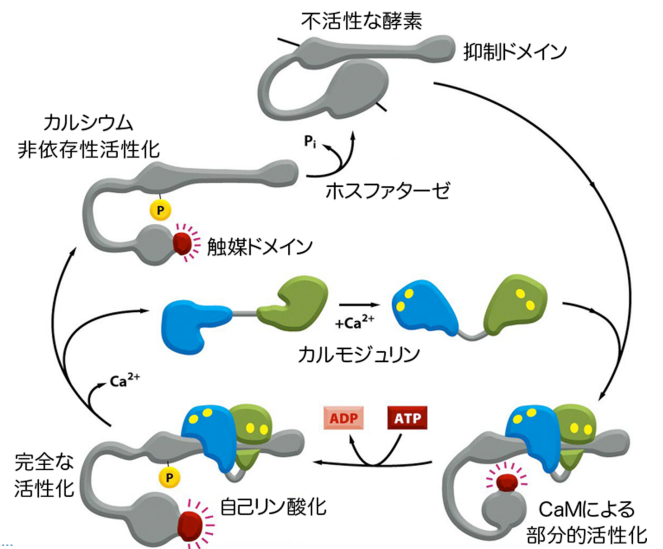


カルモジュリン (CaM)

分子量約16kDaの単量体。EFハンドと呼ばれるカルシウムを強く結合する領域を4つもつCa²⁺受容タンパク質。Ca²⁺結合により構造が変化し、様々なタンパク質の機能を調節する

カルモジュリン依存性プロテインキナーゼ (CaMK)、ホスホリラーゼキナーゼ、一酸化窒素合成酵素などの調節に関与する。

右図はCaMKIIの活性調節機構。カルモジュリンの結合と自己リン酸化による活性化を受ける。



3.細胞膜受容体

種類

- ・ Gタンパク質共役型受容体：三量体Gタンパク質を介して効果器にシグナルを伝える。
- ・ 酵素関連受容体：チロシンキナーゼなど酵素の活性化を介してシグナルを伝える。
- ・ イオンチャネル型受容体：リガンド結合により細胞膜にイオンを通過させるチャネルを開閉する。

Gタンパク質共役型受容体

7回膜貫通型。3番目の細胞内ループとC末端部分で三量体Gタンパク質と結合する。

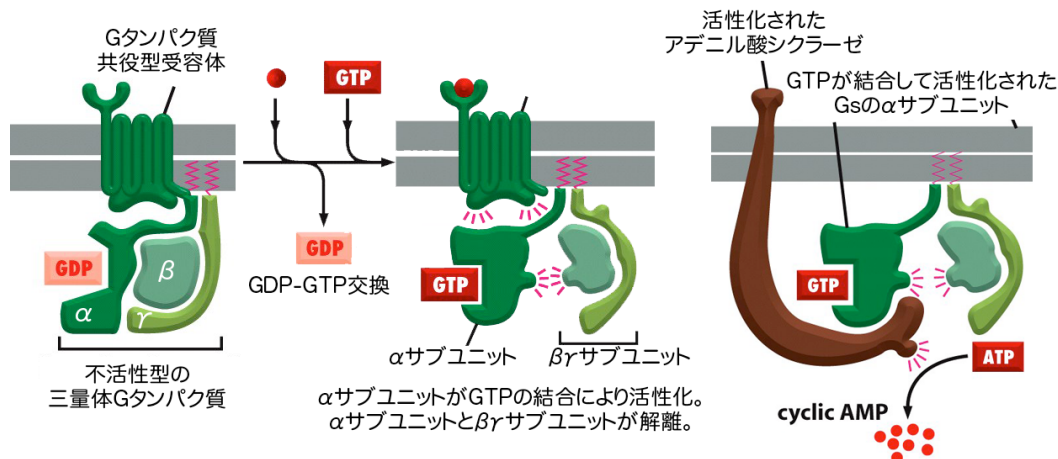
三量体Gタンパク質

α、β、γサブユニットよりなるヘテロ三量体の調節タンパク質。

αサブユニットはアシル化 (ミリストイル化またはパルミトイル化)、βサブユニットはイソプレニル化されたγサブユニットと結合して、細胞膜の裏面に局在している。

αサブユニットはグアニンヌクレオチド結合部位をもち、不活性型ではGDPが結合している。シグナル刺激によるGDP/GTP交換反応でαサブユニットがGTP型となりβγサブユニットと解離し、効果器 (アデニル酸シクラーゼなど) にシグナルを伝える。

αサブユニットはGTPase活性 (GTPの加水分解酵素活性) をもちGTPをGDPに変換し、不活性なGDP結合型に復帰しシグナルを終結させる。



表：Gタンパク質共役型受容体と伝達器、エフェクター

	受容体	伝達器	エフェクター	結果
Gs	グルカゴン、アドレナリン (β)、 甲状腺刺激ホルモン、 副腎皮質刺激ホルモン	α_s	アデニル酸シクラーゼ活性化・ Ca ²⁺ イオンチャネル開く	血糖上昇
Golf	嗅覚刺激	α_{olf}	アデニル酸シクラーゼ活性化	嗅覚
Gi	アセチルコリン ($M_{2,4}$) アドレナリン (α)	α_i $\beta \gamma$	アデニル酸シクラーゼ抑制 K ⁺ チャネル開	心拍数低下
Go	多くの神経伝達物質、ケモカイン エンドルフィン・オピオイド	α および $\beta \gamma$	K ⁺ チャネル開、Ca ²⁺ チャネル閉 ホスホリパーゼC- β の活性化	鎮痛
Gt	光 (網膜桿体の光受容細胞)	α_t	ホスホジエステラーゼ活性化	視覚刺激
Gq	アセチルコリン ($M_{1,3,4}$)	α_q	ホスホリパーゼC- β 活性化	神経伝達

アデニル酸シクラーゼを介するシグナル伝達

活性化されたアデニル酸シクラーゼによりcAMP濃度が増加し調節サブユニットが酵素から外れ、プロテインキナーゼA (PKA) が活性型となる。

活性型PKAは細胞質でさまざまなタンパク質をリン酸化するほか、核内に移行しCREB (サイクリックAMP応答エレメント結合タンパク質) をリン酸化する。

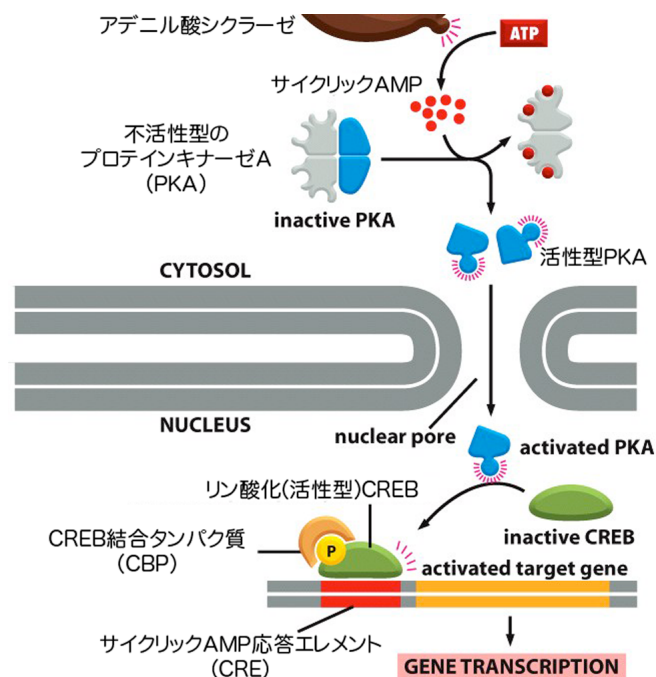
リン酸化CREBは、CREB結合タンパク質と複合体を作り、転写因子としてサイクリックAMP応答エレメントCREに結合し、遺伝子発現を促進する。

CREB (サイクリックAMP応答エレメント結合タンパク質)

