

分子医学講義 (2000年度)

7月12日 生体膜の構造と機能(情報伝達系の話)
7月19日 神経伝達と分子 概論

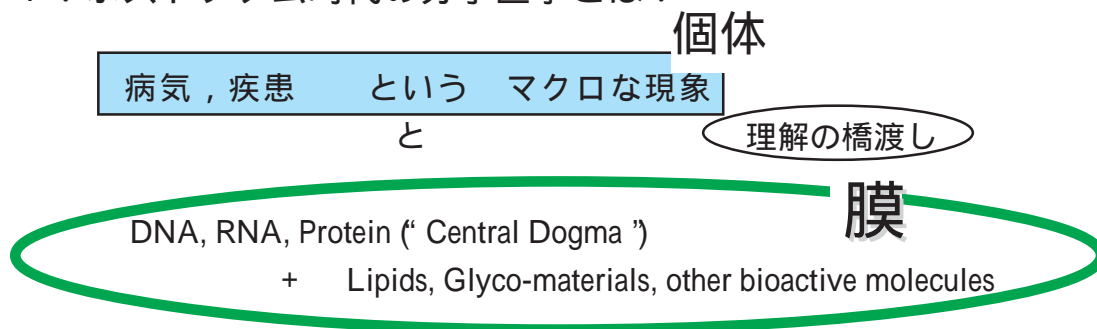
岐阜大学工学部生命工学科 吉田 敏

<http://www.oita-med.ac.jp/rlc/vctop.html> も参照の事。

第1日目 生体膜の構造と機能

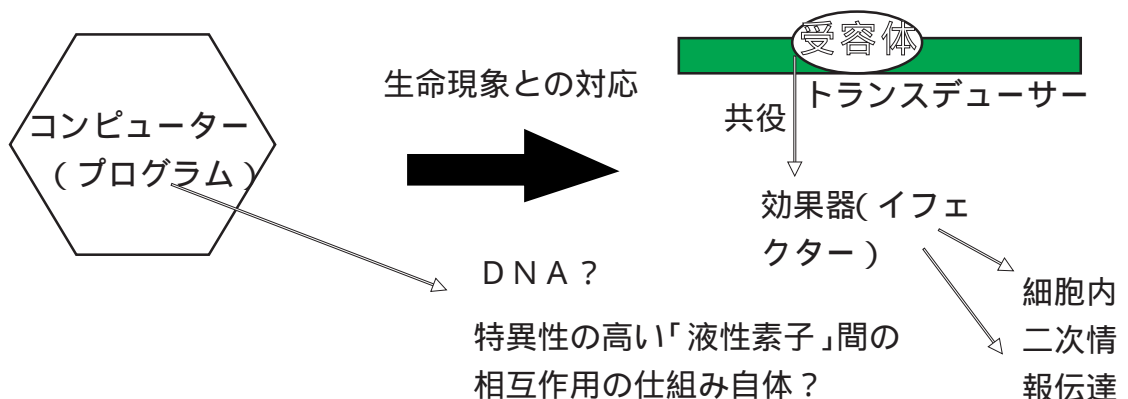
分子医学というものをどう捉えているか
生体膜成分の構造 おさらい(脂質、糖質、膜蛋白質等)
情報伝達系概説
ビデオを利用した講義

1. ポストゲノム時代の分子医学とは?



