

# 学術俯瞰講義 2009-05-27 (水)

医学部 宮園 浩平  
(miyazono@m.u-tokyo.ac.jp)

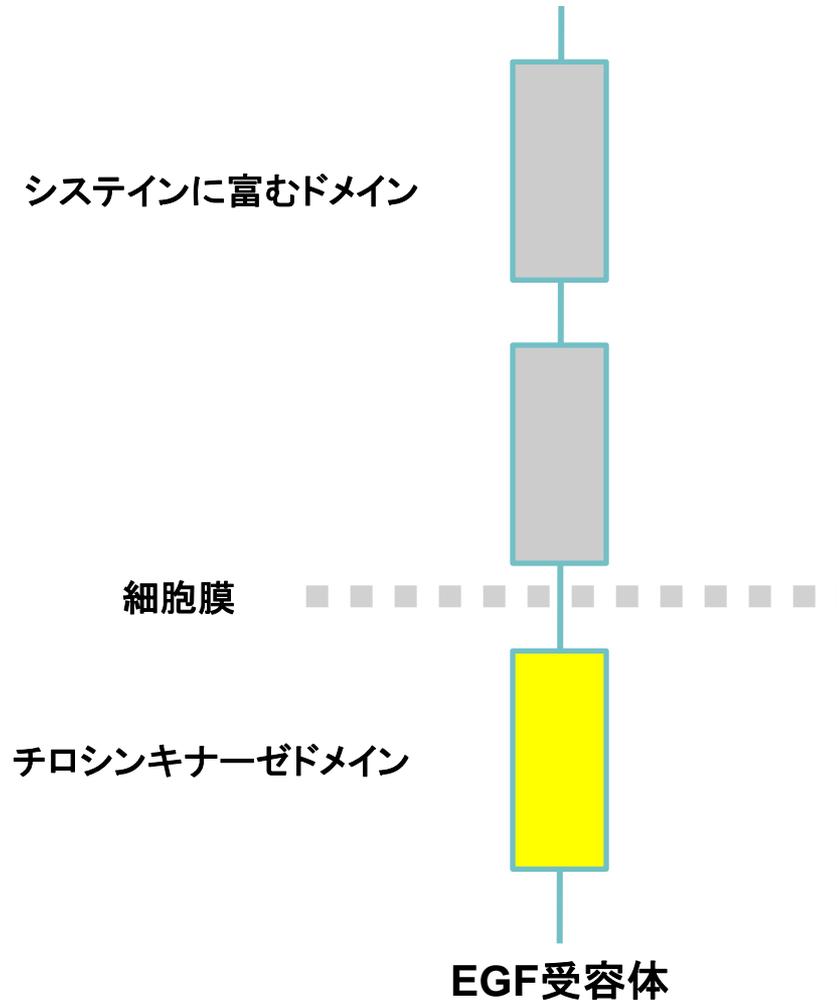
「細胞情報システム」  
シグナル伝達—細胞膜受容体から薬まで

「※:このマークが付してある著作物は、第三者が有する著作物ですので、同著作物の再使用、同著作物の二次的著作物の創作等については、著作権者より直接使用許諾を得る必要があります。」

