

単輸送体は促進拡散を行い、共役輸送体は二次性能動輸送を担う

促進拡散を担う輸送体蛋白質はキャリアまたはトランスポーターと呼ばれ、SLCスーパーファミリーとして43のグループに大別される。たとえば、グルコースの促進拡散を担う輸送体はSLC2ファミリーに属し、 Na^+ とグルコースを共輸送する輸送体はSLC5ファミリーに属する。遺伝子の類似性でグループを分けているので、同じSLCファミリーの中でも発現部位や基質特異性はかなり異なる。

輸送体は基質が結合すると立体構造を変える 25

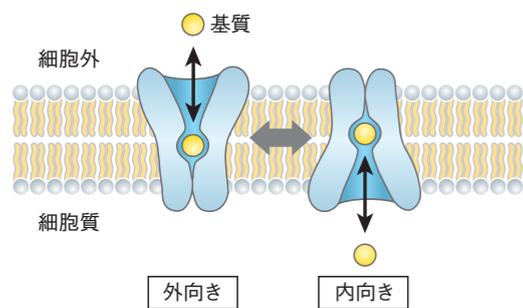
輸送体は、基質が結合すると立体構造を変え、膜の一方から他方へと基質を運ぶ。チャンネルと異なり、分子内に細胞内外をつなぐ水の通路ができるわけではない。輸送体を通して膜の反対側を覗いても何も見えないはずである。

いったん蛋白質に結合して、基質の存在場所が変わるといのは、酵素反応に似ている。エネルギー的に促進拡散が起こりうるが輸送体がない状況では、基質は電気化学勾配に従って動こうとするが、輸送体なしでは膜が通過できずにいるのである。酵素反応も、基質と生成物の自由エネルギーでみれば起こりうる化学反応であるが、実際に反応が起こるためには基質を活性化しなければならない。脂質二重層という物理的な障壁と、化学反応を起こすための活性化の障壁を、それぞれ輸送体、酵素によって低くしているのである。

したがって、輸送体による促進拡散は酵素反応と同様、ミカエリス・メンテン式で表すことができる。輸送の初速度を V 、基質濃度を $[S]$ とし、膜の一方にのみ基質が存在するとして、

$$V = \frac{[S] V_{max}}{[S] + K_m}$$

25 輸送体の立体構造



外向きと内向きの2つの状態があり、相互に変換する。基質に対する親和性が外向きで高ければ基質は細胞内に取り込まれ、内向きで高ければ細胞外に排出される。

V_{max} は、すべての輸送体に基質が結合したときの最大輸送速度である。 K_m は最大初速度の1/2を与えるときの基質濃度であり、基質と輸送体の親和性の指標となる(大きいほど親和性は低い)。単純拡散であれば、基質濃度を上げてやれば、移動速度はそれに比例して増加するが、促進拡散では基質濃度を上げて、輸送体が基質で飽和してしまえば輸送速度は頭打ちになる。

複数の基質が運動して輸送される場合を共役輸送という 26

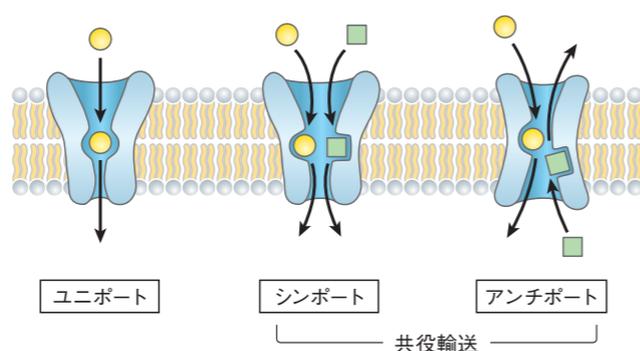
1種類の基質が電気化学勾配に従って輸送される様子を単輸送(ユニポート)というが、複数の基質結合部位を持つ輸送体もある。 Na^+/K^+ ポンプのように2種類の基質が膜に対して互いに反対方向に輸送される場合を対向輸送(アンチポート)といい、同じ方向に輸送される場合を共役輸送(シンポート)という。 $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ 共輸送体のように、3種類の基質結合部位を持つものもある。

整理すると、共役輸送(コトランスポート)に対向輸送と共輸送があると理解すべきで、コトランスポートとシンポートを同義とするのは正しくない。

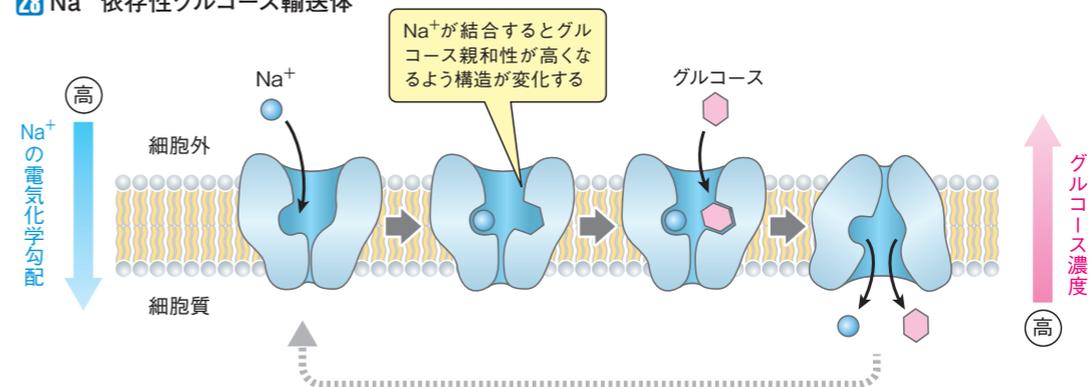
二次性能動輸送は、ポンプによって形成された電気化学勾配を利用する 27

共役輸送では、ある基質が電気化学勾配に従って輸送され、それによって“稼いだ”エネルギーを別の基質の電気化学勾配に逆らった輸送のために使う。第1の基質の電気化学勾配はポンプが行う一次性能動輸送によって形成されることから、第2の基質は二次性能動輸送により輸送されたという。さらに、二次性能動輸送によってできた電

26 単輸送体と共役輸送体



28 Na^+ 依存性グルコース輸送体



学勾配により、第3の基質の能動輸送を行うこともあり、これを三次性能動輸送という。

すべての動物細胞は Na^+/K^+ ポンプを発現しており、これによって形成された Na^+ の細胞外から細胞内への電気化学勾配や K^+ の細胞内から細胞外への電気化学勾配が、二次性能動輸送の駆動力となることが多い。細胞内小器官への輸送では、 H^+ ポンプによって形成された H^+ の電気化学勾配が駆動力になることがある。

二次性能動輸送の例をいくつか紹介しよう。腎尿細管に存在する $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ 共輸送体は、 Na^+/K^+ ポンプによって形成された Na^+ の電気化学勾配を利用して、自発的には細胞外へ流出するはずの K^+ と Cl^- を細胞内に取り込む方向に輸送する。

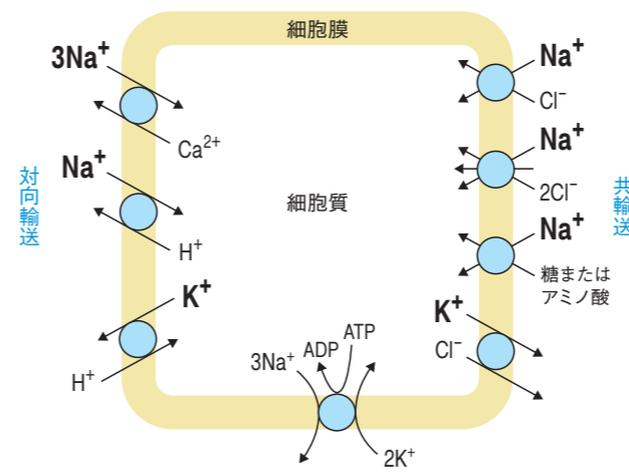
小腸上皮や腎近位尿細管に存在する Na^+ 依存性グルコース輸送体(SGLT)も、 Na^+ の電気化学勾配を利用して

グルコースを細胞内に取り込む 28。小腸や腎臓の細胞では、細胞内に取り込まれたグルコースは、促進拡散を行うグルコース単輸送体(GLUT)により、細胞から間質液に輸送される 29。

細胞内 Ca^{2+} 濃度を下げる手段として、前項で述べた Ca^{2+} ポンプのほかに、 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換輸送体がある。この輸送体は Na^+ の電気化学勾配を利用して、 Ca^{2+} を細胞外に排泄することができる。

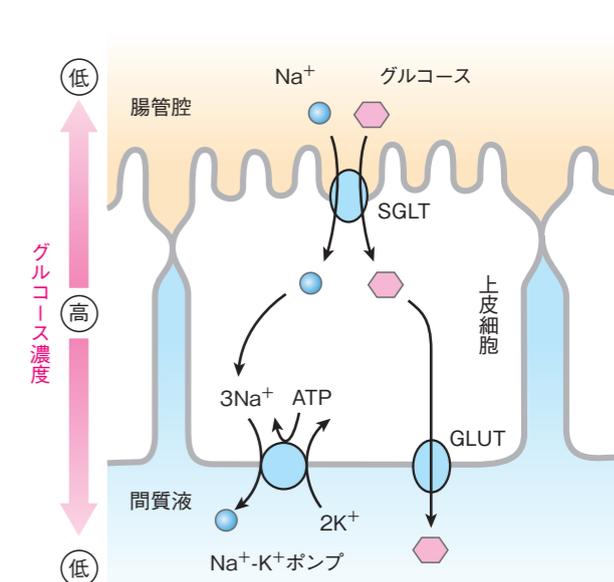
強心薬ジギタリスは Na^+/K^+ ポンプを阻害し、 Na^+ を心筋細胞外にくみ出す力を減弱させる。そのため、 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換輸送体による Ca^{2+} の細胞外排泄が低下し、心筋細胞内に残った Ca^{2+} は、 Ca^{2+} ポンプにより筋小胞体に蓄えられる。その結果、筋小胞体の Ca^{2+} 濃度が高くなり、心筋細胞の刺激により通常より多くの Ca^{2+} が細胞質に放出され、心筋の収縮が促進されることになる。

27 二次性能動輸送



Na^+/K^+ ポンプによる一次性能動輸送
細胞内は Na^+ 濃度が低く、 K^+ 濃度が高くなる。細胞外は Na^+ 濃度が高く、 K^+ 濃度が低くなる。この勾配を利用して二次性能動輸送が行われる。

29 小腸上皮におけるグルコース輸送



DNAは2本の長いヌクレオチド鎖であり、折りたたまれて核内に収まる

DNAは遺伝情報の担い手である

生物の形質(姿, 形, 性質など)は, 蛋白質と一部のRNAが機能することで発現する。親の形質が子に伝わることを遺伝といい, 個体が持つすべての遺伝情報の1セットをゲノム genome という。ゲノムの実体はDNA (デオキシリボ核酸 deoxyribonucleic acid) である。

ゲノムDNAのうち, 形質に関わり機能を担う領域を遺伝子 gene という。蛋白質や機能を持つRNAは, DNAの塩基配列の情報をもとに作られる。ヒトでは23本の染色体(常染色体22本+性染色体1本)の塩基配列がゲノムであり, ヒトは二倍体生物なので, 体細胞内にはゲノムが2セット存在する。

DNAは二重らせん構造をとっている 69

DNAの基本単位はヌクレオチドである。ヌクレオチドは五炭糖のデオキシリボースにリン酸と塩基が結合したものであり, デオキシリボースを用いることから, デオキシヌクレオチドともいう。

ヌクレオチド同士は, リン酸基を介して2つのエステル結合(ホスホジエステル結合)を形成し, 一本鎖DNA(ポリヌクレオチド鎖)を作る。その際, デオキシリボースの

5'位と結合しているリン酸基側を5'末端, デオキシリボースの3'位と結合しているOH基側を3'末端という。

2本のポリヌクレオチド鎖は, 互いに逆平行に塩基を介して水素結合することで二本鎖を作る。

DNAの塩基部分はアデニン(A), グアニン(G), シトシン(C), チミン(T)のいずれかである。この4種類の塩基の並び方を塩基配列 sequence という。各鎖の塩基は, 決まった塩基との間で水素結合を作り, 相補的な塩基対を形成する。具体的には, アデニンとチミン間で2個, グアニンとシトシン間で3個の水素結合ができる。DNAの一方の塩基配列が決まれば, 他方の塩基配列は自動的に決まる。

DNAはコンパクトに折りたたまれて核内に保存されている 70

核内のゲノムDNAは, 様々な程度に凝縮している。線状に存在する裸のDNA分子は, ヒストン histone と総称される塩基性蛋白質に巻きついて, ヌクレオソーム nucleosome という基本構造をとる。ヌクレオソームがさらにコンパクトにまとまるとクロマチン chromatin と呼ばれる構造になる。細胞分裂期には, DNAはより強く凝縮してコイル状に巻き上がり, 染色体 chromosome となる。

染色体は, 塩基性色素で染まることからその名がつけられた。1本の染色体は, 1本の線状DNAからできている。ヒトは1細胞あたり46本の染色体を持ち, すべてのDNAをつなぎ合わせると約60億塩基対に及び, 長さになると2mほどになる。

分裂期以外のゲノムDNAの凝縮の程度は, 遺伝子の発現と相関する。遺伝子の転写が起こらないDNA領域は強く凝縮している場合が多く, ヘテロクロマチン heterochromatin と呼ばれる 71。ヘテロクロマチンの形成にはDNAのメチル化が深く関与する。それに対して, 凝縮の強くない部分をユークロマチン euchromatin と呼ぶ。一般に, 遺伝子の転写が活発に行われるDNA領域はユークロマチンを形成している。