- ・ロイジンジッパーで二量体を形成するDNA結合タンパク質で、T細胞の分化、成長ホルモンの産生、長期記憶の形成など様々な生命現象に関与する。

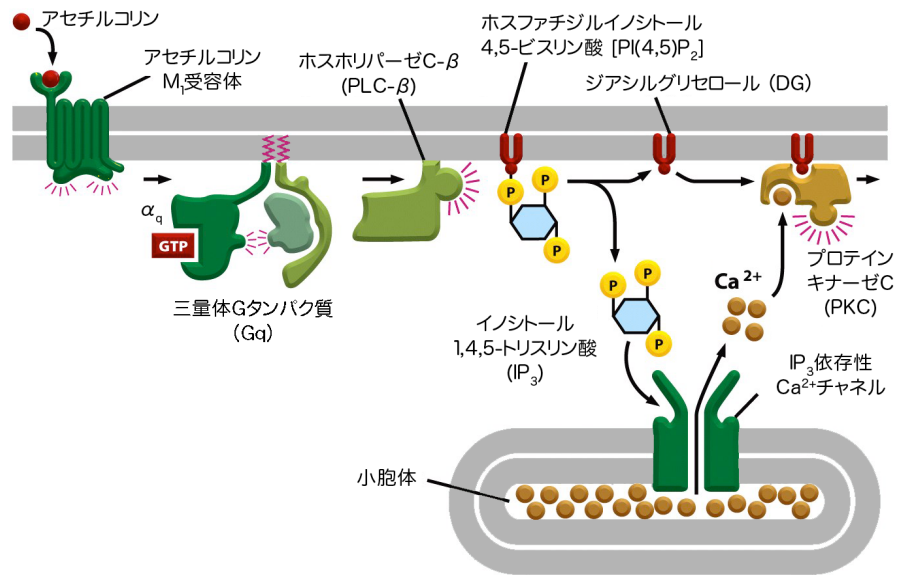
PKA (プロテインキナーゼA)

セリン・トレオニンキナーゼ活性をもつ。さまざまなタンパク質をリン酸化し活性調節にかかわるほか、チロシンキナーゼをリン酸化することで増殖因子のシグナルにも関与する。



ホスホリパーゼCを介するシグナル伝達

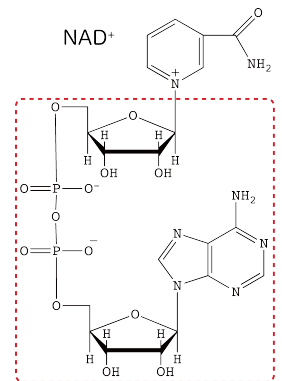
- ・ シグナル分子（例：アセチルコリン）が受容体（M₁）に結合し、三量体Gタンパク質（Gq）にシグナルを伝え、α_qがGTP型となる。
- ・ ホスホリパーゼC-βが活性化され、細胞膜のホスファチジルイノシトール4,5-ビスリン酸（PI(4,5)P₂）を加水分解し、ジアシルグリセロール（DG）とイノシトール1,4,5-トリスリン酸（IP₃）を生じる。
- ・ 小胞体のIP₃依存性カルシウムチャンネルが開いて細胞内カルシウム濃度を増加させ、ジアシルグリセロール（DG）とともにプロテインキナーゼC（PKC）を活性化する。



細菌毒素と受容体シグナル

ADPリボシルトランスフェラーゼ

NAD⁺のADPリボース部分（右図赤枠内）を塩基性アミノ酸またはシステインの側鎖に転移しADPリボシル化によるタンパク質の翻訳後修飾反応を触媒する。コレラ毒素、百日咳毒素は、いずれもADPリボシルトランスフェラーゼ活性をもつ酵素タンパク質である。



コレラ毒素

コレラ菌が産生する外毒素で、三量体Gタンパク質のGsのαサブユニットをADPリボシル化しGTPase活性を失わせる。

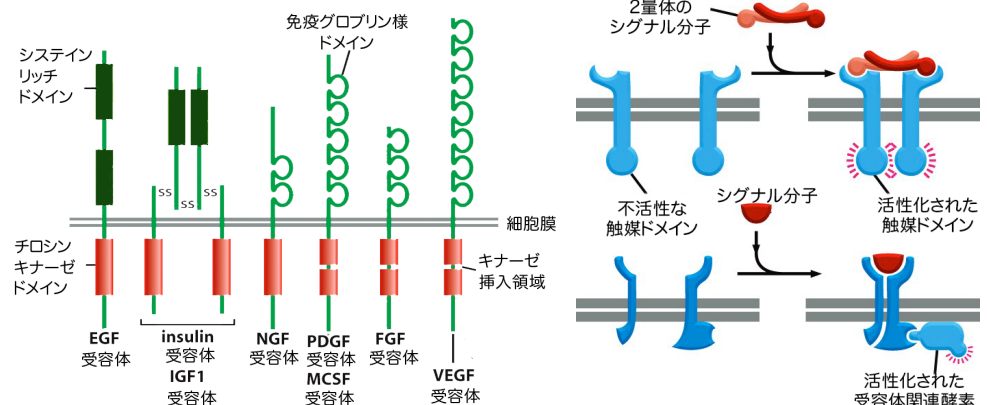
腸管粘膜上皮細胞でGsがGTP結合型に留まり続けて細胞内cAMP濃度が下がらず、腸粘膜から水分の分泌亢進が起こり水様下痢を呈する。

百日咳毒素

百日咳菌が産生する毒素タンパク質。Gi、Go、GtのαサブユニットがADPリボシル化され、受容体との共役が遮断される。三量体Gタンパク質共役型受容体で、あらゆるリガンドの結合によるシグナル伝達が抑制される。

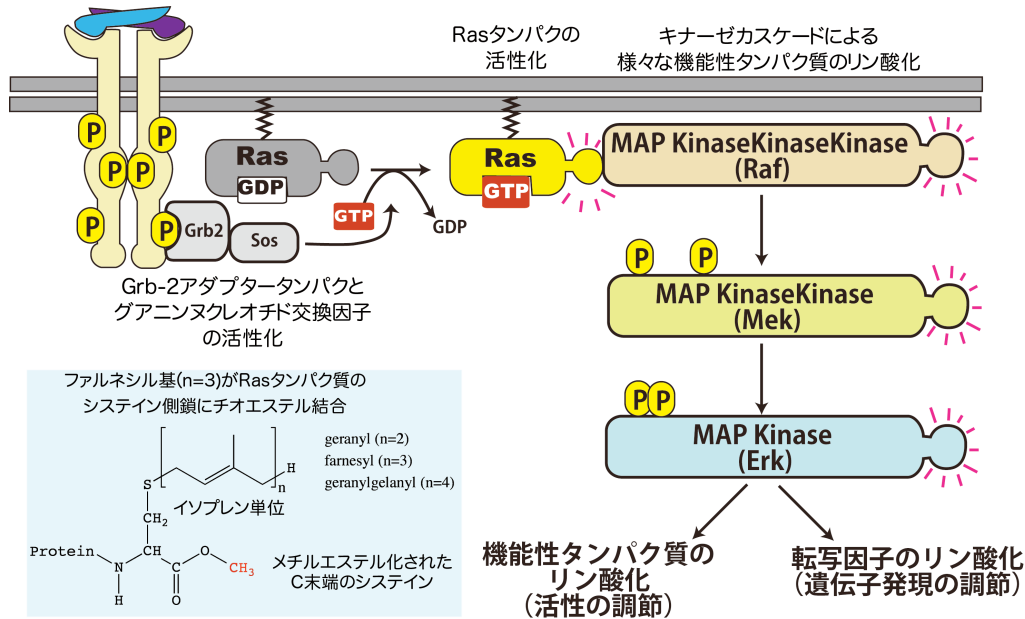
酵素連結型受容体

- ・ 一回膜貫通型の受容体タンパク質で、細胞外にリガンド結合ドメイン、膜貫通部位を挟んで細胞内に酵素活性ドメイン（チロシンキナーゼ、セリントレオニンキナーゼ、グアニル酸シクラーゼ）をもつ。
- ・ リガンドの結合により多量体を形成し、活性化される。
- ・ 細胞内に酵素活性ドメインをもたず、受容体関連キナーゼ分子が結合しているものがある。



