総 説

リン脂質の機能

イノシトールリン脂質代謝とその機能を中心として

加藤 裕之・竹縄 忠臣
東京都老人総合研究所 薬理学部
(〒173 東京都板橋区栄町 35-2)

Function of Phospholipids

Phosphatidylinositol Metabolism and Its Function

Hiroyuki KATO and Tadaomi TAKENAWA

Department of Pharmacology, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology
(35-2 Sakae-cho, Itabashi-ku, Tokyo, 〒173)

Recent numerous studies have indicated that inositol phospholipids metabolism plays an important role in the signal trasduction of Ca^{2+} mobilizing hormones. The hydrolysis of phosphatidyl 4,5-bisphosphate (PIP_2) by phospholipase C has been considered to be initial event induced by receptor-activation. Breakdown of PIP_2 leads to the formation of 1,2-diacylglycerol (1,2-DG) and inositol 1,4,5-triphosphate [$\text{Ins}(1,4,5)\text{P}_3$] which apparently serve as intercellular 2nd-messengers 1,2-DG is known to act as an activator for protein kinase C, and $\text{Ins}(1,4,5)\text{P}_3$, another product, is able to release Ca^{2+} from intercellular store, which cause Ca^{2+} -dependent enzyme activation.

Thus activation of protein kinase C and mobilization of intercellular Ca^{2+} lead to various cellular response.

40 億年前に誕生した生命は長い年月をかけ、単細胞から多細胞、高等動物へと進化した。進化に伴い食物の消化吸收を司る消化管、解毒を行う肝臓、老廃物の排泄を行うじん臓というように高度に分化した機能を営む組織、器官が数多く形成され、それらの集合体として個体が存在するようになった。同時に生物は、生命の維持という目的に沿って、これらの組織、器官を協調させ、効率よく、合目的に機能させるための組織を整える。これが神経系である。神経系の発達と共に、環境の変化、異常事態などに応じて、きめ細やかな調節を行うために液性の調節因子による調節を併せ持つことになる。ホルモンやオータコイドの登場である。

しかし、ホルモンやオータコイドの大部分は水溶性であり、標的細胞の細胞膜（脂質二重層でできている）を通過できないために直接細胞機能をコントロールすることは不可能である。そのため生物は細胞膜上にホルモンを認識するための機能（受容体）を持ち、ここを細胞の窓口として細胞膜を横切って細胞内へ情報を伝達するシ

ステムー細胞内情報伝達系を発達させ、細胞機能を修飾する機構を持つようになった。この細胞膜情報伝達系の代表は cAMP を 2nd メッセンジャーとするアデニレートシクラーゼ系であり、もう一方の雄はイノシトールリン脂質代謝 (PI 代謝) を介する系である。

アデニレートシクラーゼ系の 2nd メッセンジャーである cAMP は、1958 年 Sutherland¹⁾ によって発見された。cAMP は、cAMP 依存性タンパクリン酸化酵素 (A キナーゼ) を活性化し、種々のタンパクをリン酸化することにより細胞機能を調節していると考えられている。(図-1 A)

一方、PI 代謝を介する情報伝達経路は、1953 年 Hokin と Hokin²⁾ によってハトすい臓スライスにアセチルコリンを作用させると放射性無機リン酸のホスファチジルイノシトール、ホスファチジン酸への取り込みが著しく増加することにより初めて見いだされた。しかし、当時は、この現象が何を意味するのか、生理作用とのつながりもわからず関心を抱く人もいなかった。それから 20

図-1 セカンドメッセンジャーを介する情報伝達経路

有余年後の 1975 年, Michell³⁾ は, PI 代謝が進むと Ca^{2+} 動員を起こすホルモン刺激に共通していることに目を止め, “受容体活性化における PI 代謝の役割は Ca^{2+} ゲートを開くことである”という仮説を発表した。これを境に, 多くの研究者の注目する所となり PI 代謝の研究が盛んになってきた。1977 年 Abdel-Latif ら⁴⁾ は, 受容体活性化のトリガー反応はホスファチジルイノシトールの分解よりはむしろ, 更にリン酸が 2 付加した型のホスファチジルイノシトール 4,5-二リン酸のホスホリパーゼ C によるイノシトール 1,4,5-三リン酸 [$\text{Ins}(1,4,5)\text{P}_3$] と, 1,2-ジアシルグリセリン (1,2-DG) への分解であることを示唆した。1980 年代になると, これら 2 つの分解産物が 2nd メッセンジャーとして働いて, cAMP とは別の情報伝達系を形成していることが明らかになって来た。

西塚らのグループ⁵⁾ は, 1,2-DG が Ca^{2+} /1,2-DG/リン脂質依存性タンパクリン酸化酵素 (C キナーゼ) を著しく活性化することを見つけ, 一方, Irvine ら⁶⁾ のグループは, $\text{Ins}(1,4,5)\text{P}_3$ が細胞内 Ca^{2+} 貯蔵部位に作用し Ca^{2+} 遊離を促進させることを証明した。この両グループの研究によって PI 代謝の結果生ずる 1,2-DG と $\text{Ins}(1,4,5)\text{P}_3$ が 2nd メッセンジャーとなりホルモン刺激をおのおの C キナーゼ, Ca^{2+} に変換し, タンパクリン酸化を介して細胞内に伝達していると考えられるようになった (図-1 B)。

また, PI 代謝のこう進は, ホルモン作用ばかりではなく細胞増殖や発がんにも係わっており, その上, 酵母^{7)~10)} や植物^{11)~14)} においても見いだされることから生命維持の基本的な

細胞調節機構としての重要性が認識されつつある。

本稿では, この PI 代謝を中心に, 代謝機構, 代謝産物の機能等, 最近明らかになった事実を基にその重要性について概説したい。

1 イノシトールリン脂質

イノシトールリン脂質は, 微生物, 植物, 動物にわたって広く分布している。動物細胞では, 細胞膜脂質二重層の内側 (細胞質側) に多く, 全リン脂質の約 2~5% を占める。イノシトールリン脂質は, イノシトール部

位 (Ins 部位) と 1,2-ジアシルグリセリン部位 (1,2-DG 部位) からなる。Ins 部位は, myo-体であり, 1,2-DG 部位の脂肪酸組成は, 1 位に飽和, 2 位に不飽和脂肪酸が多い。イノシトールリン脂質の膜内存在様式は, 脂溶性の高い 1,2-DG 部位を膜内に埋め込み, 水溶性の高い Ins 部位を細胞質側に露出する様な状態であるとされている。ほ乳動物に存在するイノシトールリン脂質には, ホスファチジルイノシトール (PI) の他に, PI の持つ Ins の 4 位にリン酸の付加したホスファチジ

図-2 イノシトールリン脂質の構造

ルイノシトール 4-リン酸 (PIP) と、4 位と 5 位にリン酸の付加したホスファチジルイノシトール 4,5-二リン酸 (PIP_2) が存在することが知られている (図-2)。PIP, PIP_2 は、最も含量の多い脳^{15), 16)}でも全リン脂質の 0.2~0.5% にすぎなく、おのおの 0.1~0.13 μmol (PIP)/g 組織, 0.29~0.48 (PIP_2)/g 組織という微量である。また、タンパクと PI がグリカンを含んで共有結合したもの^{17), 18)}や、酵母、微生物では PI, PIP を含むスフィンゴ脂質¹⁹⁾なども存在する。

