

# シグナル伝達

久米新一

京都大学大学院農学研究科

# 細胞のシグナル伝達

---

- ・細胞のシグナル伝達(シグナルの受容と変換)については研究の進展が著しい(分子生物学の基礎)
- ・情報発信細胞が特定のシグナル分子を生産し、それを受容体タンパク質を有する標的細胞が検出後、細胞内シグナルに変換して細胞が反応する(応答)
- ・光、におい、味、音、温度など、さまざまなシグナルが動物の環境にある(細胞はシグナルのすべてに応答することはない)

# シグナル伝達経路

---

- ・リガンド: 細胞の受容体部位に結合するシグナル分子で、シグナル伝達性リガンドの結合で受容体分子の3次元構造が変化し、細胞応答が開始する
- ・受容体: イオンチャネル受容体、プロテインキナーゼ受容体、Gタンパク質共役受容体が代表的
- ・家畜は体内の恒常性維持よりも生産性向上に重点をおいているため、情報伝達などに不備が生じやすくなっている

# 細胞間のクロストーク

## (シグナル伝達系:リガンドと受容体)

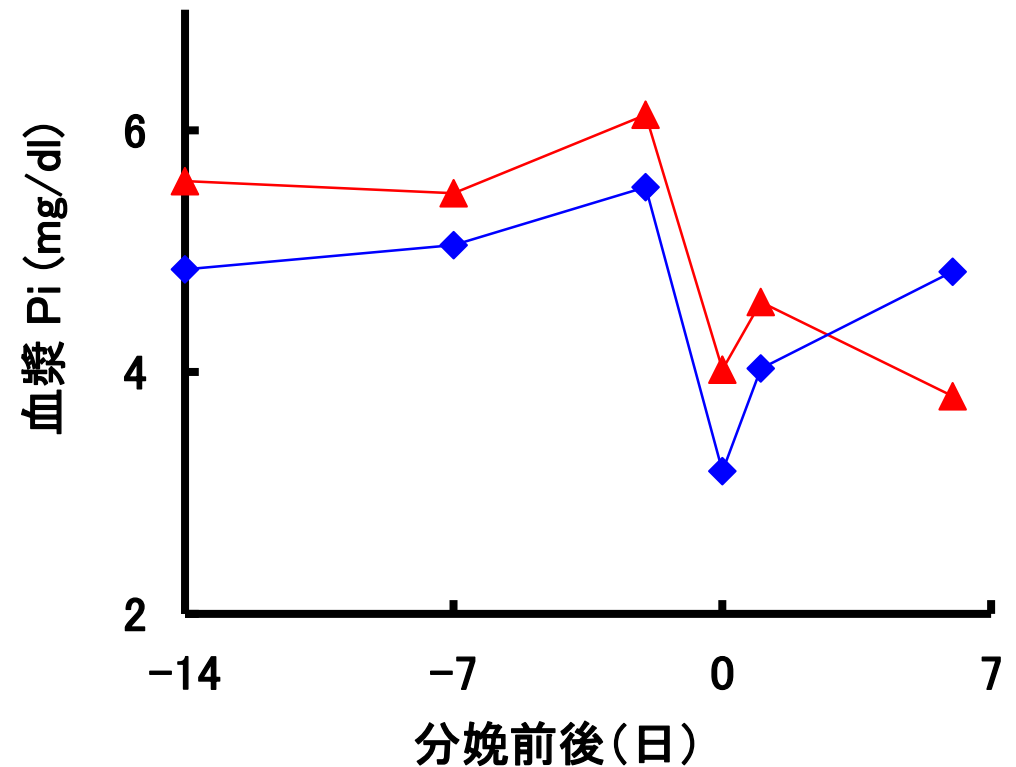
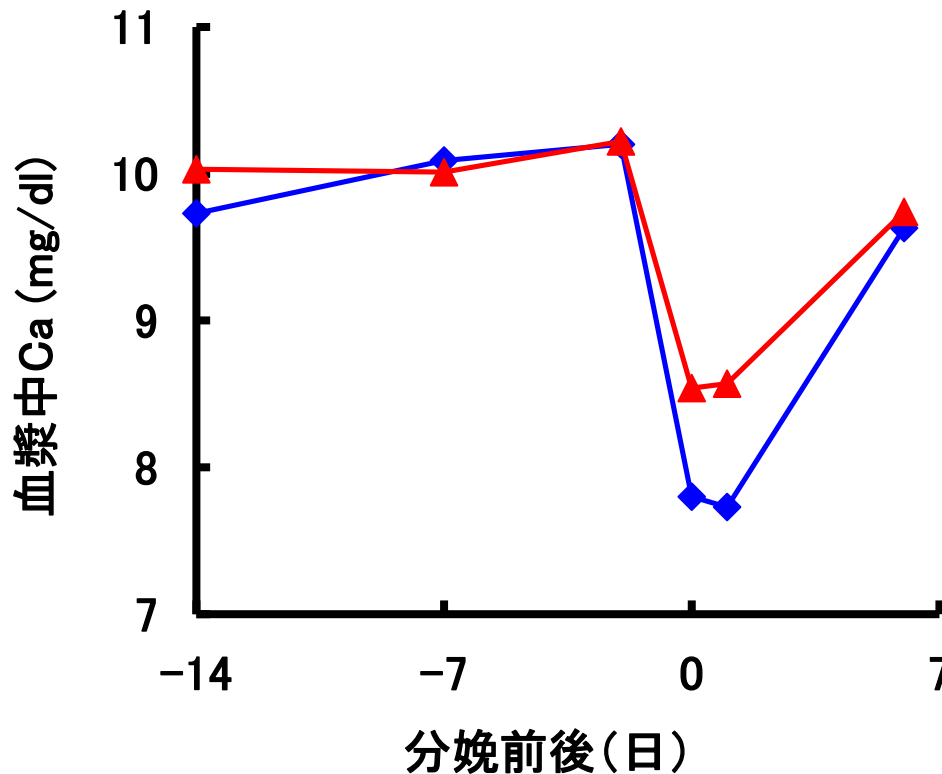
---

