

総説

# 細胞内におけるシグナル伝達の基本機構

高井 義美\*

## 情報伝達と信号伝達

多細胞生物の生命は恒常性(ホメオスターシス)によって維持されており, このホメオスターシスは, 基本的には細胞間と細胞内のシグナル伝達機構によって制御されている. 細胞間シグナル伝達機構とは, 図1に示すように, 内分泌系, 神経系, パラクリン系およびオートクリン系の4つの様式で, ホルモンや神経伝達物質, 細胞増殖因子, サイトカインなど, 種々の細胞外シグナル物質を介して細胞間でコミュニケーションが行われ, 個々の細胞機能を制御する機構のことである. 最近, 細胞と細胞の直接接着によるコミュニケーションの様式が存在することが明らかになっている. 一方, 細胞内シグナル伝達機構とは, これら5つの様式で到達した細胞外シグナル物質を受容する細胞が, これを細胞内に正確に伝達し, 的確に処理して応答する機構のことである. このシグナル伝達機構で重要な概念は, 図2Aに示すように, あ

る特定の細胞外シグナル物質にどの細胞が反応するかは, 細胞外シグナル物質によって決定されるのではなく, 個々の細胞がその細胞外シグナル物質に対する受容体を発現しているか否かによって決定されることである. また, その細胞が細胞外シグナル物質にどのように応答するのも, 細胞外シグナル物質によって決定されるのではなく, その細胞にすでにプレセットされている機構によって決定されることである. すなわち, 図2Bに示すように, 個々の細胞の細胞内シグナル伝達機構は基本的には共通しているが, その機構の下流に位置し, その機構によって制御されている細胞機能は個々の細胞によって異なっており, その結果, 個々の細胞固有の機能が発現されるのである. このように, 細胞間と細胞内のシグナル伝達機構では, あくまでも信号(シグナル)が伝達されるのであり, 情報(メッセージ)が伝達されるのではない.