# 細胞内シグナル伝達機構 (signal transduction)

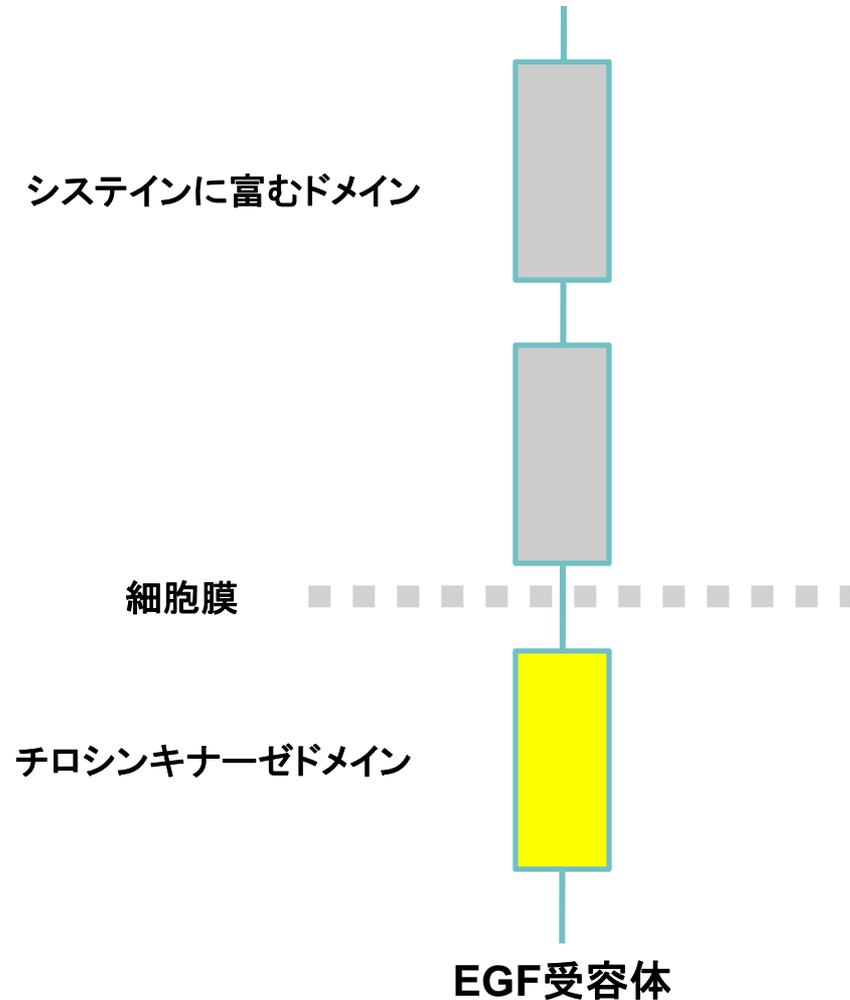
細胞は外からの刺激を受けたあと、  
どうやって増殖するか。

# 上皮増殖因子EGF (epidermal growth factor) の受容体 (receptor)

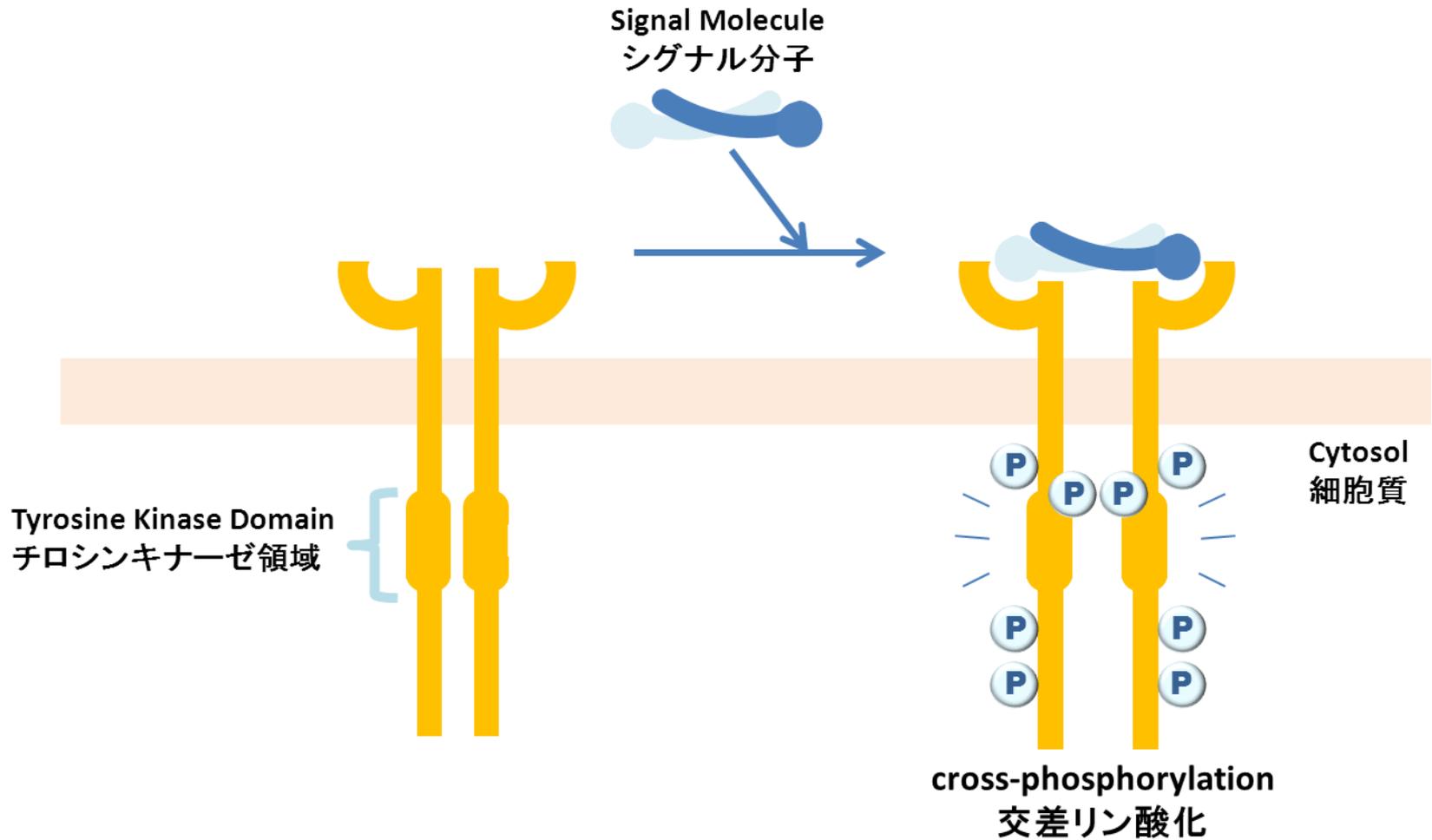


# 上皮増殖因子EGF (epidermal growth factor) の受容体 (receptor)

- 細胞内にチロシン残基をリン酸化するチロシンキナーゼがあることが特徴。
- がん遺伝子Srcもチロシンキナーゼ活性を持つ。

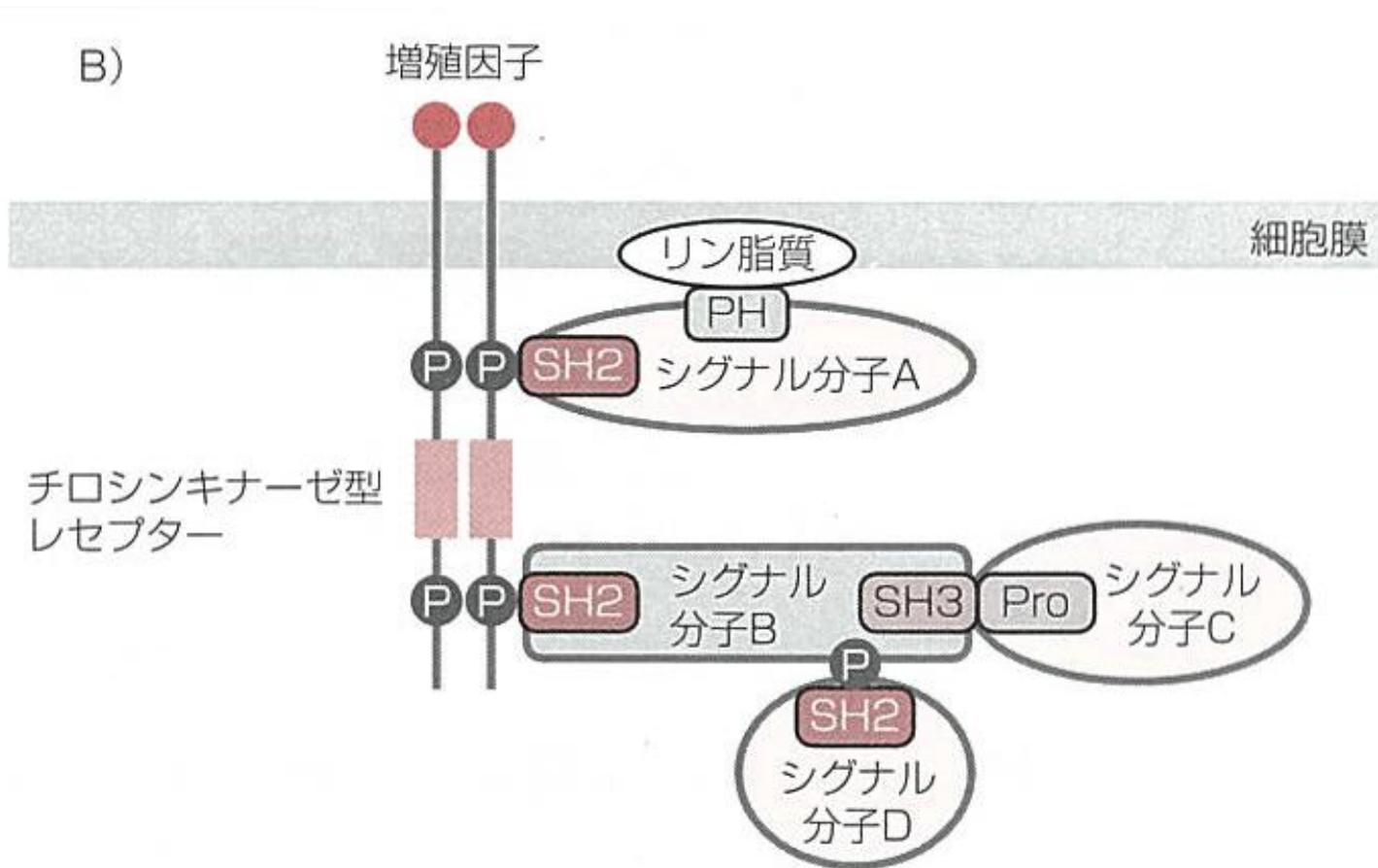


# 増殖因子は受容体の2量体化を促進する

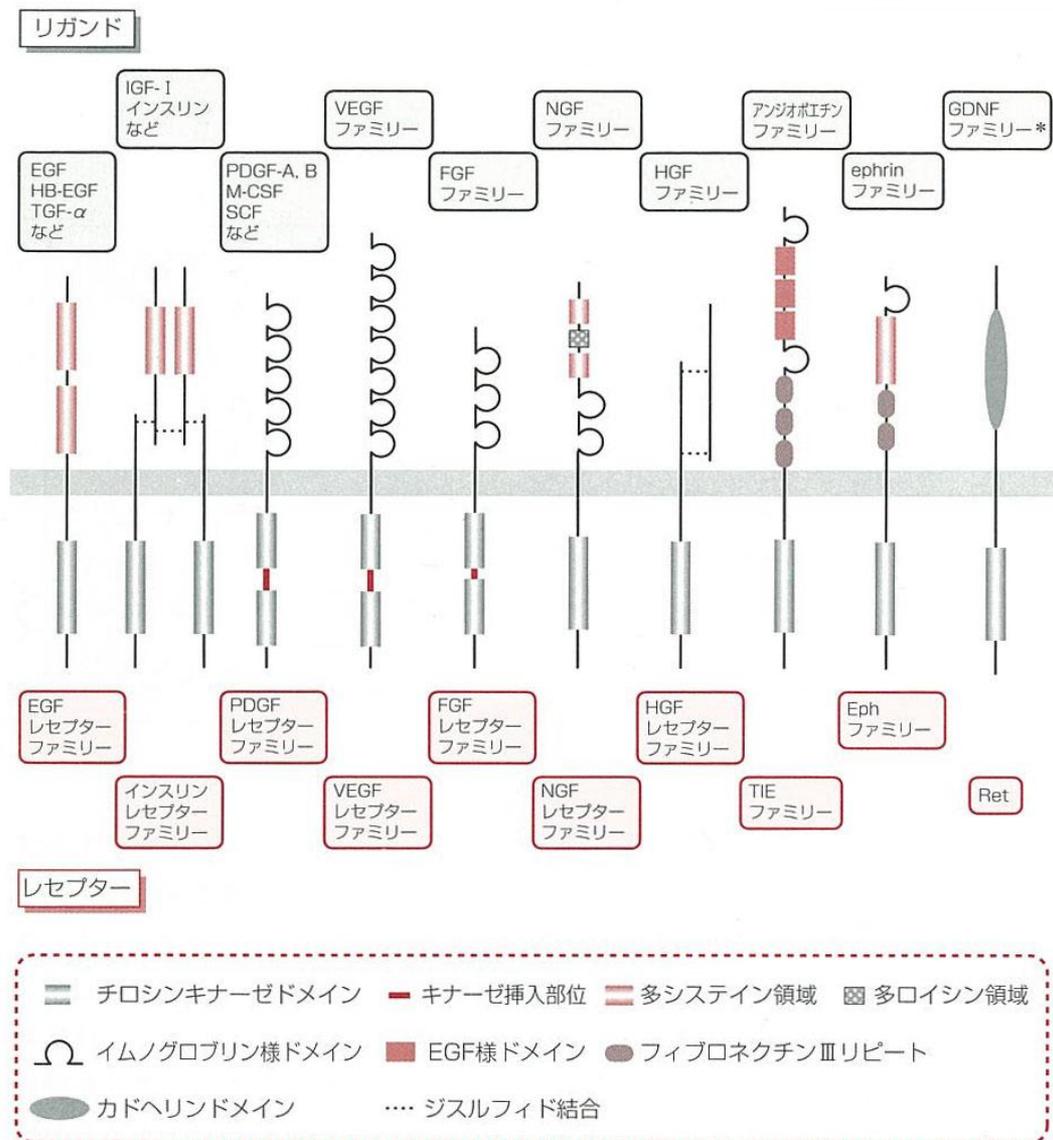


RTK: receptor tyrosine kinase

# リン酸化したチロシンにはさまざまな細胞内シグナル分子が結合する

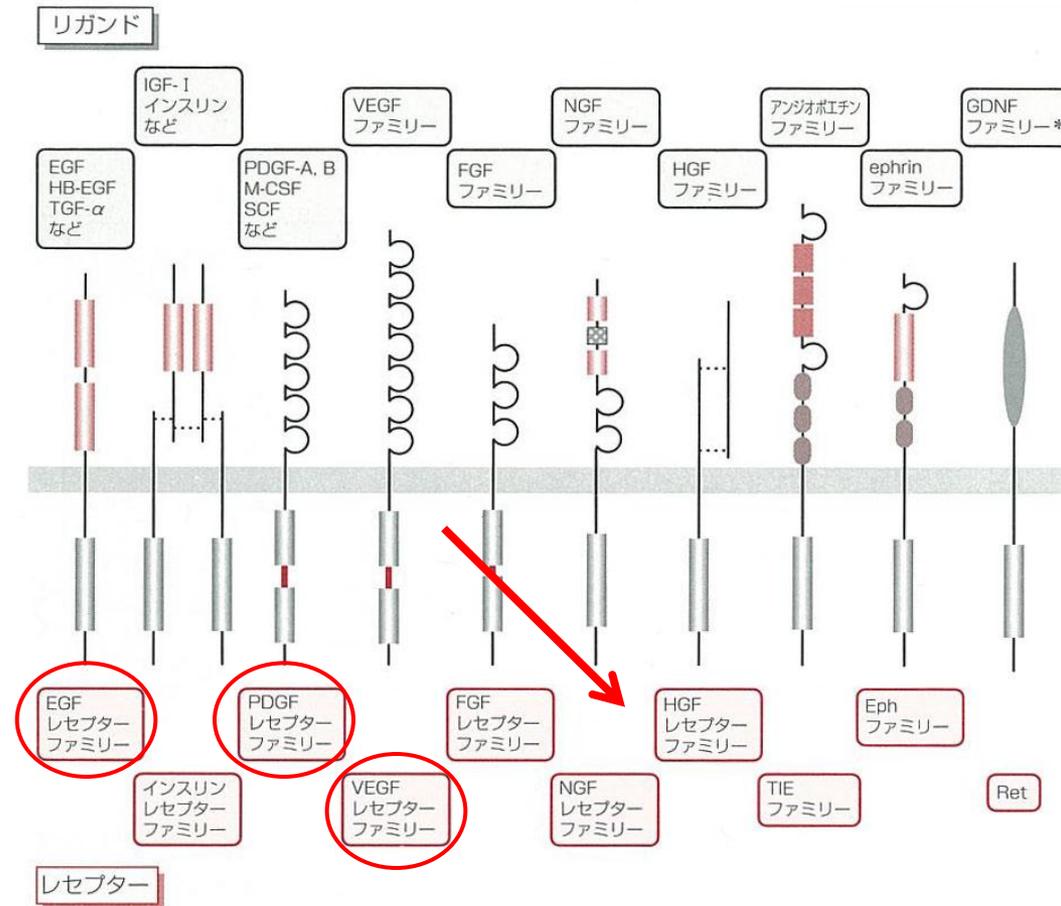


# 主なチロシンキナーゼ型レセプターとそのリガンド



†  
 宮澤恵二, 横手幸太郎, 宮園浩平著  
 『新細胞増殖因子のバイオロジー』  
 実験医学バイオサイエンス 34  
 羊土社 (2000)

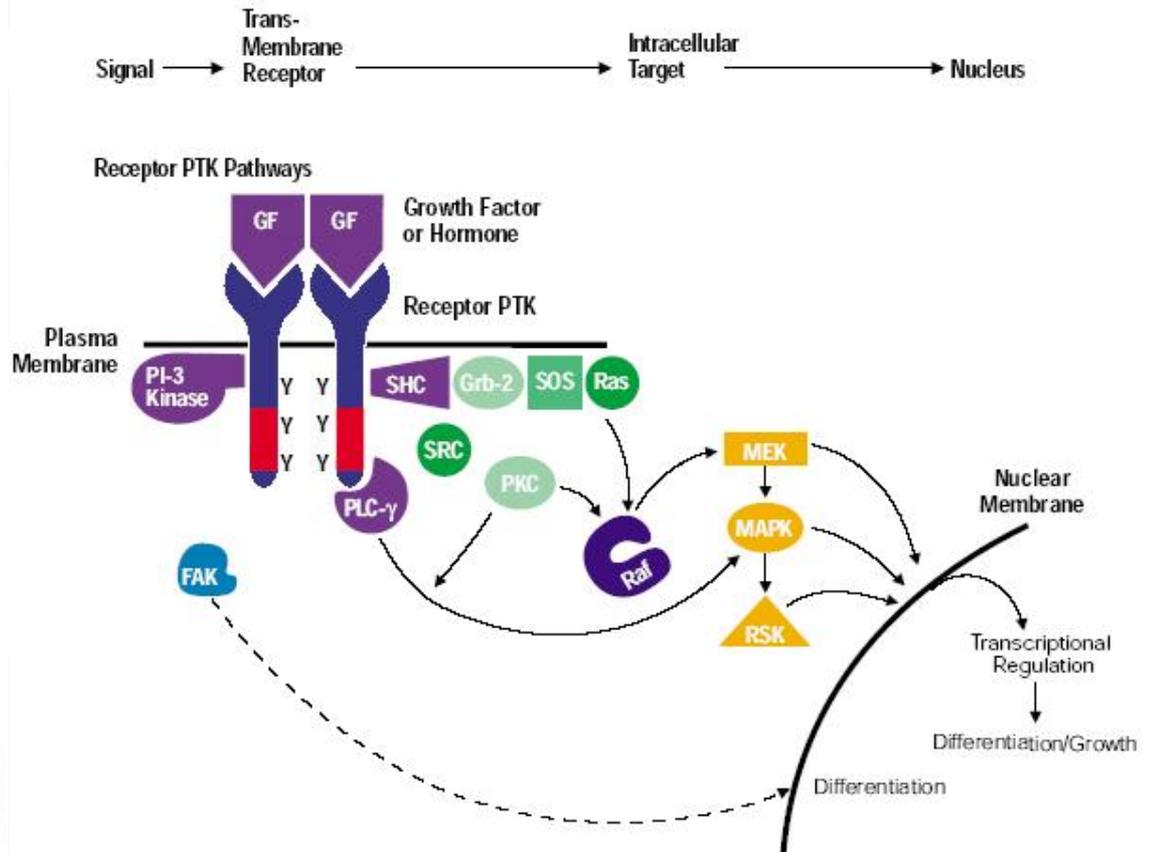
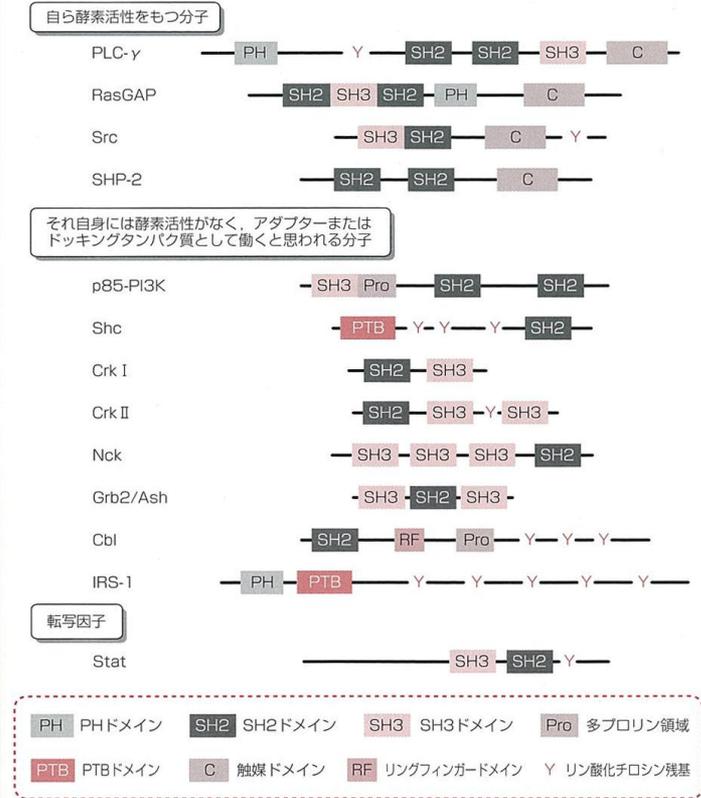
# 主なチロシンキナーゼ型レセプターとそのリガンド



†  
 宮澤恵二, 横手幸太郎, 宮園浩平著  
 『新細胞増殖因子のバイオロジー』  
 実験医学バイオサイエンス 34  
 羊土社 (2000)

# リン酸化したチロシンにはさまざまな細胞内シグナル分子が結合する

図 2-7 チロシンキナーゼ型レセプターの標的となる主な細胞内シグナル物質



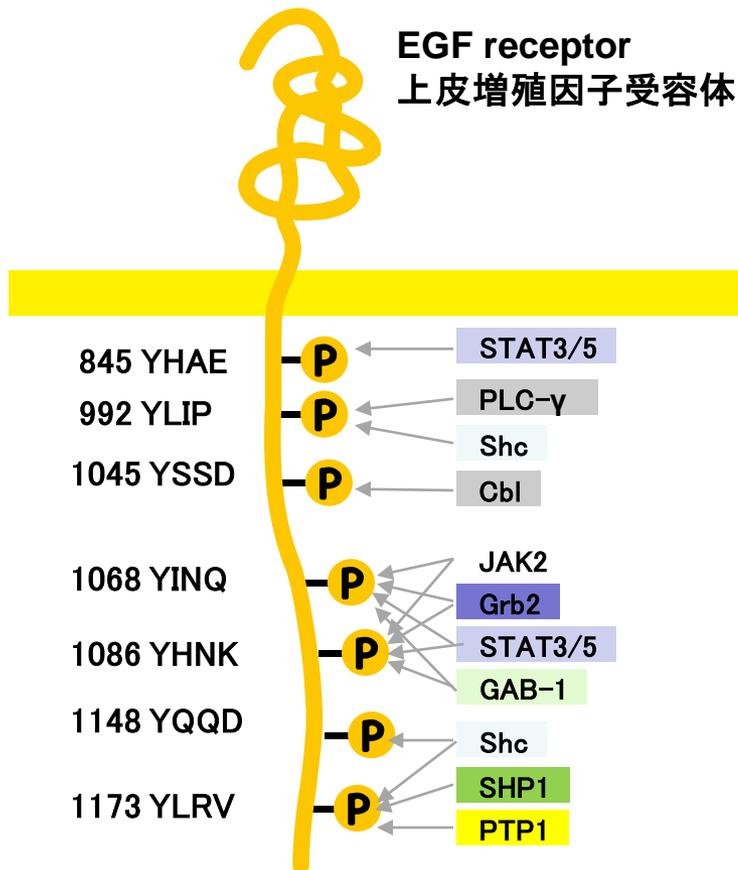
† 宮澤恵二, 横手幸太郎, 宮園浩平著  
『新細胞増殖因子のバイオロジー』  
実験医学バイオサイエンス 34、羊土社 (2000)

† Image reproduced with permission from  
Promega Corporation.  
[http://www.promega.com/guides/sigtrans\\_gui](http://www.promega.com/guides/sigtrans_gui)  
de/

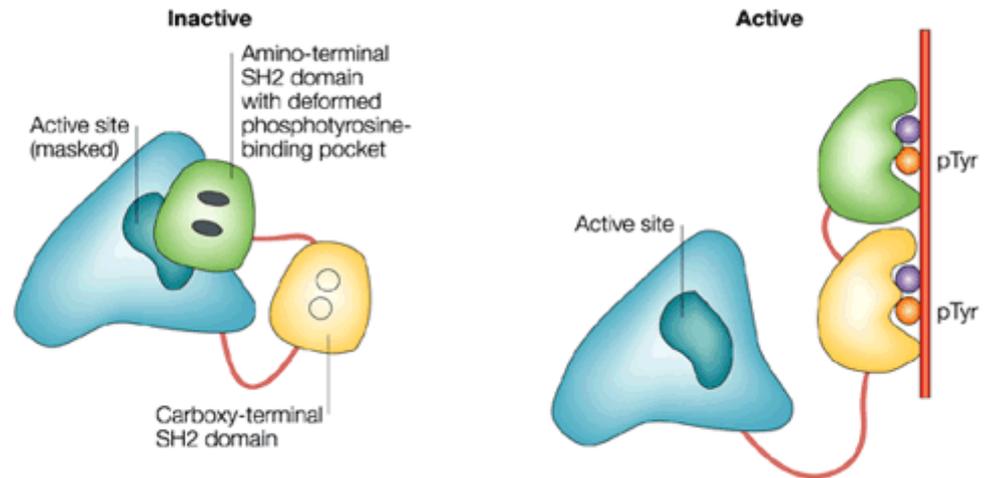
血小板由来増殖因子

PDGF: platelet-derived growth factor

# リン酸化したチロシンにはさまざまな細胞内シグナル分子が結合する



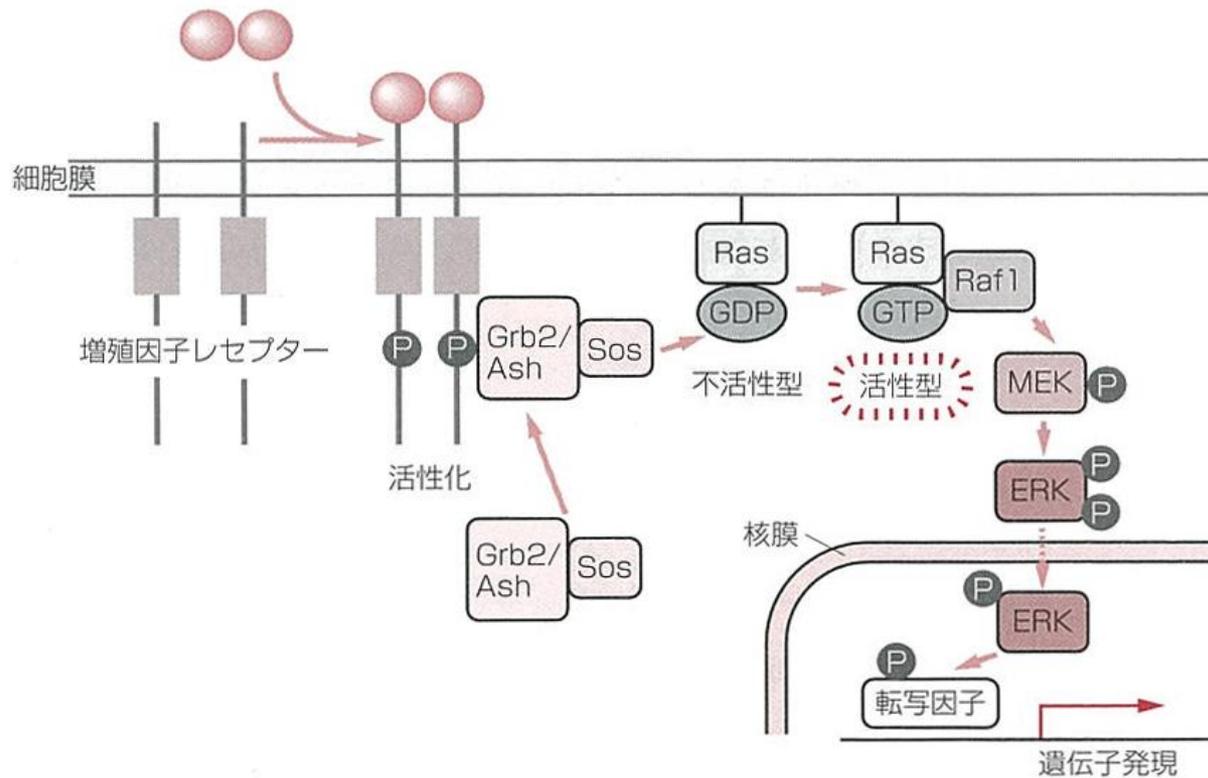
**b SHP-2**



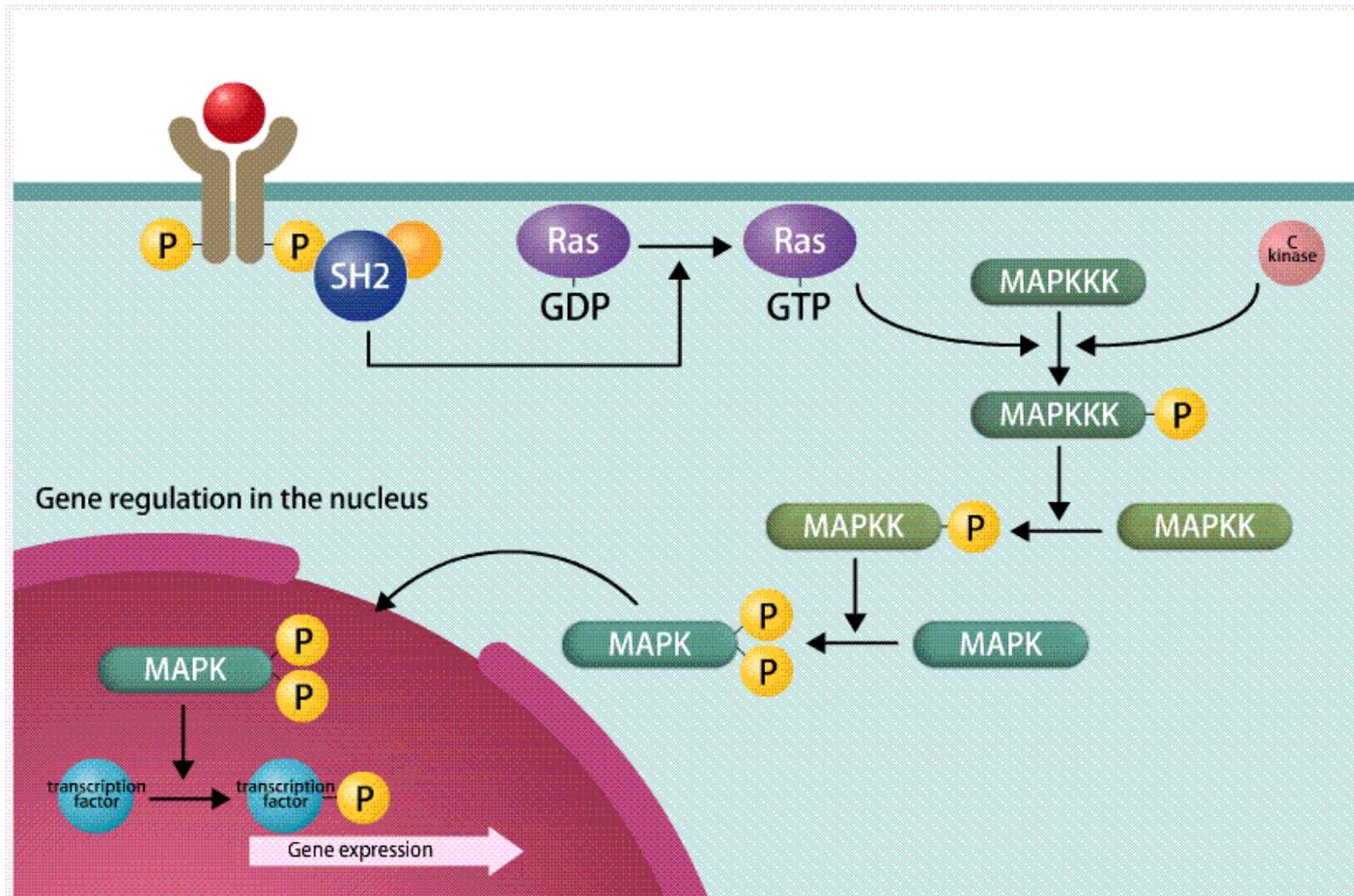
† Reprinted by permission from Macmillan Publishers Ltd:  
Michael B. Yaffe, Nature Reviews Molecular Cell Biology 3, 177-186,  
copyright (2002)

