

第5回 細胞間のコミュニケーション

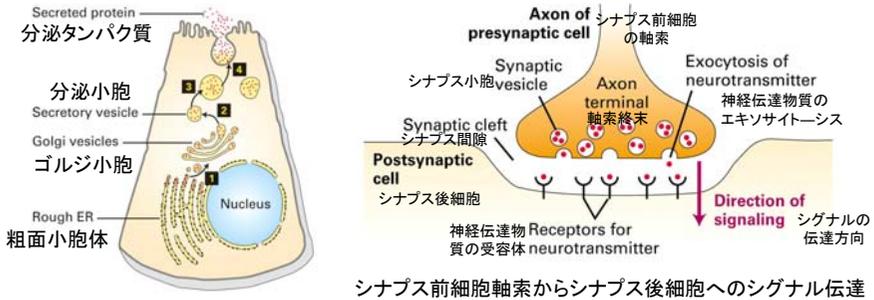
教科書
14、15、17章



Mice, including cultured cells
Development of body tissues
Function of mammalian immune system
Formation and function of brain and nervous system
Models of cancers and other human diseases
Gene regulation and inheritance
Infectious disease

多細胞生物は、細胞間でコミュニケーションをとりながら、細胞が組織として、一つの生命体として統合されている

目的: 細胞間の情報伝達の仕組みを理解する。



シグナル伝達の基本タイプ

教科書P173

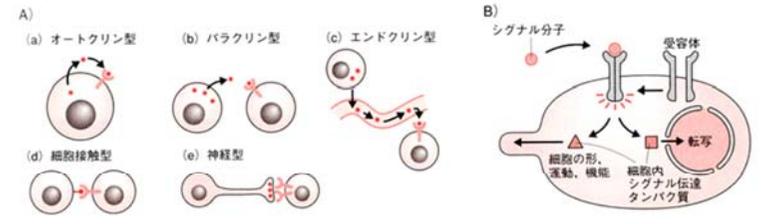


図14-1 シグナル伝達の基本
A) 細胞間のシグナル伝達の形。(a) オートクリン型: 自分で分泌したシグナル分子で自分を活性化する。(b) パラクリン型: まわりの細胞を活性化する。(c) エンドクリン型: シグナル分子が血管などを流れ遠くの細胞を活性化する。(d) 細胞接触型: 細胞同士の膜タンパク質が接触して活性化する。(e) 神経型: 細胞の一部が長く伸びてシナプスを形成する。
B) 細胞内のシグナル伝達の基本。図中の「●」は受容体などのタンパク質が活性化している状態を示す

細胞内シグナル伝達

- 外部シグナル⇒細胞⇒応答
 - 既存の特異的タンパク質の活性や機能が変化
 - 細胞が作る特異的タンパク質量が変化
- ある受容体は複数のシグナル伝達経路を活性化⇒異なる細胞応答誘起
- 膨大種のリガンドとそれに特異的な受容体が存在するが、細胞内シグナル伝達経路には比較的少数の伝達メカニズムしか存在しない

細胞間を伝達するシグナル

教科書p179-181

ホルモン (Hormone):
特定の臓器で産生され血流を介して遠隔の臓器に非常に低濃度で作用する化学物質。エンドクリン型。多くはGタンパク質共役型受容体に結合してシグナル分子としてGタンパク質を利用したシグナル伝達を開始。

- ペプチドホルモン: インスリン、パンプレシンなど
- タンパク質ホルモン: 生殖腺刺激ホルモンなど
- ステロイドホルモン: エストロゲンやコルチゾルなど
- アミノ酸誘導体: アドレナリンやメラトニンなど
- アラキドン酸誘導体: プロスタグランジンなど

細胞増殖因子 (Growth factor):
細胞の成長・増殖を促進するシグナルを惹起するシグナル分子。最近では、増殖以外の機能が見出されているので、増殖因子を含め、細胞から放出される可溶性糖タンパク質をサイトカイン (Cytokine) と呼ぶ。オートクラインやパラクライン機能もつものが多い。

上皮増殖因子 (EGF)、インスリン様増殖因子 (IGF)、神経増殖因子 (NGF)、血小板由来増殖因子 (PDGF)、トランスフォーミング増殖因子β (TGF-β) など

シグナル伝達の基本タイプ

教科書P173

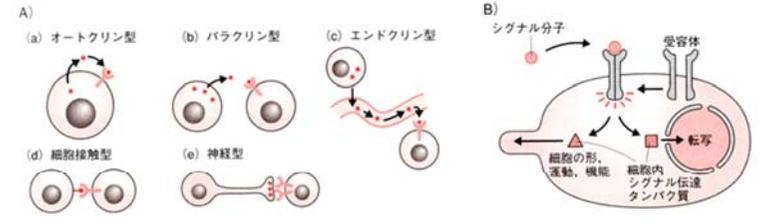


図14-1 シグナル伝達の基本
A) 細胞間のシグナル伝達の形。(a) オートクリン型: 自分で分泌したシグナル分子で自分を活性化する。(b) パラクリン型: まわりの細胞を活性化する。(c) エンドクリン型: シグナル分子が血管などを流れ遠くの細胞を活性化する。(d) 細胞接触型: 細胞同士の膜タンパク質が接触して活性化する。(e) 神経型: 細胞の一部が長く伸びてシナプスを形成する。
B) 細胞内のシグナル伝達の基本。図中の「●」は受容体などのタンパク質が活性化している状態を示す

