

シグナル伝達の時空と場

第88回SH情報文化研究会「未来の教育」 zoom形式
時間: 2022年4月24日 07:00 PM 大阪、札幌、東京



はじめに

- A. 生命の特徴とヒト
- B. 生体内シグナル伝達機構
- C. 受容体・イオンチャネルの構造と機能そして進化
- D. 細胞内シグナル伝達

教科書: 新薬理学入門(3版) 南山堂(2008)

参考文献: Katzung, 2014; Goodman & Gilman, 2011;

Encyclopedic Ref Mol Pharmacol, 2003; Hille, 2001

「ヒトとは何だろう」「受容体・チャネル遺伝子の改変修飾と疾病・治療モデル」(TOUR)

機関リポジトリ(TOURなど)に「柳澤輝行」のPDFファイルが約90あります。

柳澤輝行（1950年生まれ）

東北大学・医学部・名誉教授（薬理学）

附属図書館元副館長

東北福祉大学元教授、芳縁在宅診療所顧問・医師

循環器系・神経系薬理学

イオンチャネル、受容体、シグナル伝達、細胞内Ca²⁺濃度

新薬開発

カルシウム拮抗薬 [狭心症・高血圧治療薬]

ニコランジル [カリウムチャネル開口薬、狭心症治療薬、急性心不全治療薬]

ピモベンダン、ベスナリノン、ミルリノン [急性心不全治療薬]

β1アドレナリン受容体刺激薬 [心不全治療薬、デノパミン]

β2アドレナリン受容体刺激薬 [喘息治療薬、プロカテロール]

β3アドレナリン受容体刺激薬 [抗肥満薬、過活動膀胱治療薬]

新薬理学入門（3版） 南山堂（2008）

カッツング薬理学、イラストレイテッド薬理学 丸善出版

休み時間の薬物治療学 講談社

休み時間の薬理学ワークブック 講談社

新薬理学入門

改訂3版

東北大学大学院教授 柳澤輝行 編著
東北大学大学院教授 谷内一彦 著
尚絅学院大学大学院教授 布木和夫 著
東北大学大学院准教授 助川 淳

リップンコット シリーズ イラストレイテッド 薬理学

[原書6版]

Wolters Kluwer

Lippincott
Illustrated
Reviews

Pharmacology

Sixth Edition

Series Editor:

休み時間の ワークブック 薬理学

1テーマ10分



監訳
柳澤輝行 / 丸山 敬

- | | |
|-------|-------|
| 青山 晃治 | 清水 孝洋 |
| 有賀 純 | 平 英一 |
| 安西 尚彦 | 武田 泰生 |
| 池田 龍二 | 田中 秀和 |
| 石井 邦明 | 中野 大介 |
| 石井 邦雄 | 西端 正洋 |
| 今井由美子 | 西山 成 |
| 岩本 隆宏 | 林 啓太郎 |
| 牛首 文隆 | 東 洋一郎 |
| 大内 基司 | 前山 一隆 |
| 河上 貞 | 丸山 敬 |
| 喜多紗斗美 | 三輪 聡一 |
| 栗原 順一 | 物山 悦彦 |
| 眞林なごみ | 谷内 一彦 |
| 齊藤 源典 | 柳澤 輝行 |
| 坂本 謙司 | 山下 眞美 |
| 櫻井 隆 | 吉岡 充弘 |

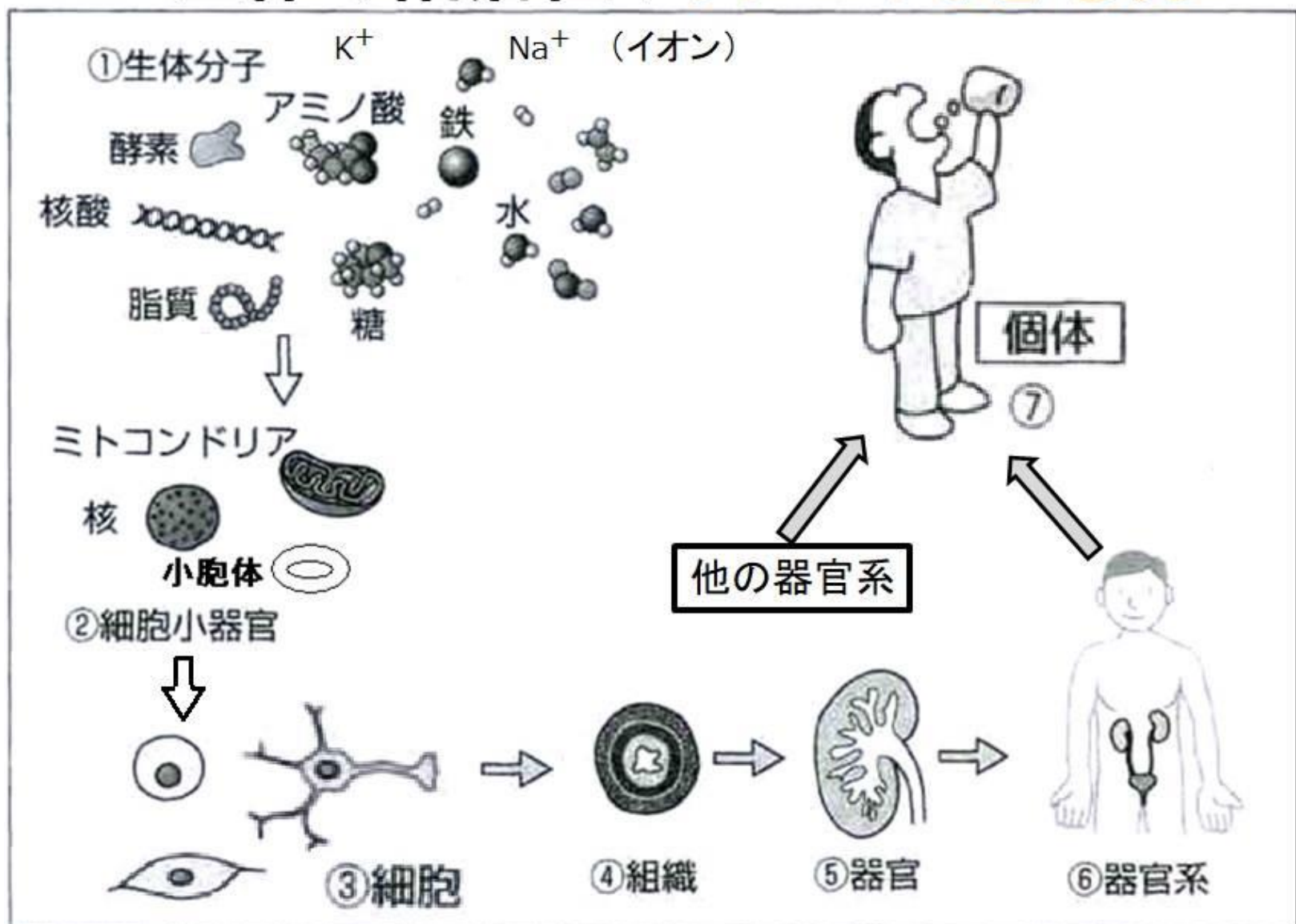
柳澤輝行 小橋 史 著
Yanagisawa Teruyuki Kobashi Fumi

講談社、2018

生命の特徴とヒト

- モノ:階層構造を持つ生命体
　　<持続的に存在するパターン>
- コト<情報>
- エネルギー

生体の階層性；ズームできる力



生存のためのニーズ

- 栄養素(食物)
- 酸素
- 水
- 体温
- 外気圧

大好きな演劇・映画『ラマンチャの男』

人間にとって「生きる」とは、単に「存在する」ことではなく、「よく存在する」ことを意味する。オルテガ

生物の能力

- 境界された自己増殖の能力 (成長・生殖)
- 代謝の能力 (エネルギーの結合と放出)
- 複雑な系を安定した状態に保つ自己調節の能力 (ホメオスタシス、フィードバック)
- 環境からの刺激(知覚、感覚器官を通して)に反応(応答)する能力 (感覚器・入力→中枢→出力・効果器)
- 遺伝的プログラムによる成長と分化の能力
- 表現型と遺伝子型の2つのレベルで変化する能力
- 進化の能力

