

シグナル伝達入門

改訂版

- 改訂版のまえがき 3
- 初版のまえがき 7
- カラー口絵 15

はじめに—シグナル伝達ワールドへようこそ 23

- シグナル伝達ってなんだろう—生命現象の主役を求めて 23
- シグナルを流れとして捉える
 - 点から線へ、さらにはネットワークへ 24
- シグナル伝達研究の魅力 26

1 シグナル伝達の歴史と成り立ち 29

Key word がん遺伝子／成長因子／三量体G タンパク質／チロシンキナーゼ／Ras

- 歴史をつくった人々 29
- がん遺伝子の発見とトリ肉腫ウイルス 31
- 肉腫をつくる Src タンパク質はチロシンキナーゼだった 33
- 増殖因子受容体もチロシンキナーゼだった 33
- がん遺伝子は細胞の中にもある遺伝子だった 36
- ヒトからとられたがん遺伝子 *ras* 37
- 三量体G タンパク質とセカンドメッセンジャーの発見 39
- 小さな生き物たちからの贈り物
 - モデル生物を用いたシグナル伝達研究の発展 41
- Ras の活性化—遺伝学とシグナル伝達の幸福な関係 44

2 シグナル伝達基本中の基本 47

Key word モジュール／SH2／SH3／キナーゼ／GTP 結合タンパク質／セカンドメッセンジャー

タンパク質のモジュール構造—相手探し	47
奇妙ながん遺伝子 <i>crk</i>	49
SH2はチロシンリン酸化タンパク質と結合する	51
SH3はプロリンに富む領域に結合する	53
まだまだあるぞモジュールたち	55
ヒトはどのくらい複雑か？	57
シグナルを伝えるための4つの How to	59
タンパク質のリン酸化	60
GTP結合タンパク質によるヘンシン	64
セカンドメッセンジャーによる活性化	66
切断による活性化	67

3 細胞膜上のできごと

70

Key word チロシンキナーゼ受容体 / 7回膜貫通型受容体 / 三量体Gタンパク質 / 低分子量GTP結合タンパク質

受容体はどのようにしてシグナルを細胞内に伝えるか	70
チロシンキナーゼ受容体はどのようにシグナルを伝えるか	72
受容体を起点としたシグナリング複合体	74
7回膜貫通型受容体はどんなシグナルをどのように伝えるのか	76
GTP結合タンパク質のプロフィール	79

4 細胞膜から核へ

98

Key word MAPキナーゼカスケード / ERK / JNK / p38 MAPキナーゼ / JAK-STAT / TGF- β / Smad / Notch

MAPキナーゼカスケード—3つのキナーゼのカセット	99
MAPキナーゼの仲間たち—ERK, JNK, p38, ERK5	101
MAPキナーゼシグナルの強さと持続性	102
横道にそれないための工夫—足場タンパク質	104
ERKの核内移行	107
TGF- β スーパーファミリーとSmadによるシグナル伝達系	107
JAK-STAT系のシグナル伝達系	114
Notchシグナル伝達系—分化演出の舞台裏	118

5 核—細胞質間の物質コミュニケーション

125

Key word 核移行／核膜孔複合体／核移行シグナル／Ran／importin／M期紡錘体

核の出入国管制官—核膜孔複合体NPC	125
核移行シグナルと輸送のしくみ	126
Ran・GTPの濃度差がベクトル性をつくりだす	129
NLSとimportinのさまざまな組み合わせ	130
核外移行にもRanが関与する	132
どんな因子が制御されているのだろう	133
M期の進行を制御するMPFと核移行	135
ERKの核移行の鍵はMEKが握っている	136
細胞周期M期の微小管再構築と輸送タンパク質	138
M期微小管制御のスーパースター：Ran	141
importinも輸送以外の大事な機能があるらしい	142