細胞内シグナル伝達

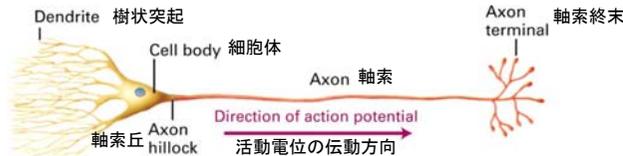
- 外部シグナル⇒細胞⇒応答
 - 既存の特異的タンパク質の活性や機能が変化
 - 細胞が作る特異的タンパク質量が変化
- ある受容体は複数のシグナル伝達経路を活性化⇒異なる細胞応答誘起
- 膨大種のリガンドとそれに特異的な受容体が存在するが、細胞内シグナル伝達経路には比較的少数の伝達メカニズムしか存在しない

哺乳類ニューロンの典型的形態

活動電位は軸索丘で発生し、軸索終末に伝導される

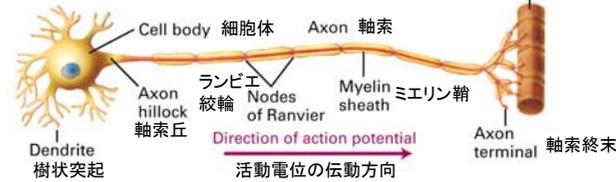
教科書211-

(a) Multipolar interneuron 多極性介在ニューロン



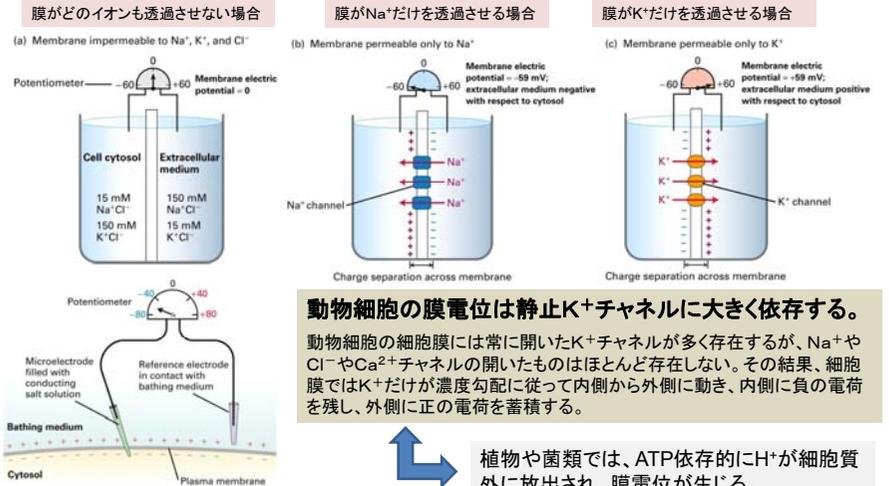
多極性介在ニューロンにはおびただしい数の枝分かれした樹状突起があり、数百もの他のニューロンとシナプスを形成。1本の長い軸索は末端部で横方向に枝分かれし、他のニューロンにシグナルを伝達する。

(b) Motor neuron 運動ニューロン



筋細胞を支配する典型的運動ニューロンは細胞体から筋細胞に伸びた1本の長い軸索がある。哺乳類の運動ニューロンはランビエ絞輪と軸索終末を除き、ほぼ全長にわたってミエリン鞘で覆われている。

イオンの選択的移動による膜電位の発生



動物細胞の膜電位は静止K⁺チャネルに大きく依存する。
動物細胞の細胞膜には常に開いたK⁺チャネルが多く存在するが、Na⁺やCl⁻やCa²⁺チャネルの開いたものはほとんど存在しない。その結果、細胞膜ではK⁺だけが濃度勾配に従って内側から外側に動き、内側に負の電荷を残し、外側に正の電荷を蓄積する。

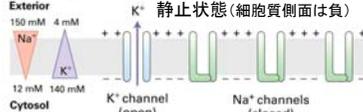
植物や菌類では、ATP依存的にH⁺が細胞質外に放出され、膜電位が生じる。

すべての細胞の細胞膜には内側が負の50~70mVの電位が存在する。

軸索内のシグナルの伝播

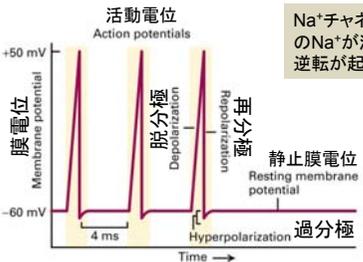
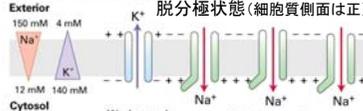
教科書P215

(a) Resting state (cytosolic face negative)

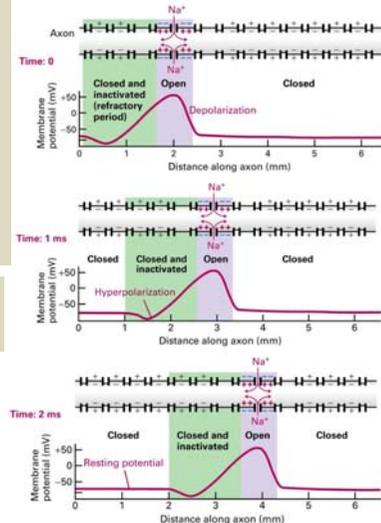


静止状態のニューロンでは調節を受けないK⁺チャネルは開いているが、もっとも大量に存在するNa⁺チャネルは閉じている。K⁺が外に出ることにより多くの細胞では内側に負の膜電位が生じている。

