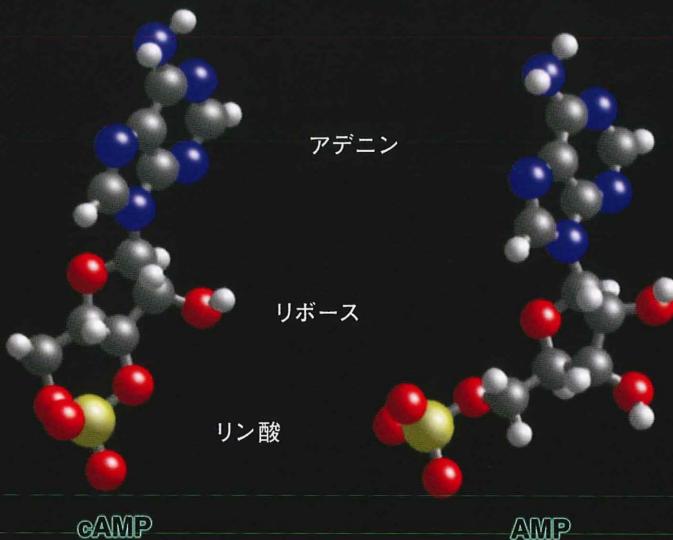


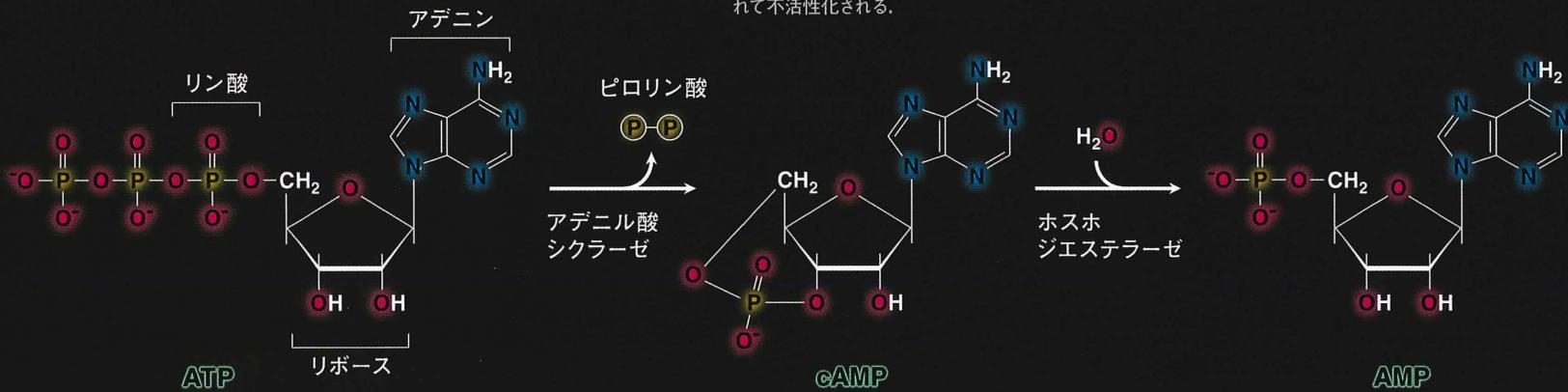
# Section 4

## 情報伝達系



AMP とサイクリック AMP の分子モデル

生体膜を介した情報伝達系の解説は、セカンドメッセンジャーとしてのサイクリック AMP(cAMP)の発見に始まった。cAMPはATPからアデニル酸シクラーゼによって合成され、セカンドメッセンジャーとして機能した後、ホスホジエステラーゼによってAMPに変換されて不活性化される。



# 情報伝達系

## 情報伝達の 基本システム

### 1 情報伝達系を構成するもの

情報伝達系を制御する基本システムは、①情報分子、②受容体、③交換器、④増幅器、⑤第2メッセンジャー、⑥効果器、⑦細胞応答系で構成される。

① **第1メッセンジャーの情報分子 (first messenger)**：ホルモン、神経伝達物質、サイトカイン、オーコタイド、エイコサノイドなどの細胞外刺激物質。これらをアゴニスト(agonist)、アンタゴニスト(antagonist)と呼ぶ。そのほか血管細胞に対する圧力刺激や、神経細胞に対する電気化学刺激によっても情報が伝達される。

② **受容体 (receptor)**：特異的情報分子と結合して第1メッセージを受け取る。細胞膜受容体、細胞質受容体、核受容体がある。

③ **交換器 (transducer)**：受容体に伝達されたシグナルを最初に伝達する。Gタンパク質など。

④ **増幅器 (amplifier)**：交換器に伝達されたシグナルを増幅する。アデニル酸シクラーゼ、グアニル酸シクラーゼ、ホスホリバーゼなど。

⑤ **第2メッセンジャー (second messenger)**：増幅器によって合成される伝達物質。cAMP, cGMP、ジアシルグリセロール、イノシトールリン酸、 $\text{Ca}^{2+}$ など。

⑥ **効果器 (effector)**：第2メッセンジャーが活性化させるもの。種々のキナーゼ群がある。

⑦ **細胞応答系 (cellular reactor)**：キナーゼ群によるリン酸化を受けた酵素が活性型となったり、標的のタンパク質が転写因子や転写調節因子として働いて生理活性を発揮する。

### 1 情報伝達の基本システム

生体内的細胞は、種々の情報伝達物質が存在する細胞外液の液性環境におかれしており、必要な情報伝達分子を特異的に選び出す受容体をもち、情報伝達を行うことによって生理現象を維持したり外来刺激に対して応答する。

#### ① 情報分子の種類と細胞内伝達物質

情報分子の種類	細胞内受容体	細胞膜受容体
化学構造	脂溶性分子、疎水性分子	タンパク質、ペプチド、カテコールアミン(水溶性)、エイコサノイド
輸送タンパク質	あり	なし
血中半減期	長時間(時間～日単位)	短時間(分単位)
受容体	細胞質、核質	細胞膜
細胞内伝達物質	情報分子-受容体複合体	cAMP, cGMP, $\text{Ca}^{2+}$ , $\text{IP}_3$ , リン酸化酵素、リン酸化タンパク質など
情報分子の種類	細胞質受容体	cAMPをセカンドメッセンジャーとするもの
	グルココルチコイド、ミネラルコルチコイド、活性型ビタミンD <sub>3</sub> 、アンドロゲン、エストロゲン	カルシトニン、副甲状腺ホルモン、ソムスタチン、甲状腺刺激ホルモン、卵胞刺激ホルモン、黄体形成ホルモン、メラニン細胞刺激ホルモン、ヒト絨毛ゴナドトロピン、グルカゴン、副甲状腺刺激ホルモン(ACTH)、 $\alpha_2$ 、 $\beta$ -アドレナリン作動性カテコールアミン、プロスタグランジン
情報分子の種類	核受容体	cGMPをセカンドメッセンジャーとするもの
	甲状腺ホルモン(サイロキシン、トリヨードサイロニン)	心房性ペプチド
情報分子の種類	受容体共役チロシンキナーゼ	$\text{Ca}^{2+}$ , $\text{DG}$ , $\text{IP}_3$ をセカンドメッセンジャーとするもの
	成長ホルモン、インスリン、プロラクチン	オキシトシン、ガストリン、 $\alpha_1$ -アドレナリン作動性カテコールアミン、アセチルコリン、バゾプレシン、サブスタンスP
情報分子の種類	ヤヌスキナーゼ (JAK)	IL-2, IL-3, IL-4, IFNなどのサイトカイン

## 2 細胞間の情報伝達様式

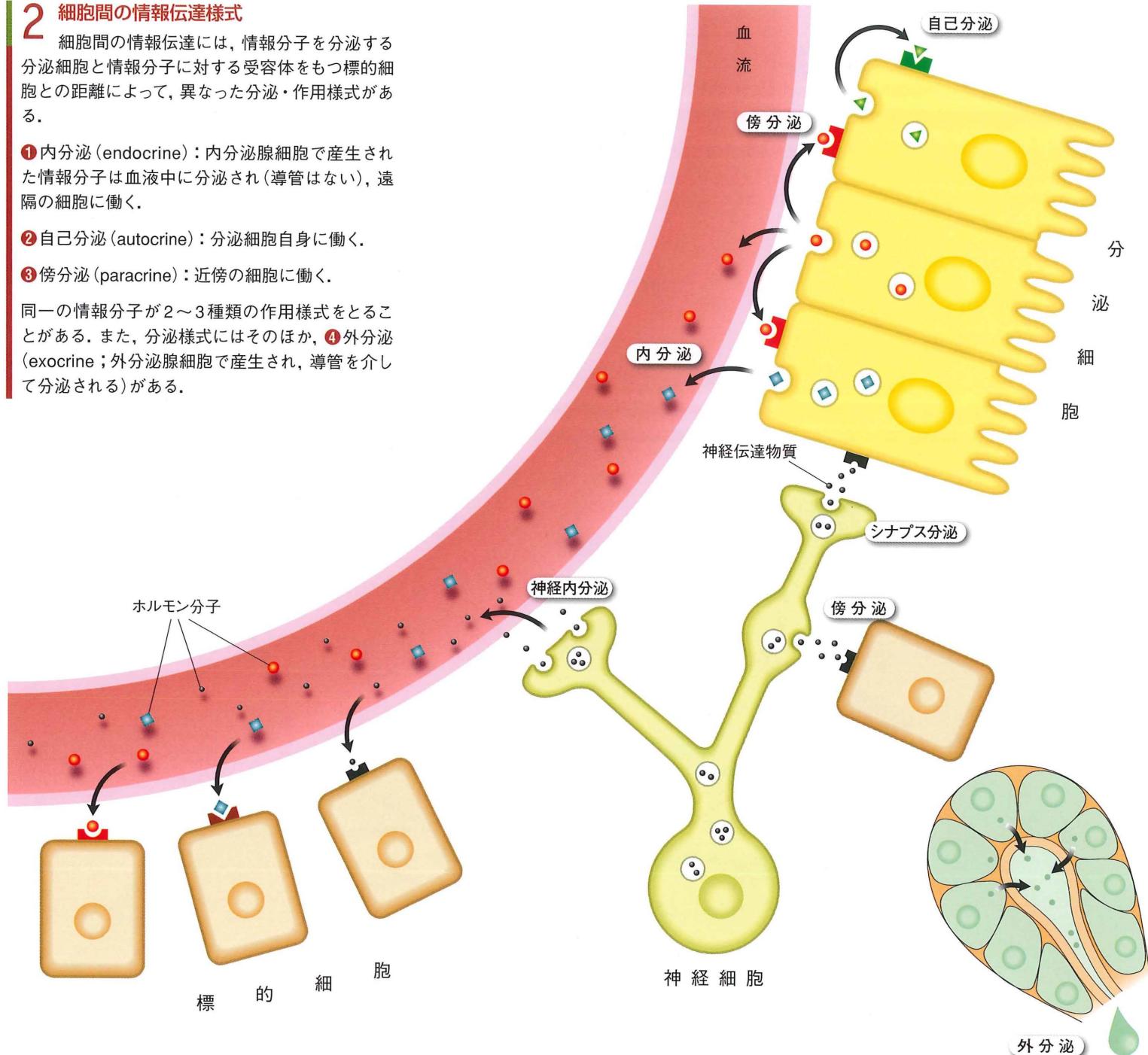
細胞間の情報伝達には、情報分子を分泌する分泌細胞と情報分子に対する受容体をもつ標的細胞との距離によって、異なった分泌・作用様式がある。

① 内分泌 (endocrine)：内分泌腺細胞で產生された情報分子は血液中に分泌され（導管はない），遠隔の細胞に働く。

② 自己分泌 (autocrine)：分泌細胞自身に働く。

③ 傍分泌 (paracrine)：近傍の細胞に働く。

同一の情報分子が2～3種類の作用様式をとることがある。また、分泌様式にはそのほか、④外分泌 (exocrine；外分泌腺細胞で產生され、導管を介して分泌される) がある。



### 3 受容体

情報分子が受容体に特異的に結合しただけでは生理的反応は起こらない。情報分子と受容体が複合体を作るか、受容体の立体構造が変化し細胞内情報伝達系が機能して生理作用を誘導していく。種々の情報分子に対して特異的な受容体が存在し、それに対応する細胞内情報伝達系が機能する。

