

チャネルはイオンを選択的に通過させ膜電位を変える

チャネルは、体液中のイオンが細胞膜を通過するための通路である。輸送の原動力は膜内外のイオンの電気化学勾配のみであり、勾配に逆らった能動輸送は起こらない。通路の門戸をゲートといい、ここが開いていればイオンの移動が起こる。輸送体とは異なり、基質と結合して立体構造が変わることはないので、開いた状態のイオンチャネルを覗くと細胞内が見えるはずである。

もともと通路ができていて、輸送体に比べて短時間に多くの分子を輸送することができる(10万倍の速さ)。電気化学勾配が変われば輸送方向も変わるが、イオンチャネルによっては、どちらか一方の輸送が反対方向の輸送よりも抵抗が少ない性質を持つものもある。この性質を**整流性**という。

イオンチャネルは特定のイオンのみを通す通路である

イオンチャネルは通路であり、細胞膜にあいた孔のようなものと考えてよいが、イオンなら何でも通す孔ではない。限られたイオンしか通さないイオン**選択性**を持つことがきわめて重要である。イオンチャネルが開くと、特定のイオンが膜内外の電気化学勾配に沿って急速に移動する。イオンは電荷を帯びており、電荷を持った分子の移動は、膜内外の電位を変える。

電位を変えるために動く分子の数はごく少数でよく、イオンチャネルが開いても膜内外のイオン濃度はほとんど変化がない。イオンの移動による電位の変化で電気勾配が急速に変化し、イオンの移動は起こりにくくなるからである。

イオンチャネルの開閉による電気的な情報伝達は、イオン濃度を大きく変えずに行うことができる、速くて効率の良い情報伝達方法といえる。

イオン選択性のメカニズムは、細菌のK⁺チャネルの立体構造解析から明らかになった³⁰。チャネル蛋白質の表面は陰性の電荷を持つアミノ酸が多く、陽イオンを引き寄せる。チャネルの内部は親水性の通路で、細胞質側は広いが、その先はアミノ酸の酸素原子で囲まれて細くなっている。ここがイオンを選択的に通過させるフィルターである。

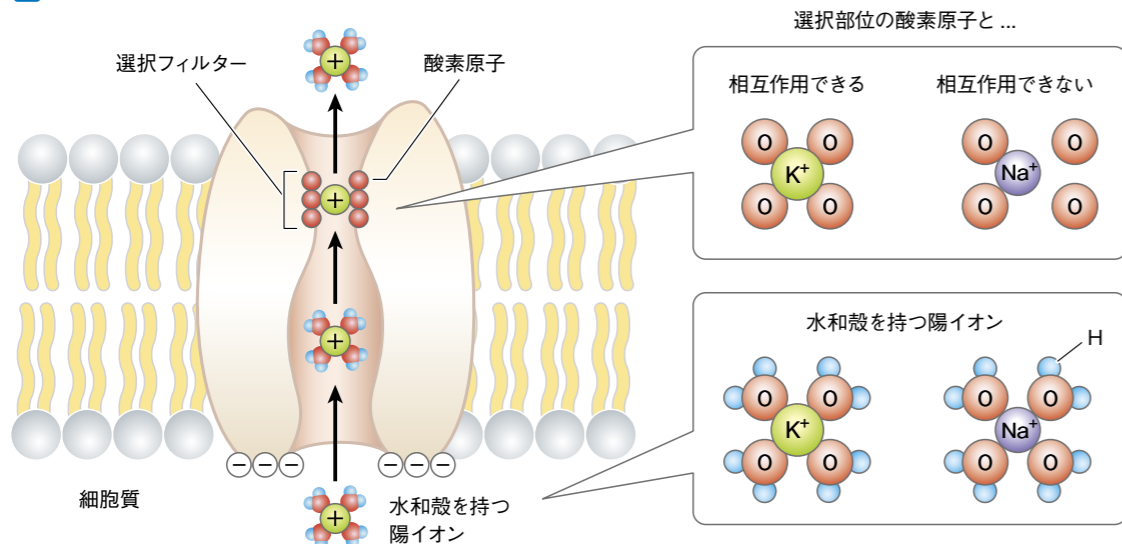
水溶液中の陽イオンは、酸素原子を陽イオン側に向けた水分子で取り囲まれている(この状態を**水和hydration**という)。水和したK⁺イオンは、細胞質側からチャネル内に入り、選択フィルターを通過する際、水分子の代わりにアミノ酸の酸素原子と一時的に結合する。つまり、水和していない状態で選択フィルターを通過する。K⁺イオンより小さいNa⁺イオンは、選択フィルターの酸素原子と相互作用できず、水和しているほうがエネルギー的に有利なため、ここを通過できない。

選択フィルターの通過時にはイオンとチャネル蛋白質が相互作用するので、イオンの通過速度は遅くなり、イオン濃度を高くしても速度は頭打ちになる。それでも輸送体による輸送よりはるかに速い。

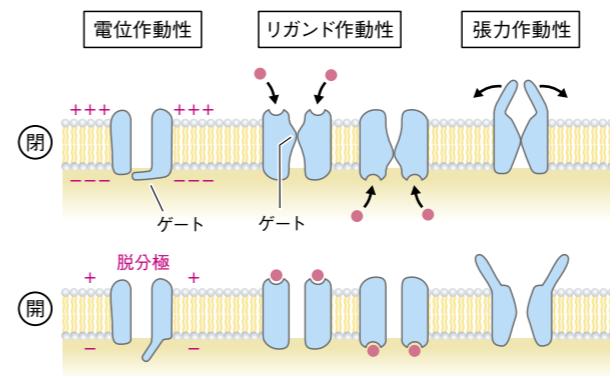
ゲートの制御様式³¹

チャネルのゲートの開閉は、各種の刺激によって制御される。①膜電位の変化(電位作動性)、②化学物質の結合

30 細菌のK⁺チャネルの構造



31 イオンチャネルのゲート制御機構



(リガンド作動性)、③機械的な力の変化(張力、圧力作動性)などがある。

多くのチャネルは**静止状態**では閉じており、刺激に応じて開く。長く刺激され続けると不活性化ゲートが閉じて、新たな刺激がきてもイオンを通さない**不活性化状態**になることがある(2.2参照)。時間の経過や電位の変化に伴い、不活性化状態から静止状態に戻る。

K⁺チャネルは膜電位の形成に大きな役割を果たしている

膜電位は、細胞膜を隔てて陽イオンが陰イオンよりわずかに多い側とわずかに少ない側ができたときに生じる。前述のように、電位を変えるためにはわずかなイオンの移動でよい。Na⁺-K⁺ポンプは起電性の輸送体であるが、それだけでは膜の内側が-7mVくらいであり、膜電位への直

接の寄与はあまり大きくない。

多くのイオンチャネルは静止状態では閉じているが、静止状態で開いているK⁺チャネルがあり、**K⁺リークチャネル**と呼ばれる。Na⁺-K⁺ポンプによって細胞内に取り込まれたK⁺は、電気化学勾配に従ってK⁺リークチャネルから細胞外に出ていく。最終的には、細胞内から細胞外へ向かう濃度勾配による駆動力と、細胞外から細胞内へ向かう電気勾配による駆動力が等しくなるところで平衡状態に達する³²。

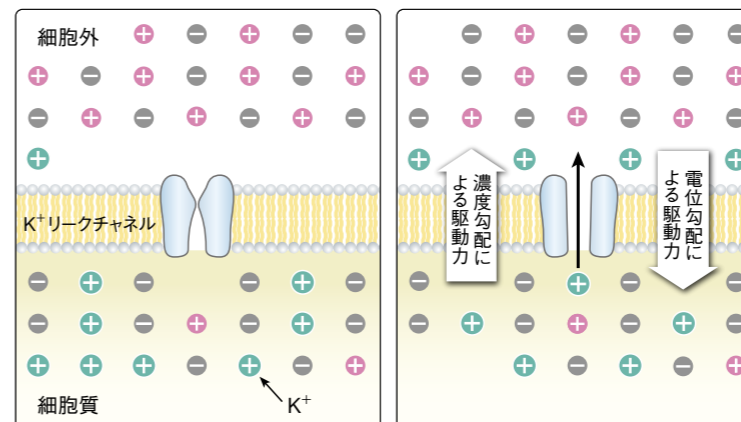
Na⁺, K⁺, Cl⁻が主要なイオンなので、これらの細胞内外の濃度がわかれば、ホジキン・ゴールドマン・キャッツの式から膜電位が算出できる。

$$E_m = \frac{RT}{F} \ln \frac{P_K[K^+]_o + P_{Na}[Na^+]_o + P_{Cl}[Cl^-]_i}{P_K[K^+]_i + P_{Na}[Na^+]_i + P_{Cl}[Cl^-]_o}$$

Pは各イオンの細胞膜の透過性を表す。Rはガス定数、Tは絶対温度、Fはファラデー定数である。P_K:P_{Na}:P_{Cl}=1:0.04:0.45なので、静止膜電位は約-70mVとなり、実測値に近い値である。

上の式からもわかるとおり、膜透過性の高いK⁺の平衡状態での細胞内外の濃度が膜電位に大きな影響を及ぼしている。静止状態で開いているK⁺リークチャネルは、膜電位の形成に主要な役割を果たしているといえる³³。

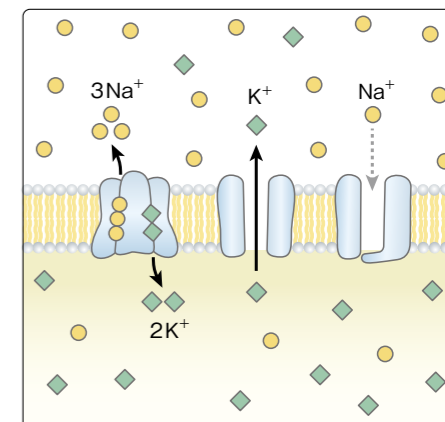
32 K⁺リークチャネル



チャネルが閉じているとき、K⁺濃度は細胞内のほうが高いが、膜のどちら側でも電荷の総和はゼロである。

チャネルが開くと、濃度勾配に従ってK⁺が細胞外に出ていくため、細胞内は電的に負になる。この電位勾配による駆動力がK⁺を細胞内に引き戻そうとする。

33 膜電位の形成



Na⁺-K⁺ポンプは細胞外にNa⁺、細胞内にK⁺が多い状態を維持する。K⁺リークチャネルは静止状態で開いているので、K⁺は膜を通過できる。他のイオンチャネルは静止状態では閉じているため、K⁺の平衡状態によって静止膜電位が決まる。

DNA は親鎖を鋳型に半保存的に複製される

細胞分裂に先立って、DNAが複製される。このとき、親細胞の二本鎖DNAを元にして、全く同じ二本鎖DNAが2対できる。親細胞のDNAは二本鎖のそれぞれが鋳型となり、その塩基配列に相補的な新生DNA鎖が合成される。複製後のDNAは、元のDNA鎖（親鎖）と新生DNA鎖（娘鎖）を1本ずつ持つことになる。この複製様式を半保存的複製⁹⁵という。

DNAの複製は複製フォークで行われる

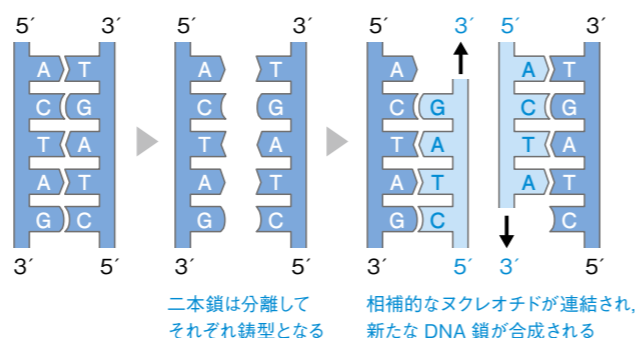
DNAの複製は、複製起点という塩基配列からスタートする。複製起点を中心に二本鎖DNAが分離して一本鎖となり、両端に向けてDNA合成が進行する。真核細胞では1本の染色体DNA上に複数の複製起点が点在し、複製時には泡状の構造（複製バブル）として観察される。複製バブルの両端はY字を描いており、複製フォーク⁹⁶という。

複製フォークの最前線では、ヘリカーゼ helicase という酵素が二本鎖DNAをほどいて一本鎖に巻き戻す。このとき、複製フォークの前方の二重らせんにねじれが発生するが、トポイソメラーゼ topoisomerase がDNAの切断と再結合を触媒することでねじれを解消する。さらに、ほぐれた一本鎖が再び二本鎖に戻らないように、一本鎖DNA結合蛋白質 single-stranded DNA binding protein が一本鎖DNAに結合して、鋳型鎖を安定化させる。

DNA複製の足がかりとしてRNAプライマーが必要である⁹⁷

DNA複製の主役はDNAポリメラーゼであり、鋳型鎖

95 半保存的複製

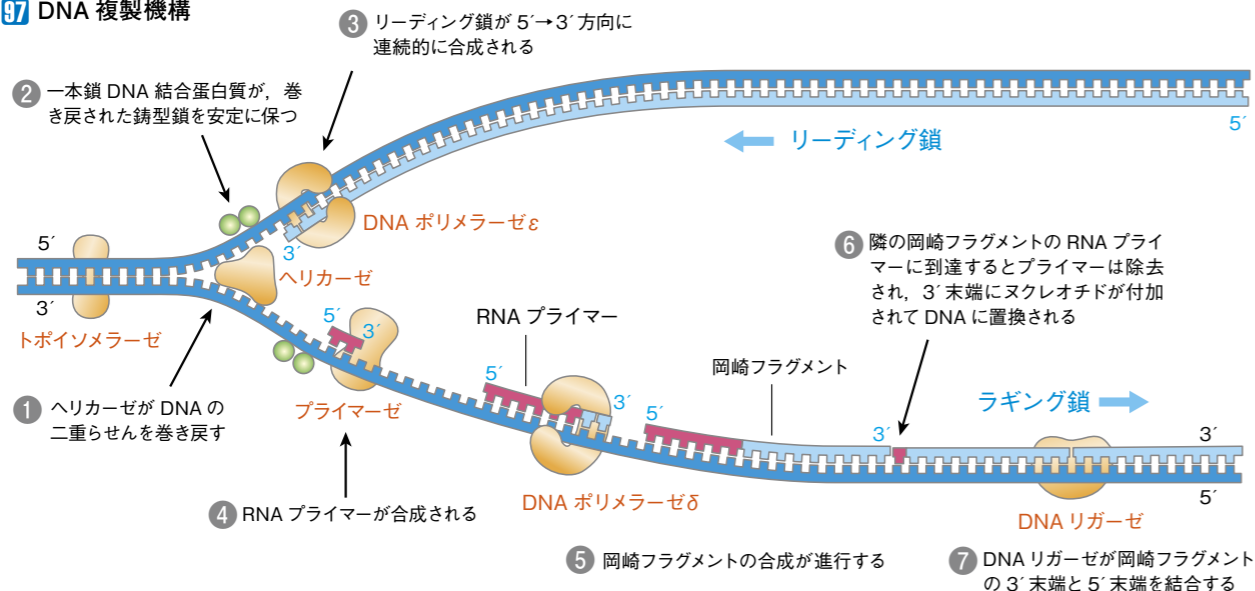


に相補的なDNA鎖を合成して5'→3'方向に伸長させる。哺乳類では10種類以上のDNAポリメラーゼが知られているが、DNA合成に関わるのは α 、 δ 、 ϵ の3種類である。