(b) Depolarized state (cytosolic face positive)



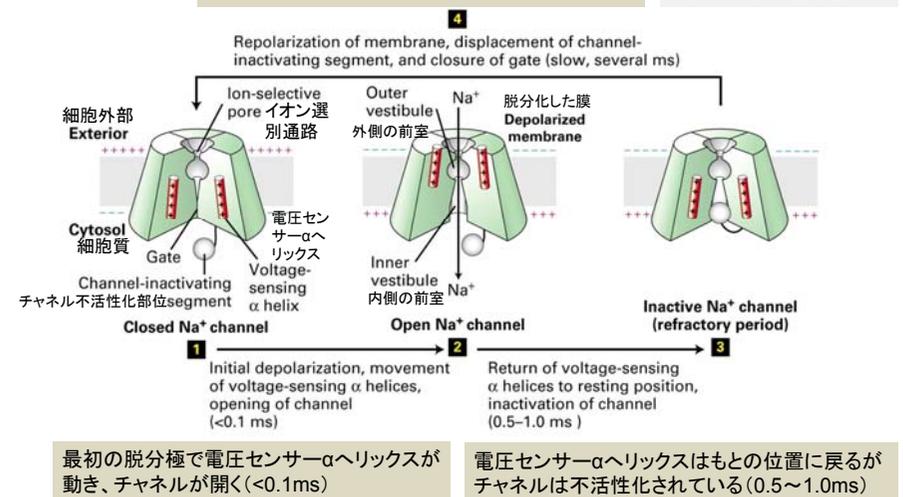
Na⁺チャネルが開くと大量のNa⁺が流入し、膜電位の逆転が起こる。



電圧依存性Na⁺チャネル

膜の再分極によりチャネル不活性化部位は移動するが、ゲートは閉じている(遅い、数ms)

4個の膜貫通ドメインが中央のイオン通路を形成



最初の脱分極で電圧センサーαヘリックスが動き、チャネルが開く(<0.1ms)

電圧センサーαヘリックスはもとの位置に戻るがチャネルは不活性化されている(0.5~1.0ms)

活動電位の発生機構

教科書213

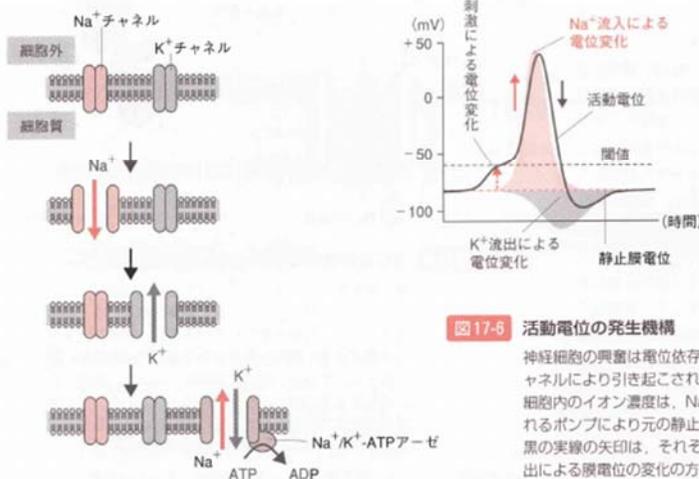


図17-6 活動電位の発生機構

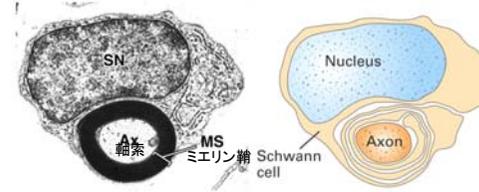
神経細胞の興奮は電位依存性のNa⁺チャネルとK⁺チャネルにより引き起こされる。興奮によって変化した細胞内のイオン濃度は、Na⁺/K⁺-ATPアーゼと呼ばれるポンプにより元の静止状態の値に戻される。赤と黒の実線の矢印は、それぞれ、Na⁺の流入とK⁺の流出による膜電位の変化の方向を示す

ミエリン鞘

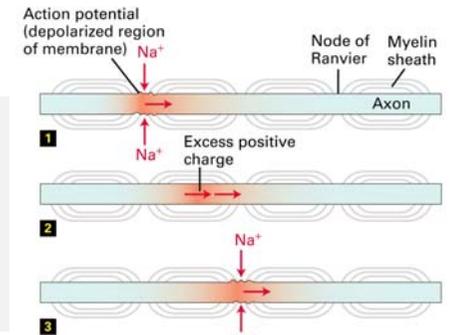
教科書215

ミエリン鞘は、グリア細胞が軸索のまわりを包むように巻いた結果できた特別な細胞膜の層であり、末梢神経系ではこのようなグリア細胞はシュワン細胞と呼ばれる。

ミエリン鞘の存在は活動電位の伝導を早くする。



ミエリン化されていない神経の活動電位電動速度はほぼ軸索の直径に比例する。脳のニューロンがミエリン化されていなければ、軸索の直径を10,000倍にする必要。



電圧依存性Na⁺チャネルがランビエ絞輪にしか存在しないので、活動電位に伴うNa⁺の流入は絞輪の部分だけで起こる。一つの絞輪で活動電位が発生すると(1)、細胞内で過剰となった陽イオンはミエリン化された軸索膜から逃げられず、軸索に沿って速やかに拡散し、次の絞輪を脱分極させ(2)、その絞輪に活動電位を発生させる(3)。このように活動電位は絞輪から絞輪にジャンプするように伝わっていく。

