□□

□□□□□□□□□□□□□□□TSC□

□□□□□□□ □□□□□□□□□□□□

□□

□□□□□□□□□□□□□□□□□□□

□□□□□□□□□□□□□□□□□□[1)]□□*TSC1*□*TSC2*□□□□□□□□□□□□□□□mTOR□mammalian target of rapamycin□□□□□□□□□□□□□□□□[2)]□

□□□□□□□□*TSC1*□□□[3)]□*TSC2*□□□[4)]□2□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□[5)]□□**1**□□*TSC1*/*TSC2*□□mTOR□□□□□□□□□□□□□□□□
□□□*TSC1*□□□*TSC2*□□□□□□□□□□□□□□□□□□□[6)]□□**1**□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□*TSC1*□□□□*TSC2*□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□

□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□*TSC1*□□□□*TSC2*□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□1□□□

mTOR□□□TSC1/TSC2□□□□□□□□□□□mTOR□□□[7)]□

□1□*TSC1*□□□□*TSC2*□□□□□□

	***TSC1*□□□**	***TSC2*□□□**
□□□□□	9q34	16p13.3
□□□□□□	55kb	40kb
□□□□□	23	41
□□□□□	8.6kb	5.5kb
□□□□LOH	□	□□□
□□□	Hamartin□□□□□□□	Tuberin□□□□□□
□□□□□□□	1,164□□□□□130kDa	1,807□□□□□180kDa

