

神経伝達と神経修飾 Neurotransmission and Neuromodulation

岡田祐美, 會川義寛

Yumi OKADA, Yoshihiro AIKAWA

(お茶の水女子大学大学院ライフサイエンス)

1. はじめに

多細胞生物においてはその構成細胞間で情報伝達を行なふことが必要である。その際、発信細胞と受信細胞との間の情報伝達には化学伝達物質 chemical mediator を用ゐる。情報の伝達方法には、表面因子 (カドヘリン, NCAM など) による接触型伝達と放出因子 (神経伝達物質やホルモンなど) による放出型伝達の2種類がある。本稿では、神経細胞による放出型伝達について述べる。

神経放出物質には、受信細胞の細胞膜イオンチャンネルに直接働きかける神経伝達物質 neurotransmitter (アミノ酸, アセチルコリン, ATP) と、受信細胞の細胞質代謝反応に働きかける神経修飾物質 neuromodulator (アミン, ペプチド) がある。いずれも受信細胞表面の受容体を介して作用する。そのほかに、細胞膜を透過して直接細胞質内に入って行く気体分子 (NO と CO) もある。

2. 神経伝達物質

神経伝達物質には、アミノ酸 AA, アセチルコリン ACh, ATP がある。これらは神経終末の小型シナプス小胞 (径 30 nm) に常時内蔵されて待機してゐる。活動電位が神経終末に到達すると Ca^{2+} チャンネルが開き、細胞内 Ca^{2+} 濃度が高まることによりシナプス小胞が神経伝達物質を開口放出するが、放出された伝達物質は直ちに発信細胞により再取込 (reuptake) されたり、加水分解により不活性化されたりする。したがって、したがってシナプス間隙における神経伝達物質の濃度はパルス状となり信号はディジタル化される。

(1) 神経活性アミノ酸

20 種類のアミノ酸すべてが情報伝達物質として用ゐられる譯ではない。アミノ酸表 (Table 1) の中の、対角要素アミノ酸のみが神経伝達物質として用ゐられる。

Table 1 Classification of Amino acid.

単 純 性	窒 素 性	摂 性	G	N	P
分 枝 性	酸 性	酸 素 性	<u>V</u>	D	S
芳 香 性	塩 基 性	硫 黄 性	<u>I</u>	E	<u>T</u>
			<u>F</u>	R	C
			<u>Y</u>	<u>K</u>	
			<u>W</u>	<u>H</u>	<u>M</u>

Essential amino acids are underlined.

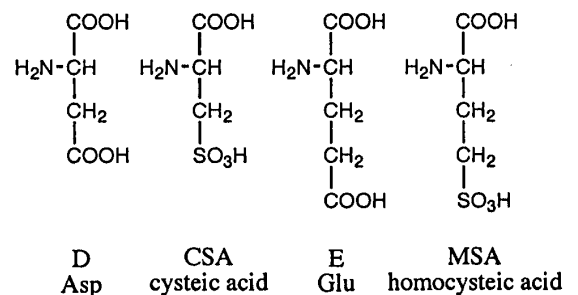
このうち<11>要素の直鎖単純アミノ酸 (Gly, β -Ala) は抑制性神経伝達物質であり、<22>要素の酸性アミノ酸 (Asp, Glu) は興奮性神経伝達物質である。<33>要素の硫黄性アミノ酸はその-SH または-SMe 基を-SO₃H に変換して、<22>要素・酸性アミノ酸のカルボキシル基-COOH をスルホン基-SO₃H に置換した類似分子 (システイン酸 CSA はアスパラギン酸 D の、ホモシステイン酸はグルタミン酸 E の) として作用する (Table 2)。

Table 2 Neuroactive amino acid.

抑 制 性			G		
			β -A		
	興 奮 性			D	
				E	
		興 奮 性			CSA
					MSA

SA: Sulfonic Acid, CSA: cysteic acid, MSA: homoCSA

(a) excitatory neurotransmitter



(b) inhibitory neurotransmitter

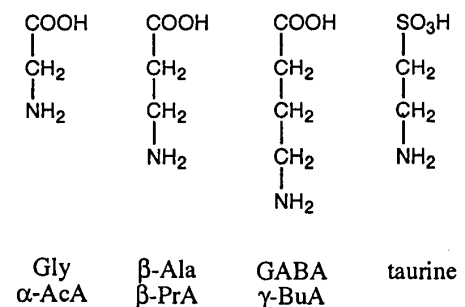


Fig. 1 Amino acids as neurotransmitter. (a) excitatory (b) inhibitory neurotransmitters.