増殖因子受容体

- ・ リガンドの結合により二量体化し、細胞内領域のチロシンキナーゼが相互にリン酸化してリン酸化チロシンを生じ活性化される。
- ・ SH₂ドメインを持つアダプター分子（Grb2）を介してグアニンヌクレオチド交換因子（Sos）が結合し、Rasタンパク質を活性型として、下流のMAPキナーゼカスケードを活性化し細胞増殖を促進させる。



SHドメイン

- ・ 非受容体チロシンキナーゼのSrcタンパク質（がん遺伝子産物）にみられる3つのドメイン構造（Srcホモロジードメイン）のうち、SH₁はチロシンキナーゼ活性、SH₂はリン酸化チロシンを含むアミノ酸配列に結合し、SH₃は10アミノ酸程度のプロリンに富む配列に結合する。
- ・ 細胞増殖のシグナル伝達に関わるタンパク質の多くSH₂, SH₂ドメインの両方、またはどちらかをもち、酵素活性を併せ持つもの（PLC γ 、PI3Kなど）と、アダプタータンパク質として情報伝達に係わるもの（Grb2など）に分けられる。

Rasタンパク質

- ・ 代表的ながん原遺伝子RASによりコードされる低分子量GTP結合タンパク質。ファルネシル化により細胞膜内側にぶら下がっている。
- ・ GTP型Rasが活性型で、RafからErkに至るMAPキナーゼカスケードを直接制御する。GTPase活性をもちGTPを加水分解してGDPに変換することでシグナルを終結させる。GTPase活性の低下、およびGDP結合親和性が低下する変異を持つRasは細胞増殖制御に異常をきたす。

グアニンヌクレオチド交換因子（GEF）

GTP結合タンパク質を活性化する働きをもつ。細胞内のヌクレオチド濃度はGTP>>GDPなので、GTP結合タンパク質の活性化（GDPからGTPへの交換反応）の律速はGEFによって促進されるGDPの解離反応である。

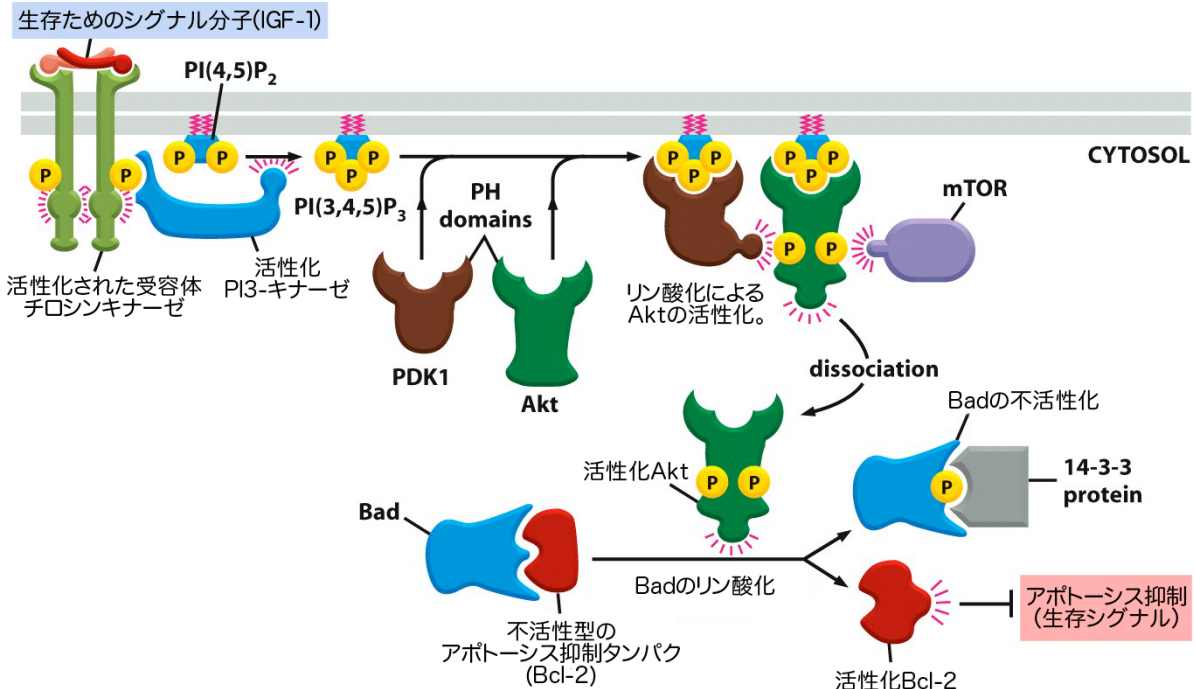
MAPキナーゼカスケード

mitogen-activated protein kinase（MAPK）を効果器として細胞外刺激に対する細胞応答におけるシグナル伝達に中心的な役割を果たす。（mitogen：細胞分裂を誘発する物質）

MAPキナーゼキナーゼキナーゼ（MAPKKK；Raf）、MAPキナーゼキナーゼ（MAPKK；Mek）、MAPキナーゼ（MAPK；Erk）の3つのタンパク質キナーゼで構成されるカスケードをいう。Rafはセリントレオニンキナーゼ活性をもち、Mekのセリン残基をリン酸化し活性化する。Mekはセリントレオニンチロシンキナーゼをもち、Erkのトレオニン残基とチロシン残基をリン酸化し活性化する。Erkはセリントレオニンキナーゼ活性をもち、さまざまな機能性タンパク質や転写因子をリン酸化し、細胞の分化増殖のスイッチをオンにする。

PI3キナーゼ経路とAkt

インスリンやインスリン様増殖因子1（IGF-1）受容体などによる細胞の生存と成長のシグナルによる受容体チロシンキナーゼの活性化は、PI3キナーゼ経路を介してAktの活性化シグナルに変換される。



PI3キナーゼ

SH₂ドメインをもち、増殖因子受容体のリン酸化チロシンを含む部位に結合し活性化される。

細胞膜の細胞質側に存在するホスファチジルイノシトール4,5-ビスリン酸（PI(4,5)P₂）の3位をリン酸化し、ホスファチジルイノシトール3,4,5-トリスリン酸（PI(3,4,5)P₃）を生じさせる。

PHドメイン

血小板でPKCによりリン酸化されるプレクストリンがもつドメインに相同（Pleckstrin-homology; PH）な配列として細胞内情報伝達や細胞骨格にかかわるタンパク質に見出される。細胞膜の特定の構造をもつリン脂質（PI(3,4,5)P₃）に高い親和性で結合する。

PI3キナーゼの活性化により、PHドメインをもつタンパク質が細胞膜の細胞質面に局在するようになる。

Akt（プロテインキナーゼB）とBad

AktはPHドメインをもつ。PI3キナーゼ活性化により生じたPI(3,4,5)P₃に結合する。

ホスファチジルイノシトール依存性プロテインキナーゼ（PDK）、mTORによるリン酸化を受けて活性化され、Badをリン酸化し不活化することで、アポトーシスの抑制や細胞周期の進行などに関与するBcl-2が活性化される。

mTOR

ホルモンや増殖因子のシグナルに応答し、細胞の代謝・成長・増殖を調節する中心的な役割をもつセリン・トレオニンキナーゼ。リボソームの合成を促進し、mRNAの翻訳を促進してタンパク質の合成を増加させる。

増殖因子、インスリンなどAKTを介する経路で活性化される。ラパマイシン（放線菌が産生する免疫抑制剤）により特異的に阻害されるためTarget of Rapamycin;TORと呼ばれている。