# 結合した細胞内シグナル分子からさらに次の分子へとシグナルが伝えられて行く

図 2-8 増殖因子およびそのレセプターによる Ras/MAP キナーゼ経路の活性化のしくみ



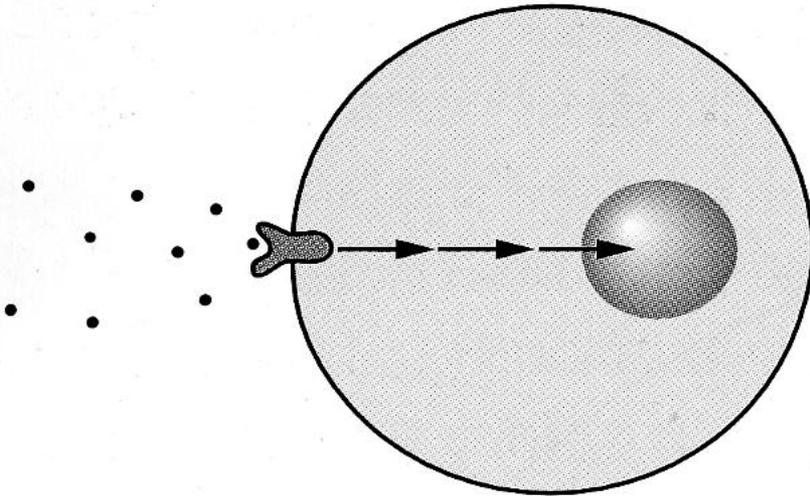
# 増殖因子のシグナル伝達カスケードの例



# 増殖因子のシグナル伝達とがん

## 正常の細胞

A)



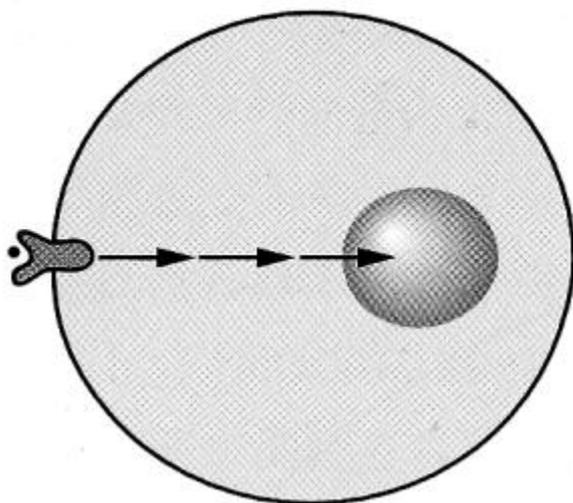
※

# 増殖因子のシグナル伝達とがん

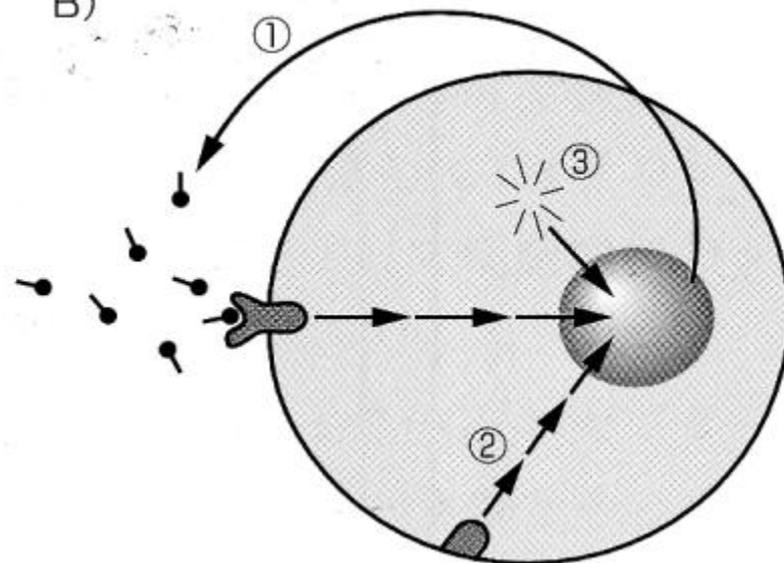
正常の細胞

がん細胞

A)



B)



がん細胞では増殖因子のシグナルが過剰に伝達される。  
→ アクセルが踏みっぱなしの状態

※

# 増殖因子とがん遺伝子

---

がん遺伝子

増殖因子

ヒトのがん

---

sis

PDGF-B鎖

脳腫瘍、骨肉腫

erb-B1

EGF receptor

肺がん

ras

シグナル伝達  
分子

肺、膵臓、大腸  
がんなど

---

sis (simian sarcoma virus)

erb-B1 (avian erythrorblastosis virus)

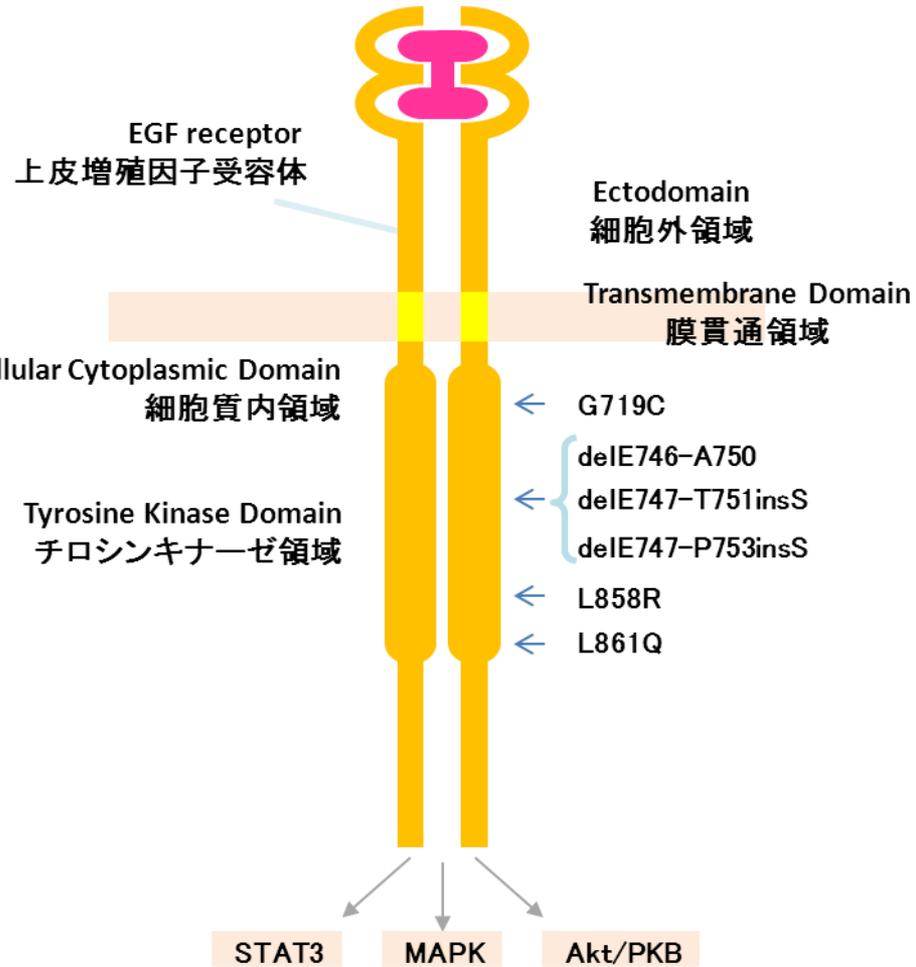
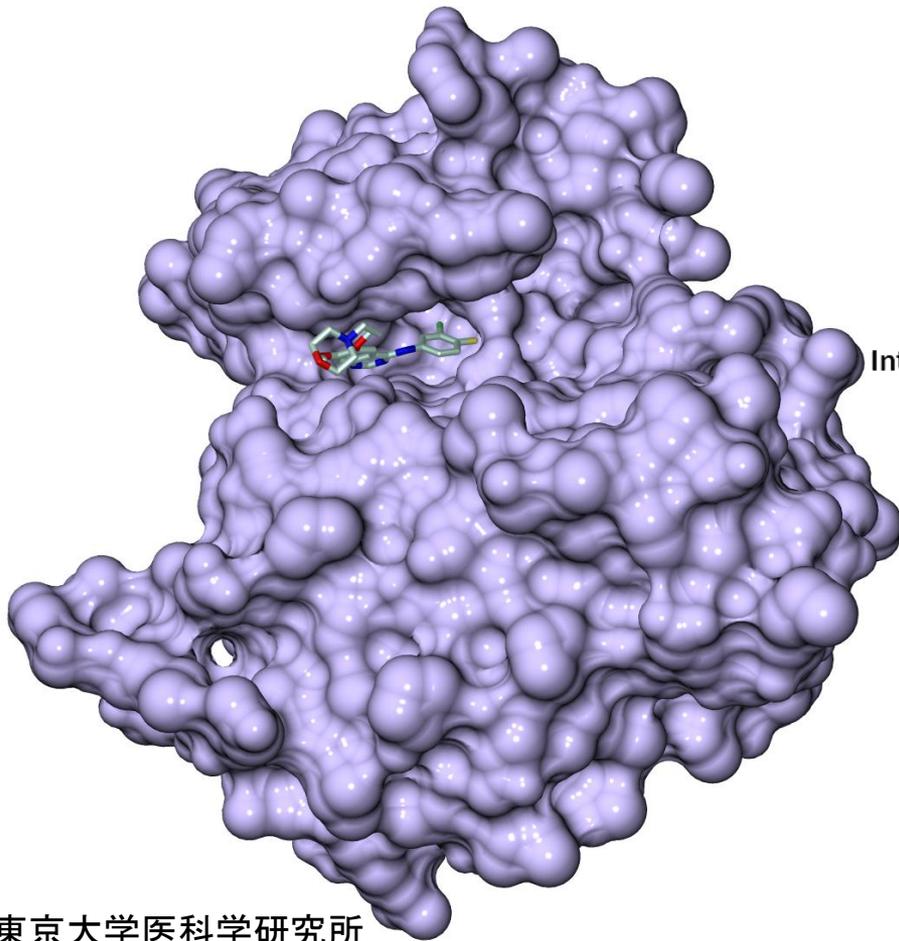
# IressaはEGFレセプターの機能を阻害する

著作権の都合により、  
ここに挿入されていた  
画像を削除しました。

Robert A. Weinberg, 2007, *The Biology of Cancer*,  
Garland Science, Figure 16.33(A)

**一部の肺癌には劇的に有効**

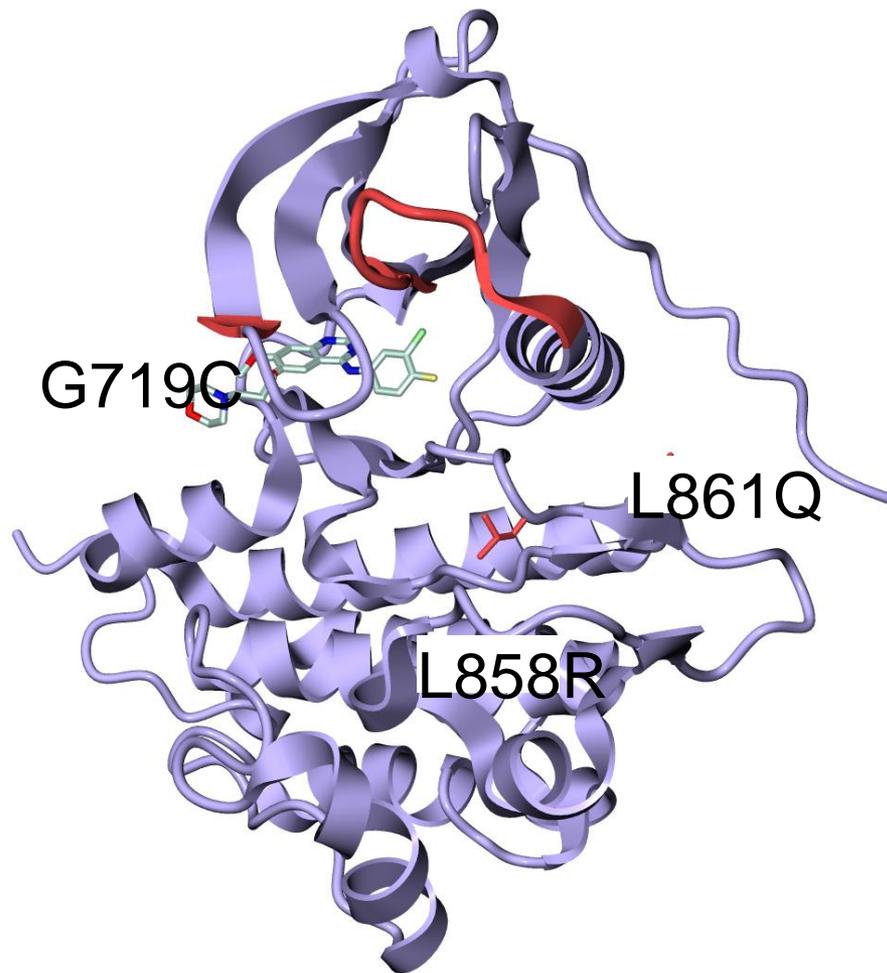
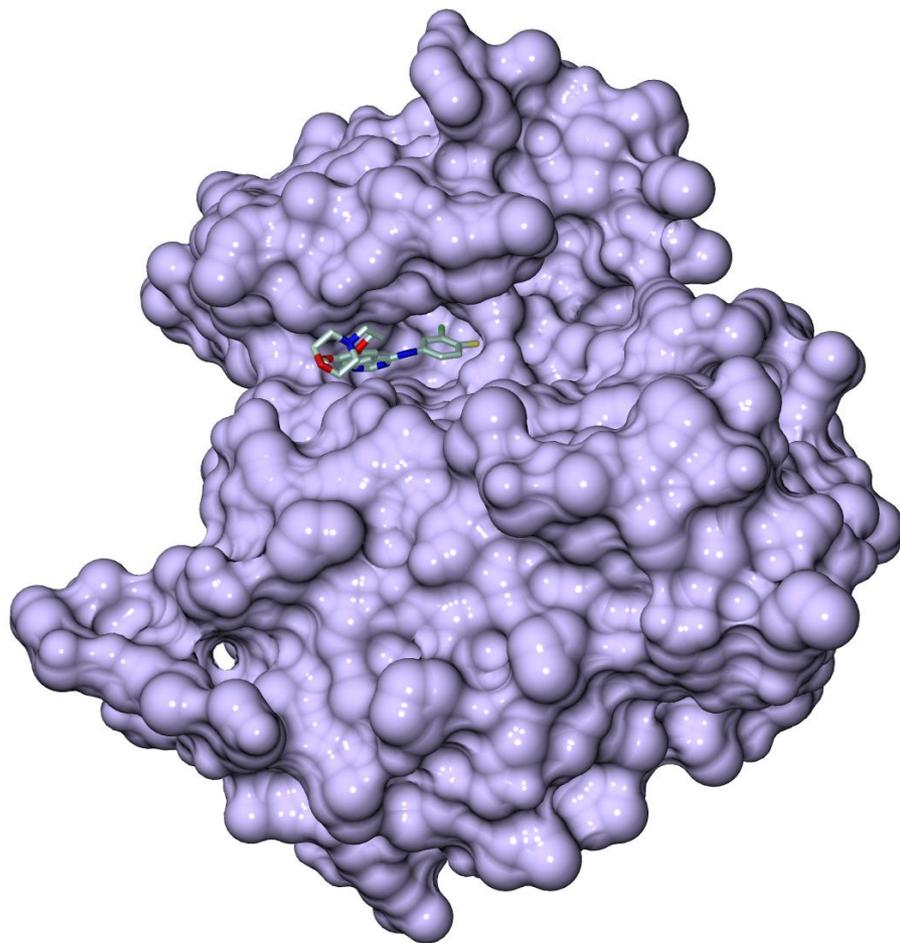
# EGFレセプターに見られる突然変異