2 イノシトールリン脂質代謝 (PI 代謝) 及び関連酵素

PI 代謝は、図-3 に示す様に $\text{PI} \rightarrow \text{PIP} \rightarrow \text{PIP}_2 \rightarrow 1,2\text{-DG} \rightarrow \text{PA} \rightarrow \text{PI}$ (いわゆる PI サイクル) と PIP_2 の分解産物である $\text{Ins}(1,4,5)\text{P}_3$ がイノシトール二リン酸 (InsP_2), イノシトール-リン酸 (InsP) を経てイノシトール (Ins) になるイノシトールリン酸代謝経路からなる。近年、それぞれの経路に関連する酵素の分離精製が行われ各ステップにおける調節機構が徐々に明らかになりつつある。

2.1 PI サイクル

PI は通常、グリセリン三リン酸から生合成されたホスファチジン酸 (PA) が CTP: ホスファチデートトランスフェラーゼ、更に、CDP-DG: イノシトールトランスフェラーゼ^{20), 21)} (PI シンターゼ) の触媒作用を受け合成される。以前この経路は、CDP-DG: イノシトールトランスフェラーゼが小胞体膜に結合していることから、酵素反応が小胞体上で行われ最終生成物の PI は、何らかの運搬体の働きで形質膜に移行すると考えられていたが、今井ら^{22), 23)}によりこの酵素が形質膜上にも存在することが確認され、PI の生合成が小胞体のみならず形質膜上でも起こることが示唆されている。

続いて PI は、PI キナーゼによって Ins 部位の 4 位がリン酸化され PIP となり、PIP キナーゼによって Ins 部位の 5 位がリン酸化され PIP_2 へと変換される。PI キナーゼは現在、表-1 (a) に示すように牛脳²⁴⁾、ブタ肝臓²⁵⁾、ラット脳²⁶⁾の膜画分から精製が行われており、アイソザイムが存在する可能性を示唆する実験結果も得られている^{27), 28)}。一方、PIP キナーゼは、ラット脳可溶性画分から精製され分子量 45 k ダルトン^{29), 30)}であることがわかっている [表-1 (b)]。両酵素とも膜画分及び可溶性画分にも存在し、局在の違いによって調節機能が異なる³¹⁾という報告もあるが酵素自体が異種であるかは明らかではない。また、PI, PIP キナーゼが触媒する $\text{PI} \rightarrow \text{PIP} \rightarrow \text{PIP}_2$ の反応は可逆反応であり、逆反応を司る 2 種の PIP_2 , PIP ホスホモノエステラーゼが存在する³²⁾。

このようにして生じたイノシトールリン脂質は、主としてイノシトールリン脂質特異的ホスホリパーゼ C (PLC) によって分解され、1, 2-DG とイノシトールリン酸 (InsP_3 , InsP_2 , InsP) になる。PLC は、多くの組織から精製されており (表-2)^{33)~47)}、いずれも Ca^{2+} が酵素活性に必須である。

基質特異性は、低濃度の Ca^{2+} (10^{-8} – 10^{-6} M) では、 $\text{PIP}_2 \geq \text{PIP} > \text{PI}$ 、高濃度の Ca^{2+} (10^{-4} – 10^{-2} M) では、 $\text{PI} > \text{PIP}_2 = \text{PIP}$ の順に高いなど Ca^{2+} 濃度の増減に従い変化する。この変化は受容体刺激時に伴う細胞内への Ca^{2+} 流入前後で分解する基質が異なることを示している。刺激直後は、 PIP_2 が主に分解され Ca^{2+} 流入以降では PI の分解も生ずると考えられ、多くの刺激応答反応でみられる、 PIP_2 , PIP, PI の順の分解と、 InsP_3 , InsP_2 , InsP の順の生成の結果と一致する。この PLC の活性化に GTP 結合タンパク (G タンパク) が関与していることが知られている。G タンパクは、Rodbell

図-3 イノシトールリン脂質代謝経路

ら⁴⁸⁾によって初めて、肝臓細胞の膜に GTP を加えるとアデニレートシクラーゼ活性が上昇することからその存在が考えられ、続く Gilman や宇井らのグループの精力的な研究によってアデニレートシクラーゼに関与す

る促進性のGs, 抑制性 Gi, Go, cGMP ホスホジエステラーゼに関連する Gt 等が精製され、G タンパクのトランスデューサーとしての重要性がクローズアップされた^{49), 50)}。PI 代謝に G タンパクが関与していること

表-1 PI キナーゼ, PIP キナーゼ, DG キナーゼの精製と性質

(a) PI キナーゼ

組 織	分 子 量 (ダルトン)	イオン依存性	そ の 他	文 献
牛 脳 (ミエリン) (膜画分)	45 k	Mg ²⁺ ↑		24
ブ タ 肝 臓 (膜画分)	55 k	Mg ²⁺ >Fe ²⁺ >Mn ²⁺ >Fe ³⁺ ↑ Co ²⁺ ・Ca ²⁺ ↓	PG, ↓PE, PS ↓ アデノシン, グアノシン, AMP, ADP, GMP, GDP, GTP ↓	25
ラ ッ ト 脳 (膜画分)	76 k	Mg ²⁺ ↑	GTP, CTP, UTP ↓ ADP, CDP, AMP ↓	26
(b) PIP キナーゼ				
ラ ッ ト 脳 (可溶性画分)	45 k	Mg ²⁺	PS ↑	29, 30
(c) DG キナーゼ				
ラ ッ ト 肝 臓 (可溶性画分)	121 k	Mg ²⁺	デオキシコール酸 Na ↑ PI ↓, ADP, GDP, CDP, UDP, IDP ↓	64
ブ タ 脳 (可溶性画分)	78 k	Mg ²⁺	デオキシコール酸 Na ↑ PC, PE, PS ↑, PI, PG, PA ↓	65

表-2 イノシトールリン脂質特異的ホスホリパーゼ C の精製と性質

組 織	タイプ (分子量 : ダルトン)	基 質	イオン依存性	そ の 他	文 献
ラット肝臓 (可溶性画分)	70 k	PI	Ca ²⁺ ↑	アラキドン酸 ↑ オレイン酸 ↑ PC ↑, PE ↑, PS ↓	33
ヒツジ精のうせん (可溶性画分)	I. 65 k II. (partial) 85 k	PIP ₂ >PIP>PI	Ca ²⁺ ↑	PE ↑, PS ↑ PC ↓	34~36
ヒト血小板 (可溶性画分)	140 k, 270 k, 400 k (140 k の複合体) 95 k	PIP>PIP ₂	Ca ²⁺ ↑	PE ↑ PC ↓	37~39
	98 k	PIP ₂ >PI	Ca ²⁺ ↑, Mg ²⁺ ↑, (PIP ₂)	デオキシコール酸 Na ↓	40
牛 脳 (可溶性画分)	I. 150 k II. 140 k III. 85 k	PIP ₂ , PIP>PI (低 Ca ²⁺) PI>PIP ₂ , PIP (高 Ca ²⁺)	Ca ²⁺ ↑ (I, II, III) Hg ²⁺ ↓ Zn ²⁺ ↓ Cu ²⁺ ↓ (I, II) Cd ²⁺ ↓ (II)	ATP ↑ GTP ↑ (I) BSA ↑ (III), BSA ↓ (I)	41~43
	88 k	PIP ₂ , PIP>PI	Ca ²⁺ ↑		44
モルモット子宮 (可溶性画分)	I. 62 k II. partial	PIP ₂ >PIP>PI	Ca ²⁺ ↑		45
ヒト血小板 (膜画分)	110 k (partial)	PIP ₂ >PI	Ca ²⁺ ↑ Mg ²⁺ ↓ (PIP の分解のみ)		46
ラット脳 (可溶性画分)	II. 85 k	PIP ₂ , PIP>PI (低 Ca ²⁺)	Ca ²⁺ ↑		47
	III. 85 k	PI>PIP ₂ , PIP (高 Ca ²⁺)			

