

### 3. 進化生物学の視点

#### —細胞膜を介した「内」と「外」の情報統合の解明に向けて—

私たちの知覚・感覚系は、環境にある多種多様な刺激の中から、特殊な刺激因子にのみ特異的に反応できるように進化してきた。その結果、現在の知覚・感覚系によって検出できない環境因子の重要性は、相対的に無視されるようになってしまった。しかし、本稿の‘はじめに’で紹介したサイクロトロン共鳴理論およびマグネタイト結合イオンチャネル仮説で明らかのように、ごく微量な環境電磁波は、生体のホメオスタシスに寄与している背景的な活動状態に複合的に影響を及ぼしうることが理解できる。

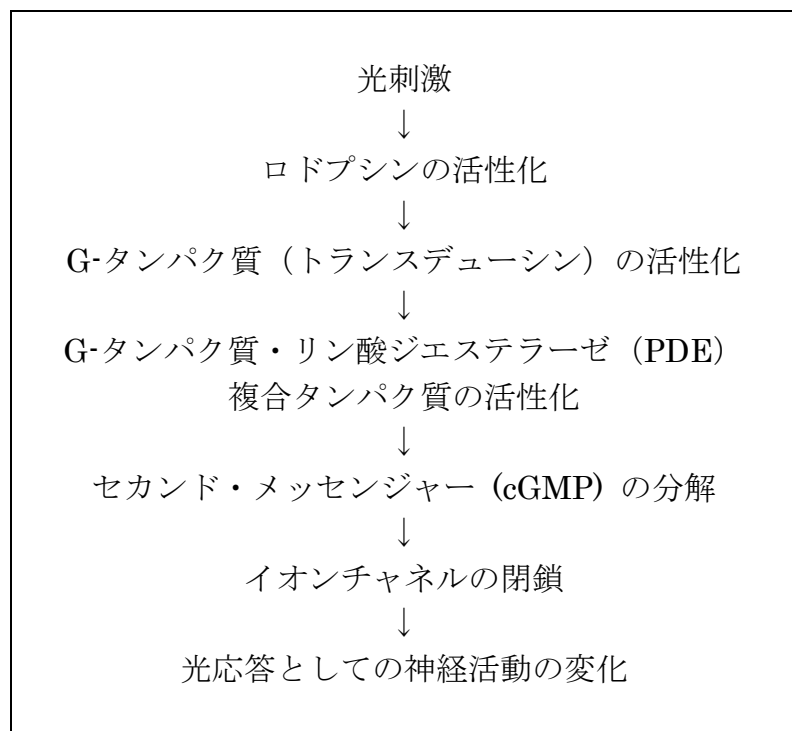
ここで、サイクロトロン共鳴理論およびマグネタイト結合イオンチャネル仮説の両者の本質的な差異は、次のように指摘できる。すなわち、前者では、環境電磁波が直接生体イオンに作用し、イオンの生体膜からの流入あるいは流出を引き起こすことに着目している。これに対し、後者では、環境電磁波はイオンチャネルの開閉に影響を与え、その結果、間接的に生体イオンがチャネルの開閉に応じて生体膜を移動することを想定している。この視点に基づいて、次のような考察ができる。つまり、環境因子の作用部位が、イオンからタンパク質であるチャネルへと移行することによって、刺激特異的な反応経路が進化を通して選択されたということである。進化は、環境因子の作用部位を最終ターゲットから引き離し、それによって、作用部位を特殊化することに成功した。その一例として、次に可視光受容に関する視覚系を考察したい。

#### 3-1. 視覚系とリン酸ジエステラーゼ (PDE)

ヒトの網膜には、明暗を識別する約1億個の桿体と、色の識別を行う約300万個の錐体がある。桿体には、形質細胞由来のディスクと呼ばれる特殊な円盤状の膜構造が約2000枚ある。各ディスクには、ロドプシンと呼ばれる特殊なタンパク質が多数埋め込まれている。各ロドプシンは、7本の $\alpha$ ヘリックスからなるオプシンと呼ばれるタンパク質と、レチナールと呼ばれる分子からなっている。このレチナールは、同一原子組成でありながら、2つの異なった形状をとることができる異性体である。すなわち、光がレチナールに吸収されると、一方から他方へとその形状を変換する。