インスリン受容体とシグナル伝達

インスリン受容体の構造

$\alpha_2\beta_2$ の構造をもつ。

インスリン結合部位をもつ α 鎖と膜貫通部位をもち細胞内にチロシンキナーゼドメインをもつ β 鎖がジスルフィド結合でつながっている。

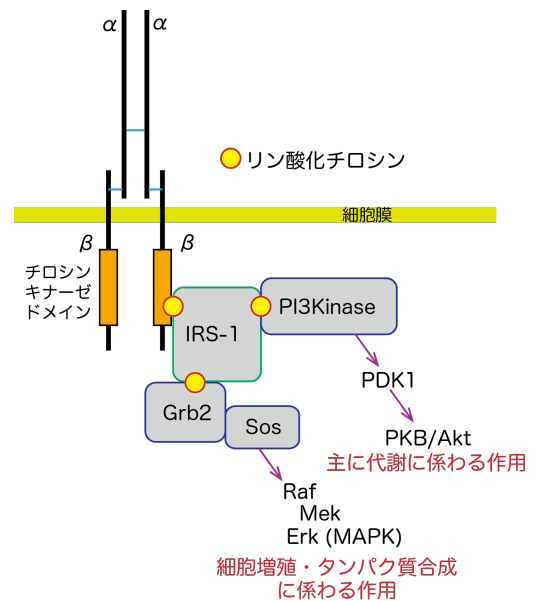
インスリン受容体によるシグナル伝達

複雑で重複している。

インスリンが α サブユニットに結合することにより、 β 鎖のチロシンキナーゼが活性化し自己リン酸化する。リン酸化チロシンにSH2ドメインをもつインスリン受容体基質1（IRS-1）が結合する。

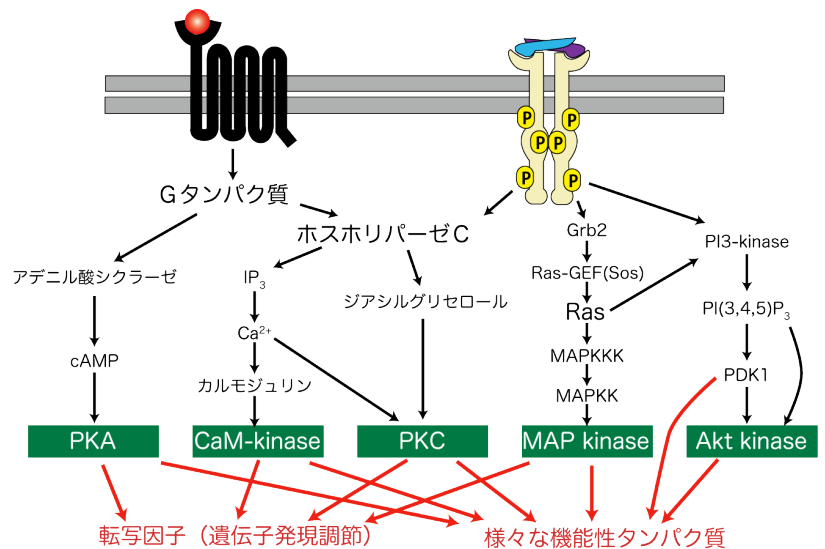
リン酸化されたIRS-1に、PI3キナーゼが結合し活性化する。PKB（Akt）の活性化を介してグルコース取り込みの増加、グリコーゲン合成の促進をもたらす。

リン酸化されたIRS-1にGrb2が結合し、Rasを経由してMAPキナーゼカスケードを活性化し、細胞増殖・タンパク質合成を促進する。



シグナル伝達路は重複している

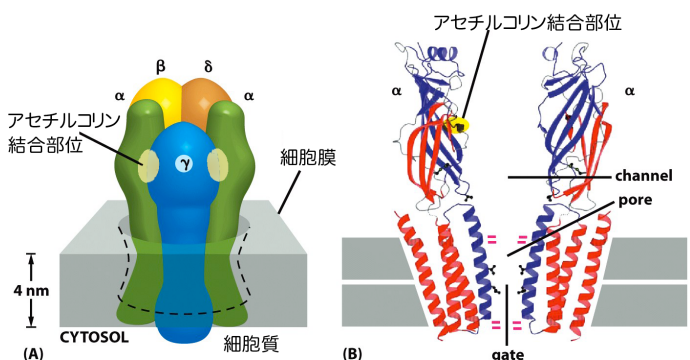
Gタンパク質共役型受容体、受容体チロシンキナーゼによって活性化されるシグナル伝達経路は互いに重複して主要な五つのキナーゼを活性化し、細胞機能や遺伝子発現を調節している。



イオンチャネル型受容体

複数の膜貫通ドメインをもつサブユニットが集まりヘテロ多量体でイオンチャネルを形成し、リガンドが結合すると受容体の構造が変化しイオンチャネルが開く。神経シナプスのシグナル伝達に参与する。

アセチルコリン受容体、GABA受容体、グルタミン酸受容体、グリシン受容体など。



4.さまざまなシグナル伝達機構

受容体関連キナーゼによるシグナル伝達

サイトカイン受容体の多くは細胞内にキナーゼドメインを持たず、受容体関連チロシンキナーゼ（JAK; ヤヌスキナーゼ）が結合している。（IL-1を除くインターロイキンのほとんど、インターフェロン、成長ホルモン、レプチン、エリスロポエチン、トロンボポエチンなど）

受容体の細胞外ドメインにリガンドが結合して受容体は二量体を形成する。JAKが相互リン酸化により活性化となり、受容体をリン酸化する。

STAT（signal transducer and activator of transcription）はSH₂ドメインをもち、受容体に結合してリン酸化されたのち二量体を形成し、核内に移行し転写因子として遺伝子発現を制御する。