Mayer, E (1904-2005): This Is Biology (1997)

生命のシステム ≡ HACS

Hierarchical

Autonomic

Communication System

階層的自律 コミュニケーション・システム

西垣通：生命と機械をつなぐ知 基礎情報学入門、
高陵社書店、2012

東京大学最終講義「ラ・マンチャの情報学者」

<https://today.tv/contents-list/2010-2012FY/nishigaki/lecture>

・プロクロニズム Prochronism < pro + chrono + -ism
(グレゴリー・ベイトソン)

- ・プロクロニズム(生成プロセスの可視化): 生命の来歴がその形態やしくみに刻みこまれること。
- ・「履歴が目に見える形で残っている」 時間が組み込まれたということは、その履歴と、履歴にふくまれるしくみの残響とが組み込まれたということである。

参考『インターネットを生命化するプロクロニズムの思想と実践』

からだの中でもシグナルが働いている。

- 細胞間シグナル伝達機構の概念
 - 神経系 nervous system
 - 内分泌 endocrine系
 - オータコイド autacoid 系
 - 免疫 immune系
- 細胞内シグナル伝達系

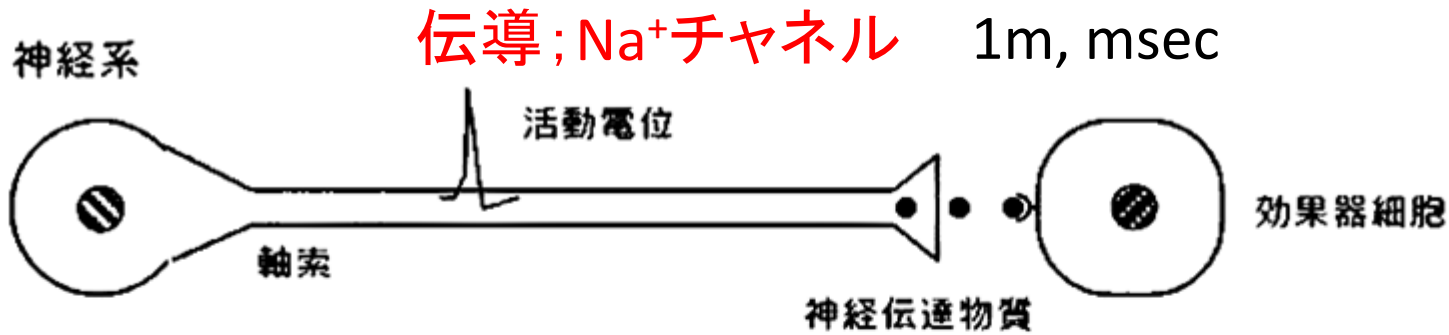
内なる声



cf. コミュニケーションの4公理:量・質・関連性・作法

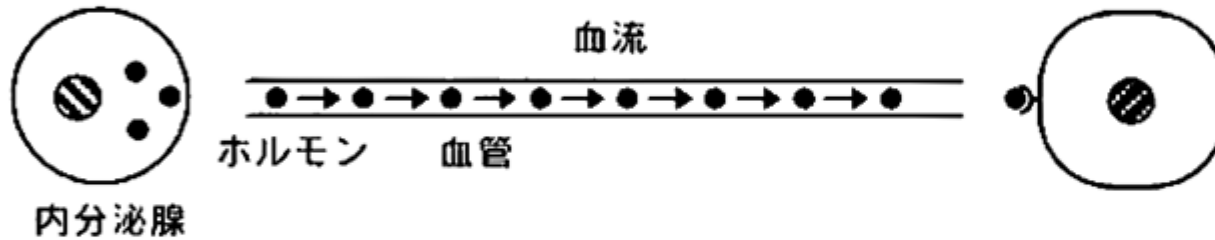
*『荒木飛呂彦の漫画術』創作の柱:キャラクター・ストーリー・世界観・
テーマ、そしてそれらを表現する絵とセリフ*

生体内情報伝達 signal transduction



内分泌系

分~週



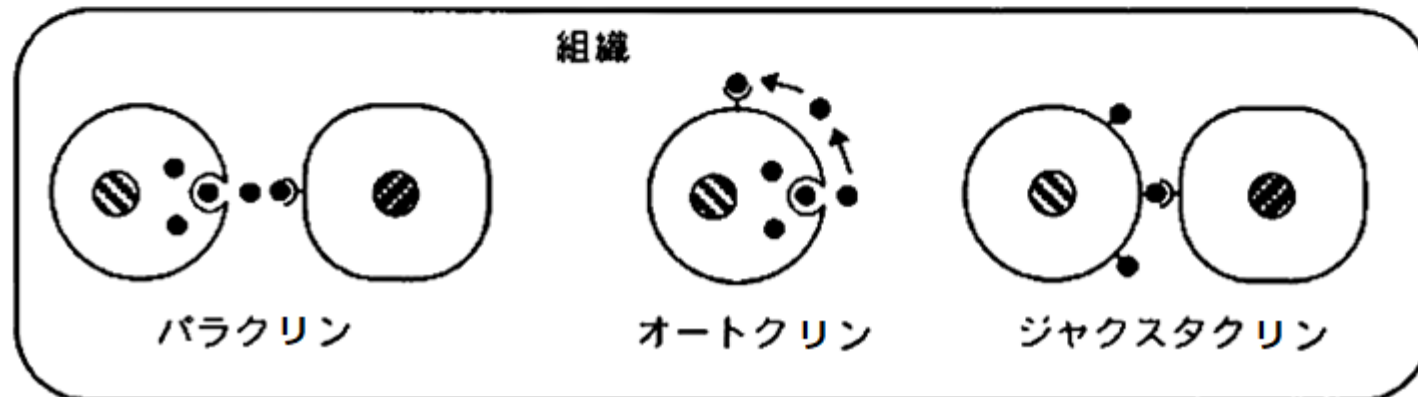
➤ 受容体, リセプター
(アクセプター)

● 細胞外情報伝達物質

受容体なければ
反応なし

オータコイド系・免疫系 (サイトカイン)