**1 細胞内受容体** ステロイドホルモンなどの脂溶性分子は、細胞膜を通して細胞内の受容体と結合する。

**2 イオンチャネル型** イオンが結合するとゲートが開き、電気化学的勾配に従ってイオン透過が起こる。

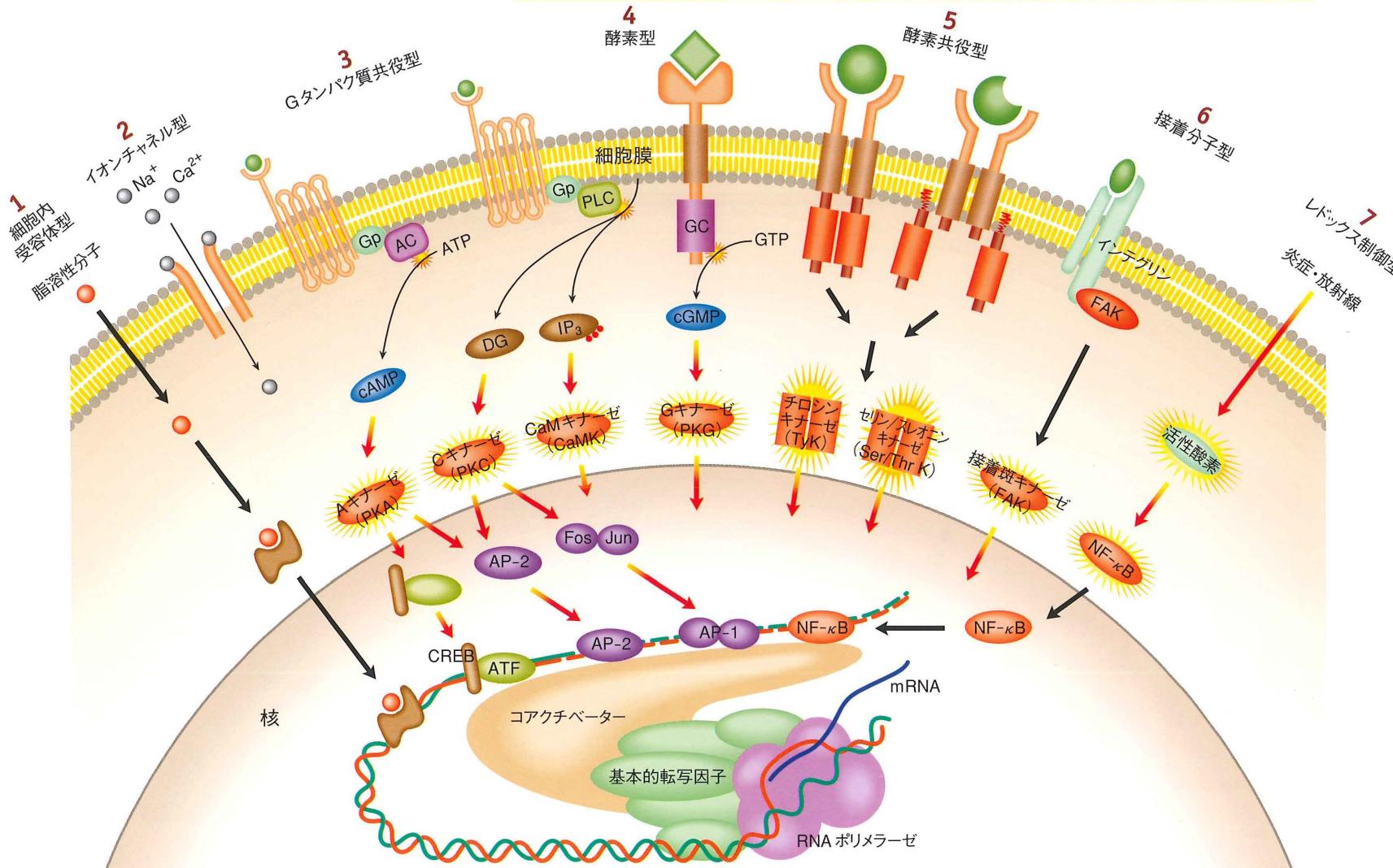
**3 Gタンパク質共役型受容体** 情報分子が受容体に結合すると、共役しているGタンパク質(Gp)を介してアデニル酸シクラーゼ(AC)やホスホリバーゼC(PLC)が活性化され、それぞれセカンドメッセンジャーであるcAMP, DG, IP<sub>3</sub>を生成する。cAMPはcAMP依存性Aキナーゼ(DG, IP<sub>3</sub>はそれぞれCa<sup>2+</sup>依存性Cキナーゼ, Ca<sup>2+</sup>-カルモジュリンキナーゼ(CaMキナーゼ)を活性化する。

**4 酶素型受容体** 情報分子がリガンド結合ドメインに結合すると、細胞内ドメインのグアニル酸シクラーゼ(GC)が活性化される。GCはGTPからcGMPを生成し、cGMPはcGMP依存性キナーゼを活性化する。

**5 酶素共役型受容体** 情報分子が受容体に結合すると、共役しているチロシンキナーゼあるいはセリン/スレオニンキナーゼが活性化される。

**6 接着分子型** 細胞外マトリックスなどの細胞接着分子と受容体が結合して接着斑キナーゼを活性化する。

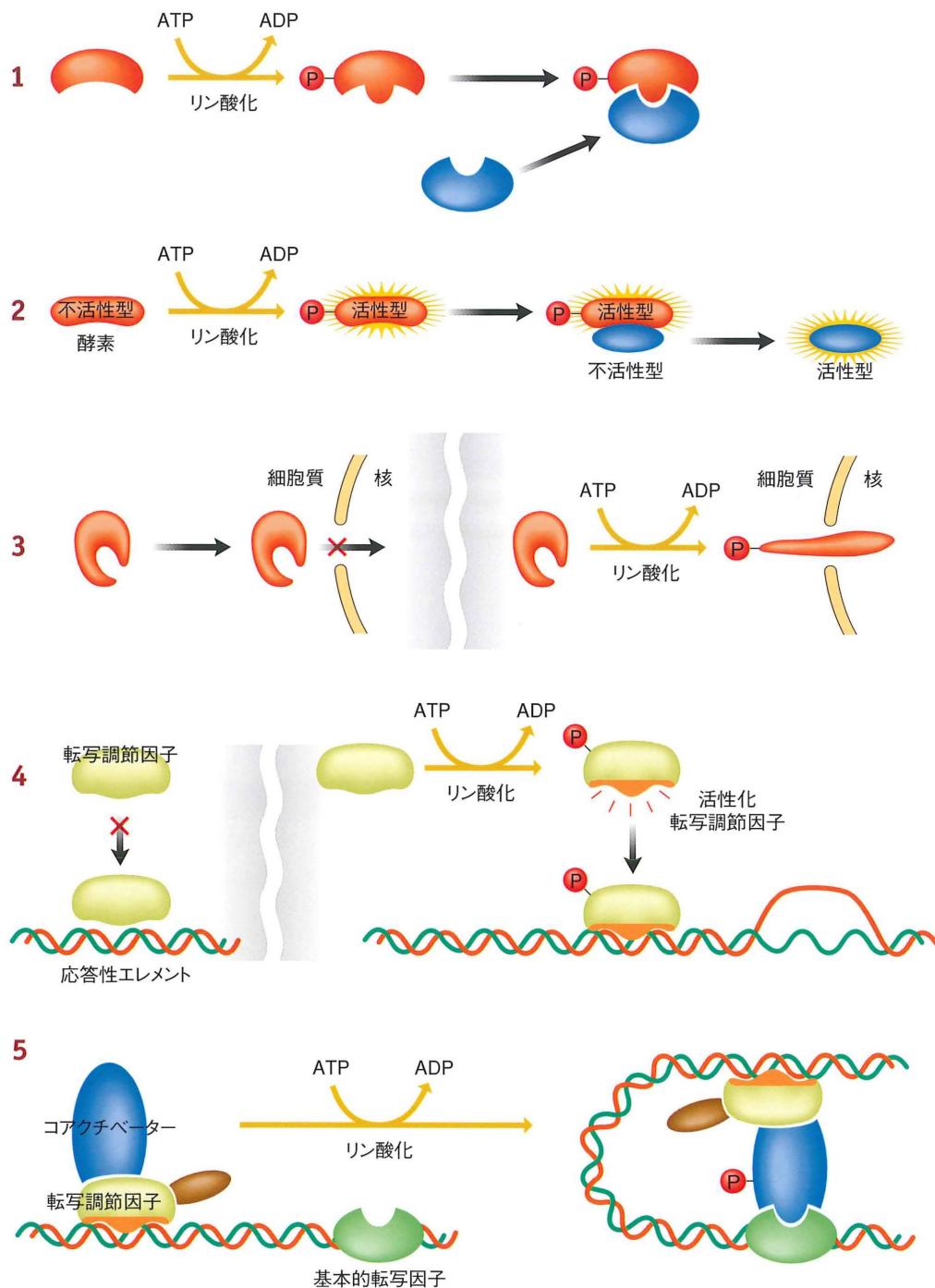
**7 レドックス制御型** 酸化ストレスが情報分子となって、AP-1, NF- $\kappa$ Bなどの転写因子を活性化する。



## 4 リン酸化の役割

情報伝達系において種々のキナーゼ(リン酸化酵素)が働いて多彩な生理活性を発揮するのは、標的タンパク質がリン酸化されることによって、その荷電状態や立体構造が大きく変化することに依存する(右図)。

- 1 リン酸化されて構造変化することにより、他の細胞内情報因子と結合できるようになる。
- 2 不活性型の酵素がリン酸化されて活性型になり、他の細胞内情報因子を活性化する。
- 3 リン酸化されて構造変化することにより、核膜孔を通過できるようになる。
- 4 DNA結合ドメインをもつ転写調節因子がリン酸化されて構造変化することにより、遺伝子の応答性エレメントに結合できるようになる。
- 5 コアクチベーターがリン酸化され構造変化することにより、基本的転写因子に結合できるようになる。



### ◎ 略語

AC	adenylate cyclase	アデニル酸シクラーゼ
AP-1	transcription factor activator protein-1	転写活性化因子
AP-2	transcription factor activator protein-2	(Fos, Junの複合体)
ATF	activating transcription factor	活性化転写因子
CaMK	calmodulin kinase	カルモジュリンキナーゼ
cAMP	cyclic adenosine monophosphate	サイクリックAMP
cGMP	cyclic guanosine monophosphate	サイクリックGMP
CREB	cAMP response element binding protein	cAMP応答性エレメント結合タンパク質
DG	diglyceride	ジグリセライド
FAK	focal adhesion kinase	接着斑キナーゼ
GC	guanylate cyclase	グアニル酸シクラーゼ
Gp	G protein	Gタンパク質
GTP	guanosine triphosphate	グアシン3リン酸
IP <sub>3</sub>	inositol triphosphate	イノシトール3リン酸
PKA	protein kinase A	プロテインキナーゼA, Aキナーゼ
PKC	protein kinase C	プロテインキナーゼC, Cキナーゼ
PKG	protein kinase G	プロテインキナーゼG, Gキナーゼ
PLC	phospholipase C	ホスホリパーゼC
Ser/Thr K	serine/threonine kinase	セリン/スレオニンキナーゼ
TyK	tyrosine kinase	チロシンキナーゼ

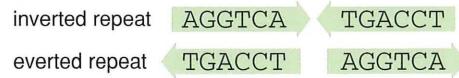
## 5 遺伝子の応答性エレメント

刺激によってさまざまな遺伝子の発現が誘導されるが、細胞の情報伝達系は種々の受容体を介して最終的には核内に情報が伝えられ、転写調節因子として標的遺伝子に存在する遺伝子制御配列である応答性エレメントに作用する。

### ① 応答性エレメントのコンセンサス配列

ほとんどの応答性エレメントは十数塩基で構成され、そのコンセンサス配列が解明されつつある。コンセンサス配列には、①回文(パリンドーム)配列、②反復配列、③特異配列が知られている。

#### 回文配列



#### 反復配列



#### 特異配列

ATTTCAT

### ② cAMP 応答性エレメント

実際の cAMP に応答する遺伝子群の応答配列

コンセンサス配列

**TGACGTCA**

副甲状腺ホルモン

GGGAGTGACGTCACT

ソマトスタチン

CTGGGGCGCCTCCTGGCTGACGTCAAGAGAGAGAG

ゴナドトロピン

AAAATTGACGTCAATGG

VIP

TCCCATGGCCGTCAACTGTGACGTCTTCAGAGCA

プロエンケファリン

GGGCCTGCGTCAGC

c-fos

CCGCCAGTGACGTAGGA

(VIP ; vasoactive intestinal peptide)

### ③ 種々の転写調節因子とその遺伝子上のコンセンサス配列

転写調節因子	応答配列	コンセンサス配列	機能	
<b>CREB / ATF ファミリー</b>	CRE (cAMP 応答配列)	<b>TGACGTCA</b>	A キナーゼによる遺伝子の発現を誘導する	
<b>AP-1 ファミリー (c-Jun/c-Fos)</b>	AP-1 配列	<b>TGASTCA</b>	C キナーゼによる遺伝子の発現を誘導する (AP-1 は c-Jun, c-Fos の 2 量体)	
<b>核内受容体ファミリー</b>				
ステロイド系	GR ER	GRE (グルココルチコイド応答配列) ERE (エストロゲン応答配列)	<b>AGAACAN<sub>3</sub>TGTTCT</b> <b>AGGTCA</b> <sub>3</sub> <b>TGACCT</b>	リガンドが単量体に結合することで 2 量体が形成される 2 量体にリガンドが結合する
非ステロイド系	ヘテロ 2 量体型受容体	TR (甲状腺ホルモン応答配列)	<b>AGGTCA</b> <sub>2</sub> <b>TGACCT</b>	RXR と安定なヘテロ 2 量体を形成する
	VDR	VDRE (ビタミン D 応答配列)	<b>AGGTCA</b> <sub>4</sub> <b>AGGTCA</b>	TR, VDR のホモ 2 量体は DNA への結合力が弱い
ホモ 2 量体型受容体	RXR	RXRE (レチノイン X 応答配列)	<b>AGGTCA</b> <sub>3</sub> <b>AGGTCA</b> <b>AGGTCA</b> <sub>2</sub> <b>TGACCT</b>	ホモ 2 量体を形成する
<b>その他</b>				
<b>AP-2</b> <b>HSF</b>	AP-2 配列 HRE (熱ショック応答配列)	<b>GCCN<sub>3</sub> GGC</b> <b>(NGAAN)<sub>3</sub></b>	A キナーゼおよび C キナーゼによる遺伝子の発現を誘導する 熱ショックによって誘導される	