このレチナール分子の形状変換が、その分子を内包しているロドプシンの活性化を引き起こす。活性化したロドプシンは、トランスデューシンと呼ばれるGTP結合タンパク質 (G-タンパク質) を活性化する。

活性化した G-タンパク質のサブユニットは、さらにリン酸ジエステラーゼ (PDE) と呼ばれる酵素に結合し、この酵素を活性化する。その結果、セカンド・メッセンジャーであるサイクリック GMP (cGMP) 分子の環状構造が開裂される。このセカンド・メッセンジャーのリン酸ジエステル結合の加水分解によって、細胞膜のイオンチャネルが閉じる。こうして、神経細胞の変化が光刺激の応答として引き起こされるのである。

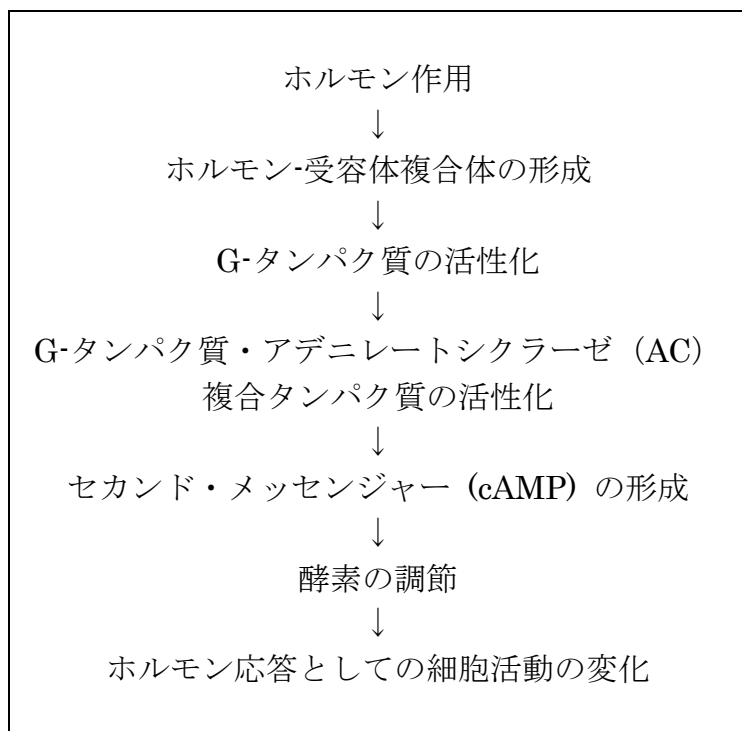


ここで、1個の活性化ロドプシンは、数百個の G-タンパク質を活性化する。さらに、1個の活性化した G-タンパク質-PDE 複合タンパク質は、数千個のセカンド・メッセンジャーを分解する。そのため、この G-タンパク質は情報増幅タンパク質とすることができる。

### 3-2. ホルモン系とアデニレートシクラーゼ (AC)

視覚系における、セカンド・メッセンジャーである cGMP 調節の一連の反応は、ある種のホルモンが作用する際の情報増幅過程と驚くほどよく似ている。例えば、エピネフリン (アドレナリン) は、標的細胞である肝臓の細胞受容体に結合し、一連の反応を通してグリコーゲンの分解を調節する。