グルタミン酸 E およびシステイン酸 CSA の脱炭酸アミンである GABA および taurine は、元のアミノ酸が酸性アミノ酸であったので、脱炭酸後も GABA の γ -位には-COOH が、taurine の β -位には-SO₃H が残ってをり、未だ他のアミノ酸と同じ双性イオンとしての性質を有してゐる。したがってこの2つの酸性アミンも神経活性アミノ酸のグループとして考へられる。GABA と taurine は、脱炭酸前のグルタミン酸、システイン酸と異なり、抑制性の神経活性物質である。

以上をまとめると、酸性アミノ酸 (D, E, およびそのスルフォン類似体 CSA, MSA) はすべて興奮性であり、中性直鎖アミノ酸 (G, β -A, GABA, およびそのスルフォン類似体 taurine) はすべて抑制性であることがわかる。ここで、G, β -A, GABA はそれぞれ α -アミノ酢酸、 β -アミノプロピオン酸、 γ -アミノ酪酸であり、いずれも炭素数が1個づつ異なる直鎖アミノ酸である (Fig. 1)。

これらのアミノ酸は哺乳動物の中枢神経系における神経伝達物質として用ゐられる。

(2) アセチルコリン

セリン Ser を脱炭酸するとエタノラミン EA になる。これはそのままでは神経伝達物質としては使はれない。まづ EA のアミノ基を3メチル化して陽イオンのコリン Ch とし、そしてさらに EA の水酸基を酢酸とエステル化してアセチルコリン ACh として使用する (Ch Ac transferase)。この様なエステルであるため、その不活性化は分子の分解などの不可逆的な反応によることなく、加水分解 (ACh esterase) により可逆的に行なはれる。したがって、ACh は放出後直ちに加水分解して不活性化し、またすぐに再エステル化して再使用することができる。このため、高い空間的・時間的分解能が必要な神経伝達物質として最適であり、これにより精度が高く応答の早いシナプス伝達を達成することができる。脊椎動物のあらゆる神経部位で使はれてゐる。

Table 3 Neurotransmitters in PNS.

	脊椎動物	無脊椎動物
神経・神経伝達	ACh	5-HT
神経・骨格筋伝達	ACh	Glu / GABA

(3) ATP

ATP も小型シナプス小胞に充填されてをり、活動電位によって神経終末から放出され、ATP 受容体 (P2X) に作用してその Ca²⁺チャンネルを開く。後根神経節 DRG の DRG 細胞や、中枢神経系の小膠細胞が、この ATP 受容体 (P2X) を細胞表面に持つてゐる。

3. 神経修飾物質

これまで受信細胞 (後シナプス細胞、骨格筋細胞) のイオンチャンネルに直接作用して活動電位情報を傳達する神経伝達物質 (酸性アミノ酸、中性直鎖アミノ酸、アセチルコリン、ATP) に関して述べて来た。ところがこれに対し、受信細胞のイオンチャンネルに直接は作用しないが、受信細胞の G 蛋白質を介して、受信細胞の内側からイオンチャンネルを磷酸化してその感度を変化させる神経放出物質がある。これを神経修飾物質といふ。神経修飾物質には、以下に述べる神経活性アミンと神経ペプチドがある。

(1) 神経活性アミン

アミノ酸が脱炭酸すればアミンになる。このうち、アミノ酸表 (Table 1) の <31> および <32> 要素に属する3つの有環アミノ酸 (チロシン Y, トリプトファン W, ヒスタジン H) のみが、脱炭酸により神経活性アミン (カテコラミン類 CA, トリプタミン類 TA, ヒスタミン HA) を生成する (Table 4)。カテコラミン類 CA にはドーパミン DA や、ノルアドレナリン NA, アドレナリン Ad が、トリプタミン類 TA にはトリプタミンやセロトニン 5-HT が含まれる。これら3種類のアミン CA, TA, HA は強い生理活性をもち、生理活性アミン bioactive amine と称し、脳において似た局在を示す (ドーパミン DA は別)。

Table 4 Neuroactive amines.

					EA
外			CA		
内	中		TA	HA	

EA: Ethanolamine, CA: Catecholamine,

TA: Tryptamine, HA: Histamine

生理活性アミン (CA, TA, HA) は中枢神経系の修飾物質として存在するが (NA は末梢神経系にも、TA は腸神経系にも存在する)、人体内でこれらを一番多く含む細胞は、神経細胞ではなく、副腎髄質 (CA) と腸 (TA) のクロム親和性細胞 chromaffin cell, および、肥満細胞 mast cell (HA) である。それぞれ外胚葉 (CA), 内胚葉 (TA), 中胚葉 (HA) 由来細胞である。

神経活性アミンは中型シナプス小胞 (径 50 nm) に含まれてをり、活動電位信号により開口放出された後に、発信細胞による再取込 (reuptake) や、MAO (monoamine oxidase) による酸化的脱アミノ化、MT (methyl transferase) によるメチル化によって、直ちに不活性化される。

(2) ペプチド

これまで述べてきた神経伝達物質 (アミノ酸, ACh, ATP) や神経活性アミン (ACh, NA, DA, 5-HTA) の総量に匹敵するほど脳に多く存在するのが, ペプチドである. 脳神経の終末には, アミノ酸 (およびアセチルコリン) を内蔵する小型シナプス小胞 (径 30 nm), およびアミンを内蔵する中型シナプス小胞 (径 50 nm) が存在し, その外側にはペプチドを内蔵する大型シナプス小胞 (径 100 nm) が存在する. 小型・中型シナプス小胞が軸索終末で作られるのに対し, 大型シナプス小胞は細胞体で作られて軸索輸送で軸索終末まで送られてくる.

