

細胞社会のコミュニケーション (全 12 回)

第 4 回 情報分子と受容体 - 全体像

浦野明央 (北海道大学名誉教授)

太古に誕生した現生生物の共通祖先細胞は、その外部環境の物理的あるいは化学的な変化に適切に対応することによって生き延びてきたはずである。細胞の形が変わるような機械的な刺激があれば、細胞膜に埋め込まれているタンパク質すなわち膜タンパク質の構造が変化するので、それにともない機能にも変化が生じる。一方、化学物質によってもたらされる化学的な変化の多くは、細胞の表面に顔を出している膜タンパク質を用いて検出していたと考えられる。水に溶けている多くの化学物質はイオン化しているので、リン脂質の二層膜である細胞膜を透過できず、細胞内には入り込めない。そのため、膜タンパク質を用いて検出するのであるが、前回までに述べてきたように、共通祖先細胞の細胞膜に、情報分子¹⁾が結合する特異的な膜受容体がすでに出現していた。

なお、気体、電荷を持たない小分子、脂溶性分子など、膜を通り抜けることができる分子の中にも情報分子がある。膜を通り抜けた情報分子は、細胞内の受容体タンパク質に結合するが、膜受容体に結合するものも少なくない²⁾。

共通祖先細胞が、情報分子が受容体に特異的に結合する仕組みを、いつどのようにして獲得したかは分かっていないが、現生生物は、それによって細胞外の化学物質を検知し、細胞同士の間で化学的なコミュニケーションを行っている。コミュニケーションなので、情報を発信する細胞と受け取る細胞があり、発信側から分泌された情報分子が受信する側の受容体に特異的に結合することによって一連の応答が生ずる³⁾。したがって、細胞間の化学的なコミュニケーションを理解するには、情報を送り出す (情報分子)、受け取る (受容体)、および応答する (細胞内情報伝達系) という 3 つのステップを見ていく必要がある。受容体をもとにして見たその概略を、表 1 に示しておく。

情報を発信する - 情報分子の種類

ホルモンハンドブック (日本比較内分泌学会, 2007) にしたがって、動物細胞が化学的なコミュニケーションに用いている情報分子を、化学的な性状によ

表1 情報分子受容体のタイプ, 主要な情報分子, および細胞内情報伝達系.

受容体のタイプ	情報分子	細胞内情報伝達系
イオンチャンネル型	GABA	Cl ⁻ >HCO ₃ ⁻
膜を何回か貫通するサブ	グリシン	Cl ⁻ >HCO ₃ ⁻
ユニットが多量体を形成	アセチルコリン	Na ⁺ , K ⁺ , Ca ²⁺
	セロトニン	Na ⁺ , K ⁺
	グルタミン酸	Na ⁺ , K ⁺ , Ca ²⁺
	ATP	Ca ²⁺ , Na ⁺ , Mg ²⁺
G タンパク質共役型	アセチルコリン	ムスカリン性受容体
7 回膜貫通型タンパク質	ドーパミン	複数あり
	ノルアドレナリン	複数あり (α, β)
	オクトパミン	無脊椎動物の主要なアミン
	神経ペプチド	
	下垂体ホルモン	
	サイトカイン	
酵素型	1 回膜貫通型	ANP
		TGF-β
	二量体	NGF, EGF, PDGF
		FGF, インスリン
		IGF-1
	二量体・酵素共役	IL-3, IL-5, IL-6,
		EPO, LIF, CNTF
		GH, IFN-α, IFN-β
	二量体・酵素型	CD45
細胞内受容体	ホモ二量体	ステロイドホルモン
(核受容体)		Corticoids
		Sex steroids
	ヘテロ二量体	T4, T3, RA, VD
		プロスタグランジン

(Boron and Boulpaep, 2012 および日本比較内分泌学会 2007 より)

って分けると以下ようになる：

ペプチドとタンパク質：複数のアミノ酸がペプチド結合によりつながった分子で、結合しているアミノ酸残基⁴⁾の数が2～10ならオリゴペプチド、10～50ならポリペプチド、50を越えるとタンパク質と呼ぶ。アミノ酸配列（アミノ酸残基の並び方）は、遺伝子上の設計図によって決まっているが、短いペプ