- ・シグナルが標的に達する速度と標的の大きさ(制御の正確性)が異なっている
  - 内分泌型:遠隔細胞、全身性、効果が遅い
  - 神経型:細胞特異的、局所的、効果が早い
  - パラクリン型:増殖因子・サイトカイン、限局的
  - 接触型:細胞接着、局所的

## ■シグナル伝達:

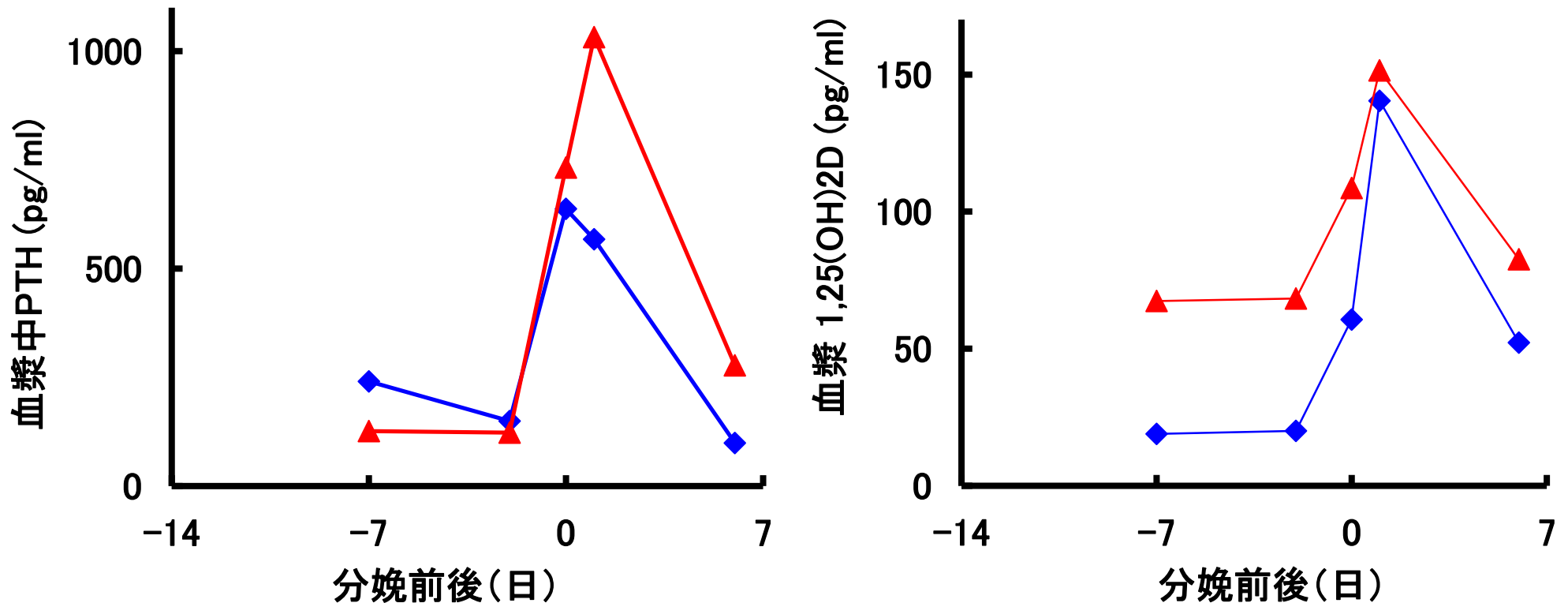
調節物質が分泌細胞から標的細胞に達する場合に、血流によって運ばれるケース(内分泌)、細胞周辺の細胞外液に運ばれるケース(傍分泌)、傍分泌の変形として分泌細胞が受けるケース(自己分泌)