S : C, G      N : A, C, G, T

# 情報伝達系

## ホルモン hormone

### 2 内分泌系と標的器官

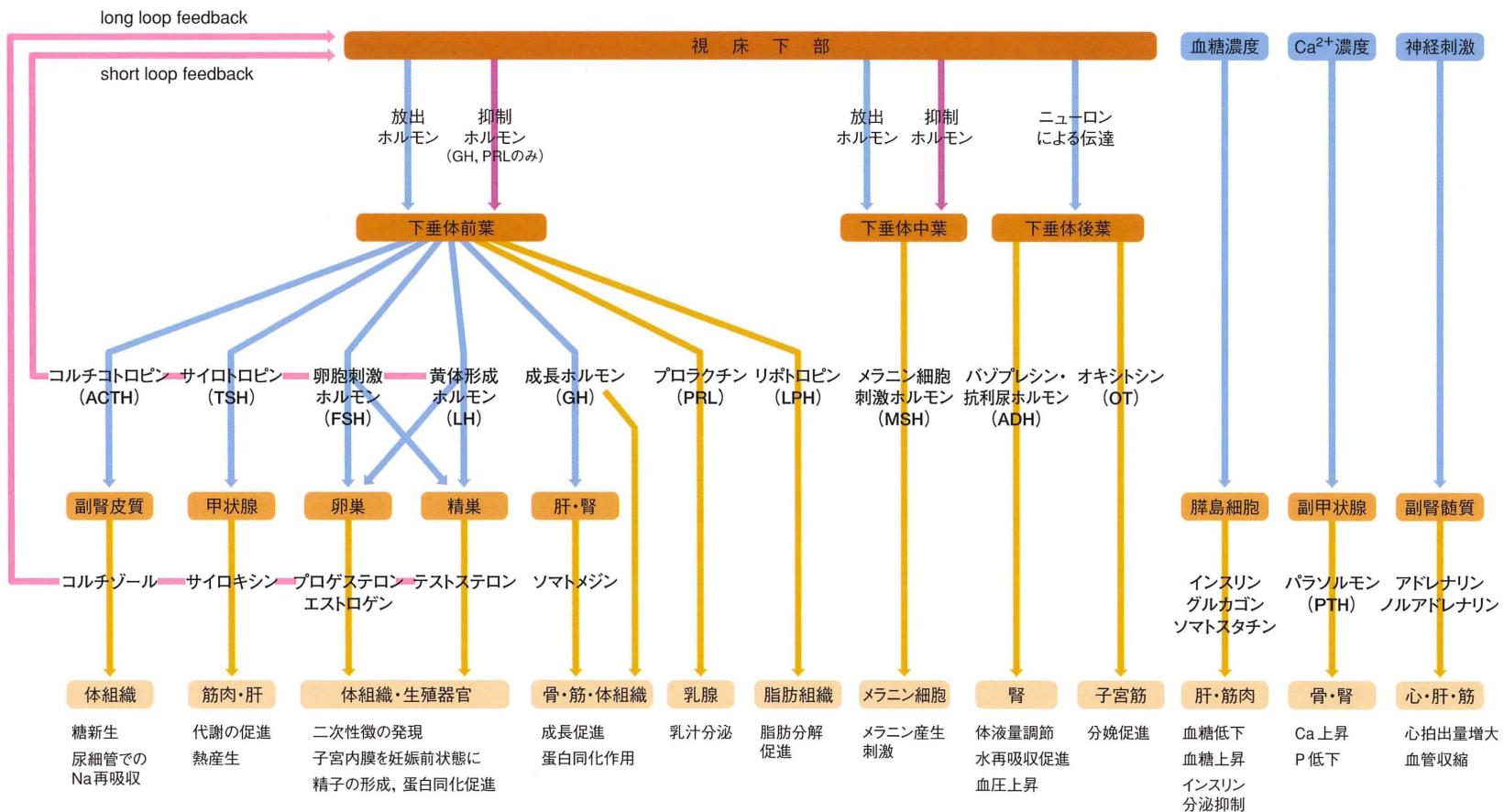
特定の臓器(内分泌腺)で産生され、血液中に分泌されて特定の臓器(標的器官)に運ばれ、微量で特異的な生理作用を發揮する有機化合物をホルモンという。種々のホルモンは互いに他の分泌を促進したり抑制したりして、神経系とともに生体の恒常性(ホメオスタシス homeostasis)を維持する。

#### ④ 各種ホルモンとその標的器官

特定の内分泌腺を刺激してその分泌を促す刺激ホルモンを上位ホルモンという。上位ホルモンは、下位ホルモンからのフィードバック制御機構で調節されている。

下位ホルモンの分泌促進  
↑ 上位ホルモンの分泌抑制

一次標的器官  
二次標的器官  
最終標的器官



# 情報伝達系

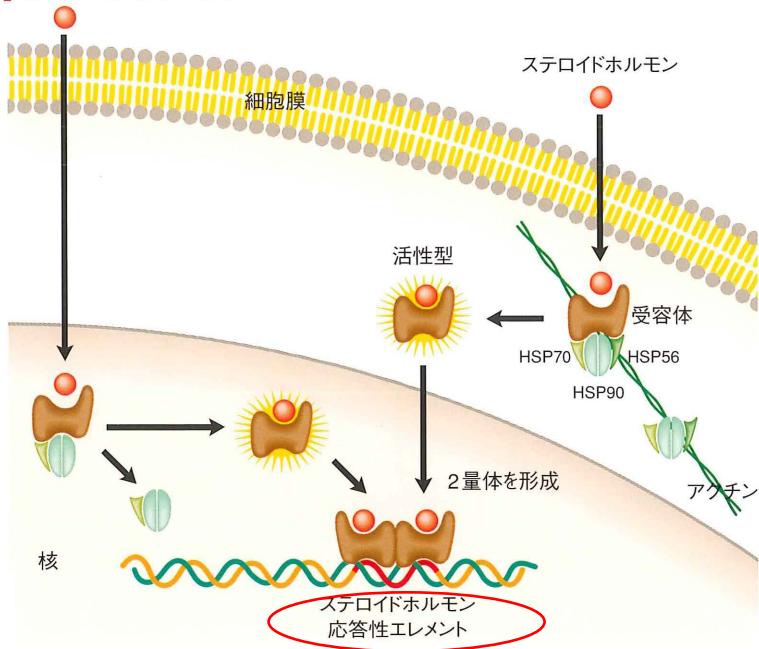
## ホルモン hormone

### 3 ホルモン受容体

ホルモンの情報分子には細胞膜を透過するものと透過できないものがあり、それに対応した受容体——細胞内受容体と細胞膜受容体がある。ホルモン受容体の化学的本態はタンパク質であり、次の機能ドメインをもつ。①認識ドメイン：ホルモンを特異的に認識し結合する。②共役ドメイン：結合したホルモンがもつ情報に対応して、細胞内に生理作用を作動させるシグナルを生み出す。

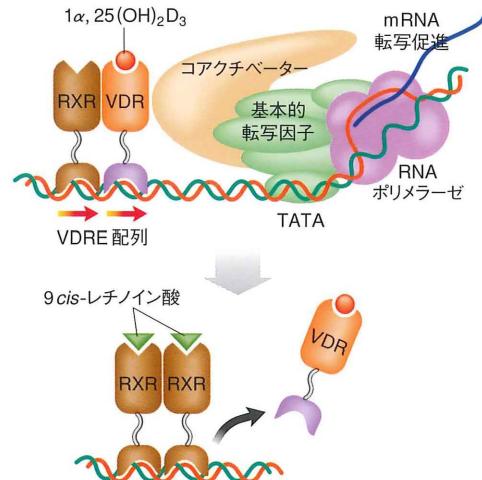
#### 1 ステロイドホルモン受容体ファミリー

ステロイドホルモン受容体ファミリーは、ホルモンの受容体であるとともに遺伝子の転写活性化を行う。細胞質、核質内のステロイドホルモン受容体は、熱ショックタンパク質 (heat shock protein ; HSP) HSP90, HSP70, HSP56 と安定な複合体を形成している。リガンドであるステロイドホルモンが結合すると HSP は遊離し、ホルモン受容体複合体は2量体として標的遺伝子のステロイドホルモン応答性エレメントに結合する。ホルモン受容体複合体のDNAへの第1段階の結合が起こることで転写が開始する遺伝子のほか、この第1段階で合成されたタンパク質が転写調節因子として第2段階の転写を活性化して発現する遺伝子も存在する。



#### 2 活性型ビタミンD<sub>3</sub>の遺伝子発現調節

- ① 1 $\alpha$ , 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>とビタミンD<sub>3</sub>受容体 (VDR)の複合体が形成される。
- ② 1 $\alpha$ , 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>–VDR複合体は、9-cisレチノイン酸受容体 (9-cis retinoic acid receptor ; RXR)とヘテロ2量体を形成し、標的遺伝子のビタミンD応答配列 (vitamin D responsive element ; VDRE)に結合する。
- ③ 1 $\alpha$ , 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>–VDR複合体にコアクチベーターが結合し、基本的転写因子が機能して標的遺伝子の転写が促進する。
- ④ RXRに9-cisレチノイン酸が結合すると、VDR–RXRのヘテロ2量体は解離してしまう。

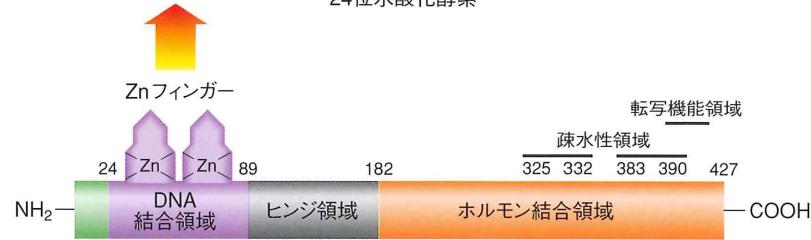


#### 3 ビタミンD受容体の構造と応答性エレメント

ビタミンD受容体のDNA結合ドメインはZn フィンガーを形成し (核内受容体スーパーファミリーの特徴)、応答性エレメントと結合する。ホルモン結合部位は $\alpha$ ヘリックス構造で疎水性のポケットを形成し、1 $\alpha$ , 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>と高親和性に結合する。

##### 応答性エレメント

AGGTCA	.....	AGGTCA	コンセンサス配列
GGGTGA	.....	GGGGCA	ヒトオステオカルシン
GGGTGA	.....	AGGACA	ラットオステオカルシン
GGGTGT	.....	AAGCCC	ラットカルビンジン
AGGTGA	.....	AGGGCG	ラットビタミンD <sub>3</sub> 24位水酸化酵素



### 3 Gタンパク質共役型受容体ファミリー

このファミリーの受容体は、細胞外のN末端に続く7回の細胞膜貫通ドメインをもち、3量体型( $\alpha/\beta/\gamma$ )のGタンパク質が共役した構造をとる。不活性時には $\alpha$ サブユニットはGDPと結合し、 $\beta/\gamma$ サブユニットと3量体を形成している。細胞外の受容体にリガンドが結合すると $\alpha$ サブユニットはGTP結合し、 $\beta/\gamma$ 2量体と解離してアデニル酸シクラーゼやinositolリン脂質ホスホリバーゼCを活性化する。

#### ④ Gタンパク質共役型受容体を介する生理作用の発現

A アデニル酸シクラーゼ(AC)はATPからcAMPを合成し、cAMPはcAMP依存性Aキナーゼ(protein kinase A; PKA)を活性化してさまざまな生理作用を発揮する。