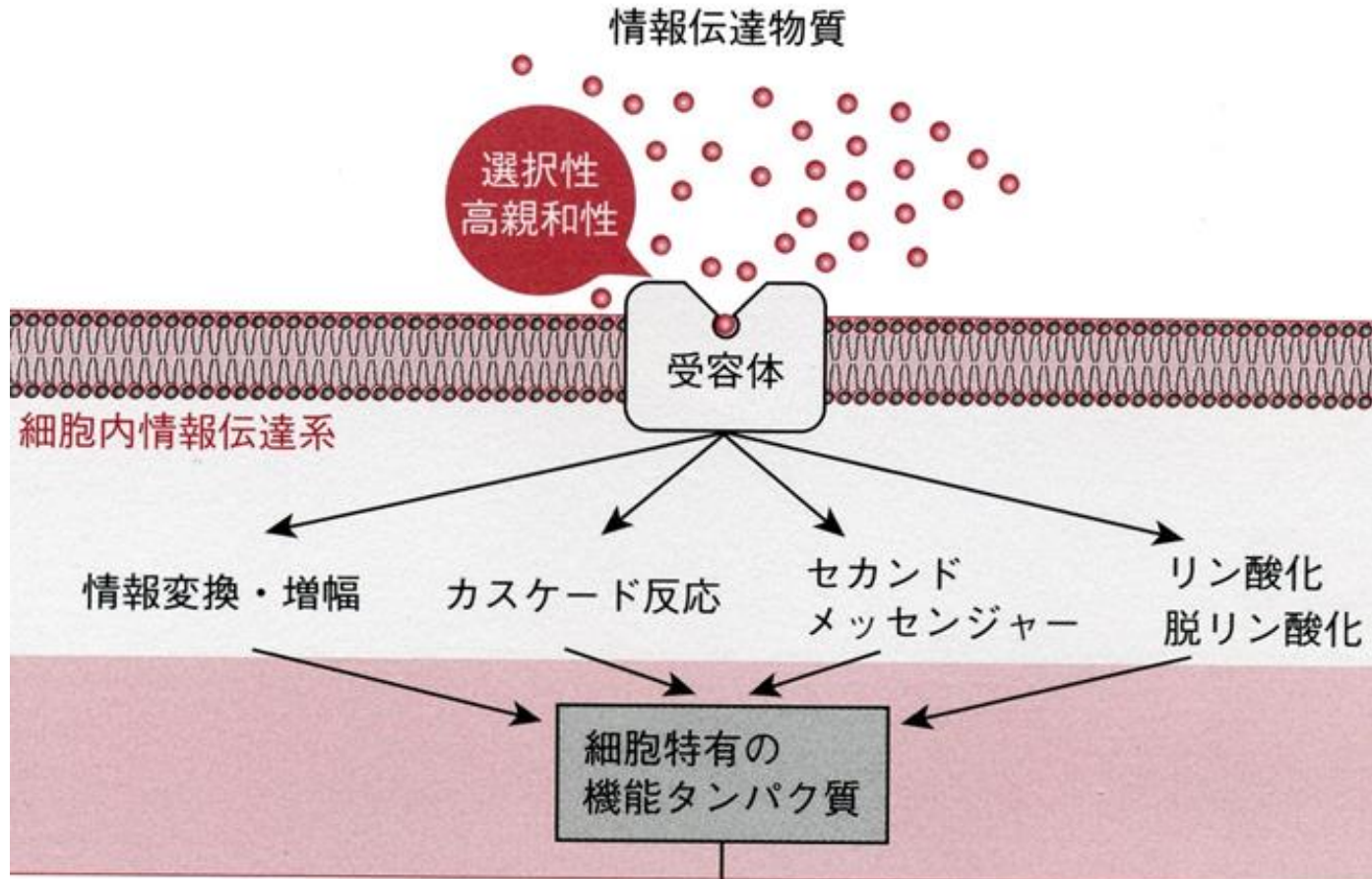
● 細胞膜結合情報物質
(リガンド)