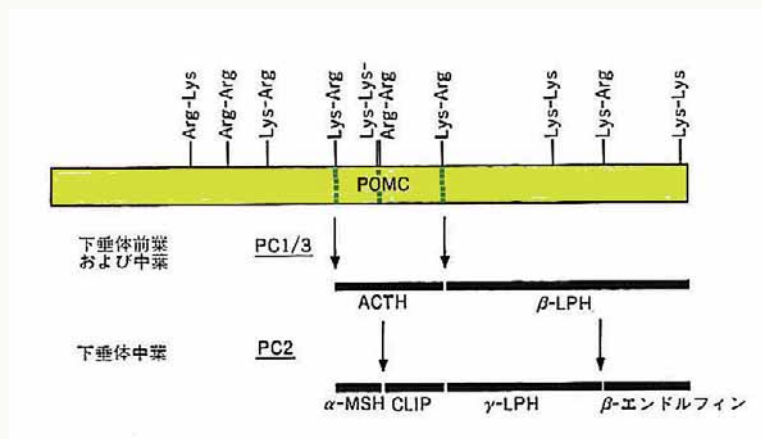


図1 下垂体における前駆体タンパク質のプロセッシング. プロオピオメラノコルチン (POMC) からの副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) および黒色素細胞刺激ホルモン (MSH) の切り出し. ACTH は下垂体前葉ホルモン, MSH は中葉ホルモンである. 前葉と中葉の両方で PC1/3 という酵素が POMC から ACTH を切り出す. 中葉ではさらに PC2 という酵素が ACTH から MSH を切り出している. (中山 1996 を改変)

チド鎖を設計図にしたがって直接合成することはできない. そのため多くのペプチドやタンパク質は, はじめ大きな前駆体タンパク質として設計図通りに合成された後に, 酵素によって切り出される (図1). なお, 設計図 (塩基配列) は進化とともに変化してきたため, ペプチドやタンパク質のアミノ酸配列には分子レベルの進化, すなわち分子進化があった (図2) が, 多くのペプチドが無脊椎動物から脊椎動物にわたって広く保存されている.

無脊椎動物, 脊椎動物を問わず, 多様なペプチドおよびタンパク質が, 情報分子として, 神経系, 内分泌系, 免疫系, 胃・腸・膵管系, 循環系など多くの器官や組織で, 合成・分泌されている. 遺伝子を解析する技術が進み, 膨大な情報が蓄積されている現在では, それらのアミノ酸配列が, 設計図 (= 遺伝子の塩基配列) も含めて, [DDBJ \(日本 DNA データバンク\)](#) などのデータベースに収録されている.

脂溶性情報分子 (細胞内受容体結合分子ファミリー): 細胞は水に取り囲まれていると言ってもよいが, 水にたいへん溶解難い脂溶性分子でも, 情報分子として働いているものがある. ステロイドホルモン, 甲状腺ホルモン, ビタミン D, レチノイン酸 (活性型ビタミン A) などがそれで, 血液や細胞外液などの体液中に分泌されると, 結合タンパク質や血清アルブミンに可逆的に結合して運ばれ, 標的細胞の細胞膜を通過して, 細胞内の受容体と結合する. そのため