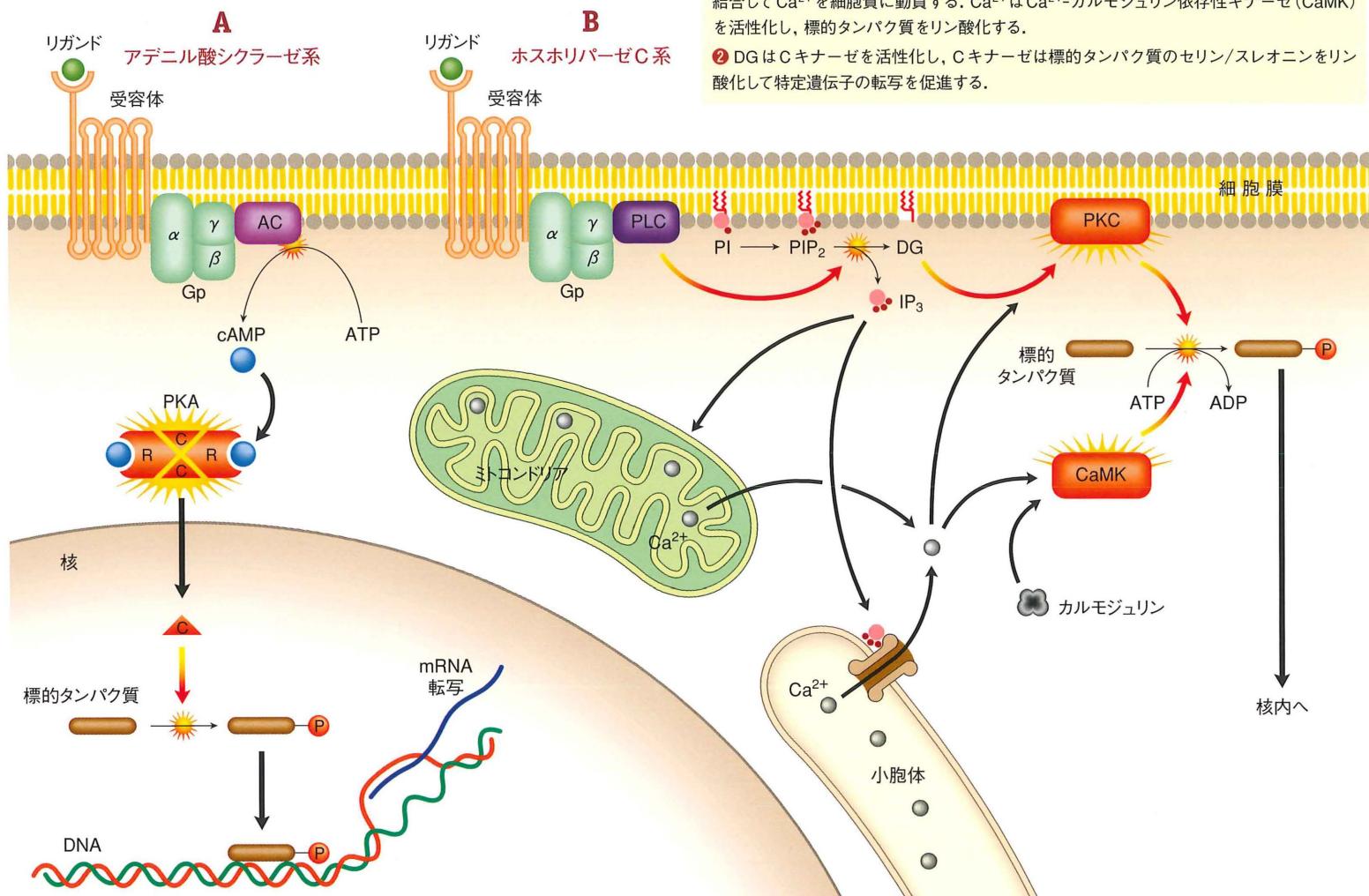
① 酵素活性調節：アドレナリン、グルカゴンの場合、PKAはグリコーゲン分解酵素系を活性化し、グリコーゲン合成酵素系を抑制することでグルコースの生成を促進し、血糖値を上昇させる(次頁参照)。

② 遺伝子転写調節：副甲状腺ホルモン、カルシトニン、ソマトスタチンなどの場合、PKAは転写調節因子を活性化して遺伝子発現を促進する。

B ホスホリバーゼC(PLC)はホスファチジルinositol 2リン酸(PIP<sub>2</sub>)を分解して、inositol 3リン酸(IP<sub>3</sub>)とジアシルグリセロール(DG)を生成する。

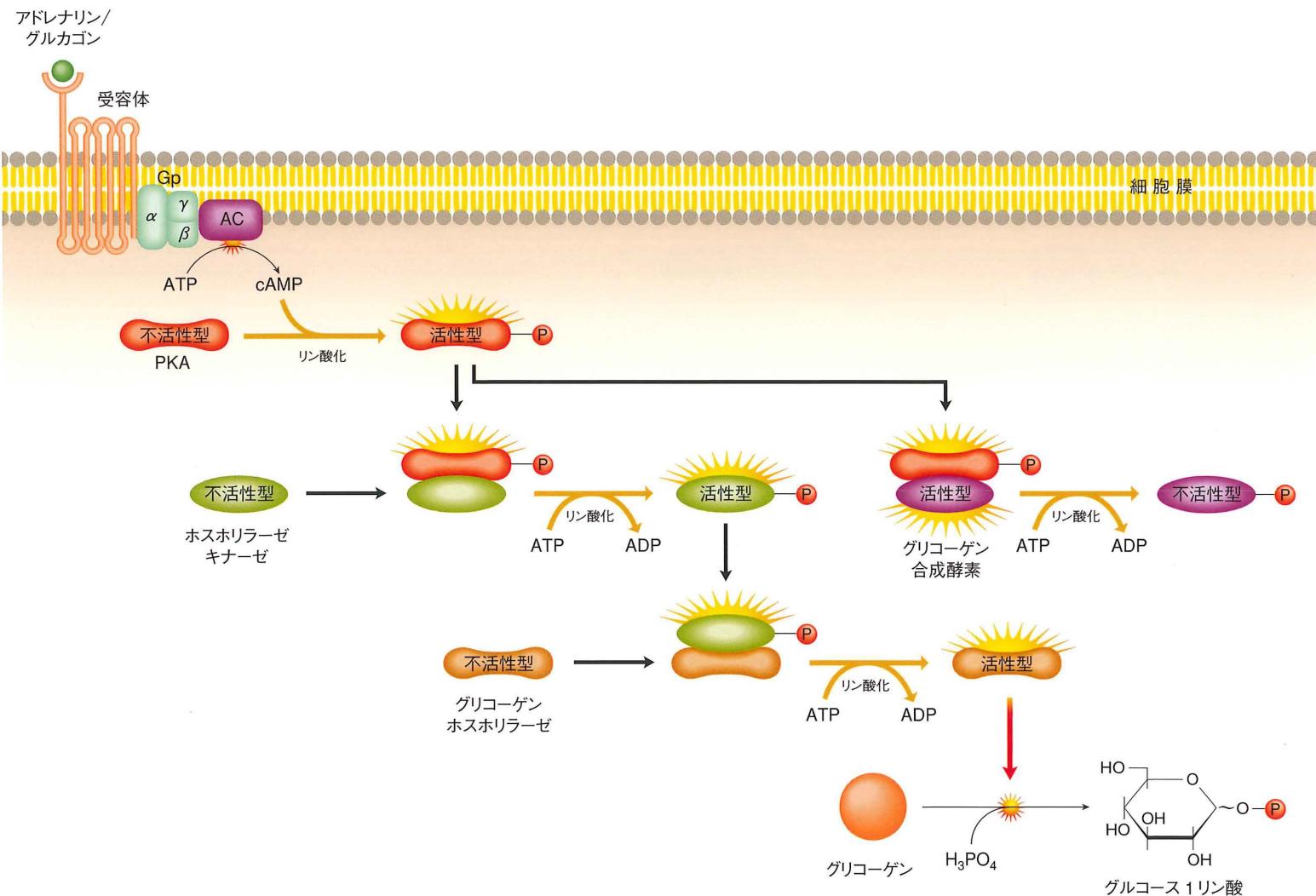
① IP<sub>3</sub>はミトコンドリアからCa<sup>2+</sup>を遊離させたり、小胞体のCaチャネルであるIP<sub>3</sub>受容体に結合してCa<sup>2+</sup>を細胞質に動員する。Ca<sup>2+</sup>はCa<sup>2+</sup>-カルモジュリン依存性キナーゼ(CaMK)を活性化し、標的タンパク質をリン酸化する。

② DGはCキナーゼを活性化し、Cキナーゼは標的タンパク質のセリン/スレオニンをリン酸化して特定遺伝子の転写を促進する。



## 4 アドレナリン、グルカゴンの血糖値上昇作用

アドレナリンやグルカゴンがGタンパク質共役型受容体に結合すると、Gタンパク質(Gp)に共役しているアデニル酸シクラーゼ(AC)が活性化され、ATPから合成したcAMPがcAMP依存性Aキナーゼ(PKA)を活性化する。PKAはホスホリラーゼbをリン酸化して活性化し、続いてグリコーゲンホスホリラーゼbを活性化するとともにグリコーゲン合成酵素を不活性化することで血糖値を上昇させる。



## 5 cAMPによる転写調節機構

アデニル酸シクラーゼ(AC)の活性化によって、ATPからセカンドメッセンジャーとなるcAMPが合成される。細胞内のcAMP濃度が上昇すると、cAMP依存性タンパク質キナーゼ(PKA)が活性化され、cAMP応答性エレメント結合タンパク質(CREB)をリン酸化する。リン酸化されたCREBは、標的遺伝子群の基本的転写プロモーターの上流に存在するcAMP応答性エレメント(コンセンサス配列TGACGTCA)に結合して転写を活性化する。

### ② cAMPによる転写調節機構

#### cAMPによるPKA活性化～CREB活性化～転写促進

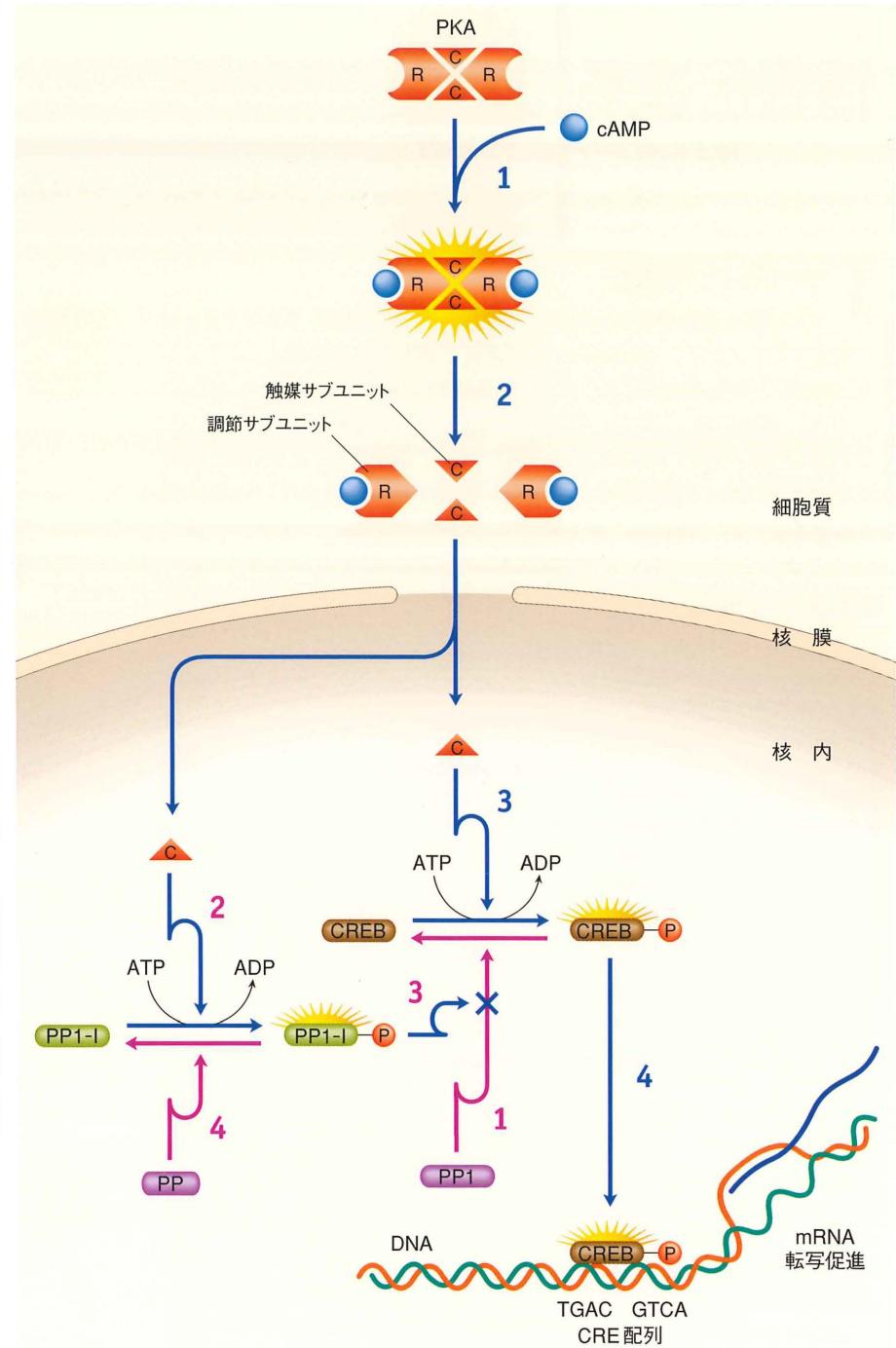
- 1 Aキナーゼ(PKA)のホロ酵素は、2分子の調節サブユニット(R)と2分子の触媒サブユニット(C)からなる4量体として細胞質に存在する。
- 2 細胞内cAMP濃度が上昇すると、cAMPはPKAのホロ酵素のR部位に結合する。その結果RとCユニットは解離し、遊離したCユニットは核内に移行する。
- 3 PKAのCユニットは、転写因子であるCRE結合タンパク質(CREB)のSer<sub>133</sub>をリン酸化し、CREBを活性化する。
- 4 リン酸化された活性型CREBはコンセンサス配列に結合して転写調節因子として働き、標的遺伝子の転写を活性化して特定のタンパク質の合成を促進する。