図、アルファルファ給与区 (◆) とコーン+アルファルファ給与区(▲)の乳牛の血漿CaとPi濃度



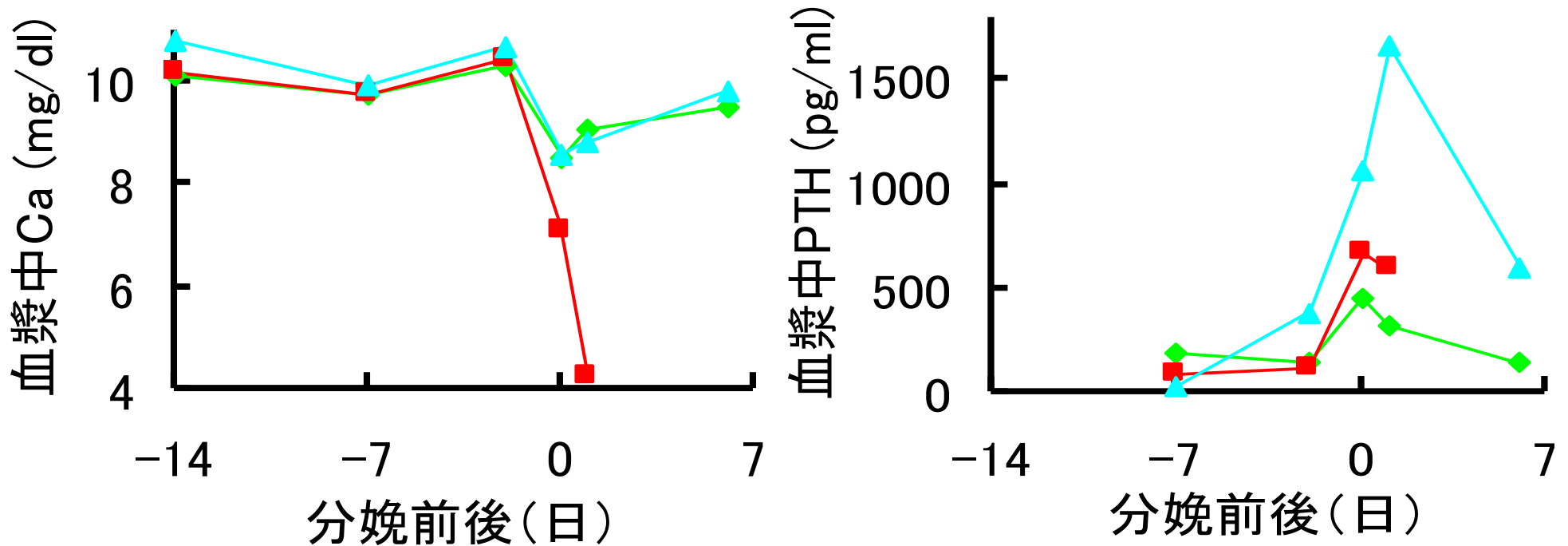
血漿CaとPi濃度を正常に維持して、乳熱を予防する

図、アルファルファ給与区 (◆) とコーン+アルファルファ給与区(▲)の乳牛の血漿PTHと活性型ビタミンD濃度



血漿中副甲状腺ホルモンと活性型ビタミンDは分娩直後に急増して、乳熱を予防する

# 図、グラス区(◆)、アルファルファ-正常(▲)、アルファルファ-乳熱(■)の血液成分



アルファルファ給与による乳熱発生: K含量の高いこと (3.4%)が一因である



# 乳牛の分娩前後のCa代謝 (乳熱予防に対する適応反応)

副甲状腺ホルモン分泌 →  
(PTH)

腎臓: Ca再吸収  
活性型VD分泌

骨吸収の増加  
(PTH受容体)

小腸のCa吸収増加  
(ビタミンD受容体)

分娩時におけるCa代謝の正常化

## ■ 細胞結合型シグナル伝達:

Gap junction etc.

隣接する細胞間の細胞間通路を通じて直接情報伝達する。分子量1000以下のもの(イオン、ヌクレオチド、糖、アミノ酸など)は自由に通過するが、タンパク質や核酸は通さない

# 増殖因子・サイトカイン：限局的

---

- サイトカイン：免疫系の細胞から分泌される生理活性物質で、免疫グロブリンを除いた機能性タンパク質の総称
- 細胞増殖因子、分化因子、細胞の死を制御するサイトカイン（デス因子）

# アポトーシス(プログラム細胞死)

---

- アポトーシス: 遺伝子に制御された細胞死の様式。90年代後半から脚光をあびる。
- アポトーシスの役割: 個体発生における形態形成や神経系ネットワークの確立、成熟個体における細胞交代や内分泌系による恒常性維持、免疫系の成立など

# アポトーシス(プログラム細胞死)

---

- 損傷によって死ぬ細胞は細胞の壊死を起こし、膨張・破裂して内容物を放出し、炎症反応を起こすが、アポトーシスを起こした細胞は整然と死に、周囲に害を及ぼさない。
- マクロファージなどの食細胞がアポトーシスを起こした細胞に近づき、細胞内容物が周囲に漏れ出す前に取り込んでしまう。