ここで、ホルモンが受容体に結合する反応は、視覚系における光によるロドプシンの反応とよく似ている。実際に、このホルモン-受容体複合体は、細胞膜の別のところにある G-タンパク質を活性化する。この反応は、視覚系におけるトランスデューシンが、光を吸収したロドプシンによって活性化する反応に対応している。その活性化は、G-タンパク質の1つのサブユニットに GTP が結合して生じる。この活性化 G-タンパク質は、アデニレートシクラーゼ(AC)という酵素と複合体を形成することによって、その酵素を活性化する。このアデニレートシクラーゼは、視覚系ではリン酸ジエステラーゼに対応する酵素である。活性化したアデニレートシクラーゼは、さまざまなホルモン作用を仲介するセカンド・メッセンジャーである cAMP の形成を触媒する。



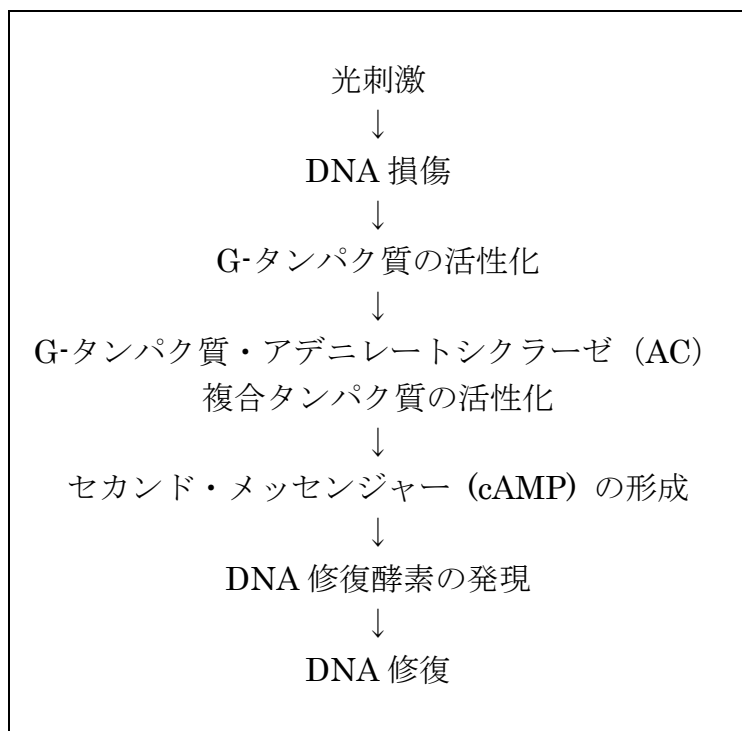
|    |      |         |        |    |
|----|------|---------|--------|----|
| 刺激 | 標的細胞 | G-タンパク質 | エフェクター | 作用 |
|----|------|---------|--------|----|

|          |      |      |           |          |
|----------|------|------|-----------|----------|
| エピネフリン   | 肝臓   | Gs   | AC        | グリコーゲン分解 |
| 黄体形成ホルモン | 卵巣   | Gs   | AC        | エストロゲン合成 |
| アセチルコリン  | 心筋   | Gi   | カリウムチャンネル | 拍動数減少    |
| エンケファリン  | 脳神経系 | Gi   | イオンチャンネル  | 電氣的活動    |
| 匂い       | 神経上皮 | Golf | AC        | 匂いの検出    |
| 光        | 網膜   | Gt   | PDE       | 光の認識     |

(表1) G-タンパク質を介した生理機能の例を示す。G-タンパク質は細胞膜の内側に結合していて、分子量の大きい順に $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ の3つのサブユニットから構成されている。 $\alpha$ は20種類、 $\beta$ は5種類、 $\gamma$ は10種類以上ある。そのため、これらの組み合わせから $\alpha\beta\gamma$ の種類は1000通り考えられる。生理機能の活性化を制御するGs-タンパク質と、その抑制を制御するGi-タンパク質がある。

### 3-3. DNA修復系とその一般化

紫外線は、DNA損傷を引き起こすことが知られている。このDNA損傷が引き金になって、G-タンパク質が活性化される。その活性化されたG-タンパク質が、DNA修復酵素を活性化すると考えられる。(Niggli and Aspegate, 2003)