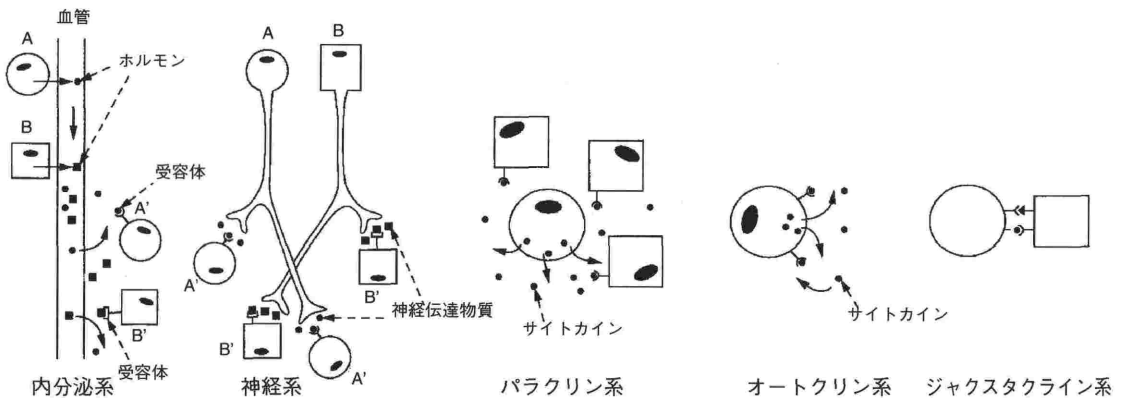


図1 5つの細胞間シグナル伝達の機構

\*大阪大学医学部分子生理化学教室

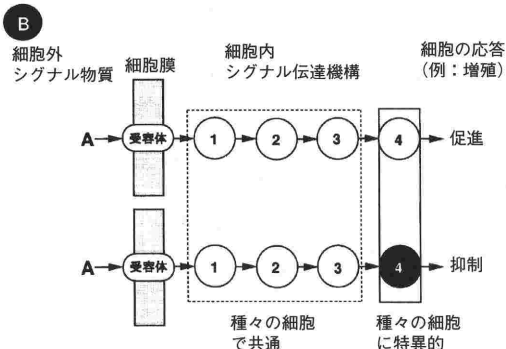
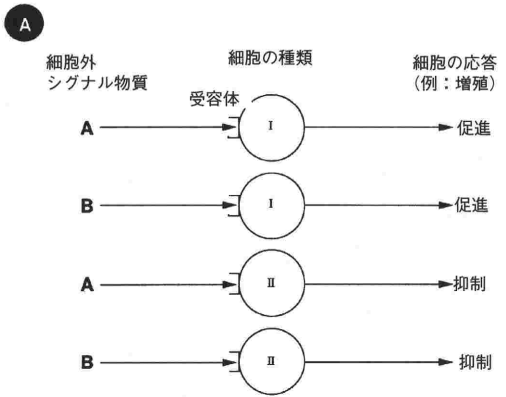


図2 細胞内シグナル伝達の基本概念

細胞外シグナル物質と細胞膜受容体

ステロイドホルモンやチロキシン、ビタミンA、ビタミンDなどの一部の脂溶性物質は細胞膜を通過して細胞内に存在している受容体に作用する。しかし、これら以外の大部分の物質、例えば、ペプチド性ホルモン、神経伝達物質、サイトカインなどは細胞内に入ることができず、細胞膜に存在している受容体に作用する。図3に示すように、一般に、細胞膜受容体は、細胞外に細胞外シグナル物質と結合する領域を、細胞内に受容体の機能を発現する領域を有しており、細胞外シグナル物質がその結合領域に結合すると、細胞内の機能発現領域の構造が変化してその機能が変化し、細胞内にシグナルが伝達される。細胞膜受容体には、その構造から、細胞膜を一回貫通した蛋白質からできているものや、細胞膜を何回も貫通した蛋白質からできているもの、また、サブユニット構造を有しているものなどがある。細胞膜を一回貫通した蛋白質の受容体では、細胞外シグナル物質が

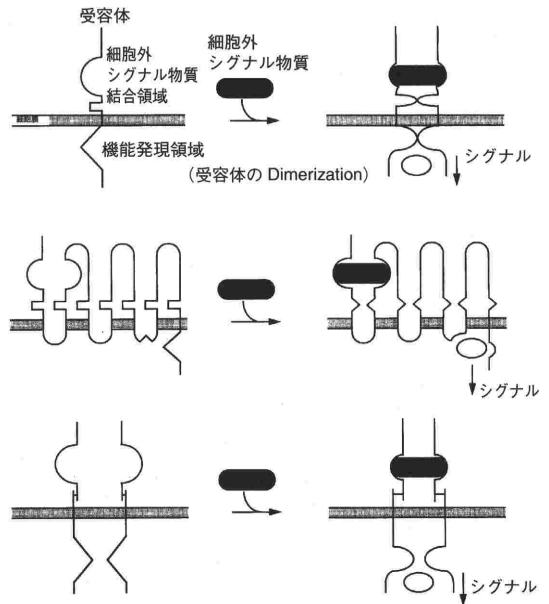


図3 細胞膜受容体の基本構造と活性化機構

細胞外領域に結合して細胞内の機能領域の構造変化を引き起こすためには、“Dimerization”することが必須である。細胞膜を何回も貫通した蛋白質の受容体では、この“Dimerization”は必須ではない。また、細胞膜受容体はその機能から、図4に示すように分類することができる。

(1) イオンチャンネル型 (ニコチン (n) 性アセチルコリン受容体や GABA<sub>A</sub>受容体など)

この型の受容体は細胞膜を何回も貫通し、リン脂質二重層の中でイオンが通過するチャンネルを形成している。細胞外シグナル物質がその結合領域に結合することにより、このイオンチャンネルは開閉する。

(2) GTP結合蛋白質 (G蛋白質) 共役型 (ムスカリン (m) 性アセチルコリン受容体や  $\alpha$ -,  $\beta$ アドレナリン受容体など)