東京大学医科学研究所  
濡木 理教授提供

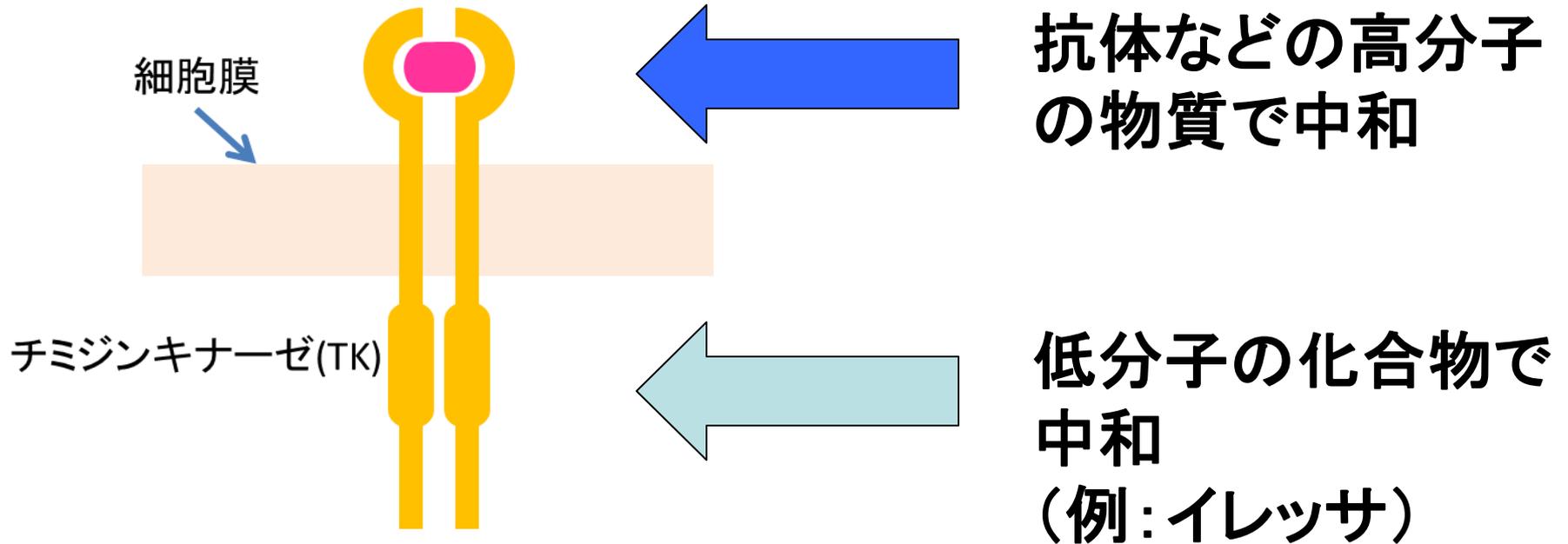
キナーゼのATP結合ポケットを”元から”ブロック  
→ 特に日本人女性の肺がんにも有効