シグナル伝達の基本課程



東北大学

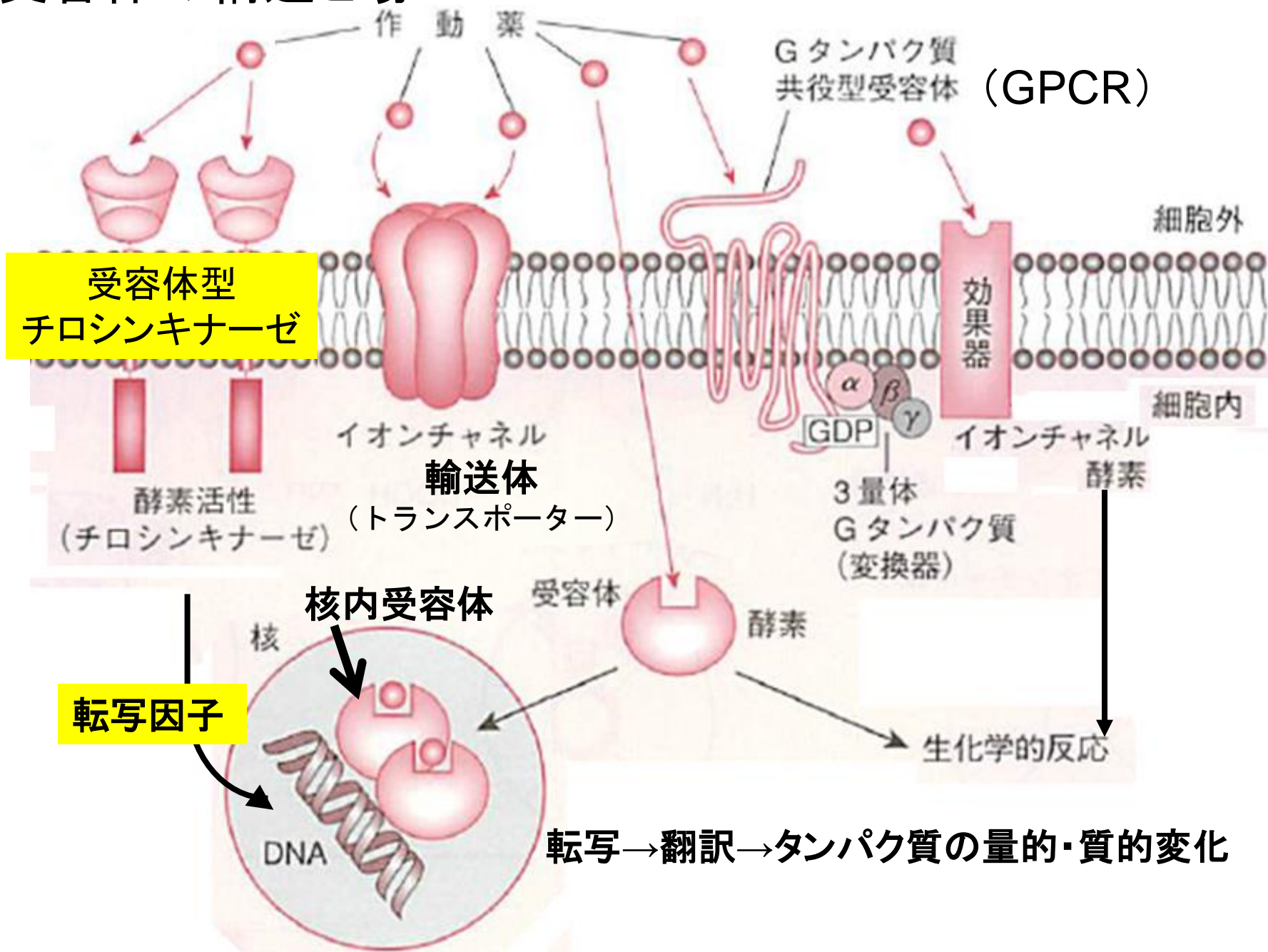


cAMP
cGMP
IP₃/Ca
Proteins

Network

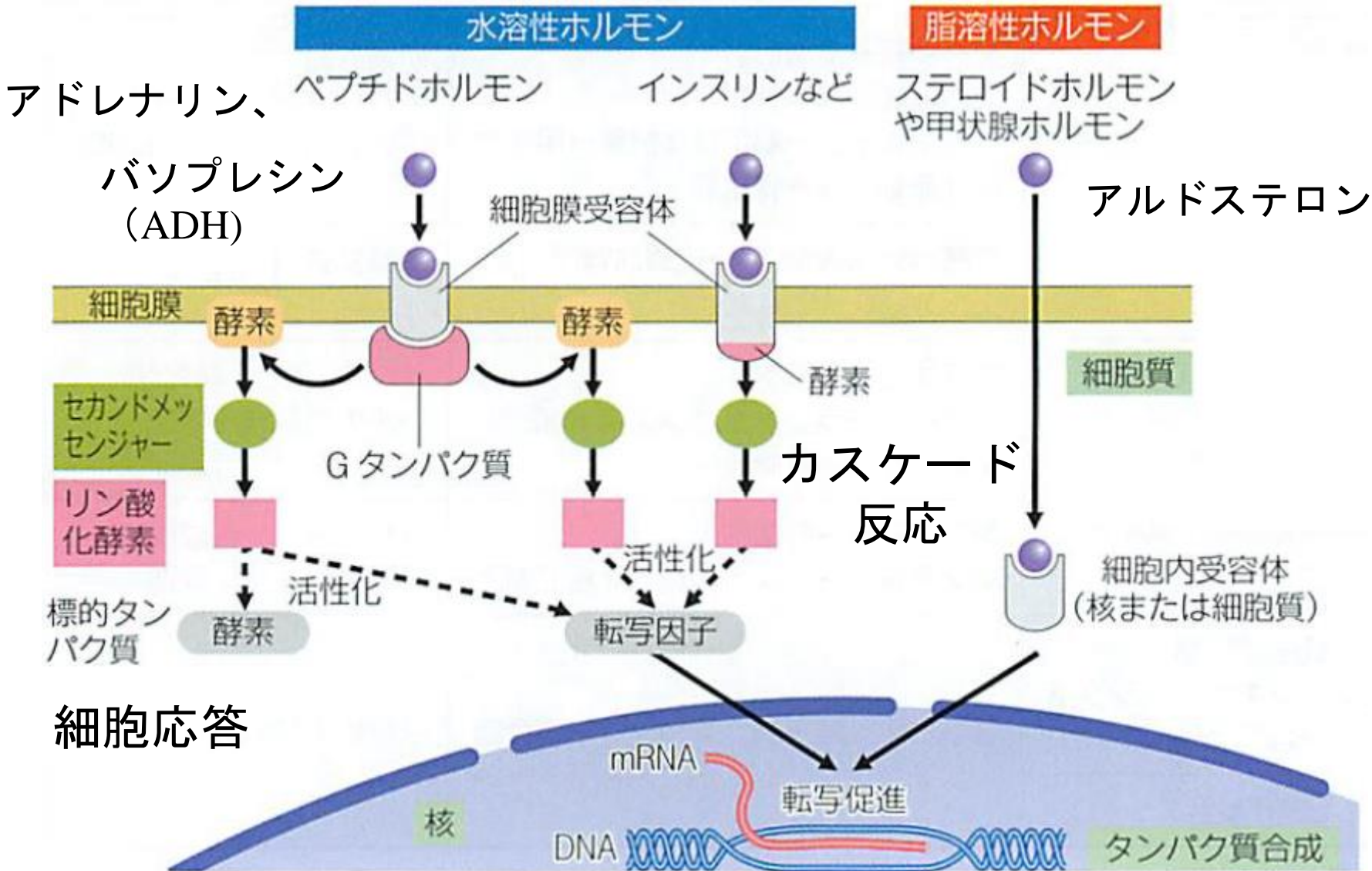
(構造→機能)変化
可逆的なリン酸化反応
転写 transcription
翻訳 translation