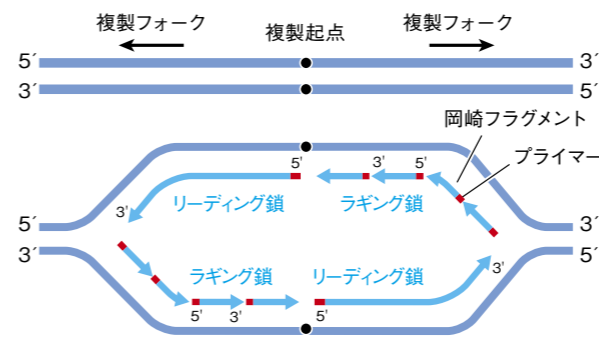
DNAポリメラーゼは、すでに鋳型鎖に結合した相補的な核酸の3'末端ヒドロキシル基にしか、ヌクレオチドを付加することができない。そのため生体内では、一時的に断片的な二本鎖を作り、この問題を解決している。

すなわち、複製フォークの前線でプライマーゼ primase によって、鋳型DNAに相補的な短いRNA断片が合成される。このRNA断片をプライマー primer という。DNAポリメラーゼ α は、プライマーの3'末端に相補的なヌクレオチドを付加し、新生DNA鎖の合成が始まる。プライマーはRNA分解酵素によって分解され、空いた場所はDNAポリメラーゼによってDNAに置き換えられる。

97 DNA複製機構



96 複製フォーク



新生DNA鎖は、複製起点をはさんで反対方向に伸長する

新生DNA鎖のうち、5'→3'方向（複製フォークの進行方向）に伸長する鎖をリーディング鎖 leading strand、3'→5'方向（複製フォークの進行方向と逆向き）に伸長する鎖をラギング鎖 lagging strand という。

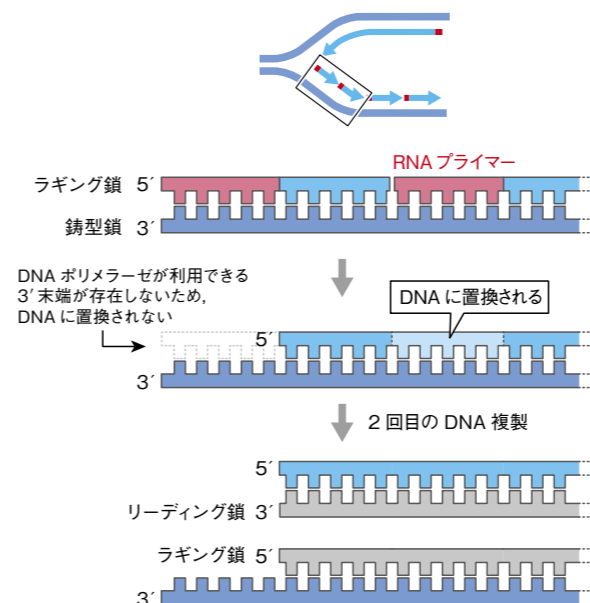
両鎖ともプライマーの3'末端からの最初のDNA鎖の合成は、DNAポリメラーゼ α によって行われるが、その後の伸長反応は、リーディング鎖ではDNAポリメラーゼ ϵ が、ラギング鎖ではDNAポリメラーゼ δ が行う。

リーディング鎖は5'→3'方向に伸長するため、複製起点から連続的に1本の新生鎖が作られる。

不連続複製の仕組み（ラギング鎖の合成）

DNAポリメラーゼは5'→3'方向にしかDNAを伸長できない。そのためラギング鎖は、不連続な短いDNA断片

98 複製に伴うDNA末端の短縮



として合成され、それらをつなぎ合わせて伸長する。初めにラギング鎖の随所でRNAプライマーが合成され、各プライマーの先に5'→3'方向の短いDNA断片が合成される。このDNA断片を岡崎フラグメントという。

岡崎フラグメントは、隣のRNAプライマーにたどり着くまで伸長する。その後プライマーは分解・除去され、その隙間はDNAポリメラーゼによって埋められる。最後に、DNAリガーゼ ligase が隣り合うDNA断片を連結し、ラギング鎖が完成する。

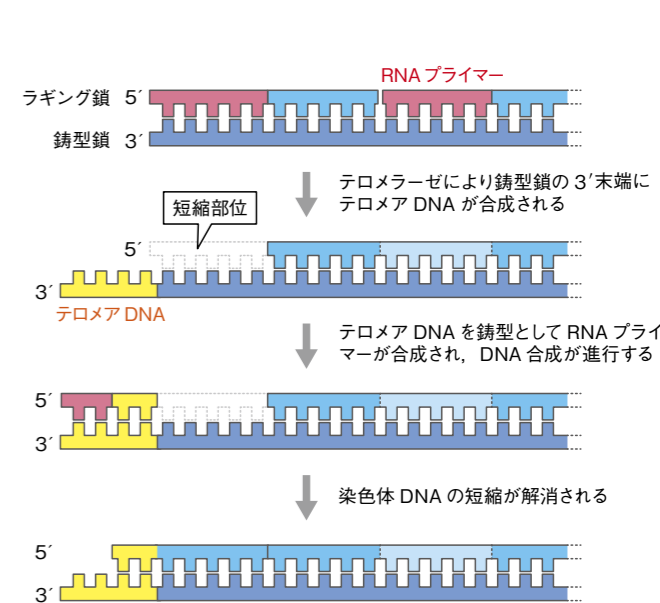
染色体DNAの末端はテロメラーゼによって複製される⁹⁹

DNAポリメラーゼの特性上、直鎖状DNAの5'末端の数塩基分は複製できない。そのため、ヒトの染色体DNAは、細胞分裂のたびに5'末端（ラギング鎖の末端）が短くなる。ある程度の長さまで縮まるとDNA複製は行われず、細胞は分裂しなくなる。この状態を細胞老化という。

この問題を解決するために、染色体DNAの末端はテロメアと呼ばれる特殊な反復配列を持っている。この配列を認識する酵素のテロメラーゼによって、同じテロメア配列が付加され、ラギング鎖はほぼ完全に複製される。

ただし、体細胞では、加齢とともにテロメラーゼ活性は失われていき、成人ではほぼゼロだといわれている（生殖細胞は例外）。テロメラーゼ活性が亢進すると、細胞は不死化すると思われており、細胞の癌化と関係がある。

99 テロメラーゼによるDNA末端部の複製



有糸分裂により、同じ染色分体が娘細胞に分配される

1個の細胞から同じ遺伝情報を持つ2個の娘細胞が生じる分裂様式を**体細胞分裂 mitosis**という。体細胞分裂は、核の分裂様式である有糸分裂と、それに続く細胞質分裂からなり、細胞周期のM期に相当する。有糸分裂に先立って(細胞周期の間期), DNAと中心体の倍加が完了している必要がある。

有糸分裂 103

1) 前期 prophase

核内で、**染色体の凝縮**が始まり、核小体の消失が起こる(ただし、核膜はまだ存在する)。DNA複製によって、同一の染色体が2本できるが、これらは区別なく**姉妹染色分体**と呼ばれる。姉妹染色分体同士は、**コヒーシン**という蛋白質複合体によって相互に接着した状態で存在する。染色体の凝縮は、**コンデンシン**が働いて起こる。コンデンシンはM期に入るとリン酸化されて活性化し、DNA上にリクルートされ、DNAの架橋を促す。

細胞質では、核の近くにかたまっていた2つの中心体が互いに分離する。この分離には**微小管**の重合が関わる。やがて細胞の両極に移動した2つの中心体は、微小管を放射状に伸ばした**二極構造**をとるようになる。この構造は細胞分裂時に特異的に構成され、**紡錘体 mitotic spindle**という。

紡錘体において、両極にいる中心体のことを**紡錘体極**と呼ぶ。紡錘体極から伸びた微小管は、互いに結合し、紡錘体の骨組みをなしている。この微小管を**極微小管**という。この時期、微小管は核膜の外側にまで伸びている。

2) 前中期 prometaphase

核膜の崩壊が起こる。それに伴って、中心体から伸びた微小管(**紡錘糸**)が染色体と結合する。染色体の中央付近のくびれた部分を**セントロメア centromere**といい、そのうち、微小管と結合する部分を**動原体 kinetochore**という。

この時期、凝縮した染色体が動原体を介して微小管と結合し、完全な紡錘体を形成する。動原体と結合する微小管を**動原体微小管**と呼ぶ。

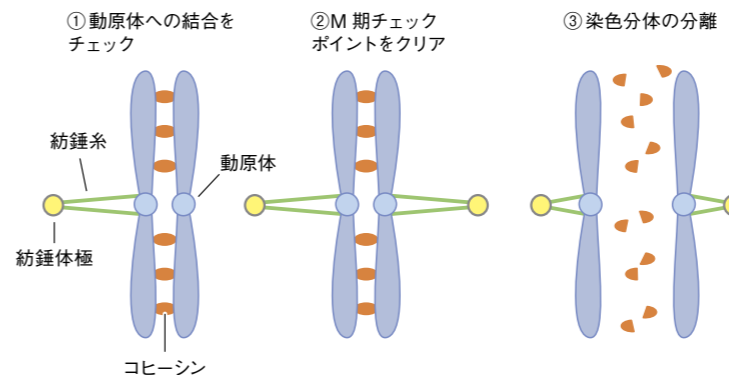
3) 中期 metaphase

紡錘体の働きで、染色体が細胞内の赤道面に並ぶ。赤道面とは、両中心体(紡錘体極)から等距離に位置する細胞質空間のことである。このとき赤道面に集まった染色体は、小刻みに動きながら互いの位置を調節している。

この時期から姉妹染色分体の分離が始まるが、分離開始前にM期チェックポイントをクリアする必要がある。このチェックポイントでは、2つの紡錘体極からの紡錘糸がそれぞれの染色分体に結合し、すべての染色分体が赤道面に配列していることが確認される。

染色体分離は、姉妹染色分体同士をつなぎとめている**コヒーシン**がセパラゼにより分解されることで起こる。セパラゼは通常、セキュリンと会合し不活性型であるが、M期チェックポイントをクリアするとセキュリンの解離と分解が起こり、セパラゼが活性化する 104。

104 染色体の分離



4) 後期 anaphase

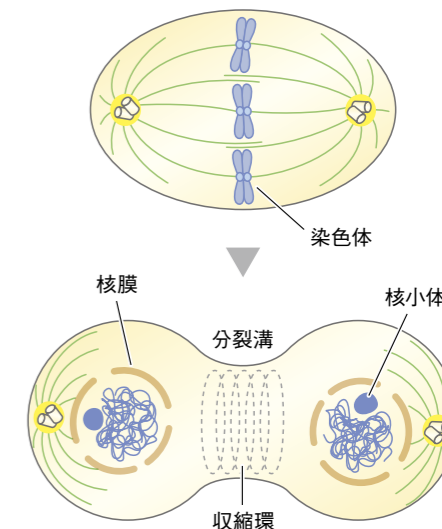
姉妹染色分体は完全に分離し、各染色分体は微小管の運動によって、紡錘体極に向かって移動する。この運動は、染色分体が紡錘体極に向かって移動する機構(後期A)と、極微小管を介して両極が離れる機構(後期B)が同調して行われる。これらの機構により、確実に細胞を二分することができるまで、染色分体が十分に引き離される。

5) 終期 telophase

染色分体が完全に両極に移動する。その後、染色体は**脱凝縮**し、核膜が再構築される。核小体も再び現れる。

この時期になると、細胞の中心部の細胞膜直下にアクチンとミオシンが集まり、**収縮環 contractile ring**と呼ばれるフィラメントを形成する。収縮環は筋収縮と同様の滑りによる収縮を起こす。