BSA: 牛血清アルブミン

を初めて示したのは、Gomperts で⁵¹⁾ である。彼は、ATP で細胞膜の物質透過性をこう進させた肥満細胞に非水解性の GTP (GTP γ S) を作用させると脱かりゅうが起こりヒスタミンが遊離することを見つけた。続いて、Haslam ら⁵²⁾ は血小板のセロトニン遊離の際にも同様に G タンパクが関与することを確認した。

宇井らは、Gi をリボシル化してその機能を失わ

せることのできる百日咳トキシン (IAP) を肥満細胞⁵³⁾ や好中球⁵⁴⁾ に作用させると、Compound 48/80, fMLP (化学遊走因子) 等で誘起される PI 代謝こう進が消失し Gi, Go を加えると再び回復することを示した^{55), 56)}。これらの結果から G タンパクがアデニレートシクラーゼを介する cAMP 系の情報伝達系ばかりではなく、PI 代謝を介する系にも関与することが確実となった。更に、好中球を初めとして各種細胞から調製した細胞膜に内在する PLC が触媒する PIP₂ の分解反応が GTP γ S 存在下で促進され⁵⁷⁾、かつ、PLC の Ca²⁺ 要求性が低下する⁵⁸⁾ ことから、G タンパクが PLC 活性化の際に要求する Ca²⁺ 濃度を生理的な濃度まで下げる役割を果たしていると考えられている。この G タンパクは、再構成実験^{55), 56), 59)} から Go, Gi と同一であるとするグループや、全く異なった G タンパク (Gp) が存在することを推測しているグループ^{60) ~ 63)} もあり統一の見解は得られていない。

PIP₂ の分解産物の一つである 1,2-DG は、主として DG キナーゼ^{64), 65)} [表-1 (c)] の作用を受けて PA に変換される。DG キナーゼは、可溶性画分及び膜画分に存在し、ブタ脳では、両画分に抗原性の等しい DG キナーゼがある⁶⁶⁾。しかし、膜画分に存在する DG キナーゼが 2 位にアラキドン酸を含む 1,2-DG を特異的にリン酸化することから両画分の DG キナーゼの酵素としての性質が異なることも指摘されている⁶⁷⁾。

Cuatrecasas らのグループは⁶⁸⁾、ラット脳のホモジネートを用い、1,2-DG によって本酵素が細胞質から細胞膜に移行することを示した。その後、我々も好中球を fMLP, 1-オレオイル-2-アセチルグリセリン、ホルボールエステルでおのおの刺激した際に同様の現象が起こることを確認した⁶⁹⁾。1,2-DG は、C キナーゼの活性化を介して細胞内の情報伝達系を動かしているが、こ

図-4 イノシトールリン酸代謝経路

の DG キナーゼの細胞膜への移行という事実を考え合わせると、DG キナーゼは、刺激後膜へ移行し蓄積した 1,2-DG を PA に変換することで C キナーゼを介した情報伝達を抑制するというネガティブフィードバック機構に関与していることが推測できる。

PA は、CDP-DG を経て再度 PI 合成に利用される。これが“PI サイクル”であり、受容体刺激に伴う PLC の活性化は、PIP₂ の分解を促進しこのサイクルをこう進させる。これら一連の現象を“PI レスポンス”と呼ぶ。

2・2 イノシトールリン酸代謝経路 (図-4)

受容体活性化時のトリガー反応の際、PIP₂ から Ins (1,4,5)P₃ が生成する、そのほかに、Ins (1,4,5)P₃ の 1 位と 2 位が環状構造をとるイノシトール 1,2-サイクリック 4,5-三リン酸 [c Ins (1:2,4,5)P₃] も同時に少量できることが最近の研究^{70) ~ 72)} でわかった。これらは、水溶性のために細胞質に遊離され、主として 2 つの経路を介して代謝される。一方、5-モノエステラーゼ^{73) ~ 76)} [Ins (1,4,5)P₃ 5-ホスファターゼ] でイノシトール 1,4-二リン酸 [Ins (1,4)P₂] となり、更に、Ins (1,4)P₂ 1 及び 4 ホスファターゼ^{77) ~ 79)}、Ins P ホスファターゼ^{80) ~ 82)} の触媒作用を受けイノシトールまで代謝される経路である。サイクリック体である cIns (1:2,4,5)P₃ や PIP, PI から少量生成するイノシトール 1,2-サイクリック二リン酸 [cIns (1:2,4)P₂]、イノシトール 1, 2-サイクリックリン酸 [cIns (1:2)P] ^{71), 72)} も同経路で代謝される^{76), 83), 84)}。

もう一方は、Ins (1,4,5)P₃-三キナーゼ^{85) ~ 88)} を介してイノシトール 1,3,4,5-四リン酸 [Ins (1,3,4,5)P₄] となる経路である。生成した Ins (1,3,4,5)P₄ の一部は、イノシトール 1,3,4,5,6-五リン酸 [Ins (1,3,4,5,6)P₅] やイノシトール六リン酸 (Ins P₆) へ変換されるが、多

くは、先ほどの5-モノエステラーゼの触媒作用を受け、イノシトール1,3,4-三リン酸〔Ins(1,3,4)P₃〕となる。その後各ホスファターゼ^{89)~94)}によって、イノシトール1,3-及び3,4-二リン酸〔Ins(1,3)P₂, Ins(3,4)P₂〕, イノシトール1-及び4-リン酸〔Ins(1)P, Ins(4)P〕となり、最終的にはイノシトールへ代謝される。

2つの経路の選択は、Ins(1, 4, 5)P₃-3キナーゼがCa²⁺/カルモデュリン依存性^{95)~97)}の酵素であることから、受容体活性化に伴い細胞内Ca²⁺濃度の上昇が起こるとこの酵素活性が増加しIns(1,3,4,5)P₄合成方向へIns(1, 4, 5)P₃は流れる。

細胞内Ca²⁺濃度が低下すると5-モノエステラーゼで直接代謝される経路が主流になってくると考えられる。

3 PI代謝こう進と生理作用

Michellの仮説³⁾以降、多くのホルモン、オータコイドの刺激に応答してPI代謝がこう進されることがわかった(表-3)。

細胞膜上に存在する受容体にホルモンが結合するとその刺激はGタンパクを介してPLCの活性化へと向けられる。活性化されたPLCはより選択的にPIP₂を分解する。その結果、1,2-DGとIns(1,4,5)P₃が産生され、1,2-DGはCキナーゼを活性化し、Ins(1,4,5)P₃は

細胞内Ca²⁺貯蔵部位よりCa²⁺を遊離させるという情報伝達が行われる。(前述)

この情報伝達を介するホルモン、オータコイドは、アセチルコリンのすい臓からの分泌促進作用をはじめとして多種多様にわたり、広汎な生理作用と密接にかかわっていることがわかってきた。生理作用の代表的なものとして、平滑筋収縮、血球細胞の凝集、各種分泌現象、細胞増殖等があげられる。特殊な例として光や音の受容にも情報伝達が関与していると考えられている。(具体的な生理作用については、他の詳しい総説^{98), 99)}を参考されたい。)