# IressaによるEGFRキナーゼドメインの阻害

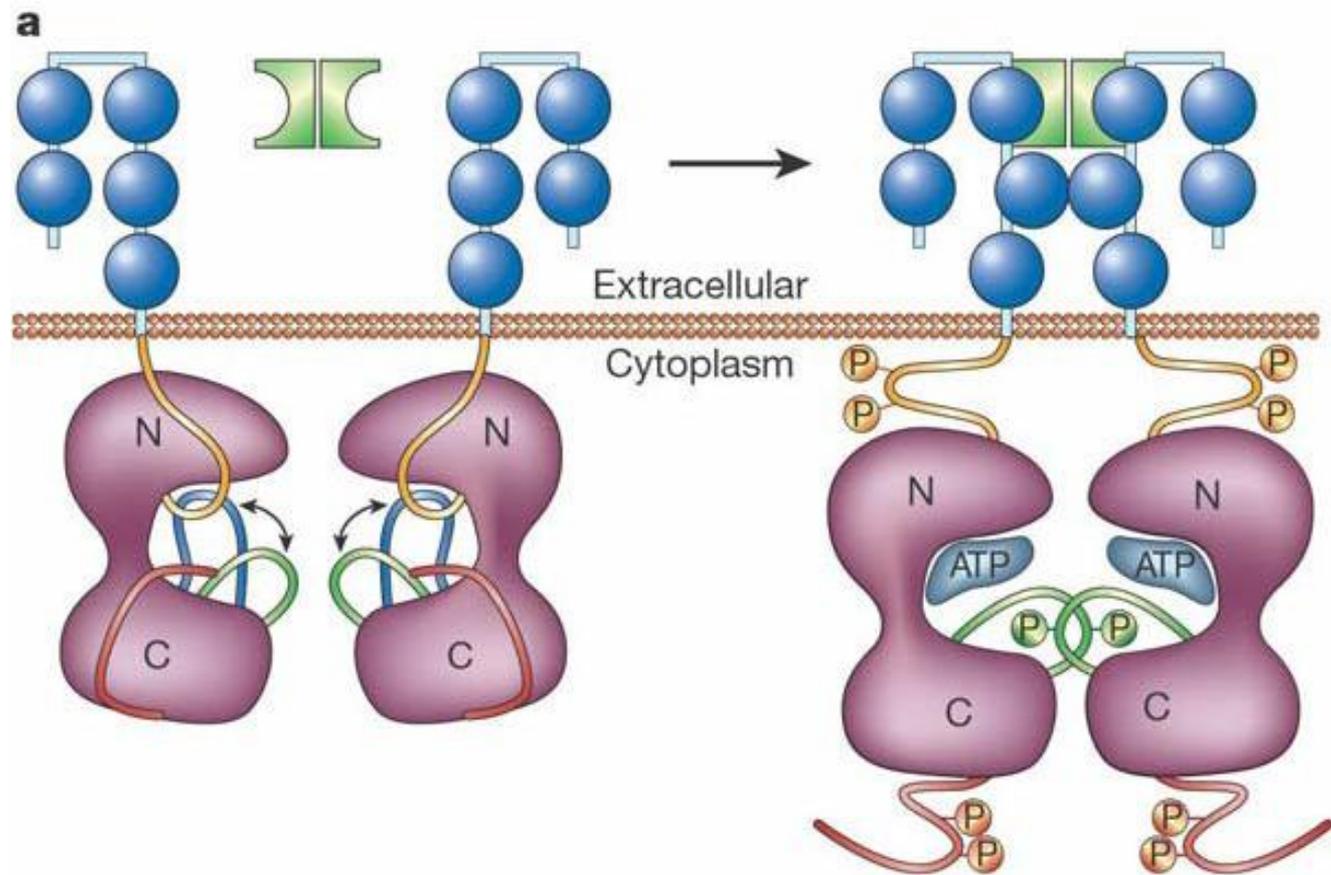


キナーゼのATP結合ポケットを”元から”ブロック  
→ 特に日本人女性の肺がんにも有効

# 増殖因子のシグナルを遮断するには？

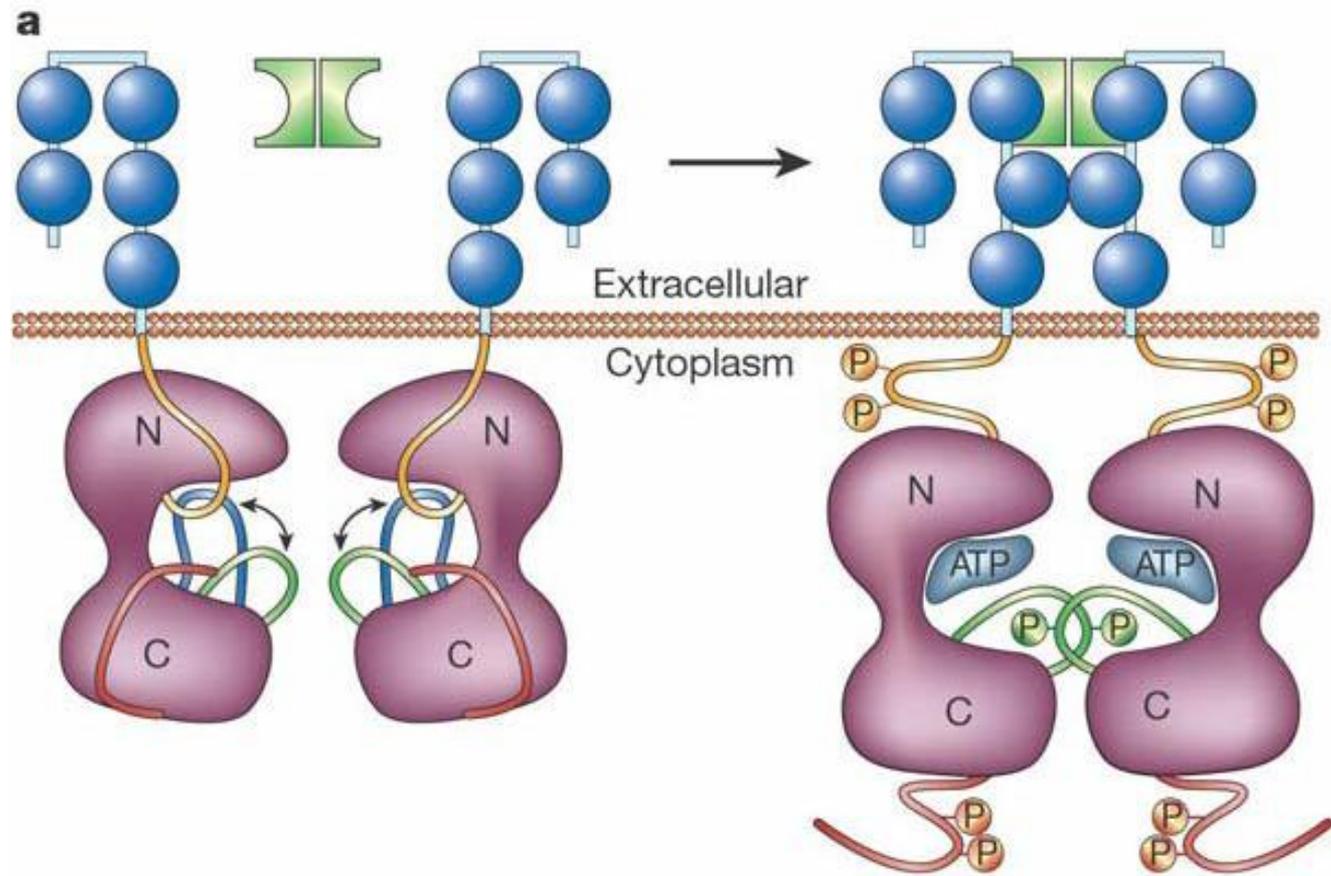


# 膜を介した増殖シグナルの活性化機構



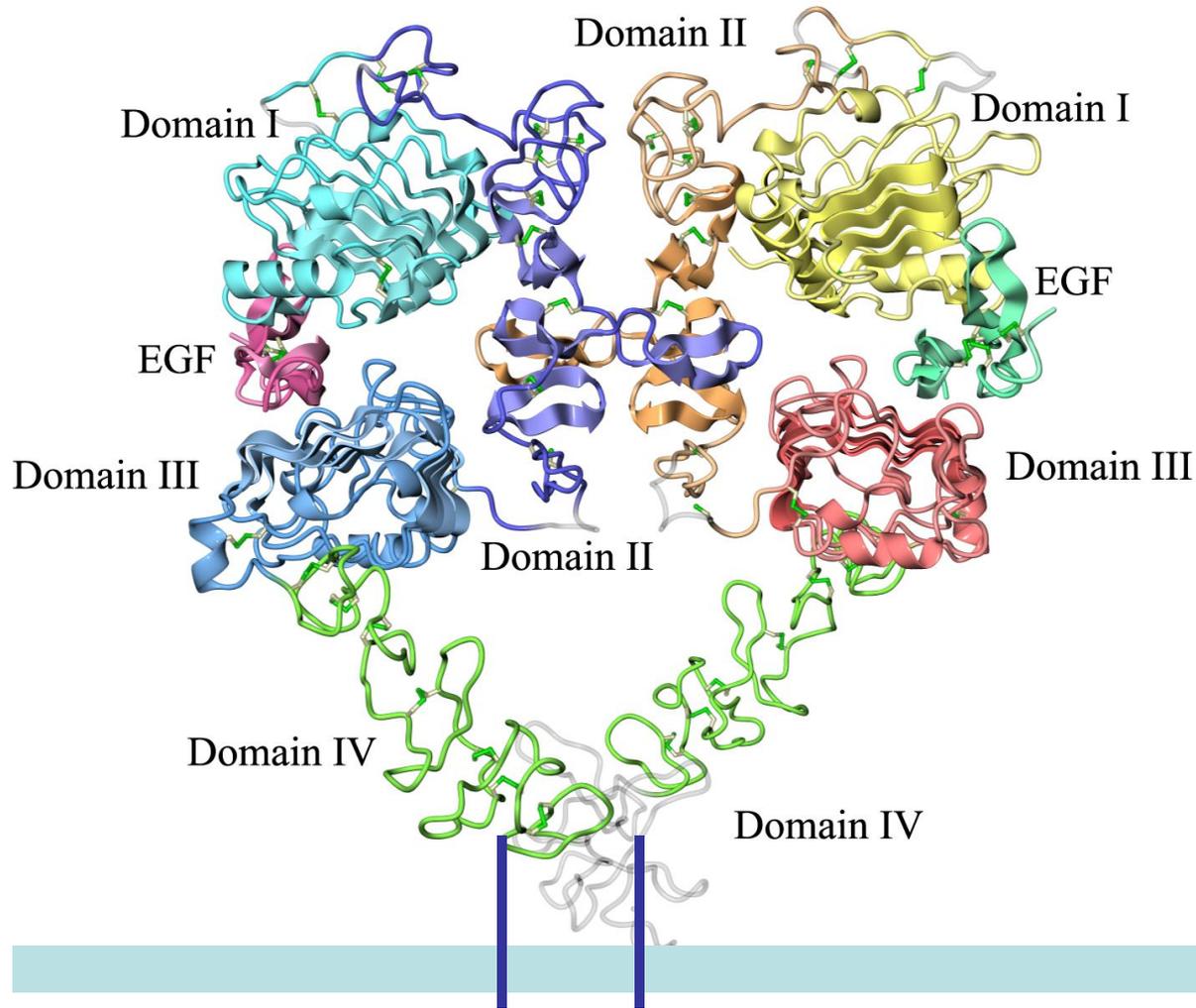
PDGFは2本のペプチドが2量体を作って存在する

# 膜を介した増殖シグナルの活性化機構

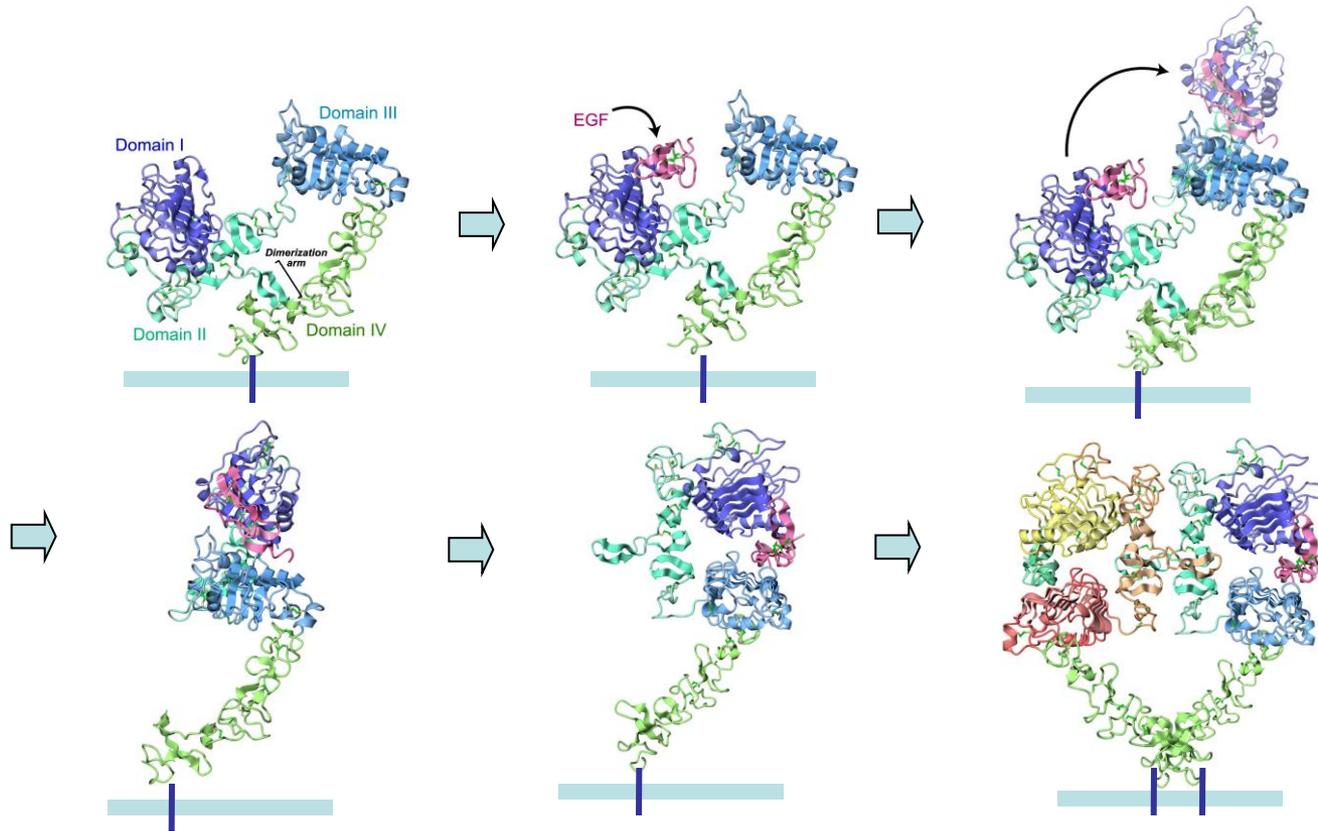


PDGFは2本のペプチドが2量体を作って存在する  
PDGFレセプターも2量体化により活性化

# EGFとEGFレセプターの3次元構造

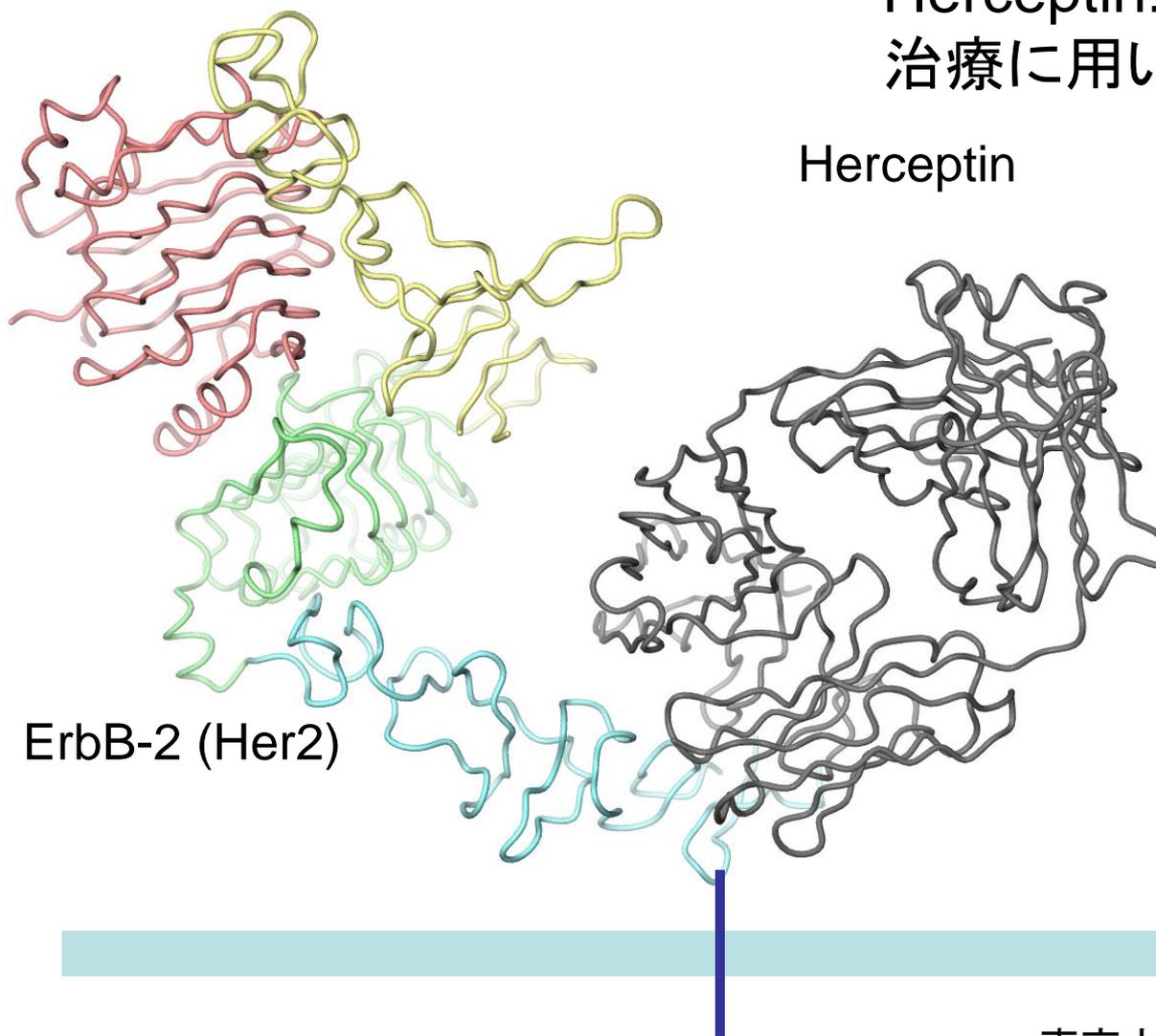


# EGFによるEGFレセプター活性化機構



# HerceptinによるEGFR活性化の阻害

Herceptin: 乳がんの  
治療に用いられる



EGFレセプターの2量体化部位をブロック

東京大学医科学研究所  
濡木 理教授提供

# EGF受容体ファニリーに対する抗体の結合機序

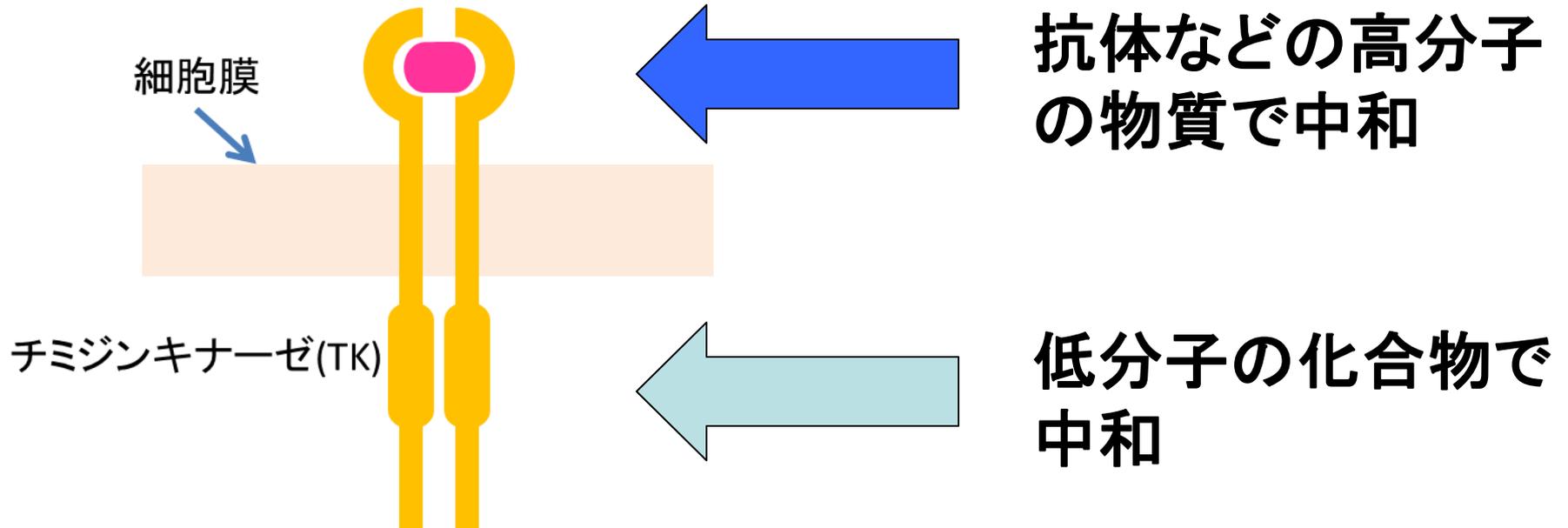
著作権の都合により、  
ここに挿入されていた  
画像を削除しました。

Robert A. Weinberg, 2007, *The Biology of Cancer*,  
Garland Science, Figure 15.38b

リガンド結合部  
位をブロック

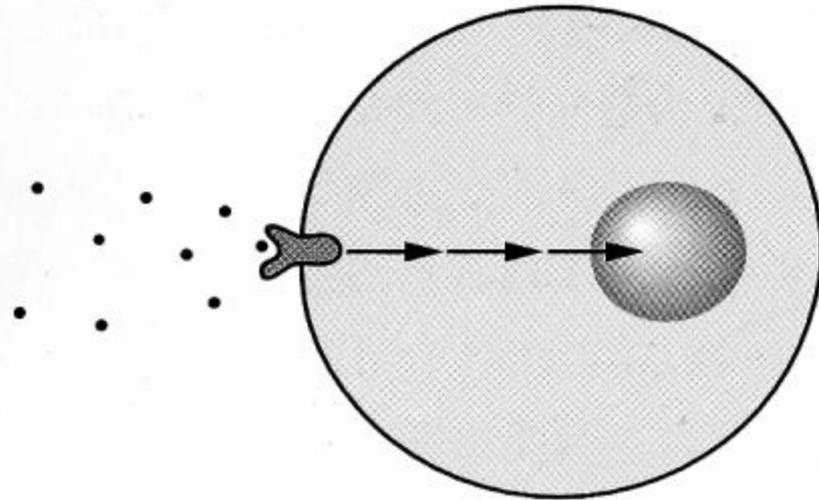
HER2の2量体  
化をブロック

# 増殖因子のシグナルを遮断するには？



# 増殖抑制因子の作用とがん

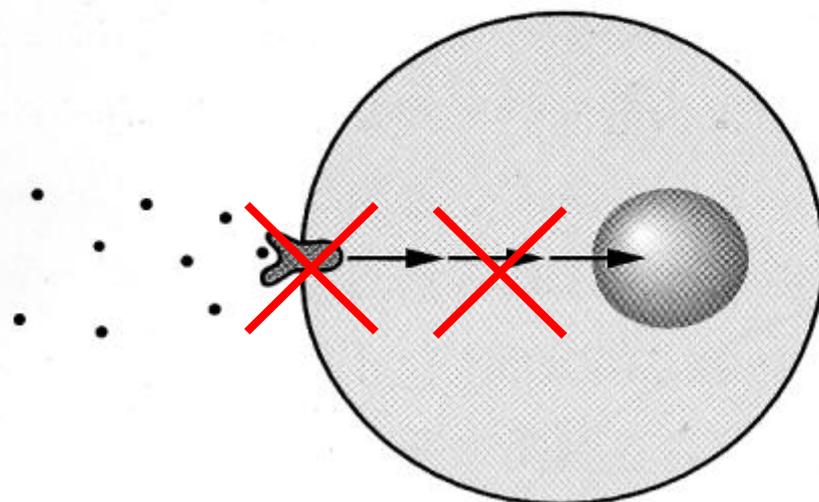
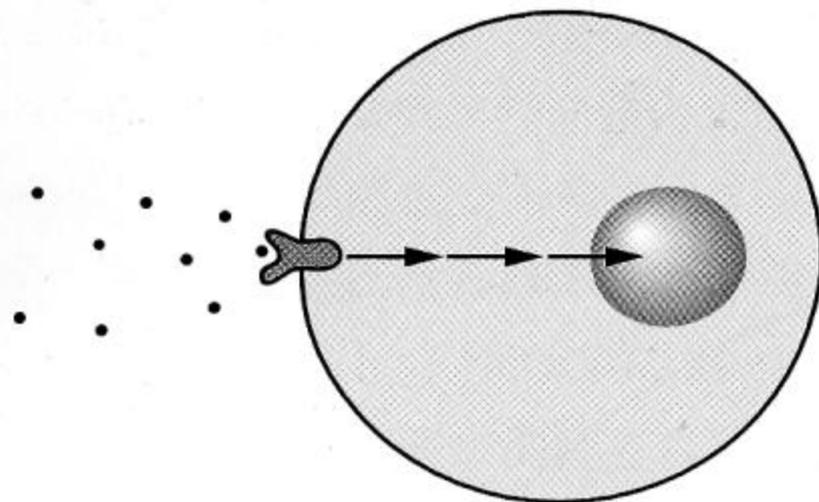
## 正常の細胞



# 増殖抑制因子の作用とがん

正常の細胞

がん細胞



がん細胞では増殖抑制因子のシグナルが異常になる。

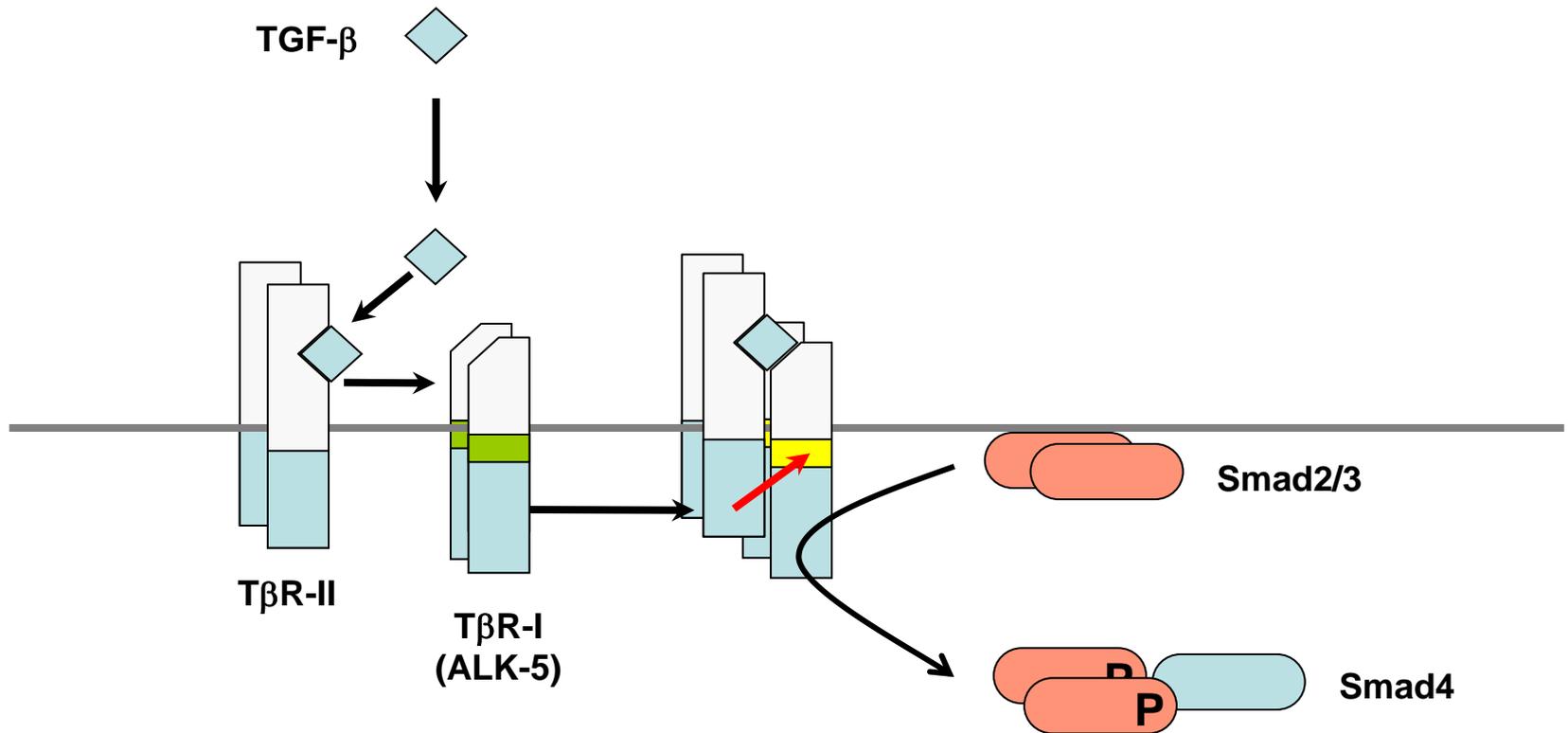
→ ブレーキが壊れた状態

※

# Transforming Growth Factor- $\beta$ (TGF- $\beta$ )

- 多くの細胞の増殖を抑制する。
- 細胞外マトリックスの産生を促進する。
- EMT (epithelial-mesenchymal transition) を誘導する。