この型の受容体は細胞膜を7回貫通しており、細胞外シグナル物質がその結合領域に結合すると、細胞内のG蛋白質結合領域の構造が変化してG蛋白質にシグナルが伝達される。

(3) 酵素型

この型の受容体は、受容体蛋白質自体に酵素活性が存在しており、細胞外シグナル物質がその結合領域に結合すると、細胞内の酵素活性中心の構造が変化して酵素活性を促進する。このタイプの

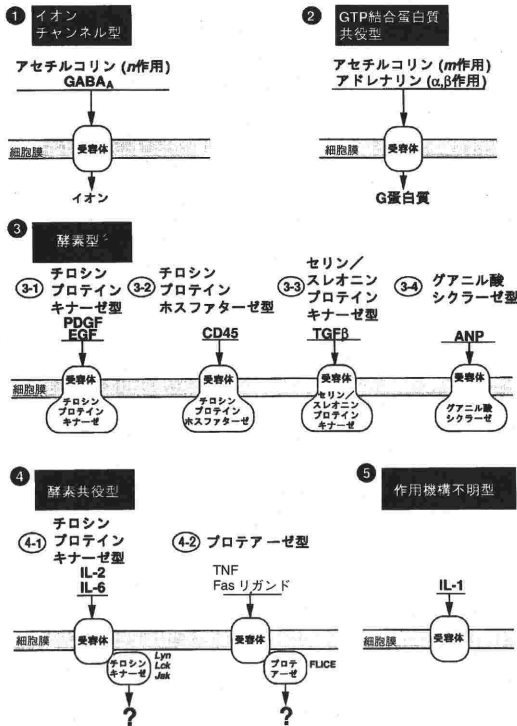


図4 細胞膜受容体の分類

受容体は、その酵素活性の種類によってさらに次のように細分類される。

- (3-1) チロシンプロテインキナーゼ型 (PDGF受容体やEGF受容体など)
- (3-2) チロシンプロテインホスファターゼ型 (CD45など)
- (3-3) セリン/スレオニンプロテインキナーゼ型 (TGFβ受容体など)
- (3-4) グアニル酸シクラーゼ型 (ANP受容体など)

(4) 酵素共役型

受容体には酵素活性は認められないが、受容体に結合しているサブユニットに酵素活性が認められる型。細胞外シグナル物質がその結合領域に結合すると、細胞内の酵素活性を有しているサブユニットとの結合領域の構造が変化し、そのサブユニットにシグナルを伝達して酵素活性を促進する。このタイプの受容体は、その酵素活性の種類によってさらに次のように細分類される。

- (4-1) チロシンプロテインキナーゼ型 (IL-2やIL-6などの種々のサイトカイン

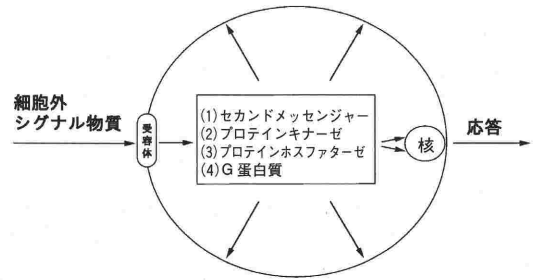


図5 細胞内シグナル伝達の基本因子

の受容体など)

- (4-2) プロテアーゼ型 (TNFの受容体やFas受容体など)

- (5) 作用機構不明型 (IL-1受容体など)

細胞内シグナル伝達経路の4種類の基本因子

細胞内にシグナルが伝達されると、このシグナルは細胞の隅々まで張り巡らされた細胞内シグナル伝達経路に伝達される。このシグナル伝達経路を構成する基本因子としては、図5に示すように、