2. 情報伝達

細胞内情報伝達は生体膜の構造と機能に密接な関係がある



- (A) 細胞間の外界情報物質の伝達様式
- 内分泌系
 - 神経伝達系
 - パラクリン系
 - オートクリン系
- (B) 細胞膜受容体
- G蛋白質共役型 (膜を7回貫通する構造)
 - アドレナリン, ヒスタミン, トロンピンなど
 - 酵素内在型 (触媒型) (膜を1回貫通)
 - EGF, インスリンなど
 - イオンチャンネル型 (膜を4回貫通)
 - アセチルコリン (ニコチン性), グルタミン酸など
 - 膜動輸送型 (受容体がりサイクル)
 - LDL (低密度リポ蛋白), トランスフェリンなど
 - インテグリン型 (外マトリックスと内骨格とを結び付ける)
 - フィブロネクチン, ラミニンなど
- (C) 細胞内情報伝達物質
- cAMP, Ca²⁺, イノシトール三リン酸(IP₃), ジグリセリド, アラキドン酸
 - NOガス (平滑筋弛緩; ニトログリセリ), cGMP など
- (D) 細胞内情報伝達物質の作用機構
- cAMPとAキナーゼ 蛋白質の磷酸化
 - カルシウムとその結合蛋白質 カルモジュリンなど
 - IP₃とCa²⁺
 - ジグリセリドとCキナーゼ
 - Cキナーゼの機能
- (E) 受容体のトランスデューサー (情報伝達器) としてのG蛋白質
- 型G蛋白質 (コレラ毒素, 百日咳毒素に感受性)
 - 低分子量G蛋白質 (ボツリヌス毒素に感受性; 分子量2万前後)
 - 蛋白質合成因子 (EF-1 など)
 - その他チュブリンなど
- (F) チロシンキナーゼ
- 受容体型 (インスリン受容体など)
 - 非受容体型 (src 遺伝子産物など)
- (G) 受容体の脱感作
- 同種脱感作 光受容体やアドレナリン受容体
 - 受容体とG蛋白とのカップリングが阻害
 - 異種脱感作 Aキナーゼによる磷酸化が関与

ダウンレギュレーション（細胞内への受容体の取込み速度が上昇して合成速度を越えると受容体の数が減少）

アップレギュレーション（リンパ球のI g E受容体など）

（H）リンホカインや腫瘍壊死因子などこれまで述べてきた情報伝達系を介さない化学シグナルもある。（今後の課題）

さまざまな病気には受容体やトランスデューサーの異常によるものもあることが明らかになってきた。

3. ホルモン受容体と遺伝子発現および病気の例

ステロイドホルモンによる遺伝子の転写制御

（glucocorticoid, progesterone, androgen; estradiol; retinoic acid; T3; vitamin D）