4 PI代謝産物の生理的役割

Ins(1,4,5)P₃と1,2-DGは2ndメッセンジャーとして働いていると考えられているが、他にも生理活性をもつ関連産物があることがわかってきた。そこでこの章では、Ins(1, 4, 5)P₃, 1,2-DGを含めたイノシトールリン脂質代謝産物の機能をまとめてみる。

4.1 1,2-DG

1,2-DGは、ホルモン刺激直後からゆっくり蓄積し、10min以上になると生成量が減りプラトーになる¹⁰⁰⁾。この挙動は、刺激後すばやく代謝されるPIP₂やPIPとは異なっており、量的な面からも初期の1,2-DGは、PIP₂, PIPに由来するが、主たる1,2-DGは、PIの分解で蓄積すると思われる。

西塚らのグループ⁵⁾は、Ca²⁺、リン脂質そして1, 2-DG存在下で特異的に活性化されるCキナーゼを見つけ、PI代謝との関連で注目した。その後、合成DGやCキナーゼを直接活性化する発がんプロモーターであるホルボールエステル(TPA)を用いた研究が行われ、Cキナーゼが1,2-DG, TPAの刺激で細胞質から細胞膜に移行しホルモン作用の発現、細胞増殖、発がんに関与することが示された⁵⁾。

この結果から、“PI代謝こう進の際に蓄積する1,2-DGは、Cキナーゼを活性化させることで情報伝達を行う”という2ndメッセンジャーとしての役割が確立された。

現在、Cキナーゼにはいくつかのアイソザイムが存在する¹⁰¹⁾ことが確認されているが、どのCキナーゼが1, 2-DGのシグナルを主として受容するかは不明である。

4.2 PA

PAは、細胞内へのCa²⁺流入を促進させ血小板凝集^{102)~104)}、平滑筋収縮¹⁰⁵⁾、好中球活性化¹⁰⁶⁾などの反応を起こす。また、人工リポソームからのCa²⁺流出促進作用¹⁰⁷⁾もあることから、PAがCa²⁺イオノホアとして働きCa²⁺依存性の諸反応が起こると思われていたが、濃度の面など疑問点が多く現在では否定的である。その他に、細胞内cAMP濃度を低下させること

表-3 受容体活性化におけるPI代謝の変化

ホルモン及び刺激	組 織	作 用
アセチルコリン	すい臓	分泌促進
	耳小せん(腺)	K ⁺ 流出
アドレナリン作動性(α ₁)	こう彩	収縮
	耳小せん	K ⁺ 流出
バソプレッシン	輸精管	収縮
	肝臓	グリコーゲンホスホリラーゼ活性化
レクチン	リンパ球	分裂促進
	5-ヒドロキシトリプタミン(セロトニン)	分泌促進
サブスタンスP	だ液せん	分泌促進
	耳下せん	分泌促進
トロニンビン	血小板	凝集, 脱かりゅう
	血小板活性化因子(PAF)	
甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン(TRH)	GH ₃ 細胞	プロラクチン放出
化学遊走因子(fMLP)	好中球	脱かりゅう
PDGF	線維芽細胞	分裂促進
光	レチナ	光受容
音	有毛細管	音受容

が線維芽細胞^{108)・109)}や脂肪細胞¹¹⁰⁾で報告されていたが Ca^{2+} 流入促進作用と同様にその機序は長い間不明であった。

Moonlencar ら¹¹¹⁾ は、ヒト A 431 細胞を用い PA が血清と同様に Ins P_3 レベルを上昇させ (Ca^{2+} イオノホアである A 23187 では上昇は起こらない) 同時に c-fos, c-myc などのプロトオンコジーンの発現や DNA 量を増加することから、PA が PLC を活性化させ細胞増殖因子様の作用を発揮することを報告した。宇井ら^{112)・113)} は、PA による細胞内 cAMP 濃度の低下作用がトロンビンやブラジキニンと同様に IAP 処理で消失する (A 23187 の cAMP 濃度低下作用は、IAP の影響を受けない) ことから PA の機構に Gi (抑制性の G タンパク) が関与していることを示した。両者の報告からわかるように、PA は、 Ca^{2+} イオノホアとして働いているのではなく、ホルモンと同様の経路で PLC やアデニレートシクラーゼを介して作用を発現している可能性が考えられる。

4.3 Ins P_3

Ins P_3 には、 Ins (1, 4, 5)P_3 , $\text{cIns (1 : 2, 4, 5) P}_3$, Ins (1, 3, 4)P_3 の三種が知られている。受容体活性化時に PIP_2 から生成する分子種は Ins (1, 4, 5)P_3 と $\text{c Ins (1 : 2, 4, 5)P}_3$ であり、 Ins (1, 3, 4)P_3 は、 Ins (1, 4, 5)P_3 , $\text{c Ins (1 : 2, 4, 5)P}_3$ の代謝産物であると考えられている (図-4)。1983 年、Irvine らのグループ⁶⁾ はラットすい臓せん細胞をサポニン処理することで低分子透過性をこう進させた後に、 Ins (1, 4, 5)P_3 を添加すると細胞内貯蔵部位から Ca^{2+} が遊離することを見つけた。その後、多くの細胞系で Ins (1, 4, 5)P_3 に Ca^{2+} 遊離を促進し Ca^{2+} 依存性の細胞反応を起こす作用があることが報告¹¹⁴⁾ され、 Ins (1, 4, 5)P_3 が Ca^{2+} を介する情報伝達系の 2nd メッセンジャーとして機能していると考えられるに至っている。 Ins (1, 4, 5)P_3 と同時に産生する $\text{c Ins (1 : 2, 4, 5)P}_3$ にも Ca^{2+} 遊離作用^{115)・116)} はあるが生成量が少ないことから細胞内の Ca^{2+} 動員は主として Ins (1, 4, 5)P_3 が担っていると思われる。一方、 Ins (1, 3, 4)P_3 の Ca^{2+} 遊離作用は、 Ins (1, 4, 5)P_3 や $\text{cIns (1 : 2, 4, 5)P}_3$ に比べかなり弱く機能面では不明な点が多い。 Ins (1, 4, 5)P_3 の Ca^{2+} 遊離機構はいくつかのグループによって研究されている。Bankel ら¹¹⁷⁾ は滑面小胞体上に Ins (1, 4, 5)P_3 が特異的に結果する部位が存在することから Ins (1, 4, 5)P_3 は受容体を介して Ca^{2+} 遊離を促進していると考えた。後に Supattapone らはラット小脳膜画分から Ins (1, 4, 5)P_3 受容体として 260 k ダルトンのタンパクの分離に成功した。 Ins (1, 4, 5)P_3 の受容体への結合は、 $\text{ATP}^{118)}$, $\text{pH}^{120)}$, $\text{Ca}^{2+}^{121)}$ の影響を受けることから生理的条件下ではかなり複雑に調節されていると思われ、中枢と末しょうで調節機構が異なることも示

されている^{117)・122)・123)}。

Dowson¹²⁵⁾ と Gill ら¹²⁶⁾ はこの Ca^{2+} 遊離作用における GTP の効果に関して興味深い報告を行っている。それは、 Ins (1, 4, 5)P_3 の Ca^{2+} 遊離作用が GTP 存在下で著しく促進されるが非加水型の GppNHp や $\text{GTP } \gamma\text{s}$ には促進作用はなく逆に GTP の促進作用を抑制するという内容のものであった。