105 細胞質分裂

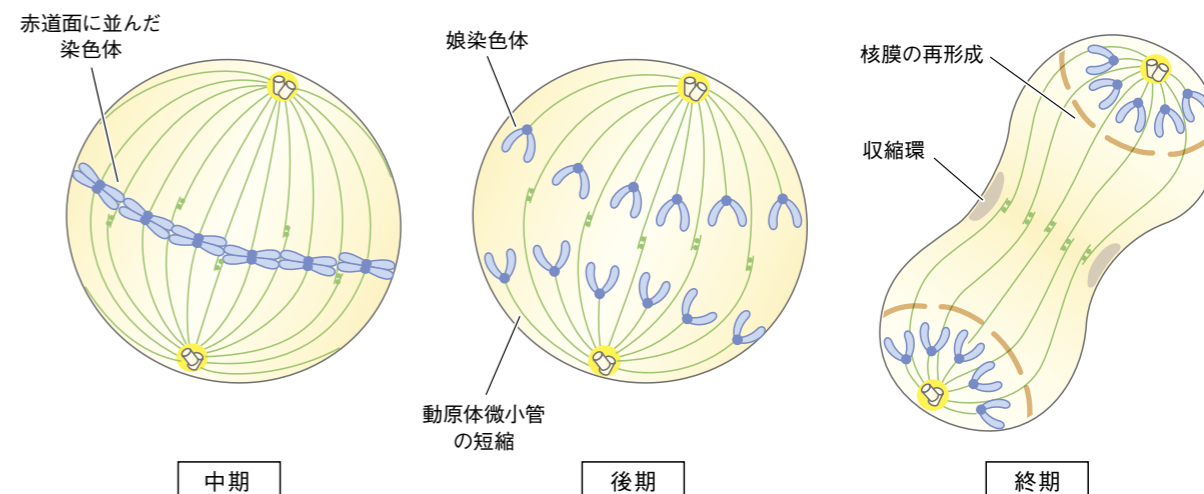
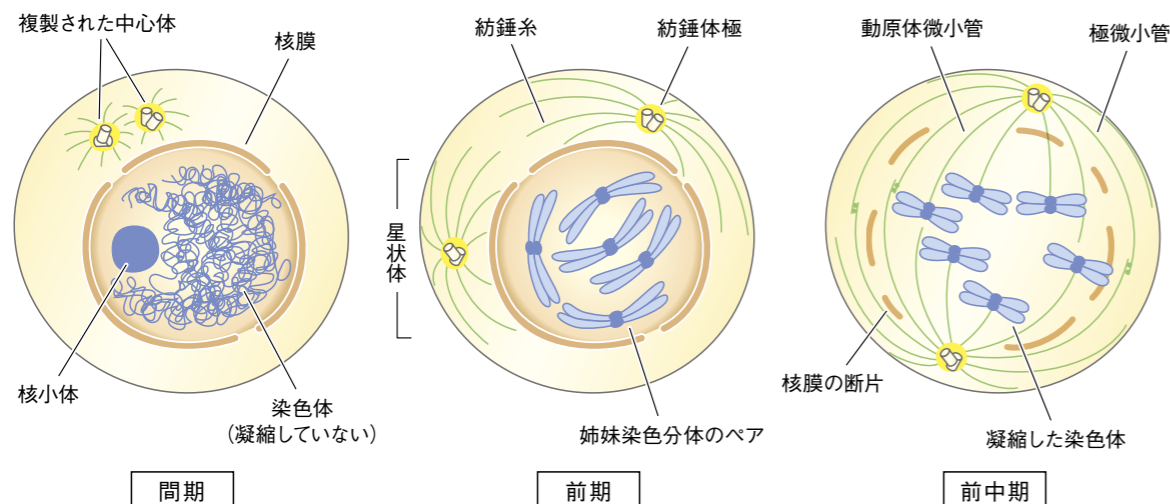


細胞質分裂 105

収縮環に沿って細胞膜にくびれが生じ、**分裂溝 cleavage furrow**ができる。分裂溝は、紡錘体の長軸に対し直角にできる。そのため、分裂溝が2つの娘染色体の間を分割し、娘細胞のそれぞれに同じ染色体がセットになって受け継がれる。

収縮環の収縮は、細胞質が完全に2つに分断されるまで進行する。2つの娘細胞ができると、収縮環は消滅する。収縮環は細胞のほぼ中心にできるため、あらかじめ複製されている細胞小器官などの細胞質成分も均等に分配される。

103 有糸分裂



神経伝達物質が受容体に結合すると、膜電位が変化する

受容体がシナプス応答を引き起こす 35

シナプス間隙に放出された神経伝達物質は、シナプス後膜上の受容体に結合することにより、情報をシナプス後細胞に伝達する。このときに誘発されるシナプス後膜の膜電位の変化をシナプス応答と呼ぶ。

神経伝達物質受容体は、イオンチャネル型受容体と代謝型受容体に分けられる。イオンチャネル型受容体に神経伝達物質が結合すると、受容体内に存在するリガンド依存性イオンチャネルが直ちに開口する。その結果、細胞内外の電気化学的勾配に従ってイオンが透過し、シナプス後膜を脱分極させたり過分極させたりする。

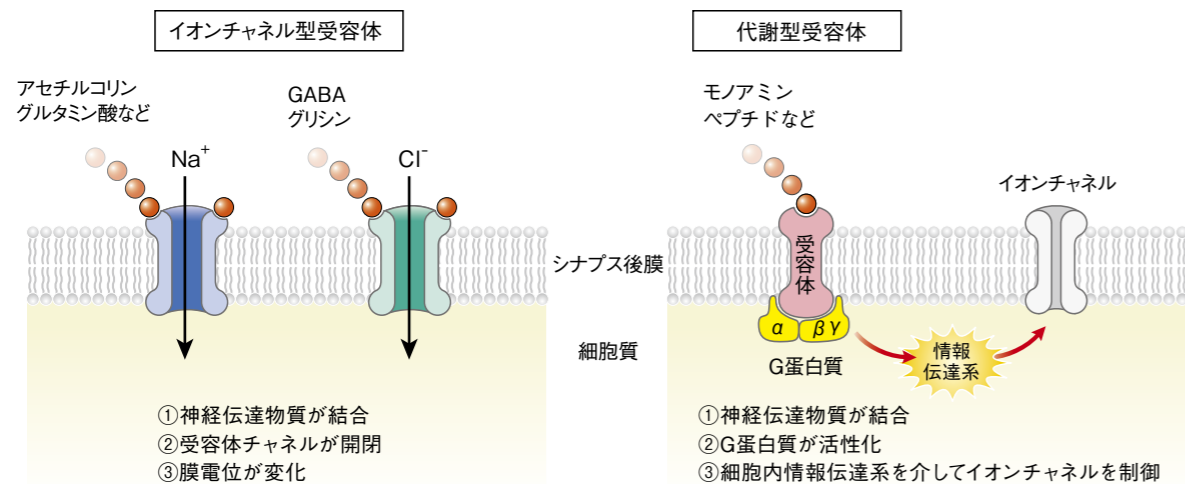
代謝型受容体に神経伝達物質が結合すると、受容体に共役しているG蛋白質が活性化する。活性化G蛋白質は、イオンチャネルに作用してシナプス後膜の興奮性を調節するほか、セカンドメッセンジャーを介して細胞内の情報分子の代謝過程に作用し、間接的にシナプス後膜の興奮性を調節する。

1つの神経伝達物質に対し数種類の受容体が存在する 36

神経伝達物質には多くの種類があるが、アセチルコリン、アミノ酸、モノアミン、その他に分類できる。これらはシナプス前終末で合成されるが、その合成酵素は細胞体で作られ軸索輸送される。

1つの神経伝達物質に対して数種類の受容体が存在し、それぞれ異なるシナプス応答を示す。いくつかの神経伝達物質は、イオンチャネル型受容体と代謝型受容体の両方を持っている。

35 神経伝達物質受容体



36 神経伝達物質と受容体の種類

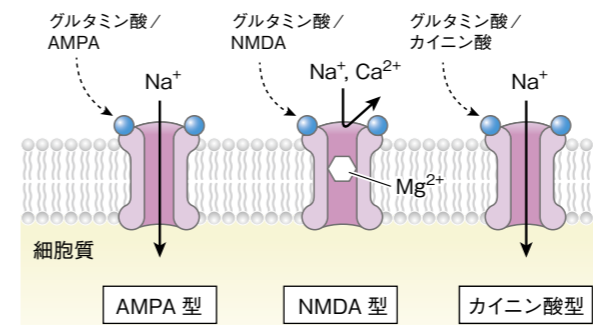
伝達物質	受容体	
	イオンチャネル型	代謝型
アセチルコリン	ニコチン型	ムスカリン型
モノアミン	ノルアドレナリン	$\alpha_1, \alpha_2, \beta_1, \beta_2$
	ドーパミン	D ₁ , D ₂ , D ₅
	セロトニン	5-HT ₃ , 5-HT _{1,2,4}
	ヒスタミン	H ₁ , H ₂ , H ₃
アミノ酸	GABA	GABA _A , GABA _B
	グルタミン酸	AMPA, NMDA, KA, mGlu
	グリシン	
その他	ATP	P2X, P2Y
	アデノシン	

シナプス前細胞の興奮によってシナプス後膜に生じる膜電位の変化をシナプス後電位という。この電位変化が脱分極の場合は興奮性シナプス後電位 excitatory postsynaptic potential ; EPSP, 過分極の場合は抑制性シナプス後電位 inhibitory postsynaptic potential ; IPSP である。EPSPを生じるシナプスを興奮性シナプスと呼び、IPSPを生じるシナプスを抑制性シナプスと呼ぶ 37。

興奮性シナプスの例 (グルタミン酸受容体 38)

中枢神経系における興奮性シナプス伝達は主にグルタミン酸が担っている。イオンチャネル型受容体にグルタミン酸が結合すると、チャネルが開口し、細胞外から陽イオンが流入し、脱分極性の応答が誘発される。

38 グルタミン酸受容体



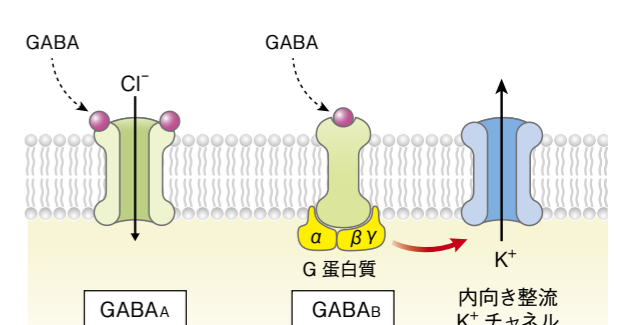
イオンチャネル型のグルタミン酸受容体は、AMPA型、NMDA型、カイニン酸型の3タイプがある。それぞれAMPA (α -アミノ-3-ヒドロキシ-5-メソオキサゾール-4-プロピオン酸)、NMDA (N-メチル-D-アスパラギン酸)、カイニン酸がアゴニストとして選択的に作用することから分類され、シナプス応答の特性が異なる。

AMPA受容体チャネルは、グルタミン酸が結合するだけで無条件に開口して、一価の陽イオンを透過させる。電気化学ポテンシャルに従って主にNa⁺が細胞内に流入し、脱分極性のシナプス応答を誘発する。

NMDA受容体チャネルは、開口すると一価の陽イオンも透過するが、二価の陽イオンであるCa²⁺も透過するという特性がある。ただし、その開口には一定の条件が揃わなければならない [p.95参照]。

カイニン酸受容体は、AMPA受容体と類似の特性を示

39 GABA受容体



すが、シナプス応答はAMPA受容体より遅い時間経過をとる。

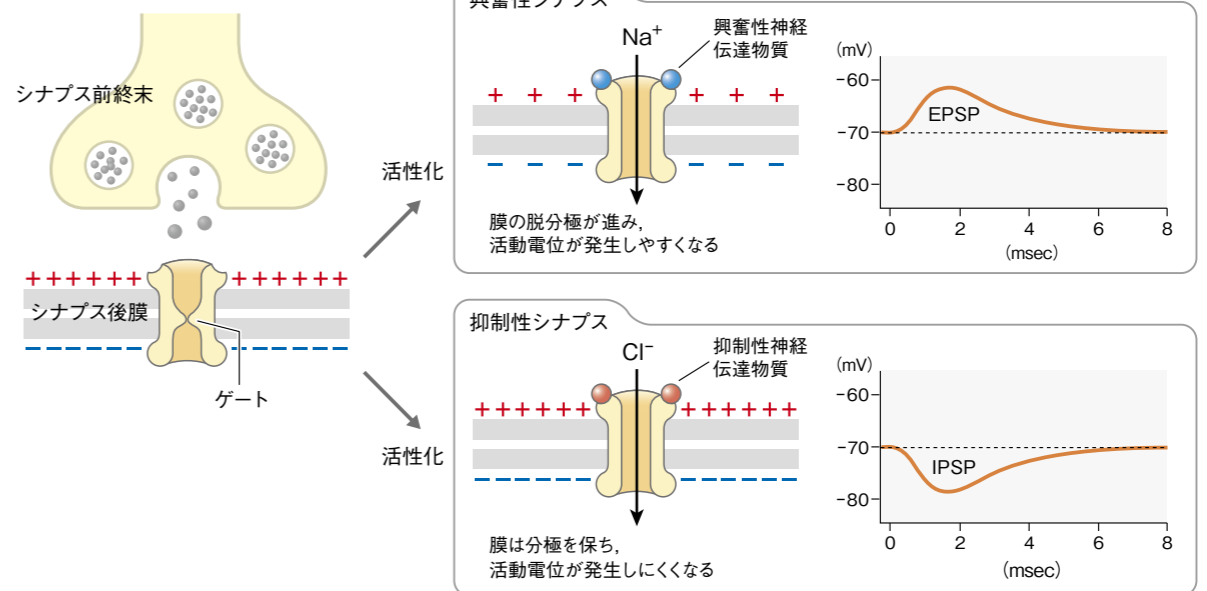
抑制性シナプスの例 (GABA受容体 39)

脳においては、主に介在ニューロンから放出されるGABA (ガンマアミノ酪酸; γ -aminobutyric acid) が抑制性の伝達物質として働く。イオンチャネル型のGABA_A受容体と、代謝型のGABA_B受容体がある。

GABA_A受容体は、GABAが結合すると受容体チャネルが開口し、Cl⁻を選択的に透過して、過分極性のシナプス応答を誘発する。

GABA_B受容体が活性化されると、G蛋白質を介して樹状突起に存在する内向き整流性K⁺チャネル(細胞内方向に優先的に電流を流す)が開口し、抑制性のシナプス応答を誘発する。

37 興奮性シナプスと抑制性シナプス



微小管は細胞内輸送の軌道となる

細胞内輸送において、微小管は電車の軌道に相当し、微小管結合蛋白質であるモーター蛋白質がその上を走る電車の役割を担う。

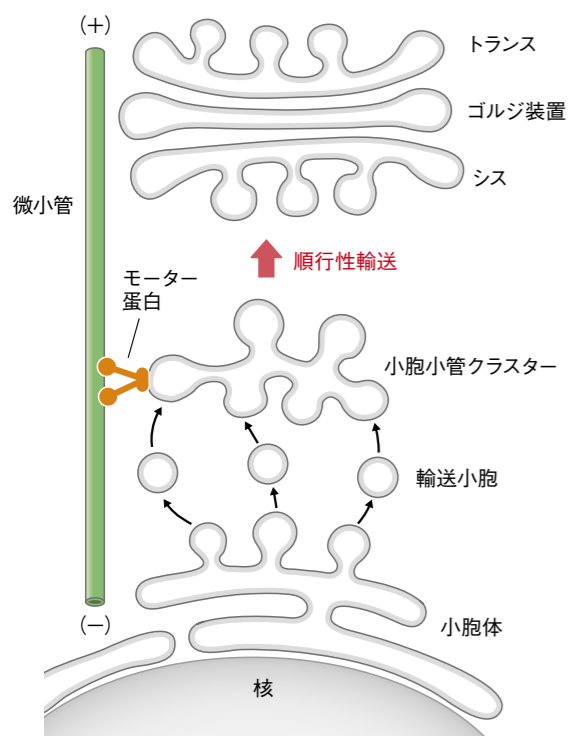
微小管上を輸送される物質は、細胞骨格蛋白質のサブユニット、蛋白質複合体、小胞やミトコンドリアなどの細胞小器官にいたるまで多種多様である。それらが適材適所に運搬される分子機構は一部しか解明されていない。

