

細胞社会のコミュニケーション (全 12 回)

第 3 回 コミュニケーションの方法

浦野明央 (北海道大学名誉教授)

単細胞生物から多細胞生物への進化で重要だったのは、1つの細胞（多くの場合、受精卵）から何回かの分裂によって複数の細胞が生じた時、それらの細胞がバラバラにならず、秩序のある集まり（細胞社会）を作るようになったことである。それを可能にしたのが、細胞同士をつなぐ接着性タンパク質と細胞外マトリックスであった。これらの因子は、単に細胞同士を接着するだけでなく、隣接する細胞の増殖や分化といった発生現象を調節し、多細胞生物を構成する組織や器官の形成にも関わり、複雑な細胞社会を作ることにも貢献しているのであるが、この連載では、筆者が身近に見てきた出来上がった細胞社会、それも多細胞動物のそれを中心に話を進めることにしよう。

動物個体は、自身が生きていくために餌を摂るし、捕食者に出会えば、食べられてしまわないように逃げようとする。また、子孫を残すために、性的に成熟し、繁殖のための行動を見せる。多細胞動物が、個体としてこのような生命活動を示すためには、体を作っている多くの細胞が、調和のとれた働きを示す必要がある。前々回および前回で、単細胞生物や原始的な多細胞生物に、すでに細胞間のコミュニケーションに必要な道具立ての基本型が備わっていることを見てきた。この基本型が2つのタイプに分けられることもすでに述べた通りで、その一つはギャップ結合による直接的なコミュニケーション、もう一つは情報分子による化学的なコミュニケーションであった。これらのコミュニケーションの方法を、何回かにわたって詳しく見ていくことにしよう。

直接的なコミュニケーション：ギャップ結合

ギャップ結合は、細胞同士を直接つないでいる内径が 1.5 nm^1 ほどの中空の通路（チャンネル）の集合体で、電荷を持った無機イオンがこの通路を通過すれば、電氣的に信号が伝わる。また、細胞内情報分子（後述）や単純な糖、アミノ酸など、分子量 1000 以下の水に溶けている分子もこのチャンネルを通過できる。そのため、先端が $1 \mu\text{m}$ ほどのガラス製の微小管を用いて細胞内に色

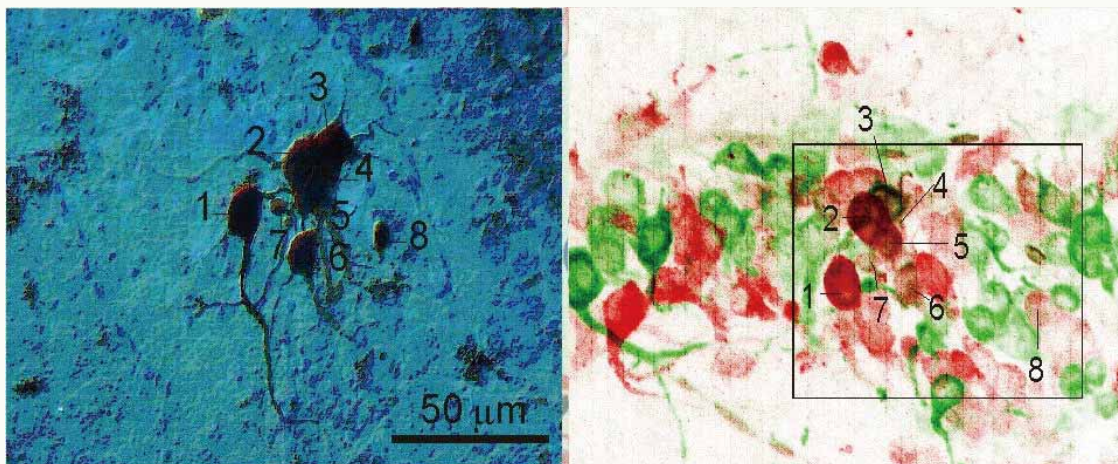


図1 ニジマス視床下部のニューロンのダイカップリング (左), および免疫染色による細胞の同定 (右). 1 を付した細胞にバイオサイチンという化合物を注入した後, 発色したところ, 赤く染まっているニューロン 8 個が標識され. 隣接した緑色に染まっているニューロンは標識されていない. (小松田および斉藤による)