小型シナプス小胞から放出される神経伝達物質 (神経活性アミノ酸分子および ACh) に対し, 中型シナプス小胞・大型シナプス小胞から放出されるアミンやペプチドは神経修飾物質であり, イオンチャネルを細胞の内側から G 蛋白質を介して磷酸化して調節する. このため, 神経伝達物質よりも応答が遅い.

主な神経ペプチドを, その受容体の型によって, G_s 型 (VG peptide), G_q 型 (nonapeptide, tachykinin), G_i 型 (YY peptide, opioid), GC 型 (natriuretic peptide) の4種類に分ける. その放出細胞体は, G_s 型は脳に, G_q 型は脳幹上部に, G_i 型は脳幹下部に, また, G_s 型は副交感神経に, G_i 型は交感神経に存在する傾向がある. GC 型は心に存在する (Table 5). 以下にこれらの神経ペプチドの構造を示す (同型ペプチド中の同じアミノ酸配列は太字で示した).

(1) G_s 型 (VG peptide)

【VG peptide】

① VIP, PACAP:

HSDAVFTDNYTRLRQMAVKKYLN SI LN-NH₂

HSDEI FTDS YSRYRQMAVKKYLA AVK-NH₂

② glucagon, secretin:

HSQGTFTSDYSKYLDSTRRAQDFVQWLMNT

HSDGTFTSE LSRLRDSARLQR LLQGLV-NH₂

(2) G_q 型 (nonapeptide, tachykinin)

【nonapeptide】下垂体後葉から分泌. σ型

① vasopressin: **CYFQNC**PRG-NH₂

② oxytocin: **CYI QNCPLG**-NH₂

【tachykinin】

① substance P: RPKPQQFFGLM-NH₂

② neurokinin A: HKTDSFVGLM-NH₂

③ neurokinin B: DMHDFVGLM-NH₂

(3) G_i 型 (YY peptide, opioid)

【YY peptide】

① NPY, PYY:

YPSKPDNPGEDAPAEDLARYYSA-

LRHYNLITRQRY-NH₂

YPAKPEAPGQNASPQQLSRYAS-

LRHYLNLVTRQRY-NH₂

② HPP:

APLEPVYPGDNATPEQMAQYAAD-

LRRYINMLTRPRY-NH₂

【opioid】

① M-enkephalin, β-endorphin:

YGGFM

δ

YGGFMTSEKSQTPLVTLFKNAIKNAYKKGE

ε

② L-enkephalin, dynorphin:

YGGFL

δ

YGGFLRRIRPKLKWDNQ

κ

(4) GC 型 (natriuretic peptide)

【natriuretic peptide】α型

① ANP, BNP, CNP:

SLRRSSCFGGRMDRIGAQSGLGCNSFRY

SPKMVQSGSG**CFGRKMDRIS SS SGLGCKV**LRRH

GLSKG**CFGL KLDRIG SMSGLG**C

Table 5 Colocalization of transmitters and modulators.

放出細胞体の局在部位	伝達物質	修飾物質
大脳・基底核	ACh	VIP
視床下部・結節乳糖核	HA	
中脳・黒質	DA	
橋・被蓋神経核	ACh	SP
橋延髄・青斑核・網様体	NA	NPY
橋延髄・縫線核	5-HT	SP, ENK
副交感神経	ACh	VIP
交感神経	NA	ENK

※気体

NO や CO は, 刺激に反応して n-NOS やヘムオキシダーゼ 2 によってアルギニンやヘムから合成され, 近傍の細胞の細胞質へ入り, 可溶性グアニル酸シクラーゼ sGC に作用して細胞質の cGMP 濃度を上げる.