微小管は遠距離の細胞内輸送を担う 15

遺伝情報は核にあり、その周囲の粗面小胞体で合成された蛋白質はゴルジ体に輸送された後、必要な場所に運搬される。また上皮細胞のような極性を持って分化した細胞では、基底側から取り込んだ小胞や分子を頂端側へ輸送したり、あるいはその逆方向の輸送が行われる (2.1 参照)。

このような細胞内輸送は、微小管を中心とした比較的遠距離の輸送と、マイクロフィラメントを主体とした比較的近距離の輸送によって実現している。前者では原則として核近傍のMTOCをマイナス端、細胞周辺をプラス端として配列した微小管に沿って輸送が行われる。

15 小器官の細胞内輸送



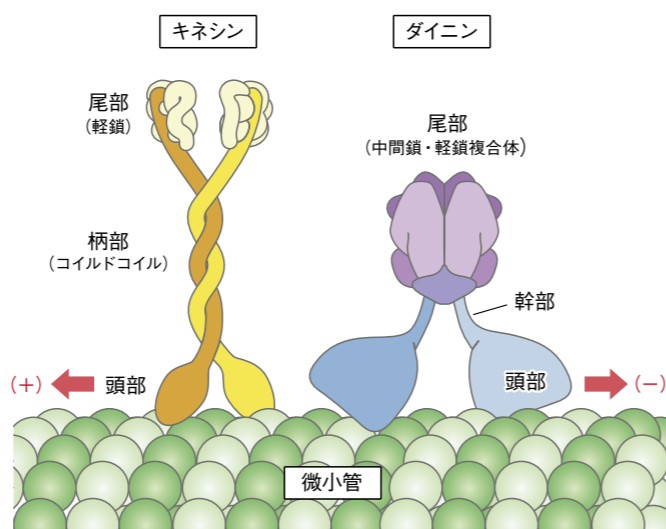
モーター蛋白質は ATP のエネルギーを使って微小管上を滑る

細胞内輸送に関わるモーター蛋白質として、キネシン kinesin と細胞質ダイニン cytoplasmic dynein がある。キネシンの多くは微小管のプラス端に向かう順行性輸送を行い、細胞質ダイニンはマイナス端に向かう逆行性輸送を行う。

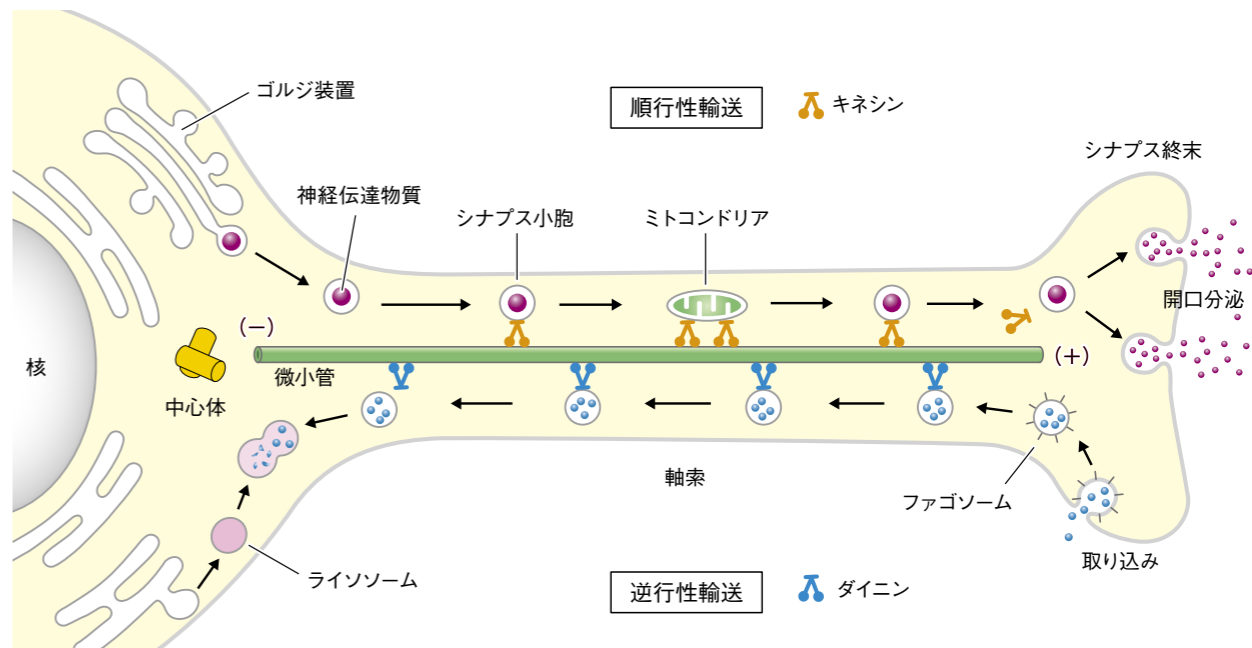
両者はその基本構造に違いが認められるが、①微小管結合部位を持つこと、②球状の頭部に ATP 加水分解活性を持つこと、③化学的エネルギーを力学的エネルギーに変換する装置であることが共通する 16。また尾部には軽鎖、中間鎖、あるいはその複合体などのアダプター分子を介して輸送される物質が結合する。その代表的な例として、細胞質ダイニンが、ダイナクチン複合体、スペクトリン、アンキリンを介して膜小胞を輸送することはよく知られている 17。

キネシンはスーパーファミリーを形成し、その遺伝子は 40 種類以上が知られているが、それでも輸送される物質の種類に対しモーター分子の種類ははるかに少ない。しかも、キネシンは組織や細胞、発生時期によってその発現パターンが異なるため、細胞内で発現するキネシンの種類はさらに少ない。したがって、キネシンと輸送担体をつなぐアダプター分子の組み合わせによって、多様な分子や細胞小器官の輸送に対応している。ただ、その制御機構や積み荷の着脱機構に関しては不明な点も多い。

16 モーター蛋白質



18 軸索輸送



軸索輸送 18

神経細胞は極性をもつ細胞の代表であり、主に情報を受容する樹状突起、情報を統合する細胞体、統合された情報を出力する軸索よりなる。軸索には脊髄前角のニューロンのように長さが 1 m に及ぶものもあるが、軸索内では蛋白質の合成が行われない。そのため、軸索末端で必要なシナプス小胞の原料や、軸索の維持に必要な分子を輸送するシステムが存在する。これを軸索輸送 axonal transport と

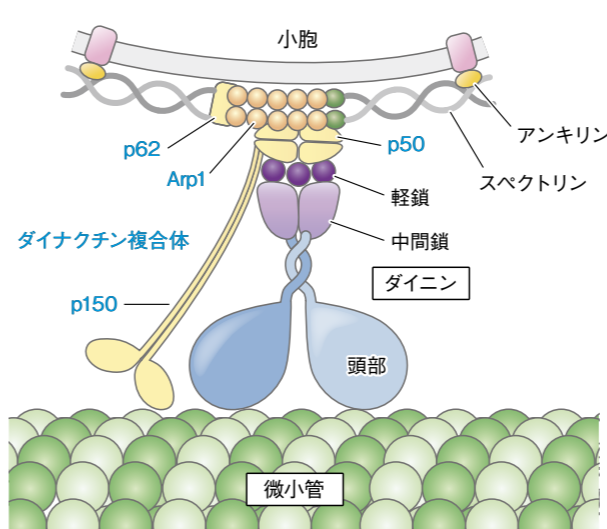
呼ぶ。軸索には構造蛋白質として微小管と中間径線維であるニューロフィラメント、マイクロフィラメントが存在するが、このうち微小管は構造的支持体として働くと同時に、軸索輸送の軌道の役割も担う (2.2 参照)。

微小管は軸索末端がプラス端となっており、細胞体から遠ざかる順行性輸送はキネシンが、細胞体に向かう逆行性輸送は細胞質ダイニンが担う。移動速度は 1 日 250 ~ 400 mm 程度の速い輸送と、1 ~ 4 mm 程度の遅い輸送があり、逆行性輸送は速い輸送のみとされている。速い輸送は可溶性蛋白質や細胞小器官の、遅い輸送は主に細胞骨格分子の輸送にそれぞれ関係する。

遅い輸送はモーター分子それ自身の速度の違いによるのではなく、動いたり止まったりする頻度が高いために、単位時間あたりの移動度が低下した結果であると考えられている。遅い輸送は、軸索傷害が起こった際の軸索再生速度を規定するとされ、その速度は臨床的に知られた末梢神経の再生速度とほぼ一致する。

一方、巨大な細胞体に対して軸索への入口は桁外れに小さく、また樹状突起が多く存在するのに対して軸索は一本である。このような状況で軸索特異的に分子、細胞小器官が輸送される背景には、軸索と樹状突起の微小管に質的な違いがある。

17 ダイニンと積み荷の結合



接着装置が細胞を固定し、組織を形づくる

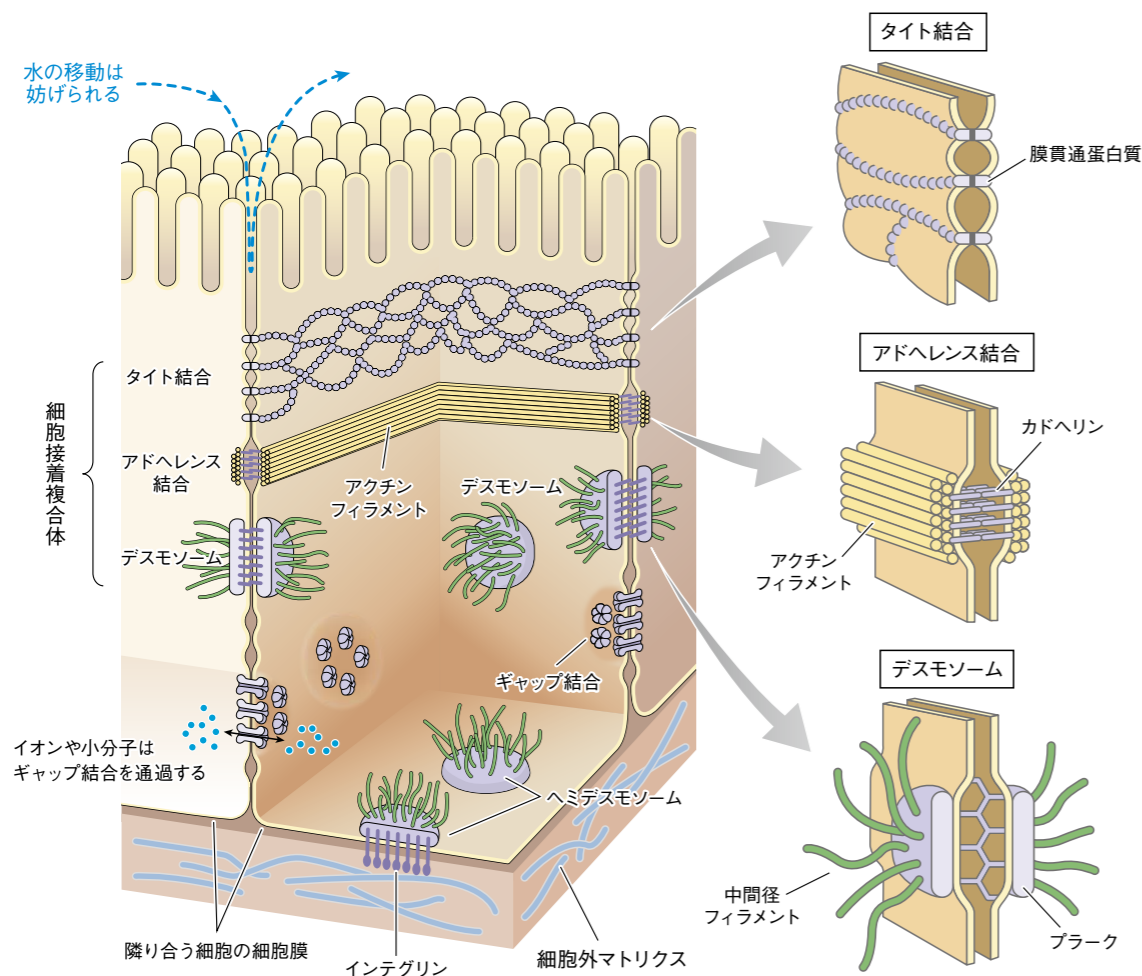
細胞接着の種類 1

人体のように複雑な多細胞生物では、細胞と細胞との接着、さらに細胞と細胞外基質との接着が組織構築に必須である。この細胞接着 cell adhesion は、特に上皮組織において最もよく観察することができる。

上皮細胞の側面では、細胞頂端側から**タイト結合** tight junction, **アドヘレンス結合** adherence junction, **デスマソーム** desmosome からなる**細胞接着複合体** cell junctional complexes を形成し、細胞同士が結合している。また、ところどころに細胞間を連絡する**ギャップ結合** gap junction が認められる。上皮細胞の基底膜側には、細胞外基質との間に**ヘミデスマソーム** hemidesmosome と **focal adhesion** (cell-matrix junction) があり、機械的な接着を行う。