ヒストンの修飾は遺伝子発現の調節に直接関わる

ヒストンは塩基性アミノ酸のアルギニン(Arg)とリシン(Lys)を豊富に含む蛋白質で, 正に帯電している。このため, ヒストンは負に帯電したDNA(ヌクレオチドのリン酸基による)と結合しやすい。

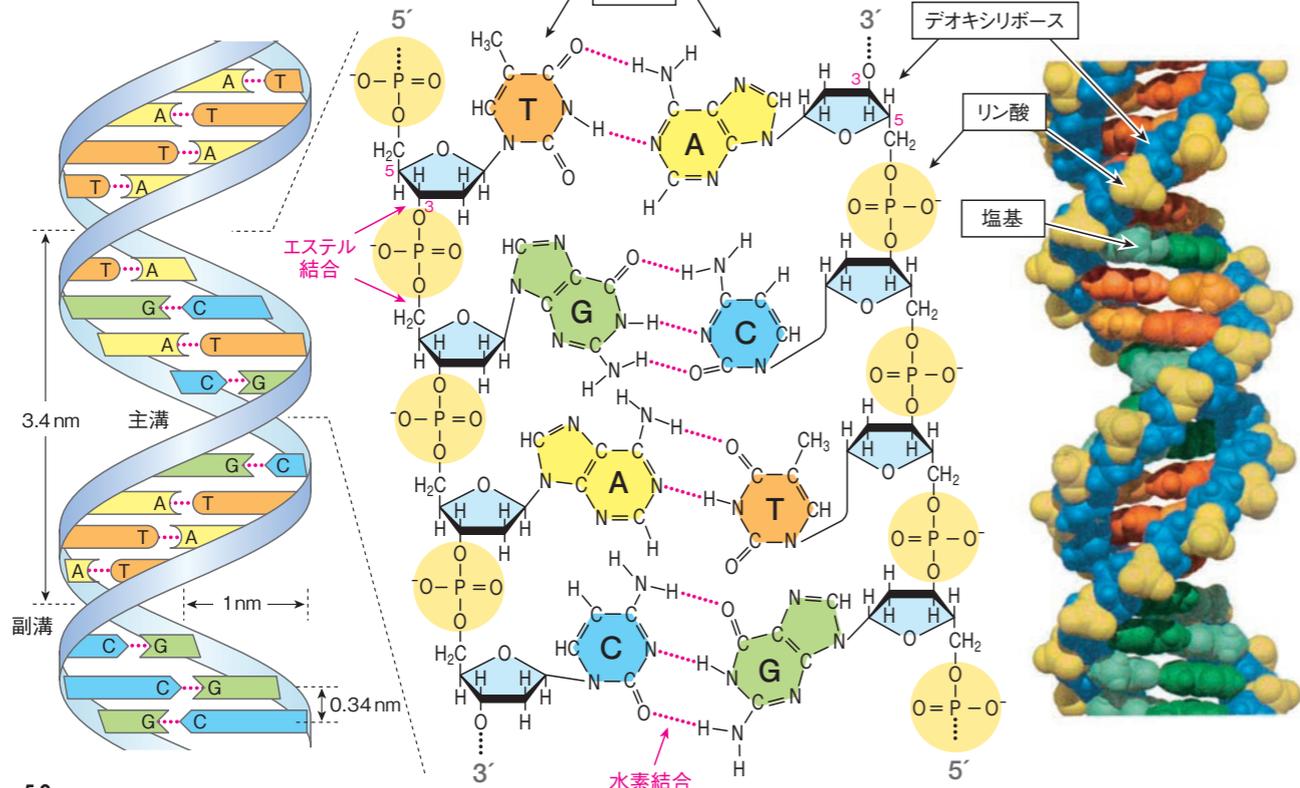
ヒストンには, H1, H2A, H2B, H3, H4の5つのタイプがある。H2AとH2B, H3とH4が2分子ずつ会合して

8量体(ヒストンコアと呼ぶ)を作り, ここに約146塩基対の二本鎖DNAが巻きつき, ヌクレオソームの基本構造が完成する。H1はリンカーヒストン linker histone と呼ばれ, ヌクレオソームの凝縮に働く。ヌクレオソーム間のDNAはリンカーDNAといい, その長さによってクロマチン構造の密度が変わってくる。

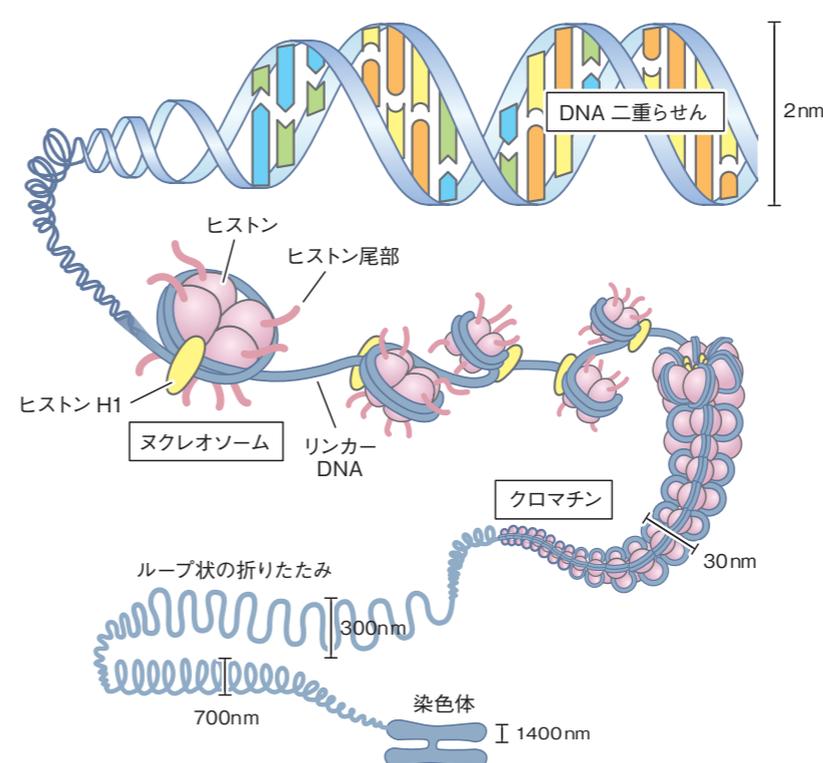
コアヒストンはN末端に長い尾部を持ち, ヒストンコアから突出している。このN末端アミノ酸のうち, リシンやアルギニン, セリン残基は, それぞれアセチル化, メチル化, リン酸化といった修飾を受ける。これをヒストン修飾という。

ヒストン修飾は, ヒストンの化学的性質を変化させ, DNAとの結合能に影響を与える。たとえば, ヒストンのアセチル化はヒストンの正電荷を低くするため, DNAとの結合を弱め, その結果, クロマチン構造がほぐれてDNAが露出しやすくなる。DNAが露出されると, そこに転写因子が結合しやすくなり, 遺伝子の転写がONになる(p.185)。要するに, ヒストンの化学修飾によって, 遺伝子DNAの転写が調節を受ける。この機構をヒストンコーディングという。

69 DNAの基本構造

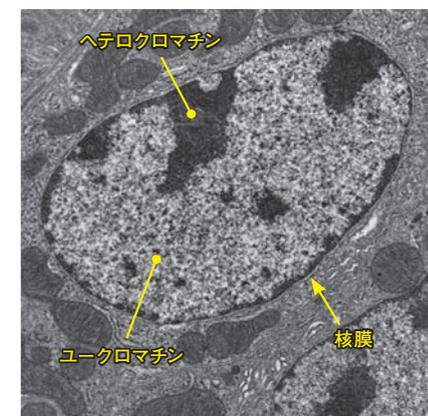


70 ヌクレオソームとクロマチン



71 核の電顕写真

核は, 内外2層の膜からなる核膜によって細胞質と隔てられている。核膜内部は核質と呼ばれ, ヘテロクロマチンは核膜縁部に, ユークロマチンは核質全体に広がって存在する。



写真提供: 赤木謙一・物部容子(国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所)

水は浸透圧に従って上皮を通過する

9 アクアポリンは水を通す孔である

水分子は細胞膜の脂質二重層を浸透するが、もっと速い水分子の移動のためにアクアポリン aquaporin ; AQP という水チャネル蛋白質が細胞膜に存在する。腎臓の尿細管上皮は速い水の移動が必要であるため、アクアポリンの発現の多い細胞である。

アクアポリンには開閉するゲートがなく、厳密にはチャネルというよりは、膜の孔(ポア)というべきものである。 α ヘリックスにより膜の脂質と接している、通常は四量体として存在する。内部に水分子の通り道があり、その狭くなった部分で、水分子の酸素原子がアクアポリンの陽電荷を帯びたアスパラギンと相互作用して、それに続く水分子が1列縦隊に並んで通り抜けるようになっている。

アスパラギンの反対側には疎水性のアミノ酸が並んでいる。イオン分子が水和している水分子から外れてポアに入ってきて、疎水性のアミノ酸と電荷を帯びたイオンが近接するには多大なエネルギーが必要となるため、イオンは通過できない。

水素イオン (H^+) は水溶液中では H_3O^+ の形で存在し、隣の水分子と水素結合を作ってプロトンが移動していく。しかし、アクアポリンのポアでは、酸素原子がアスパラギン

と作用し、プロトンと水素結合ができなくなってしまう。そのため、水素イオンですらポアを通過できない。

水分子のアクアポリン通過速度は毎秒 10^9 分子で、イオンチャネルをイオンが通過する速度よりやや速い。アクアポリンファミリーの中には、水のほかにグリセロールを通すものもある。

10 水輸送は浸透圧勾配によって駆動される

溶質の移動は電気化学勾配に従って行われるが、水の動きは何によって駆動されるのだろうか。水は、水が移動できる区画の浸透圧を同じにするように移動する [p.25]。膜を透過しない溶質分子の数が多い区画には、溶質分子の少ない区画から水が浸透してきて、両方の区画の浸透圧を等しくするように働く。

腎集合管上皮では、AQP3 と AQP4 が側底膜に存在し、AQP2 は抗利尿ホルモン (ADH) であるバソプレシンに反応して管腔膜に発現する。これにより管腔膜の水透過性が増し、尿の浸透圧が間質の浸透圧に等しくなるように水の移動が起こる。

水が管腔から体内に再吸収されると、尿は濃縮されることになるが、水の動きを決めているのは、腎髄質の高い浸

透圧である。アクアポリンは水の移動を速くして、平衡状態に達するまでの時間を短縮するが、最終的な尿の濃縮の程度は髄質の浸透圧(尿の最大浸透圧になる)によって決まる。ループ利尿薬の濫用などで髄質の浸透圧物質が流出してしまうと、バソプレシンの分泌や AQP2 に問題がなくても尿の濃縮力は低下する。

11 疎な上皮では溶質が移動すると同じ方向に水も移動する

近位尿細管では溶質とともに水が大量に再吸収されるが、腎皮質の浸透圧は血漿浸透圧とほぼ同じ(等張)であり、上皮を横切る大きな浸透圧勾配は存在しない。この場合、水は、溶質の移動によって生じるわずかな浸透圧の変化に応じて動いている。

バソプレシンによる尿量調節を有効なものとするために集合管上皮ではタイト結合は密であり、水の透過性はほとんどない。これに対して近位尿細管上皮は疎であり、傍細胞経路による水の移動が大きな役割を果たしている。

小腸上皮でも水分が大量に吸収されたり、分泌されたりするが、ここでの水の移動も溶質の移動に伴う受動的なものである。腸上皮細胞では、経細胞経路に比べ傍細胞経路のコンダクタンスが高く、上皮組織全体としての物質への

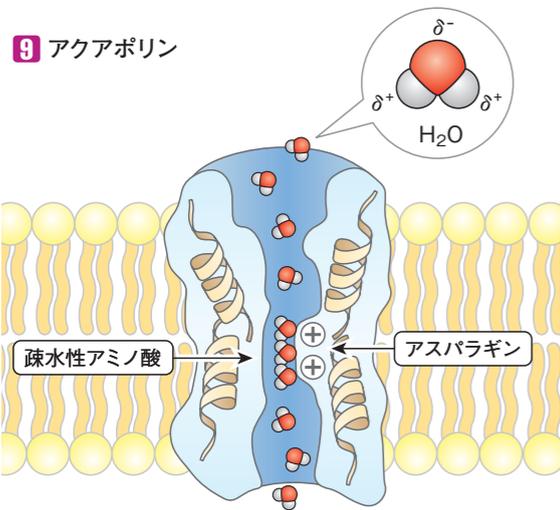
透過性は主として傍細胞経路、すなわちタイト結合の疎密の度合いによって決まってくる。

小腸上皮における溶質の吸収は Na^+ 輸送と共役しており、 Na^+ の動きにより間質浸透圧が上がり、それに引っ張られて水が傍細胞経路および経細胞経路で間質に移動する。逆に分泌される場合は、 Cl^- が経細胞輸送され (6)、 Na^+ は電気勾配により、水は浸透圧により受動的に管腔側へ移動する。

腸管上皮は口から遠いほどタイト結合が密であり、輸送抵抗が高い。小腸上皮は、腎臓の近位尿細管と同様、タイト結合が疎であり、水やイオンを傍細胞経路で通しやすい。また、水溶性の小分子は、傍細胞経路による水の移動に引っ張られて溶質が同じ方向に輸送されることがある。これを溶媒牽引といい、大量の水輸送が起こる疎な上皮組織では、溶質の移動様式として無視できない。