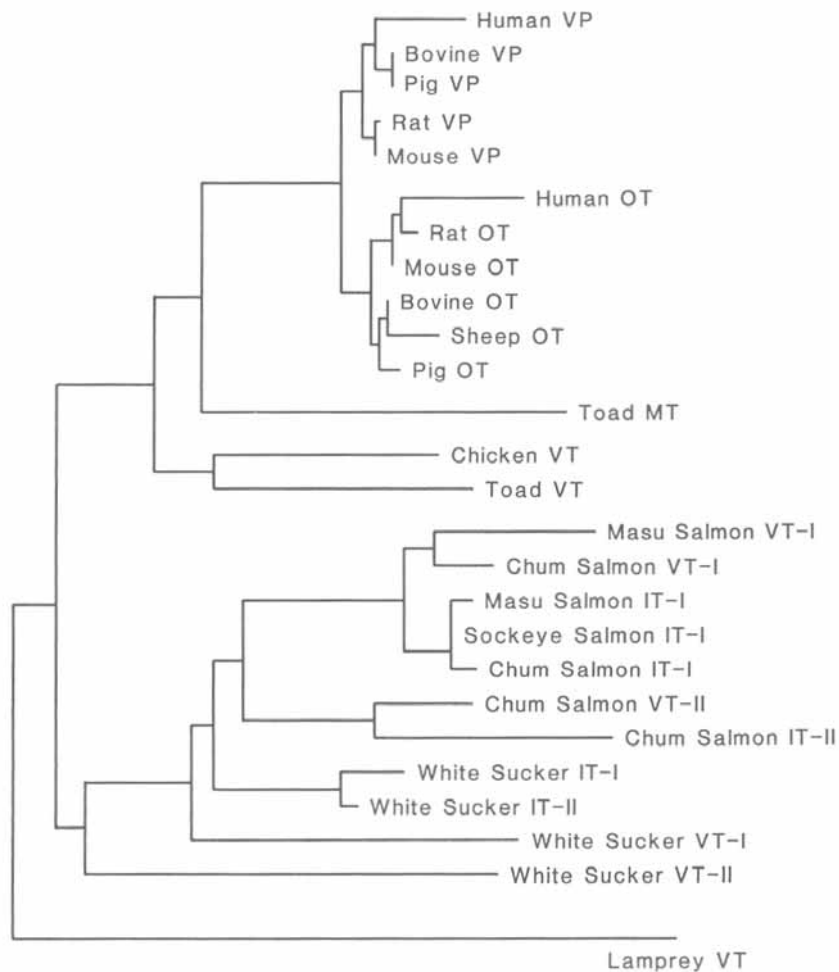


図2 ペプチド前駆体の分子進化の例. 神経葉ホルモン前駆体のアミノ酸配列を最尤法により比較して分子系統樹を描いている. VP, バソプレシン; OT, オキシトシン; VT, バソトシン; MT, メソトシン; IT, イソトシン (Urano et al, 1996 より)

細胞内受容体結合分子ファミリーとも言われる。

脂溶性情報分子は無脊椎動物にも存在することが報告されているが、合成から作用機構までよく分かっているのは、節足動物の脱皮や変態の制御に関わるエクジステロイドと幼若ホルモンである。

アミノ酸と生体アミン：生命が誕生する前の太古の地球では、メタンやアンモニアからグリシンやグルタミン酸などのアミノ酸が作られることで化学進化の幕が開けられたと考えられている。これらの生命の誕生以前から存在していたアミノ酸は、代謝経路に関わるだけでなく、神経系によって抑制性あるいは興

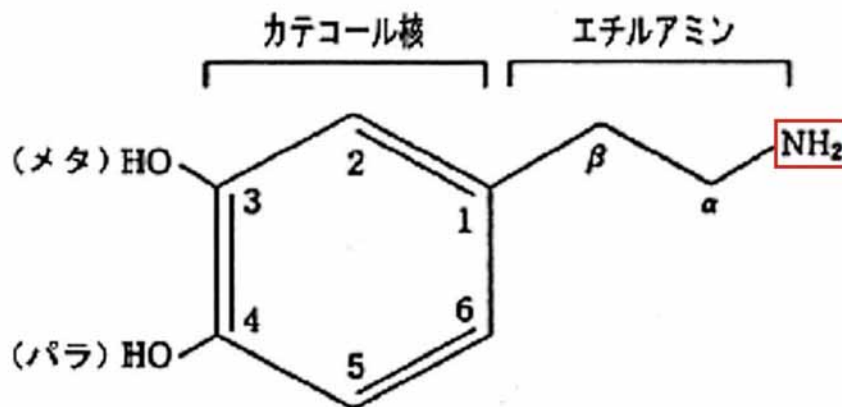


図3 アミンの例. 赤枠で囲ったアンモニア分子 (NH_3) の水素の1つがカテコールアミンの骨格に置き換わっている. (日本比較内分泌学会編, ホルモンハンドブック, 2007 より)

奮性の神経伝達物質として使われている. 祖先細胞は手近にあったアミノ酸を情報分子として利用したと考えたくなってくる.

アミン類の合成経路も明快である. アンモニア (NH_3) の水素を炭化水素基で置換した化合物がアミン (図3) で, 情報分子として使われているアミン類には, カテコールアミン, インドールアミン, ヒスタミン, アセチルコリンなどがあるが, カテコールアミンはアミノ酸のチロシンから, インドールアミンはトリプトファンから生成される. また, アセチルコリンの生成には, 解糖系によってブドウ糖から合成されるアセチル CoA が用いられている (第2回 - 図2). 祖先細胞は, 手近にあってすぐ利用できる化学物質を, 情報分子として利用したのではないだろうか.