受容体の構造と場



水溶性ホルモンと脂溶性ホルモン 総合資料p196

水溶性ホルモンは細胞膜を通過できない。その受容体は細胞表面にある。
脂溶性ホルモンの受容体は細胞内にあり、細胞膜を通過して受容体に結合する。



水溶性ホルモンと脂溶性ホルモン 総合資料p196

水溶性ホルモンの場合

ホルモンが細胞膜受容体に結合する。

酵素が活性化される（インスリンの場合は受容体自身が酵素として働く）。

セカンドメッセンジャーにより細胞内シグナルが伝達される。

リン酸化酵素（キナーゼ）が活性化される。

リン酸化により酵素の活性が調節される。または転写因子が活性化されタンパク質合成が行われる。

脂溶性ホルモンの場合

細胞質または核内にある細胞内受容体に結合する。

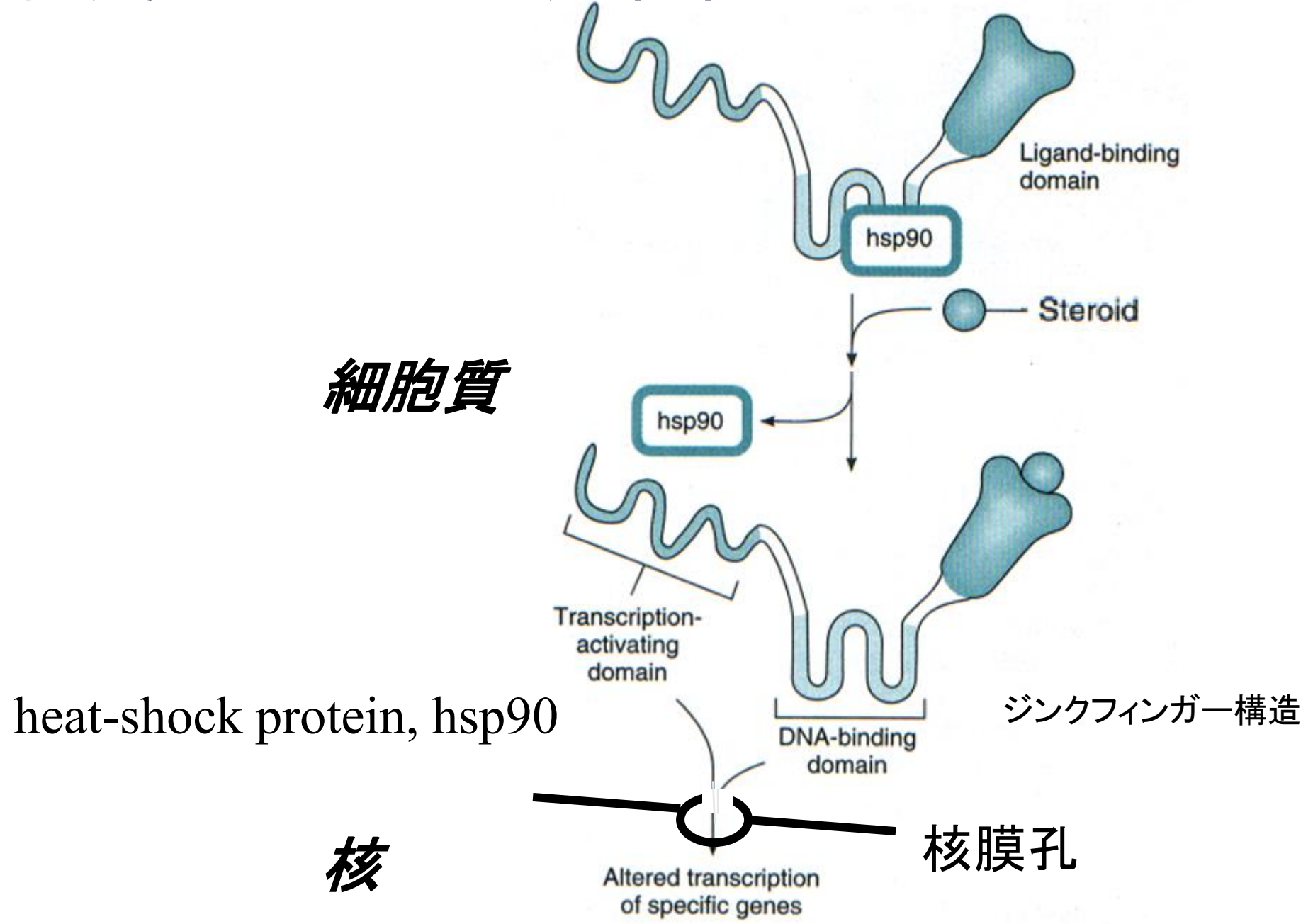
ホルモンと受容体の複合体は転写調節因子としてDNAに結合する。

特定のタンパク質が合成される。

カスケード反応

転写→翻訳→
タンパク質の量的・質的变化

糖質コルチコイド受容体



細胞質

heat-shock protein, hsp90

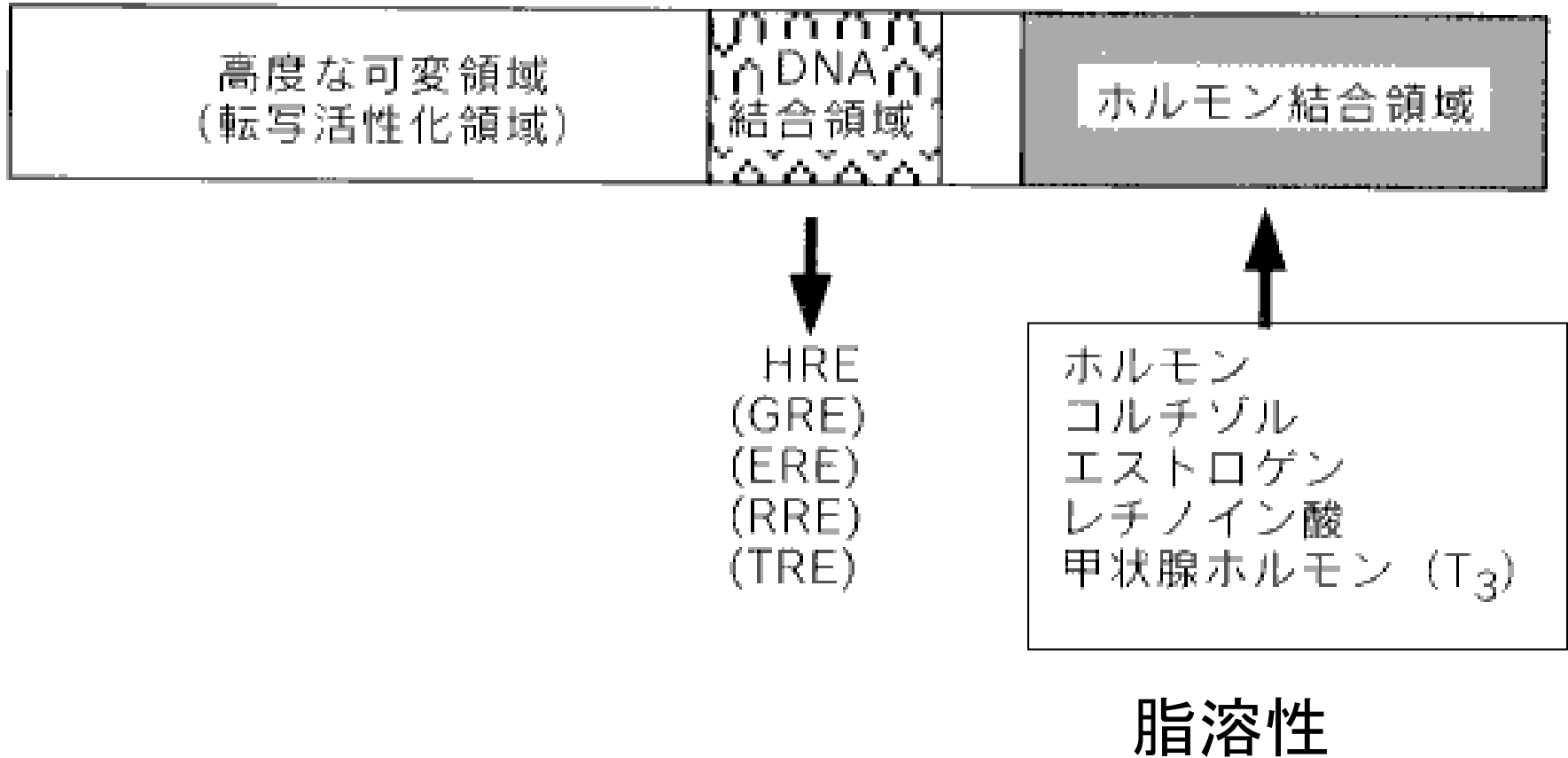
核

核膜孔

Altered transcription of specific genes

核内受容体の構造(図2-9)

転写調節因子受容体



Gタンパク質共役型受容体 G-protein coupled receptor = GPCR, 代謝型受容体

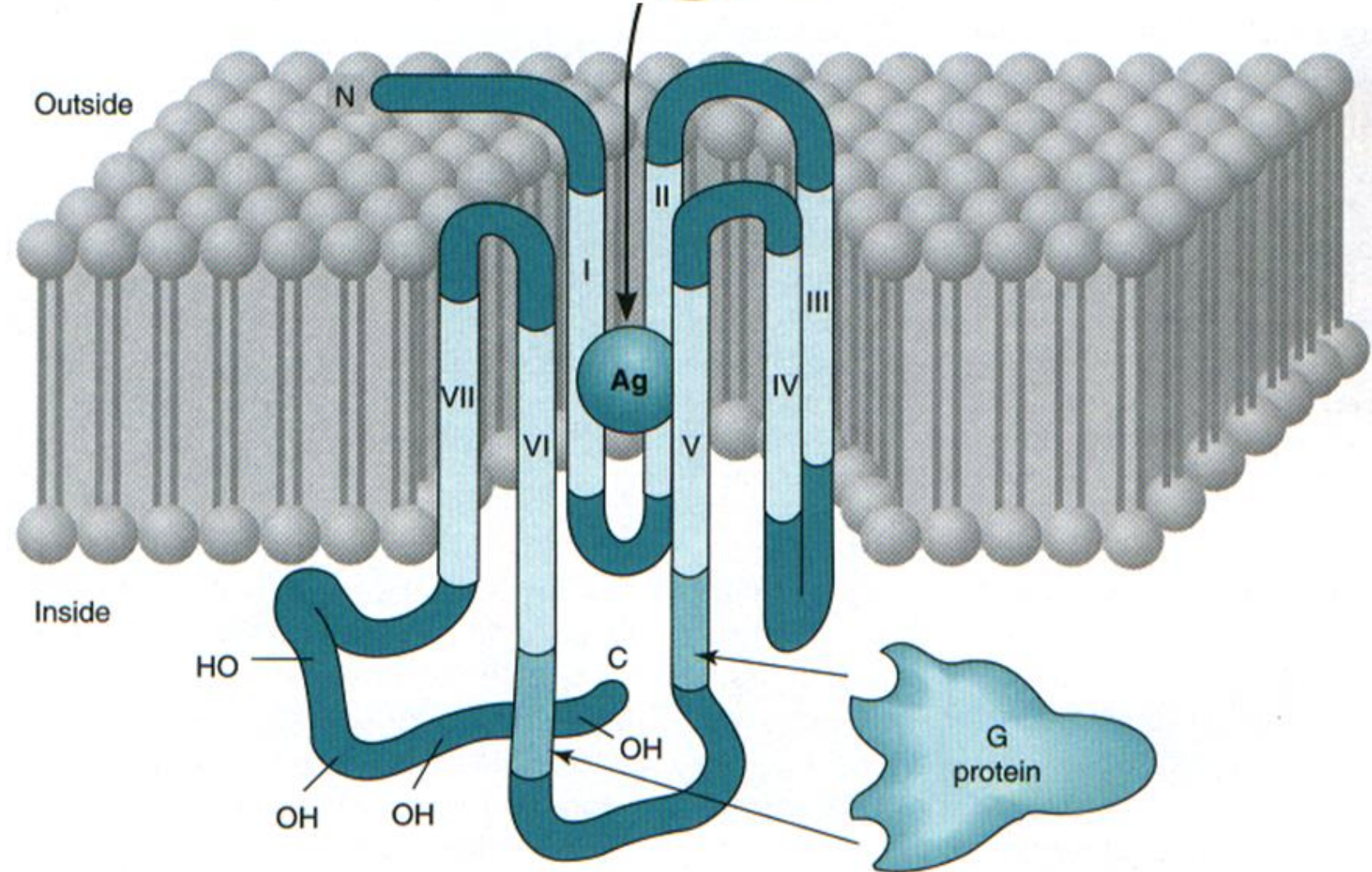
作動薬の受容体との結合を引き金として、受容体が膜の中で酵素の活性化を調節するものがある。