4. 情報伝達の形式

神経放出物質は, 予めシナプス小胞に充填され, 刺激に応じて開口放出される. 放出されてから, 不活性化されるまでの距離によってシナプス伝達, 傍分泌, 内分泌に分類

される。気体 (NO, CO) は刺激に応じて合成され、透放出され近傍の細胞質内へ入っていくが、いずれもラジカルであり反応性が高くその寿命は短い。したがってその拡散距離は短い。

(1) シナプス伝達 (synaptic signaling)

軸索末端が脱分極すると小型シナプス小胞 (径 30 nm, 興奮性は球形, 抑制性は卵形) は伝達物質 (AA, ACh, ATP) を開口放出する。伝達物質はシナプス間隙 (神経・神経 20-35 nm, 神経・骨格筋 100 nm) を拡散してシナプス後細胞イオンチャンネル型受容体に結合する (0.1-0.2 ms)。1回の放出は 1-10 小胞 (中枢シナプス) から 100 小胞 (神経筋接合部) であり、放出量は小胞単位 (5000 分子) に量子化されている。放出後直ちにシナプス間隙に存在している伝達物質はシナプス前細胞膜に取り込まれて濃度が下がり、受容体に結合して来た伝達物質は離脱する (msec)。

(2) 傍分泌 (paracrine signaling)

神経修飾物質は、中型シナプス小胞 (径 50 nm, アミン), または、大型シナプス小胞 (径 100 nm, 有芯, 神経活性ペプチド) から、シナプス間隙脇の細胞間液中に放出され、シナプス伝達よりもやや長い距離 (10 - 100 μm) を拡散して標的細胞に作用する。その除去は、アミンの場合は神経伝達物質と同様に回収によって、ペプチドはペプチダーゼによる分解によってなされる。神経修飾, および, 平滑筋・心筋・外分泌腺のチャンネル修飾は、この傍分泌によって行なわれる。

(3) 内分泌 (endocrine signaling)

神経ペプチドの中には血流に分泌されて遠方の臓器に作用するものがある。これを神経ホルモンといふ。視床下部神経細胞が、下垂体門脈に分泌して血流を介して下垂体前葉に作用する視床下部ホルモン (放出ホルモン) や、軸索末端のある下垂体後葉から血流に分泌する下垂体後葉ホルモン (ノナペプチド) は、その例である。

5. 受容体

神経放出物質の受容体には、神経伝達物質の受容体であるイオンチャンネル型受容体 (ionotropic receptor) と、神経修飾物質の受容体である代謝型受容体 (metabotropic receptor) とがある (GC 型の natriuretic peptide の受容体はまた別である)。

(1) イオンチャンネル型受容体

神経伝達物質の受容体であるイオンチャンネル型受容体 (配位型イオンチャンネル) は、その構造によって、C₃ 対称チャ

ネル (ATP), C₄ 対称チャンネル (Glu), C₅ 対称チャンネル (一般の神経伝達物質) の 3 種類に分類される。

(2) 代謝型受容体

神経修飾物質の受容体である代謝型受容体は、G 蛋白質を介して PKA, PKC を活性化してそれぞれの標的を磷酸化する (Fig. 2)。

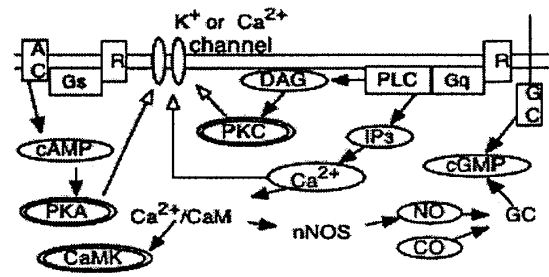


Fig. 2 G-protein-coupled Signaling Pathway.

(3) 酵素共転型受容体

ナトリウム利尿ペプチドの受容体 (1TM) は、膜結合型グアニル酸シクラーゼ (GC) で、ペプチドが結合すると、細胞質の cGMP 濃度が上がる。

6. おわりに

本稿ではアミノ酸, アミン, ペプチドを信号物質とする神経伝達ならびに神経修飾を主に解説した。さらに高分子である蛋白質を信号物質として用いる免疫, 分化・増殖の調節などに関しては、また稿を改めて紹介したい。

〈参考文献〉

1. A. Kumanovics, 'Family ties of gated pores: evolution of the sensor module', *FASEB J.*, 16, 1623-1629, 2002.
2. C.E. Capenter, 'Ion channels: structural bioinformatics and modelling', *Hum. Mol. Genet.*, 11, 2425-2433, 2002.
3. G. Manning, 'Evolution of protein kinase signaling from yeast to man', *Trends Biochem. Sci.*, 27, 514-520, 2002.
4. G. I. Owen and A. Zelent, 'Origins and evolutionary diversification of the nuclear receptor superfamily', *Cell. Mol. Life Sci.*, 57, 809-827, 2000.
5. J. Bockaert and J.P. Pin, 'Molecular thinking of G protein-coupled receptors: an evolutionary success', *EMBO J.*, 18, (7)1723-1729, 1999.
6. T. Hokfelt, 'Neuropeptides-an overview', *Neuro pharmacol.*, 39, 1337-1356, 2000.
7. Vania MM Braga, 'Cell-cell adhesion and signaling', *Curr. opin. Cell Biol.*, 14, 546-556, 2002.