- (1) セカンドメッセンジャー
- (2) プロテインキナーゼ
- (3) プロテインホスファターゼ
- (4) G蛋白質

の4種類が知られている。

セカンドメッセンジャーとしては、最初に発見された cyclicAMP や、その後見出された cyclicGMP, Ca<sup>2+</sup>, ジアシルグリセロール, イノシトール三リン酸 (IP<sub>3</sub>) など数種類が知られている。cyclicAMP は ATP からアデニル酸シクラーゼによって、cyclicGMP は GTP からグアニル酸シクラーゼによって、ジアシルグリセロールと IP<sub>3</sub> は イノシトールリン脂質からホスホリパーゼ C によってそれぞれ産生される。プロテインキナーゼには、蛋白質のセリンあるいはスレオニンの水酸基をリン酸化するセリン/スレオニンプロテインキナーゼと、蛋白質のチロシンの水酸基をリン酸化するチロシンプロテインキナーゼがある。生体内の60~70%の蛋白質はリン酸化されており、これらの蛋白質をリン酸化するプロテインキナーゼは数多くの種類が見出されているが、一説には2,000~3,000種類存在していると言われている。その代表的なものに、cyclicAMP によって活性化

される cyclicAMP 依存性プロテインキナーゼ (A キナーゼ), cyclicGMP によって活性化される cyclicGMP 依存性プロテインキナーゼ (G キナーゼ),  $Ca^{2+}$  によって活性化されるグリコーゲンホスホリラーゼキナーゼやミオシン軽鎖キナーゼ, カルモデュリン依存性プロテインキナーゼ,  $Ca^{2+}$  とリン脂質の存在下にジアシルグリセロールによって活性化されるプロテインキナーゼ C (C キナーゼ) などが知られている。一方, チロシンプロテインキナーゼには, PDGF や EGF の受容体などのような受容体型以外に, 酵素活性を有していない受容体と結合する Src や Lyn, Syk, Jak などのような非受容体型がある。プロテインホスファターゼには, セリンあるいはスレオニンのリン酸を脱リン酸化するセリン/スレオニンプロテインホスファターゼと, チロシンのリン酸を脱リン酸化するチロシンプロテインホスファターゼがある。セリン/スレオニンプロテインホスファターゼには, 1 型, 2 A 型, 2 B 型, 2 C 型の 4 種類が知られており, チロシンプロテインホスファターゼには, CD45 のような細胞膜受容体型以外に, Cdc25 のような細胞膜非受容体型がある。このプロテインホスファターゼも 2,000~3,000 種類存在していると言われている。G 蛋白質では, アデニル酸シクラーゼを活性化する Gs, イノシトールリン脂質ホスホリパーゼ C を活性化する Gq など,  $\alpha, \beta, \gamma$  の異なった 3 種類のサブユニットからできている一群 ( $\alpha\beta\gamma$  型 G 蛋白質) と, Ras や Rho, Rab などサブユニット構造を有していない分子量の小さい一群 (低分子量 G 蛋白質) がある。 $\alpha\beta\gamma$  型 G 蛋白質の G 蛋白質としての活性は  $\alpha$  サブユニットに存在している。この  $\alpha$  サブユニットは現在 19 種類,  $\beta$  と  $\gamma$  サブユニットもそれぞれ 5 種類と 8 種類見出されており, したがって, 数百種類の  $\alpha\beta\gamma$  型の G 蛋白質のアイソフォームが存在することになる。また, 低分子量 G 蛋白質は現在 100 種類近く見出されている。最近, プロテアーゼが, 細胞のアポトーシスを引き起こす TNF の受容体や Fas 受容体のシグナル伝達経路できわめて重要な役割を果たしていることが明らかになりつつある。

これらの基本因子が色々な組み合わせで数多くの細胞内シグナル伝達経路を構成している。これらの因子がシグナルを伝達する機構は, 図 6 に示

すように, 基本的には同じである。すなわち, セカンドメッセンジャーでは, その濃度が上昇すると, それぞれの標的蛋白質に非共有結合で結合し, アロステリック様式によってその標的蛋白質の機能を変化させる。セカンドメッセンジャーがその濃度の低下に伴って標的蛋白質から解離すると, 標的蛋白質の機能がもとの状態に戻る。プロテインキナーゼやプロテインホスファターゼの場合では, プロテインキナーゼがその基質蛋白質を共有結合によってリン酸化すると, その蛋白質の機能が変化する。基質蛋白質の機能の遂行が終了すると, プロテインホスファターゼによって脱リン酸