チャネル型受容体を介したシグナル伝達

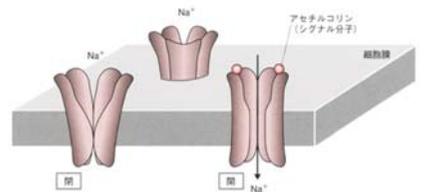
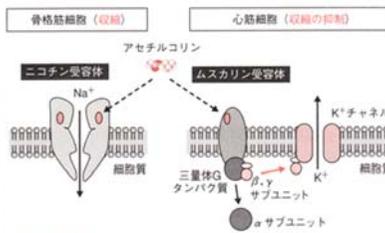
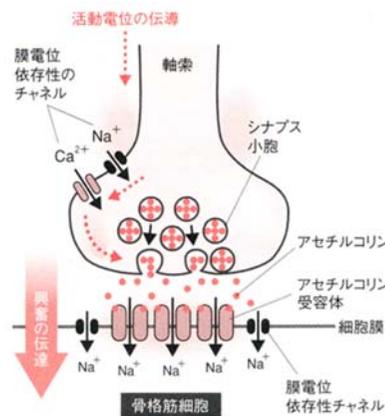


図15-3 アセチルコリン受容体 (ニコチン受容体) チャネルは過剰閉じているが(左)、アセチルコリンが結合するとチャネルが開いてNa⁺が通過できるように立体構造が変化する(右)



コラム図17-5 2種類のアセチルコリンの受容体

神経伝達物質のアセチルコリンの作用は、骨格筋細胞と心筋細胞では逆の作用がみられる。それは、アセチルコリンの受容体とアセチルコリンの作用を受けるイオンチャネルの種類が両者では異なっているからである

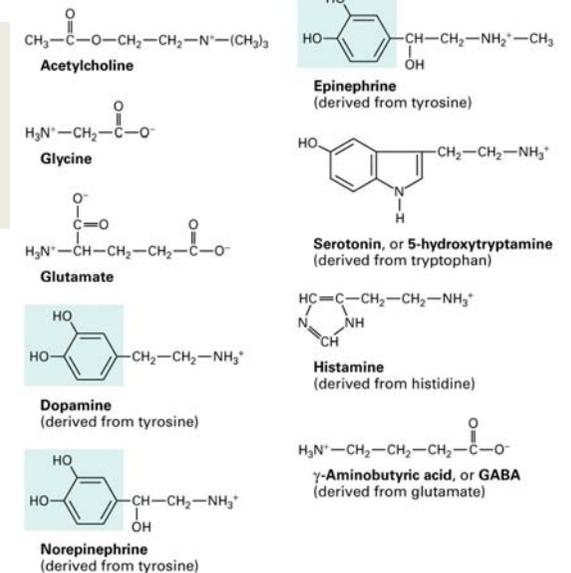


教科書P187, 216-217

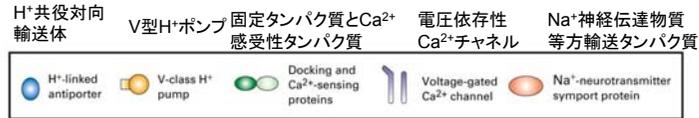
神経伝達物質

Epinephrine = Adrenaline (アドレナリン)

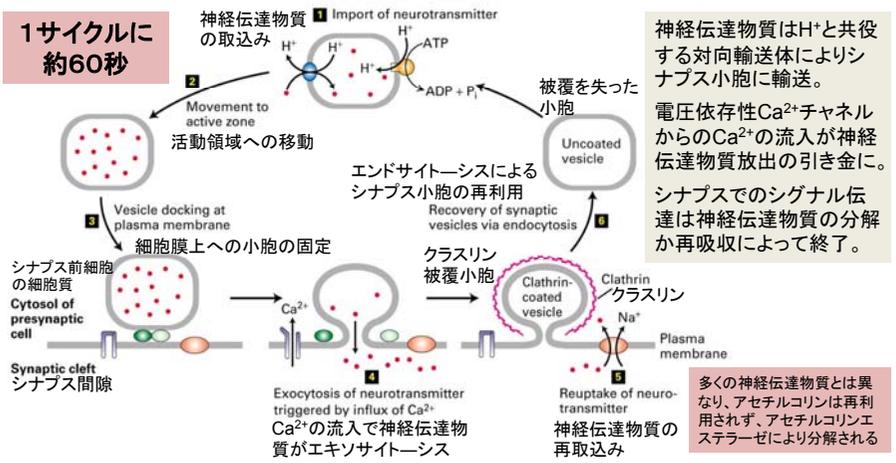
アセチルコリンを除く他の神経伝達物質はアミノ酸かその誘導体。すべて細胞質で合成され、軸索終末に存在するシナプス小胞に取り込まれ、たくわえられる。