セリントレオニンキナーゼ受容体

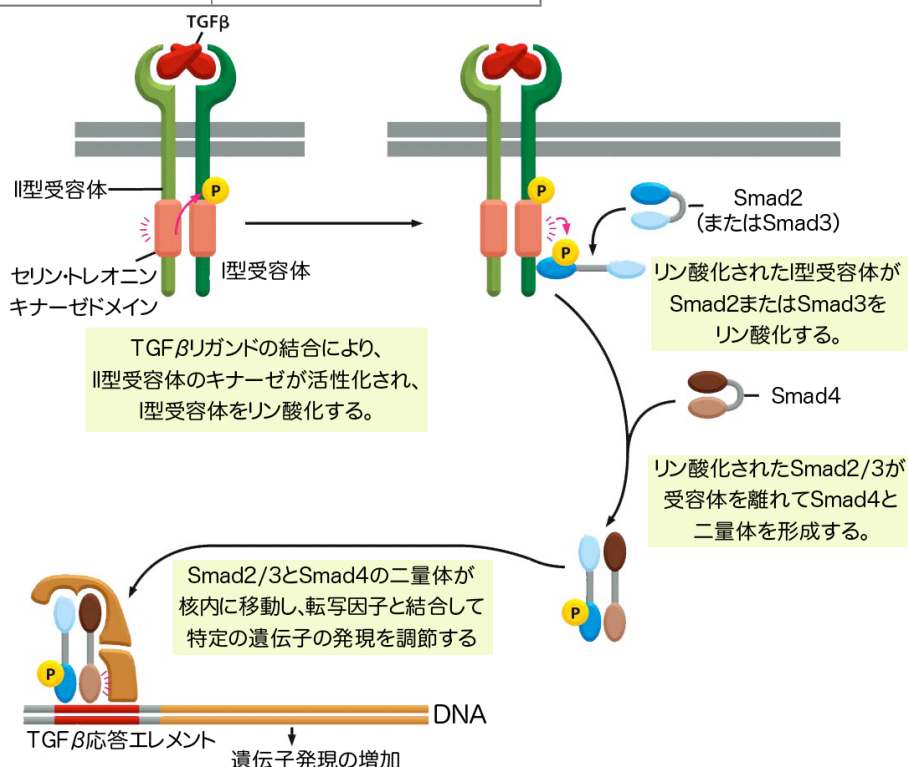
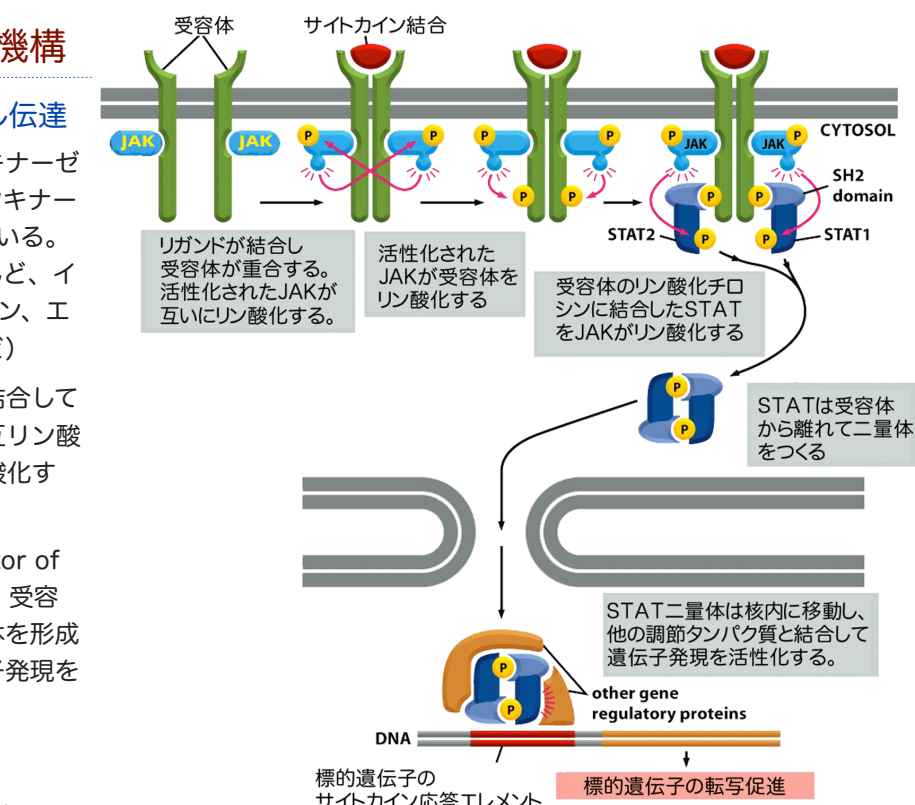
表：サイトカインと受容体関連キナーゼ・STATの組み合わせ

シグナル分子	受容体関連キナーゼ	リン酸化されるSTAT	生体の応答
γ -INF	JAK1 / JAK2	STAT1	マクロファージ活性化
α -INF	Tyk2 / JAK2	STAT1/STAT2	ウイルス感染防御
エリスロポエチン	JAK2	STAT5	赤血球造血
プロラクチン	JAK1 / JAK2	STAT5	母乳の産生
成長ホルモン	JAK2	STAT1/STAT5	IGF-1を介した成長作用
GM-CSF	JAK2	STAT5	顆粒球とマクロファージの増殖

TGF- β （トランスフォーミング増殖因子）は、正常細胞をトランスフォーム（腫瘍化）する成長因子である。

TGF- β 受容体は一回膜貫通型で細胞内にセリントレオニンキナーゼドメインを持つ。I型とII型がヘテロ二量体を形成する

リガンドの結合により活性化されたII型受容体がI型受容体をリン酸化して活性化し、リン酸化を受けたSmad2タンパク質がSmad4タンパク質と2量体をつかって核内で転写因子としてTGF β 応答エレメントをもつ遺伝子の発現を調節する。



NF- κ Bとストレス応答

TNF- α やIL-1の受容体刺激でNF- κ B（エヌエフカップパービー）が関わる経路が活性化され、炎症応答に関わる多数の遺伝子が発現する。

受容体からのシグナルにより活性化されたIKK（I κ Bキナーゼ）が抑制因子のI κ Bをリン酸化する。リン酸化I κ Bはユビキチン化による分解を受ける。抑制因子が外れたNF- κ Bは核内に移行し転写因子として κ Bモチーフに結合し遺伝子発現を調節する。

5種類のNF- κ B（RelA, RelB, c-Rel, NF- κ B₁, NF- κ B₂）が二量体を作り、その組み合わせで調節する遺伝子が決まる。

受容体グアニル酸シクラーゼ

心房性ナトリウム利尿ペプチド（Atrial natriuretic peptide; ANP）は、心筋で合成され腎尿管でNaや水の排泄を促進し血管を弛緩させ心機能を保つ重要なホルモンである。

ANP受容体は1回膜貫通型受容体で、細胞内領域にグアニル酸シクラーゼ活性ドメインをもつ。（膜結合性グアニル酸シクラーゼ）受容体刺激で細胞内cGMP濃度が上昇し、cGMP依存性タンパク質キナーゼ（PKG）が活性化される。

一酸化窒素合成酵素とサイクリックGMP

一酸化窒素合成酵素（Nitric oxide synthase; NOS）の反応で生じる一酸化窒素（NO）は脂溶性低分子で細胞膜を通過し、可溶性グアニル酸シクラーゼの活性化を介してセカンドメッセンジャーであるcGMP濃度を調節する。

表：一酸化窒素合成酵素（NOS）のアイソザイム

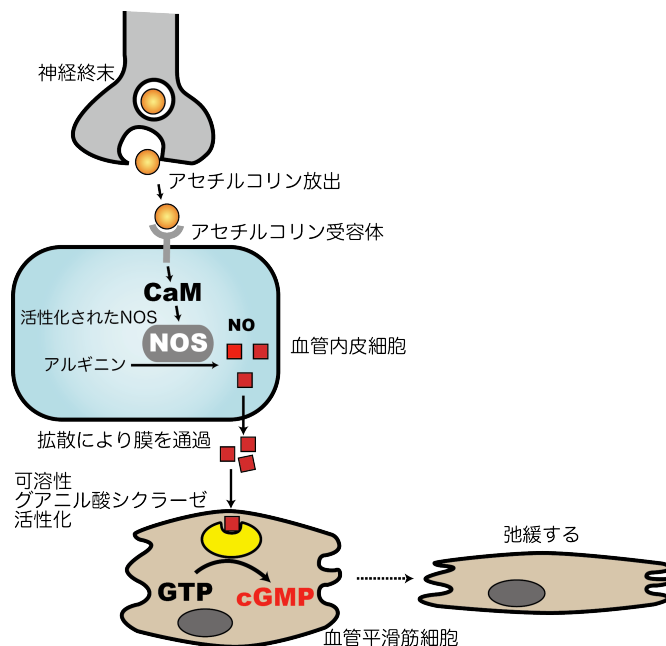
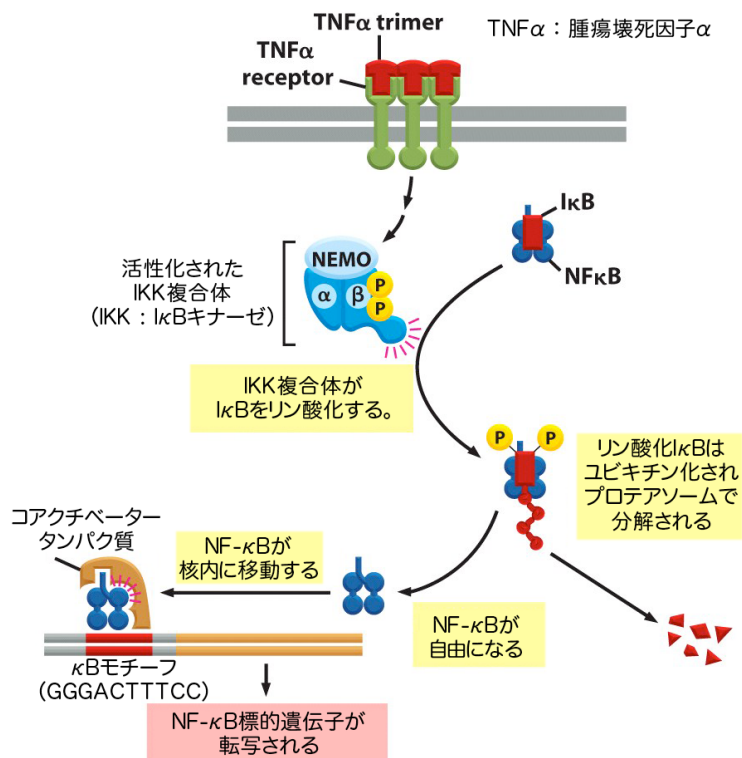
	type I（神経型） nNOS	type II（誘導型） iNOS	type III（内皮型） eNOS
主な局在	中枢神経 副交感神経	マクロファージ 血管内皮と平滑筋	血管内皮 大脑海馬
発現調節	副交感神経	サイトカイン・細菌毒素などで誘導	構成型
活性調節	細胞内Ca ²⁺ 濃度	酵素量（遺伝子発現）	細胞内Ca ²⁺ 濃度
機能	神経伝達	細胞障害・殺菌	血管拡張