Curatolo P, et al. Lancet 2008; 372: 657-668□□□□

Image

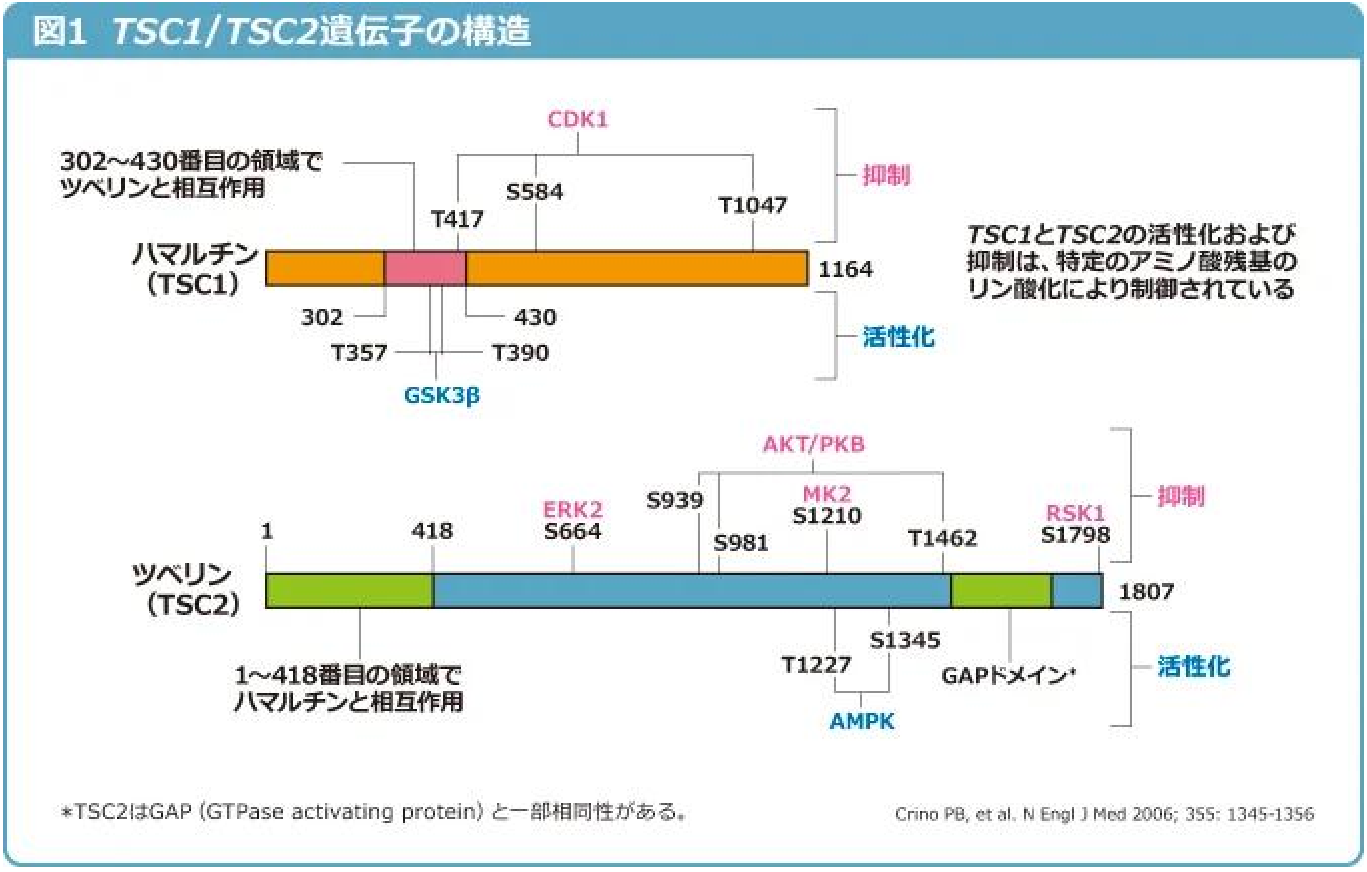


図1 TSC1/TSC2遺伝子の構造
CDK1
302~430番目の領域で
ツベリンと相互作用
S584
T417
T1047
抑制
ハマルチン
(TSC1)
1164
302
430
T357
T390
GSK3β
活性化
TSC1とTSC2の活性化および
抑制は、特定のアミノ酸残基の
リン酸化により制御されている
AKT/PKB
ERK2
S664
S939
MK2
S1210
S981
T1462
RSK1
S1798
抑制
1
418
ツベリン
(TSC2)
1807
S1345
T1227
GAPドメイン*
AMPK
活性化
1~418番目の領域で
ハマルチンと相互作用
*TSC2はGAP (GTPase activating protein) と一部相同性がある。
Crino PB, et al. N Engl J Med 2006; 355: 1345-1356

***TSC1* / *TSC2*□□□□□□□□**

□□□□□□□□□□□□□□□□□□□*TSC1*□□□□□□*TSC2*□□□□□□□□□□□□□*TSC1*□□□□□□10□20□□*TSC2*□□□□□□80□90□□□□□□□□□*TSC1*□□□□□□□□□□10□20□□□□□□10□15□□□□□□□□□□*TSC2*□□□□□□□□□□60□70□□□□□□□□□

TSC□□[2)]□□**2**□□

TSC1□□□*TSC2*□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□*PKD1*(polycystic kidney disease type1)□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□*TSC1*□□□□□□□□*TSC2*□□□□□□□□□GAP(GTPase activating protein)□□□□□□□□□□□□□

□**2**□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□

□□	***TSC1*□□□**	***TSC2*□□□**
□□□□□	0□0%□	54□18%□
□□	26□17%□	26□9%□
□□	55□36%□	67□23%□
□□□□□□□□	60□39%□	55□19%□
□□□□□□□□□□	11□7%□	31□11%□
□□□□□□□□	2□1%□	59□20%□
□	154	292

Cheadle JP, et al. Hum Genet 2000; 107: 97-114

[illegible]

[illegible]10[illegible]15[illegible]

[illegible]2[illegible]

[illegible]5[illegible]1118[illegible]

[illegible]8)[illegible]TSC[illegible]60[illegible]