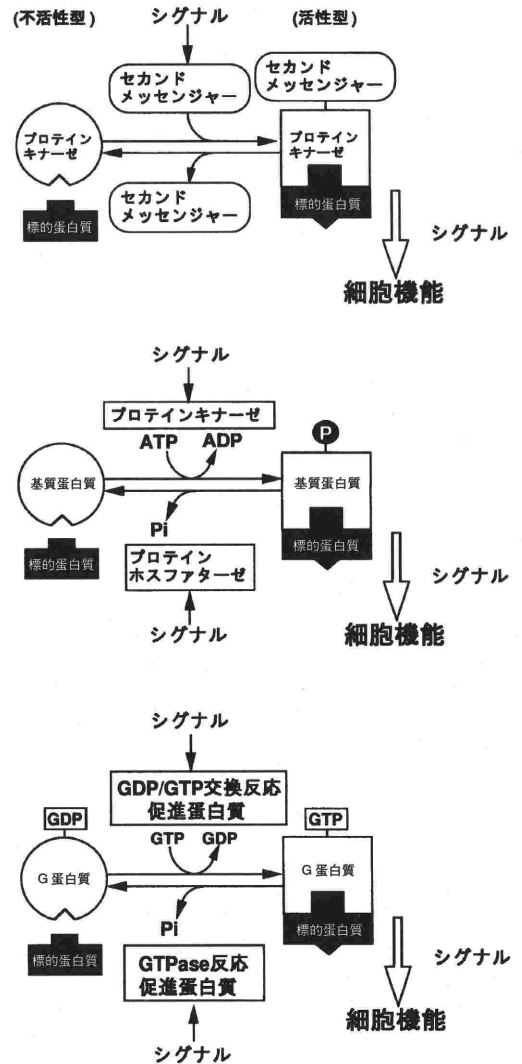


図 6 細胞内シグナル伝達の基本因子の作用機構

化されてもとの状態に戻る。G蛋白質の場合には、GDPを結合している状態の不活性型が、上流の何らかのシグナルを受けると、G蛋白質からGDPが解離してGTPが結合し、活性型に転換される。このGTP結合型が標的蛋白質と作用してシグナルを下流に伝達する。その後、G蛋白質が有している内在性のGTPase活性によってGDP結合型に戻る。このように、これらのシグナル伝達因子は基本的には、上流のシグナルを受けて“on (活性型)”になり、下流にシグナルを伝達して“off (不活性型)”に戻るということを繰り返しながら、シグナルを伝達しているのである。

### セリン/スレオニンプロテインキナーゼとチロシンプロテインキナーゼ

図7に示すように、セリン/スレオニンプロテインキナーゼでは、その基質蛋白質をリン酸化すると、その基質蛋白質の構造が変化し、その構造変化にもとづいて機能が変化することによって、さらにシグナルを下流に伝達する。一方、チロシンプロテインキナーゼでは、このような作用以外に、チロシンプロテインキナーゼ自体がリン酸化され(自己リン酸化)、そのリン酸化によってその領域の構造が変化して別の蛋白質がこのチロシンリン酸化領域に結合する。そして、この結合によって、結合した蛋白質の構造が変化し、さらにシグナルを下流に伝達する。すなわち、チロシンプロテインキナーゼのシグナル伝達では酵素蛋白質と蛋白質との直接結合によってシグナルを伝達することが重要なのである。

### 細胞内シグナルの増幅

細胞外シグナル物質が細胞内へシグナルを伝達する場合、大量のシグナルを速やかに伝達する場合と、少量のシグナルを徐々に伝達する場合がある。前者の場合には、細胞内のシグナル伝達はその増幅機構を介して伝達される。図8に示すように、たとえば、グルカゴンはcyclicAMPを介してグリコーゲンを速やかに分解する。グルカゴンはその受容体にストイキオメトリックに結合し、その結果、アデニル酸シクラーゼを活性化する。アデニル酸シクラーゼは酵素であるので、1分子の活性化された受容体はこの酵素を介して多くのcyclicAMPを産生する。産生されたcyclicAMP