素を注入すると, ギャップ結合がある隣接した細胞にその色素が拡がっていく. この時, この 2 つの細胞の間にはダイカップリング (dye-coupling) があるといい, それによってギャップ結合の存在を確認することができる (図 1).

ギャップ結合の構造: ギャップ結合を作っているのは, コネクシンという 4 回膜貫通型のタンパク質である. 隣接するそれぞれの細胞の細胞膜では, 6 個のコネクシンが集まって円筒状に並び, コネクソンと呼ばれる中空の構造を形成する. 隣り合った細胞のコネクソン同士は, 頭と頭を突き合わせて, 細胞質をつなぐチャンネルを作る (図 2). なお, コネクシンには多くの相同なファミリータンパク質があるため, 種によって, あるいは細胞によってコネクソンの性質が異なる. 哺乳類の脳内ニューロンの主要なコネクシンは Cx36²⁾ であるが, 魚類では Cx36 に似た Cx35 が使われている (Belousov and Fontes, 2013).

コネクソンの立体構造は, 細胞の活動状態, 細胞内の pH, Ca^{2+} の濃度などによって変化するので, これらの要因によってチャンネルの開閉状態が調節される. とくに, 細胞内の Ca^{2+} 濃度の大きな上昇で, チャンネルは閉じる.

ギャップ結合の機能—電気シナプス: ニューロン, 筋細胞, 分泌細胞などは電氣的に興奮して活動電位を生じる. 上述したように, ギャップ結合を無機イオンが通ると電流が流れるので, 興奮した細胞と隣りの細胞との間にギャップ結合があると, 隣りの細胞にも活動電位が生じる³⁾. 隣接した細胞がこのような関係にある時, このギャップ結合を電気シナプスという⁴⁾. 電気シナプスのコ

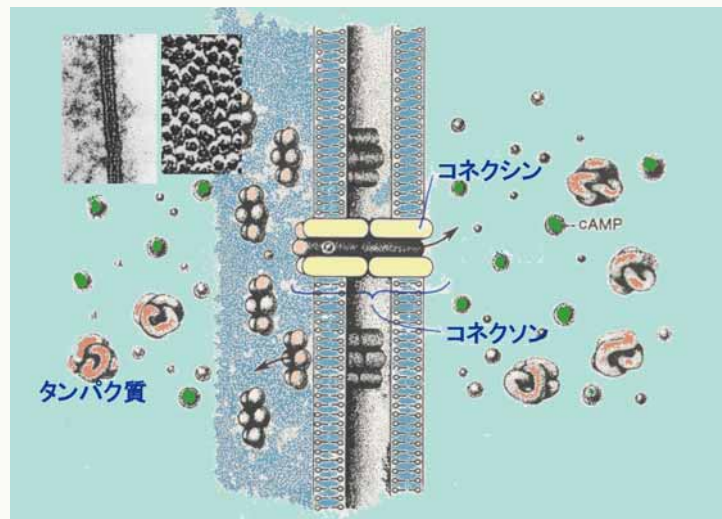


図2 ギャップ結合の構造. コネクシンとコネクソンについては本文参照. 左上の写真, 左側はギャップ結合がある場所の細胞膜の断面で, 隣接した細胞の膜が接着寸前まで近づいている. 右側はギャップ結合がある部分の細胞膜のレプリカ像. 図中の小さな丸は無機イオンを示している.