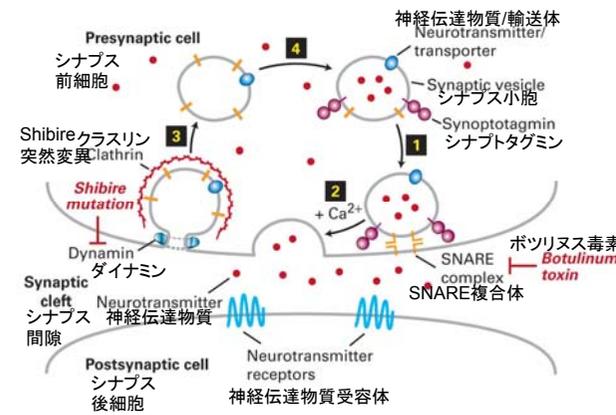
軸索終末での神経伝達物質の放出とシナプス小胞の再利用



1サイクルに約60秒



神経伝達物質の放出とシナプス小胞の再生

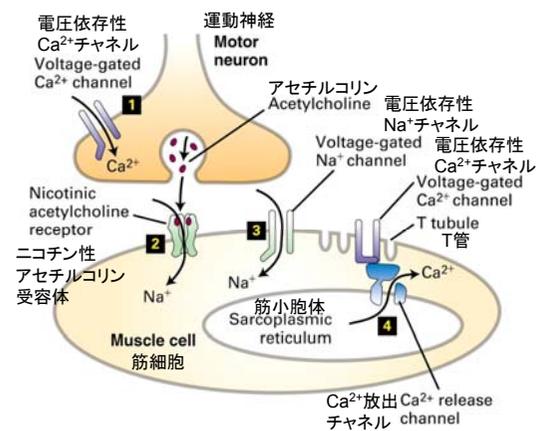


神経伝達物質含むシナプス小胞が活動領域に移動し、特定部位に固定(1)。
活動電位に応じ細胞膜上の電圧依存性Ca²⁺チャネルが開き、細胞外Ca²⁺流入によりシナプトタグミンの構造変化起し、小胞と細胞膜の融合を誘起(2)。
神経伝達物質輸送体とv-SNARE含むクラスリン/AP被覆小胞が内に向かって出芽し、ダイナミンによって解離(3)。
被覆とれた小胞は神経伝達物質を細胞質から取り込み完成したシナプス小胞となる(4)。
多くのシナプス小胞はこのようにしてエンドサイトーシスによって再利用される。

シナプトタグミンが膜融合と神経伝達物質の放出を抑制
ボツリヌス毒素は小胞上のv-SNAREであるVAMPを分解してエキソサイトーシスを阻害
ダイナミンに突然変異起るとシナプス小胞の再生行えない

神経接合部での各種イオンチャネルの段階的活性化

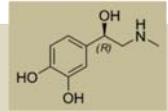
アセチルコリン依存性陽イオンチャネルが開くと筋収縮が起こる



活動電位がシナプス前細胞である運動ニューロンの終末に来ると電圧依存性Ca²⁺チャネルが開く(1)、アセチルコリンが放出され、筋細胞膜上のリガンド依存性アセチルコリン受容体を開口させる(2)。
その結果、流入したNa⁺が膜の局所的脱分極を誘起し、電圧依存性Na⁺チャネルが開き、活動電位発生(3)。
脱分極の広がりがT管に届くと細胞膜の電圧依存性Ca²⁺チャネルが感知し、筋小胞体膜のCa²⁺放出チャネルに伝わり、筋小胞体中のCa²⁺が細胞質中に放出され(4)、細胞質Ca²⁺濃度の上昇が筋肉を収縮させる。

アドレナリンは異なるGタンパク質受容体と結合

教科書P185

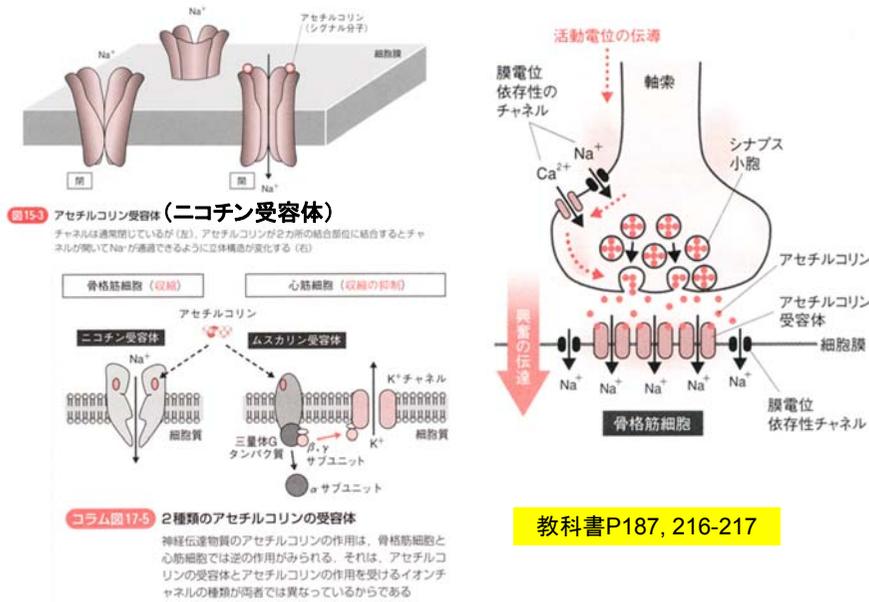


アドレナリンβ受容体:
肝臓や脂肪細胞表面の受容体へのアドレナリンの結合 ⇒ グルコースや脂肪酸の放出誘起
心筋細胞の受容体への結合 ⇒ 収縮速度高め、組織への血液供給を増加
腸の平滑筋受容体への結合 ⇒ 平滑筋の弛緩(心筋とは逆)