# 細胞接着：局所的

---

■細胞接着とその制御：多細胞生物が個体を形成、維持するための重要な機能

■細胞間の情報伝達

■カドヘリンとインテグリン：代表的な細胞接着因子で、インテグリンは細胞外マトリックスと細胞骨格を結合する

# EーカドヘリンとNーカドヘリンの比較

---

	Eーカドヘリン	Nーカドヘリン
組織分布	上皮組織、 上皮細胞	神経組織 癌細胞
機能	上皮組織の安定化 抗腫瘍浸潤性	神経組織形成 運動性・浸潤性の 亢進

---

# 細胞内のシグナル伝達系

---

■ 標的分子(受容体)は細胞内シグナル伝達経路を介してシグナルを伝達する

■ 細胞内シグナル分子は次の分子の活性化や生産を呼び起こし、情報を受け渡し、最後に代謝に関わる酵素の活動開始、遺伝子の発現、細胞骨格の変更などの対応が起こる(カスケード:連鎖反応)



# 細胞表面の受容体とシグナル伝達

---

- 受容体：イオンチャネル型受容体、Gタンパク結合型受容体、プロテインキナーゼ受容体、細胞質受容体、核内受容体
- 直接的シグナル伝達経路：細胞膜、受容体のそばで反応する
- 間接的シグナル伝達経路：セカンドメッセンジャー（細胞質のシグナル伝達因子）が介在

# シグナルが細胞機能に及ぼす変化

---

■ イオンチャネルの開口

■ 酵素活性の変化

■ 遺伝子転写の変化

・細胞内情報伝達：セカンドメッセンジャー  
はシグナルを増幅する（活性化）

キナーゼ：タンパク質をリン酸化する酵素

- Protein serine/threonine kinase

- Protein tyrosine kinase (PTK)

- Kinaseカスケード：タンパク質が連鎖的に活性化され、転写などの反応が起こる

# プロテインキナーゼのメリット

---

- 活性化された酵素が多数のリン酸化を行うため、反応毎にシグナルが増幅する
- 細胞膜に伝えられたシグナルを効率的に核へ伝達する
- 段階的にリン酸化されるため、シグナル伝達を制御しやすい
- ・ プロテインホスファターゼはシグナルを不活性化する

# 一酸化窒素 (NO) : セカンドメッセンジャー

---

■ NOは数秒あるいは数分以内に細胞の状況を変えるため、酵素を直接活性化する

■ 血管内皮細胞から放出されて血管平滑筋を弛緩させる内皮細胞由来弛緩因子

■ 自律神経系はアセチルコリンとノルアドレナリンが伝達物質として利用されるが、非アドレナリン・非コリン作動性神経の伝達物質としてNOが作用している(神経細胞の活性調節)

# Gタンパク連結型受容体による 細胞内シグナル伝達

---

- レセプター刺激からGタンパク活性化を経て細胞内の情報伝達物質(cAMP、cGMP、 $\text{Ca}^{2+}$ 、イノシトールリン酸)が産生される
- 最終効果器の働きは、タンパクキナーゼ、チロシンキナーゼによるリン酸化、タンパクホスファターゼによる脱リン酸化による調節

# 内分泌系の機能

---

- ・ 長くて持続的な調節が必要な場合に機能する

- 内部環境の恒常性維持

- エネルギー代謝

- 発育と成長

- 性の分化と生殖

# ホルモン

---

■ **ホルモン**：特定の臓器で作られ、血行によって遠くへ運ばれて特定の標的器官に作用し、少量で特異的効果を示す物質

■ **局所ホルモン**：隣接した細胞や分泌細胞自体に組織間隙液を介して作用するもの



# ホルモンの主要な生理機能

- ・ **消化・代謝機能** : インシュリン、グルカゴン、サイロキシン、グルココルチコイド
- ・ **浸透調節・水と塩分代謝** : バソプレシン、プロラクチン、アルドステロン
- ・ **カルシウム代謝** : 副甲状腺ホルモン、カルシトニン、活性型ビタミンD
- ・ **成長** : 成長ホルモン
- ・ **生殖** : 性ホルモン