12 外分泌腺では電解質と水が外界に運ばれる

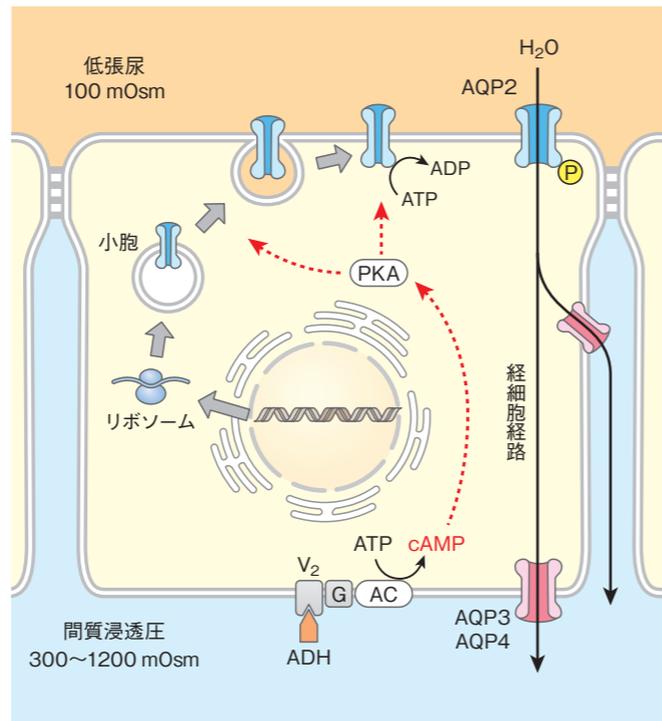
外分泌腺では $NaCl$ とともに水が管腔内に分泌される。唾液腺の腺細胞では管腔膜に AQP5 が存在し、大量の水を管腔内に輸送する。AQP5 の発現は、副交感神経刺激により促進される。



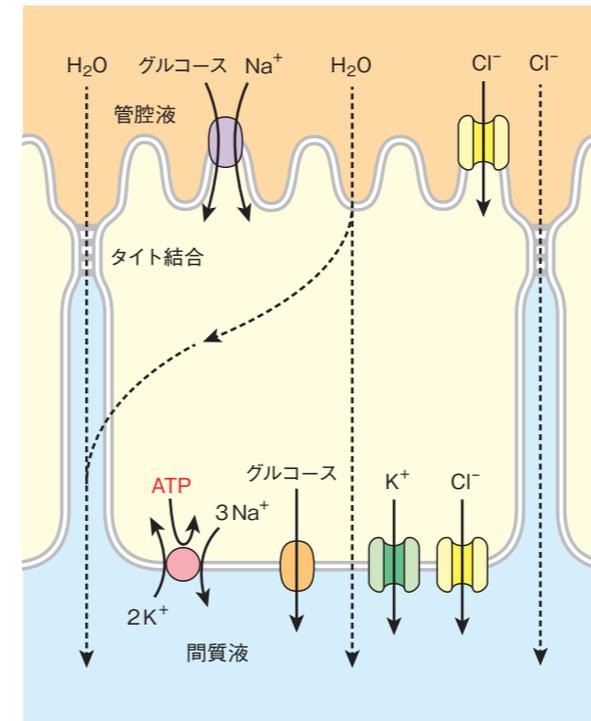
水分子は酸素原子に電子が引きつけられ、水素原子に比べ陰性になっている。その酸素原子と陽性電荷を持つアスパラギンの相互作用により、水分子は1列に並んで選択フィルター部位を通過する。

AQP1	近位尿細管 管腔膜	水の再吸収
AQP2	集合管 管腔膜	バソプレシンに応じて水を再吸収
AQP3/4	集合管 側底膜	水の再吸収

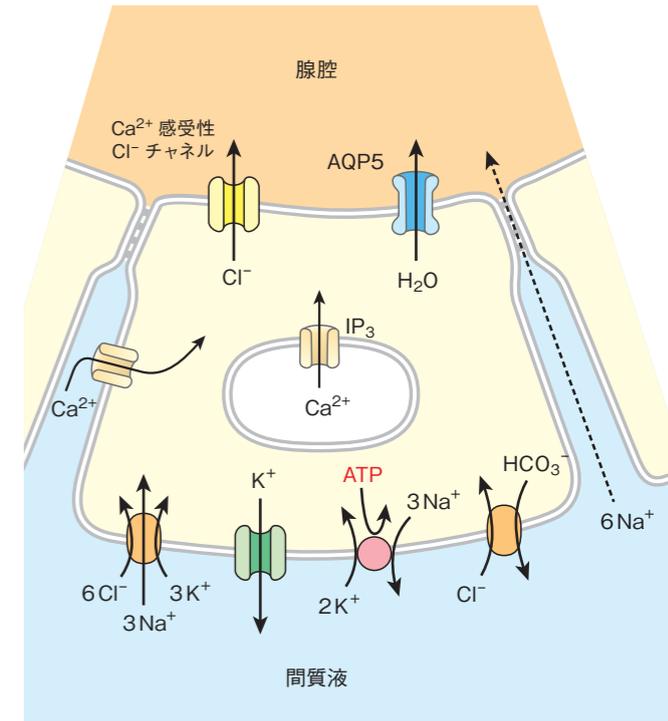
10 集合管上皮における水チャネルの活性化



11 腸上皮における NaCl と水の吸収



12 腺房細胞における NaCl と水の分泌



細胞の興奮はシナプスを介して次の細胞に伝えられる

軸索に沿って伝わってきた活動電位は、最終的にどこへ行くのだろうか？ 軸索の末端はやや膨らんで、他の細胞（ニューロンや筋細胞など）と数十 nm の隙間をもって接している。この接続部をシナプス synapse という。

シナプスにおいて上流に位置するニューロン（シナプス前細胞）が興奮すると、神経伝達物質が細胞間に放出され、受容体を介して下流に位置するシナプス後細胞に情報が伝達される。このようなシナプスを化学シナプスと呼ぶ。

化学シナプスの構造

脳のニューロンは1個あたり約1万個のシナプスを持つといわれ、複雑なネットワークを形づくっている。特に樹状突起には多数のシナプスが形成され、多くのニューロンから情報が入力される。樹状突起から突き出たトゲ状の隆起をスパイン spine といい、興奮性シナプスのほとんどはここに形成される³²。

シナプスの周囲はアストロサイトの突起が取り囲んでおり、シナプス前細胞・シナプス後細胞・グリア細胞の三者によって神経伝達物質の濃度が調節される。

軸索末端の膨らみをシナプス前終末 presynaptic terminal といい、シナプス間隙 synaptic cleft を挟んでシナプス

後膜 postsynaptic membrane と接している。シナプス前終末内には脂質二重膜からなる袋状のシナプス小胞 synaptic vesicle が存在し、その内部に神経伝達物質 neurotransmitter が充填されている。

シナプスにおいて電気信号が化学信号に置き換わる³³

活動電位がシナプス前終末に到達すると、シナプス小胞とシナプス前膜が融合して開口部ができ、小胞内の神経伝達物質がシナプス間隙に放出される。すなわちエキソサイトーシス（開口放出）が起こる。

一般的にはエキソサイトーシスによりシナプス小胞内のほぼ全部の神経伝達物質が放出されるが、開口部が瞬時に閉じて一部の神経伝達物質のみが放出される場合もある。中枢神経系では、多くの場合、1回のシナプスの興奮により1個のシナプス小胞が融合するが、複数のシナプス小胞が融合する場合もあるとされる。

シナプス小胞から放出された神経伝達物質は、シナプス間隙を拡散する。シナプス後膜には受容体が存在し、神経伝達物質が結合することで情報がシナプス後細胞に伝達される。受容体の周囲には受容体機能を修飾したり、情報伝達に関わる分子が集積しており、電子顕微鏡でシナプス後

肥厚 postsynaptic density として観察される。

脱分極による Ca²⁺ 流入が開口放出を引き起こす³⁴

シナプス小胞とシナプス前膜の融合は、様々な分子の働きによるものである。これらの分子が集積している場所を活性化部位 active zone と呼ぶ。

活性化部位の周囲の細胞膜には電位依存性 Ca²⁺ チャンネルが存在する。活動電位によってチャンネルが開くと、シナプス前終末内に Ca²⁺ が流入する。この Ca²⁺ が引き金となってシナプス小胞とシナプス前膜が融合し、神経伝達物質がシナプス間隙に放出される。

小胞膜と細胞膜の融合は、SNARE 蛋白質により制御されている [p.141]。Ca²⁺ がシナプス前終末内に流入すると SNARE 蛋白質の構造に変化が起こり、膜の融合が開始される。その際、シナプス小胞膜に存在するシナプトプレビンやシナプトタグミン (Ca²⁺ センサーとして作用する)、シナプス前膜に局在するシンタキシンや SNAP-25 などが SNARE 複合体を形成し、膜の融合が一気に進んでシナプス小胞が開口する。

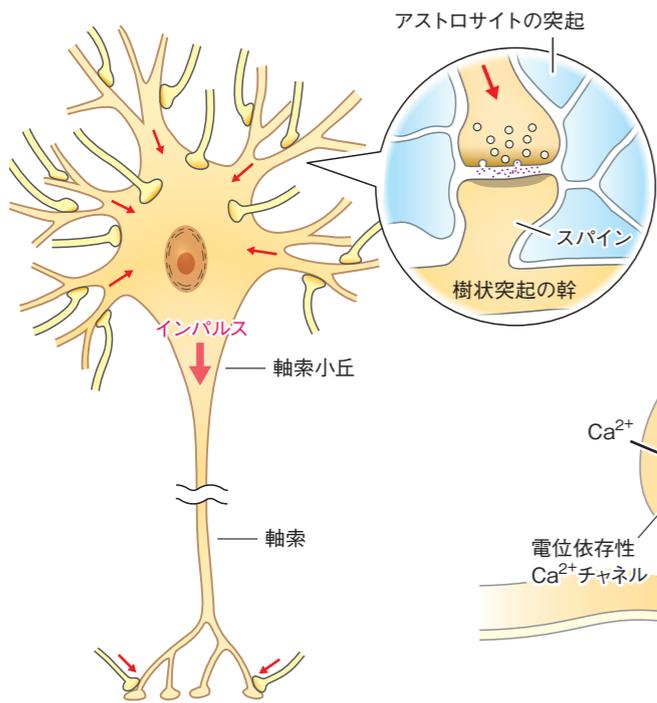
神経伝達物質とシナプス小胞はリサイクルされる³⁴

神経伝達物質を放出したのち、シナプス小胞は再利用される。小胞膜の周囲にクラスリンという蛋白質が結合することで、小胞はシナプス前膜から切り離され、神経終末内に取り込まれる。すなわちエンドサイトーシスが起こる。こうして作られた新たなシナプス小胞は、そのまま再利用されるほか、一部は初期エンドソームに取り込まれ、そこから再びシナプス小胞が出芽する。

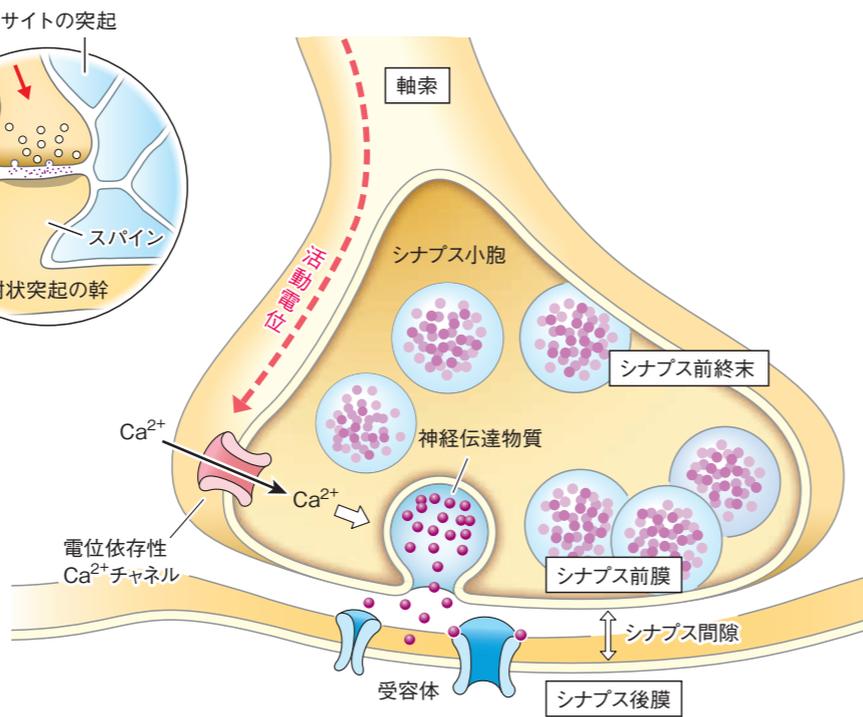
シナプス小胞は、小胞膜のトランスポーターによりシナプス前終末内の神経伝達物質を内部に取り込む。神経伝達物質が充填されたシナプス小胞は、シナプス前膜に接着し、プライミングという放出準備状態に入る。

シナプス間隙に浮遊する神経伝達物質は、種々の機構により即座に取り除かれる。グルタミン酸は、シナプス前終末や周囲のアストロサイトに存在する輸送体によって取り込まれ（再取り込み reuptake という）、再利用される。アセチルコリンは、シナプス間隙やシナプス後膜に存在するアセチルコリンエステラーゼによって分解され、活性を失う。

