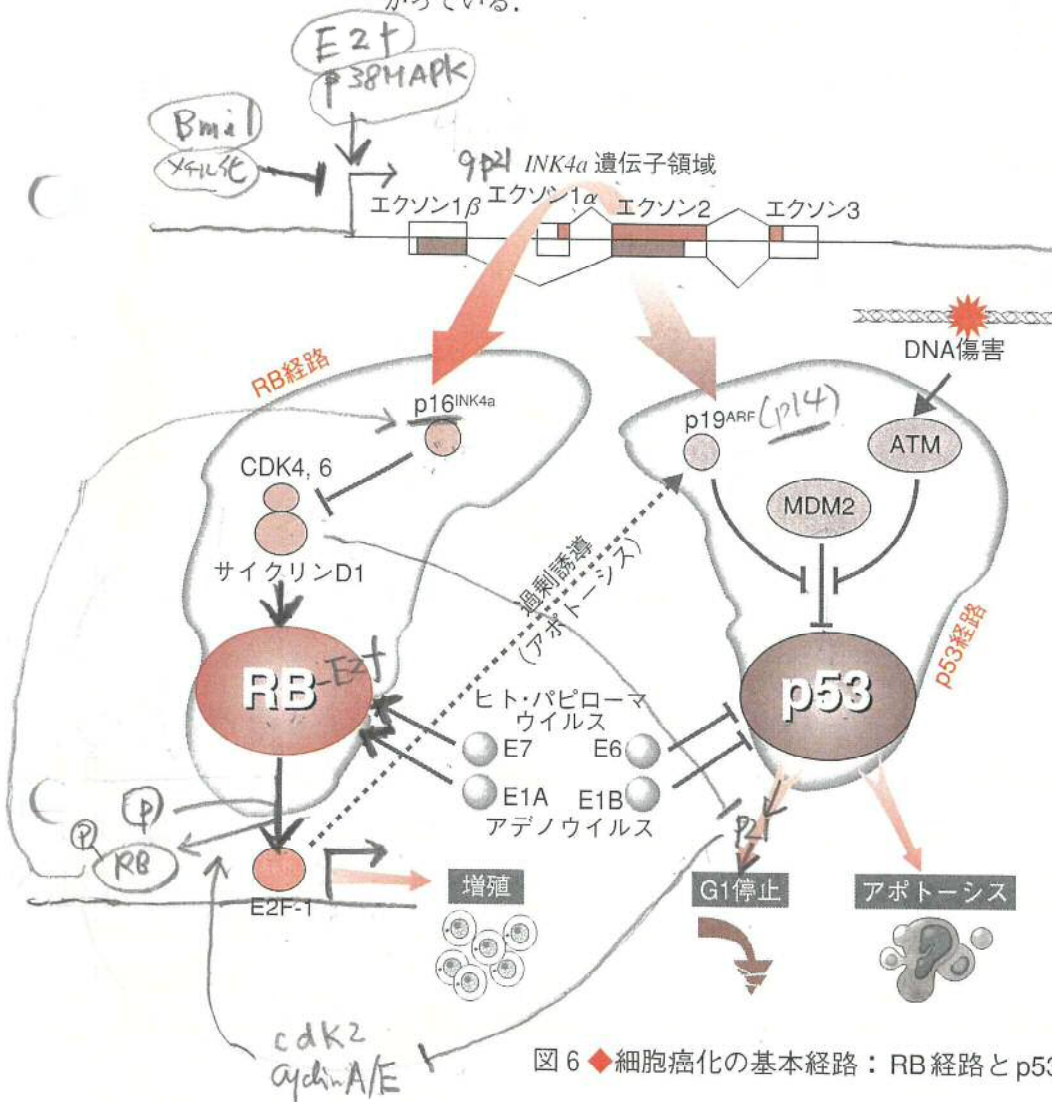


4 細胞癌化の基本経路：RB経路とp53経路

p16の遺伝子である *INK4a* という遺伝子領域からは、アミノ酸配列が全く異なった2種類のタンパク質、p16^{INK4a}とp19^{ARF}とがつくり出される(図6)。この遺伝子領域は50%近くの人癌で失活が見られ、癌抑制遺伝子でもある。p16^{INK4a}はサイクリンD1-CDK4, 6の阻害タンパク質であり、その結果、RBのリン酸化が阻害される。このp16^{INK4a}-サイクリンD1-CDK4, 6-RBのルートはRB経路と呼ばれ、ほぼ100%近くの人癌でこの経路内のどこかに変異が見つかっている。



INK4a 遺伝子のエクソン 1 α -エクソン 2-エクソン 3 の mRNA からは p16^{INK4a} がつくられ、エクソン 1 β -エクソン 2-エクソン 3 からは p19^{ARF} がつくられる。p16^{INK4a} はサイクリン D1-CDK4, 6 を阻害して、RB のリン酸化を抑制する。一方、ATM や p19^{ARF} は、MDM2 による p53 活性の阻害を解除する。E2F-1 の過剰発現は、p19^{ARF} の過剰誘導、その結果としての p53 の過剰活性化を通じてアポトーシスを誘導する

図6 ◆ 細胞癌化の基本経路：RB経路とp53経路