コミュニケーションの方法としての特性は、次に述べる化学的なコミュニケーションと比べて：情報を伝えるまでの時間が早い、情報量が安定している、双方向性の情報伝達が可能である、といったところである。これらの特性は、近傍の多くの細胞が同期して活動することを可能にしている。

例えば、心臓が拍動する時、多くの心筋細胞がほとんど同時に収縮する。もし心臓を作っている筋細胞がバラバラに興奮し収縮していたら、心臓が血液を体中に送り出すポンプの役割を果たせない。そこで、心臓では、ペースメーカーとなっている少数の細胞の集団が興奮すると、その興奮が電気シナプスを介して多くの心筋細胞に同調的に伝えられるので、隣接する細胞が同時に収縮するのである（レーヴン他、2007）。

似たような例は中枢神経系でも見られる。脊椎動物が走ったり跳躍したりする時の運動筋のそれぞれは、脊髄の一群の運動ニューロンにより支配されている。この一群の運動ニューロンが、電気シナプスによるネットワークを用いて同期して興奮するため、素早い運動が可能になる。

脊椎動物の脳でも、多くの部域で、同じような機能をもつニューロンが、電気シナプスを介して同調的に興奮することが知られている。脳内の複数のニューロンが同調して興奮していることを実験的に証明するのは、それほど容易ではないが、感度の良いデジタルカメラとコンピューターを用いる画像処理技術

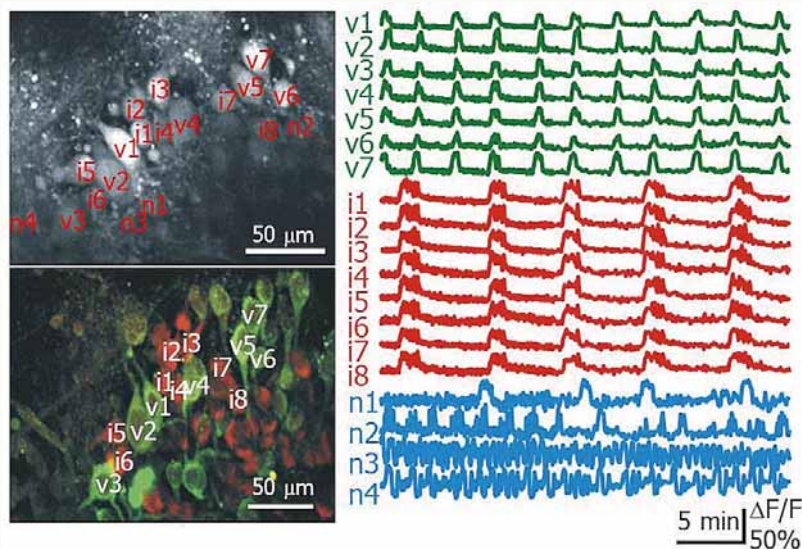


図3 ニジマスの視床下部で記録した複数のニューロンの同調的興奮。左上の写真はカルシウムイオンの細胞内濃度の変化を見たニューロン群。左下は実験終了後に記録した細胞を免疫染色したもので緑はパソトシンニューロン、赤はイソトシンニューロン。右側の記録は細胞内カルシウムイオンの濃度の変化を示している。記録の番号は左下のニューロン番号に対応している。赤色のイソトシンニューロンの記録で、カルシウムイオン濃度の上昇開始がよく揃っているのに注目してほしい。(斉藤による)

によりそれが可能になる。図3はその一例で、ニジマスの視床下部を体外に切り出した後、顕微鏡下におき、体液浸透圧の調節に関わる一群のニューロンの浸透圧刺激に対する反応を見たものである。

なお、電気シナプスという柔軟性のない電子素子のように思えるが、可塑性に富んだタンパク質で、動物個体の生理状態に応じて感度に変化する。ギャップ結合を作っているコネクシンをコードする遺伝子の発現も生理状態によって変化する(図4)ので、個々のニューロンがもつギャップ結合の数が大きく変化する。