# ホルモンの分類

- ・長鎖タンパク質(水溶性): 成長ホルモン、プロラクチン、黄体形成ホルモンなど
- ・ペプチド(水溶性): 下垂体ホルモン、インシュリン、グルカゴン、カルシトニンなど
- ・チロシン誘導体(水溶性): アドレナリン、ノルアドレナリン、サイロキシンなど
- ・ステロイドホルモン(脂溶性: コレステロール由来): 副腎皮質ホルモン、性ホルモン、活性型ビタミンDなど

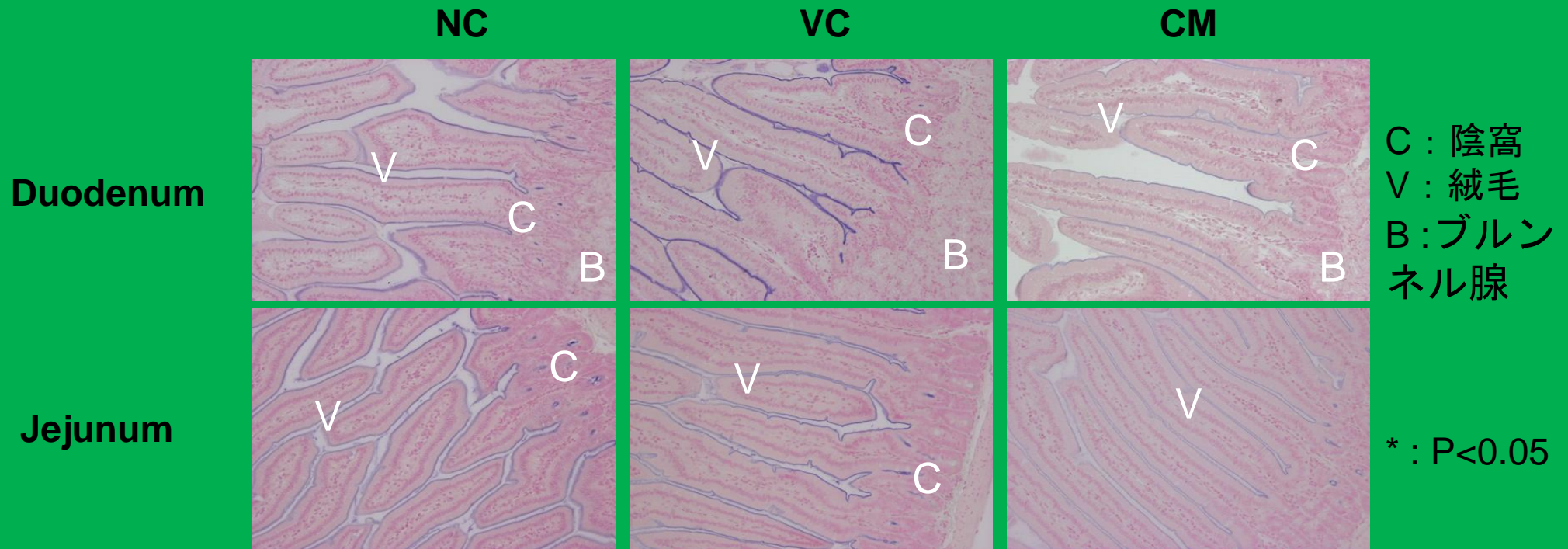
# 脳下垂体前葉ホルモン

- ・ **成長ホルモン**: 骨・軟骨細胞の増殖・分化、糖・脂質代謝作用
- ・ **甲状腺刺激ホルモン**: サイロキシンの合成・分泌刺激
- ・ **性腺刺激ホルモン**: 卵胞刺激ホルモン(FSH)、黄体形成ホルモン(LH)など
- ・ 催乳ホルモン、黄体刺激ホルモン、プロラクチン(乳汁分泌促進)
- ・ **副腎皮質刺激ホルモン**: 糖質ホルモン・性ホルモン分泌刺激