eNOS（内皮型一酸化窒素合成酵素）による血圧調節

アセチルコリン受容体によるシグナルは血管内皮細胞内Ca²⁺濃度を上昇させ、カルモジュリン（CaM）を介して血管内皮細胞の内皮型NOSを活性化し、一酸化窒素（NO）を合成する。

NOは細胞膜を通過し、血管平滑筋の可溶性グアニル酸シクラーゼを活性化する。cGMP濃度上昇により血管平滑筋が弛緩し、血圧が低下する。

血管平滑筋のAchによる弛緩には内皮細胞が必須である。（NOは内皮由来血管弛緩因子EDRFと呼ばれる）



nNOSと神経伝達

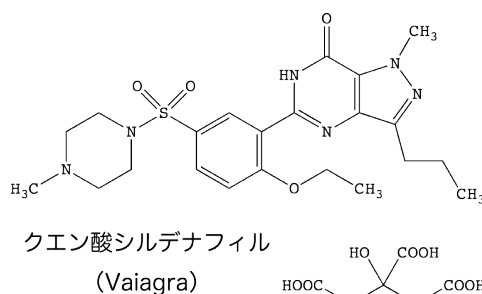
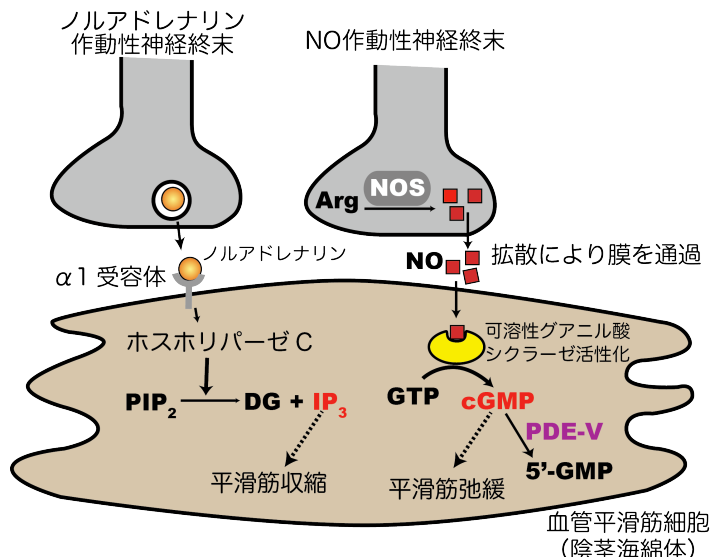
陰茎海綿体には非アドレナリン非コリン神経線維（NANC）が分布する。神経型NOSの活性化により合成されたNOが神経終末より放出され、血管平滑筋のグアニル酸シクラーゼを活性化する。（NO作動性神経伝達）cGMP（セカンドメッセンジャー）濃度が上がることで血管が拡張し勃起が起きる。

ホスホジエステラーゼ（PDE）はcGMPを加水分解することで、神経伝達を抑制する。

陰茎海綿体にはPDE-Vが存在するため、PDE-Vの特異的な阻害剤（クエン酸シルデナフィル）は勃起不全症の治療に用いられる。

環状ヌクレオチドホスホジエステラーゼ（PDE）のアイソフォーム

type	基質	分布
I	cAMP/cGMP	血管平滑筋・心筋
II	cAMP/cGMP	血管内皮・血小板・心筋
III	cAMP	血管平滑筋・血小板・心筋
IV	cAMP	血管内皮・心筋
V	cGMP	血小板・陰茎海綿体
VI	cGMP	網膜
VII	cAMP	骨格筋、Tリンパ球