これらの細胞接着装置は、それぞれ異なる機能を担いつつ、全体として上皮組織の構築に寄与している。

1 上皮細胞の接着装置

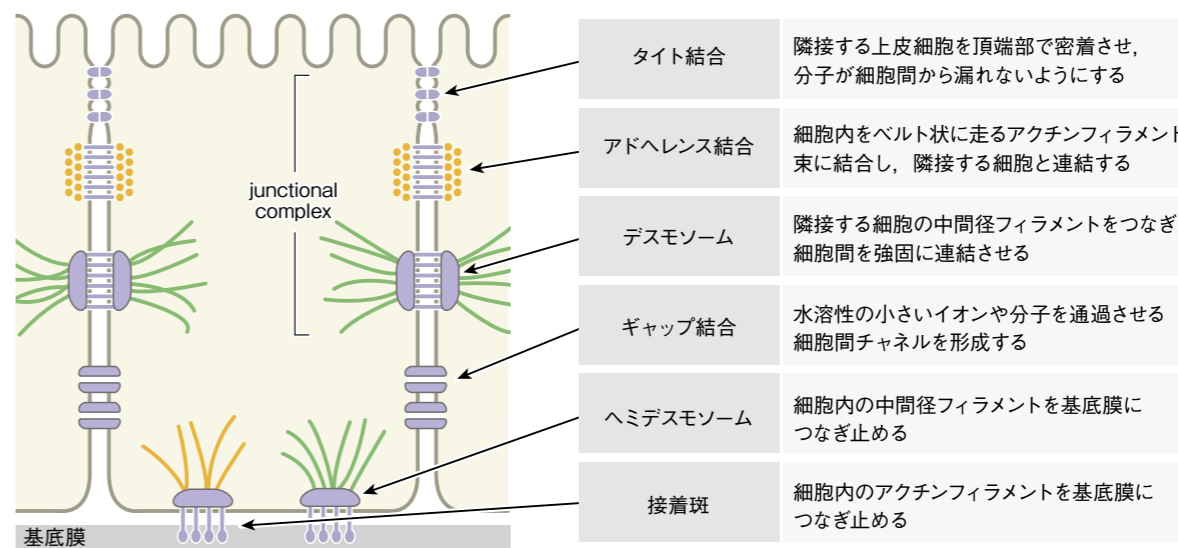


接着装置は細胞接着以外に多様な機能を持つ 2

細胞接着装置は細胞間の物理的接触だけではなく、細胞間を強力に接着させることにも働く。タイト結合は、隣り合う細胞膜を密着させて物質の通過を抑えることにより、外界とのバリアの機能も果たす。アドヘレンス結合やデスマソームは、膜貫通型蛋白質によって、隣り合う細胞間のシグナル伝達も行っている。ヘミデスマソームや接着斑は、基質側からのシグナルを受容している。

これらの多様な機能を担っているのは、それぞれの細胞接着装置に特異的に存在する膜貫通型蛋白質である。その細胞質側の領域には、細胞内シグナル伝達分子や細胞骨格が結合している。そのため電子顕微鏡では細胞膜の裏打ち構造として、電子密度の高い部分が認められる。ギャップ結合を除く細胞接着では、膜貫通型蛋白質は細胞接着分子としてリガンドと受容体の両方の機能を持つ。

2 接着装置の機能



接着分子の実体は膜貫通型蛋白質である 3

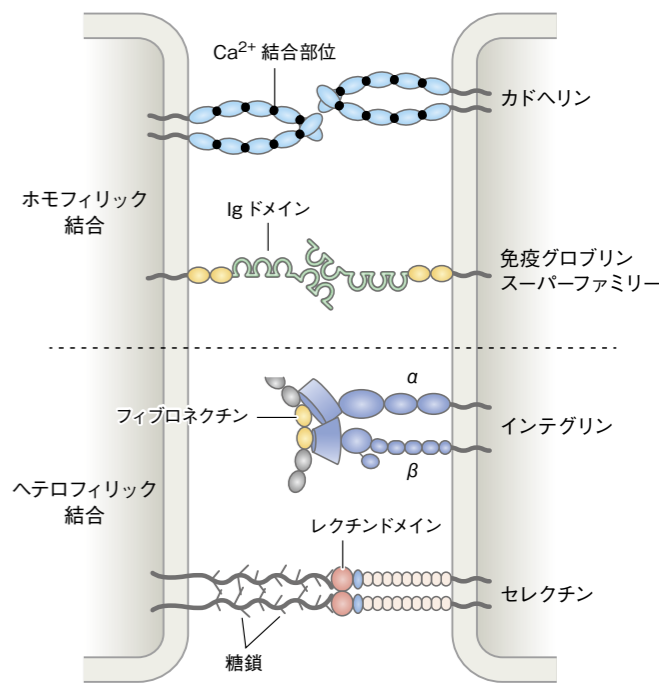
上皮組織のアドヘレンス結合において**細胞接着分子** cell adhesion molecule (CAM) として機能している主な蛋白質は**カドヘリン** cadherin である。デスマソームでもカドヘリンの仲間が機能している。カドヘリンは組織によって異なる多様な分子ファミリーが存在し、その細胞外領域は同じ種類のカドヘリン同士で結合する性質がある(ホモフィリック結合)。この結合には細胞外 Ca^{2+} を必要とする。

ヘミデスマソームと接着斑では**インテグリン** integrin が細胞外マトリクスである**コラーゲン**や**フィブロネクチン**を認識し結合している。

上皮以外の組織ではカドヘリンやインテグリンのほかに、多様な細胞接着分子群が存在する。たとえば神経系や血球・免疫系では多種類の**免疫グロブリン** immunoglobulin superfamily や**セマフォリン** semaphorin など、血球系では**セレクチン** selectin などが存在する。

これらの細胞接着分子は、同一分子との結合だけではなく、異なる種類の分子とヘテロフィリックな結合をするものが多い。特に免疫グロブリンスーパーファミリーには多数のリガンドを有するものがある。免疫グロブリンスーパーファミリーは、神経細胞はじめ各種の細胞で認められ、かつカドヘリンと同じ細胞に発現することが多いが、その接着力はカドヘリンよりも弱い。そのため、細胞間の弱い連結や発生過程での接着の微調整を担っている。セレクチンは血管内皮細胞に発現し、白血球表面の糖鎖を認識することで、血管壁への接着を助ける。

3 細胞接着分子 (CAMs)



● 神経シナプスと免疫シナプス

神経シナプスではカドヘリンとともに、ニューロリギン、ニューレキシンなどの免疫グロブリンスーパーファミリー分子がシナプス前膜と後膜を連結させる。シナプス間隙はアドヘレンス結合の細胞間隙と同じである。シナプス後膜では細胞接着分子とともに足場蛋白質が濃縮し、イオンチャンネルや受容体を安定させる。免疫シナプスはリンパ球と抗原提示細胞あるいは標的細胞との間に形成されるもので、インテグリン分子 LFA-1 などが機能している。いずれも細胞間シグナル伝達を目的として進化した細胞接着形態といえる。

小胞体とゴルジ装置は蛋白質の修飾と選別を行う

粗面小胞体上のリボソームで合成された蛋白質は、小胞体の内腔あるいは膜上で折りたたまれた後、小胞輸送によりゴルジ装置に送られる¹¹。

小胞体とゴルジ装置の間の輸送経路を初期分泌経路といい、小胞体からゴルジ装置に向かう順行輸送と、ゴルジ装置から小胞体に戻る逆行輸送がある。

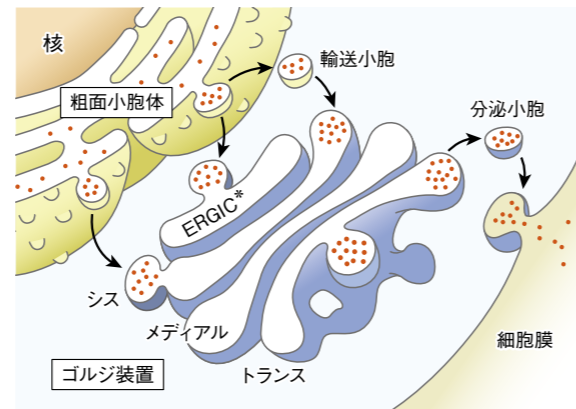
12 COP II 被覆小胞による順行輸送¹²

小胞体内で正しく折りたたまれた蛋白質は、小胞体膜から出芽する小胞によりゴルジ装置に向かって輸送される。このとき小胞の出芽を助ける被覆蛋白質はCOP IIと呼ばれる(COPはcoat protein complexの略)。

COP II 被覆小胞の形成は、ArfファミリーのGTPaseであるSar1の活性化により引き起こされる。GTPと結合したSar1は、小胞体膜上のER exit sitesと呼ばれる部位にアダプター蛋白質Sec23/24複合体、次いで被覆蛋白質Sec13/31複合体を引き寄せ、膜の湾曲を引き起こす¹³。

水溶性蛋白質は、特別なシグナルがなくても単純拡散によりCOP II小胞内へ輸送されるが、一部のものは特異的な膜蛋白質受容体(例:マンノース糖鎖を有する蛋白質を運ぶERGIC-53)を介して選択的に小胞内に濃縮・輸送される。一方、膜蛋白質や積み荷受容体は、その細胞質領域にある搬出シグナル(例:DXE配列, Xは任意のアミノ酸)にアダプター蛋白質が結合することによって、選択的に小胞膜上

11 ゴルジ装置



*ER-Golgi intermediate compartment

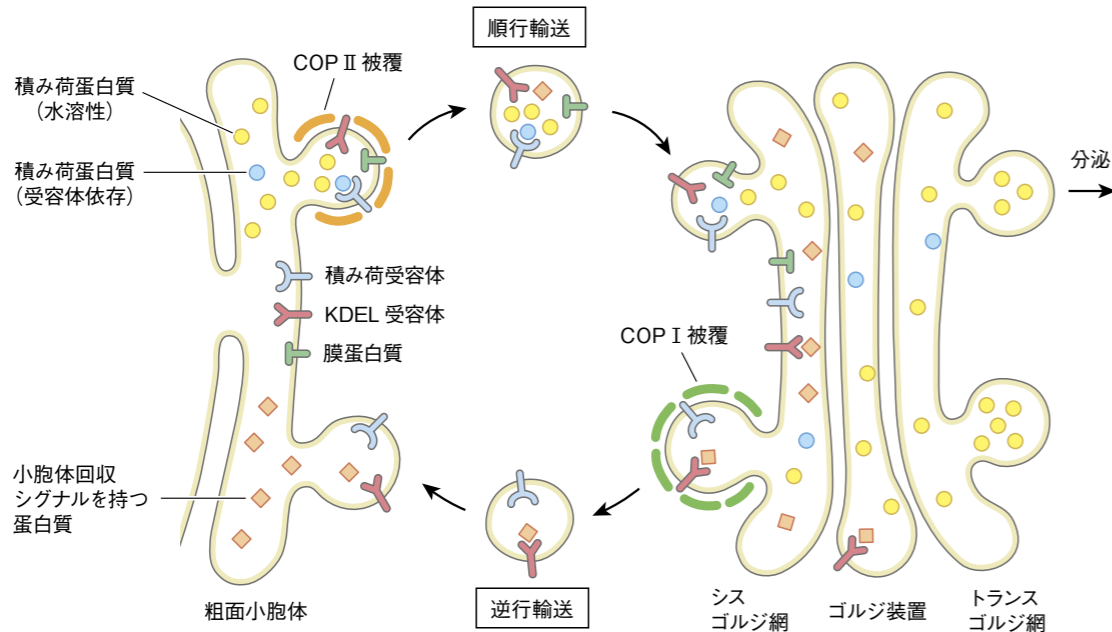
に濃縮される。

形成された小胞は脱被覆後、ゴルジ装置、または小胞体とゴルジ装置の中間区画(ERGIC)に融合する。

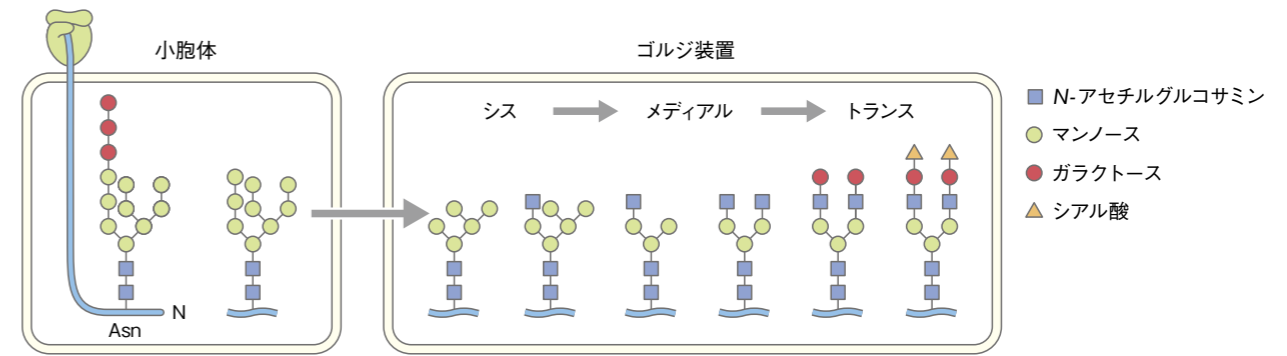
13 COP I 被覆小胞による逆行輸送

小胞体からゴルジ装置への輸送に際し、積み荷蛋白質とともに、小胞膜上の積み荷受容体やSNARE蛋白質、さらには小胞体で働く分子シャペロンなどが一緒に輸送されてしまう。これらの蛋白質や膜脂質を回収するために、ゴルジ装置から小胞体への逆行輸送が必要である。

12 小胞体-ゴルジ装置間の小胞輸送



14 小胞体とゴルジ装置における糖鎖の付加



COP I 被覆小胞の形成は、Arf1というGTPaseの活性化により引き起こされる。GTPと結合したArf1は、アダプターおよび被覆蛋白質として機能する7種の蛋白質(coatomeerと総称される)の複合体を引き寄せる。

小胞体で働く水溶性蛋白質、膜蛋白質には、それぞれKDEL, KKXXなどの小胞体回収シグナル配列がある。これらを認識するKDEL受容体, coatomeer蛋白質と結合することにより、COP I 被覆小胞に収容され、小胞体へ逆行輸送される。