エイコサノイド (アラキドン酸系ホルモン): 細胞膜から遊離したアラキドン酸から作られるプロスタグランジン, トロンボキサン, ロイコトリエンなどを総称してエイコサノイドと呼んでいる. 局所ホルモンとして働いているという.
気体因子: アミノ酸であるアルギニンから生成される一酸化窒素 (NO) が情報分子として用いられている. NO は水溶性であるが, 寿命は数秒とたいへん短い. 脊椎動物にも無脊椎動物にも合成酵素が存在している.

情報を発信する - 情報分子の合成と分泌

多細胞動物の細胞が, 情報分子を用いて化学的なコミュニケーションをする時には, 細胞内に蓄積しておいた情報分子を, 刺激となる信号があった時に細

胞外に分泌しなければならない。ほとんどの場合、情報分子は情報を発信する細胞内で合成されるが、合成のされ方は情報分子の種類によって異なる。ペプチドやタンパク質なら、遺伝子 DNA の転写によって合成された mRNA の翻訳により前駆体ができる。前駆体は、粗面小胞体からゴルジ体へと移行する間に修飾され、成熟型となって顆粒に詰め込まれる。なお、アセチルコリンなら小胞に、カテコールアミンなら顆粒に合成酵素がのっており、合成されたものは小胞や顆粒に蓄えられている (図 4)。

分泌刺激があると、細胞内の Ca^{2+} 濃度が上昇し、小胞や顆粒が細胞膜と融合して口を開き、内部に蓄えていた情報分子を放出する (図 4)。開口分泌とよばれるこの方法は、細胞本体が口を開けるわけではないので、細胞のホメオスタシスを維持するのに都合がよい。ここではごく簡単に概略だけを述べたが、開口分泌は多くのタンパク質が関わる制御された複雑な現象である。にもかかわらず、海綿動物や刺胞動物にゴルジ体や分泌顆粒が見られることが古くから報告されている。おそらく、多細胞動物が出現して間もなく、コミュニケーションを専門とする細胞が発達し始めたものと考えられる。動物個体が小型であった間は近隣の細胞との情報のやりとりで済んでいたであろうが、大型になっていくにつれ、離れた所にある細胞に、さらには全身の細胞に情報を送ること

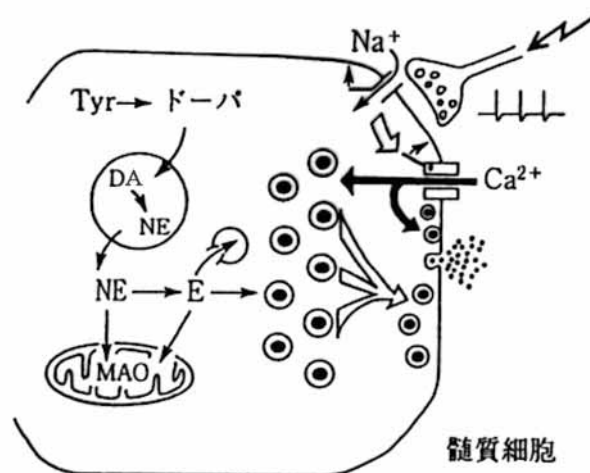


図 4 副腎の髄質細胞からの開口分泌によるカテコールアミンの分泌。交感神経 (右上) から放出されたアセチルコリンにより髄質細胞は脱分極する。それによって Ca^{2+} が細胞内に流入すると、細胞膜の近くにあった放出型の分泌顆粒が膜と融合し、開口して、顆粒内のカテコールアミンが拡散により流出する。(浦野 1995 を改変)