この結果は GTP が加水分解されることが Ca^{2+} 遊離に重要であることを示唆しており、アデニレートシクラーゼや PLC の GTP 依存性とは性質が異なる。ラット肝では GTP 依存的に 17 と 38 k ダルトンのタンパクリン酸化が生ずる¹²⁶⁾ ことから GTP の作用がタンパクリン酸化を介する可能性もある。

4.4 Ins P_4

$\text{Ins (1, 3, 4, 5)P}_4$ は、1985 年、Batty ら¹²⁷⁾ によってラット脳スライスをカルバコールで刺激すると急激に蓄積することが初めてわかった。Irvine ら¹²⁸⁾ は、この物質の生理作用を知るためにウニ卵にマイクロインジェクションを試み、次のような実験結果を得た。 $\text{Ins (1, 3, 4, 5)P}_4$ 単独ではウニ卵を活性化できないが、細胞内 Ca^{2+} 貯蔵部位からの Ca^{2+} 遊離作用のある Ins (2, 4, 5)P_3 ¹²⁹⁾ [Ins (1, 4, 5)P_3 の合成アイソマー、生体内では検出されない] を添加しておくことと細胞外からの Ca^{2+} 流入が起こり、ウニ卵が活性化状態を示したのである。その他に肝臓細胞膜でも Ca^{2+} 流入が促進され¹³⁰⁾, Ins (1, 4, 5)P_3 と協同して Ca^{2+} 依存性の K^+ チャネルを開く作用もあることが報告されている。また、 $\text{Ins (1, 3, 4, 5)P}_4$ は、 Ca^{2+} /カルモデュリン依存性性の Ins (1, 4, 5)P_3 、三キナーゼの触媒作用で Ins (1, 4, 5)P_3 から生成することが知られており受容体活性化→G タンパク→PLC 活性化→ Ins (1, 4, 5)P_3 生成→細胞内 Ca^{2+} 貯蔵部位からの Ca^{2+} 遊離→ Ins (1, 4, 5)P_3 三キナーゼ活性化→ $\text{Ins (1, 3, 4, 5)P}_4$ 生成→細胞外からの Ca^{2+} 流入促進→ Ca^{2+} 依存性酵素活性化→……→細胞活性化という一連の情報伝達経路が予想され $\text{Ins (1, 3, 4, 5)P}_4$ が細胞膜にある Ca^{2+} チャネルを活性化する一種の 2nd メッセンジャーとして働いている可能性が考えられる。

この機構については、ラット小脳膜¹³²⁾ 及び HL-60 細胞膜¹³³⁾ 上に $\text{Ins (1, 3, 4, 5)P}_4$ が特異的に結合する部位があることから $\text{Ins (1, 3, 4, 5)P}_4$ の受容体が存在し Ca^{2+} チャネルとカップルしているとの考えもあるが、受容体の実体は今のところ明らかではない。最近 $\text{Ins (1, 3, 4, 5)P}_4$ の他に $\text{Ins (1, 4, 5, 6)P}_4$ ¹³⁴⁾・¹³⁵⁾ や $\text{Ins (1, 3, 4, 6)P}_4$ ¹³⁶⁾ も見いだされているが、生成機構及び生理機能は全く不明である。

4.5 Ins P_5 , Ins P_6 (フィチン酸)

Ins P_5 と Ins P_6 は従来、鳥類の赤血球^{137)~139)} と植物細胞^{140)・141)} にのみおのおの存在し、 Ins P_5 は、

赤血球におけるヘモグロビンと酸素との親和性を減少させる作用があり、Ins P_6 は植物細胞において抗酸化物質として働いていることが知られていた。

しかし、最近のめざましい分析技術の進歩によって両物質は GH₄ 細胞¹⁴²⁾をはじめとしていくつかのほ乳細胞細胞でも微量に存在する^{143)~145)}ことがわかった。1987年になると、Vallejo ら¹⁴⁶⁾は Ins P_5 、Ins P_6 を心臓血管系を調節している脳幹の孤束核にマイクロインジェクションすると、2~5 min 後に血圧、心拍数とも著しく低下すること認め、ほ乳動物において神経伝達物質として働いている可能性が示唆され大いに話題となった。しかし、Ins P_5 、Ins P_6 のほ乳動物細胞における研究はまだ浅く存在意義の解明は、今後の研究を待ちたい。

5 他の情報伝達系との相互作用

5.1 cAMP 系の作用

ほとんどの細胞が cAMP 系の情報伝達系と共に Ca^{2+} 系の情報伝達系を併せ持っていることから両者が密接に関係し合っていることが予想される。その相互作用機序は二つに大別される。一方は、cAMP 系と Ca^{2+} 系が同一方向に協同して作用する系 (monodirectional) でグリコゲン分解 (肝臓)、アルデステロン分泌 (じん臓)、プロラクチン産生 (GH₃ 細胞) に代表される、もう一方は、血小板、好中球、マクロファージ活性化に代表される様に cAMP 系と Ca^{2+} 系がお互いにきつ抗し合う系 (bidirectional) である¹⁴⁷⁾ (図-5)。

我々は monodirectional 系として GH₃ 細胞, bidirectional 系として好中球^{149), 150)}を用いて Ca^{2+} 系の情報伝達に密接に関連する PI 代謝に対する cAMP 系の作用を調べた。GH₃ 細胞では TRH (甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン) 刺激前に細胞内 cAMP 濃度を上昇させるプロスタグランジン E_2 やジブチリル cAMP を処理しておくと、TRH によって生ずる PI 代謝こう

進が増強されるが、好中球では逆に抑制され、cAMP が PI 代謝関連酵素活性が阻害されていることがわかった [詳しい実験結果は文献¹⁴⁷⁾を参照されたい]。この点については現在各酵素の精製を含めた研究を進行中であり近日中に cAMP 系の標的となる PI 代謝関連酵素がわかるはずである。

しかし、cAMP 系と Ca^{2+} 系との接点は PI 代謝ばかりではなく、機能タンパクのスイッチ (活性) の ON-OFF を直接調節している場合 (ホスホリラーゼキナーゼ¹⁵¹⁾、ミオシン軽鎖キナーゼ¹⁵²⁾等) もあり両者間の調節機構はかなり複雑である。

5.2 C キナーゼ系の作用

C キナーゼは PI 代謝こう進の結果蓄積する 1,2-DG によって活性化され、機能タンパクのリン酸化を通じてホルモン作用を発現していると考えられている。近年 C キナーゼの細胞機能に対してポジティブな作用ばかりではなく逆にネガティブな作用も行うことが示唆され⁵⁾その作用部位として PI 代謝が注目された。そこで我々は、GH₃ 細胞と好中球の PI 代謝こう進時における C キナーゼの作用を TPA を用いて調べた^{147)~150)}。その結果、TPA に PI 代謝こう進に対する抑制作用があり細胞内 Ca^{2+} 濃度低下を介して興奮した細胞を静止状態にもどすことができることがわかった。Majerus らの¹⁵³⁾グループは、Ins(1,4,5) P_3 の代謝酵素である 5-モノエステラーゼが C キナーゼによってリン酸化を受け活性が増加することから、細胞内の 2nd メッセンジャーである Ins(1,4,5) P_3 量を C キナーゼが減少させ情報伝達をストップさせることを示した。その他にも Ca^{2+} ポンプの活性化¹⁵⁴⁾、ミオシン軽鎖キナーゼ等¹⁵⁵⁾の機能タンパクの不活性化も報告されていることから、C キナーゼは PI 代謝こう進を介した Ca^{2+} 系の機能発現に対して各ステップでネガティブな調節を行っていると考えられる。