ゴルジ装置で蛋白質は行き先ごとに選別される

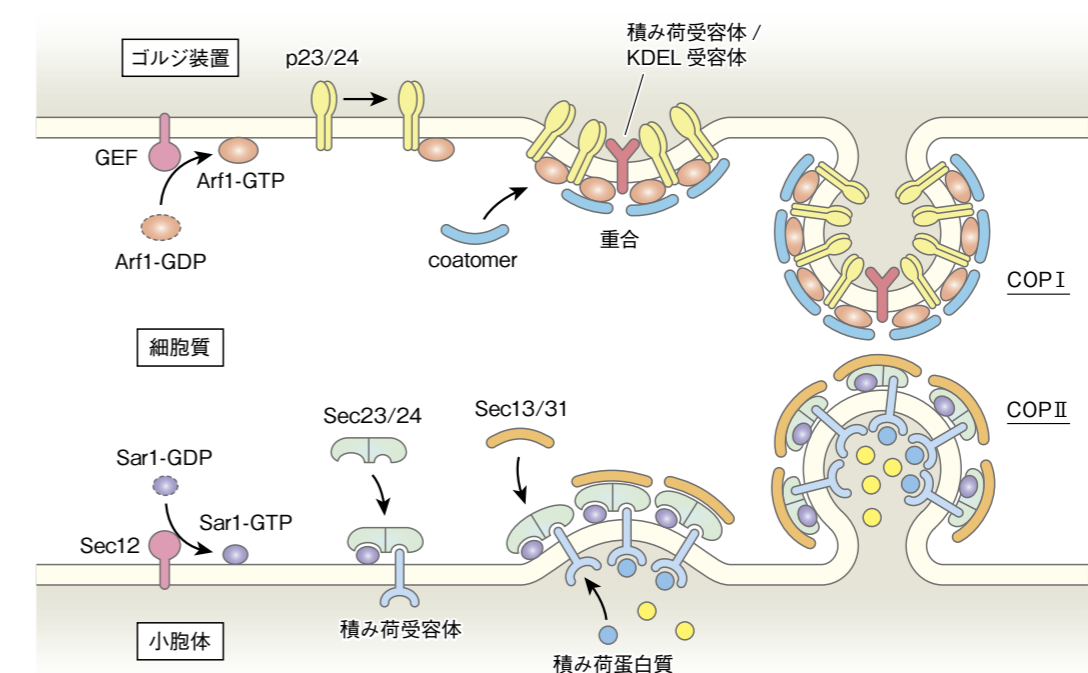
ゴルジ装置は、平たい袋状の槽が積み重なった層板構造をなしている。小胞体からの輸送小胞を受け入れる側をシス、細胞膜に面した側をトランスと呼ぶ。

シスゴルジ網に入った蛋白質は、ゴルジ層板を通過する過程で行き先ごとに選別される。小胞体に送り返されるもの、トランスゴルジ網から細胞膜に向かうもの、エンドソームやリソソームに送られるものがある[次項参照]。

蛋白質の一部は、小胞体内で高マンノース型オリゴ糖鎖が付加され、ゴルジ装置においてさらに修飾される。シス側からトランス側にかけてゴルジ層板内には、蛋白質の結合型およびN結合型オリゴ糖鎖を除去、付加、修飾する酵素が特異的に局在し、積み荷分子の糖鎖修飾が順序よく起きる¹⁴。

糖鎖修飾を行う酵素のほとんどは、C末端の触媒部位がゴルジ装置の内腔に向かう2型膜蛋白質で、その膜貫通領域と近傍のアミノ酸配列が、特定のゴルジ装置膜に残留させる役割を果たしている。

13 COP 被覆小胞の形成



cAMP をセカンドメッセンジャーとする細胞応答はエネルギー産生に向かう

cAMP (cyclic adenosine 3', 5'-monophosphate) は最初に発見された細胞内セカンドメッセンジャーである。肝細胞におけるグリコーゲン分解とグルコースの放出が、ホルモン刺激によって産生される、熱に安定な、半透膜を通過するサイズの小分子によって促進されることが示され、その分子構造が決定された。

cAMP はアデニル酸シクラーゼによって合成される 21

cAMP は、すべての細胞に 5 ~ 10 mM の濃度で存在する ATP (アデノシン三リン酸) に細胞膜酵素であるアデニル酸シクラーゼが作用することで生成する。cAMP にホスホジエステラーゼが作用し、水分子が付加されると AMP (アデニル酸) となり cAMP の活性は失われる。

アデニル酸シクラーゼは細胞膜を 12 回貫通する膜蛋白質で可溶化が困難であること、その発現量が低いことから分子の同定は困難を極めたが、現在では 9 種類のアイソフォームが同定されている。

アデニル酸シクラーゼは通常は不活性化状態にあるが、アドレナリンやグルカゴン刺激によって活性化され cAMP

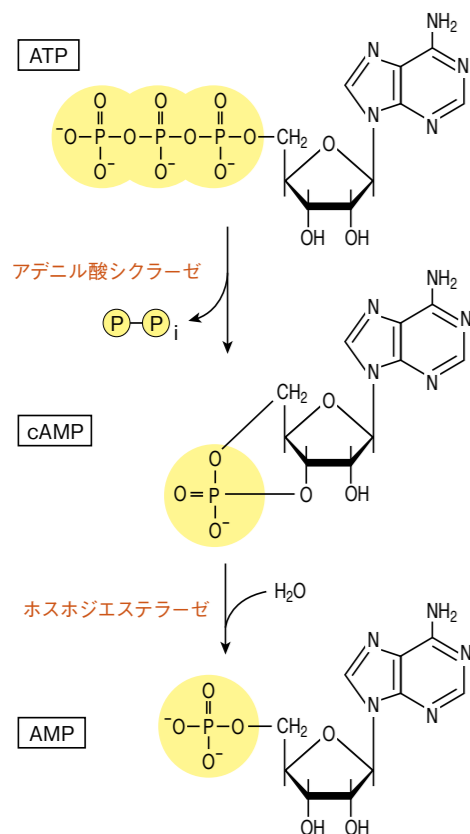
を産生する。この活性化に最も重要なのは、三量体 G 蛋白質の α ユニットのすなわち $G_{\alpha s}$ である。逆に $G_{\alpha i}$ に共役する GPCR 刺激ではアデニル酸シクラーゼは阻害される。 $G_{\alpha i}$ の発現量は $G_{\alpha s}$ よりも多く、 $G_{\alpha i}$ の活性化によって遊離した $\beta \gamma$ サブユニットが $G_{\alpha s}$ を捕捉するため、結果的にアデニル酸シクラーゼの活性化が減弱すると考えられている。

アデニル酸シクラーゼの一部 (AC1 や AC8) は、カルシウムに結合したカルモジュリンによって活性化される。逆に、AC5 や AC6 は、カルシウムによって直接阻害される。

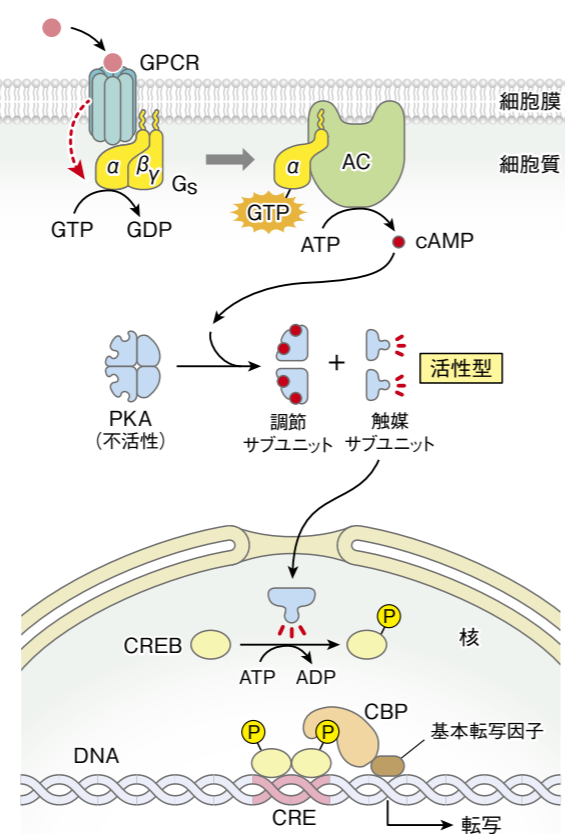
アデニル酸シクラーゼを強制的に活性化させる実験でよく利用されるのがフッ化アルミニウムとフォルスコリンである。フッ化アルミニウムは $G_{\alpha s}$ の GTP 結合部位に入り込み、 $G_{\alpha s}$ を活性化することで細胞内 cAMP 濃度を上昇させる。フォルスコリンはアデニル酸シクラーゼに直接作用して酵素活性を上昇させる。

一方、cAMP を不活性化するホスホジエステラーゼの活性調節機構は知られておらず、恒常的に cAMP を不活性化する活性を有していると考えられている。

21 cAMP の合成と分解



22 cAMP が仲介する転写調節



cAMP はプロテインキナーゼ A を活性化する 22

cAMP は生体において最も重要な細胞内セカンドメッセンジャーである。その作用の大部分は、cAMP によって活性化される細胞内リン酸化酵素であるプロテインキナーゼ A (protein kinase A; PKA) によってもたらされる。

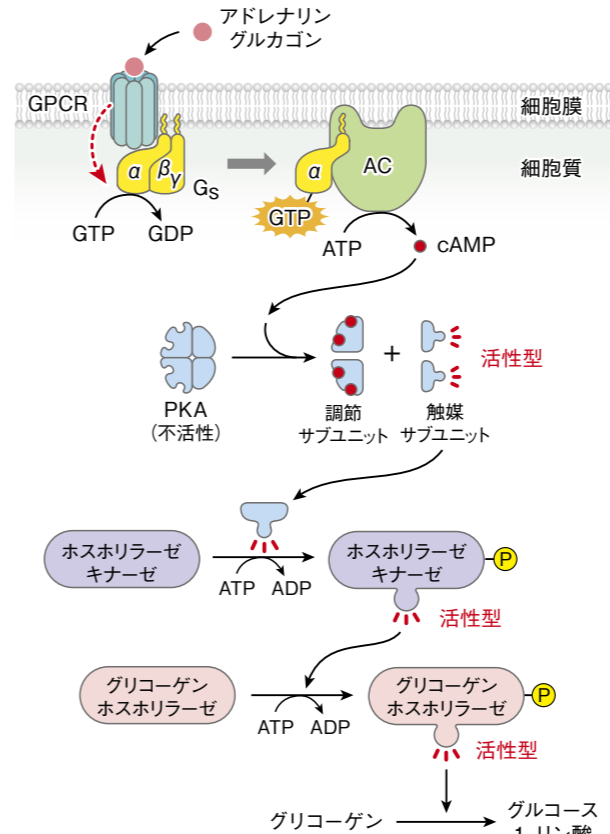
cAMP は PKA の調節サブユニットに結合することで触媒サブユニットを遊離させ、PKA を活性化する。活性化された PKA は、様々な細胞内蛋白質のセリンまたはスレオニン残基をリン酸化する。

その例として 22 に示したのは、転写因子 CREB (cAMP response element-binding protein) のリン酸化による活性化である。リン酸化された CREB は二量体化し、ゲノムの転写調節領域に存在する cAMP 応答配列 (cAMP response element; CRE) に結合し、下流の遺伝子の転写を促進する。

cAMP を介する細胞応答はエネルギー産生に向かう 23

細胞内の重要な糖貯蔵体であるグリコーゲンの分解に関わる酵素群も、PKA による活性調節を受ける。PKA はホ

23 アドレナリン・グルカゴンによる血糖値の調節



24 cAMP が仲介する細胞応答

ホルモン	受容体	標的組織	主な反応
アドレナリン	β アドレナリン受容体	心臓	心拍数と収縮力の増加
	α アドレナリン受容体	骨格筋	グリコーゲン分解
アドレナリン, グルカゴン, ACTH	α アドレナリン受容体, グルカゴン受容体, ACTH 受容体	脂肪細胞	中性脂肪の分解 遊離脂肪酸の放出
ACTH	ACTH 受容体	副腎皮質	コルチゾールの分泌

スホリラーゼキナーゼをリン酸化し活性型に変える。さらにホスホリラーゼキナーゼは、グリコーゲンホスホリラーゼをリン酸化する。グリコーゲンホスホリラーゼはグリコーゲンを加リン酸分解し、グルコース 1-リン酸を遊離させる。これが、アドレナリンやグルカゴンの刺激によって肝細胞や筋細胞でグルコースが生じる機序である。

また、脂肪細胞に存在し、アドレナリンによって活性化されるホルモン感受性リパーゼも PKA によってリン酸化されて活性型となり、中性脂肪を加水分解して遊離脂肪酸とグリセロールを放出させる。

このように、飢餓時や運動時に作用するアドレナリンやグルカゴンは、標的細胞内で cAMP を産生させることによって貯蔵エネルギー物質を放出させ、解糖系や β 酸化を経て ATP 産生に向かわせる。24

下垂体前葉から放出される副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) も、脂肪細胞や副腎皮質に発現する特異的受容体に結合し、 $G_{\alpha s}$ を介して細胞内 cAMP を上昇させ、中性脂肪分解や、副腎皮質からのステロイドホルモンの産生・放出を促進する。

AMP は細胞内飢餓のメッセンジャーである

ATP や cAMP の分解によって生じる AMP が、細胞内飢餓状態のメッセンジャーとして注目されている。そのきっかけとなったのは、AMP によって活性化される AMP キナーゼ (AMP-activated protein kinase) の発見である。

細胞内 AMP/ATP 比が上昇すると、上流のキナーゼを介して AMP キナーゼが活性化され、脂肪酸合成や蛋白質合成を抑制するとともに、脂肪酸 β 酸化やグルコース取り込み、解糖系、TCA 回路などの好氣的なエネルギー代謝を活性化させる。AMP キナーゼは“代謝のマスタースイッチ”とも呼ばれ、抗糖尿病薬の標的となっている。

転写因子は DNA 上の制御領域に結合して転写活性を調節する

各遺伝子上流にプロモーター領域がある 44

遺伝子の発現は、プロモーターやエンハンサーと呼ばれる DNA 上の特定の塩基配列からなる制御領域によって制御されている。これらの DNA 領域には転写因子と呼ばれる蛋白質が結合する。転写因子は細胞内外からの様々なシグナルを受け取り、時期により、あるいは組織特異的に遺伝子発現を活性化する機能を担っている。

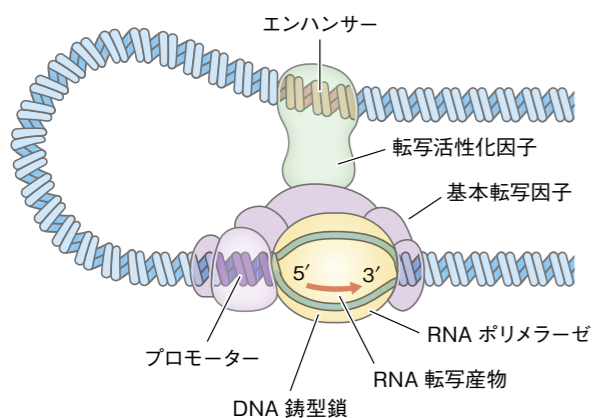
プロモーターは、各遺伝子上流にあり、RNA ポリメラーゼが結合して RNA への転写が開始される領域である。基本転写因子によって RNA ポリメラーゼがここに誘導され、転写開始点と転写方向が決定される。いったん転写が始まると、通常その反応はほぼ一定速度で進行する。そのため、転写活性の調節は基本的に開始反応が起こる頻度を制御しなければならない。