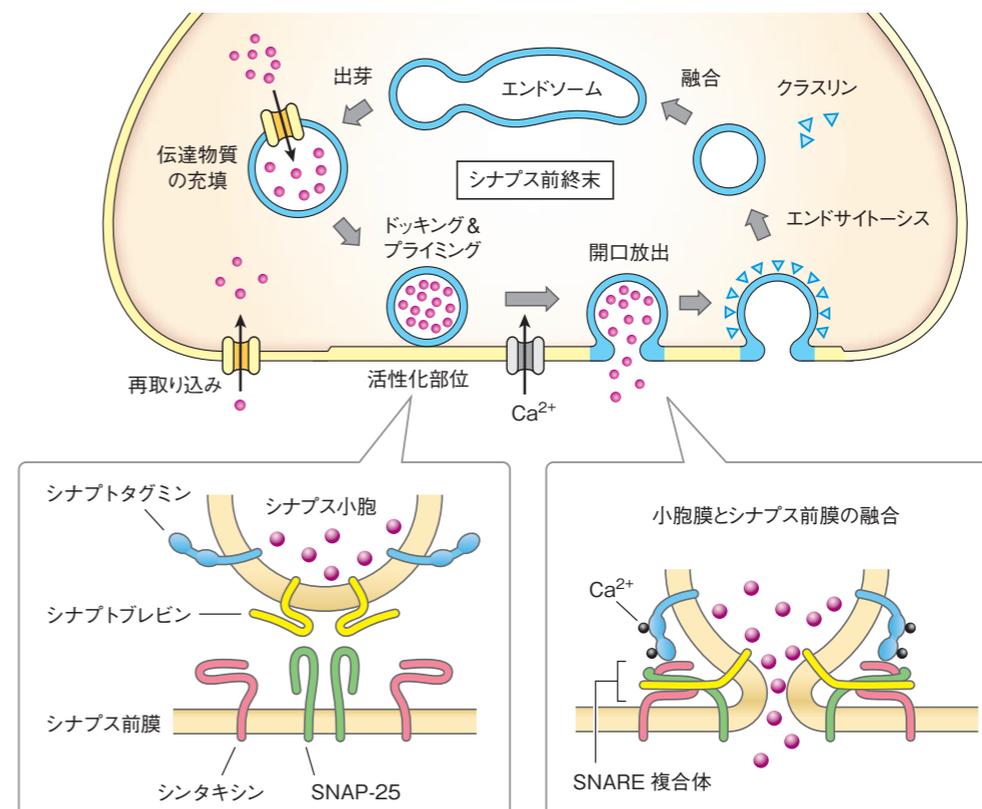
32 シナプスが形成される場所



33 シナプスの構造



34 開口放出とシナプス小胞のリサイクル



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機関車の役目を担う。

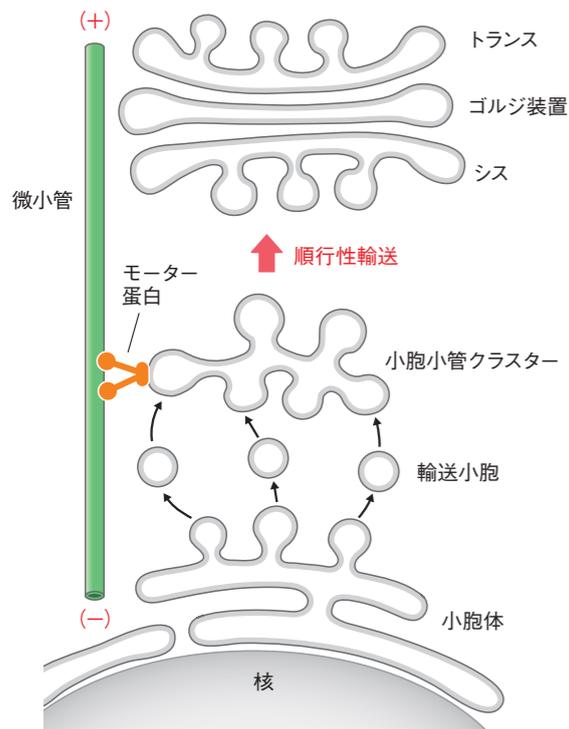
微小管上を輸送される物質は、細胞骨格分子のサブユニット、蛋白質複合体、小胞やミトコンドリアなどの細胞小器官など多種多様であるが、それらを適材適所に輸送する分子機構は一部しか解明されていない。

微小管は遠距離の細胞内輸送を担う 67

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装置に輸送された後、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つ細胞では、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 [p.144]。

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。

67 小器官の細胞内輸送



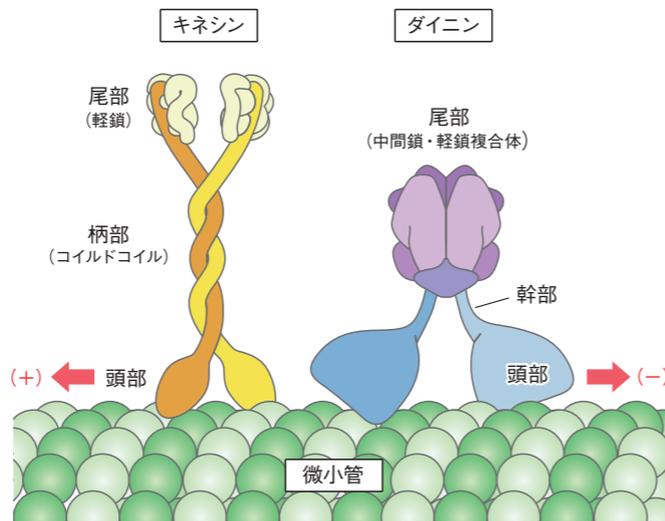
モーター蛋白質はATPのエネルギーを使って微小管上を滑る

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い (順行性輸送)、細胞質ダイニンはマイナス端に向かう (逆行性輸送)。

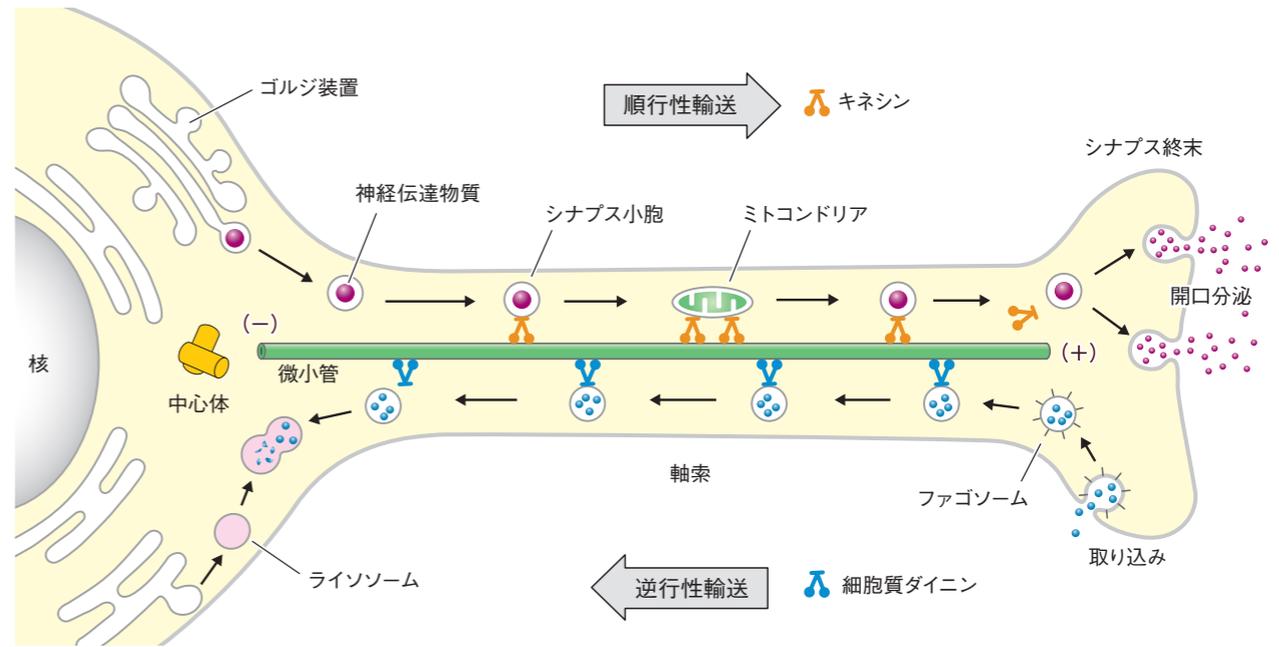
両者はその基本構造に違いが認められるが、①微小管結合部位を持つこと、②球状の頭部にATP加水分解活性を持つこと、③化学的エネルギーを力学的エネルギーに変換する装置であることが共通する 68。また尾部には軽鎖、中間鎖、あるいはその複合体などのアダプター分子を介して輸送される物質が結合する。その代表例として、細胞質ダイニンが、ダイナクチン複合体、スペクトリン、アンキリンを介して小胞を輸送することはよく知られている 69。

キネシンはスーパーファミリーを構成し、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。また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。

68 モーター蛋白質



70 軸索輸送



軸索輸送 70

神経細胞は極性を有する細胞の代表であり、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からなる。

軸索には脊髄前角の運動ニューロンのように長さが1mに及ぶものもある。しかし、軸索内では蛋白質の合成が行われないため、軸索末端で必要なシナプス小胞 [p.94] の原料や、軸索の維持に必要な分子は細胞体から送る必要が

ある。逆に軸末端で取り込んだ物質は細胞体へ送られる。この輸送システムを軸索輸送 axonal transport と呼ぶ。

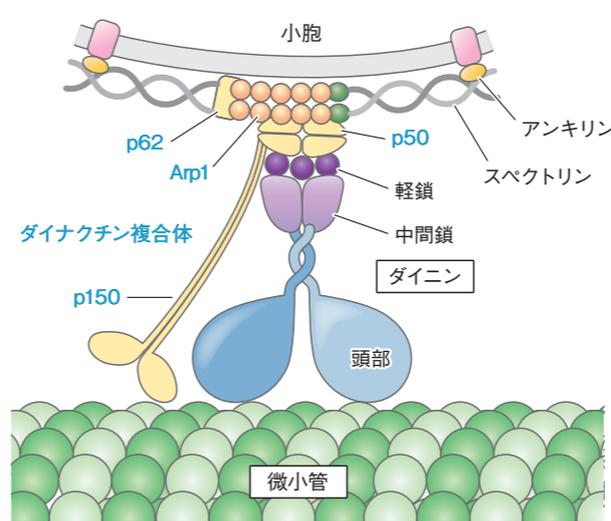
軸索には構造蛋白質として微小管と中間線維であるニューロフィラメント、マイクロフィラメントが存在するが、このうち微小管は構造的支持体として働くと同時に、軸索輸送の軌道の役割も担う。

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250~400mm程度の速い輸送と、1~4mm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する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。

巨大な細胞体に対して軸索への入口径は桁外れに小さく、軸索特異的な輸送を可能にしている機構は不明な点が多い。積み荷とモーター分子の解離にはリン酸化を代表とする翻訳後修飾が関与する。

69 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

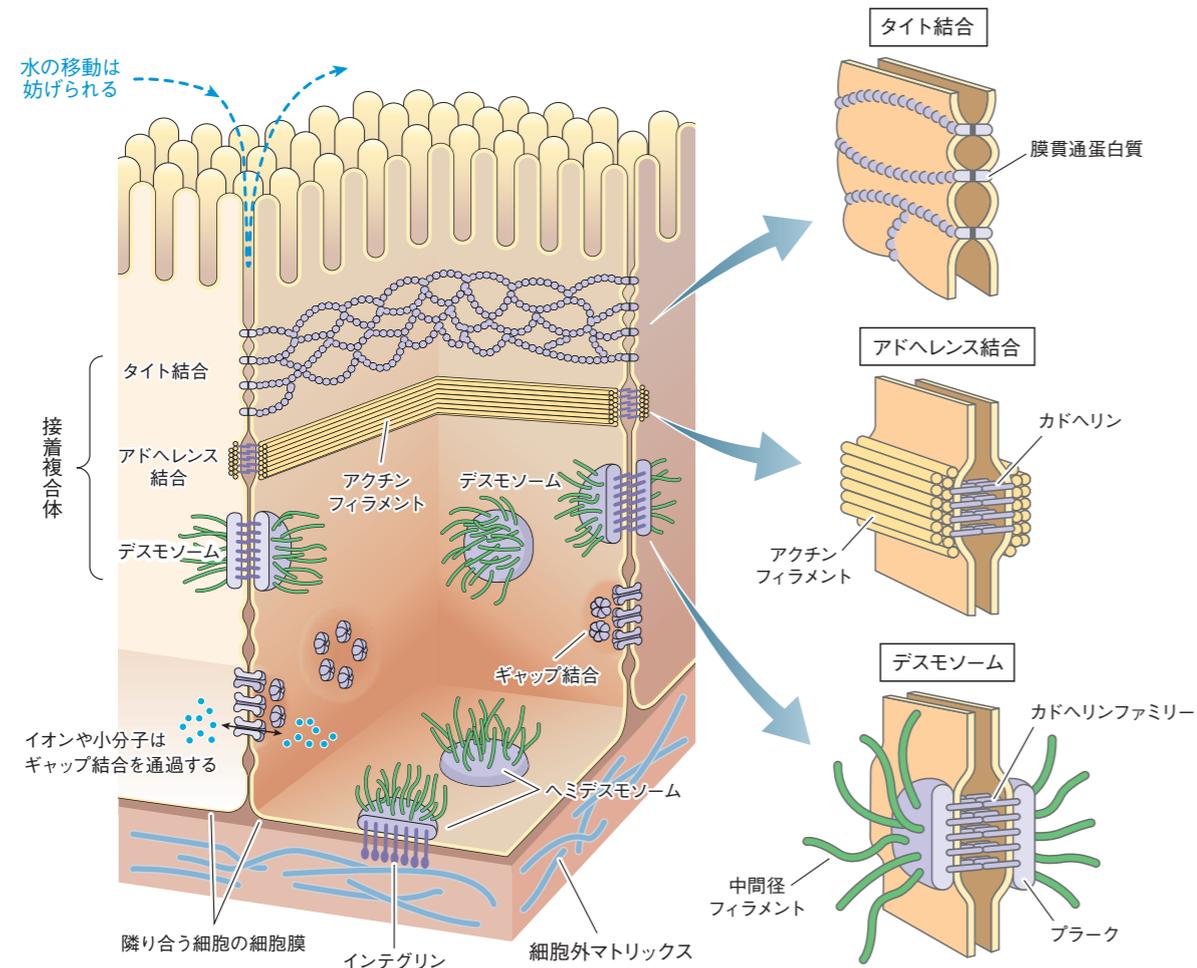
細胞接着の種類 92

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**接着複合体 junctional complex** が形成され、細胞同士が強く接着する。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**フォーカルアドヒージョン focal adhesion** 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。