はAキナーゼにストイキオメトリックに結合するが、このAキナーゼは酵素であるため、多くのグリコーゲンホスホリラーゼキナーゼをリン酸化して活性化し、さらに、このキナーゼが酵素として多くのグリコーゲンホスホリラーゼをリン酸化して活性化する。すなわち、1分子の細胞外シグナル物質によって活性化された受容体は、この細胞内シグナル伝達系を介して、あたかも“カスケード”のようにそのシグナルの伝達を増幅し、短い時間に大量のグリコーゲンを分解することができるのである。このような増幅機構は種々の細胞内シグナル伝達経路に認められる。

### 細胞内シグナル伝達経路の多岐性

Gs-アデニル酸シクラーゼが共役した細胞膜受容体のシグナル伝達経路では、cAMP-Aキナーゼ系のシグナル伝達経路だけが活性化される。また、Gq-イノシトールリン脂質ホスホリパーゼCが共役した細胞膜受容体のシグナル伝達経路では、ジ

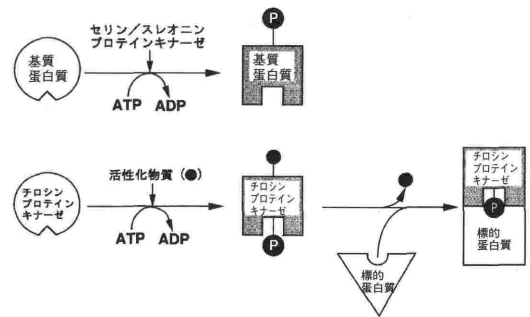


図7 セリン/スレオニンプロテインキナーゼとチロシンプロテインキナーゼの作用機構の基本的な違い

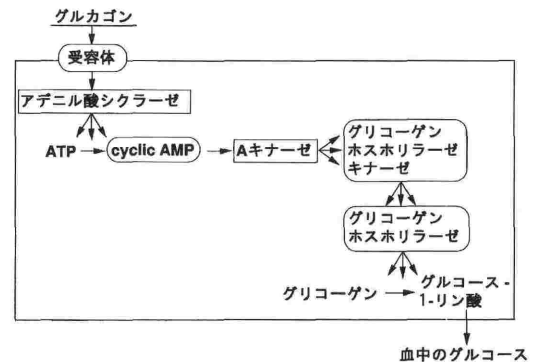


図8 細胞内シグナル伝達の増幅機構の一例

アシルグリセロール-C キナーゼ系と  $IP_3$ - $Ca^{2+}$  系の2つの伝達経路が活性化される。しかし、例えば、図9に示すように、PDGF 受容体のシグナル伝達経路の場合では、チロシンのリン酸化反応を介して、シグナルが下流に流れるにしたがってそのシグナル伝達経路はいくつにも分岐し、それぞれの分岐したシグナル伝達経路が多様な細胞機能を制御する。例えば、PDGF により活性化された PDGF 受容体の細胞質側領域には、Grb2、ホスファチジルイノシトール (PI) 3 キナーゼ、Ras GTPase 活性化因子 (GAP)、イノシトールリン脂質ホスホリパーゼ  $C\gamma$  といった蛋白質が SH2 領域を介して PDGF 受容体のリン酸化チロシン残基に結合する。Grb2 の下流では Ras が活性化されて Raf プロテインキナーゼを介して MAP キナーゼカスケードを活性化する。また、PI3 キナーゼは  $PIP_3$  を産生し、このリン脂質が未知の蛋白質の機能を制御する。さらに、Ras GAP には Rho GAP である p190 が結合することから、Rho

を介するシグナル伝達経路にもシグナルを伝達する。さらに、イノシトールリン脂質ホスホリパーゼ  $C\gamma$  は、ジアシルグリセロール-C キナーゼ系と  $IP_3$ - $Ca^{2+}$  系の2つの伝達経路を活性化する。このように活性化された PDGF 受容体には、まず多種類のシグナル伝達因子がアダプター機能により蛋白質-蛋白質相互作用を介して結合し、その下流ではおもにプロテインキナーゼ系を介して酵素反応によりシグナルが増幅され、最終的な細胞応答が引き起こされる。