このように、入力刺激が全く異なっているにもかかわらず、同じような細胞応答経路が‘構造的に選択’されていることがわかる。例えば、ホルモン系で

は、ホルモン受容体、G-タンパク質、エフェクターが、それぞれ細胞内のいくつかの分子と相互作用することができる。そのため、ある時には1つの経路が選択され、ある時には別の経路が選択されることが可能となる。つまり、その時々で異なった応答が選択されるのである。この現象は、細胞膜があたかも‘神経ネットワーク’であるかのような振る舞いである。

この柔軟性が、記憶や学習といった環境認識機能を高めている。例えば、神経細胞の興奮性が持続すれば、記憶の保持が可能となる。実際に、訓練したウサギでは、訓練しなかったウサギに比べて、多くのプロテインキナーゼ C (PKC) という酵素が、細胞質から細胞膜あるいはその近くに移動していることが明らかになっている (アルコン、1989)。この細胞膜あるいはその近くに移動した PKC 酵素は、先に指摘した G-タンパク質を介する情報増幅経路の選択性に関与していると考えられる。

また、私たちは名前を聞いてその人の顔を思い出すと言った‘連合学習’に馴染んでいる。ウミウシでは、光刺激と回転刺激を組み合わせることによって、この‘連合学習’の分子・細胞レベルの研究が行われている (アルコン、1983; 1989)。それによると、G-タンパク質を介する2つの独立した経路の間に、PKC 酵素を介した連関ができるのではないかと考えられている。ここでは、既に確立している無条件刺激への応答が、条件刺激への応答へと‘転移’しているのである。こうした条件刺激と無条件刺激の連合を学習するには、生物は異なる出来事の詳細ではなく、出来事の時間的關係を覚えればよい。つまり、このような環境刺激への柔軟な応答が可能となるには、次の4つの条件が満たされねばならない。

第一に、同一タンパク質が異なる複数の反応に関与するという‘多義性’が許されることである。第二に、異なるいくつかのタンパク質が同一の反応に関与するという‘冗長性’が許されることである。第三に、質の異なる多くのタンパク質が存在しているという‘多様性’が許されることである。そして、第四に、光やホルモンや回転運動といった刺激の違いではなく、どのようなタイミングで刺激が与えられるかが問題となることである。このように、細胞は無限の刺激に応答するだけの無限のタンパク質を持つのではなく、それぞれの時間的關係—すなわち、時間パターン—を刺激として捉えているのである。

確かに、こうした柔軟性が、記憶や学習といった環境認識機能を高めている。ところが、こうした柔軟性があるが故に、必然的にさまざまな環境因子の影響を受けることになる。例えば、コレラ菌の毒素は、Gs-タンパク質の活性状態を持続させる。そのため、細胞には多くの cAMP が蓄積し、その結果、大量の電解質と水が腸から消失してしまう。また、百日咳菌の毒素は、受容体による Gi-タンパク質の活性化を阻害する。そのため、Gi-タンパク質が抑制していた酵素反応の活性化状態が長く続くことになる。この毒素は多くの細胞に影響を与え、見かけ上免疫不全的になり、特徴的な咳を伴うようになる。さらに、これまで発見されてきたがん遺伝子・がん抑制遺伝子の多くは、Gs-、Gi-タンパク質の変異に関連している。実際に、これらのタンパク質が変異すると、その活性状態を制御することができなくなり、細胞増殖に歯止めがきかなくなってしまうのである。

G-タンパク質という情報統合分子は、外来入力刺激の情報増幅機能を持ち、環境認識を可能にしてきた。ところが、G-タンパク質の調節機能に異常をきたすと、さまざまな病態を招いてしまうことになる。このような視点に立つと、感染症から発がんに至る多くの病態が、G-タンパク質の統合調節障害として、統一的に捉えなおすことが可能となる。