# 下垂体中間葉・後葉ホルモン

- ・ **中間葉ホルモン**:メラニン細胞刺激ホルモン
- ・ **後葉ホルモン**:バゾプレシン・抗利尿ホルモン(血圧上昇・抗利尿作用)、オキシトシン(分娩促進、乳汁排出)
- ・ **視床下部放出因子**:成長ホルモン放出因子、甲状腺刺激ホルモン放出因子、卵胞刺激ホルモン放出因子など
- ・ **視床下部抑制因子**:成長ホルモン抑制因子(ソマトスタチン)、プロラクチン抑制因子など

# 植物エストロゲン投与マウスのアルカリフォスファターゼ活性 (分娩1日後の十二指腸と空腸)



Organ	NC	VC	CM
Duodenum	0.62 ± 0.35	0.44 ± 0.14	0.25 ± 0.13*
Jejunum	1.74 ± 0.61	2.51 ± 1.19	1.91 ± 0.98

# 甲状腺ホルモン・副甲状腺ホルモン

- ・サイロキシン( $T_4$ ): 成長ホルモンとともに正常な成長と発育に不可欠。エネルギー代謝量・タンパク質合成量増加、グルコース合成量増加、糖新生刺激
- ・トリヨードサイロニン( $T_3$ ): サイロキシンよりも効果が早く現れ、作用も強いが、血中レベルは低い
- ・カルシトニン: 骨からのCa溶出抑制・血中Ca濃度低下
- ・副甲状腺ホルモン: 骨吸収促進・血中Ca濃度上昇、小腸Ca吸収と腎臓のCa再吸収促進

# 副腎皮質・髄質ホルモン

- ・**皮質ホルモン**: 電解質コルチコイド(アルドステロンがもっとも作用が強く、Naの再吸収と水分・電解質の恒常性維持)、糖質コルチコイド(コルチゾルとコルチステロンで炭水化物・タンパク質・脂質代謝促進)、性ホルモンも微量分泌
- ・**髄質ホルモン**: アドレナリンとノルアドレナリンで、心拍出量増加・血圧上昇・血糖上昇・熱産生量増加作用など

# 膵ホルモン

- ・**インスリン**: 血糖量を抑え、血糖値を維持する機能が大きい。組織・細胞のグルコース利用促進・グリコーゲン合成促進作用
- ・**グルカゴン**: グリコーゲン分解促進作用による血糖値上昇
- ・**ソマトスタチン**: インスリン・グルカゴン分泌抑制



# 腎臓と心臓のホルモン

- ・**活性型ビタミンD(腎)**:腸からのカルシウム吸収促進、血漿中カルシウム維持
- ・**レニン(腎)**:血圧上昇、アンギオテンシン分泌
- ・**心房性ナトリウム調節因子(心)**:ナトリウム排出増加と利尿による血液量の正常化

表3、乳牛の分娩直後の血液成分 (a,b,c <0.05)

	初産	2産	3産	4産以上
グルコース,mg/dl	91.7a	76.8b	86.1ab	81.4b
NEFA,mEq/l	566b	479b	520b	793a
インシュリン, $\mu$ U/ml	9.2	6.9	5.5	5.7
Ca,mg/dl	8.8a	8.6ab	8.1bc	7.5c
Pi,mg/dl	4.8a	4.7ab	3.9bc	3.7c
ALP,IU/l	219a	152b	125bc	102c
PTH,pg/ml	166b	425b	385b	1012a

# 遺伝子組み換えホルモン

---

- 遺伝子組み換えホルモン: 乳牛で利用されているものとして、遺伝子組み換え成長ホルモンがある。米国で一般的に利用されているが、乳量を1-2割増加させる効果がある。  
(栄養素の分配を変える: インシュリンとの関係)

# 家畜の生産性向上とシグナル伝達

家畜は体内の恒常性維持よりも生産性向上に重点をおいて改良したため、情報伝達などに不備が生じやすくなっている



栄養素の不足(タンパク質、カルシウム、リンなど)

生理機能の変化(生産性重視)

免疫能の低下