ホルモン受容体はホルモン依存性転写因子である。

- （1）1種類のホルモンに対して複数の受容体が存在すること。
- （2）受容体がダイマーを形成すること
- （3）他のシグナル伝達系とのクロストークがある

標的遺伝子に存在するホルモン反応性DNA配列

（HRE; hormone response element）

受容体レベルでの相互作用

ステロイド受容体ファミリー内でのヘテロダイマー形成

レチノイドX受容体と甲状腺ホルモン受容体,レチノイン酸受容体,

ビタミンD受容体のヘテロダイマー形成

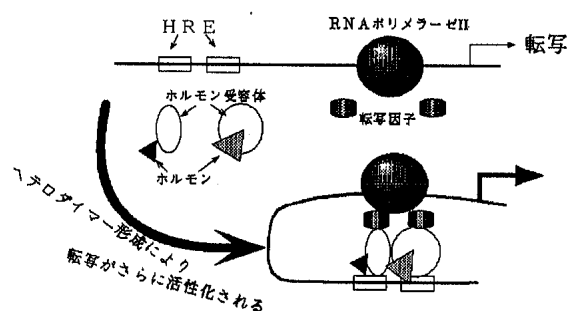
他のファミリーに属する転写因子とのヘテロダイマー形成

HREが他の転写因子の標的DNA配列と近接ないし複合している場合の相互作用

受容体異常と発ガン

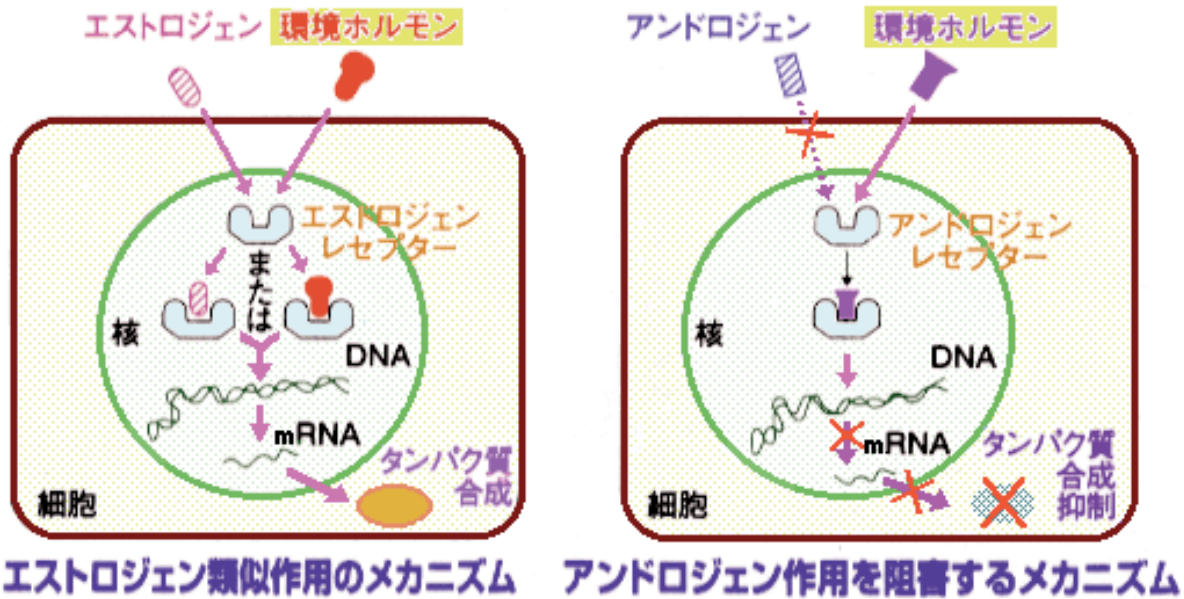
前骨髄球性白血病（acute promyelocytic leukemia: APL）におけるレチノイン酸受容体（RAR）の変異

異常受容体があると正常受容体とヘテロダイマーを形成することによって、正常受容体の機能を障害する（ドミナントネガティブ効果）。



「環境ホルモン」 - 分子医学と社会との接点

http://www.nicol.ac.jp/honma/env/eh_home.html

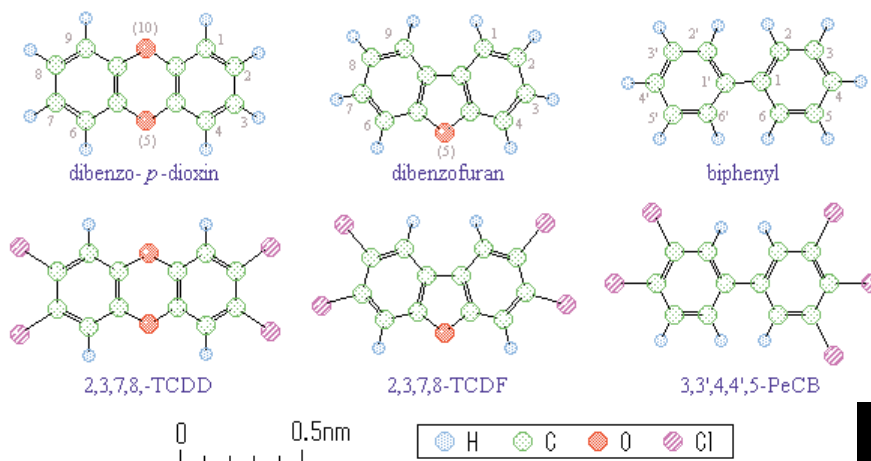


環境庁のホームページをもとに作成 [<http://www.eic.or.jp/eanet/end/endf-3.html>]

● 「ダイオキシン100の知識」, p.107, 東京書籍(1998)

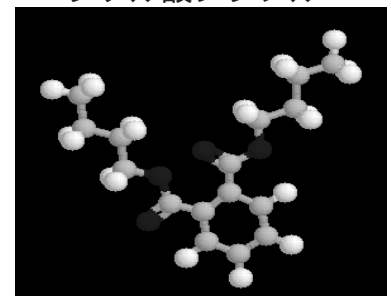
合成エストロゲン (DES など), 植物ホルモン, ヒドロキシ PCB, ビスフェノール A, ノニルフェノールなどは、エストロゲンレセプターに結合してエストロゲン様作用 (アゴニスト) を引き起こし、内分泌攪乱をもたらす。

p,p'-DDE (DDT の代謝物), フタル酸エステルなどは、アンドロゲンレセプターに結合し抗アンドロゲン作用 (アンタゴニスト) を引き起こし、内分泌攪乱をもたらす。



● ダイオキシン類の代表例と骨格構造

フタル酸ジブチル



ビデオ解説

--ビデオ「生体膜の構造と機能」を中心にして--

「科学者が自然を研究するのは、そうすることが役に立つからではない。研究が楽しいから研究するのである。それが美しいから、そこから楽しみを得るのである。自然が美しくなかったとしたら、自然を知る価値などないだろうし、人生は生きるに値しない。」(ポアンカレ)