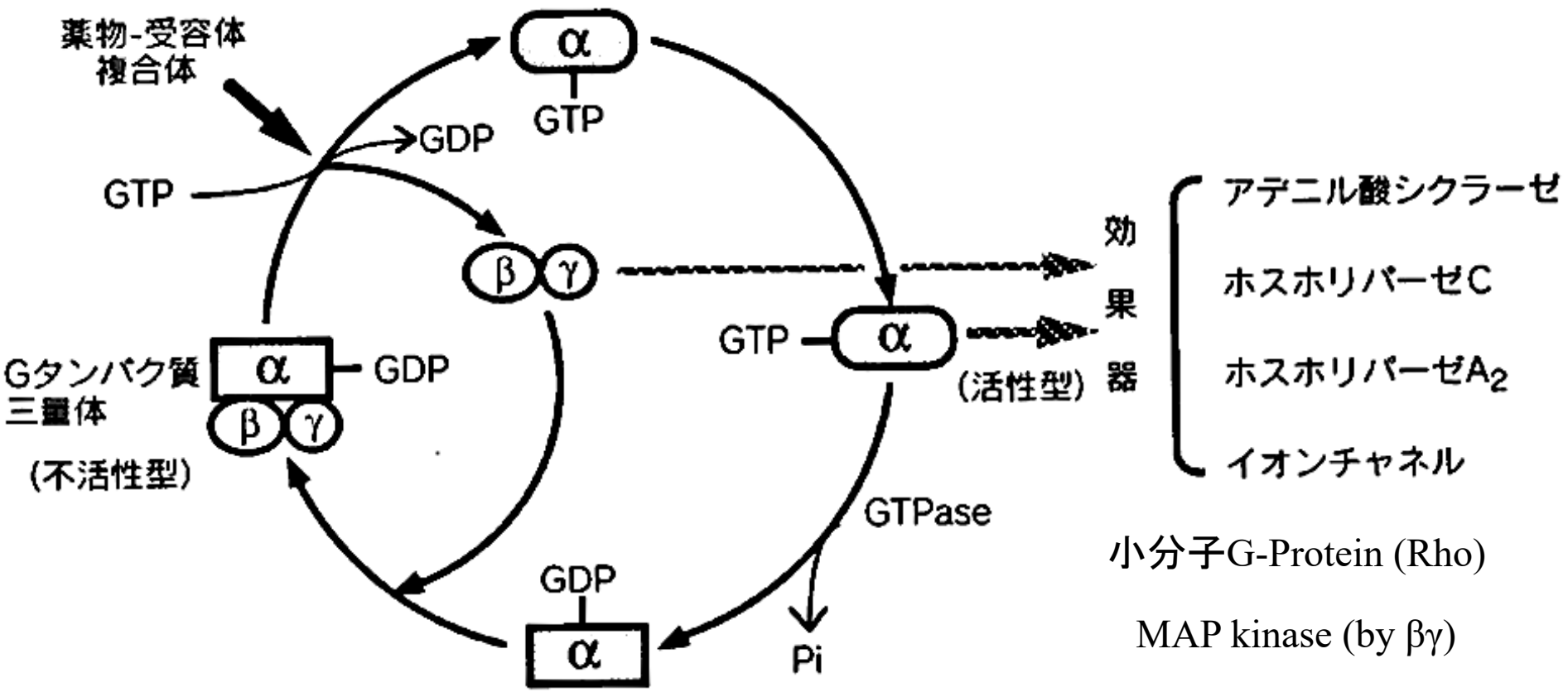
作動薬-受容体複合体はGTP結合タンパク質(Gタンパク質)に結合する。

これにより活性化されたGタンパク質がシグナル伝達を担う種々の酵素やイオンチャネルと結合してそれらの活性の調節をする。

GPCRの構造と機能

● Agonist ACh; Muscarinic R



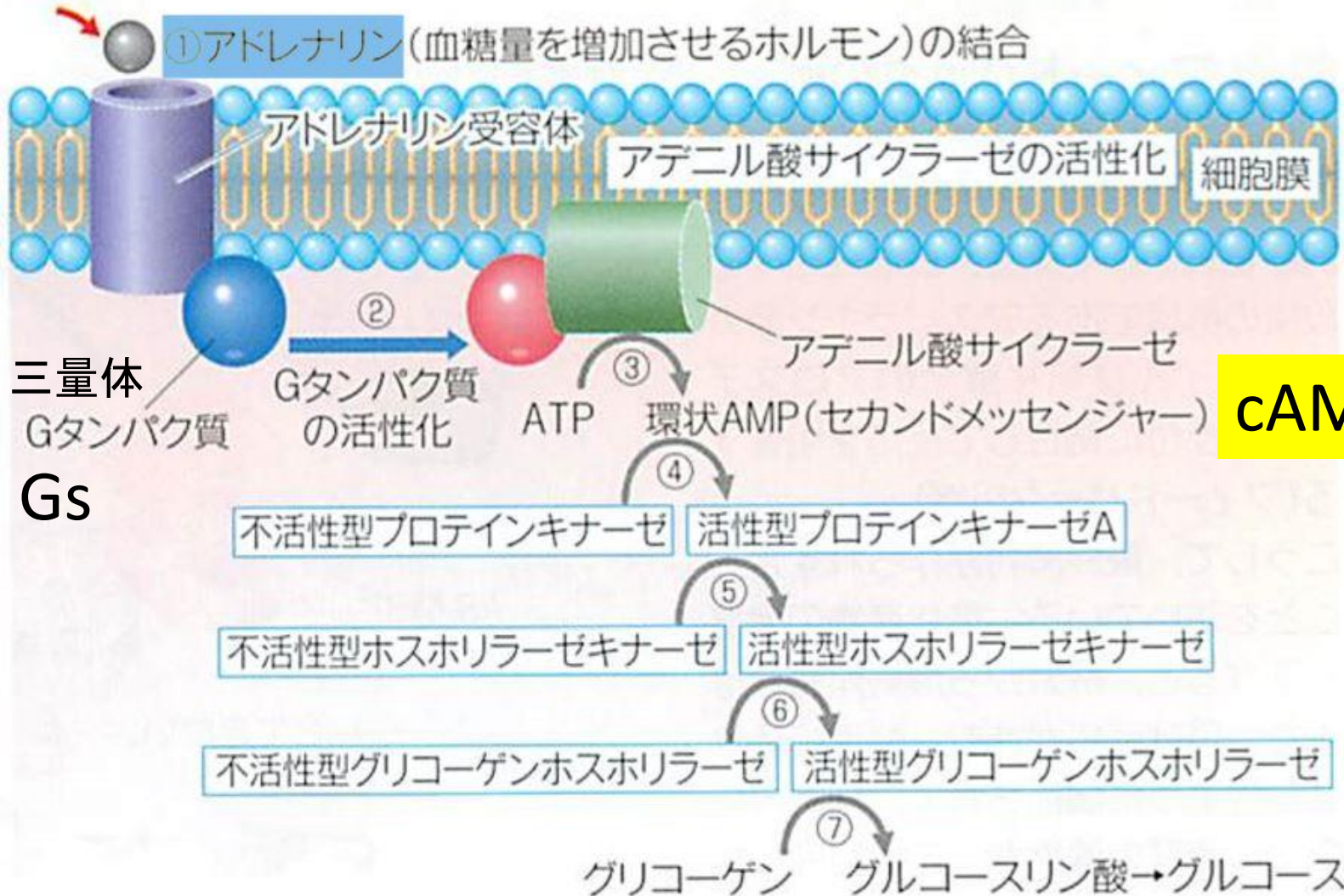


Gタンパク質 = 変換器 (transducer) (図2-6)

アドレナリン受容体

$\beta 2$ 受容体

例 アドレナリン応答とプロテインキナーゼ(タンパク質のリン酸化)