# TGF- $\beta$ のSmadによるシグナル伝達

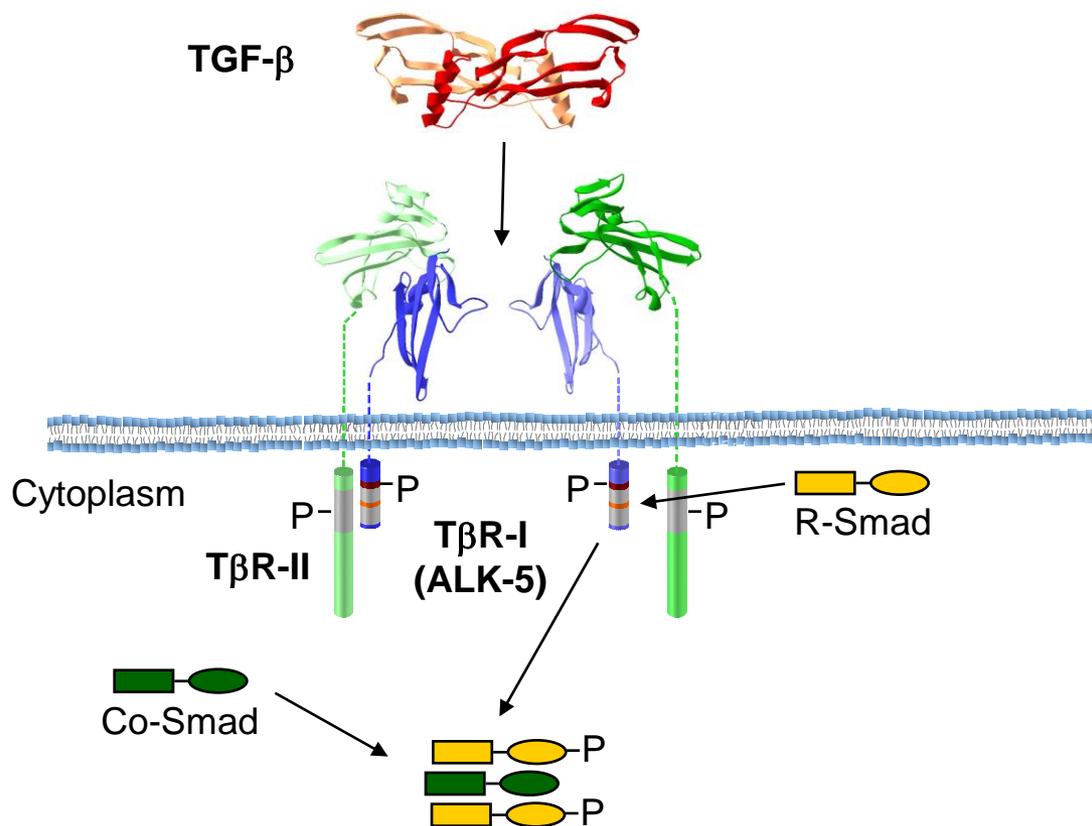


TGF- $\beta$ はII型とI型の2種類のレセプターに結合する。  
II型、I型レセプターはともにセリン・スレオニンキナーゼ領域を持つ。

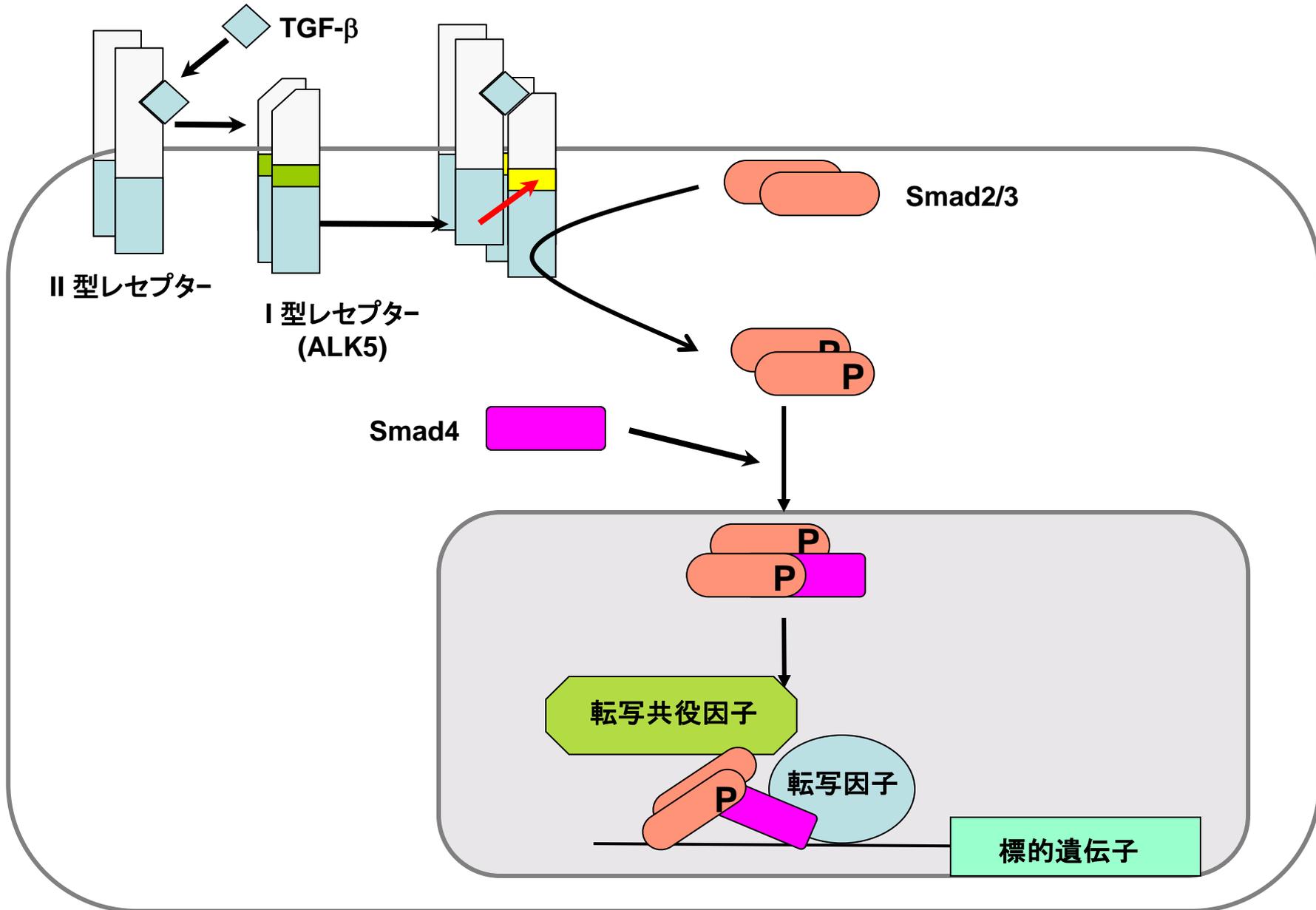
# R-Smad と Co-Smad

- R-Smad (receptor-regulated Smad)はI型レセプターによってリン酸化を受ける.
- Co-Smad (common partner Smad)はリン酸化されたR-Smadと複合体を作る.
- R-Smad:  
TGF- $\beta$ で活性化されるR-SmadはSmad2とSmad3  
BMPで活性化されるR-SmadはSmad1、Smad5とSmad8
- Co-Smad:  
哺乳類ではSmad4のみ.