6 細胞増殖、発がんとの関連

ホルモン等の受容体活性化を伴う一連の細胞刺激応答に PI 代謝が重要な役割を果たしていることは今までに述べてきた。一方、細胞増殖因子にも PI 代謝をこう進するものがあることやがん化した細胞では PI 代謝がこう進しているものが多いことなどが報告され、細胞増殖、発がんといった生命の基本現象にも PI 代謝が明らかとなりつつある。

6.1 細胞増殖

細胞増殖因子は細胞周期上の作用点の違いによって大きく Competence 因子と Progression 因子とに分類され¹⁵⁶⁾、前者は G_0 から G_1 期、後者は G_1 から S 期への移行を司る。

Competence 因子として現在 PDGF (血小板由来成

図-5 cAMP とイノシトールリン脂質を介するシグナル伝達機構

図-6 抗 PIP₂ 抗体による S 期導入の変化

長因子), ボンベシン, バソプレッシン, プロスタグランジン E₂, FGF, EGF (上皮成長因子), FGF (線維芽細胞成長因子) 等がある。これらは更に PI 代謝をおこす¹⁵⁷⁾ ボンベシン, バソプレッシン, PDGF, プロスタグランジン F₂α と PI 代謝を介さない¹⁵⁸⁾ EGF と FGF の 2 群に分けられる。一方, Progression 因子としては, インスリン, ソマトメシン C 等が知られている。

ボンベシン等の PI 代謝こう進の機構は, 細胞に添加直後 PIP₂ の分解と Ins(1,4,5)P₃, 1,2-DG の蓄積がみられることから TRH や fMLP 等のホルモン作用と同様に受容体活性化→Gタンパク→PLC 活性化という経路で起こると考えられている¹⁵⁷⁾。我々はこれらの細胞増殖因子の PI 代謝こう進が細胞増殖に必須であるか否かを PIP₂ に対するモノクローナル抗体を作製して確かめた¹⁵⁹⁾。まずこの抗体を NIH 3 T 3 細胞にマイクロ

インジェクションし細胞増殖因子で刺激した際の DNA 量の変化を [³H] チミジンの取り込みで調べた。その結果 PI 代謝をこう進する PDGF, ボンベシンの [³H] チミジンの取り込みを抗体が有意に抑制することはできるが, PI 代謝を起こさない EGF, FGF, 血清の取り込みに対して全く無効であった〔図-6 (a)〕。次に PDGF 処理前後の抗体の作用を調べてみると, PDGF 処理前と同様に PDGF 処理 2 h 後でも抗体に細胞増殖停止作用があることがわかった〔図-6 (b)〕。以上の結果は, PDGF やボンベシンが起こす PI 代謝こう進は細胞増殖に必須でありこのシグナルは一過性でなく長時間持続することが重要であることを示している。続いて東京大学応用微生物研究所の宇野, 石川らのグループと協同で酵母の細胞増殖における PI 代謝の関連を同じ抗 PIP₂ 抗体を用いて調べたところこの抗体によって細胞増殖が完全に止まり, この阻害は Ins(1, 4, 5)P₃ と合成 1,2-DG の付加で完全に回復することがわかった¹⁶⁰⁾。

このように哺乳動物細胞ばかりではなく酵母の細胞増殖でも PI 代謝は不可欠であり, 特に PIP₂ の PLC 分解産物である Ins(1,4,5)P₃ と 1,2-DG のシグナルが細胞増殖過程に重要なようである。

6・2 発がん

発がん遺伝子産物はタンパクの性質に基づいて①細胞増殖因子様タンパク, ②チロシンキナーゼ, ③Gタンパク, ④セリン/トレオニンキナーゼ, ⑤核に関連するタンパク, ⑥膜チャネル等に分けられる。中でも PI 代謝と比較的関連があるのは①～③に含まれるがん遺伝子産物でありこの点について概説する。

6・2・1 細胞増殖因子様タンパクをコードする発がん遺伝子 (sis)

v-sis¹⁶¹⁾ はサル肉しゅウイルス (SSV) の発がん遺伝子である。

v-sis がコードする p 28^{v-sis} は PDGF の β 鎖とほぼ同じで v-sis でトランスフォームした細胞では p 28^{v-sis} が細胞外に放出され PDGF 受容体の結合を介して発がんが起こると考えられている¹⁶²⁾。PDGF は前述の通り PI 代謝をこう進する, v-sis でトランスフォームした細胞でも Ins(1,4,5)P₃ 及び 1,2-DG 量が増加している^{160), 163)} ことから p 28^{v-sis} も PDGF と同様に PI 代謝こう進を介して細胞増殖をこう進していると思われるがなぜ PDGF ではがん化せず p 28^{v-sis} でがん化が起こるか原因はわからない。

6・2・2 チロシンキナーゼ活性をもつタンパクをコードするがん遺伝子 (src, ros, erb-B)

1984 年, 杉本ら¹⁶⁴⁾ と Macara¹⁶⁵⁾ らのグループはほぼ同時に v-src (ラウス肉しゅウイルス) と UR 2 (ニワトリ肉しゅウイルス) の発がん遺伝子産物 pp 60^{v-src}, pp 68^{v-src} がチロシンキナーゼ活性のみなら

表-4 各種細胞でのS期導入に対する抗 PIP 抗体の効果

Cell strain (Oncogene)	Labeling index (%)		Labeling efficiency (%)
	Uninjected cells	Injected cells	
NIH 3 T 3 変異株			
Untransformed clone 5611	69.2±1.0	71.3±2.9	103.0
Calu-PF1 (c-Ki-ras)	68.8±2.1	44.7±2.6	65.0
ras-BF (v-Ha-ras)	43.5±1.0	25.7±4.0	59.1
ニワトリはい腺維芽細胞			
Normal	40.7±1.4	38.3±1.6	94.1
GEV-transformed (v-erbB)	46.7±0.4	22.2±1.4	47.5
AEV-transformed (v-erbB)	52.7±1.2	34.3±2.6	65.1
SRA-transformed (v-src)	41.3±0.9	28.8±2.6	69.7
MC 29-transformed (v-myc)	37.3±2.7	36.1±3.6	96.8
MC 29-transformed (v-myc)	30.2±3.2	30.4±3.9	100.7