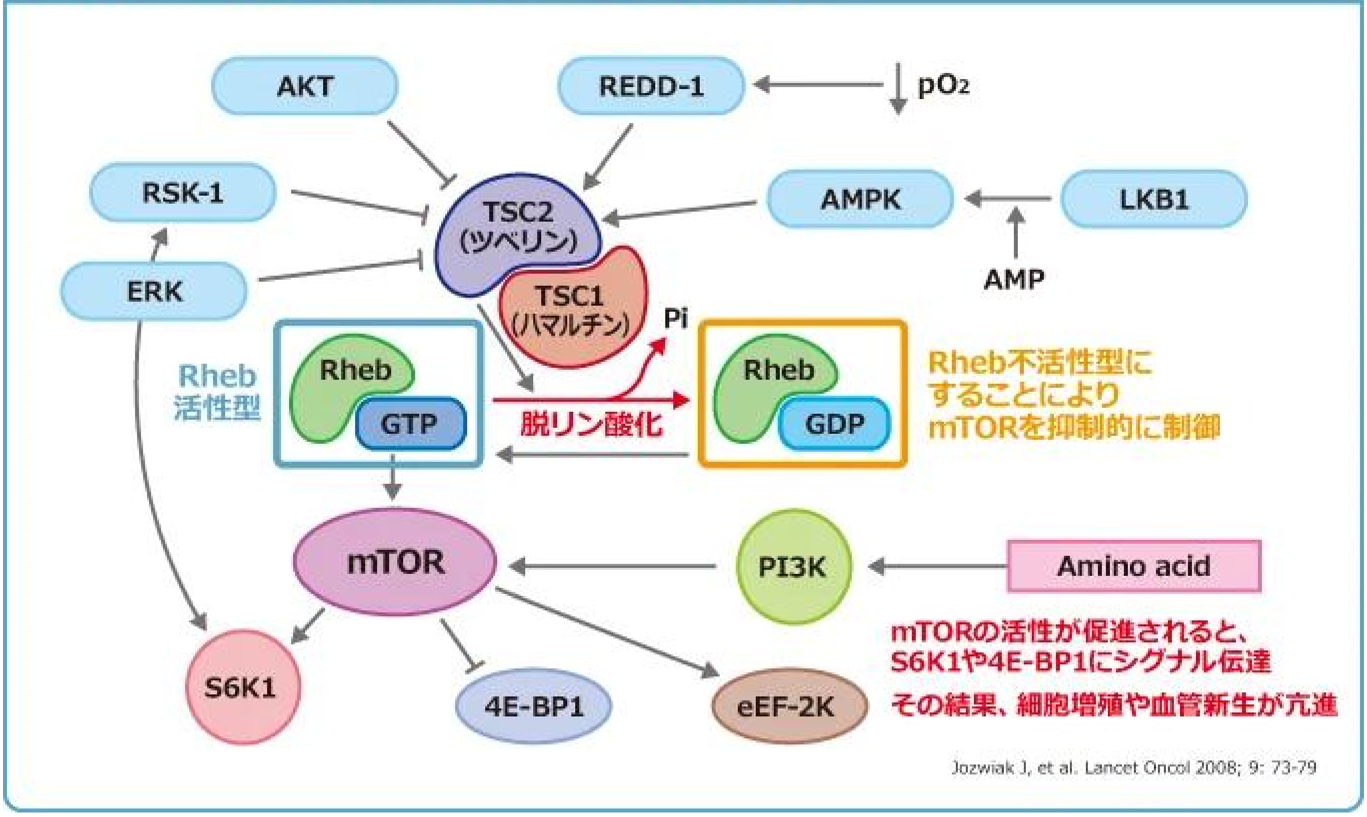
[illegible]

TSC1/*TSC2*[illegible]TSC1[illegible]TSC2[illegible]GTP[illegible]Rheb[illegible]Ras homolog enriched in brain[illegible]GTPase activating protein[illegible]GAP[illegible]mTOR[illegible]Rheb-GTP[illegible]Rheb[illegible]Rheb-GDP[illegible]Rheb[illegible]mTOR[illegible]

TSC1[illegible]*TSC2*[illegible]TSC1/TSC2[illegible]GAP[illegible]mTOR[illegible]6)9)10)[illegible]**2**[illegible]**3**[illegible]