「自然は工学者というよりはむしろ芸術家である。・・・従って自然を理解するためには、基本的に芸術家の姿勢が要求される。」(ボーム)

1. 内容の概略

1. 生体膜の概念の変遷, 2. 生体膜の機能, 3. 生体膜と病気 4. 生体膜の構造の詳細, 5. 実験技術の一例の紹介, 6. 最近の話題 7. まとめ

2. 生体膜の概念

脂質の二重膜モデルから流動モザイクモデルまで

不均一な生体膜のモデルとしての『プレートモデル』の紹介

3. 生体膜の機能

1. 『さえぎる』・・・生命の恒常性の維持

エネルギーの生産

2. 『選択する』・・・情報の伝達と仕分け

(Na-K-ATPase, hormon receptor etc.)

3. 『包み込む』・・・endocytosis, exocytosis

4. 『ひつつく』・・・細胞間接着

(cadherin protein, myelin etc.)

4. 病気の治療と生体膜

リポソームによる薬のターゲッティング, 細胞膜の流動性と癌細胞の増殖(膜を固くすると癌細胞は増殖しない?)

n-3(3)系脂肪酸による高血圧, 動脈硬化, 癌などの予防

5. 生体膜の構造の詳細

脂質(リン脂質, 飽和及び不飽和脂肪酸, コレステロール, リポソームの構造)

膜タンパク質(電子線散乱の方法による構造解析の方法, 二次元

結晶, 三次元結晶, バクテリオロドプシン)

糖質(スフィンゴ糖脂質=セラミド+糖鎖, ガングリオシド

=セラミド+グルコース+ガラクトース+シアル酸(N-アセチルノイミン酸),

糖タンパク質と糖鎖のつく方向)

細胞骨格(細胞運動とアクチンや微小管,細胞膜への結合)

6. リポソームの作り方の実演フィルム

卵黄レシチン(コリン基のついたリン脂質)からリポソームをつくる操作
水に溶けない磷脂質をどうやって水に馴染ませ分散させて,二重膜を作ることが出来るのか?

7. 生体膜のダイナミックな動き

細胞骨格の回りに配列するミトコンドリア

生きた細胞の中でマイクロチューブルに沿って動く小胞体

8. まとめ

分子医学

第2日目 (この内容は http://www.oita-med.ac.jp/r1c/class97_2/ にあり)

1。「生命の分子的風景」

”生命現象を分子レベルで眺めると驚異的な、かつ芸術的な、その仕組みが目の前に現われてくる”

-----NHKの家庭用ビデオからクリップ-----

1. 受精卵におけるカルシウムウェーブ
2. 胃粘膜での塩酸の分泌と保護作用
3. 筋肉細胞のカルシウムチャンネル

2. 神経伝達と分子

(1) NO (一酸化窒素) について

- 1 NOはガスであり、きわめて反応性に富むラジカルである。

NOの分子モデル

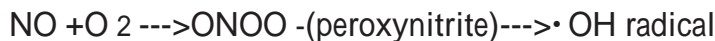
- 2 この分子を中心にして、神経科学、免疫学、心臓血管生理学、腫瘍学などが結ばれる。

(1992年 Science 誌の Molecular of the Year に選ばれた)

- 3 生体内ではNOは、アルギニンから、NO合成酵素(NOS)によって作られる。その結果、シトルリンも作られる。

模式図(次のページに表示)