エンハンサーは、転写活性化因子を結合することで転写量を増大させる。エンハンサーに結合する転写因子は、プロモーターに結合する転写因子や基本転写因子と相互作用することで DNA ループを形成し、連携して遺伝子の発現を制御する。そのため、エンハンサーは遺伝子上流、下流、あるいはイントロン内にも存在する。数万塩基以上も離れた場所に存在する場合もある。

エンハンサーに似た機能を示すが、対照的に遺伝子発現を抑える領域をサイレンサーと呼び、そこには一群の転写抑制因子が結合する。

RNA ポリメラーゼが鋳型 DNA 上のターミネーターと呼ばれる塩基配列に出会うと、転写反応はその場で停止し、合成された RNA と RNA ポリメラーゼは DNA から離脱する。ポリ A 配列が付加された AATAAA 配列が、往々にして転写終結シグナルとして働くことが知られている。

44 プロモーターとエンハンサー



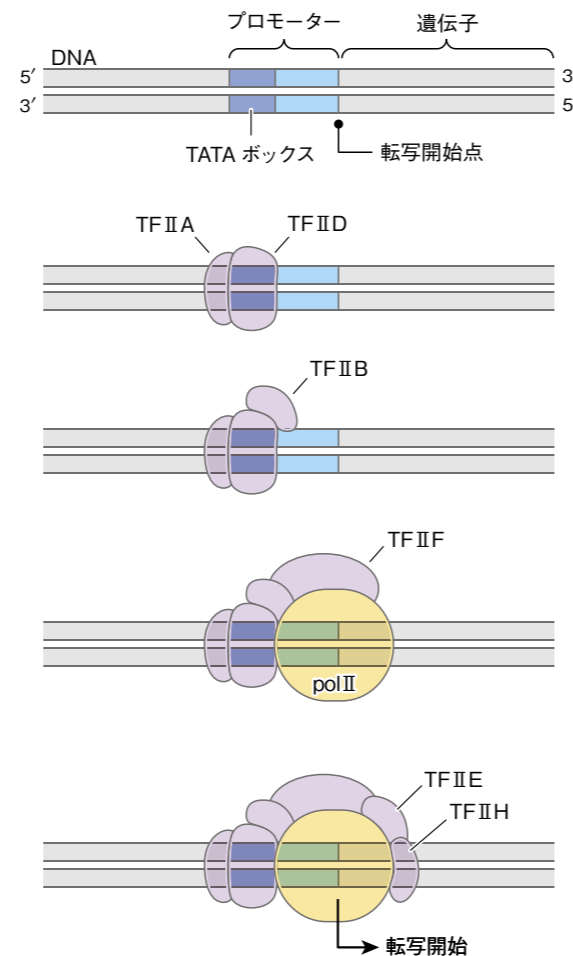
基本転写因子は遺伝子の転写開始に必須である 45

真核生物は3種類の RNA ポリメラーゼを持つ(1.3参照)。そのうち鋳型 DNA に結合して相補的 mRNA を合成するのは、RNA ポリメラーゼ II である。ただし、RNA ポリメラーゼ単独では RNA 合成は行えない。

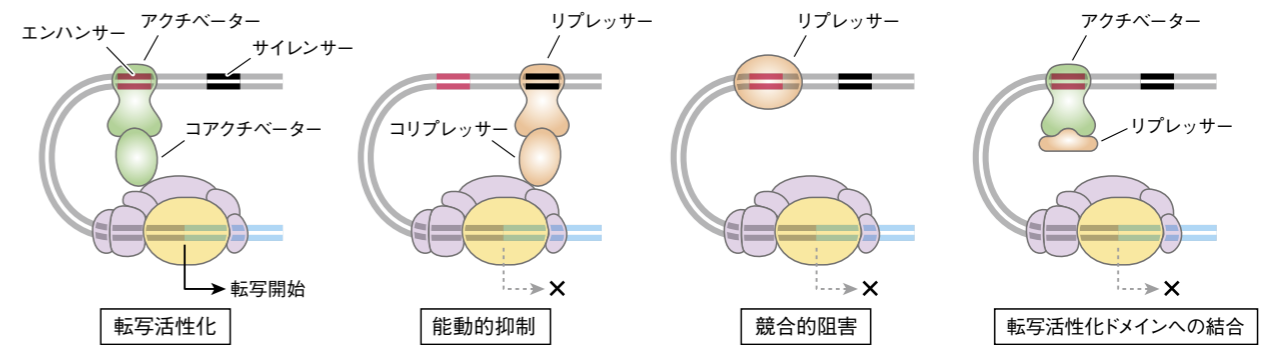
転写の開始に先だって、まず基本転写因子群がプロモーターを標的として DNA 上に集結し、RNA ポリメラーゼを組み込んで転写開始複合体を作る。RNA ポリメラーゼ II のプロモーター領域は、転写開始点上流に TATAAA のコンセンサス配列からなる TATA ボックスを持つ。

基本転写因子群は TF II と呼ばれる6つの因子からなる。まず、TATA 結合蛋白質 (TBP) を含む TF II D が TF II A の助けを借りて TATA ボックスに結合する。続いて TF II B が TATA ボックスの下流側に結合し、転写開始部位が決

45 転写開始複合体



46 転写の活性化と抑制の機構



定される。次に RNA ポリメラーゼ II が TF II F とともにこの複合体に取り込まれる。最後に TF II E と TF II H が取り込まれると、転写開始複合体が完成し、転写反応がスタートする。

TF II H は DNA ヘリカーゼ活性と蛋白質キナーゼ活性を持つ。ヘリカーゼは DNA 二本鎖を開いて RNA 合成開始を起こしやすくし、キナーゼは RNA ポリメラーゼの C 末端部分をリン酸化することで転写を促進する。

転写因子は遺伝子の転写制御領域に特異的に結合する

基本転写因子以外に、特定の遺伝子の転写制御領域に結合し、その遺伝子の転写活性を調節する特異的転写因子が1000種類以上も存在する。これらは狭義の転写因子、あるいは転写調節因子とも呼ばれる。

1つの遺伝子を制御する転写因子は通常複数であり、それらの結合部位が集合してプロモーター、エンハンサー、サイレンサーなどの転写制御領域を形成する。特異的転写因子はこれらの制御領域内の DNA 配列に結合し、転写反応の開始過程を調節する。

特異的転写因子は通常ドメイン構造をとり、各ドメインが機能を分担している。主なドメインとして DNA 結合ドメインと転写活性化ドメインがあるが、それらに加えて他の転写因子との相互作用ドメインやリガンド結合ドメインなどを持つ場合もある。各ドメインはモジュール化され、ドメインを切り出して交換すること(ドメイン機能スワッピング実験)が可能である。DNA 結合ドメインとして、ロイシンジッパー、ジンクフィンガー、ヘリックス・ループ・ヘリックス、フォークヘッドドメインなどがある。

特異的転写因子の中には、二量体を形成して DNA に結合するものがある。後述するように、二量体形成は転写制御の多様性を確保する上で重要な戦略である。

共役因子は DNA 結合能を持たない

転写共役因子は DNA 結合能を持たないが、転写因子と基本転写因子複合体との橋渡しをする。酵素活性を有することが多く、ヒストンアセチル化酵素活性を持ちコアクチベーターとして働く因子や、ヒストン脱アセチル化酵素活性を持ちコリプレッサーとして働く因子が存在する。それらの機能は種々の細胞内シグナルによって制御される。

転写因子は転写の活性化にも抑制にも働く 48

転写反応を促進する転写因子を転写活性化因子、抑える転写因子を転写抑制因子というが、ある1つの転写因子に着目すると、状況に応じて活性化因子から抑制因子、あるいは抑制因子から活性化因子に変換することもある。

転写活性化に働く典型的な転写因子は、構造的に独立した DNA 結合ドメインと転写活性化ドメインをあわせ持つ。転写活性化ドメインは、アミノ酸組成の特徴から、酸性アミノ酸に富むもの、グルタミンに富むもの、プロリンに富むもの、セリン/スレオニンに富むものなどが存在する。しかし、ほとんどの場合、一次構造のコンセンサス配列は見つかっておらず、またすべての転写活性化ドメインが共通の特徴を持つわけではない。1つの転写因子が複数の転写活性化ドメインを有することも多く、それらが相乗的な活性化に関わることも知られている。

逆に、転写抑制ドメインを有する転写因子は、ヒストン脱アセチル化酵素などを含むコリプレッサーと相互作用して、能動的に転写を抑制する。また、転写活性化因子が結合する DNA 配列(制御エレメント)をめぐる、転写活性化機能を持たない因子が競合的に結合したり、抑制因子が活性化因子の転写活性化ドメインに結合してその活性を阻害することで、転写を相対的に抑制するメカニズムも知られている。

自然免疫における病原体センサーはパターン認識受容体である

自然免疫は、体内に侵入してきた様々な種類の病原体をいち早く察知し、排除するための防御システムである。そこで、病原体にはあるが自己の細胞にはない定型的な分子パターン(病原体関連分子パターン)を認識する受容体が生来備わっており、**パターン認識受容体**(pattern recognition receptors; PRRs)という。その局在によって3群に大別される。**6**

膜型 PRRs は細胞外異物を認識する **7**

マクロファージや樹状細胞などの貪食細胞は、膜表面に細胞外異物を認識するための PRRs を持っている。

スカベンジャー受容体は、負の電荷を持つリガンド(硫酸化多糖や核酸、グラム陽性菌の細胞壁成分など)に結合し、貪食を促進する。

Toll 様受容体(Toll-like receptor; TLR)は TLR ファミリーを構成し、後述するように様々な病原体の表面成分を認識する。**Dectin-1**は、真菌の細胞壁の β -D-グルカン

細胞質 PRRs は細胞内異物を認識する

細胞内に侵入したウイルスなどの異物は、細胞質に局在

する PRRs によって認識される。

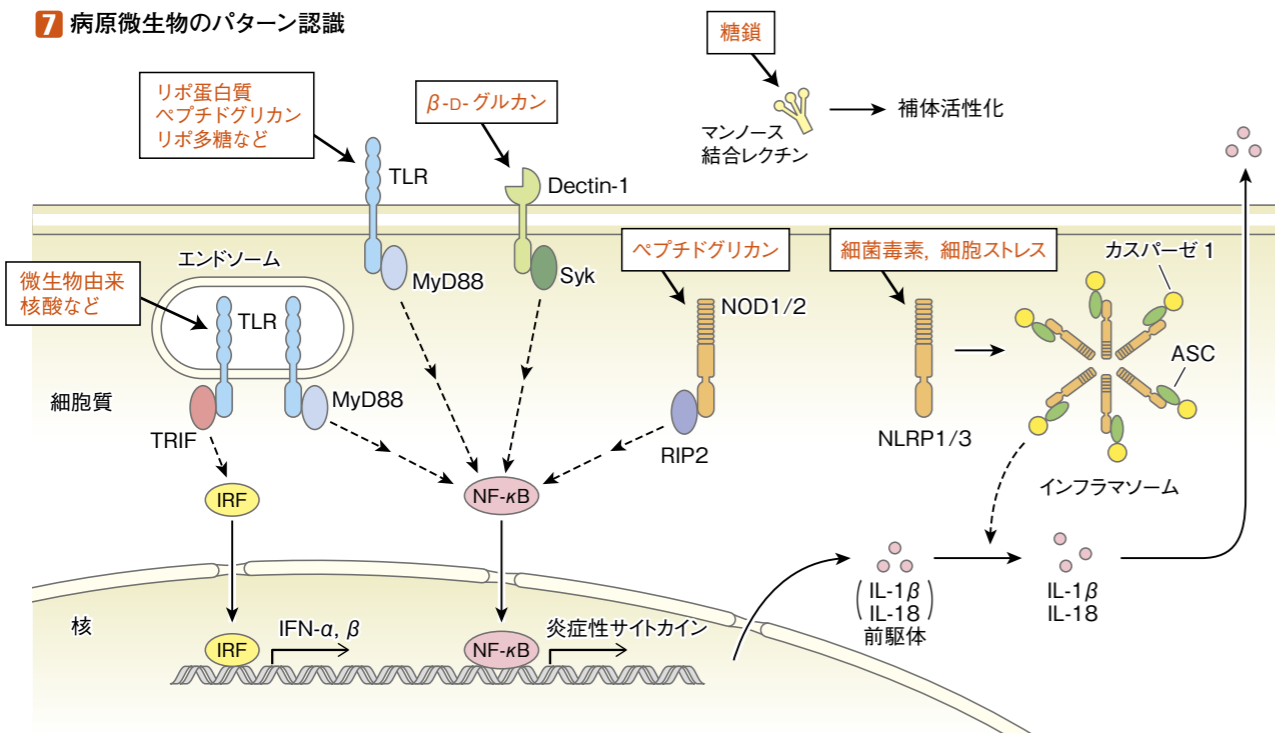
NOD 様受容体(NOD-like receptor; NLR)は、NOD (nucleotide-binding oligomerization domain)と呼ばれる共通のドメインを持つ細胞内蛋白質ファミリーである。NOD1, NOD2 は細菌の細胞壁のペプチドグリカン

を認識し、アダプター分子 RIP2 を介して NF- κ B を活性化する。NLRP1, NLRP3 は細菌由来の RNA や毒素のほか、宿主由来の尿酸結晶や凝集アミロイド、ATP をも認識する。これらのリガンドが結合すると受容体の構造が変化し、アダプター分子 ASC やカスパーゼ1とともにインフラマソームと呼ばれる複合体を形成する。この複合体においてカスパーゼ1が活性化され、IL-1 β や IL-18 の前駆体を切断して活性型に変換し、様々な炎症応答を誘導する。さらに、カスパーゼ1は、パイロトーシス pyroptosis と呼ばれる速やかな細胞膜の崩壊を伴うプログラム細胞死を引き起こす。

RIG-I 様受容体(RIG-I-like receptor; RLR)は RNA ヘリカーゼドメインを持ち、ウイルス由来の RNA を認識する。RIG-1 や MDA5 などがあり、免疫担当細胞のほか上皮細胞や線維芽細胞などに広く発現している。