92 上皮細胞の接着装置

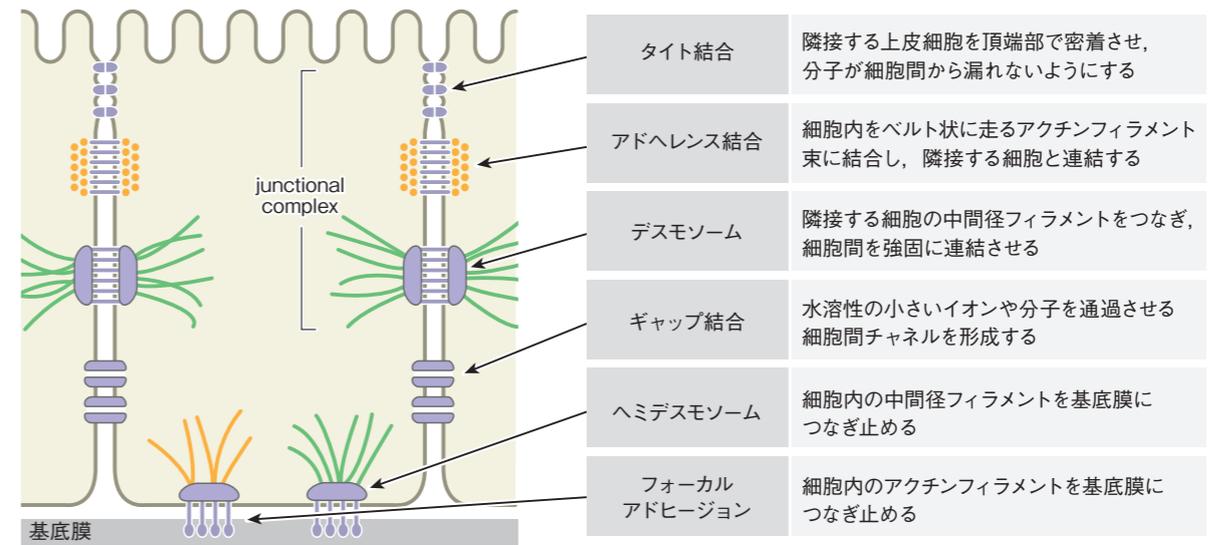


接着装置は多彩な機能を持つ 93

細胞接着装置は機械的な接着にとどまらず、物質移動を制限したり、細胞間の情報伝達にも働く。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、外界とのバリアを形成する。アドヘレンス結合やデスマソームは、膜貫通型蛋白質を介して隣り合う細胞間のシグナル伝達を行う。ヘミデスマソームやフォーカルアドヒージョンは、細胞外基質からのシグナルを受容する。

これらの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。

93 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 94

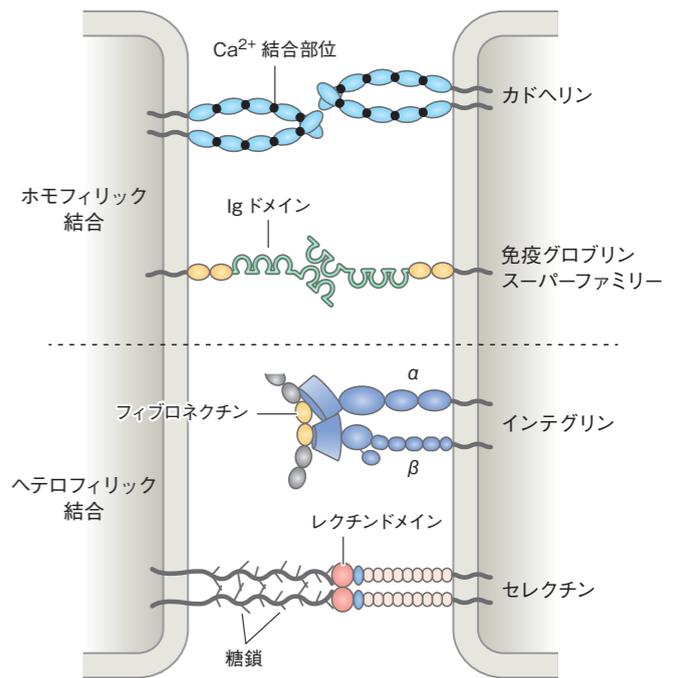
上皮細胞シートのアドヘレンス結合において細胞接着分子 cell adhesion molecule ; CAM として機能している主な蛋白質は**カドヘリン cadherin** である。デスマソームにおいてもカドヘリンの仲間が機能している。カドヘリンは組織によって異なる多様な分子ファミリーが存在し、その細胞外領域は同じ種類のカドヘリン同士で結合する性質がある(ホモフィリック結合)。この結合には細胞外 Ca^{2+} を必要とする。

ヘミデスマソームとフォーカルアドヒージョンでは、**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 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、神経細胞をはじめとする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 [p.220]。

94 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、インテグリンスーパーファミリーの LFA-1 などが接着分子として機能している。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¹²⁸。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。

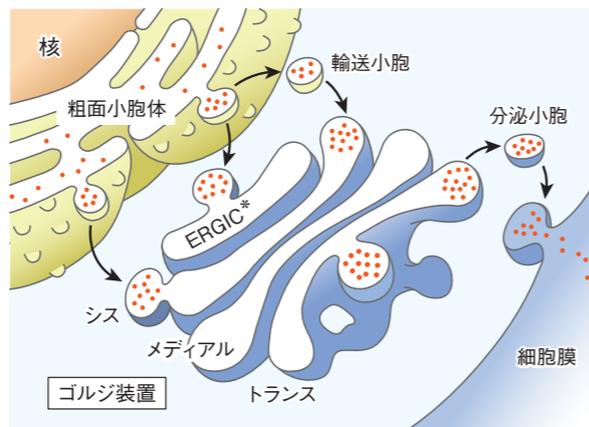
128 COP II 被覆小胞による順行輸送

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¹³⁰。

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に

128 ゴルジ装置



*ER-Golgi intermediate compartment

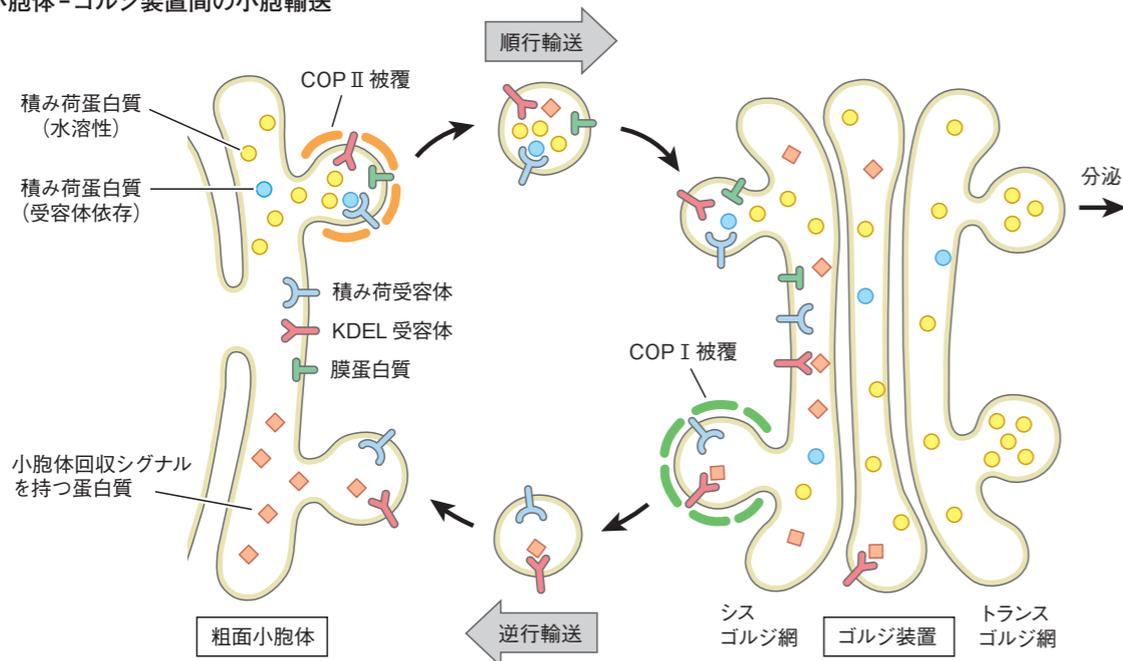
濃縮される。形成された小胞は脱被覆後、ゴルジ装置、または小胞体とゴルジ装置の中間区画 (ERGIC) に融合する。

129 COP I 被覆小胞による逆行輸送

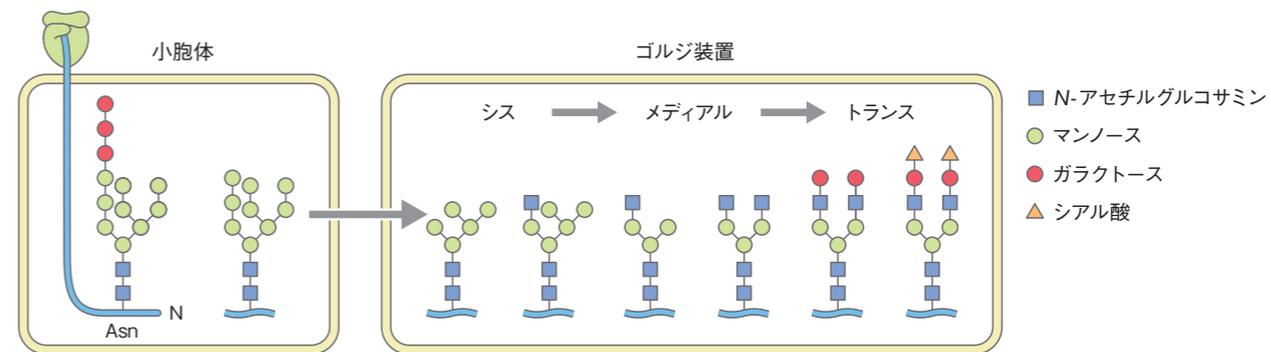
小胞体からゴルジ装置への輸送に際し、積み荷蛋白質とともに、小胞膜上の積み荷受容体や SNARE 蛋白質、さらには小胞体で働く分子シャペロンなどが一緒に輸送されてしまう。これらの蛋白質や膜脂質を回収するために、ゴルジ装置から小胞体への逆行輸送が必要である。

逆行輸送は COP I 被覆小胞によって行われ、その形成

129 小胞体-ゴルジ装置間の小胞輸送



131 小胞体とゴルジ装置における糖鎖の付加



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 (coatamer と総称される) の複合体を引き寄せる¹³⁰。

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, coatamer 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

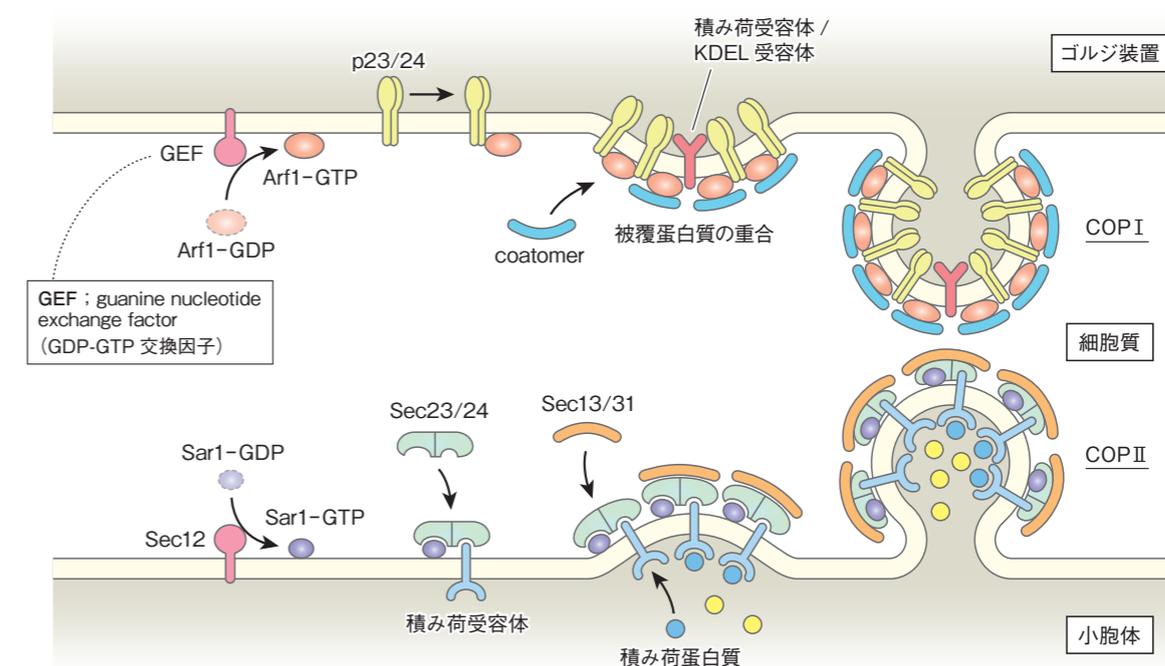
ゴルジ装置は、平たい袋状の槽が積み重なった層板構造をなしている。小胞体からの輸送小胞を受け入れる側をシス、細胞膜に面した側をトランスと呼ぶ。