ずPIキナーゼ, PIPキナーゼ, DGキナーゼ活性をも併せ持ち細胞のPI代謝をこう進してがん化を引き起こしているのではないかという報告を行い大いに話題となった。しかしその後, McDonald ら¹⁶⁶⁾によってPIキナーゼと, チロシンキナーゼ活性をもつこれらのタンパクとは全く異なることが示されて以来杉本らの説を否定的に考える研究者の数が増えた。我々もv-srcとUR2の場合と同様にerbB(ニワトリ赤芽球症ウィルス)でトランスフォームした細胞でPIキナーゼ, PIPキナーゼ, DGキナーゼ活性の増加及びPI代謝のこう進を認めており¹⁶⁷⁾これらの発がん遺伝子産物がPI代謝に関与することはまちがいないと思われた。では一体“どのような機構でPI代謝に関与するのであろうか”この点については長い間混んとしていた。その疑問に答えるかのようにKalpan ら¹⁶⁸⁾は興味深い報告を行った。彼らはポリオーマミド T 抗原 (P-MT) でがん化した細胞を界面活性剤で可溶化後, P-MT の抗体で処理するとP-MT, pp 60^{c-src} に混じって沈降する85 kダルトンのタンパクがPIキナーゼと挙動を共にすることからPIキナーゼ自体ではないかと推測すると同時にpp 60^{c-src} の持つチロシンキナーゼでリン酸化された85 kダルトンタンパクは非リン酸化型に比べPIキナーゼ活性が著明に上昇することを証明した。更に, v-fms (ネコ肉しゅウィルス) や v-sis でトランスフォームした場合でも85 kダルトンタンパクのリン酸化とPIキナーゼの活性化はよく相関しており, チロシンキナーゼ→PIキナーゼリン酸化→PIキナーゼ活性増加という一連の経路が予想されるが85 kダルトンタンパクがPIキナーゼそのものであるという証明はまだなく, 精製したPIキナーゼを用いてこれら発がん遺伝子産物によってリン酸化が行われそれに伴い活性の変化が起こる

か否かを調べるのが肝要であると思われる。

また最近, PI 特異的 PLC の DNA クローニングが行われアミノ酸配列が決定された^{169), 170)}。その中でチロシンキナーゼ活性をもつc-src, c-fps (藤浪肉しゅウィルス) 産物のチロシンキナーゼをコードする領域の上流やトリ肉しゅウィルスの発がん遺伝子 (crk) 産物である p 47^{gag-crck} に

PLC と相同性の高い3つの領域が見つかった。しかし現在これらの領域のもつ意味は不明であり, チロシンキナーゼと PLC との接点を見つける手係りとなるかもしれない。

6・2・3 Gタンパクをコードする発がん遺伝子産物 (ras)

ラット肉しゅウィルスの発がん遺伝子産物 ras のコードするタンパクは21 kダルトンのGタンパクの一種 (p 21^{ras}) である。GタンパクがPLCの活性調節を行いPI代謝に密接に関連していることからp 21^{ras} の発がんメカニズムがPI代謝を介していると予想されていた。

図-7 イノシトールリン脂質代謝と細胞増殖因子及びがん遺伝子の相互作用

Fleisch ら¹⁷¹⁾は ras でトランスフォームした細胞では正常細胞に比べ PIP₂ 量が減少しかつ 1,2-DG 及びイノシトールリン酸が蓄積していることを見つけ p 21^{ras} が直接 PLC を活性化すると考えた。しかしこの実験は細胞密度の高い状態で行われたものであった。その後 Wolfman¹⁷²⁾は対数増殖期の細胞を用いて追試を行った。すると確かに 1,2-DG の蓄積は認められるが Ins P₃ の蓄積は顕著でないことがわかった。続いて Lacal らはこの 1,2-DG が PI 代謝よりむしろホスファチジルコリンやホスファチジルエタノールアミン由来であること示す実験結果を発表した。また最近、精製した PLC に p 21^{ras} を添加しても PLC 活性は変化しないなど p 21^{ras} が PLC を含めた PI 代謝にはあまり関与していないことを証明するデータが相次いで報告されている。我々もこの点に興味を持ちさきはどの抗 PIP₂ 抗体を用いて実験を行った。その結果、抗 PIP₂ 抗体の注入によって c-k-ras でトランスフォームした細胞の形態を正常細胞に近い状態にすることができた。また ras や src,erbB でトランスフォームした細胞への [³H] チミジンの取り込みは抗体注入で有意に抑制されたが正常細胞や myc でトランスフォームした細胞の取り込みは影響を受けなかった (表-4)。このことはある種の発がん遺伝子によるがん化に PI 代謝が関与していることは確かであるがすべてのがん化に共通したものではないことを意味している。

以上のように PI 代謝が細胞増殖、がん化の際に重要な情報伝達を行っていることが明らかとなった (図-7)。

しかし PI 代謝で生ずる Ins(1,4,5)P₃ や 1,2-DG の 2nd メッセンジャーが Ca²⁺ や C キナーゼを介して DNA 合成を促進し細胞増殖、がん化を行っているかについては不明な点が多く詳細については今後の研究を待たねばならない。

7 おわりに

PI 代謝はホルモン作用、細胞増殖、がん化など生命の基本的現象の広範に渡って重要な役割を担っている。しかし、Ins(1,4,5)P₃-Ca²⁺, 1,2-DG-C キナーゼのシグナルがどのタンパクに作用しこれらの現象を誘発しているのかに至っては全く不明である。また短時間でその作用が完結し、情報が核まで伝えられる必要のないホルモン作用と、情報を核へ伝え遺伝子発現、DNA 合成促進など生じなければならない細胞増殖、がん化が同じ PI 代謝によるシグナルで調節されているとすればそのシグナルの振り分けはどの様に行われるかなど解明されなければならない。 (昭和 63 年 5 月 16 日受理)

文 献

1) T. W. Rall, E. W. Sutherland, *J. Biol. Chem.*,

232, 1065 (1958)
 2) M. R. Hokin, L. E. Hokin, *J. Biol. Chem.*, 203, 967 (1953)
 3) R. H. Michell, *Biochim. Biophys. Acta*, 415, 81 (1975)
 4) A. A. Abdel-Latif, R. A. Aktar, J. N. Hawthorne, *Biochem. J.*, 162, 61 (1977)
 5) Y. Nishizuka, *Science*, 233, 305 (1986)
 6) H. Streb, R. F. Irvine, M. J. Berridge, I. Schull, *Nature*, 306, 67 (1983)
 7) R. T. Talwalker, R. L. Lester, *Biochim. Biophys. Acta*, 306, 412 (1973)
 8) K. Kaibuchi, A. Miyazaki, K. Arai, K. Matsumoto, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 83, 8172 (1986)
 9) J. S. Dahl, C. E. Dahl, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 133, 844 (1985)
 10) C. Dahl, H. P. Biemann, J. Dahl, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 84, 4012 (1987)
 11) A. S. N. Reddy, J. J. Mcfadden, M. Friedmann, B. W. Poovaiah, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 149, 334 (1987)
 12) C. Eitlinger, L. Lehle, *Nature*, 331, 176 (1988)
 13) W. C. McMurray, R. F. Irvine, *Biochem. J.*, 249, 877 (1988)
 14) M. Sommarin, A. S. Sandelius, *Biochim. Biophys. Acta*, 958, 268 (1988)
 15) G. Hauser, J. Eichberg, *Biochim. Biophys. Acta*, 326, 201 (1973)
 16) P. Downes, R. H. Michell, *Cell Calcium*, 3, 467 (1982)
 17) M. G. Low, *Biochem. J.*, 244, 1 (1987)
 18) M. G. Low, A. R. Saltiel, *Science*, 239, 268 (1988)
 19) S. Steiner, S. Smith, C. J. Waechter, R. L. Lester, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 64, 1042 (1969)
 20) T. Takenawa, M. Saito, Y. Nagai, K. Egawa, *Arch. Biochem. Biophys.*, 182, 244 (1977)
 21) T. Takenawa, K. Egawa, *J. Biol. Chem.*, 252, 5419 (1977)
 22) A. Imai, M. C. Gershengorn, *J. Biol. Chem.*, 262, 6457 (1987)
 23) A. Imai, M. C. Gershengorn, *Nature*, 325, 726 (1987)
 24) A. R. Saltiel, J. A. Fox, P. Sherline, N. Sahyoun, P. Cuatrecasas, *Biochem. J.*, 241, 759 (1987)
 25) W. M. Hou, Z. L. Zhang, H. H. Tai, *Biochim. Biophys. Acta*, 959, 67 (1988)
 26) A. Yamakawa, T. Takenawa, *J. Biol. Chem.*, in press "Purification and Characterization of Membrane-bound Phosphatidylinositol Kinase from Rat Brain"
 27) M. Whitman, T. Kaplan, T. Roberts, L. Cantley, *Biochem. J.*, 247, 165 (1987)
 28) R. T. Tuazon, J. A. Traugh, *Methods in Enzymology*, 141, 210 (1987)
 29) C. J. van Dongen, H. Zwiers, W. H. Gispen, *Biochem. J.*, 223, 197 (1984)
 30) C. Cochet, E. M. Chambaz, *Biochem. J.*, 237, 51 (1986)
 31) A. Imai, M. J. Rebecchi, M. C. Gershengorn, *Biochem. J.*, 240, 341 (1986)