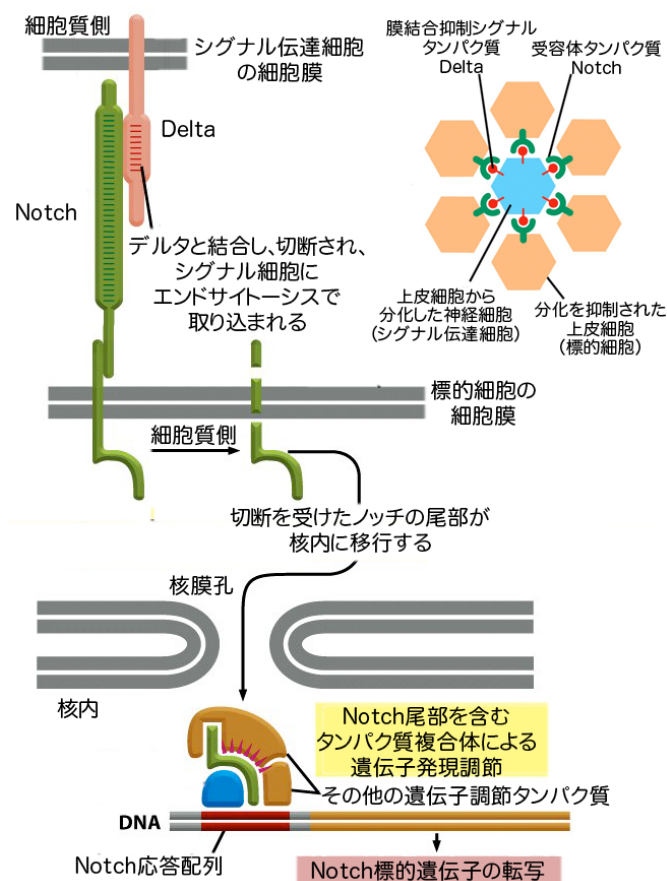
ノッチとデルタ

組織の発生をコントロールする仕組みの1つ。

シグナル伝達細胞の表面に発現したデルタタンパク質が標的細胞膜に発現しているノッチタンパク質と接触作用により情報をやり取りする。

ノッチ・デルタ複合体は食作用によりシグナル伝達細胞に取り込まれる。

ノッチの細胞質側の尾部が切断され、核内に移行しノッチ応答配列をもつ遺伝子の転写を調節する。



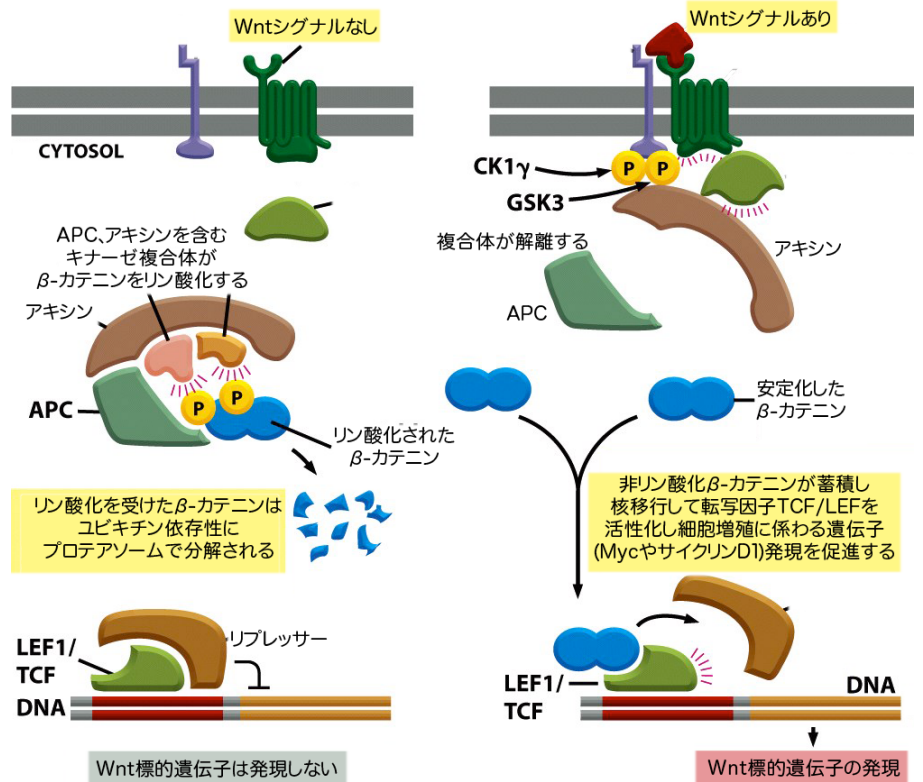
Wntによるシグナル

Wntは20種類以上のファミリーからなる分泌性のシグナル分子である。

受容体 (Frizzled) に結合し、シグナルが伝わるとAPC、アキシンを含むキナーゼ複合体が解離し、 β -カテニンのリン酸化が起こらなくなり、細胞内に β -カテニンが蓄積する。

β -カテニンはコアクチベーターとして働き、Wnt標的遺伝子の発現が亢進し細胞増殖が促進される。

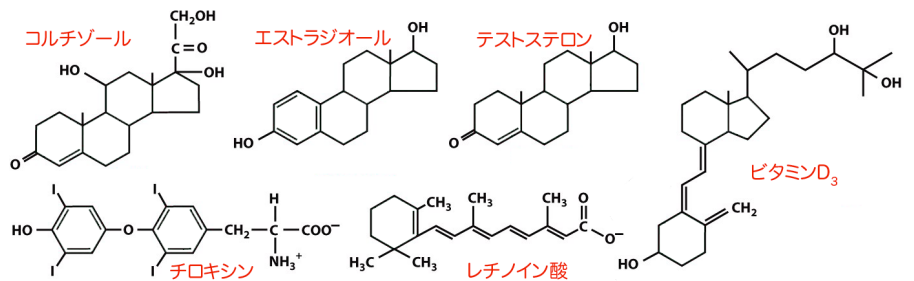
APCは β -カテニンの細胞増殖作用を抑制するため、癌抑制遺伝子産物と呼ばれる。



5.核内受容体を介するシグナル伝達

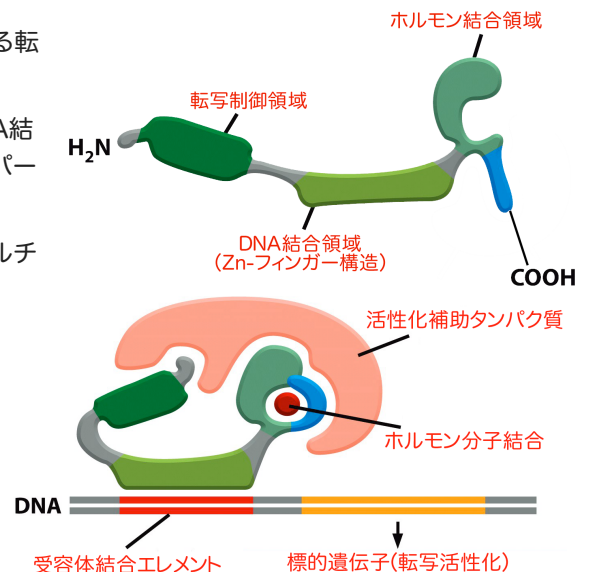
脂溶性シグナル分子

ステロイドホルモン、甲状腺ホルモン、ビタミンD、レチノイン酸などは細胞膜を通過し、核内（または細胞質）の受容体と結合する。



核内受容体スーパーファミリー

- 核内受容体は低分子量の脂溶性リガンドの結合により活性化される転写因子である。
- 受容体は、N末端の転写制御領域、Zn-フィンガー構造を含むDNA結合領域、C末端側のリガンドの結合領域をもち、核内受容体スーパーファミリーを構成する。
- 他のタンパク質と複合体を作り細胞質に局在するもの（グルココルチコイド受容体など）はリガンドの結合により核内に移行する。リガンド結合前に核内に局在するもの（レチノイン酸受容体、甲状腺ホルモン受容体）もある。
- ホモ二量体、もしくはレチノイドX受容体 (RXR) とヘテロ二量体を形成し、ゲノム上のホルモン応答配列に結合する。
- コアクチベーターとともにプロモーターの働きを調節することで遺伝子発現を促進または抑制する。



グルココルチコイド受容体 (GR)

通常はイムノフィリンと複合体を形成している。ホモダイマーまたはRXRとヘテロダイマーを作ってエレメントに結合するほか、他の転写因子 (STATやNF- κ B) の調節因子として結合する。

ミネラルコルチコイド受容体 (MR)

ミネラルコルチコイド、グルココルチコイドどちらとも結合する。熱ショックタンパク質 (HSP) と複合体を作り細胞質にあるが、リガンド結合により核内に移動する。

腎臓の遠位尿細管、集合管上皮に発現し、細胞外液量を増して血圧を増加させカリウムを減少させる。

アンドロゲン受容体 (AR)

ホモダイマーとしてエレメントに結合する。変異によりアンドロゲン不応症 (精巣性女性化症候群) をきたす。

エストロゲン受容体 (ERR)

モノマー、またはホモダイマーでエストロゲン応答エレメントに結合する。エストロゲンをリガンドとするGタンパク質共役型細胞膜受容体が存在し、細胞内カルシウムとcAMP増加から増殖因子のシグナル経路を活性化する。

甲状腺ホルモン受容体 (THR)

ホモダイマーまたはRXRとヘテロダイマーを作る。変異により甲状腺機能低下症の原因となる。

レチノイン酸受容体 (RAR)

RXR (レチノイドX受容体) とヘテロダイマーを作る。PKAによりリン酸化を受けてリガンドが結合する。AKT1によるリン酸化によりリプレッサーが結合する。急性前骨髄性白血病細胞では染色体に転座が生じてRAR α がPMLタンパク質と融合している。(PML: premyelocytic leukemia タンパク質遺伝子)

ビタミンD受容体 (VDR)

リガンド結合によりRXRとヘテロダイマーを作る。変異によりくる病の原因となる。

ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 (PPAR)

高脂血症治療薬、プロスタグランジンJ₂、ロイコトリエンB₄をリガンドとする。RXRとヘテロダイマーを形成する。

6. シグナル伝達とがん関連遺伝子

がんとがん関連遺伝子

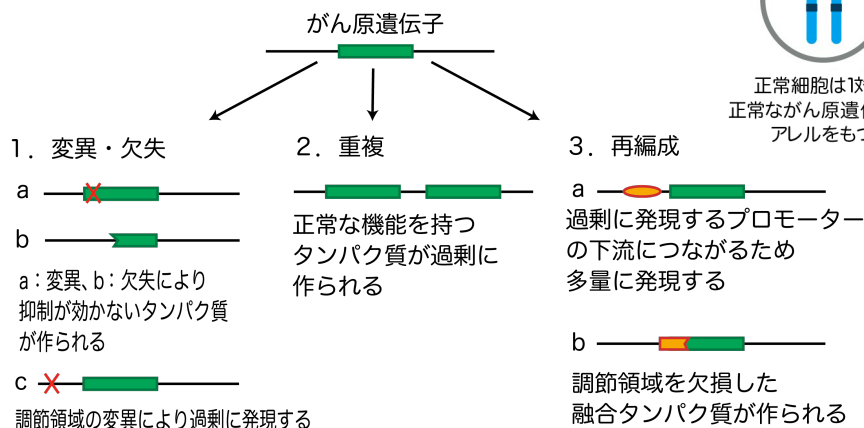
がんとは、悪性度の高い新生物による病気の総称である。

がんは遺伝子の変異により生じる。変異が発がんに関与する「がん関連遺伝子」が知られている。その性質から「がん原遺伝子」と「がん抑制遺伝子」に区別されている。

がん原遺伝子 (proto-oncogene)