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。

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¹³¹。

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 II 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。

130 COP 被覆小胞の形成



三量体 G 蛋白質は機能的に4種類に分けられる

G 蛋白質が細胞内シグナル伝達のスイッチを入れる 21

G 蛋白質共役型受容体 (GPCR) は、細胞膜を7回貫通する疎水性の膜蛋白質に、三量体 G 蛋白質が共役することで構成される。G 蛋白質はポリペプチドとしては可溶性であるが、 α と γ サブユニットは脂肪酸の修飾を受け細胞膜にアンカリングしており、また β と γ サブユニットは強く結合し解離することはないため、結果的に細胞膜の内側に膜結合型蛋白質として存在する。

リガンドが結合していない GPCR では、G 蛋白質の α サブユニットには GDP が結合し、不活性な三量体構造をとっている。リガンドが結合すると受容体の構造変化が生じ、グアニンヌクレオチド交換因子として機能することで、G 蛋白質の α サブユニットに結合していた GDP を外して、細胞質の GTP を結合させる (スイッチ ON)。

GTP が結合した G 蛋白質は活性型となり、 α サブユニットと $\beta\gamma$ サブユニットに解離し、それぞれが下流のエフェクター分子を活性化する。 α サブユニットに存在する GTPase 活性により GTP が加水分解され GDP に変換されると、G 蛋白質は元の不活性化状態に戻る (スイッチ OFF)。

G 蛋白質は α サブユニットの違いにより区分される

G 蛋白質の各サブユニットには複数の遺伝子が存在する。 α サブユニットには16、 β には5、 γ には少なくとも12種類の遺伝子が存在する。それらの α サブユニットの機能は比較的好く区別されているが、異なる $\beta\gamma$ サブユニット間の機能の違いは α サブユニットほどは明らかにはなっていない。

重要なことは、 α サブユニットが機能的に4つに分類されることである。 G_s はアデニル酸シクラーゼを活性化し、細胞内の cAMP 濃度を上昇させる。逆に G_i はアデニル酸シクラーゼを抑制し、cAMP 濃度を下げる。 $G_q/11$ ファミリーはホスホリパーゼ C を活性化し、イノシトール三リン酸を産生することで細胞内カルシウム濃度を上昇させる。 $G_{12/13}$ ファミリーは Rho と呼ばれる低分子量 G 蛋白質を活性化し、アクチンに代表される細胞骨格の制御を行う。

いくつかの細菌毒素は G 蛋白質の α サブユニットを標的としている。コレラ毒素は G_s を強力に活性化する結果、 G_s の蛋白質分解を引き起こし、結果的に G_s 活性を阻害する。百日咳毒素は G_i 蛋白質を不活性化する。

G 蛋白質によるイオンチャネルの調節 22

心筋に発現するムスカリン性 K^+ チャネルは、アセチルコリン刺激によって活性化されて開口し、細胞内の K^+ を細胞外に放出するイオンチャネルである。アセチルコリンに加えてムスカリン刺激でも開口するため、この名が付けられた。

この現象は以下の2つのステップで生じる。まず、アセチルコリンやムスカリンは、 M_2 と呼ばれる G_i 共役型の GPCR に結合し、G 蛋白質の活性化を引き起こす。それによって遊離した $\beta\gamma$ サブユニットが、4つのサブユニットからなる別のチャネル (G 蛋白質共役型内向き整流性 K^+ チャネル; GIRK) に結合して、チャネルの開口が引き起こされる。

α サブユニットに結合していた GTP が加水分解され GDP になると、 $\beta\gamma$ サブユニットはチャネルから離れて α サブユニットと結合し、不活性化状態に戻る。

G 蛋白質によるエフェクター酵素の活性化 23

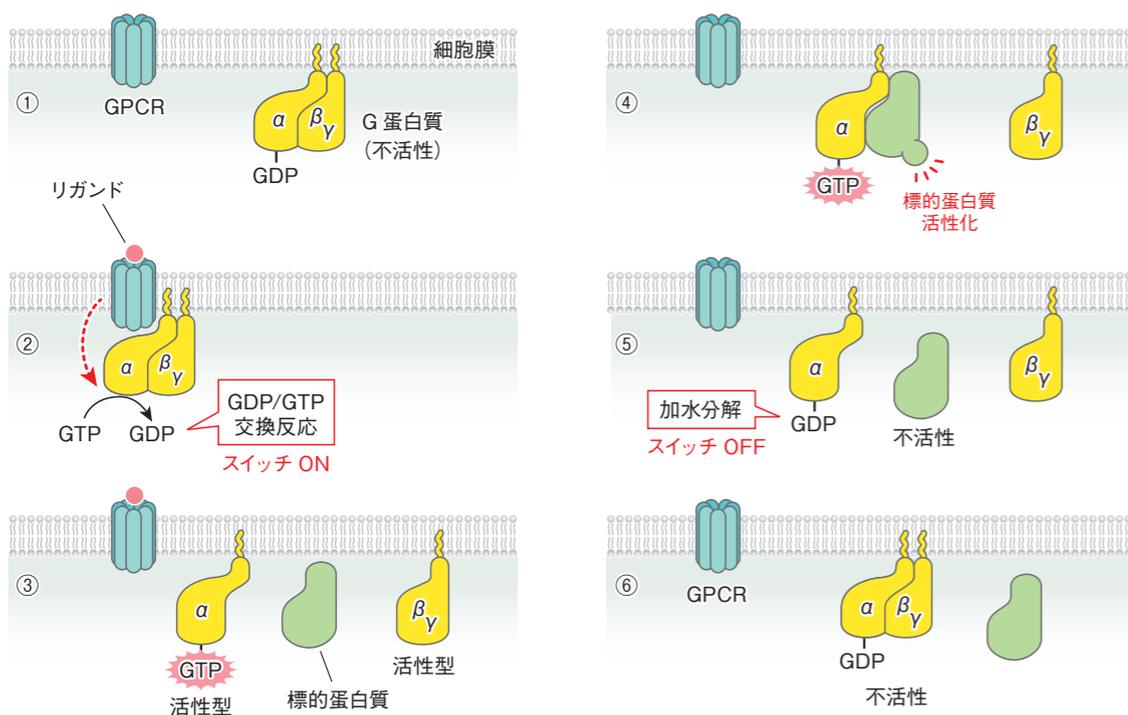
G 蛋白質によって活性化されるエフェクター酵素の代表はアデニル酸シクラーゼとホスホリパーゼ C である。

アデニル酸シクラーゼ (AC) は細胞膜を12回貫通する酵素で、ATP から cAMP を産生する。9種類のアイソフォームが同定されているが、そのいずれもが G_s の α サブユニットによって活性化される。逆に G_i の α サブユニットによって酵素活性は抑制される。産生された cAMP はプロテインキナーゼ A (PKA) を活性化し、セカンドメッセンジャーとして働く (p.172)。

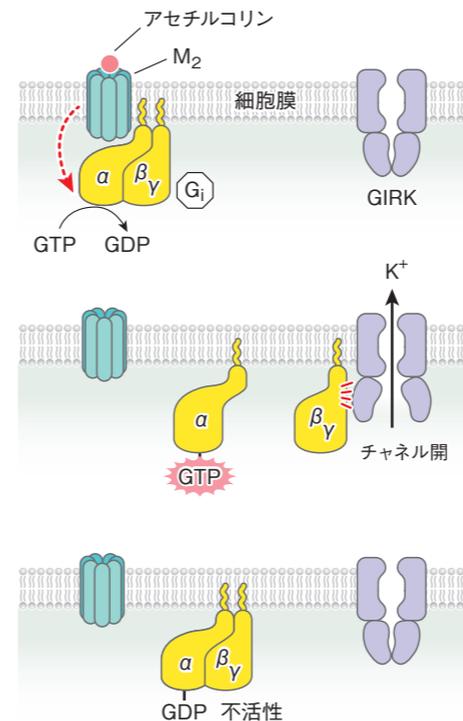
ホスホリパーゼ C (PLC) は、細胞膜のリン脂質中にごくわずかな含まれるホスファチジルイノシトールを加水分解して、イノシトール三リン酸 (IP_3) とジアシルグリセロール (DAG) を産生する酵素である。様々な分子種が存在するが、G 蛋白質によって活性化されるのは PLC β と呼ばれる一連の酵素で、主として G_q の α サブユニット、 G_i の活性化に伴って遊離する $\beta\gamma$ サブユニットによって活性化される。

PLC によって産生された水溶性の IP_3 は小胞体膜上の IP_3 受容体に結合して、小胞体内の Ca^{2+} を細胞質に放出させる。DAG は細胞膜にとどまり、 Ca^{2+} と協調してプロテインキナーゼ C (PKC) を活性化し、細胞内のリン酸化カスケードを動かす (p.175)。

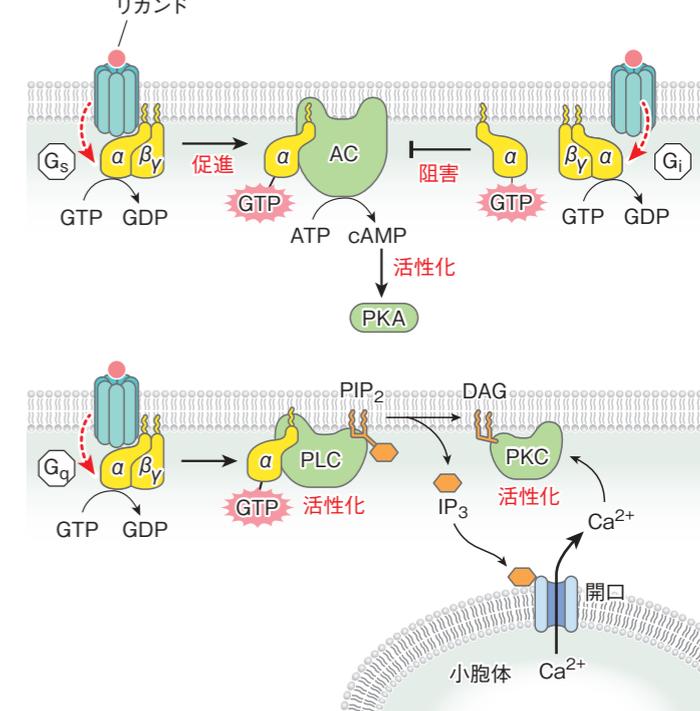
21 G 蛋白質の活性化と不活性化



22 G 蛋白質によるイオンチャネルの調節



23 G 蛋白質による酵素の調節



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 47

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。

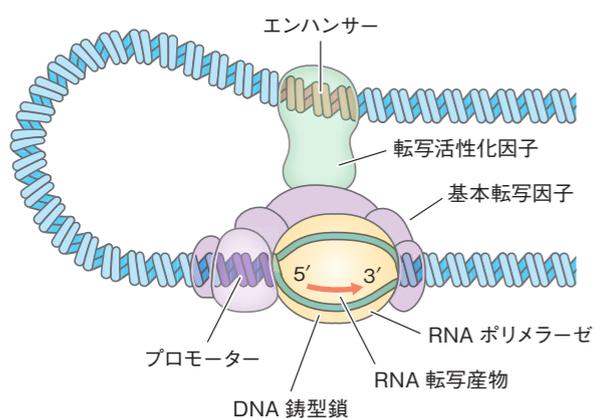
プロモーターは、各遺伝子上流にあり、RNA ポリメラーゼが結合して RNA への転写が開始される領域である。基本転写因子によって RNA ポリメラーゼがここに誘導され、転写開始点と転写方向が決定される。いったん転写が始まると、通常その反応はほぼ一定速度で進行する。そのため、転写活性の調節は基本的に開始反応が起こる頻度を制御しなければならない。

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。

47 プロモーターとエンハンサー



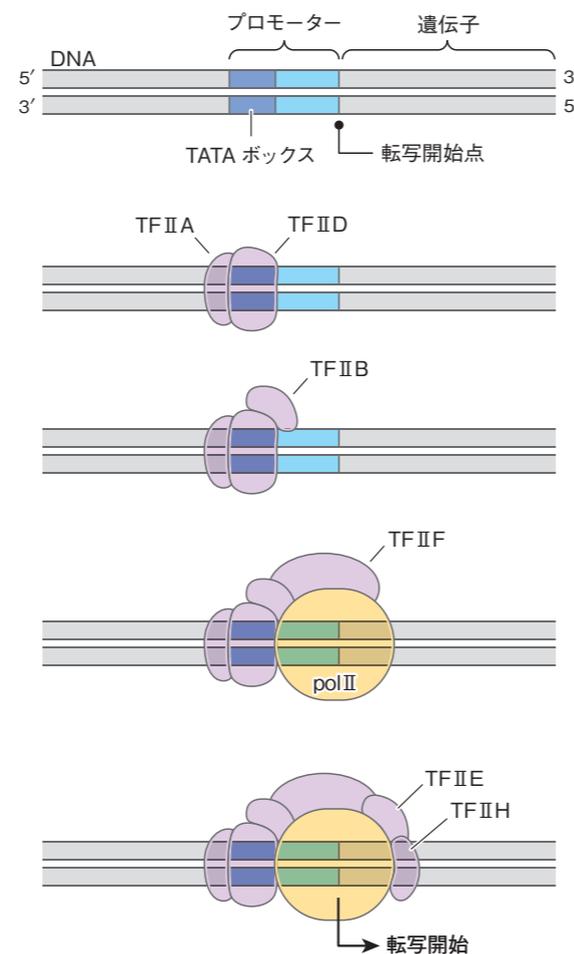
基本転写因子は遺伝子の転写開始に必須である 48

真核生物は3種類の RNA ポリメラーゼを持つ (p.54)。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。

