

生物系学際ゼミ発表レジュメ

シグナル伝達系間でのクロストークのベースとなる知識

2003年3月

発表者：柿原 研

§ 初めに

多細胞生物では、さまざまな機能を担うように特化した組織がいくつも存在し、それらが協調して生体を安定した状態（ホメオスタシス・恒常性）を保つことで、生命活動を維持している。この協調性・共時性という性質を保つためにシグナル伝達は存在する。細胞増殖・細胞死・形態形成・分化など、多様な局面でその機能は発揮されている。

この機構の破綻により、癌化につながることで肉腫形成の研究過程でわかり分子細胞学的な癌研究がはじまった。すでに投与されている癌の遺伝子治療薬もあり、医療への応用という側面での重要性もある。

各組織を機能単位と見た場合、情報の同期は必要不可欠であり、多細胞生物への進化の起源を解き明かす上でも今後の進展が生物学的に果す役割は大きいと思われる。

§ シグナル伝達の概観

シグナル伝達とは細胞外からの情報を、細胞膜を介して細胞質中に伝え、外部情報に応じて細胞に応答を起こさせる機構のことである。大きな流れとしては2つあり、細胞膜・核膜を透過し、直接転写活性と関わるステロイド系ホルモンと、水溶性で膜透過ができないリガンド（細胞膜にある外部情報の受容体に結合する因子のこと、e.g. インシュリン、FGF、GF）が細胞膜上の受容体と結合することで、受容体の構造変化を引き起こし、細胞質側で情報を伝達する因子（2次メッセンジャーと総称される一群の分子）を *de novo*（新規に）で合成し、2次メッセンジャーが標的因子に然るべき作用を引き起こすという流れがある。

補足：シグナル伝達経路には、内分泌系・神経系・細胞接着を介するものもある。

§ チロシンキナーゼ(Tyrosine kinase)

増殖因子(Growth Factor)と総称される一連の因子（上皮増殖因子, Epidermal Growth Factor・血小板由来増殖因子, Platelet Derived Growth Factor・インシュリン様増殖因子, Insulin-like Growth Factor・繊維芽細胞増殖因子, Fibroblast Growth Factor）と結合する膜貫通タンパク質として、受容体型チロシンキナーゼが発見され、リガンドと結合するとこれらの受容体は二量体化という凝集を経て、相互リン酸化することが明らかになった。

この膜貫通タンパク質のリン酸化はタンパク質の細胞質側で起き、タンパク質のリン酸化残基を認識するドメインと、プロリン繰り返し配列を認識するドメインをもったタンパク質（Growth factor receptor-bound protein2, Grb2）がさらに発見され、この Grb2 がグ

アニンヌクレオチド交換因子 (Guanine nucleotide Exchange Factor, GEF) である SOS のプロリン繰り返し配列を認識して、受容体型チロシンキナーゼと SOS の橋渡しをしていることが示された。SOS は低分子 G タンパク質である Ras を活性化し、ここから細胞内でのカスケード (シグナル伝達の流れ) がはじまることがわかった。

受容体型チロシンキナーゼ, Grb2 は癌遺伝子の相同遺伝子として、スクリーニングの結果見つかったという経緯を持つ。

またインターフェロンによる転写制御機構の研究から STAT(Signal Transducers and Activators of Transcription)という、シグナル伝達因子である同時に転写制御因子でもある因子が非受容体型チロシンキナーゼ Jak キナーゼによってリン酸化される機構が発見されたりもしている。STAT はリン酸化されることで核内へ移行し、転写制御する。

§ G タンパク質

G タンパク質は Guanine Nucleotide binding Protein, グアニンヌクレオチド結合タンパク質の略で、3量体型と低分子型の二つのタイプが知られている。

通常、3量体型 G タンパク質は7回膜貫通型受容体と共役して機能することが多く、リガンドが受容体に結合することで活性化され、標的因子を活性化し、イノシトール3リン酸や cAMP といった2次メッセンジャーの生成に関与する。この反応では RGS(Regulator of G protein signaling)というタンパク質が G タンパク質の GTPase 活性を上昇させ、酵素としての機能を向上させることがわかっている。

一方、低分子型 G タンパク質は Ras, Rho, Rab, Arf というファミリーが見つかり、この分類に当てはまらない、Ran などもあり、非常に多岐に渡っている。

Ras は受容体型チロシンキナーゼから Grb2 を介して活性化される経路と、2次メッセンジャー経路由来の GRF, GEF によって活性化される2つのタイプがわかっている。Ras カスケードの下流としては、Raf キナーゼからはじまる MAPK カスケード、PI3 キナーゼを介した Akt キナーゼへ至るアポトーシスへのシグナルなどがある。

Rho はアクチン系の制御に関わっており、ミオシン軽鎖のリン酸化によりストレスファイバーの制御をしている。

Rab, Arf は細胞内小胞輸送, エンドサイトーシス, エクソサイトーシスに関わっている。Ran は核膜を介した輸送に関与している。

§ アポトーシス

デスレセプター(Fas-associated protein with death domain, FADD)を介したものと、ミトコンドリアから始まる経路の二通りの系が発見されている。どちらにせよカスパーゼとよばれるタンパク質分解酵素が活性化され、アポトーシスへと至る。なぜミトコンドリアが電子伝達系以外の機能を持っているのかは不明だが、外的ストレスによるゲノム損傷などが引き金となることがわかっている。