ギャップ結合の機能—発生や代謝における役割：前回、発生途上のアフリカツメガエル胚では、隣接する細胞同士の間、多くのギャップ結合があると述べた(Su et al., 1990)。両生類だけでなく脊椎動物の初期胚では、ほとんどの胚細胞がギャップ結合によって連絡していること、また分化が進むとギャップ結合の存在は同じような特性をもった細胞の間だけに限られるようになることが古くから知られていた。哺乳類の中樞神経系でも、出生直後の神経系が発達している時期にはコネクシン(Cx36)の合成およびギャップ結合の数の増加が見られるが、成体になるとコネクシンの合成とギャップ結合の数が低下すると

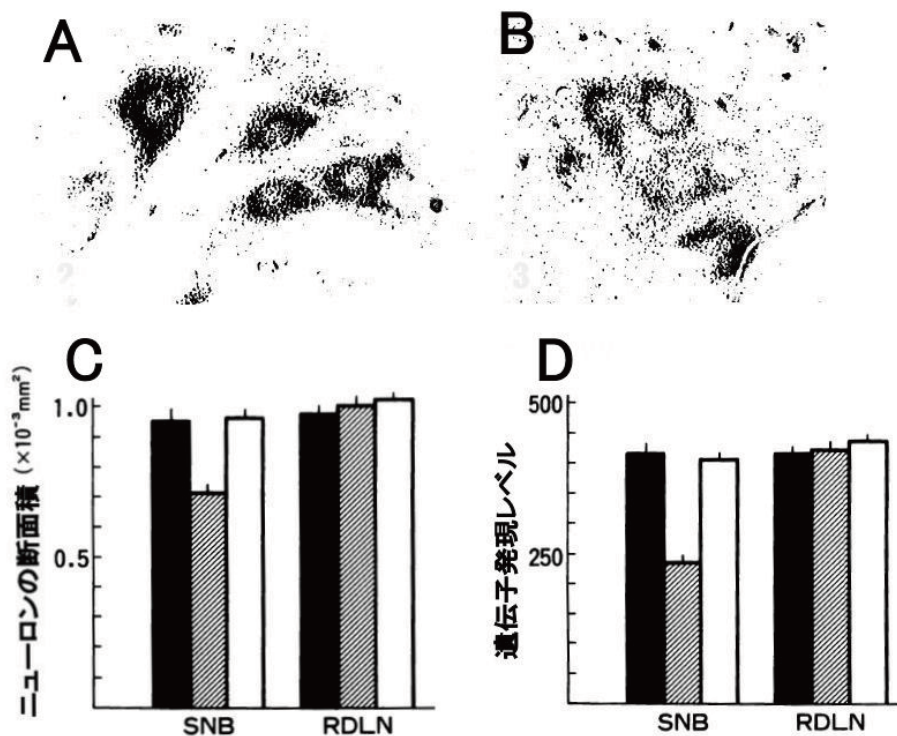


図4 雄ラットの腰髄ニューロンにおけるコネクシン遺伝子の発現. Aは正常雄の, Bは去勢雄の腰髄ニューロン. コネクシン mRNAの分布を切片上ハイブリダイゼーション法で見ている. CおよびDはハイブリダイゼーションの結果を定量的に示したもので, 雄と雌でニューロンの大きさ, 形および数に差があるSNBという領域と, 性差がないBDLNという領域のコネクシン遺伝子の発現におけるアンドロゲン感受性を比較している. 黒のカラムは正常雄, 斜線のカラムは去勢雄, 白いカラムは去勢+アンドロゲン投与雄. 去勢によりSNBニューロンが小さくなるとともに, コネクシン遺伝子の発現も低下している. (Matsumoto A., et al. 1995より抜粋・改変)

いう (Belousov and Fontes, 2013). 発生初期に見られるギャップ結合は, 隣接する細胞内の分化に関わる細胞内情報分子の分布や濃度を同じようにすることで, 近隣の細胞が同じような性質をもつようにしているのだとされている.