DAIは DNA を認識し、炎症性サイトカインや I 型インターフェロンを産生し、感染に備える。

7 病原微生物のパターン認識



6 パターン認識受容体

局在	受容体	リガンド	機能
分泌型	マンノース結合レクチン	糖鎖	補体の活性化
膜型	スカベンジャー受容体	硫酸化多糖, 核酸など	貪食の促進
	TLR (Toll 様受容体)	リポ蛋白質, リポ多糖(LPS), 微生物由来核酸など	(細胞内シグナル伝達系を介して) • 炎症性サイトカイン, IFN の産生 • リンパ球の活性化
	Dectin-1	β -D-グルカン(真菌)	
細胞質型	NLR (NOD 様受容体)	ペプチドグリカン, 細菌毒素, 宿主成分(DAMPs)	
	RLR (RIG-I 様受容体)	ウイルス RNA	
	DAI	DNA	

TLR は多彩な微生物成分を認識する **8**

TLR は、獲得免疫を持たないショウジョウバエで感染防御反応を誘導する分子 Toll の哺乳類におけるホモログとして同定され、早くから研究されてきた。

ヒトでは現在 10 種類の TLR が同定されている。TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6 は細胞表面に分布し、微生物表面の構成成分を認識する。TLR2 は TLR1 および TLR6 とヘテロ二量体を形成し、ペプチドグリカンやリポ蛋白質を認識する。TLR4 は補助因子の CD14, MD-2 (myeloid differentiation-2) と会合し、リポ多糖を認識する。TLR5 は細菌の鞭毛成分であるフラジェリンを認識する。

TLR はこれら微生物表面の脂質や蛋白質を認識するだけでなく、エンドソームに取り込まれた微生物由来の核酸を認識する。TLR3 はウイルス由来の二本鎖 RNA を、

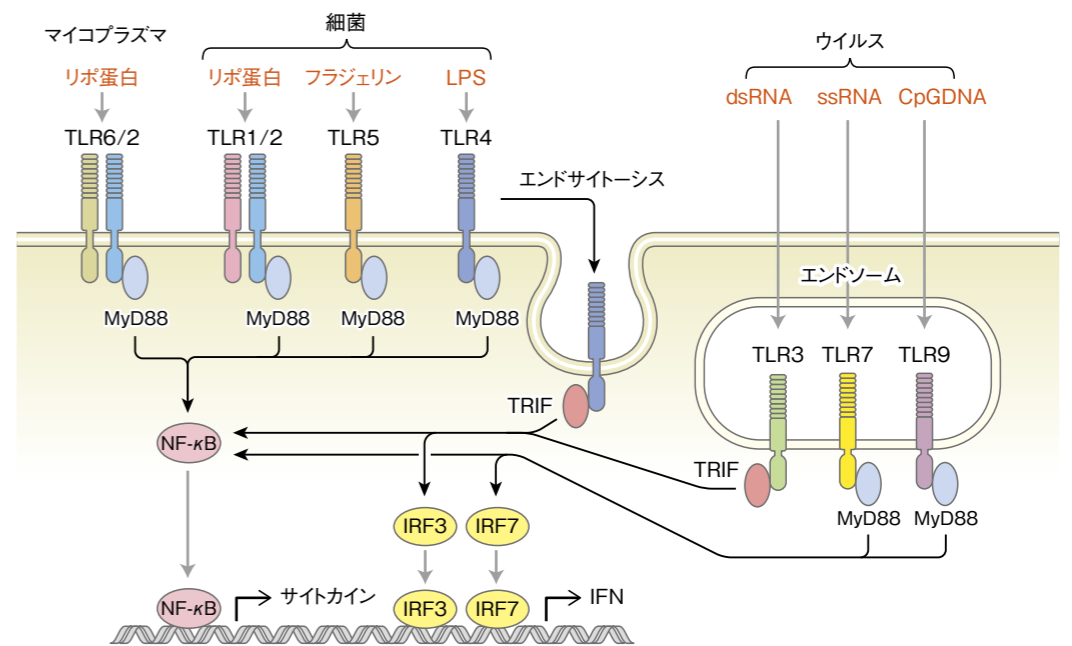
TLR7 や TLR8 はウイルス由来の一本鎖 RNA を認識し、TLR9 は細菌やウイルス由来の DNA を認識する。

TLR 刺激は炎症性サイトカインや IFN の産生を促す

リガンドを認識した TLR は、TIR ドメインを介してシグナルを細胞内へ伝え、最終的に NF- κ B や IRF (interferon-regulatory factor) などの転写因子を活性化させる。その結果、IL-1 や IL-6, TNF- α などの炎症性サイトカインが産生される。また、MHC クラス II 分子や補助刺激分子の発現を増強し、リンパ球を活性化する。

ウイルス由来の核酸を認識する TLR は、IFN の産生を促す。TLR7, TLR8, TLR9 は IFN- α および IFN- β の産生を、TLR3 は IFN- β の産生を誘導し、ウイルスに対する生体防御反応を活性化させる。

8 TLR による微生物の認識とシグナル伝達



癌細胞は細胞周期の制御を逸脱して無限の分裂能を獲得する

細胞周期はサイクリンの発現量によって調節される **39**

癌細胞も正常細胞も基本的な増殖機構は同じである。大きな違いは、正常細胞では増殖のサイクルが制御されているのに対し、癌細胞では制御が効かなくなっている。

細胞周期の最も重要な調節物質は、サイクリン依存性キナーゼ (cyclin-dependent kinase ; CDK) である。CDK 単独では活性がほとんどなく、活性発現にはサイクリンという調節因子と複合体を作る必要がある。

哺乳類では複数の CDK とサイクリンが発現し、細胞周期の異なる段階で機能する。CDK の発現は細胞周期を通じて一定しているが、サイクリンは細胞周期の進行に伴って発現量が大きく変化する。なかでもサイクリン D が発現されることが、細胞増殖の開始に必要である。

サイクリン D が細胞周期のブレーキを解除する **40**

サイクリン D・CDK4/6 複合体による RB 蛋白質のリン酸化は、G1 期から S 期への進行に必須である。静止期の細胞において RB は E2F という転写因子と結合し、その機能を抑制しているが、リン酸化されると E2F から解離する。解離により脱抑制された E2F は、S 期の進行に必要な遺伝子の発現を誘導する。

G1/S 期から G2 期では CDK2 がサイクリン E、サイクリン A により活性化し、M 期の開始と進行にはサイクリン B と CDK1 が機能する。これらの CDK も、細胞周期の進行を維持するために必要な蛋白質リン酸化反応を行う。

CDK の活性は抑制因子による制御も受ける。INK4

ファミリーの阻害物質 (p16^{INK4a}, p15^{INK4b}) は CDK4/6 に結合し、キナーゼの構造を不活性型に固定するとともに、サイクリンとの結合を抑制する。CIP/KIP ファミリーの阻害物質 (p21^{Cip1}, p27^{Kip1}, p57^{Kip2}) はサイクリン・CDK 複合体に結合して、その機能を抑制する。

癌細胞が制御を逸脱した細胞増殖を続けるには、持続的に増殖促進シグナルが伝達されると同時に、増殖抑制シグナルへの感受性を失うことも重要である。両方のシグナルの主な標的は、サイクリン D・CDK 複合体による RB・E2F 複合体の解離の過程である。増殖促進シグナルはサイクリン D を誘導し、CDK4/6 を活性化する。一方、増殖抑制シグナルは CDK 阻害蛋白質を誘導する。

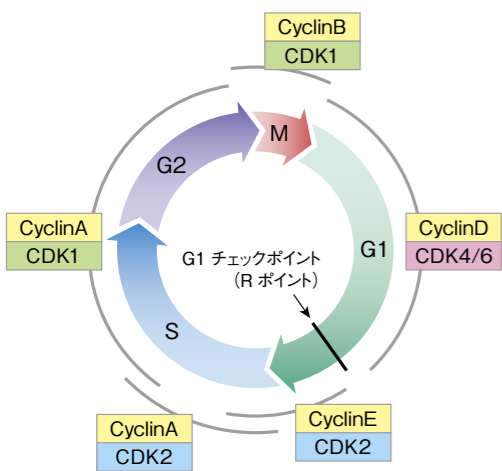
サイクリン D の過剰発現、RB の欠失、p16^{INK4a} のエピジェネティックな発現抑制などにより、細胞増殖を調節するプログラムが破綻をきたす例が知られている。

細胞老化は癌化を抑制する機構の 1 つである

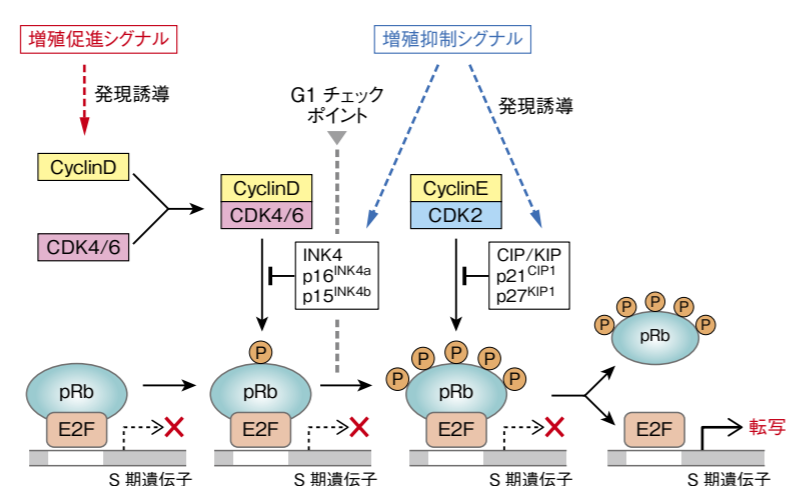
細胞増殖を促進するシグナルが恒常的に活性化し、細胞増殖を抑制するシグナルが不活性化することは、癌細胞の増殖性に大きく影響する。しかし、それらの条件が整っても細胞が増殖しないことがある。細胞が細胞老化を起こした場合、アポトーシスにより死滅する場合である。

この両者は、癌化の抑制機構としてよく機能している。実際、癌化につながる可能性のある遺伝子変異は正常細胞からも予想外に高い頻度で見つかっている。このような変異が細胞の癌化になかなか結びつかないのは、細胞老化の

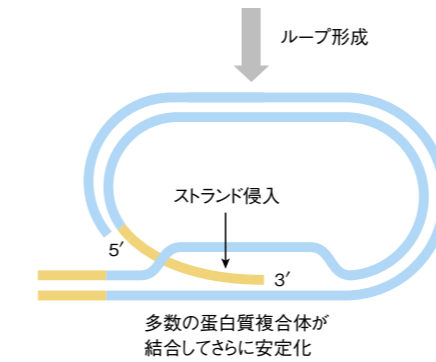
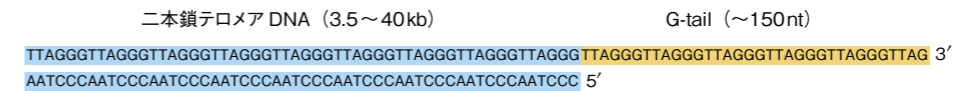
39 細胞周期とサイクリンの機能



40 増殖調節シグナルの作用点



41 テロメアの核酸構造



存在によるところが大きい。

細胞老化にはテロメアの機能が深く関わっている。テロメア telomere とは染色体の末端にある DNA と蛋白質からなる構造で、線状のゲノム DNA の末端どうしの融合を防ぎ、染色体の安定性を維持する機能を持つ。DNA 部分はヒトでは TTAGGG の反復配列からなり、最末端は G-tail と呼ばれる一本鎖 DNA となっている。この一本鎖部分が二本鎖のストランドに侵入してループ構造を形成し、そこに多数の蛋白質複合体が結合して保護している。**41**

テロメアの機能が低下すると、染色体の末端が DNA 二本鎖の切断箇所として認識されてしまい、修復経路の活性

化により染色体どうしが融合してしまう。

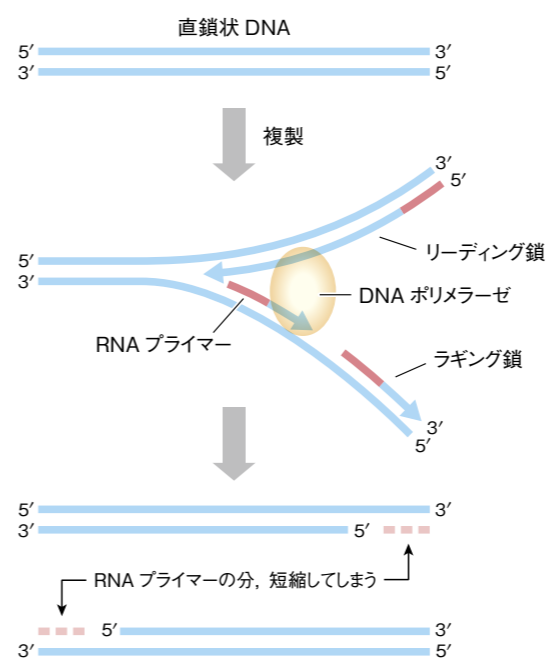
癌細胞はテロメラーゼにより無限の増殖能を獲得する

通常の DNA 合成では RNA プライマーを用いて新生鎖の伸長を始めるので、細胞分裂するたびに末端のテロメア部分の複製は不完全になり短縮する **42**。短縮を防ぐためにはテロメア合成酵素であるテロメラーゼが必要となる。テロメラーゼは RNA と逆転写酵素からなる酵素で、自己成分である RNA を鋳型として DNA の 5' 末端に反復配列を付加する。

正常な体細胞ではテロメラーゼの活性は弱く、細胞分裂によるテロメアの短小化をカバーすることはできない。したがって、細胞分裂することのできる回数には上限がある。短小化が限界に達するとテロメアが脱保護され、p16^{INK4a} や p53 が活性化し、細胞分裂することができなくなる。これが細胞老化の状態である。

テロメアの短小化に応答して細胞増殖を停止する機構 (テロメアチェックポイント) に欠損がある細胞では、異数性、遺伝子増幅、転座などの染色体異常が起こる。このような細胞集団の中のごく一部の細胞においてテロメラーゼの活性化が起こると、癌化した細胞となる。**43**

42 直鎖 DNA の末端複製問題



43 テロメラーゼの活性化と細胞の癌化