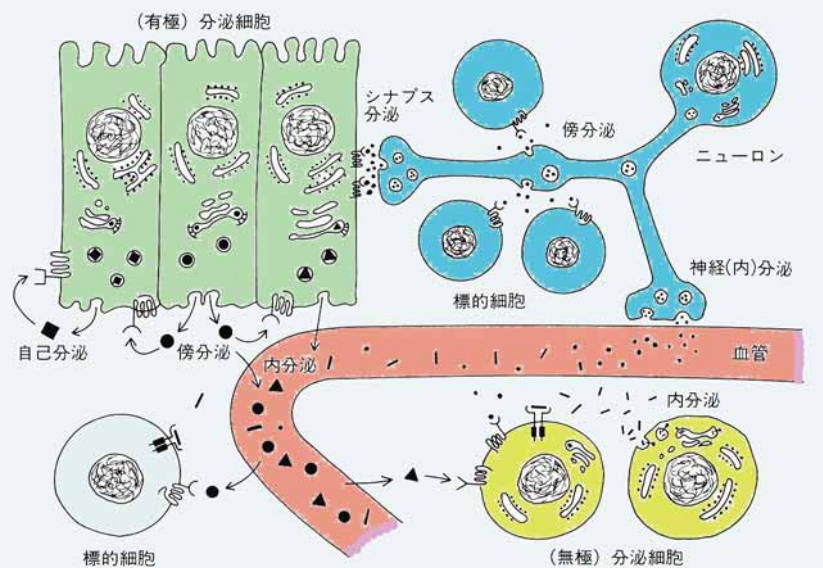


図5 脊椎動物に見られる化学的なコミュニケーションの様式. 細胞は自分自身が分泌した情報分子 (自己分泌), 隣接細胞が分泌した情報分子 (傍分泌), あるいは血流に乗ってきた遠方の細胞の情報分子 (内分泌) を受け取る. ニューロンによるコミュニケーションには, シナプスを介した1対1の傍分泌 (シナプス分泌), バリコシティ (突起の途中の膨大部) による1対多の傍分泌, および血流を介する神経内分泌がある. (浦野, 1996 を改変)

になり, 神経系と内分泌系を持つ動物群が現れたに違いない (図5).

情報を受け取る

細胞が情報分子を介して化学的な情報を受け取るためには, 情報分子を受け取る受容体が必要であることを, これまでに何回か述べてきた. また, 現生生物のすべてのドメインに情報分子が結合する受容体が見られることから, 細胞間の化学的な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. このことを考えるのにとくに興味深いのは, 多くの動物の光感受性細胞に発現している光受容タンパク質のロドプシンである.

ロドプシンは, オプシンという7回膜貫通型のタンパク質に, 光によってシス型からトランス型に異性化されるレチナール (ビタミンAのアルデヒド型) という発色団が結合した分子である. レチナールの光異性化によるオプシンの立体構造の変化で, 細胞内情報伝達系 (後述) が駆動される. このロドプシンと, アミノ酸配列に相同性はないものの, 構造と機能がよく似たタンパク質が, バクテリアにも存在する (松山, 七田: ロドプシン - 脳科学辞典, 2013). 1本のタンパク質が行ったり来たりして膜を7回も通り抜けるという構造が, すで

に共通祖先細胞にあったと考えられるのである。細胞が持っている膜受容体のおそらく70%が、7回膜貫通型であると言われているが、それはこのタイプの膜受容体の歴史の古さを反映しているのかもしれない。

情報を送る相手側の細胞、すなわち標的細胞には、7回膜貫通型の受容体の他に、表1に示したようなタイプの受容体が分布していると考えられる。それはイオンチャンネル型、酵素型と酵素共役型および細胞内受容体である。図6は、これらの受容体が受け取った信号が、どのように細胞内情報伝達系に伝えられるかを示したものである。7回膜貫通型の受容体は三量体Gタンパク質と共役しているため「三量体Gタンパク質共役7回膜貫通型受容体」(G-protein coupled receptor, GPCR)ともよばれる。通常、GPCRは情報分子と結合していない状態で細胞膜に分布しているが、上に述べたオプシン(これもGPCR)