#### リン酸化CREBの脱リン酸による転写阻害

- 1 核内のプロテインホスファターゼ1(PP1)は、リン酸化CREBを脱リン酸し、転写を阻害する。
- 2 PKAは、核内に存在する不活性型のPP1の阻害物質(PP1-I)をリン酸化して阻害能をもつ活性型にする。
- 3 活性型のリン酸化PP1-IはPP1を阻害し、急速にリン酸化CREBを不活性化させないようにしている。
- 4 リン酸化PP1-Iは、やがて他のPPにより脱リン酸を受ける。活性を取り戻したPP1はリン酸化CREBを脱リン酸し、転写を阻害する。

### ④ 略語

CRE	cAMP response element	cAMP応答性エレメント
CREB	CRE binding protein	cAMP応答性エレメント結合タンパク質
PKA	protein kinase A	cAMP依存性タンパク質キナーゼ
PP	protein phosphatase	リン酸化タンパク質ホスファターゼ
PP1	protein phosphatase-1	リン酸化タンパク質ホスファターゼ-1
PP1-I	PP1 inhibitor	PP1阻害物質



# 情報伝達系

## サイトカイン cytokine

### 1 サイトカインの特徴

リンパ球が産生するリンホカイン(lymphokine), 単球・マクロファージが産生するモノカイン(monokine), 白血球の細胞間伝達物質としてのインターロイキン(interleukin ; IL), ウィルス感染時に産生されるインターフェロン(IFN), 造血に働くコロニー刺激因子(CSF), その他腫瘍壊死因子(TNF)やEGF, FGF, NGF, PDGF, IGF, TGFなど, 血球系細胞, 上皮細胞, 線維芽細胞を含む種々の細胞から分泌される液性因子をサイトカイン(cytokine)と総称する。その性状としては下表のような特徴をもつ。

#### ① サイトカインの性状

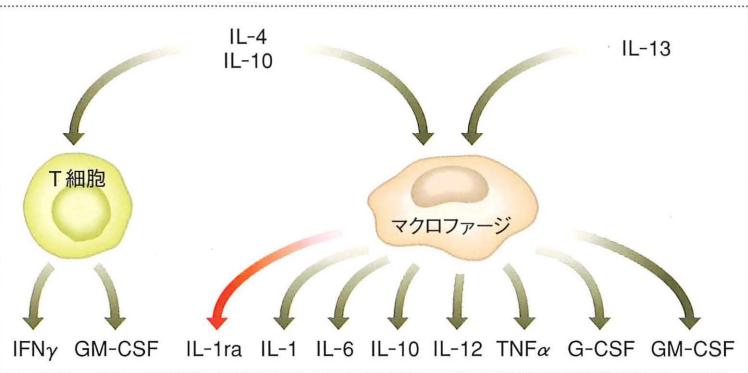
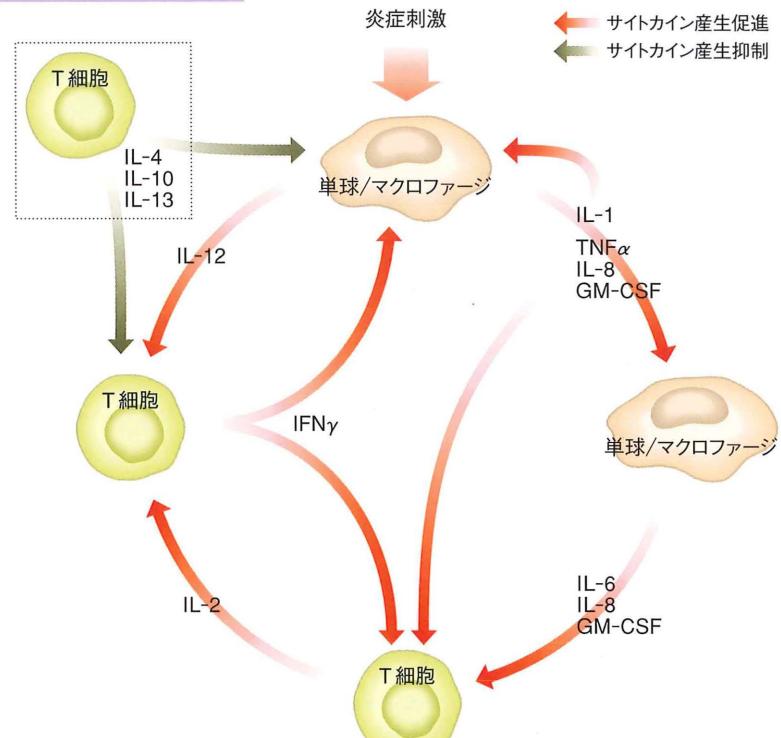
- 分子量1万～10万の糖タンパク質である。
- 微量(pg～ng/ml)で生理活性をもつ。
- 産生された局所で作用する。
- 単一のサイトカインが多数の生理作用をもつ(multi-function)。
- 複数のサイトカインが重複した生理作用をもつ(redundancy)。
- 多様な細胞によって産生される。
- 作用が相乘的, 拮抗的であることがある。
- サイトカインネットワークを形成する。
- インヒビターをもつことがある。
- 構成的に分泌されるもの(constitutive cytokine)と, 炎症などの刺激によって誘導され産生・分泌されるもの(inducible cytokine)がある。

#### ② サイトカインネットワーク

サイトカインは, 細胞種の系列ごとに独立して機能するというよりは, 種々の細胞間で作用し合い連関したネットワークを形成して機能している。たとえば, 細胞に炎症刺激が加わるとIL-1が産生され, 引き続いてTNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, GM-CSFなどの炎症性サイトカインの産生が誘導される。また, IL-1によって正のフィードバック機構が働き, IL-1自身の産生が促進される。このカスケードに対して, IL-4, IL-10, IL-13は, 単球/マクロファージの炎症性サイトカインの産生を抑制したり, IL-1受容体アンタゴニスト(IL-1 receptor antagonist ; IL-1ra)の産生を促進する。

## 4 サイトカインの性状と分類

サイトカインはホルモン様の生理活性をもつが, エンドocrinよりオートクリン, パラクリン的に作用し, ネットワークを形成して免疫系, 造血系, 種々の細胞組織の分化・増殖およびその恒常性の維持に働く。



## 2 サイトカインの分類

サイトカインの生理作用によって、①細胞の成長に働くもの、②造血細胞の分化・増殖に働くもの、③炎症・免疫系に働くものに分類することができる。

### ① 生理作用によるサイトカインの分類

成長因子	産生組織	標的細胞と作用
<b>EGF</b> epidermal growth factor 上皮細胞成長因子	顎下腺	上皮、表皮細胞の増殖
<b>FGF</b> fibroblast growth factor 線維芽細胞成長因子	下垂体	線維芽細胞の増殖
<b>NGF</b> nerve growth factor 神経細胞成長因子	顎下腺、脳	神経細胞の神経突起の成長
<b>IGF-I</b> insulin like growth factor-I インスリン様成長因子 I	骨、肝	軟骨、骨芽細胞、結合組織の成長
<b>IGF-II</b> insulin like growth factor-II インスリン様成長因子 II	肝	間質細胞の増殖
<b>PDGF</b> platelet derived growth factor 血小板成長因子	血小板	間質細胞、血管の増殖
<b>TGF-<math>\alpha</math></b> transforming growth factor- $\alpha$ トランスフォーミング成長因子 $\alpha$	腫瘍細胞 胎盤	上皮、間葉細胞の成長
<b>TGF-<math>\beta</math></b> transforming growth factor- $\beta$ トランスフォーミング成長因子 $\beta$	腎、骨髓 血小板	上皮、間葉細胞の成長

炎症性サイトカイン	産生組織	標的細胞と作用
<b>IL-1</b> リンパ球活性化因子 発熱因子	マクロファージ	T細胞のIL-2産生促進、リンパ球の活性化と分化増殖、発熱
<b>IL-1</b> 破骨細胞活性化因子(OAF)		骨吸収促進、PGE <sub>2</sub> 産生促進
<b>IL-2</b> T細胞増殖因子	T細胞	T・B細胞の分化増殖、NK細胞の増殖、IFNの産生促進
<b>IL-4</b> B細胞増殖因子 IgG1誘導因子	T細胞	T・B細胞の分化増殖
<b>IL-5</b> T細胞置換因子 B細胞増殖刺激因子 II	T細胞	B細胞増殖、IgG産生、T細胞誘導、好酸球増殖分化
<b>IL-6</b> B細胞分化促進因子 B細胞刺激因子 II 肝細胞刺激因子	T細胞 マクロファージ	B細胞分化、キラーT細胞誘導、急性期タンパク質誘導、多能性幹細胞の分化増殖、神経細胞の分化
<b>IL-7</b>	骨髄	プレB細胞の分化増殖および自己再生
<b>IL-8</b> 好中球走化性因子	単球 マクロファージ T細胞 線維芽細胞 血管内皮細胞	好中球・T細胞・好塩基球の遊走、ヒスタミン放出、好中球・単球の血管内皮細胞への接着促進
<b>IL-9</b> 肥満細胞成長促進因子	T細胞	T細胞増殖、肥満細胞・巨核球の増殖
<b>IL-10</b> サイトカイン合成阻害因子	T細胞	T細胞のサイトカイン合成阻害
<b>IL-12</b> NK細胞刺激因子 細胞傷害性リンパ球成熟因子	マクロファージ	NK細胞・T細胞の活性化と増殖、IFN- $\gamma$ ・TNF- $\alpha$ 産生、抗腫瘍作用
<b>MIF</b> マクロファージ遊走阻止因子	T・B細胞	マクロファージの遊走阻止、組織への粘着性促進
<b>IFN-<math>\gamma</math></b> インターフェロン $\gamma$ マクロファージ活性化因子	T・NK細胞	マクロファージの活性化
<b>LT</b> リンホトキシン 腫瘍壊死因子 $\beta$	T・B細胞	標的細胞の破壊
<b>TNF-<math>\alpha</math></b> 腫瘍壊死因子 $\alpha$	マクロファージ	標的細胞の破壊
<b>IFN-<math>\alpha</math></b> インターフェロン $\alpha$	マクロファージ 好中球	ウイルス感染阻止
<b>LIF</b> 白血球遊走阻止因子	T・B細胞	好中球の遊走阻止、粘着性・貪食性の亢進

造血因子	産生組織	標的細胞と作用
<b>IL-3</b> interleukin-3 多分化能幹細胞コロニー刺激因子	T細胞	多分化能幹細胞の分化増殖
<b>G-CSF</b> granulocyte colony stimulating factor 顆粒球コロニー刺激因子	マクロファージ	顆粒球前駆細胞(CFU-G)の分化増殖
<b>M-CSF</b> macrophage colony stimulating factor マクロファージコロニー刺激因子	単球/マクロファージ前駆細胞 (CFU-M)	の分化増殖
<b>GM-CSF</b> granulocyte/macrophage colony stimulating factor 顆粒球/マクロファージコロニー刺激因子	T細胞 マクロファージ	顆粒球/マクロファージ前駆細胞(CFU-GM)の分化増殖
<b>EPO</b> erythropoietin エリスロポエチン；赤血球分化因子	腎	赤芽球前駆細胞(CFU-E)の分化増殖→赤血球の生成
<b>TPO</b> thrombopoietin トロンボポエチン；巨核球分化因子		巨核球前駆細胞(CFU-M)の分化増殖→血小板の生成