電気的な興奮性をもたない多くの組織, たとえば肝臓でも, 細胞間にギャップ結合があることが知られている. 肝臓は代謝に関わる器官で, 糖の代謝にも携わっている. 血糖値が下がると, 肝細胞はグリコーゲンを分解してブドウ糖を生成し, それを血中に放出して血糖値をもとに戻そうとする. 血糖値が低下したという情報が, 交感神経によって一部の肝細胞に伝えられると, その情報はギャップ結合を介して周辺の多くの肝細胞に伝えられるのである.

化学的なコミュニケーション：情報分子と受容体の多様性

これまで、現生生物のすべてのドメインにおいて情報分子およびそれが結合する受容体が見られることから、化学物質を情報分子として用いる細胞間のコミュニケーションが、太古の細胞社会に始まるのではないかと述べてきた。また生物が生きていくためのエネルギーを生成している解糖系から簡単な段階で合成される単純なアミノ酸が、化学的なコミュニケーションを担う情報分子として用いられていることを述べてきたが、日本比較内分泌学会編（2007）のホルモンハンドブックを眺めると、動物が情報分子として用いている化学物質はじつに多様である。

情報を発信する細胞から放出されるこの多様な情報分子のほとんどは、相手細胞に達すると、それぞれに特異的に対応する受容体タンパク質（以下、単に受容体と表記する）と結合して作用を現す。すなわち、情報分子が受容体に特異的に結合すると、受容体タンパク質の立体構造が変化して、細胞内の情報伝達系が活性化されるのである。細胞内の情報伝達系は、細胞内情報分子を用いて、一連の分子生物学的あるいは生理化学的な反応を引き起こし、遺伝子の発現を制御したり、生理機能を発現したりする。

多様であるとは言っても、一連のセットとして扱われている細胞間の情報分子（ファーストメッセンジャー）、受容体、および細胞内情報伝達系（セカンドメッセンジャー系）は、情報分子の性状によって幾つかのグループに分けることができる。ただ、この分野は、日進月歩と言ってもいいほどに急速に情報が集積しているので、知識の整理が追いつかず、大学レベルの教科書でも的外れの記述が少なくない。筆者自身も、世の中がどうなりつつあるか気になっているので、次回以降は、何回かにわたり、化学的なコミュニケーションについての新しい情報を整理してみよう。

註

- 1) nm（ナノメートルと読む）は、 10^{-9} m. なお、mm（ミリメートル）は 10^{-3} m, μm （マイクロメートル）は 10^{-6} m.
- 2) しばしば分子量をもとに相同なタンパク質に名前を付ける。Cx36というコネクシンの名前は、分子量が36,000 すなわち36kなので付けられた。
- 3) 細胞が電氣的に興奮して活動電位を生じる時には、細胞外から細胞内に Na^+ が流れ込み、

細胞内の Na^+ の濃度が高まる。この時、隣接した細胞との間にギャップ結合があると、そこを通過して濃度が高まった Na^+ が隣接した細胞に流入し、膜電位が活動電位を生じるレベルにまで高まる。

- 4) ダイカップリングの存在によってギャップ結合の存在が確認されても、そのすべてが電気シナプスというわけではない。

参考文献

日本比較内分泌学会 [編] : ホルモンハンドブック新訂 eBook 版. 南江堂 (2007)

レーヴン他著 R/J Biology 翻訳委員会監訳:レーヴン/ジョンソン生物学 [下] 培風館 (2007)

Belousov A.B., Fontes J.D.: Neuronal gap junctions: making and breaking connections during development and injury. *Trends Neurosci* 36: 227-236 (2013)

Su J.W., Tertoolen L.G.J., de Laat S.W., Hage W.J., Durston A.J.: Intercellular communication is cell cycle modulated during early *Xenopus laevis* development. *J Cell Biol* 110: 115-121 (1990)

本稿へのコメント・質問は aurano@sci.hokudai.ac.jp でお待ちしています。