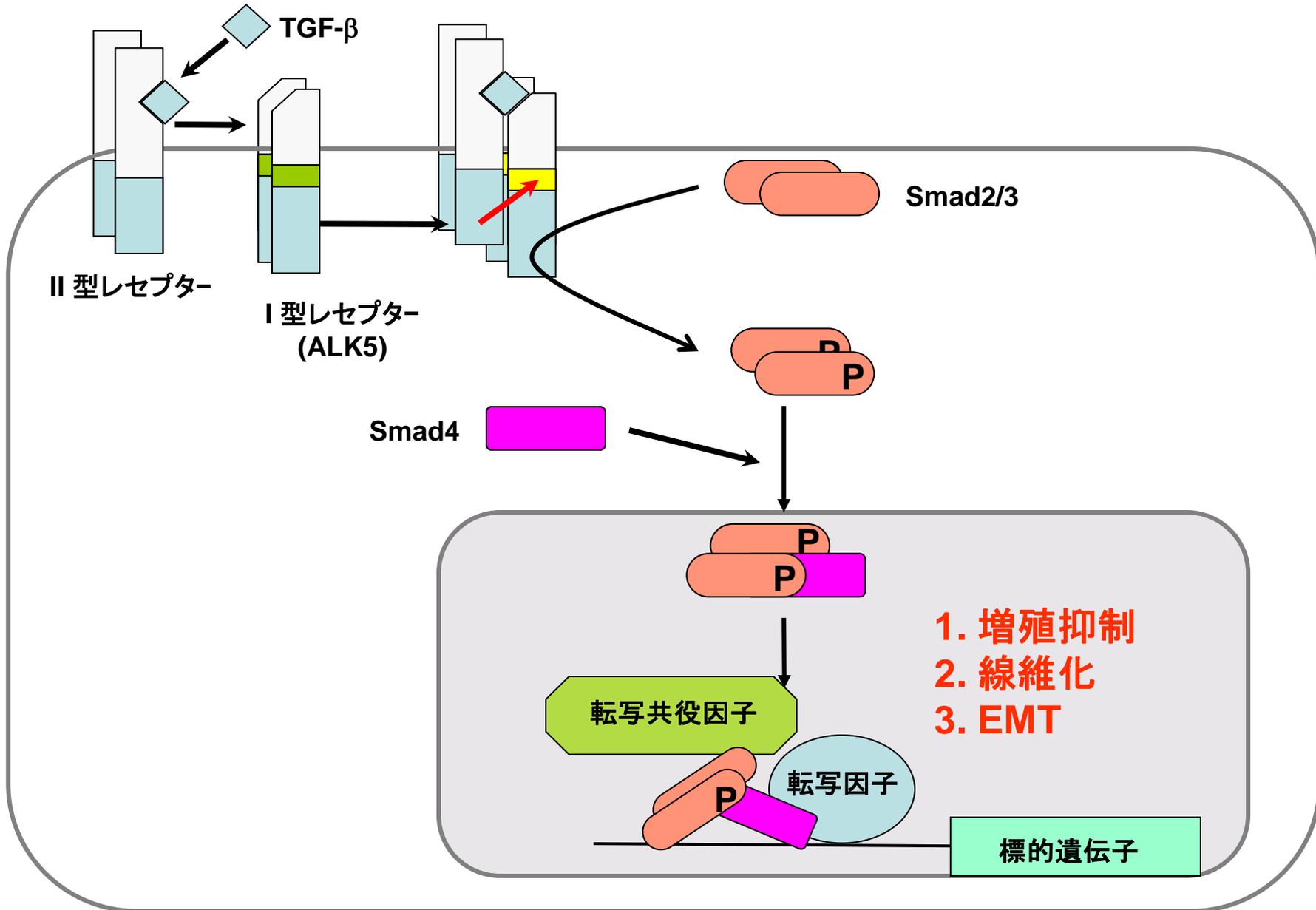
# TGF- $\beta$ のSmadによるシグナル伝達



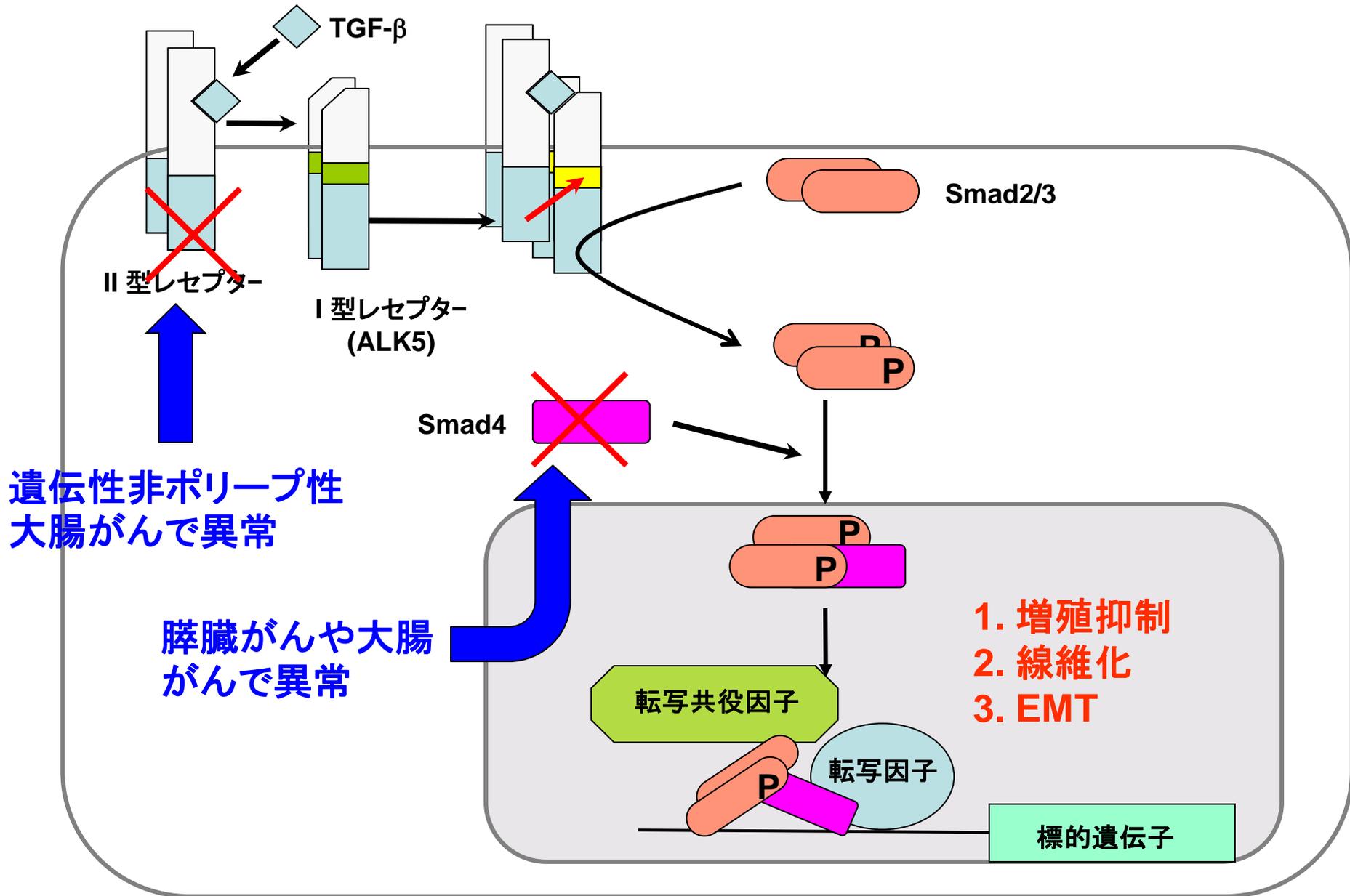
# TGF- $\beta$ Signaling



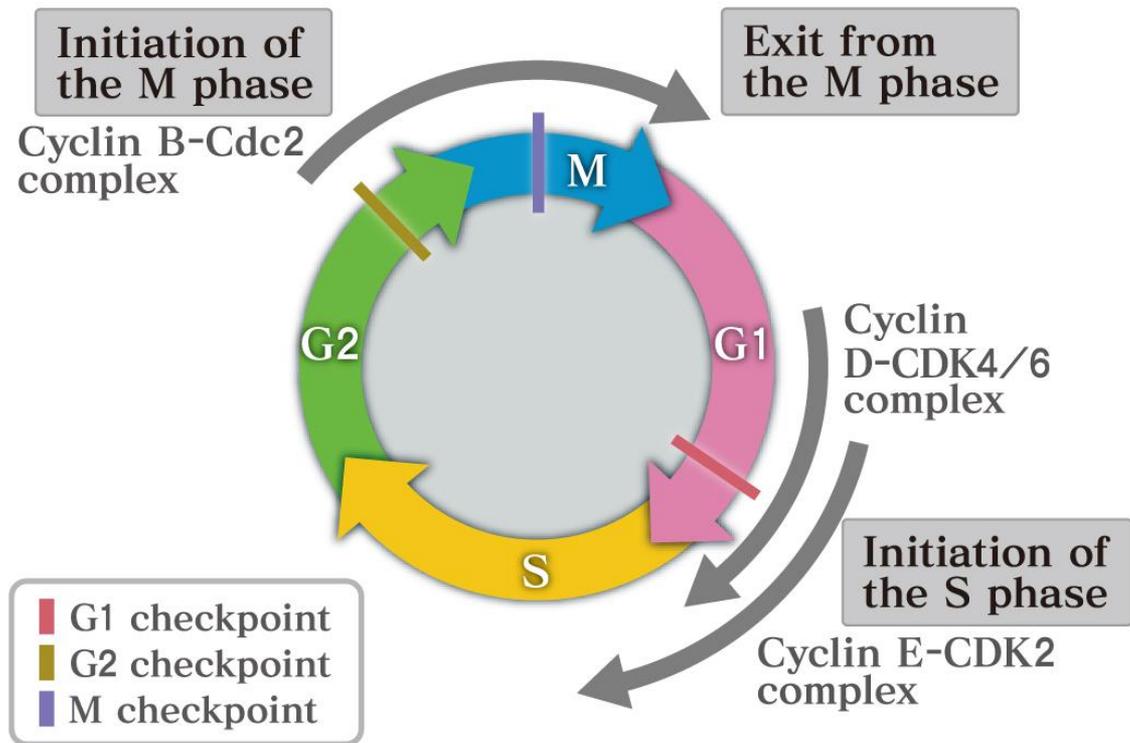
# TGF- $\beta$ Signaling



# TGF- $\beta$ Signaling



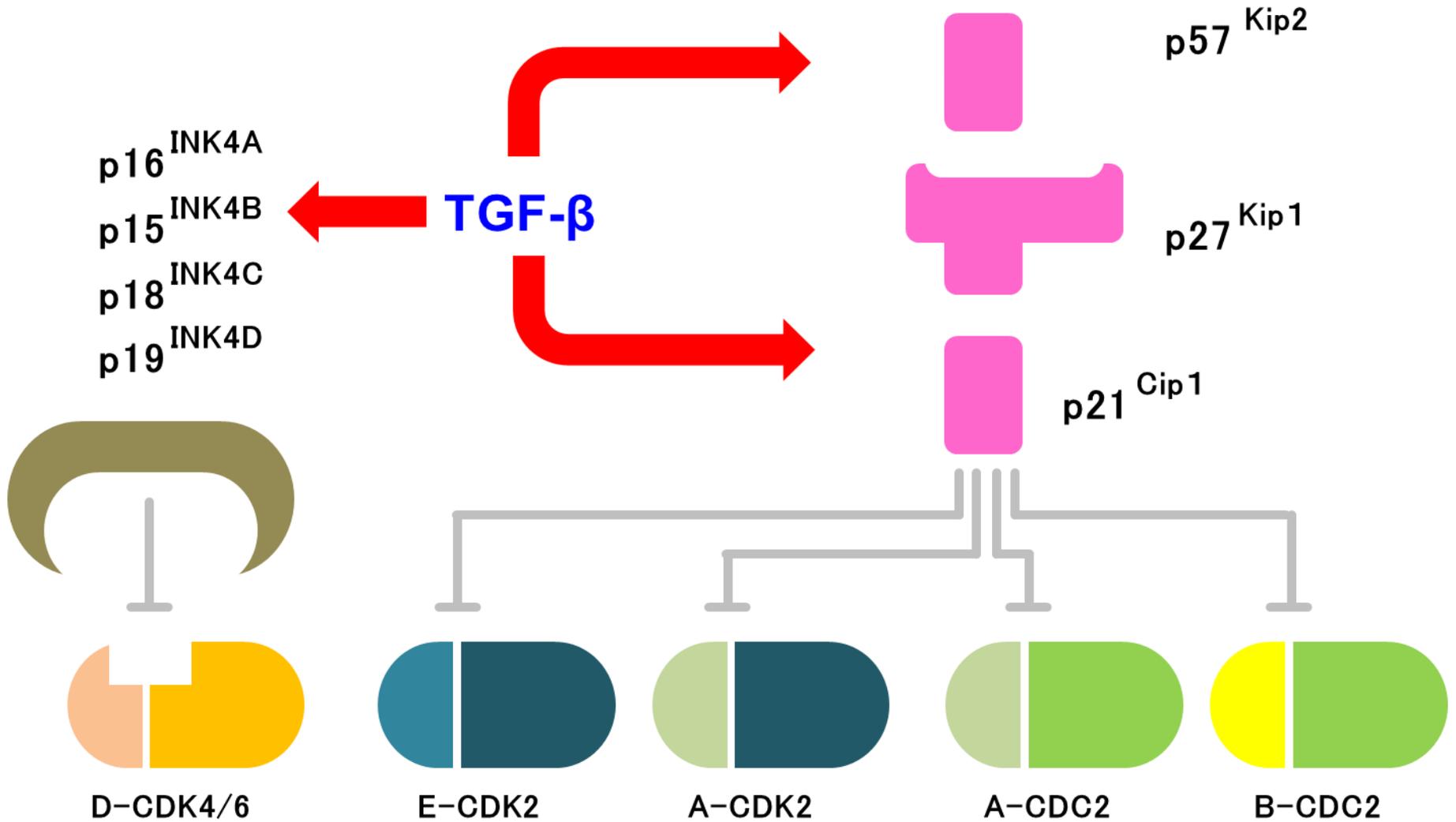
# 細胞周期におけるサイクリンとCDKの役割



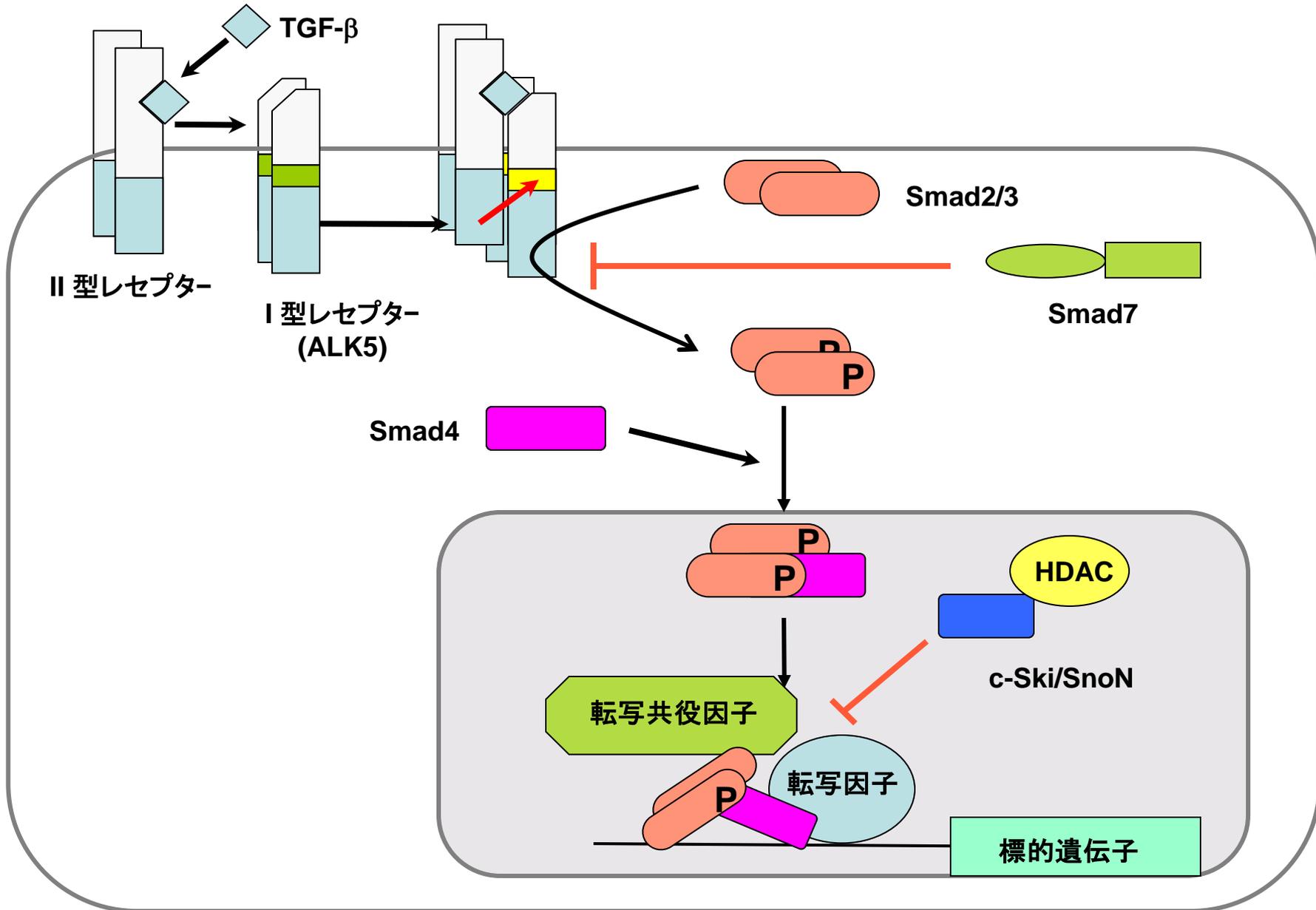
© University of Tokyo

CDK: cyclin-dependent kinase

# CDK抑制因子の機能



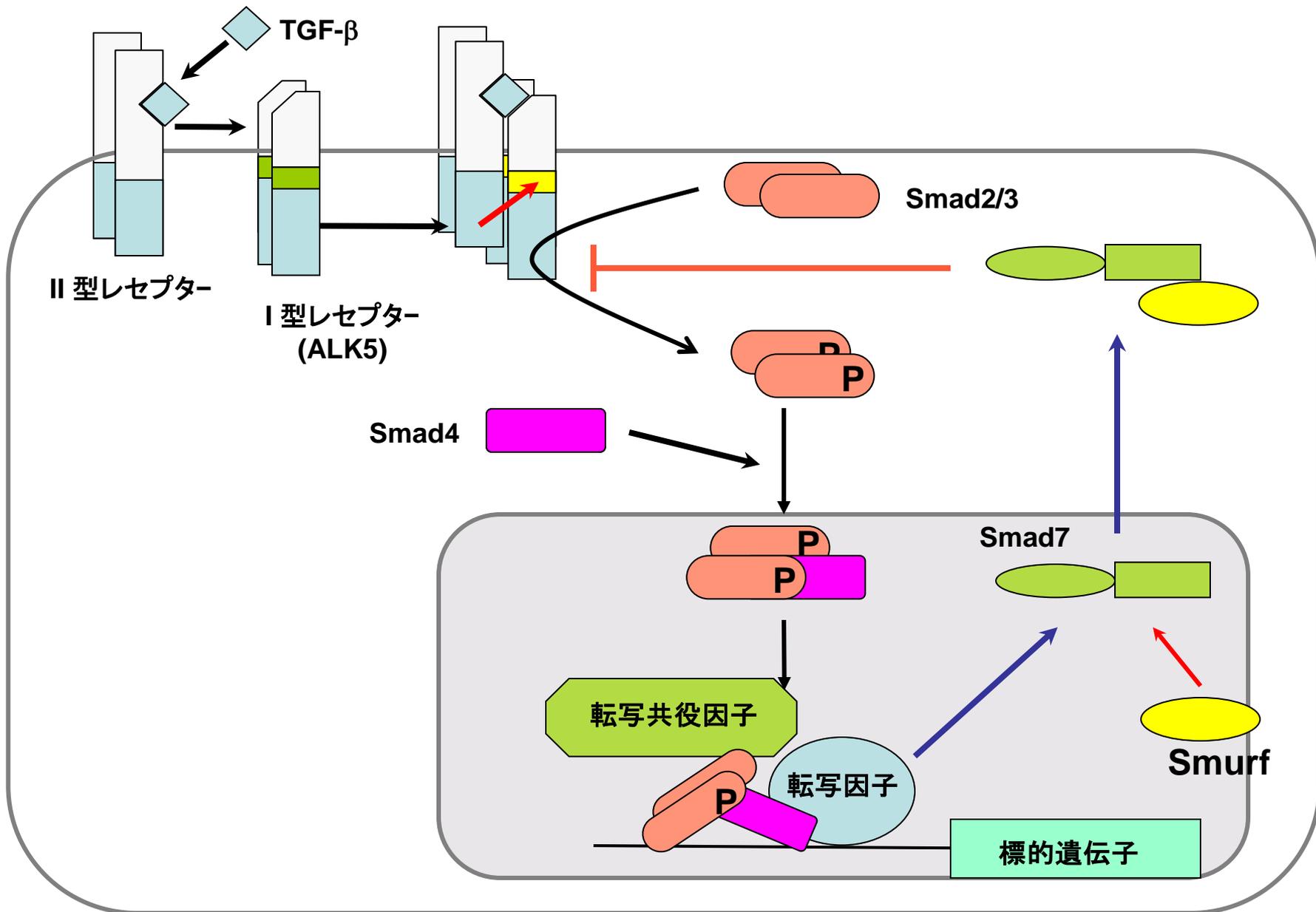
# TGF- $\beta$ シグナルの負の制御



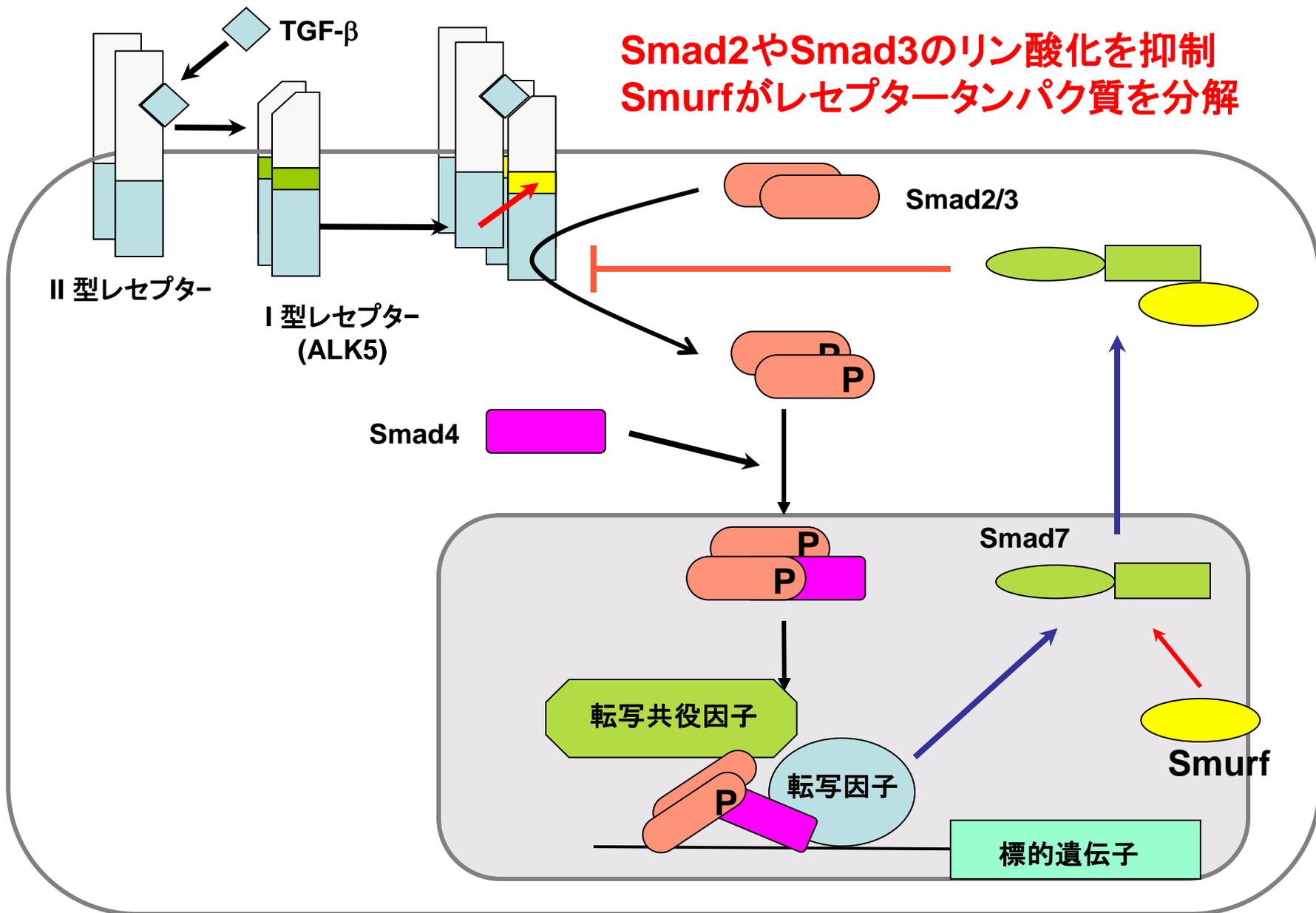
## 抑制型 Smad (I-Smads)

- ほ乳類ではSmad6とSmad7の2つがI-Smadとして働く.
- C末端領域 (MH2ドメイン) がR-SmadやCo-Smadと類似.
- Smad7はTGF- $\beta$ とBMPシグナルの双方を、Smad6は主にBMPシグナルを抑制する.
- I-Smadの発現はTGF- $\beta$ やBMPなどの因子やシアストレス、IFN- $\gamma$ 、CD40、UV照射などで誘導される.