# 情報伝達系

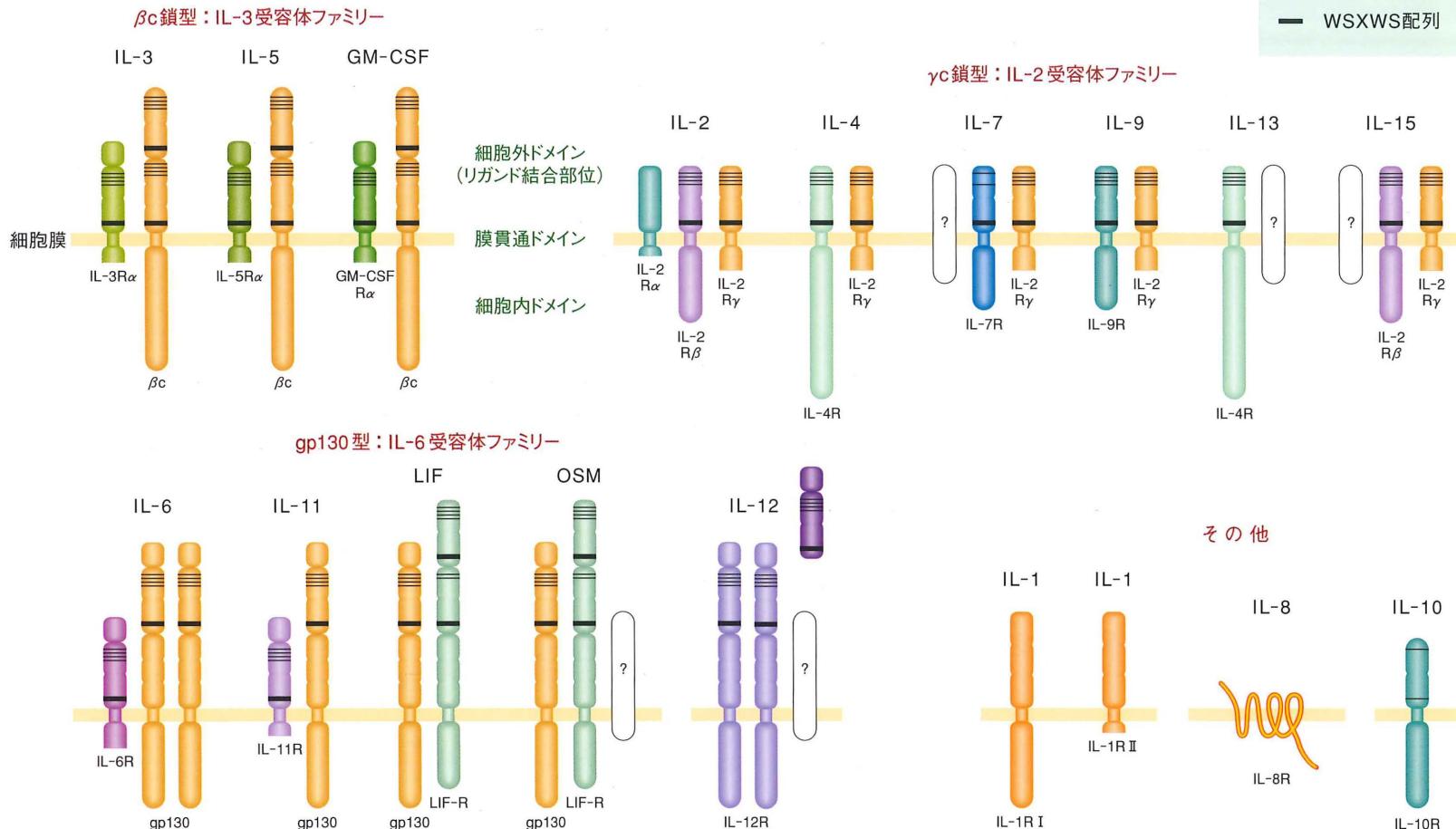
## サイトカイン cytokine

### 5 サイトカイン受容体

サイトカイン受容体の多くは酵素活性部位をもたず、一連の伝達物質の活性化（リン酸化）を介して核内にシグナルを伝達する。ここでは主にJAK-STAT系、MAPキナーゼ系について解説する。

#### 1 サイトカイン受容体の構造

サイトカイン受容体は、一部の増殖因子を除いて受容体自身に酵素活性ドメインではなく、Gタンパク質とも共役していない。通常1～3種のサブユニットから構成されており、リガンドと結合する細胞外ドメインと、細胞質に存在する非受容体のチロシンキナーゼが会合する細胞内シグナルドメインとからなる。



## 2 サイトカイン受容体ファミリー

種々のサイトカイン受容体の遺伝子が次々にクローニングされ、受容体のリガンド結合部位、細胞膜貫通領域、細胞内のシグナル伝達部位の分子構造が明らかにされた。その結果、それぞれのサイトカイン受容体に類似、共通する構造が見出され、クラスI受容体型、チロシンキナーゼ型、IFN、TNF/NGF、TGF- $\beta$ 型、免疫グロブリン型など各受容体ファミリーの概念が生まれた(右表)。このことから、単一サイトカインの多彩な生理作用、多種サイトカインの重複した生理作用、あるいはサイトカインネットワーク機構が理解できる。

## 3 サイトカイン受容体のシグナル伝達系

種々のサイトカイン受容体に共通した受容体ファミリーの分子構造がみられるものの、すべてのサイトカインに共通した特異的な情報伝達系は見出されておらず、Srcチロシンキナーゼ系のほか、JAK-STAT系、PI3K系やMAPK系など多様なシグナル伝達系が存在する。

細胞内でのリン酸化の標的タンパク質の多くは *src* 遺伝子産物とホモロジーをもつことから SH (Src homology) タンパク質と呼ばれ、Shc, Grb が知られている。( *src* 遺伝子は癌遺伝子として発見された)

## 4 JAKチロシンキナーゼ系

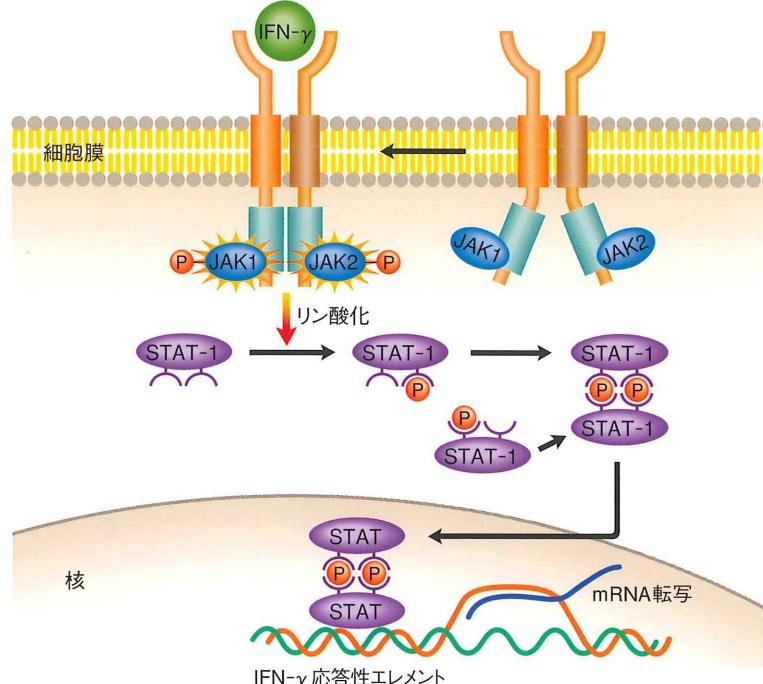
JAKチロシンキナーゼは、just another kinaseとして、また分子内に2つのキナーゼ構造をもつことからギリシャ神殿の入口と出口を同時に見張る双面の神Janusにちなんで名付けられたプロテインキナーゼで、JAK1、JAK2、JAK3、TyK2の4種が知られている。リガンドが受容体に結合して活性化されたJAKは、SH構造をもつSTAT (signal transducers and activators of transcription) と総称されるシグナル伝達性転写因子群のチロシン残基をリン酸化する。リン酸化されて活性化されたSTATは、応答性エレメントに結合して遺伝子発現を促進する。JAKファミリーは、IFN、EPO、IL-2、IL-3、IL-4、GH、プロラクチン、G-CSFなど多くのサイトカインのシグナル伝達に関わっている。

### ④ JAK-STAT系によるシグナル伝達(IFN- $\gamma$ の例)

ヘテロ2量体であるIFN- $\gamma$ 受容体の細胞内領域にJAK1、JAK2が会合しており、IFN- $\gamma$ が結合するとJAKのチロシンキナーゼが活性化され、STATをリン酸化する。リン酸化されたSTAT-1はホモ2量体を形成し(IFN- $\alpha$ 、 $\beta$ では、JAK1、TyK2が働いてSTAT-1、STAT-2のヘテロ2量体を形成)、核内のIFN- $\gamma$ 応答性エレメントに結合して標的遺伝子群の転写を活性化する。

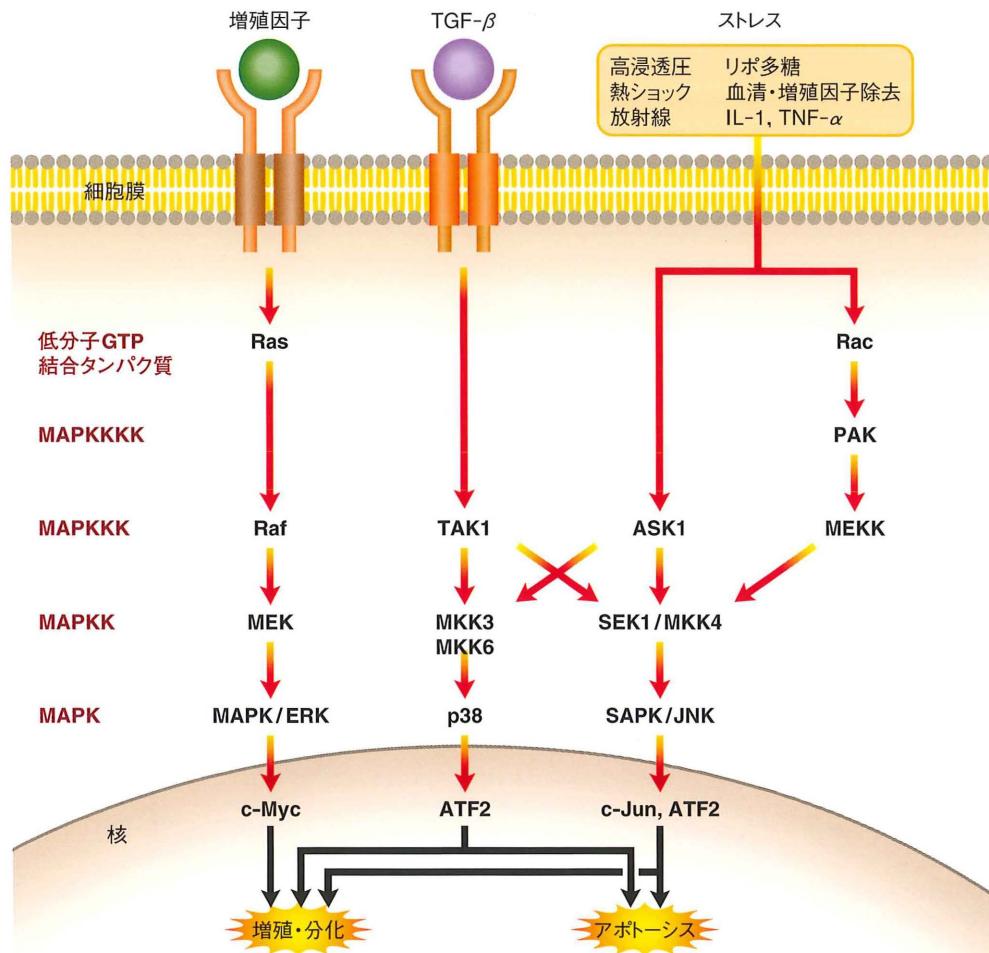
### ④ 受容体スーパーファミリーによるサイトカインの分類

受容体スーパーファミリー	特徴
サイトカイン受容体ファミリー (造血因子受容体ファミリー)	保存された4Cys残基 チロシンキナーゼドメインなし WSXWS配列
$\beta$ c鎖型: IL-3, IL-5, GM-CSF $\gamma$ c鎖型: IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-13, IL-15 gp130型: IL-6, IL-11, LIF, OSM (oncostatin) その他: IL-12, G-CSF, EPO, TPO	
チロシンキナーゼ型受容体ファミリー EGF, FGF, PDGF, IGF, M-CSF	チロシンキナーゼドメイン
IFN受容体ファミリー IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ , IFN- $\gamma$ , IL-10	保存された4Cys残基 チロシンキナーゼドメインなし チロシンリン酸化部位
TNF/NGF受容体ファミリー TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$ , NGF, CD40, LT	保存された3~6Cys残基の繰り返し キナーゼドメインなし
TGF- $\beta$ 受容体ファミリー TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2, TGF- $\beta$ 3, アクチビン, BMPs (2~7)	セリン/スレオニンキナーゼドメイン
ケモカイン受容体ファミリー IL-8, CK (erythrocytochemokine)	酸性アミノ酸 セリン/スレオニンリン酸化部位
Ig型受容体ファミリー IL-1	免疫グロブリンドメイン



## 5 MAPキナーゼ系

MAPK (mitogen-activated protein kinase) は、増殖因子および発癌プロモーターの刺激によって活性化され、細胞内の多様な基質をリン酸化するキナーゼとして発見された。その後、TyK活性をもつ増殖因子受容体から癌原遺伝子産物の低分子GTP結合タンパク質であるRasやSer/ThrキナーゼであるRaf-1を介してMAPKファミリーの活性化に至るシグナル経路が明らかにされた。この複雑なMAPキナーゼカスケードは、増殖、分化、発生、アポトーシスを規定する中枢経路として重要な働きをもっている。MAPKファミリーのシグナル伝達系が関わるものには、インスリン、EGF、PDGF、TGF- $\beta$ ファミリー、IL-1、TNF- $\alpha$ などがある。また、ストレスに応答するシグナル伝達系としても知られている。



## 6 PI3キナーゼ系

PI3K (ホスファチジルイノシトール3キナーゼ) はSHタンパク質に属し、自己リン酸化した種々の受容体チロシンキナーゼと結合する。結合するとPI3Kのチロシン残基がリン酸化されて活性化し、ホスファチジルイノシトール(PI)のイノシトール環の3位をリン酸化してPI-3-Pがつくられ、細胞遊走・細胞増殖シグナルの伝達に関与する。

### MAPキナーゼカスケードによるシグナル伝達

MAPKのシグナル伝達系は、MAPKKKキナーゼ(MAPKKK)、MAPKキナーゼ(MAPKK)、MAPキナーゼ(MAPK)の一連のタンパク質リン酸化酵素の活性化カスケードにより核内に情報を伝達する。

増殖因子が受容体に結合すると、癌原遺伝子rasの遺伝子産物のRasはGTPと結合して活性型となり、細胞増殖のシグナル伝達因子として機能する。Raf-1は、活性化されたRasに結合して活性化され、MAPKKであるMEKをリン酸化して活性化する。MEKはMAPKを活性化し、核内に移送されたMAPKは、種々の転写因子のセリン・スレオニン残基をリン酸化して遺伝子発現を促進する。TGF- $\beta$ ファミリーや種々のストレスに対しても、それぞれMAPキナーゼカスケードを構成する要素が存在する。