膜輸送タンパク質

チャンネル

イオンチャンネル

水チャンネル

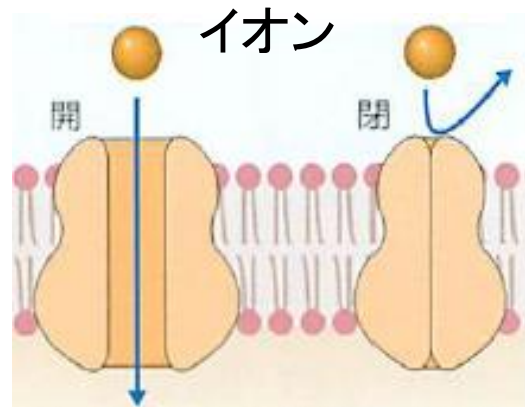
トランス
ポーター

ユニポーター

シンポーター

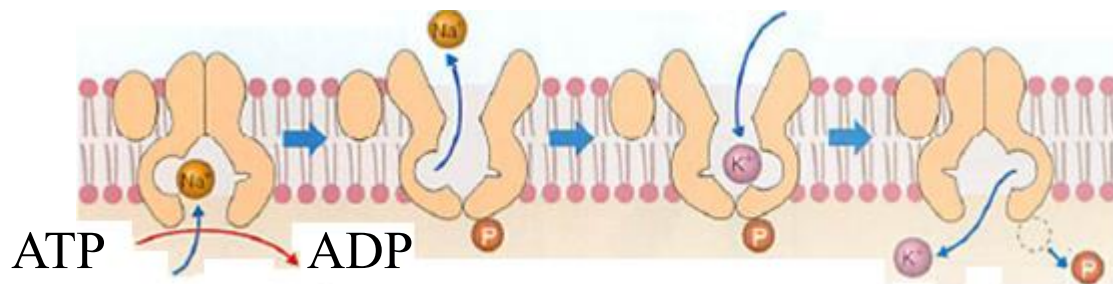
アンチポーター

ポンプ



受動輸送

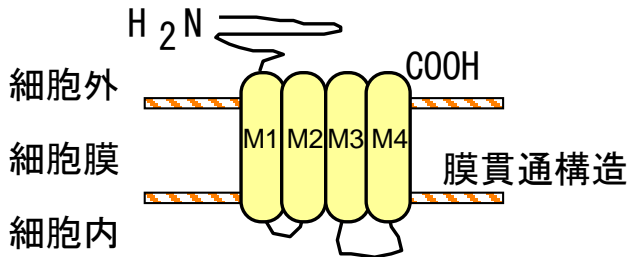
能動輸送



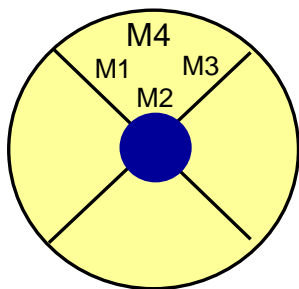
Na,K ATPase,
Naポンプ

細胞膜貫通パターンによるイオンチャネルの型

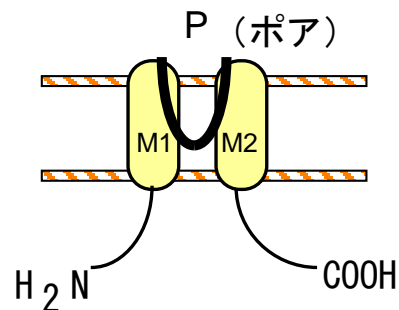
イオンチャネル内蔵型



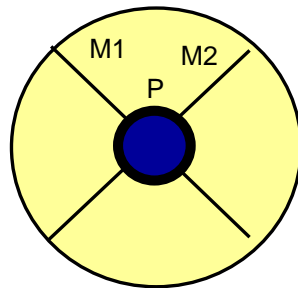
4/5量体→イオンチャネル



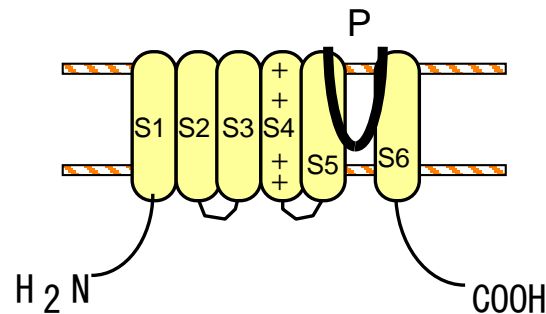
内向き整流K⁺チャネル



4量体→イオンチャネル



電位依存性K⁺チャネル TRP channel

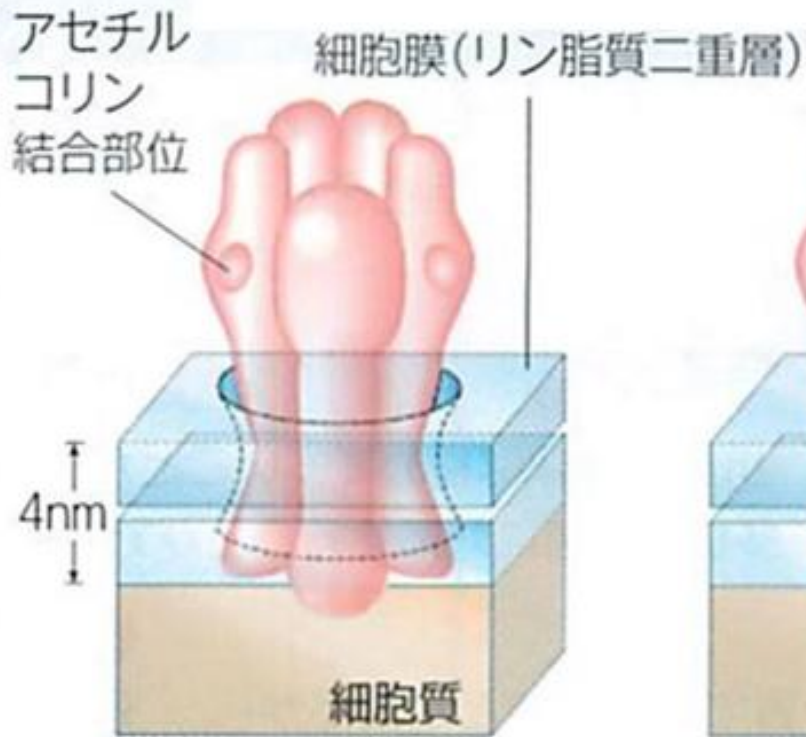