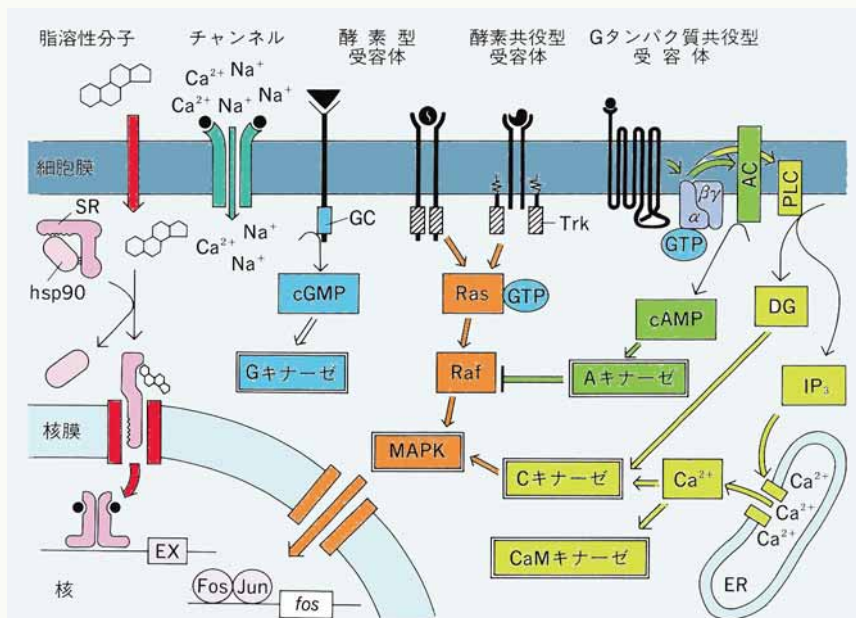


図6 情報分子の受容。受容体には細胞内受容体と膜受容体がある。細胞膜を通過できるステロイドホルモンなどの脂溶性分子は、転写調節因子となっている細胞内あるいは核内の受容体に結合し、遺伝子発現を制御する。膜を通過できない親水性の分子は膜受容体に結合して作用を現す。膜受容体は大きくチャンネル型、酵素型(受容体が酵素になっているものと、酵素が共役しているものがある)、およびGタンパク質共役型(GPCR)に分けられる。チャンネル型に情報分子が結合すると、イオンが通過するゲートが開いて、膜を通過するイオンの流れ、すなわち電流が制御される。酵素型およびGPCRは、情報分子の結合にともない細胞内情報伝達系を活性化する。煩雑さを避けるため、図には基本的な知見だけを示してある。AC, アデニル酸シクラーゼ; α , β , γ , 3量体Gタンパク質; DG, ジアシルグリセロール; GC, グアニル酸シクラーゼ; IP_3 , イノシトール3リン酸; PLC, ホスホリパーゼC; SR, ステロイドホルモン受容体; Trk, チロシンキナーゼ。(浦野, 1996を改変)

は、それに情報分子のレチナールが結合したロドプシンという分子の状態分布している。ここで光によって駆動される細胞内情報伝達系は、分子量の順に α , β , および γ という3種のサブユニットからなる三量体 G タンパク質を起点とする系である。

このように GPCR は情報分子や光、さらには匂いや味といったさまざまな細胞外の情報を受容し、三量体 G タンパク質を起点とする細胞内情報伝達系を駆動しているが、しばらく前までは GPCR は単量体で働いており、ある1つの受容体は、1つの特定の三量体 G タンパク質を活性化するとされてきた。しかし、少なからぬ GPCR が二量体（それもヘテロの二量体）あるいは多量体を形成することが分かってきた（柳川正隆，七田芳則，2011）。二量体形成の意義は必ずしも明らかになったとは言えないので、今後の研究の進展を見守っていく必要があるだろう。

註

- 1) 情報分子という用語は signal molecules という言葉に対応するが、この言葉はシグナル分子と訳されることもある。本連載で情報分子とするのは、signal transduction が情報伝達とされているためである。また“secretion (分泌)”という用語は「合成+放出」を意味するが、日本語の「分泌」は「放出」という意味で使われているので注意が必要である。
- 2) かつては、ステロイドホルモンなどの脂溶性分子は、細胞質中あるいは核内の受容体に結合して作用を表すとされていたが、それらの多くに膜受容体があることが分かってきた。
- 3) 情報分子（リガンドともいう）と受容体の結合が特異的であること、および特定の受容体は特定の細胞集団に発現していることから、標的細胞の応答の特異性が保証されている。
- 4) ペプチドやタンパク質に組み込まれているアミノ酸は、ペプチド結合によってアミノ酸そのものとはいくらか構造が異なるので、アミノ酸残基と呼んでいる。

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）

浦野明央：ホルモンの分子生物学：何が問題か。日本比較内分泌学会編，ホルモンの分子生物学序説，学会出版センター（1996）

中山和久：プロセシングの分子機構. 日本比較内分泌学会編, ホルモンの分子生物学序説, 学会出版センター (1996)

松山オジョス武, 七田芳則：ロドプシン - 脳科学辞典, 2013

柳川正隆, 七田芳則：G タンパク質共役型受容体の二量体化による機能制御メカニズム. 生化学 83 : 949-956 (2011)

Boron W.F., Boulpaep E.L. (eds): Medical Physiology, a cellular and molecular approach, 2nd ed. Saunders (2012)

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。