### 略語

ASK1	apoptosis signal regulating kinase
ATF2	activation transcription factor
ERK	extracellular signal-regulated kinase
JNK	c-Jun N-terminal kinase
MEK	MAPK/ERK kinase
MEKK	MEK kinase
MKK	MAPK kinase
p38	LPS刺激でリン酸化されるタンパク質
PAK	p21-activated kinase
Rac	Rasホモログ
Raf	raf遺伝子でコードされているタンパク質
Ras	ras遺伝子でコードされているタンパク質
SAPK	stress activated protein kinase
SEK1	SAPK/ERK kinase-1
TAK1	TGF- $\beta$ activated kinase

### 6 転写因子によるDNA認識の分子機構

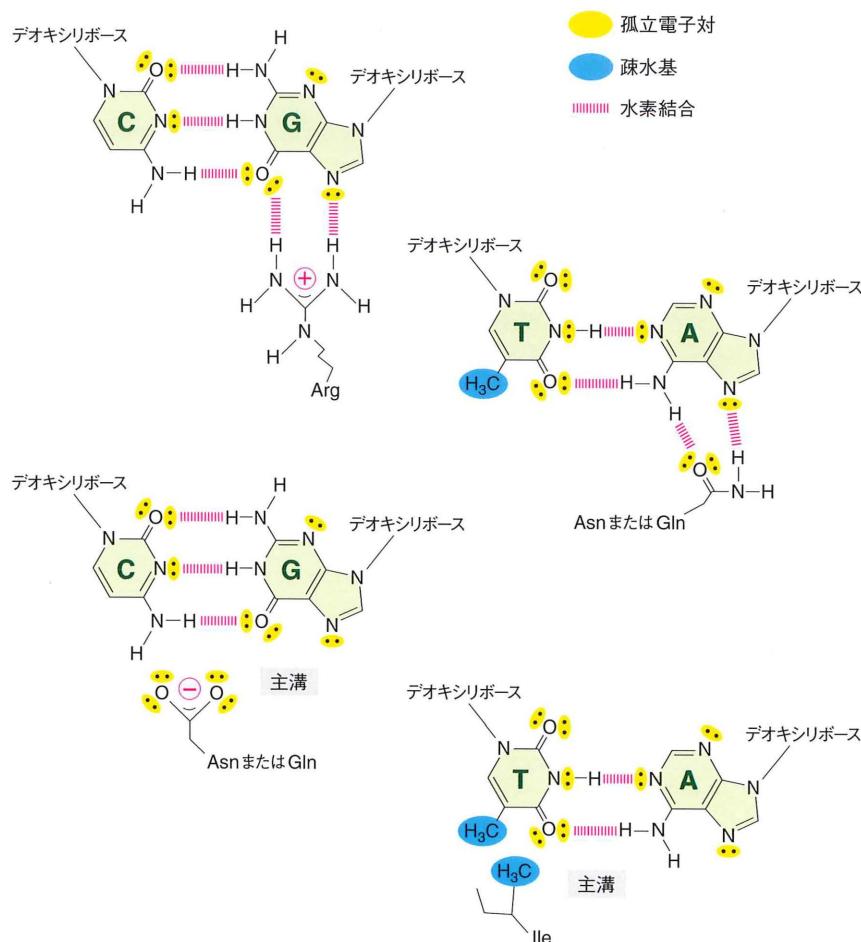
転写因子は、どのように二本鎖DNA上の特異塩基配列をもつ応答性エレメントやプロモーターを認識するのだろう？DNA結合能をもつタンパク質の構造解析から、二本鎖DNA主溝と副溝の構造に加えて、どのアミノ酸がどのようにして特異的な塩基を認識するか明らかにされつつある。

#### 1 タンパク質がDNAを認識する機序

- ① 疎水結合（ファンデルワールス力）：アミノ酸側鎖のメチル基、メチレン基、芳香環、Pro環。多くは、タンパク質の内部に埋もれて疎水性コアを形成し、立体構造を安定化しているが、表面に露出するとタンパク質の疎水性領域と結合する。DNAの塩基自体は疎水性（メチル基など）で、タンパク質の疎水性領域と結合する。疎水性残基のPhe, Leuの側鎖はDNAの塩基環に入り込んで楔を打ち込み、DNA鎖を曲げる。
- ② 静電力的結合：アミノ酸がもつ静電気的性質。Lys, Argは正荷電、Asp, Glu、リン酸化Tyr, Ser, Thrは負荷電。アセチル化されたLysは正荷電を消失する。Hisのプロトン化は正荷電をもつ。
- ③ 水素結合：タンパク質のヘリックス、 $\beta$ シート、ターン構造は二本鎖DNAを安定化する。

#### 2 アミノ酸残基とDNA塩基の特異的結合

- ① Argのグアニジウム基やLysのアミノ基プロトンが、グアニンの6位カルボニル酸素原子や7位窒素原子上の孤立電子対と水素結合する。
- ② AsnやGlnの側鎖アミド基のカルボニル酸素原子上の孤立電子対やアミドプロトンが、アデニンの6位アミノプロトンや7位窒素原子上の孤立電子対と水素結合する。
- ③ AspやGlnのカルボキシル基の孤立電子対が、シトシンの4位アミノプロトンと水素結合する。
- ④ Ileなどの疎水性アミノ酸側鎖や長鎖アミノ酸のアルキル鎖が、チミンのメチル基と疎水結合する。
- ⑤ Ser, Thrのヒドロキシル基は、アデニン、グアニンの窒素原子、チミンの酸素原子と結合する。



① アミノ酸残基とDNA塩基の特異的結合

# 情報伝達系

## 接着斑型受容体

### 7 接着斑型受容体

細胞接着分子とインテグリンが結合してタコイボ状の接着斑 (focal adhesion) を形成する。この接着斑に新しいタイプの TyK が局在することが明らかとなり, FAK (focal adhesion kinase) と名づけられた。

#### 接着斑型受容体

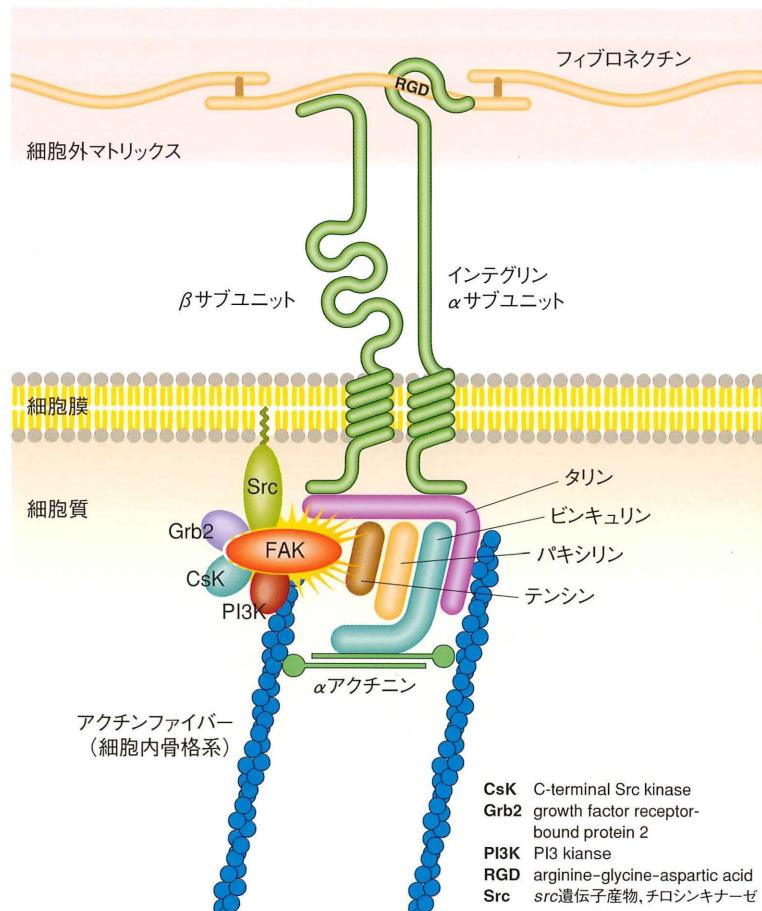
従来, フィブロネクチンに対する細胞膜表面に存在する受容体の存在が同定されていたが, その後 RGD スーパーファミリー細胞接着分子(166 ページ参照)と結合するインテグリン(integrin)スーパー ファミリー分子であることが判明した。インテグリンの細胞膜表面受容体は  $\alpha$ ,  $\beta$  鎮からなる分子量 140 kDa 前後のヘテロダイマーで, 細胞膜貫通ドメインと短い細胞質ドメインをもつ。 $\alpha$ ,  $\beta$  サブユニットは複数の分子種が存在し, それぞれの組み合わせで 21 種が見出されている(166 ページの表を参照)。

正常細胞では, 細胞外マトリックスとインテグリンの接着により FAK が活性化され, シグナルが伝達されて細胞の増殖・分化が制御される。癌細胞では, 癌遺伝子産物 Src により FAK が活性化され, 癌化, 特に無規律的増殖, 浸潤, 転移を引き起こすと考えられている。

#### 接着斑型受容体と接着斑キナーゼ(FAK)

接着斑が形成されると, チロシンキナーゼ活性をもつ 120 kDa の FAK が自己リン酸化を起こし, 細胞膜の裏打ち構造のタリン, ビンキュリン, テンシン, パキシリン,  $\alpha$  アクチニンなどに連動して細胞骨格のアクチナファイバーにシグナルが伝達される。

また, FAK と結合するものとして Src ファミリー, CsK, Grb2, PI3K など多くのものがあり, 下流の細胞内シグナル伝達系として MAP キナーゼ系, ホスホキナーゼ C 系, プロテインキナーゼ系, PI3 キナーゼ系が働いている。



# 情報伝達系

## 病原体認識受容体 Toll-like receptor

### 8 病原体認識受容体

従来、自然免疫系の病原体認識は特異性がなく、無作為に異物を認識していると思われていたが、病原体特有の分子構造を認識する受容体の存在が明らかになり、TLR (Toll-like receptor) と名付けられた。

#### 1 TLR ファミリー

TLR-like receptor (TLR) の名は、ショウジョウバエの自然免疫系における抗菌ペプチドの誘導に必要な受容体遺伝子=Toll 遺伝子に由来する。TLR は膜貫通領域を 1 カ所もち、細胞内領域は IL-1 受容体と相同的な領域 (Toll/IL-1 受容体相同領域; TIR ドメイン) をもつ。細胞外領域はロイシン、イソロイシンに富む繰り返し構造 (leucine rich repeat; LRR) をもつ。

**TLR4**：グラム陰性菌細胞壁の内毒素である LPS (lipopolysaccharide) に対する受容体である。LPS の認識には、TLR4 以外に、LPS と結合する LPS 結合タンパク (LPS-binding protein; LBP), CD14, MD-2 が必要とされている。CD14 は、GPI (glycosylphosphatidylinositol) アンカーで細胞膜表面に局在するタイプと、遊離型として血清中に存在するタイプの 2 種類がある。GPI アンカー型 CD14 は TLR4 とともに LPS/LBP 複合体を認識し、遊離型 CD14 は LPS/LBP と複合体を形成して CD14 非発現細胞を活性化すると考えられている。MD-2 は TLR4 の LRR 構造と会合し、LPS の認識に重要な役割をしていると考えられている。

**TLR2, 6**：TLR2 は TLR6 とヘテロ二量体を形成し、細菌の細胞壁を構成するペプチドグリカンやマイコプラズマのリポタンパク質などを認識する。

**TLR3**：TLR ファミリーで保存されているプロリン残基をもたない、RNA ウィルスの複製時にみられる二本鎖 RNA を認識する。

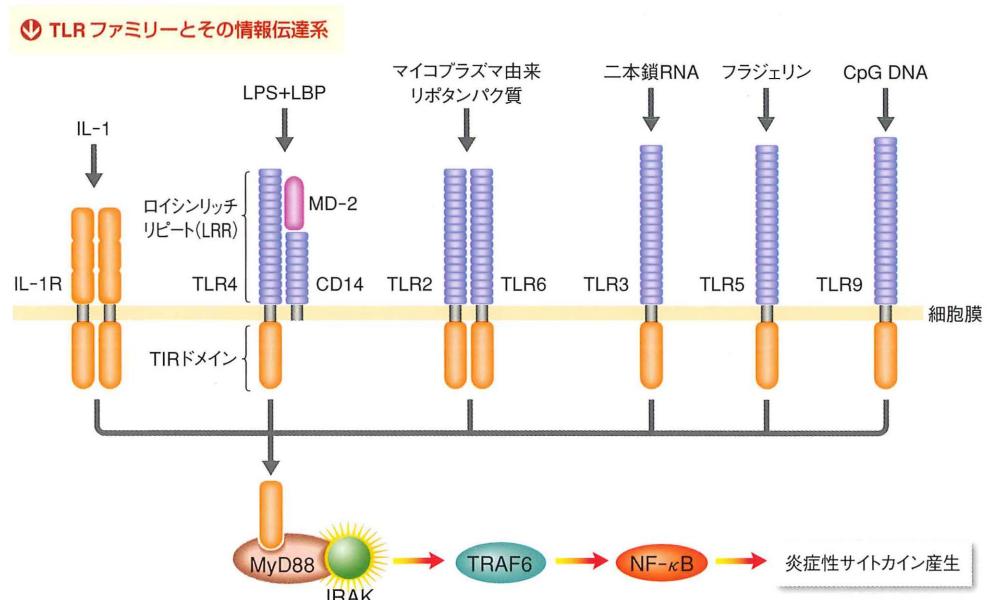
**TLR5**：細菌の鞭毛を構成するタンパク質であるフラジェリンを認識する。フラジェリンは腸上皮細胞に作用し、IL-8 などのサイトカイン産生を促進する。