*** NOが酸素と反応すると、強力な細胞障害を起こすヒドロキシラジカルを生じる。神経細胞死とも関連する。

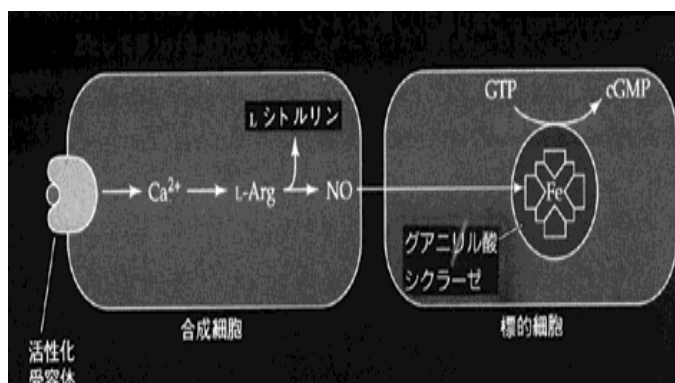
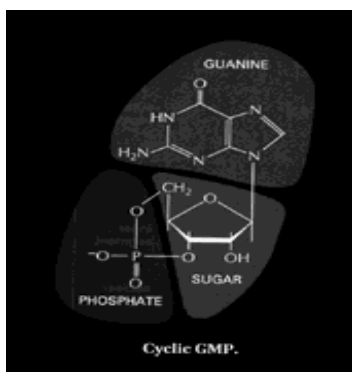


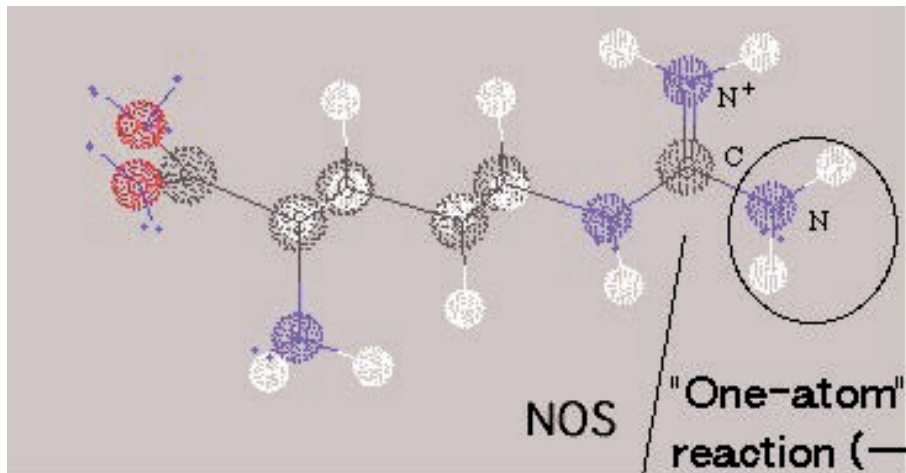
- 4 NOは、従来知られていた内皮細胞由来の弛緩因子(EDRF)と同一であった。

5 NOの働きは、グアニリルシクラーゼ(Guanylyl cyclase)というヘム含有蛋白と結合し、活性化して、cGMPの生成を促進することにあると考えられている。

模式図(cGMP)

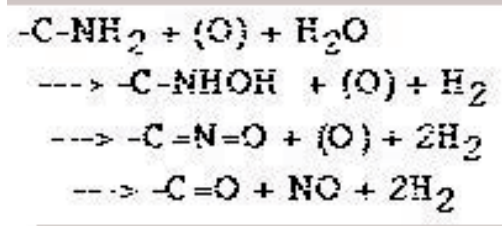
模式図(反応)



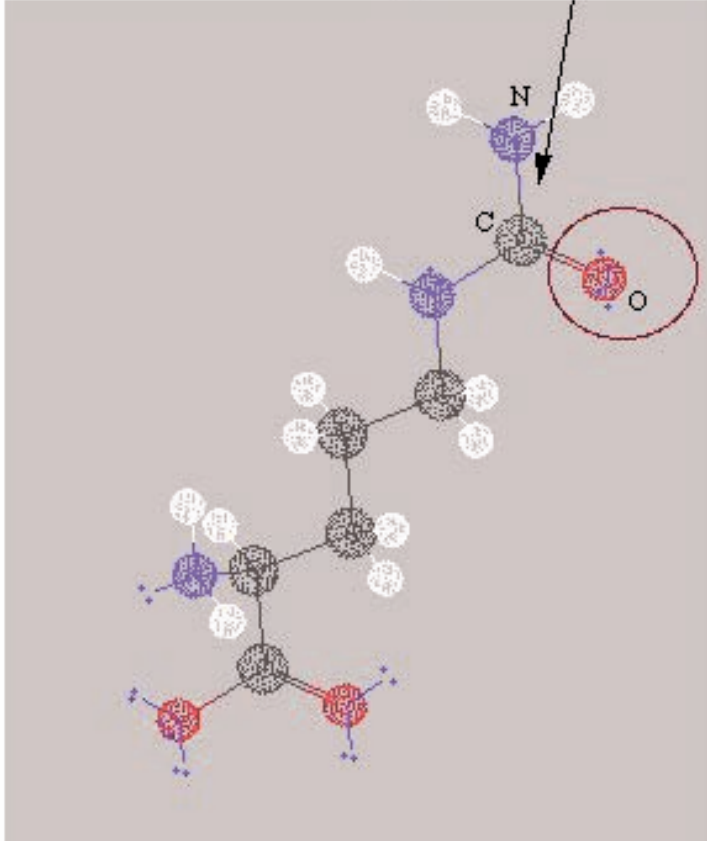
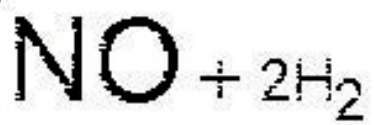