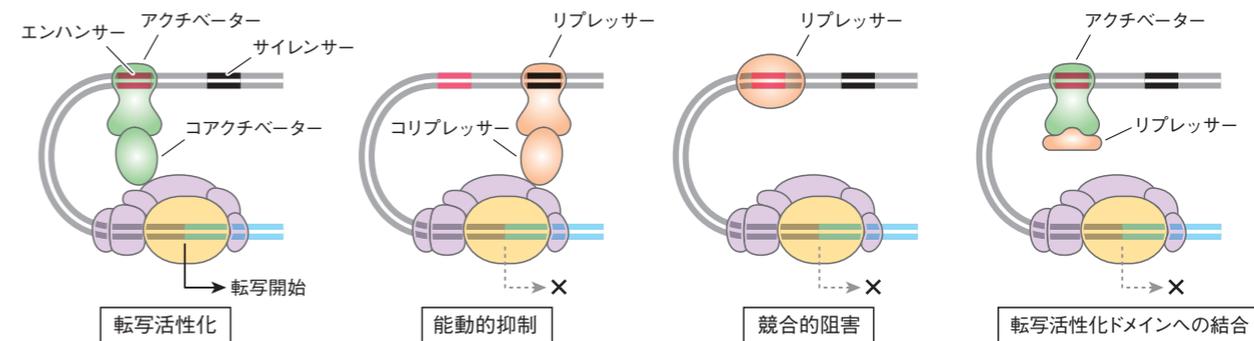
転写の開始に先だって、まず基本転写因子群がプロモーターを標的として DNA 上に集結し、RNA ポリメラーゼを組み込んで転写開始複合体を作る。RNA ポリメラーゼ II のプロモーター領域は、転写開始点上流に TATAAA のコンセンサス配列からなる TATA ボックスを持つ。

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

48 転写開始複合体



49 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1,000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 (p.188)。

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 (p.190)。

共役因子は DNA 結合能を持たない

転写共役因子は DNA 結合能を持たず、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 49

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がある。

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併せ持つ。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) をめぐって、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。

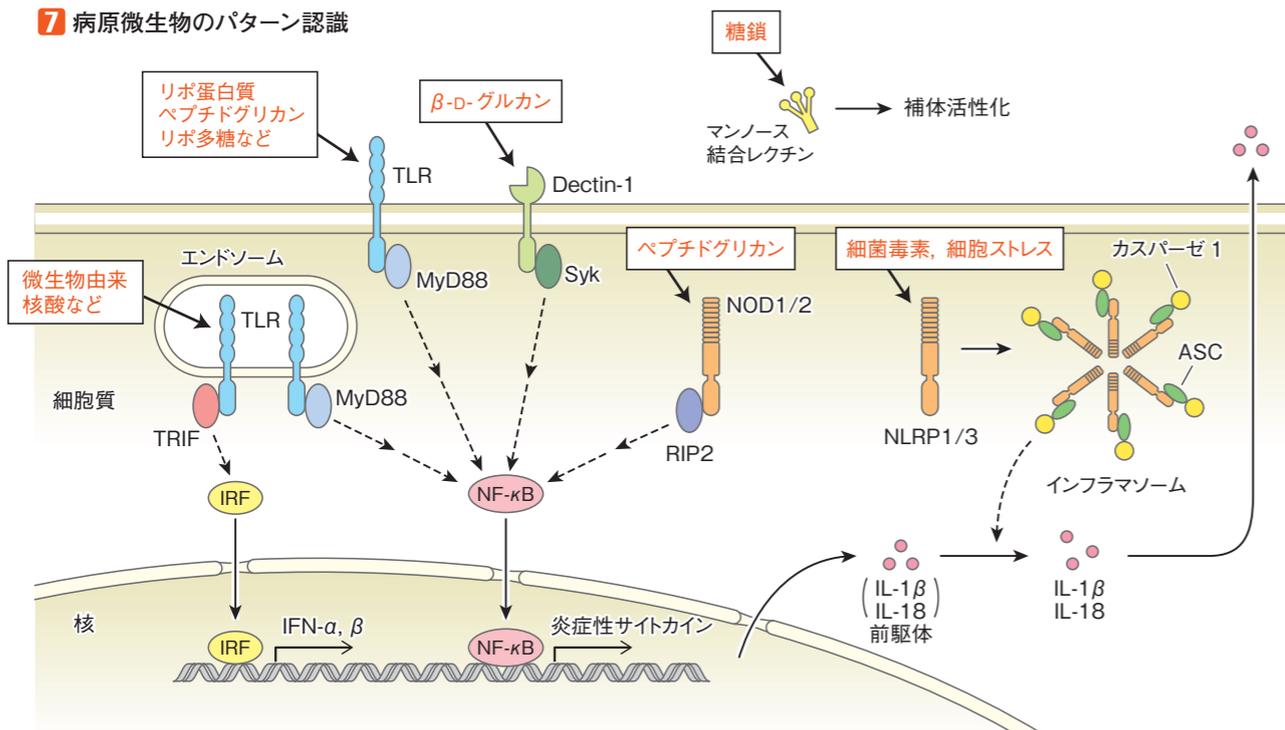
NOD 様受容体 (NOD-like receptor ; NLR) は、NOD (nucleotide-binding oligomerization domain) と呼ばれる共通のドメインを持つ細胞質内蛋白質ファミリーである。NOD1, NOD2 は細菌の細胞壁のペプチドグリカン

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	C 反応性蛋白質 (CRP)	ホスホコリン (細菌, 壊死細胞)	補体の活性化, 貪食の促進
	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、

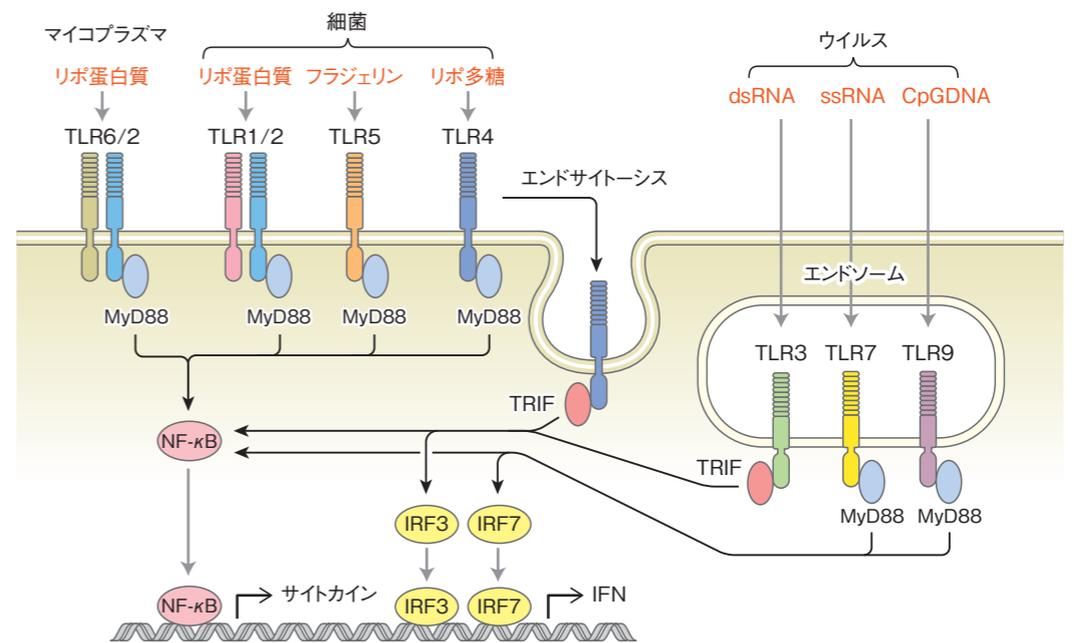
TLR7 や TLR8 はウイルス由来の一本鎖 RNA を認識し、TLR9 は細菌やウイルス由来の DNA を認識する。

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、アダプター分子 MyD88 や TRIF を介してシグナルを細胞内へ伝え、NF- κ B や IRF (interferon-regulatory factor) などの転写因子を活性化する。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



糸球体濾過膜が障害されると蛋白尿, 糸球体硬化が生じる

腎臓は、糸球体で1日150Lもの原尿を生成し、尿細管で99%を再吸収する。濾過と再吸収の2段階で尿を作ることで、体液の量や成分を微調整している。糸球体と尿細管は尿を作る単位であり、併せてネフロンという。

糸球体濾過量 glomerular filtration rate ; GFRは腎臓が毎分どれだけ尿を生成するかを示す指標であり、機能ネフロン数を反映する。糸球体濾過量 60 mL/分/1.73 m² 未満、または蛋白尿など腎障害を示す検査所見が3ヵ月以上続く状態を慢性腎臓病と定義している。

内皮細胞・基底膜・ポドサイトが濾過膜を構成する 80

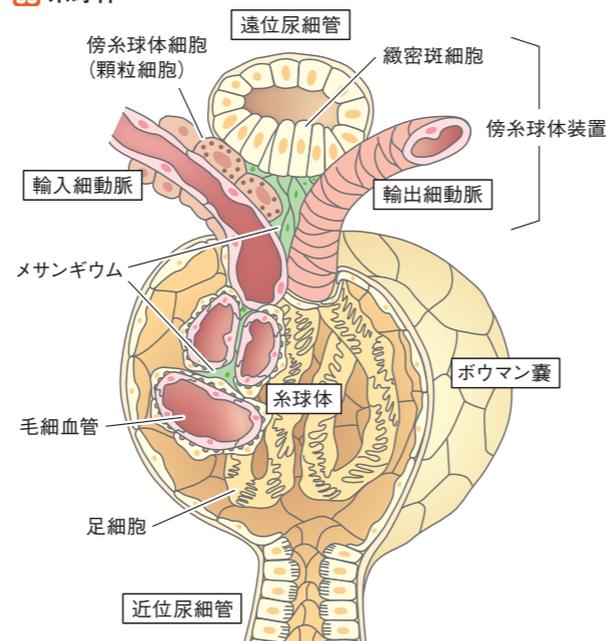
糸球体は、輸入細動脈と輸出細動脈の間に形成される毛細血管係蹄 capillary loop と、それを束ねるメサンギウムからなる。毛細血管の壁をなす糸球体内皮細胞、糸球体基底膜、ポドサイトは血液濾過フィルターの働きをする。

糸球体内皮細胞は毛細血管内腔を覆う1層の薄い細胞で、隔膜のない孔が多数開いている(有窓性毛細血管という)。表層は陰性荷電を持つ多糖類からなる糖衣 glycocalyx に覆われ、電荷バリアをなす。

糸球体基底膜は、元来の糸球体内皮とポドサイトの基底膜が合わさってきた網目状の膜である。主成分はIV型コラーゲン、ラミニン、ヘパラン硫酸プロテオグリカンで、陰性に荷電する。尿腔に接するメサンギウムの表面も覆う。

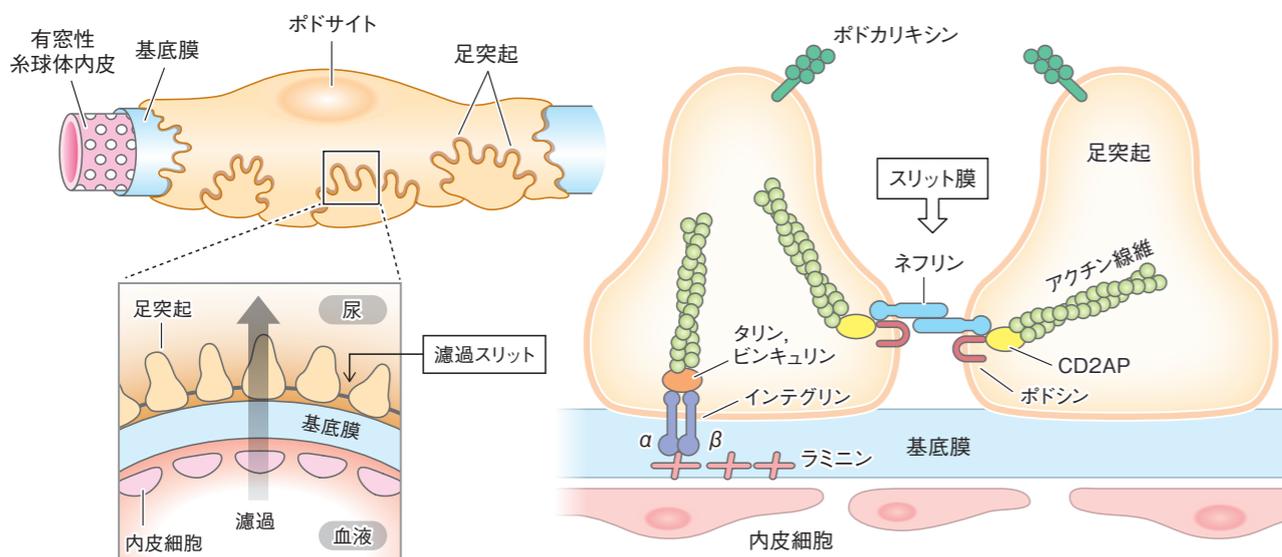
ポドサイト podocyte は毛細血管の外側を覆う細胞で、糸球体基底膜に沿って**足突起**を伸ばしている。隣り合う細