**TLR9**：細菌 DNA によくみられる非メチル化 CpG モチーフを有する DNA を認識する。哺乳類 DNA はほとんどメチル化されていることから、細菌 DNA のみを認識すると考えられる。

#### 2 TLR の細胞内情報伝達系

TLR の細胞内ドメインは IL-1 受容体と相同性があることから、IL-1 のシグナル伝達と同じ分子を利用していると考えられる。受容体の活性化により、細胞内のアダプター分子 MyD88 を介して IRAK (IL-1 receptor associated kinase) が活性化されて、TRAF6 (TNF receptor associated factor 6), IKK (IKB kinase), IKB を介して最終的に転写因子 NF- $\kappa$ B が活性化される。MyD88 ノックアウトマウスは、LPS, リポタンパク質, 二本鎖 RNA, フラジェリン, CpG DNA の刺激に対して炎症性サイトカインを産生しないことから、MyD88 は TLR の細胞内情報伝達に重要な役割を果たしていると考えられる。

一方、MyD88 非依存的な経路の存在も知られており、その活性化機構は不明であるが、細胞内アダプター分子として TIRAP/Mal (Toll-IL-1 receptor domain-containing adapter protein / myeloid differentiation protein 88 adapter-like) が関与するといわれている。



# 情報伝達系

## レドックス制御 redox regulation

### 9 レドックス制御と情報伝達

レドックス(redox)とは、酸化・還元が関与する化学反応やその環境をいう。生体内で生じた酸化ストレスは、情報分子としてシグナル伝達系を作動してレドックス制御に働く。

#### 1 レドックス制御

細胞内ではミトコンドリア電子伝達系、好中球のNADPHオキシダーゼ、放射線、重金属、アルキル化剤などによって活性酸素(oxygen radical)が生じる。この生成と消去のバランスが破綻すると、細胞は酸化ストレス状態にさらされる。酸化ストレスの原因となる活性酸素には、一重項酸素( $^1\text{O}_2$ )、スーパーオキシド( $\text{O}_2^-$ )、ヒドロキシラジカル( $\text{OH}\cdot$ )、過酸化水素( $\text{H}_2\text{O}_2$ )、ヒドロペルオキシド( $\text{OOH}$ )などの分子種が存在し、これらはDNA、タンパク質、脂質の過酸化を引き起こして損傷を与える。ヒト細胞では酸化ストレスが情報分子となって、AP-1、NF- $\kappa$ Bなどの転写因子を活性化し、特定の遺伝子群の発現を誘導して活性酸素の消去系や還元機構を作動させ、レドックス制御を行っている。

#### 活性酸素に対する防御システム

##### I 活性酸素の生成の抑制

スーパーオキシドスマターゼ(SOD)

スーパーオキシドの消去( $\text{H}_2\text{O}_2$ への変換)  
 $2\text{O}_2^- + 2\text{H}^+ \rightarrow \text{H}_2\text{O}_2 + \text{O}_2$

カタラーゼ

過酸化水素の分解  
 $2\text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow 2\text{H}_2\text{O} + \text{O}_2$

ペルオキシダーゼ

過酸化水素、脂質ヒドロペルオキシドの分解  
 $\text{H}_2\text{O}_2 + \text{AH}_2 \rightarrow 2\text{H}_2\text{O} + \text{A}$   
 $\text{LOOH} + \text{AH}_2 \rightarrow \text{LOH} + \text{H}_2\text{O} + \text{A}$

グルタチオンペルオキシダーゼ

過酸化水素、脂質ヒドロペルオキシドの分解  
 $\text{H}_2\text{O}_2 + 2\text{GSH} \rightarrow 2\text{H}_2\text{O} + \text{GSSG}$   
 $\text{LOOH} + 2\text{GSH} \rightarrow \text{LOH} + \text{H}_2\text{O} + \text{GSSG}$

グルタチオン-S-トランスフェラーゼ

脂質ヒドロペルオキシドの分解

カロチノイド

一重項酸素の消去

トランスフェリン、ラクトフェリン

鉄イオンの安定化

##### II ラジカル捕捉型抗酸化物

ビタミンC、尿酸、ビリルビン、アルブミン

水溶性ラジカルの捕捉、ビタミンEなど脂溶性ラジカル捕捉型抗酸化物の再生

ビタミンE、ユビキノール、カロチノイド

脂溶性および水溶性ラジカルの捕捉安定化

##### III 修復・再生機能

リバーゼ、プロテアーゼ、DNA修復酵素

損傷した膜脂質、タンパク質、遺伝子の修復

#### NF- $\kappa$ Bを誘導する因子

##### ウイルス

HIV-1 (ヒト免疫不全ウイルス1型)  
HTLV-1 (ヒトT細胞白血病ウイルス1型)  
HBV (B型肝炎ウイルス)  
HSV-1 (ヒト単純ヘルペスウイルス1型)  
EBV (Epstein-Barrウイルス)  
アデノウイルス

##### サイトカイン

TNF- $\alpha$   
LT (リンホトキシン、TNF- $\beta$ )  
IL-1, IL-2  
LIF

##### マイトジエン

LPS (リポ多糖)  
レクチン  
カルシウムイオノフォア  
血清

##### ストレスなど

紫外線、 $\gamma$ 線  
過酸化水素  
シクロヘキシミド(タンパク質合成阻害剤)  
ホルボールエステル

#### NF- $\kappa$ Bにより転写が活性化される遺伝子

##### 細胞表面分子

免疫グロブリン $\kappa$ 鎖  
T細胞受容体  
MHC (主要組織適合性抗原) クラスI  
IL-2受容体  
 $\beta_2$ -ミクログロブリン  
VCAM-1 (血管細胞接着分子1)  
Eセレクチン、Pセレクチン

##### サイトカイン

IFN- $\beta$   
GM-CSF  
G-CSF  
CSF-1  
IL-2, IL-6, IL-8, IL-12  
TNF- $\alpha$   
LT (リンホトキシン、TNF- $\beta$ )

##### 急性期タンパク質

アンジオテンシノーゲン  
血清アミロイドA前駆体

##### 転写制御因子

NF- $\kappa$ B1  
I- $\kappa$ B $\alpha$   
c-Myc  
IRF-1 (インターフェロン制御因子1)

##### その他

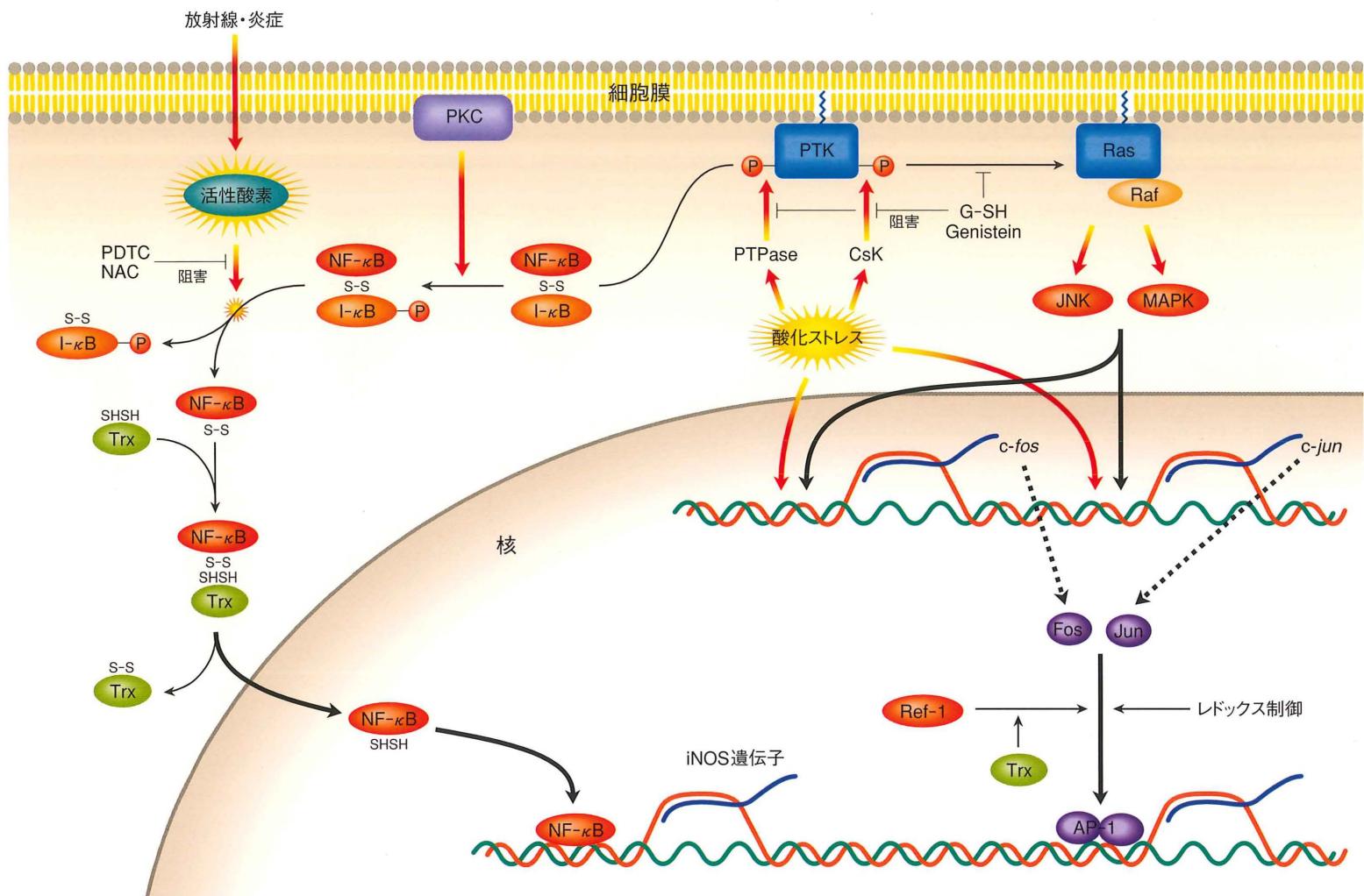
iNOS (誘導型NO合成酵素)

## ① 略語

AP-1	activator protein-1
CsK	C-terminal Src kinase
Genistein	チロシンキナーゼ阻害剤
I- $\kappa$ B	inhibitor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ Bの核内移行阻害因子)
iNOS	inducible NO synthase (誘導型NOS)
JNK	c-Jun N-terminal kinase
NAC	N-acetylcysteine
NF- $\kappa$ B	nuclear factor- $\kappa$ B (免疫グロブリン $\kappa$ 鎖遺伝子発現のエンハンサーのB断片に結合する)
PDTC	pyrrolidine dithiocarbamate
PKC	protein kinase C
PTK	protein tyrosine kinase (細胞質型チロシンキナーゼ)
Ref-1	reducing factor 1
Trx	thioredoxin

## ② 活性酸素の情報伝達系

転写調節因子であるNF- $\kappa$ Bは通常細胞質でI- $\kappa$ Bと複合体を形成し不活性型であるが、活性酸素によってI- $\kappa$ Bが遊離し、その結果NF- $\kappa$ Bは核に移送され遺伝子の転写を誘導する。その際、NF- $\kappa$ BがDNAの応答性エレメントに結合できるようになるためには、やはり酸化ストレスにより誘導されたチオレドキシン(Trx)によるプロセシングを受けてNF- $\kappa$ Bのジスルフィド結合(S-S結合)が還元される必要がある。また、活性酸素は、Cキナーゼ、セリンキナーゼ、チロシンキナーゼを活性化し、NF- $\kappa$ B I- $\kappa$ Bをリン酸化して活性化すると考えられている。さら



## 2 NOの合成

NOはNOS (NO synthase)により合成されるガス状のラジカルであり, 反応性が高く生体構分子と反応して毒性を発揮する一方, 情報伝達分子として血管弛緩, 血小板凝集の抑制, 神経伝達, 細胞死, 免疫など多彩な生理機能をもつ。NOはガス状であり組織中や細胞膜を自由に拡散できることから, 受容体を介さないで直接細胞間の情報伝達が可能である。種々の細胞で  $\mu$  モル濃度で産生され, 一般に半減期は短く数秒単位である。

### ① NOの合成

NOの合成酵素NOSはカルモジュリン依存性の2種と非依存性の1種が知られており, アルギニンを基質に, NADPH, カルモジュリン, ピオブテリンをコファクターにしてNOを合成する。NOはグアニル酸シクラーゼを活性化してcGMPを合成し, 情報伝達系を作動させる。