L-Arginine

NOS "One-atom" Oxygenation reaction (一原子酸素添加)



+ (O) + H₂O



L-Citrulline

cGMP は、cGMP- 依存性蛋白質リン酸化酵素を活性化し、種々の蛋白をリン酸化し調節にかかわる。(平滑筋の収縮蛋白など)

6 血管においては、その結果、血管平滑筋が弛緩し、血管が拡張し、血圧を低下させる、と考えられた。ニトログリセリンの薬理作用。

敗血症 (Sepsis, Septic shock) / 細菌感染 (bacterial infection) で NO が溢れ血圧が急激に低下し、死に至るときがある。NO inhibitor が効果的。

インターロイキン-2 (IL-2) で癌の治療の過程の一方で、NO があふれる。(副作用)

Stroke (脳卒中) と NO (kill neighbour neurons)

7 ところで、NO を作り出す生物は他にいろいろあるだろうか？

Pseudomonas (P.) aeruginosa という細菌は、亜硝酸還元酵素を持つ。

$\text{NO}_2^- + 2\text{H}^+ \rightarrow \text{NO} + \text{H}_2\text{O}$ (1960 Yamanaka ら)

亜硝酸塩 (Nitrite) NaNO_2 ; 肉の保存などに使用

(NO as anti-bacterial agent)

硝酸塩 (Nitrate) NaNO_3

8 NO 合成がブロックされるとインポテンツになる

消化管の運動にも NO が関与

NO のシンデレラストーリー (毒は薬)

9 神経伝達物質としての NO

逆行性の伝達物質 (後シナプスから前シナプスへ伝達)

アニメで様子を見る ((click here) → Web から参照してください。

ステップごとの説明

シナプスの長期増強 (LTP) に関与

培養細胞レベルで電気生理学的に証明

NO S 阻害剤を加えると、ラットで水迷路学習ができなくなる。

NO 合成酵素のノックアウトマウスでは、LTP が低下した。

(nNOS と eNOS のダブルノックアウト)

***NOS の種類

i-NOS (inducible); calcium-independent; NOS II

skeletal muscle, heart muscle, spinal cord, macrophage, glia, hepatocyte

c-NOS (constitutive); calcium-calmodulin-dependent; NOS I

eNOS (endothelial)

nNOS or bNOS (neuronal or brain)

10 アルツハイマー病と NO

ーアミロイドが増えると、NO 合成上昇、神経細胞死へと繋がるという説。

NO S の阻害剤 ((NG-monomethyl-L-Arginine; NMMA)(dexamethasone)(NG-nitro-L-arginine methylester; L-NAME)



2. 神経伝達と分子

(2) 脂質と糖鎖

シナプス伝達

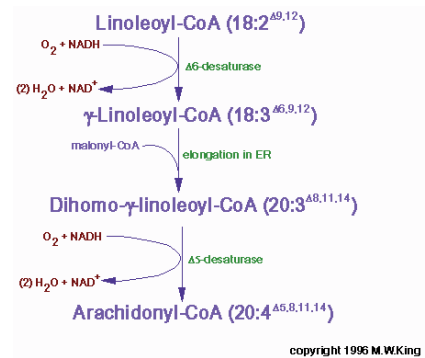
順行性伝達物質

グルタミン酸、GABA、Ach、5-HT など

逆行性伝達物質

アラキドン酸 (不飽和脂肪酸)