# TGF- $\beta$ シグナルの負の制御



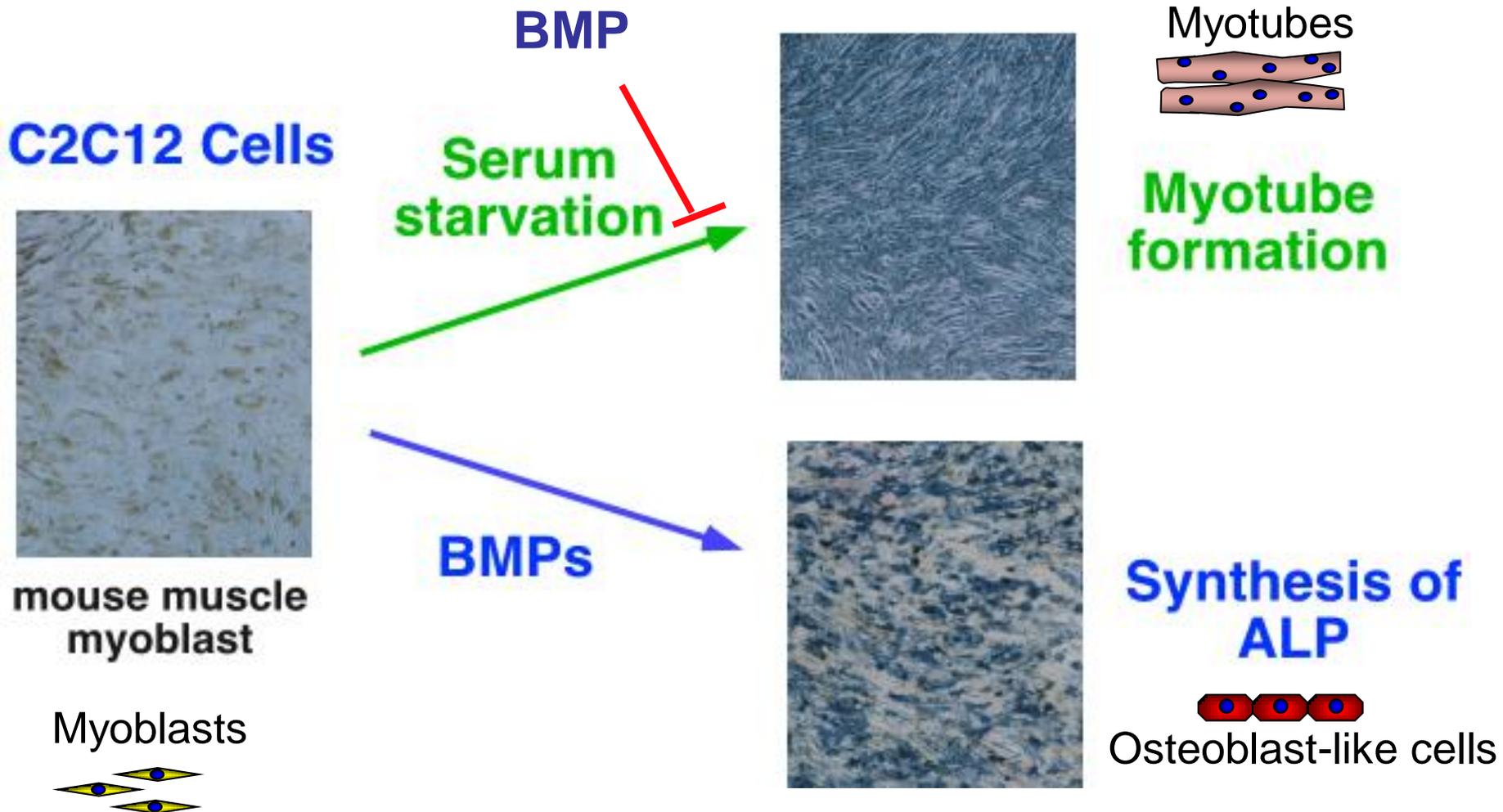
# TGF- $\beta$ シグナルの負の制御



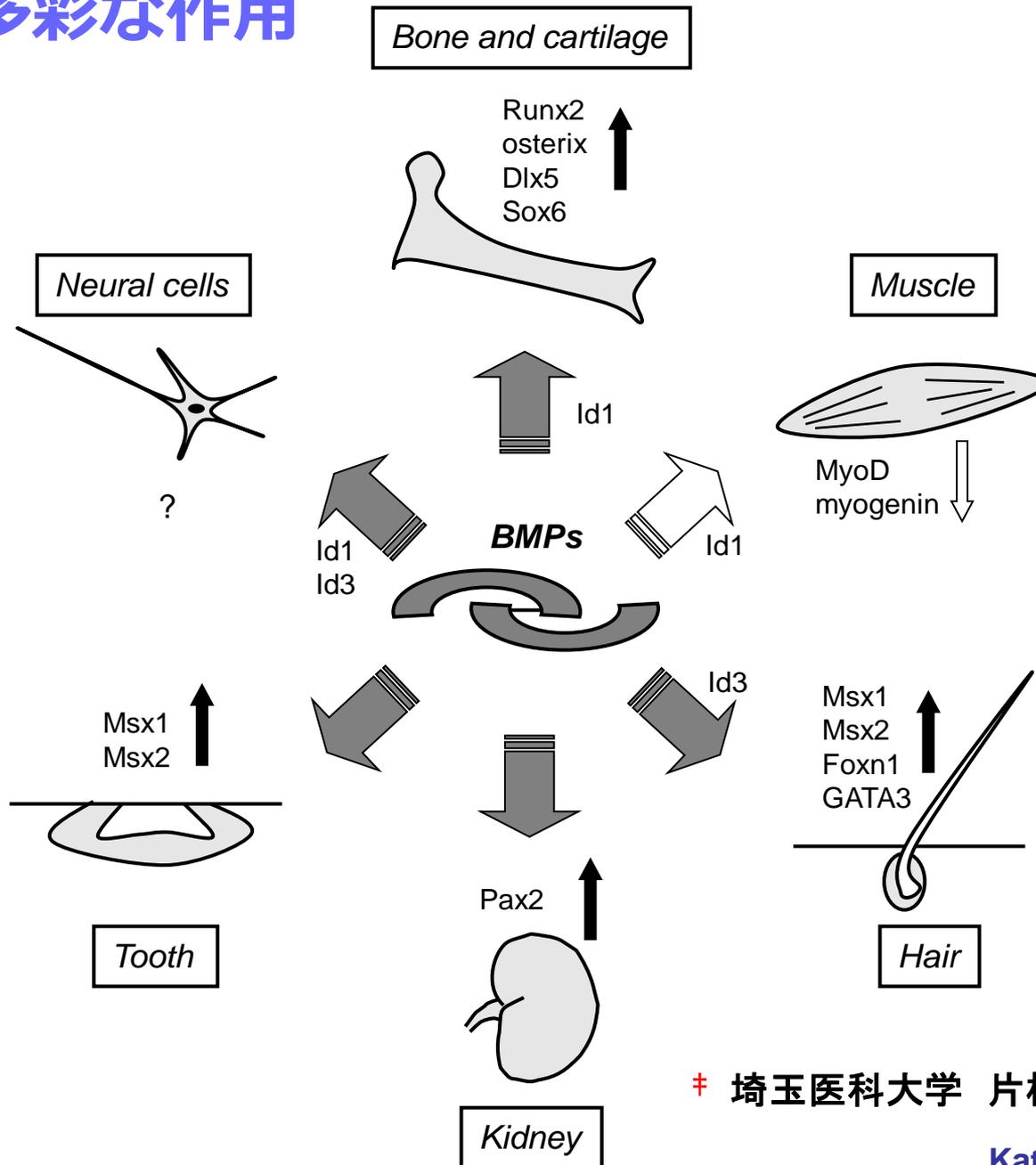
# Bone Morphogenetic Proteins (BMPs)

- TGF- $\beta$ ファミリーに属する。
- 骨や軟骨の形成を促進する因子として発見。
- 無脊椎動物にも存在  
発生の際の形作りに重要な役割を果たす。

# 間葉系前駆細胞のBMPによる分化



# BMPの多彩な作用



† 埼玉医科大学 片桐岳信 教授提供

Katagiri et al., 2007

# BMPの多彩な作用

## そのほかの例

**BMP-II型受容体の変異：**  
**原発性肺高血圧症の原因**

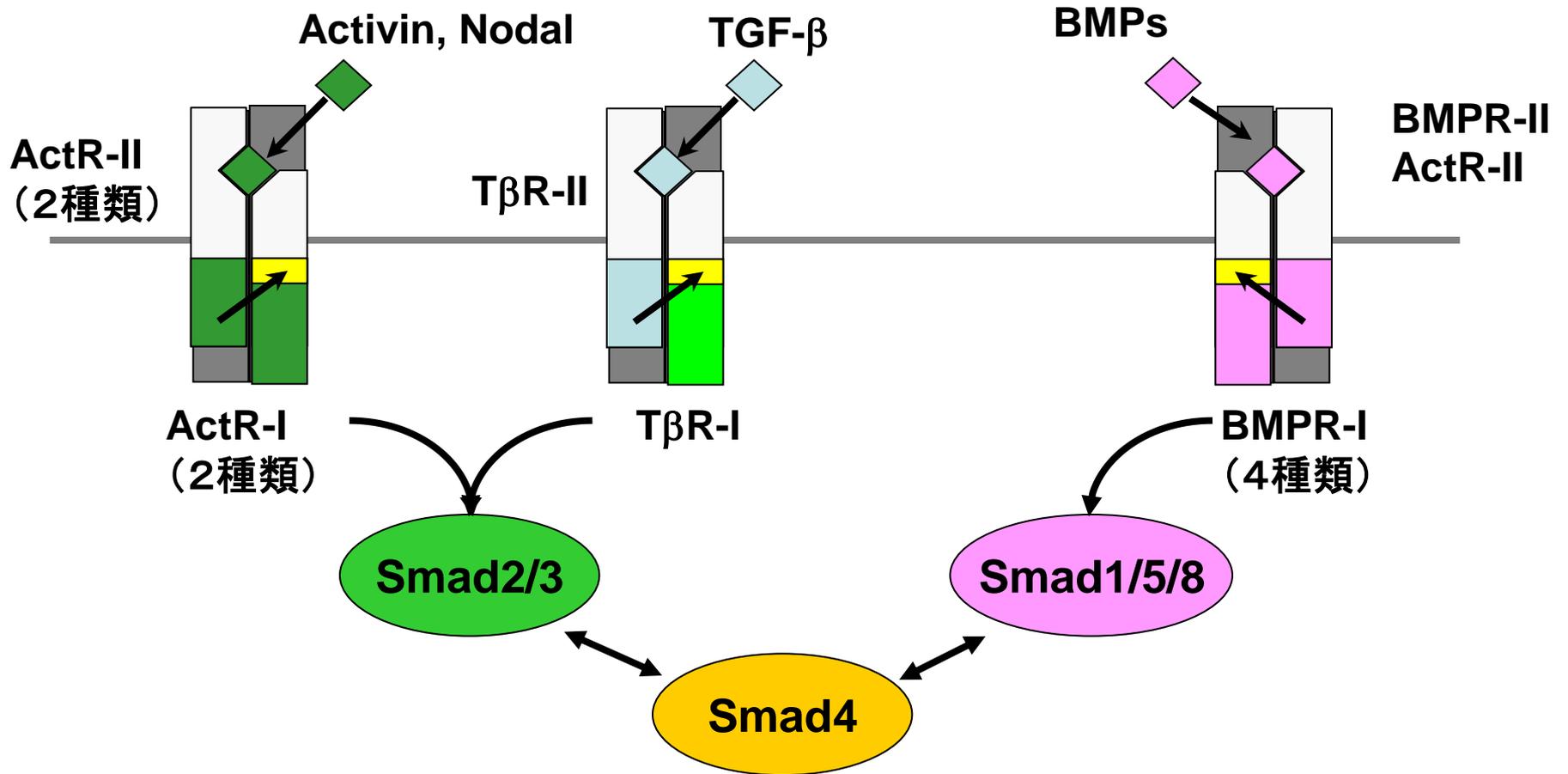
**BMP-I型受容体の一つ (ALK-1)の変異：**  
**遺伝性出血性毛細血管  
拡張症の原因**

**BMP-9の異常**  
**鉄の吸収の異常**

# R-Smad と Co-Smad

- R-Smad (receptor-regulated Smad)はI型レセプターによってリン酸化を受ける.
- Co-Smad (common partner Smad)はリン酸化されたR-Smadと複合体を作る.
- R-Smad:  
TGF- $\beta$ で活性化されるR-SmadはSmad2とSmad3  
BMPで活性化されるR-SmadはSmad1、Smad5とSmad8
- Co-Smad:  
哺乳類ではSmad4のみ.

# Activation of TGF- $\beta$ Family Receptors



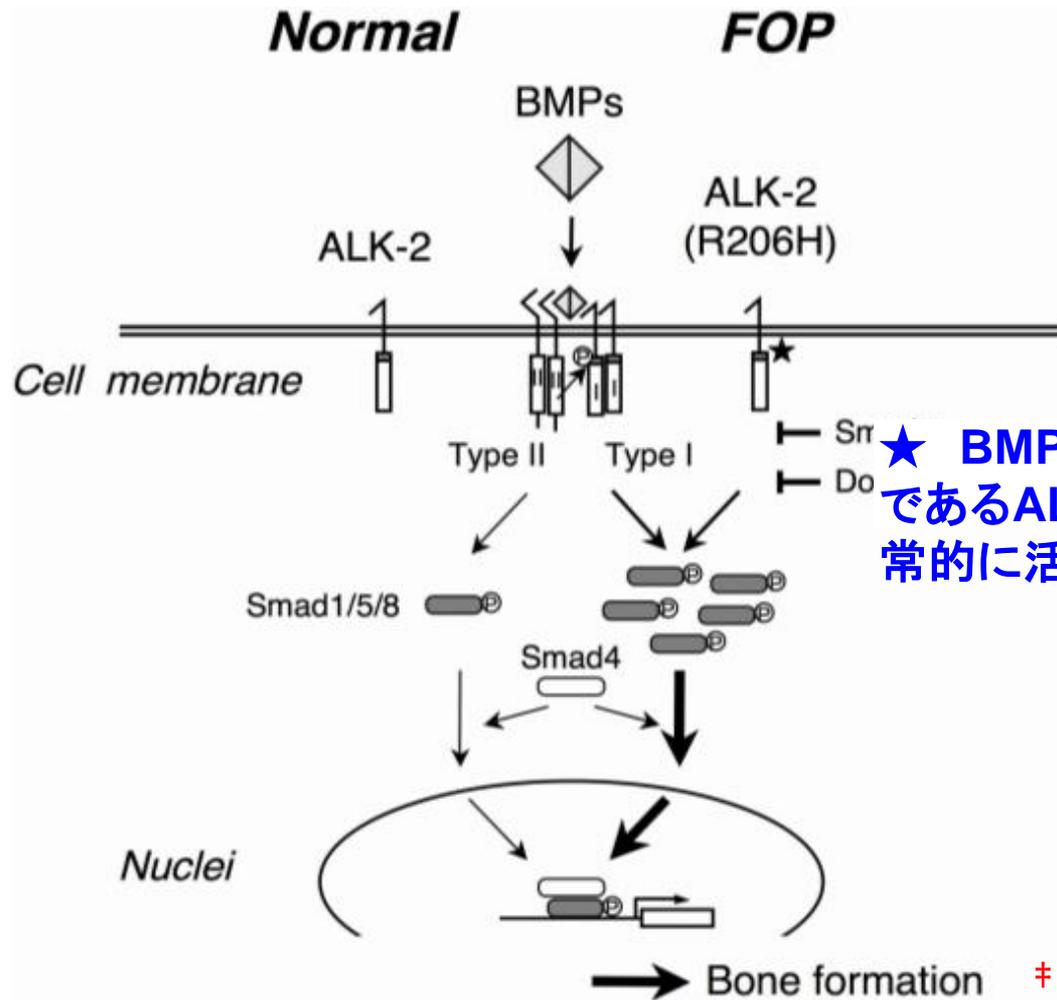
# BMP type I receptorに対する抑制剤の開発

## Dorsomorphin



Specific inhibition of BMP type I receptors, originally found as an AMP kinase inhibitor

# 進行性化骨性筋炎(進行性骨化性線維異形成症) Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP)



★ BMP I型レセプターの一つであるALK-2に変異が入り、恒常的に活性化された状態

† 埼玉医科大学 片桐岳信 教授提供  
Kaplan, FS et al. 2006

# FOP 進行性化骨性筋炎(進行性骨化性線維異形成症)



2007年より厚生労働省指定特定疾患

✦  
手塚治虫  
「ブラックジャック」より

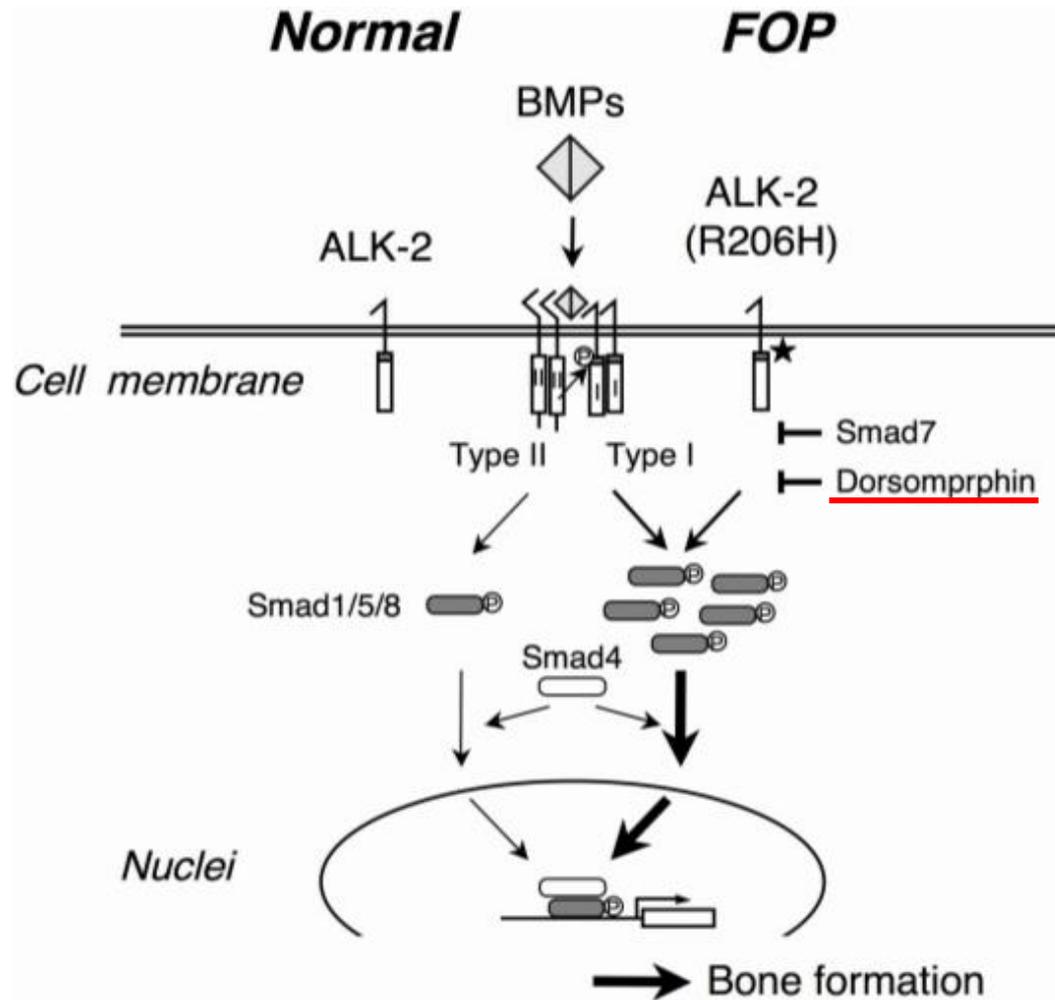
文庫版第6巻  
秋田書店



著作権の都合により、  
ここに挿入されていた画像を削除しました。

2007年9月26日(水) 読売新聞 夕刊  
ズームアップWeekly

# 進行性化骨性筋炎(進行性骨化性線維異形成症) Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP)



# 今日のまとめ

- EGFやPDGFなどの増殖因子のシグナルはチロシンキナーゼ型レセプターによって伝達される。
- TGF- $\beta$ ファミリーのシグナルはセリンスレオニンキナーゼ型レセプターによって伝達される。
- シグナル伝達の研究は薬剤の開発につながる。
- キナーゼ活性の阻害剤はがんなどの疾患の治療薬として期待できる。
- レセプターの細胞外領域の抗体も疾患治療薬として期待できる。