6 アポトーシスとシグナル伝達

146

Key word アポトーシス／Fas／カスパーゼ／Bcl-2

アポトーシス—積極的な細胞死	146
線虫—アポトーシス研究の聖地	149
ろ胞性白血病と bcl-2 遺伝子	
—がん研究からわかったアポトーシス抑制遺伝子	151
アポトーシスを誘導する不思議な抗体—Fasの発見	151
Fasが死の引き金を引く	153
ミトコンドリア—もう1つのアポトーシス経路	155
Bcl-2ファミリータンパク質—正義の味方と獅子身中の虫	157
PI3-キナーゼ—Akt系による生存維持	159
カスパーゼファミリーと機能からみたグループ分け	160
カスパーゼの基質たち	163
CADとICADとの至高の関係	163
DNA分解の異常はさまざまな疾患を招く	165
「私を食べて」シグナル	166
To be, or not to be : that is the question.	168

7 がんとシグナル伝達

171

Key word がん遺伝子／がん抑制遺伝子／変異／欠失／p53／Rb

シグナル伝達とがん研究のつながり	171
がんによる死亡率は依然として高い	171
どのような遺伝子の変異ががんを引き起こしているのか	173
チロシンキナーゼ受容体変異とがん	175
オートクリン型の増殖異常	178
染色体転座が導くがん－Bcr-Abl	178
TELとTPR－オリゴマー化の元凶	179
GTP結合タンパク質の変異とがん	181
はじめにとられたがん抑制遺伝子－Rb	182
p53：1993年度 Molecule of the Year	185
ヒトパピローマウイルスと子宮頸がん	187
大腸がんとAPC遺伝子とWntシグナル	188

8 分子標的薬

192

Key word 分子標的薬／キナーゼ阻害剤／抗体医薬／*in silico*創薬

シグナル伝達因子をターゲットとした創薬の展開	192
副作用の少ない薬	192
抗がん剤の難しさとは分子標的薬のメリット	194
分子標的薬の標的	195
チロシンキナーゼを対象とした医薬品－EGF受容体ファミリー	196
Abl阻害剤	198
血管新生を阻害する	198
細胞表面抗原を標的とした抗体医薬	199
抗体をヒト化する	199
抗リウマチ薬	200
セリン/スレオニンキナーゼを対象とした分子標的薬	200
γ -セクレターゼ阻害剤	202
<i>in silico</i> 創薬	202

9 身近な病気・老化とシグナル伝達系

206

Key word ピロリ菌／肥満／インスリン／カロリー制限／老化

ピロリ菌と胃潰瘍	206
ピロリ菌感染と胃がん－Cag Aタンパク質	207
寿命と健康と生活習慣病	209
肥満－本当にわるいことなのか？	210
肥満と糖尿病－その鍵を握っているのは脂肪組織だった	211

食欲抑制の鍵-レプチン	212
アディポネクチン-脂肪組織からの援軍	216
線虫の寿命とインスリン	218
酵母の寿命と Sir2	220
赤ワインで長生き	222
20年間霊長類を観察した研究	223

10 新しい技術のシグナル伝達への応用 226

Key word プロテオミクス/質量分析計/シグナルの可視化/GFP/FRET

プロテオミクスってなんだろう?	226
プロテオミクスを可能にしたもの	228
プロテオミクスの道具-二次元ゲル電気泳動	229
タンパク質の質量分析による同定	230
プロテオミクスでわかること-リン酸化プロテオーム	231
プロテオミクスでわかること-インタラクトソーム	233
細胞の表情をプロテオームで表現する	233
シグナル伝達の可視化-“どこで”がみえるようになった	234
細胞内シグナルの可視化-FRET	237
おわりに	240

● 索引	242
------------	-----

Pick Up

◆ Serendipity : チロシンリン酸化の発見	34
◆ Serendipity その2 : NGF と EGF の発見	40
◆ 優性抑制性変異体? タンパク質-タンパク質相互作用のあるところドミネガあり	56
◆ 7回膜貫通型受容体-新薬の開発ターゲット	77
◆ GTP 結合タンパク質とキナーゼの重宝がられる変異体	97
◆ MAPキナーゼ? ERK? ...誤解のないように	108
◆ エリスロポエチン受容体の変異と赤血球増多症	120
◆ Two p or not to p : that is the question.	168
◆ Ras の変異と活性化	182
◆ 発光タンパク質あれこれ	235