2回の遺伝子重複

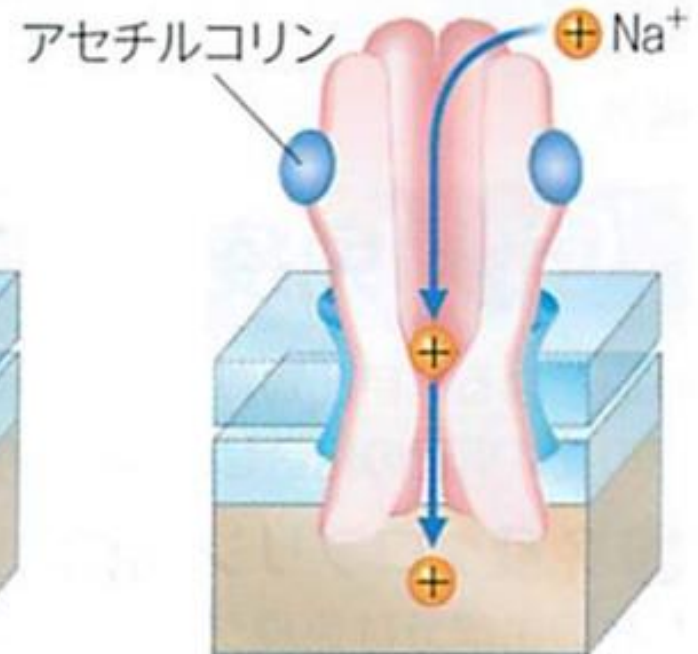
Ca²⁺, Na⁺ チャネル



ACh受容体 ニコチン受容体

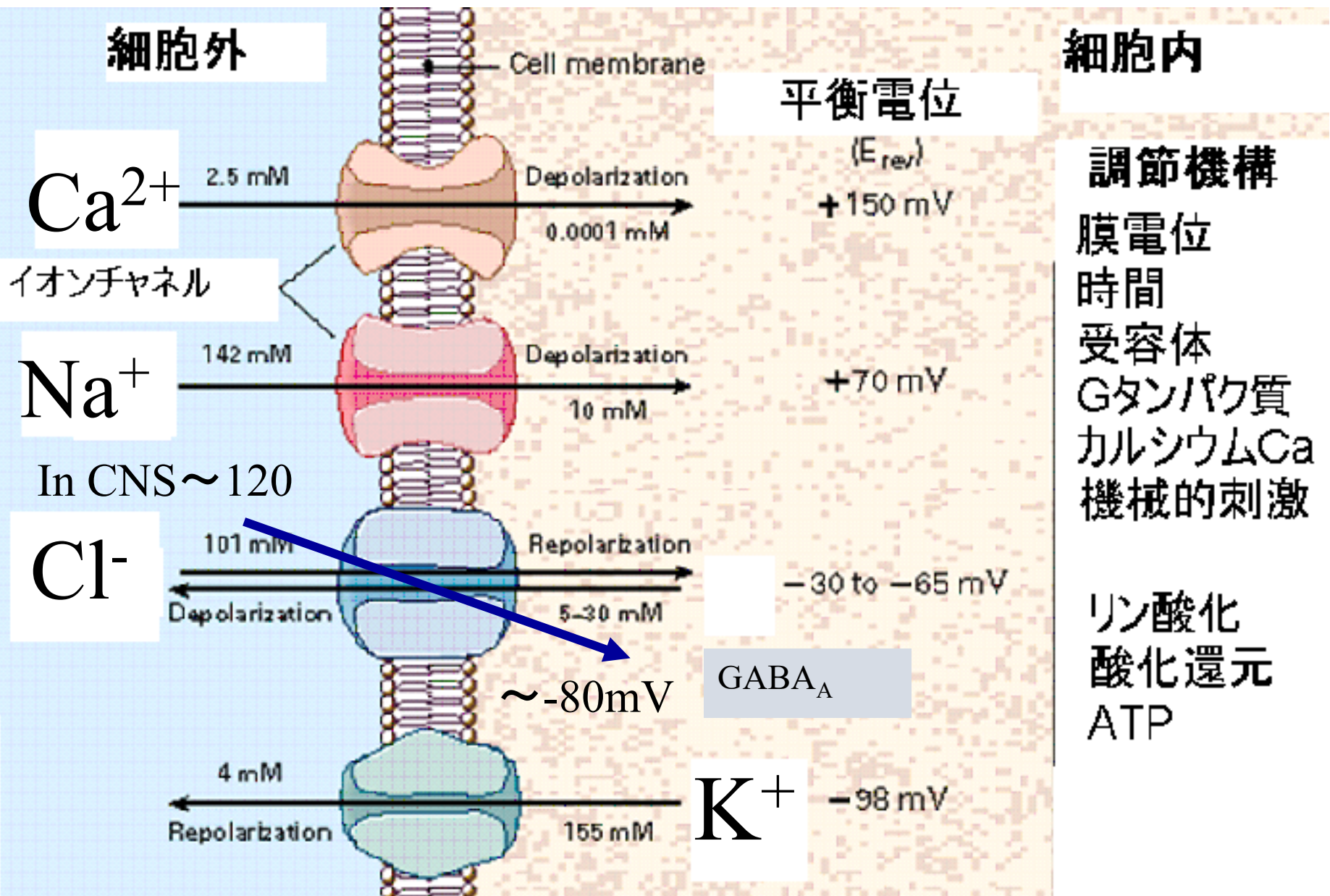


- 神経—神経
- 神経—骨格筋



- 陽イオン流入
- 内向き電流
- 脱分極
- 興奮発生

イオン濃度とイオンチャネル

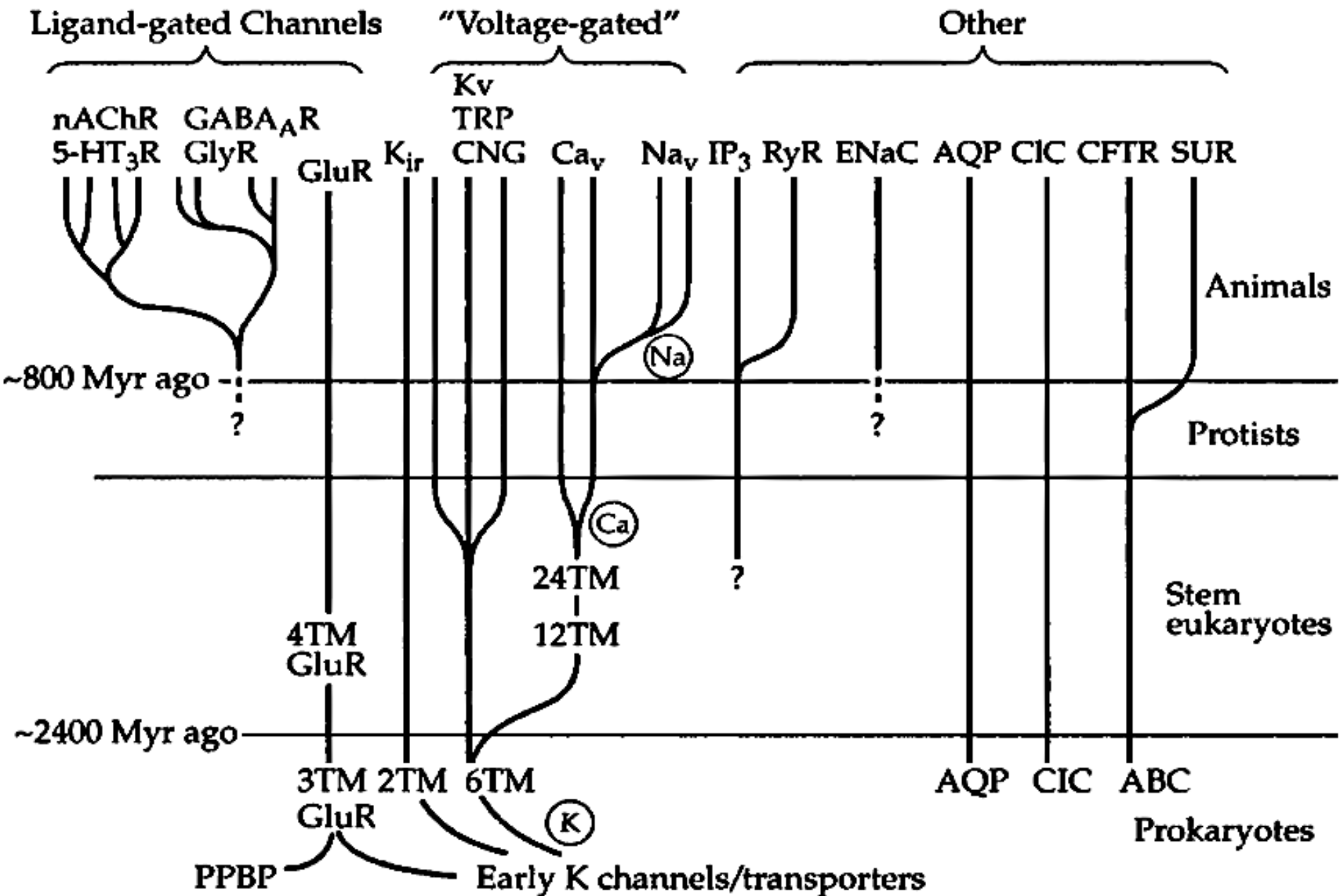


個体を構成する様々なレベル
を理解するために

進化 evolution の観点 (生命の歴史)

Nothing in biology makes sense except in
light of evolution. (Dobzhansky)

イオンチャネルの系統樹



まとめ(コミュニケーション・システム)

生命のシステム ≡ HACS

Hierarchical

Autonomic

Communication System

階層的自律 コミュニケーション・システム

電氣的、化学的シグナル伝達が細胞内外で働いている。

細胞応答を基に階層構造を維持更新し、環境と社会の下、生命体は日々生きて働いている。