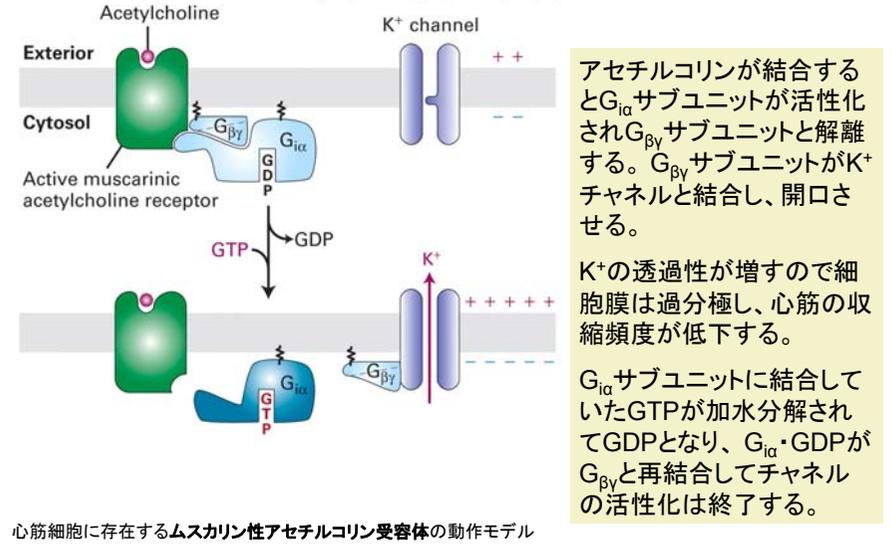
アドレナリンα受容体:
消化管・皮膚・腎臓などの血管にある平滑筋表面の受容体へのアドレナリンの結合 ⇒ 動脈が収縮し、末梢器官への血流が減少

アドレナリンβ受容体サブユニットβ₁とβ₂は、
アデニル酸シクラーゼを活性化させる促進性G_sタンパク質と共役
アドレナリンα受容体サブユニットのα₁は、
アデニル酸シクラーゼを阻害する阻害性G_iタンパク質と共役
アドレナリンα受容体サブユニットのα₂は、
ホスホリパーゼC(後述)を活性化するGタンパク質と共役

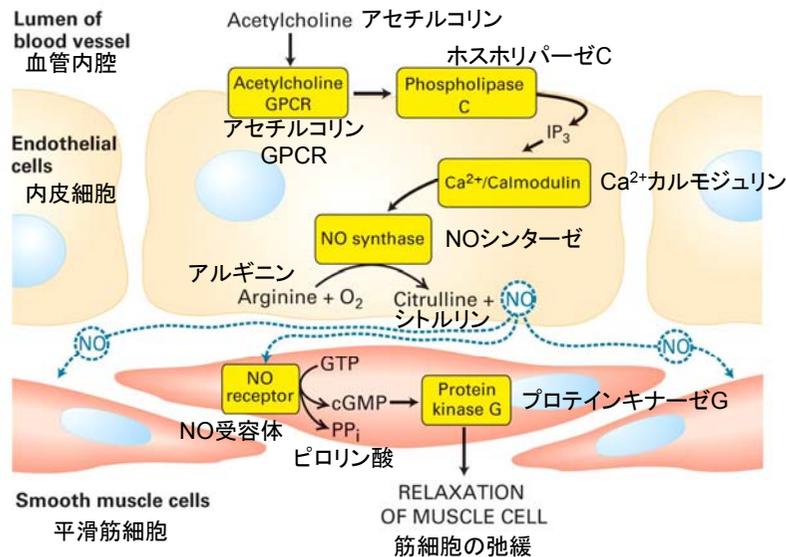
チャンネル型受容体を介したシグナル伝達



イオンチャンネルを調節するGタンパク質共役型受容体

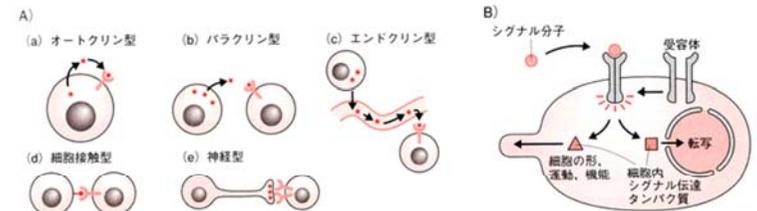


一酸化窒素(NO)とcGMPによる血管平滑筋収縮の調節



シグナル伝達の基本タイプ

教科書P173



細胞内シグナル伝達

- 外部シグナル⇒細胞⇒応答
 - 既存の特異的タンパク質の活性や機能が変化
 - 細胞が作る特異的タンパク質量が変化
- ある受容体は複数のシグナル伝達経路を活性化⇒異なる細胞応答誘起
- 膨大種のリガンドとそれに特異的な受容体が存在するが、細胞内シグナル伝達経路には比較的少数の伝達メカニズムしか存在しない

先週の補足

シグナル誘導型タンパク質切断を伴う経路

教科書P179

- 構成成分のタンパク質が分解され、本質的に不可逆型の経路が存在

⇔ 上述の可逆的シグナル伝達経路とは対照的

- NF-κB(kappaB)経路 (NF-κB passway)