Image

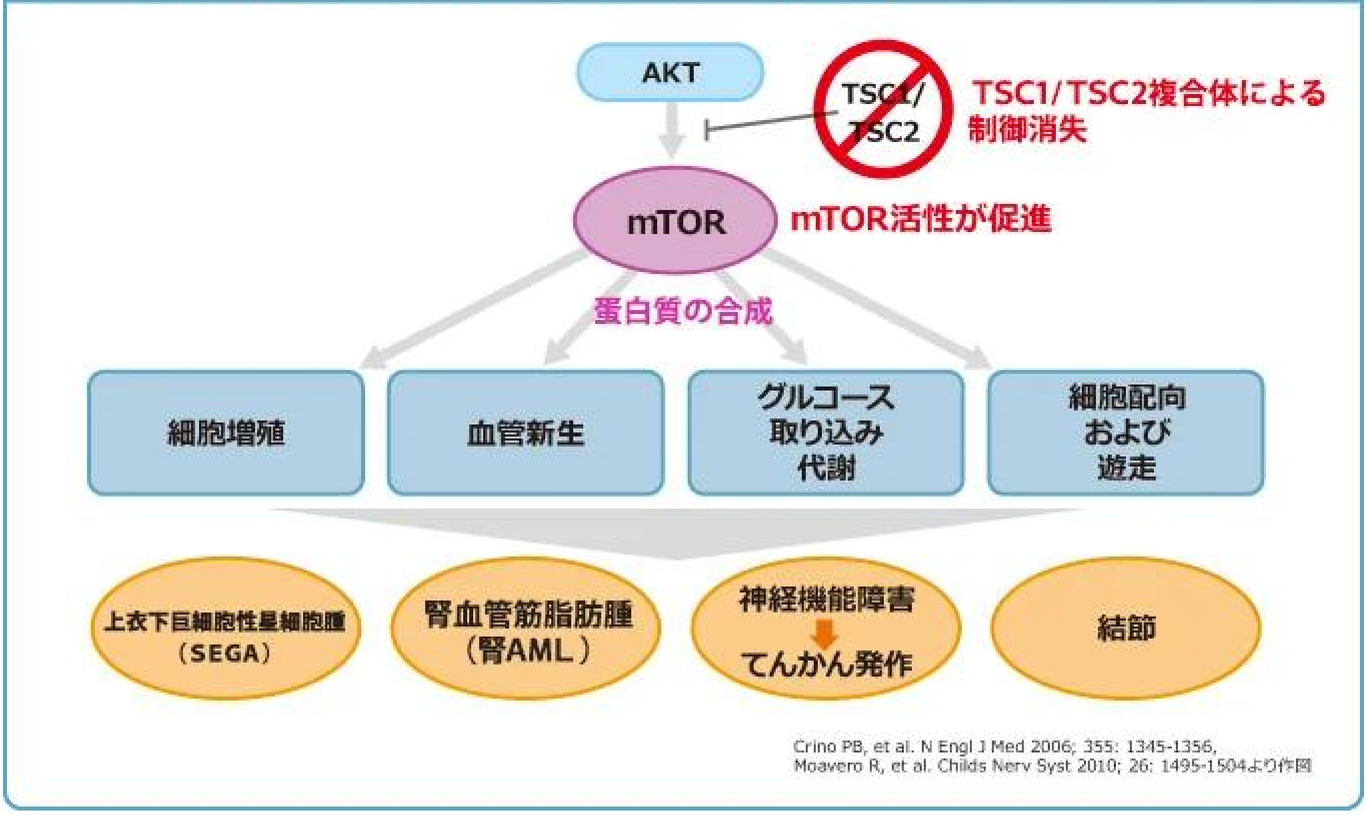
図2 TSC1/TSC2複合体によるmTOR活性の制御


AKT
REDD-1
↓pO₂
RSK-1
TSC2
(ツベリン)
AMPK
LKB1
ERK
TSC1
(ハマルチン)
AMP
Pi
Rheb
活性型
Rheb
GTP
脱リン酸化
Rheb
GDP
Rheb不活性型に
することにより
mTORを抑制的に制御
mTOR
PI3K
Amino acid
mTORの活性が促進されると、
S6K1や4E-BP1にシグナル伝達
その結果、細胞増殖や血管新生が亢進
S6K1
4E-BP1
eEF-2K

Jozwiak J, et al. Lancet Oncol 2008; 9: 73-79

Image

図3 *TSC1*/*TSC2*遺伝子の変異によるmTOR活性の上昇


AKT
TSC1/
TSC2
TSC1/TSC2複合体による
制御消失
mTOR
mTOR活性が促進
蛋白質の合成
細胞増殖
血管新生
グルコース
取り込み
代謝
細胞配向
および
遊走
上衣下巨細胞性星細胞腫
（SEGA）
腎血管筋脂肪腫
（腎AML）
神経機能障害
てんかん発作
結節

Crino PB, et al. N Engl J Med 2006; 355: 1345-1356,
Moavero R, et al. Childs Nerv Syst 2010; 26: 1495-1504より作図

□□□□

1) Gunther M and Penrose LS. J Genet 1935; 31: 413-430
2) Cheadle JP, et al. Hum Genet 2000; 107: 97-114
3) Van Slegtenhorst M, et al. Science 1997; 277: 805-808
4) European chromosome 16 tuberous sclerosis consortium. Cell 1993; 75: 1305-1315

5) Curatolo P, et al. Lancet 2008; 372: 657-668
6) Crino PB, et al. N Engl J Med 2006; 355: 1345-1356
7) [illegible]. [illegible] 2002; 106: 1556-1565
8) Verhoef S, et al. Am J Hum Genet 1999; 64: 1632-1637
9) Jozwiak J, et al. Lancet Oncol 2008; 9: 73-79
10) Moavero R, et al.Childs Nerv Syst. 2010; 26: 1495-1504

[illegible]

[illegible]

Source URL: *https://loadtest.pro.novartis.com/products/afinitor/tsc/overview_02*