細胞内シグナル伝達経路のクロストーク

細胞内シグナル伝達経路は互いに密接に関係しながら細胞機能を制御しており、この細胞内シグナル伝達経路の相互作用は一般に“クロストーク”とよばれている。たとえば、図10に示すように、骨格筋のグリコーゲンホスホリラーゼキナーゼは  $Ca^{2+}$  によって活性化され、この活性化は A キナーゼによりリン酸化されると一層促進される。この場合、 $Ca^{2+}$  が存在しないと、A キナーゼによってリン酸化されてもグリコーゲンホスホリラーゼキナーゼの活性は上昇しない。このクロストークは骨格筋の生理作用の制御においてきわめて合目的である。すなわち、運動神経終末から放出されるアセチルコリンによって骨格筋内で  $Ca^{2+}$  濃度が上昇し、この  $Ca^{2+}$  がトロポニンに作用して筋収縮を引き起こす。一方、 $Ca^{2+}$  はグリコーゲンホスホリラーゼキナーゼを介してグリコーゲン分解を促進してグルコース代謝を亢進させ、その結果、エネルギー源としての ATP を供給する。この際、交感神経が興奮して副腎髄質からアドレナリンが放出されると、アドレナリンが cyclicAMP

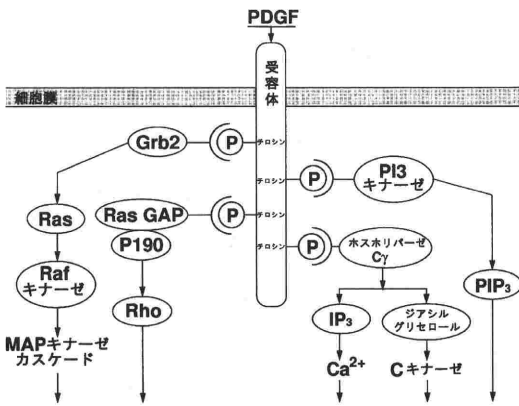


図9 細胞内シグナル伝達経路の多岐性の一例

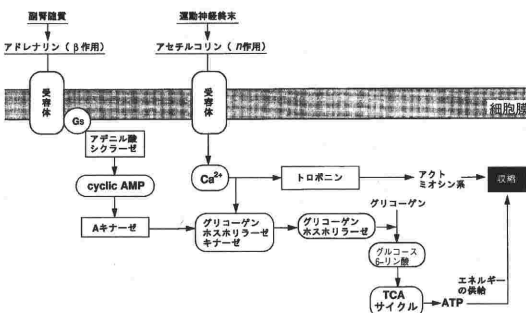


図10 細胞内シグナル伝達の協調性クロストークの一例

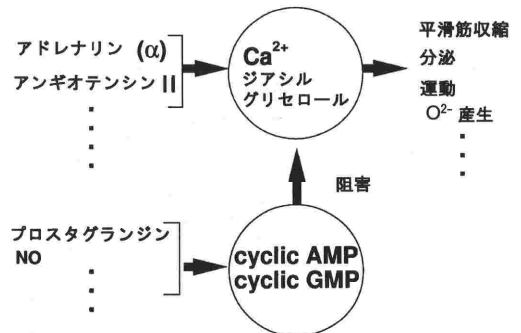


図11 細胞内シグナル伝達の拮抗的クロストークの一例

-A キナーゼ系を介してグリコーゲンホスホリラーゼキナーゼを活性化し、グリコーゲン分解を亢進して ATP の供給をさらに高める。一方、図11に示すように、平滑筋の収縮や分泌、運動、 $O^2$ -産生などには  $IP_3$ - $Ca^{2+}$ 系とジアシルグリセロール-C キナーゼ系が関与しており、これらの反応は

cyclicAMP-A キナーゼ系によって抑制される。このような細胞では、cyclicGMP も cyclicAMP と同様の作用を示す。このように、細胞内シグナル伝達系は、上述した多岐性ととも、細胞内でネットワークをはりめぐらし、クロストークしながら細胞機能を制御している。