- 細胞が多数のストレス誘導条件に迅速・強力に応答することを可能にする

- Notch/Delta経路 (Notch/Delta passway)

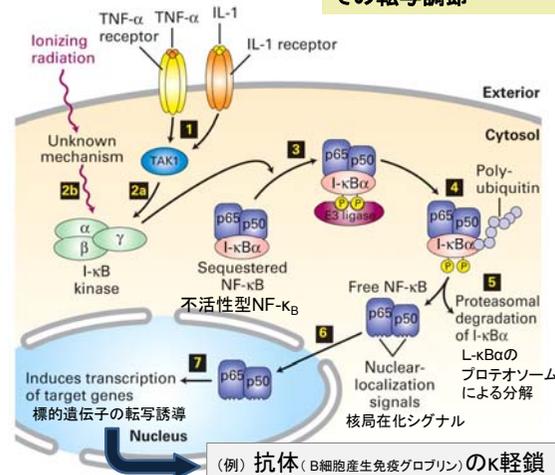
- 発生の際に多数の細胞の運命を決定

NF-κB(kappaB)シグナル伝達経路

休止細胞ではp50とp65で構成された二量体転写因子
NF-κBは細胞質に集められ、阻害因子のI-κBに結合

腫瘍壊死因子α(TNF-α)やインターロイキン1(IL-1)が感染により近傍細胞から放出

哺乳類の免疫系細胞での転写調節



TNF-α または IL-1 に刺激あると、TAK1 キナーゼの活性化が誘導され (1)、三量体 I-κB キナーゼ活性化 (2)、I-κB キナーゼによる I-κB のリン酸化と E3 ユビキチンリガーゼの結合 (3) 続き、I-κB のポリユビキチン化 (4) がプロテオソームによる分解に導く (5)。

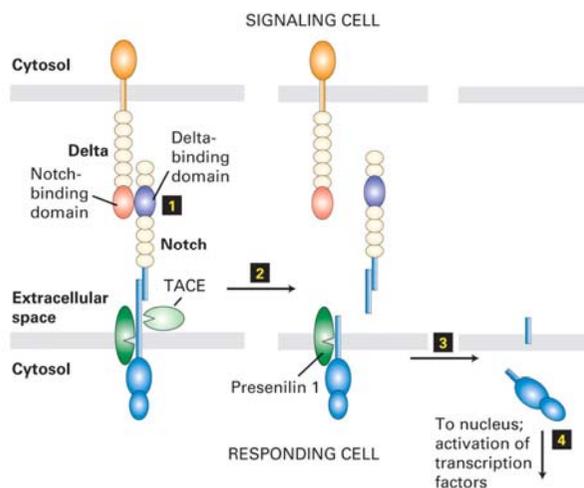
I-κB の除去によって NF-κB の両方のサブユニットがもつ核局在化シグナル (NLS) が露出され、核への移行が可能になる (6)。

NF-κB はシグナル伝達を終了させるように働く I-κB の α サブユニットをコードする遺伝子を含め多数の標的遺伝子の転写を活性化する (7)。

(例) 抗体 (B細胞産生免疫グロブリン) のκ軽鎖

Notch/Deltaシグナル伝達経路

応答細胞上のNotchの細胞外サブユニットはその膜貫通型細胞質サブユニットと結合



Notchが近傍のシグナル伝達細胞上のリガンドであるDeltaに結合する(1)と、膜に結合したメタプロテアーゼTACE(腫瘍壊死因子α変換酵素)によるNotchの切断の引き金を引き、細胞外部分を解離(2)

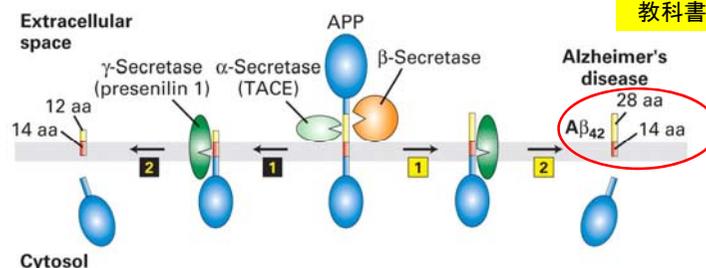
膜内在性タンパク質であるプレセニリン1が細胞内切断を触媒し、Notch細胞質部分が解離(3)

このNotch部分は核への移行に続き、いくつかの転写因子を活性化(4)

発生の際の細胞の運命に影響を与える遺伝子の発現を左右する。

Notch/Deltaシグナル伝達経路を介したアルツハイマー症候群のアミロイド斑関与物質の形成

教科書P256



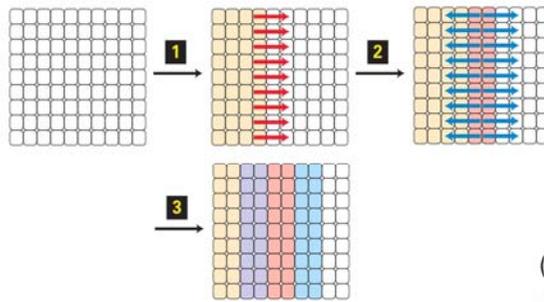
αセクターゼとγセクターゼによる段階的なタンパク質分解による切断で26個のアミノ酸からなる無害な膜埋没型タンパク質を生成(γセクターゼはいくつかのタンパク質複合体だが、膜内切断を触媒するタンパク質分解部位はプレセニリン1内に存在)