変異の結果「がん遺伝子」となって細胞増殖を促進するシグナルを送るタンパク質をコードする遺伝子を「がん原遺伝子」(あるいは単に「がん遺伝子」) という。

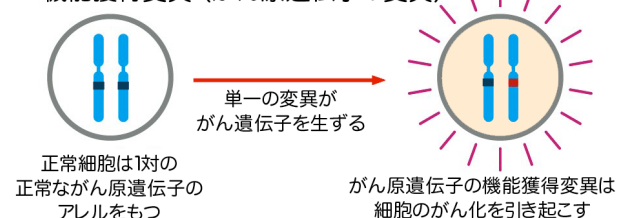
がん遺伝子の多くは変異 (機能獲得変異) を起こした増殖因子シグナル伝達タンパク質である。



がん組織が持つ7つの特性

1. 細胞外増殖シグナルと無関係に増殖する。
2. 細胞外の増殖阻止因子を無視する。
3. アポトーシスしにくい。
4. 老化することなく分裂し続ける。
5. 継続的な血管新生を起こさせる。
6. 組織に浸潤し、離れたところに別の腫瘍を形成する。
7. 遺伝的に不安定で、変異を起こしやすい。

(A) 機能獲得変異 (がん原遺伝子の変異)



ErbB（上皮増殖因子受容体）

- ・ 乳がん、肺がんなどで過剰な発現が見られ、抗がん剤の標的となる。

Ras（低分子量Gタンパク質）

- ・ Rasの変異はさまざまな腫瘍細胞で見つかる。（GTPase活性の低下）

Ret（受容体チロシンキナーゼ）

- ・ 変異によりリガンド結合無しでチロシンキナーゼが活性化。多発性内分泌腫瘍2型の原因。

Abl（非受容体チロシンキナーゼ）

- ・ 慢性骨髄性白血病患者白血球では染色体9（ABL）と22（BCR）の間で転座が生じ、フィラデルフィア染色体となって9番染色体上のABL遺伝子の調節領域が欠失し過剰な活性をもつ融合タンパク質を発現する。

Myc（転写因子）

- ・ Burkittリンパ腫では染色体8（MYC）と14（IGH；免疫グロブリン重鎖遺伝子）の転座が起こり、Mycが免疫グロブリン遺伝子のプロモーターで駆動され、Bリンパ球でMycが過剰発現しリンパ球の悪性腫瘍を生じる。
- ・ 多くのがんでMYC遺伝子の重複がみられる。

Bcl2（抗アポトーシス因子）

- ・ 染色体18（BCL2）と14の転座によりBCL2が免疫グロブリン重鎖遺伝子のプロモーターで駆動され、Bリンパ球で過剰に発現する。強力な抗アポトーシス効果により正常なアポトーシスが阻害され濾胞性B細胞リンパ腫の原因となる。

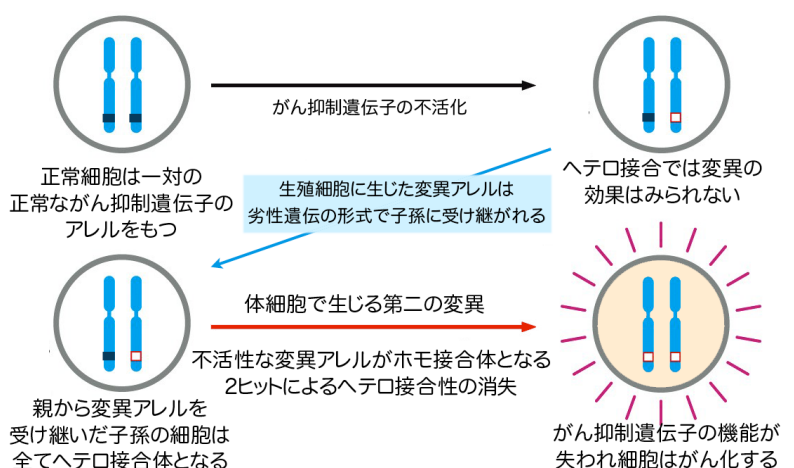
がん抑制遺伝子

ゲノムの中で、細胞周期を調節する遺伝子（ゲートキーパー）や、ゲノムその損傷修復に係わる遺伝子（ケアテイカー）はがん抑制遺伝子とよばれている。

がん抑制遺伝子の機能喪失変異（変異アレルがホモ接合となった場合）により、細胞周期が過剰に回り出したり、ゲノムの損傷の修復が出来なくなり、発がんの原因となる。

両親の一方からがん抑制遺伝子の変異アレルを受け継ぐと、偶然生じる体細胞変異により二つのアレルの両方が機能を失い（LOH：ヘテロ接合性の消失）発がんの可能性が高まる。（がんになりやすい形質が遺伝する）

(B) 機能喪失変異（がん抑制遺伝子の変異）



RB（Retinoblastomaタンパク質）

- ・ 転写因子E2Fに結合し活性を抑制的に調節する作用をもつ。サイクリン依存性キナーゼ（G1-Cdk、G1/S-Cdk）によるリン酸化を受けるとE2Fから離れ、転写が活性化されG1/Sチェックポイントを通過する。
- ・ 小児の眼球に生じる網膜芽細胞腫の患者にこの変異がみられる。

p53（TP53遺伝子産物）

- ・ p53応答配列に結合する転写因子。通常はMDM2と結合して分解されるので細胞内濃度は低い。
- ・ ストレス、DNA傷害などでMDM2が不活性化し、p21（サイクリン依存性プロテインキナーゼ抑制作用）の活性化による細胞周期の停止、および細胞にアポトーシスの誘導をもたらす。（多くのがん組織でp53に異常がみられる）

BRCA1/2（Breast Cancer susceptibility protein）

- ・ 切断された二本鎖DNAの相同組換え修復に係わるタンパク質。
- ・ 家族性乳がんが高率に変異がみられる。

APC (Adenomatous polyposis of coli protein)

- ・ β -カテニン（細胞内シグナルタンパク質）の分解を助けて細胞内濃度を低く保つ。
- ・ WntシグナルはAPCを不活性化し、 β -カテニンの濃度が上昇するとTCF（ β カテニン依存性の転写因子）による転写が促進され、正常な大腸粘膜陰窩の幹細胞増殖を促す。
- ・ 家族性大腸腺腫様ポリポーシスの患者は、APCの機能が失われるため β -カテニン作用が過剰となり大腸粘膜に多発性の腺腫を形成する。多発するポリープが高率にがん化する。

VHL (von Hippel Lindau病腫瘍抑制因子)

- ・ ユビキチンリガーゼの構成要素として、低酸素状態で活性化されるHIF（転写因子）を分解するユビキチンリガーゼの構成要素。HIFは低酸素応答エレメントに結合し、エネルギー代謝に係わる酵素、VEGF（血管内皮増殖因子）などの増殖因子の転写を促進する。
- ・ von Hippel Lindau病は網膜や小脳の血管種、腎臓や脾臓のがんなど、多発性腫瘍を特徴とする劣性遺伝病。

その他

- ・ 色素性乾皮症（XP）はヌクレオチド除去修復機構に係わる遺伝子のどれかが機能を失うことによるケアティカーの異常である。紫外線曝露により皮膚に炎症が生じ、皮膚がん、内臓がんの発症頻度が高い。