P A F , NO



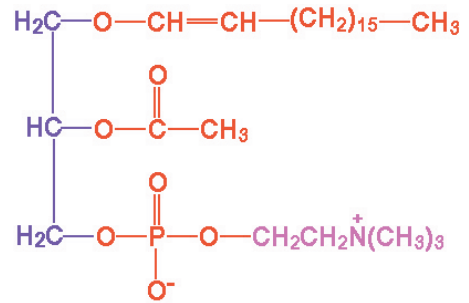
軸索伸長

ephrin-A2, ephrin-A5, BDNF, neurotrophin, D-semaphorin-I, neurophilin-2

シナプス結合・形成

ガングリオシド (糖脂質) 神経分化調節 GM 1

GM3 + Gal-GalNAc --> GM1



P A F

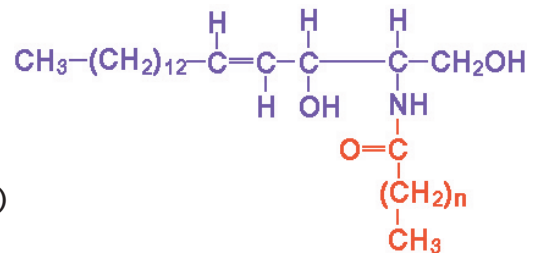
シナプス結合・微調整

Fascin II, GDNF,

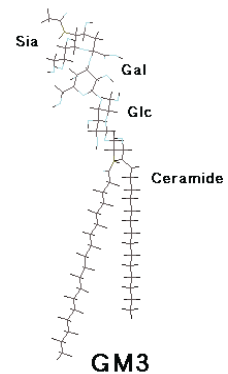
シナプス結合・修正

ポリシアル酸 (NCAM 糖蛋白の糖鎖の一部)

nexin-I (protease), neuroserpin

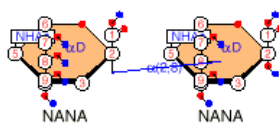


セラミド

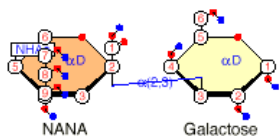


シナプス機能・調節

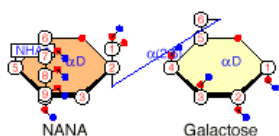
GDNF、脂肪酸 (DHA など)



ポリシアル酸
(Sia(2->8)Sia--)

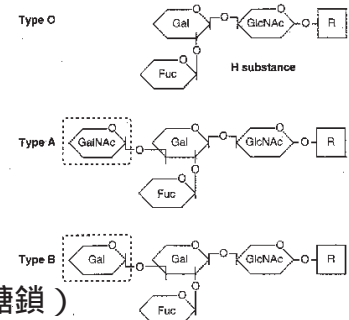


Sia(2->3)Gal-



Sia(2->6)Gal-

ガングリオシド



(参考: 血液型糖鎖)

レポートテーマ

1。生体膜成分の異常に起因する病気を一つ取り上げ、その病気の概要、原因、診断方法、治療方法などについて、歴史的視点を踏まえて詳細に報告せよ。なお、原因や治療方法が不明でも、現時点で予想されること、考えられることを述べよ。（800－1200字程度）

2。「環境ホルモン」は極めて広範囲な影響を人間を含めた生物圏に及ぼしている。中でも「ダイオキシン類」とは何か、それはどのようにして発生するのか、またそれは人間にどのような影響を(多面的に)及ぼすと考えられているのか、について、分子医学的観点からまとめて報告せよ。(1200字程度)

[レポートのための参考文献]

- 1 ,{ 脂質代謝異常(の臨床) } 武富 保 (五島雄一郎) QU85
- 2 ,{ 臨床例にみる生化学 } モントゴメリー
- 3 ,{ 細胞膜の病態 } 阿部 他 QS532
- 4 ,{ 生体膜－分子構造と機能－ } ロバート・ゲニス
- 5 ,{ 最新生体膜システム } 水島・宇井 編 講談社サイエンティフィック
- 6 ,{ 生体膜のバイオダイナミックス } 野沢・大木 羊土社
- 7 , http://www.nicol.ac.jp/honma/env/eh_home.html (本間善夫氏)

レポート締切 9月 4 日

電子メールによって出して下さい。(なるべくプレーンテキストで。図は添付して)

情報実習室から電子メールで送る(xyosida@biomol.gifu-u.ac.jp宛て)、
自分の家から電子メールで送る(上と同じアドレスへ)