細胞外ドメインがβセクターゼに続きγセクターゼで切断されるとアルツハイマー症候群のアミロイド斑を形成する42残基からなるペプチドAβ₄₂ができる

どちらの経路でもAPPの細胞質部分は細胞質ゾルに解離されるがその機能は分かっていない

調節因子の量の勾配による細胞運命の制御

Initial population



最初等価の細胞群でも、細胞の移動やシグナルの偏りによってシグナルを分泌する第二の細胞集団を生じる。このシグナルは近くのあるいくつかの細胞にしか届かない(1)。シグナルを受容した細胞が新たな細胞集団を作り、両側に別のシグナルを分泌する(2)。そのシグナルは別の細胞集団を誘導する。

誘導 (Induction) :

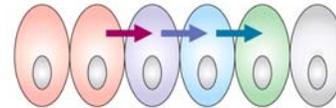
一つの細胞集団が近傍の細胞の運命に影響を与えること

誘導性シグナル伝達はリレー式と勾配式シグナル伝達によって働く

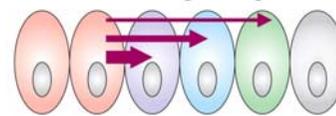
リレーモードでは、最初のシグナルが発信源近くの細胞を特定の運命に導くような誘導カスケードを誘導し、次にこれらの細胞が別のシグナルを発生して周囲を組織化する。

勾配モードでは、シグナルを受け取る細胞の運命はそこに届くシグナルの量によって決められる。

(a) Relay signaling

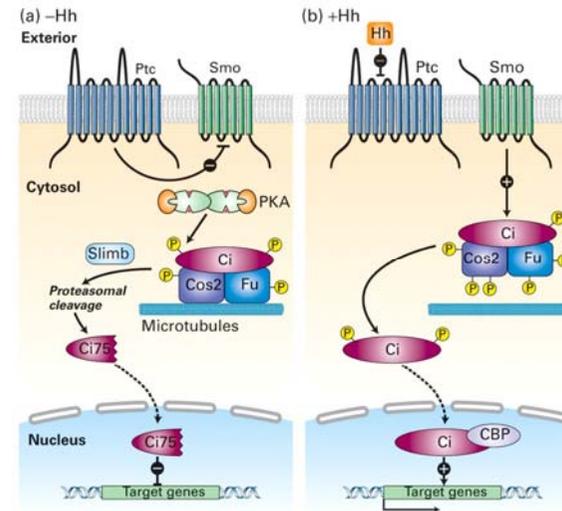


(b) Gradient signaling



Hedgehog(Hh)シグナル伝達経路

2つの膜貫通タンパク質を必要とするHedgehogのシグナル伝達は標的遺伝子を抑制から解除する



Hhがない場合、Patched(Ptc)タンパク質がSmoothened(Smo)タンパク質を阻害する。

Smoによるシグナル伝達がないと、Fused(Fu)、Costal-2(Cos-2)およびCubitis interruptus(Ci)タンパク質を含む複合体が微小管に結合する。

Ciはユビキチン/プロテアソーム関連F-Boxタンパク質Slimbを要する過程で切断され転写リプレッサーとして機能する断片Ci75を生じる。

Hhが存在すると、PtcによるSmoの阻害が解除され、Smoからのシグナル伝達がFuとCos-2の過剰リン酸化とFu/Cos-2/Ci複合体の微小管からの解離を誘起。

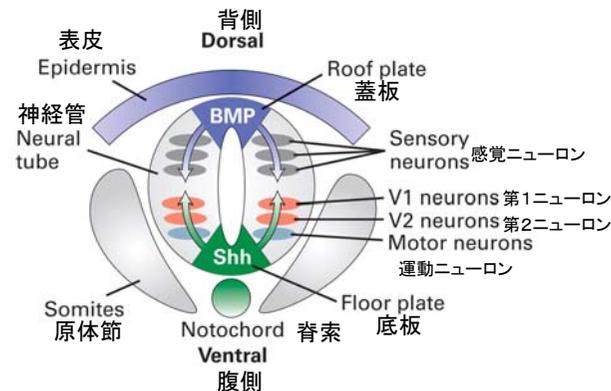
そのことで交互に修飾されるCiの全長は安定に保たれ、CiはCREB結合タンパク質(CBP)と連携して転写アクチベーターとして機能する。

HedgehogとTGFβの濃度勾配は神経管の細胞タイプを決定する

脊索で生産されるSonic hedgehog(Shh)は底板の発生を誘導

底板はShhを生産し、腹側⇒背側の勾配を形成し、次の細胞運命を誘導

背側領域では覆いをして外胚葉細胞から分泌されるTGFβファミリーのBMPタンパク質(BMP4やBMP7)が同様の働きをして、背側の細胞運命を決定



復習問題

- 細胞外からの可溶性分子によるシグナル伝達は、内分泌、パラ分泌、自己分泌シグナル伝達の三つに分類できる。この三つの細胞間シグナル伝達の違いを説明せよ。成長ホルモンは脳下垂体から分泌され、肝臓にある成長ホルモン受容体に働きかける。これは上の三つのどのシグナル伝達にあたるか。それはなぜか。
- シナプスにおける興奮の伝達の仕組みを説明せよ。
- ミエリン鞘が存在する有髄繊維とよばれる神経細胞の軸索での活動電位の伝達の機構を説明せよ。