80 糸球体



胞の足突起は交互に並び、足突起間には**スリット膜** 81 というジッパー様の細胞接着装置が形成される。スリット膜の構成分子であるネフリンやポドシンの変異が蛋白尿(ネフローゼ症候群)を引き起こすことから、スリット膜が選択的透過性に重要なことがわかる。基底膜側に発現するインテグリンは、基底膜成分との結合に重要である。頂端膜側にはポドカリキシンが発現し、陰性に荷電する。足突起

81 糸球体濾過膜の構成



の形態と機能にはアクチン細胞骨格が重要で、**Rho**ファミリー低分子量G蛋白質 (Rho, Rac, Cdc42) によりダイナミックに制御されている [p.115]。

メサンギウム mesangium の語源はギリシャ語の *mesos* (間) と *angeion* (血管) で、「毛細血管の間」を意味する。メサンギウム細胞は多数の突起を有し、IV型コラーゲンやフィブロネクチンなどメサンギウム基質を産生する。糸球体外メサンギウムは輸出入細動脈を束ね、糸球体内メサンギウムは血管極から連続して木の枝のように伸びている。アクチン線維に富み、糸球体内圧に対抗する内向きの力を生み出し、毛細血管の形態を構造的・力学的に支持する。

ポドサイト障害を引き金として糸球体硬化が起こる 82

糸球体は自己修復能が低く、病変は不可逆的に進行しやすい。その理由は主にポドサイトが増殖能を持たないことによる。糖尿病や高血圧、メタボリック症候群など生活習慣病では糸球体濾過膜、特にポドサイトが障害されやすく、蛋白尿、糸球体硬化を生じる。糖尿病や高血圧は末期腎不全の原疾患の上位を占める。

糸球体硬化の引き金となるのはポドサイトの障害である。アクチン細胞骨格が再編成され、足突起の消失、基底膜からの脱落、アポトーシスなどが起こる。ポドサイト数の減少が進むと基底膜を覆いきれなくなり、露出部にボウマン嚢壁細胞が癒着し、硬化巣が形成される。これに内皮障害、基底膜肥厚、メサンギウムの増殖が加わり、細胞間

クロストークを介して病変が進展する。

機能ネフロンが減少すると、尿細管糸球体フィードバックを介して輸入細動脈が拡張し、あるいはアンジオテンシンIIにより輸出細動脈が過収縮して糸球体血圧を上昇させ、糸球体濾過量の低下を代償しようとする。しかし、糸球体高血圧は糸球体硬化を加速し、機能ネフロン数のさらなる減少を招き、悪循環が形成される。

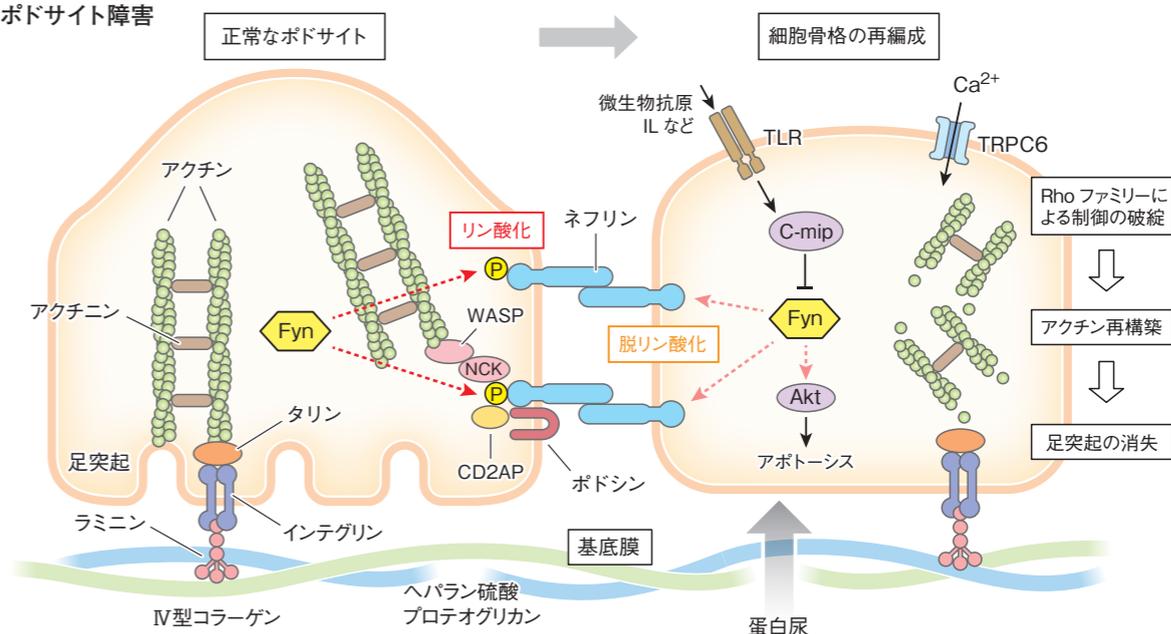
慢性腎臓病は高血圧を伴う

慢性腎臓病では高率に高血圧を合併する。Na貯留による体液量増加が一義的な要因であるが、Na貯留を是正する圧利尿系のレニン・アンジオテンシン・アルドステロン(RAA)系や交感神経系亢進による血管抵抗増大も加わる。

輸入細動脈圧低下や尿流量減少、交感神経刺激により分泌されるレニンは、血中のアンジオテンシノーゲンに働きアンジオテンシンIを切り出し、肺血管内皮の変換酵素でアンジオテンシンIIに変換される。アンジオテンシンIIは血管収縮を起こすとともに、副腎からのアルドステロン分泌を促す。アルドステロンは、腎臓の遠位尿細管と集合管において上皮型Na⁺チャネルやNa⁺-Cl⁻共輸送体を活性化し、Na⁺再吸収を増加させて血圧を上げる。

こうした血中RAA系とは独立に、腎局所でもアンジオテンシンIIが産生される。慢性腎臓病では血漿レニン活性は高くなくが多く、腎内RAA系の活性化が高血圧の病態に関わるとされる。

82 ポドサイト障害



神経変性疾患では細胞内外に異常蛋白質が蓄積する

神経変性疾患の分子病態が明らかになりつつある 83

神経変性疾患とは、中枢神経系の神経細胞が徐々に変性・脱落し、認知機能や運動機能に障害をきたす疾患群の総称である。これらの疾患の多くでは、神経細胞の内外に蛋白質の凝集物が存在することが従来知られていた。

一方、神経変性疾患では家族性の発症がみられることから、原因遺伝子の同定が進められてきた。その結果、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病、脊髄小脳失調症など多くの疾患において、遺伝子変異により異常蛋白質が産生されていることが明らかになった。このことから異常蛋白質の蓄積が神経細胞にダメージを与え、神経変性を引き起こすという共通の発症機序が想定されている。

さらに、アミノ酸をコードする翻訳領域の遺伝子変異ではなく、筋強直性ジストロフィーのように非翻訳領域内のリピート配列の異常伸長により発症する疾患群も知られている。

アルツハイマー病ではアミロイドβとタウ蛋白質が蓄積する

アルツハイマー病は、1906年にドイツ人医師 Alois Alzheimer によって報告された、進行性の認知症である。病理学的に老人斑 senile plaque、神経原線維変化 neurofibrillary tangle、神経細胞の脱落を認めることで確定診断される。

老人斑はアミロイドβ蛋白質 (amyloid-β protein ; Aβ)

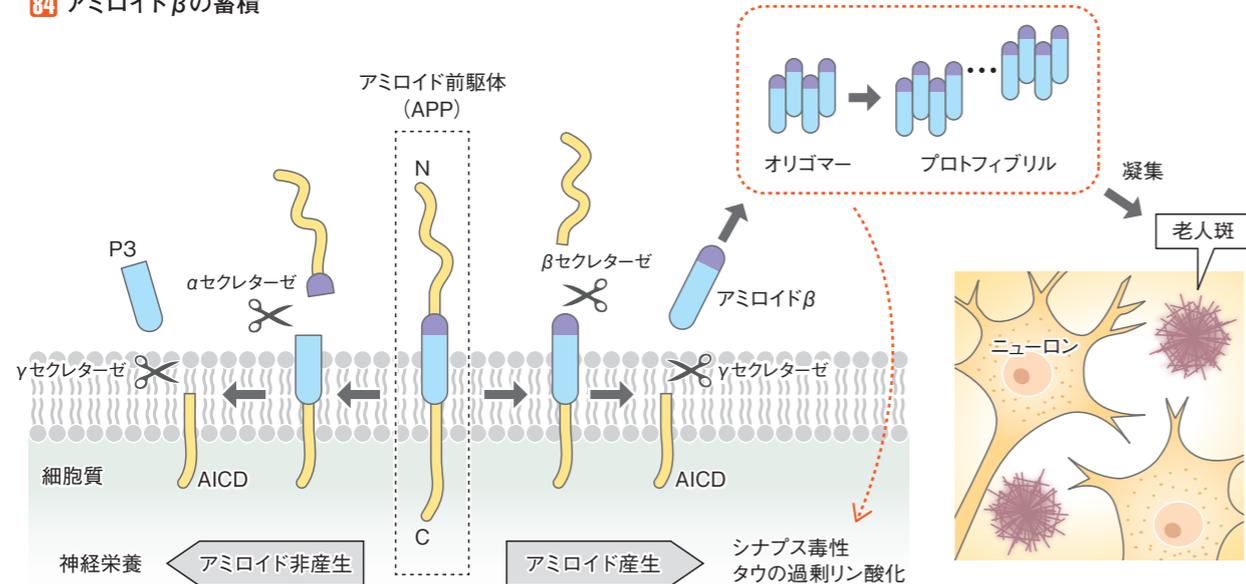
が線維状になり、神経細胞外に蓄積したものである。Aβはアミロイド前駆体蛋白質 (amyloid precursor protein ; APP) からβセクレターゼ、γセクレターゼによる2段階の切断を経て産生される⁸⁴。主に40アミノ酸残基のAβ40と、42アミノ酸残基のAβ42が蓄積している。凝集しやすいAβ42の増加が神経変性に深く関与していると考えられる。

神経原線維変化は、微小管の安定化に寄与するタウ蛋白質が線維状になり、神経細胞内に蓄積したものである⁸⁵。蓄積したタウ蛋白質は過剰なリン酸化修飾を受けており、微小管から乖離している。そのため微小管が不安定になり、神経細胞の脱落につながると考えられている。タウ蛋白質のリン酸化は、睡眠、覚醒、神経の活動などの刺激に伴っても変動する。

アミロイドβの蓄積が発症の引き金となる

家族性アルツハイマー病では、APP、プレセニン1,2 (γセクレターゼのサブユニット) のいずれかに遺伝子変異が見つかったり、APP遺伝子は21番染色体上にあり、その領域の重複や1~2個のアミノ酸置換が知られている。ダウン症 (21番染色体トリソミー) ではAPP遺伝子発現が増え、アルツハイマー病を40代で発症しやすい。また、プレセニン遺伝子で見出された1アミノ酸置換変異はいずれもAβ42の産生を増加させる。一方、アルツハイマー病になりづらいAPP変異も見つかったり。

84 アミロイドβの蓄積



83 神経変性疾患のスペクトラム

特徴	疾患例	
特異的蛋白質の凝集	タウ (微小管結合蛋白質)	アルツハイマー病, 前頭側頭型認知症, ピック病
	αシヌクレイン	パーキンソン病, レヴィー小体型認知症
	TDP-43 (RNA 結合蛋白質)	前頭側頭型認知症, 筋萎縮性側索硬化症
	プリオン	クロイツフェルト・ヤコブ病, 致死性家族性不眠症
アミノ酸リピートの増加	CAG トリプレットリピートの伸長によるポリグルタミン病	ハンチントン病, 球脊髄性筋萎縮症, 脊髄小脳失調症
mRNA 非翻訳領域のリピート伸長	DMPK 遺伝子の非翻訳領域で CTG リピートの伸長	筋強直性ジストロフィー
	C9orf72 遺伝子の非翻訳領域で GGGGCC リピートの伸長	前頭側頭型認知症, 筋萎縮性側索硬化症

これらのことから、Aβ (特にAβ42) の増加がアルツハイマー病の端緒だとするアミロイド仮説が有力視されてきた。2023年にアルツハイマー病の治療薬として承認されたレカネマブは、Aβのオリゴマーやプロトフィブリル (線維になる前の中間段階) を認識する抗体である。

多くの要因が関与する多因子遺伝病である

アルツハイマー型認知症をはじめ、神経変性疾患は複合的な要因によって発症に至ると考えられており、様々な説が唱えられている。最近では、神経免疫や腸内細菌叢と発症リスクや疾患の進行との関係についてもさかんに研究が行われている。

オリゴマー仮説：かつて、老人斑や神経原線維変化などの凝集物は、それ自体が神経毒性の本態とされてきた。最

近では、Aβもタウも凝集に至る中間体のオリゴマー (数個の分子が結合したもの) に毒性があるといわれている。凝集はオリゴマー毒性を防ぐためにそれらを排除し続けた防御機構の結果だとされる。

プリオン様伝播仮説：Aβ, タウ, αシヌクレインなどの凝集物が病気の進行に伴って脳全体へ広がる機序が、プリオンのそれと似ているという仮説。プリオン病では、異常な構造のプリオンが鋳型となって正常型プリオンの構造を変化させて凝集させ、細胞間を伝播していく。Aβなどの凝集物も鋳型となってさらなる凝集を惹起し、細胞間を伝播することが実験的に示されている。伝播の機序は不明だが、細胞内の蛋白質、核酸、小器官を分泌する小胞 (エクソソーム) 系が注目されている。

85 タウ蛋白質の蓄積