- 32) F. B. St C. Palmer, S.E. Mack, "Inositol and phosphoinositides metabolism and regulation" (H u-mana press) (1985) p. 119
- 33) T. Takenawa, Y. Nagai, *J. Biol. Chem.*, **256**, 6769 (1981)
- 34) S. L. Hofmann, P. W. Majerus, *J. Biol. Chem.*, **257**, 6461 (1982)
- 35) S. L. Hofmann, P. W. Majerus, *J. Biol. Chem.*, **257**, 14359 (1982)
- 36) D. B. Wilson, T. E. Bross, S. L. Hofmann, P. W. Majerus, *J. Biol. Chem.*, **259**, 11718 (1984)
- 37) H. Hakata, J. Kambayashi, G. Kosaki, *J. Biochem.*, **92**, 929 (1982)
- 38) M.G. Low, R.C. Carroll, W.B. Weglicki, *Biochem. J.*, **221**, 813 (1984)
- 39) M. G. Low, R. C. Carroll, A. C. Cox, *Biochem. J.*, **237**, 139 (1986)
- 40) V. Manne, H.F. Kung, *Biochem. J.*, **243**, 763 (1987)
- 41) S. H. Ryu, K. S. Cho, K.-Y. Lee, P.-G. Shu, S. G. Rhee, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **141**, 137 (1986)
- 42) S. H. Ryu, K. S. Cho, K. Y. Lee, P.-G. Shu, S. G. Rhee, *J. Biol. Chem.*, **262**, 12511 (1987)
- 43) S. H. Ryu, P.-G. Shuh, K. S. Cho, K.-Y. Lee, S. G. Rhee, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **84**, 6649 (1987)
- 44) M. J. Rebecchi, O. M. Rosen, *J. Biol. Chem.*, **262**, 12526 (1987)
- 45) C. F. Bennett, S. T. Crooke, *J. Biol. Chem.*, **262**, 13789 (1987)
- 46) Y. Banno, Y. Nozawa, *Biochem. J.*, **248**, 95 (1987)
- 47) Y. Homma, J. Iwaki, O. Nakanishi, T. Takenawa, *J. Biol. Chem.*, **263**, 6592 (1988)
- 48) M. Rodbell, L. Birubaumer, S. L. Pohl, H. M. J. Krans, *J. Biol. Chem.*, **246**, 877 (1971)
- 49) A. G. Gilman, *Ann. Rev. Biochem.*, **56**, 615 (1987)
- 50) 宇井理生, 代謝, **25**, 205 (1988)
- 51) B. D. Gomperts, *Nature*, **306**, 64 (1983)
- 52) R.J. Haslam, M.M. L. Davidson, *FEBS Lett.*, **174**, 90 (1984)
- 53) T. Nakamura, M. Ui, *J. Biol. Chem.*, **260**, 3584 (1985)
- 54) F. Okajima, M. Ui, *J. Biol. Chem.*, **259**, 13863 (1984)
- 55) F. Okajima, T. Katada, M. Ui, *J. Biol. Chem.*, **260**, 6761 (1985)
- 56) A. Kikuchi, O. Kozawa, K. Kaibuchi, M. Ui, *J. Biol. Chem.*, **261**, 11558 (1986)
- 57) 岡島史和, 代謝, **25**, 237 (1988)
- 58) I. Litosch, *Biochem. J.*, **244**, 35 (1987)
- 59) Y. Banno, S. Nagao, T. Katada, K. Nagata, M. Ui, Y. Nozawa, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **146**, 861 (1987)
- 60) P. Gierschik, J. Falloon, G. Milligan, M. Pines, J. I. Gallin, A. Spiegel, *J. Biochem.*, **261**, 8058 (1986)
- 61) S. Cockcroft, *TIBS.*, **12**, 75 (1987)
- 62) E. G. Lapetina, B. R. Reep, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **84**, 2261 (1987)
- 63) P. Wang, S. Toyoshima, T. Osawa, *J. Biochem.*, **103**, 137 (1988)
- 64) H. Kanoh, K. Ohno, *Arch. Biochem. Biophys.*, **209**, 266 (1981)
- 65) H. Kanoh, H. Kondoh, T. Ono, *J. Biol. Chem.*, **258**, 1767 (1983)
- 66) H. Kanoh, T. Iwata, T. Ono, T. Suzuki, *J. Biol. Chem.*, **261**, 5597 (1986)
- 67) M. L. McDonald, K. F. Mack, B. W. Williams, W. C. King, J. A. Glomset, *J. Biol. Chem.*, **263**, 1584 (1988)
- 68) J. M. Besterman, R. S. Pollenz, E. L. Booker, Jr., P. Cuatrecasas, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **83**, 9378 (1986)
- 69) J. Ishitoya, A. Yamakawa, T. Takenawa, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **144**, 1025 (1987)
- 70) H. Ishii, T. M. Connolly, T. E. Bross, P. W. Majerus, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **83**, 6397 (1986)
- 71) M. C. Sekar, J. F. Dixon, L. H. Hokin, *J. Biol. Chem.*, **262**, 340 (1987)
- 72) D. B. Wilson, T. E. Bross, W. R. Sherman, R. A. Berger, P. W. Majerus, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **82**, 4013 (1985)
- 73) T. M. Connolly, T. E. Bross, P. W. Majerus, *J. Biol. Chem.*, **260**, 7868 (1985)
- 74) C. Erneux, A. Delvaux, C. Moreau, J. E. Dumont, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **134**, 351 (1986)
- 75) S. B. Shears, J. B. Porry, E. W. Y. Tang, R. F. Irvine, R.H. Michell, C.J. Kirk, *Biochem. J.*, **246**, 139 (1987)
- 76) T. M. Connolly, U. S. Bansal, T. E. Bross, R. F. Irvine, P. W. Majerus, *J. Biol. Chem.*, **262**, 2146 (1987)
- 77) R. C. Inhoru, V. S. Bansal, P. W. Majerus, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **84**, 2170 (1984)
- 78) K. E. Ackermann, B. G. Gish, M. P. Houchar, W. R. Sherman, *Biochem. J.*, **242**, 517 (1987)
- 79) J. O. Moyer, O. Reizes, N. M. Deau, N. Malinowski, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **146**, 1018 (1987)
- 80) K. Takimoto, M. Okada, Y. Matsuda, H. Nakagawa, *J. Biochem.*, **98**, 363 (1985)
- 81) A. Delvaux, C. Erneux, C. Moreau, J. E. Dumont, *Biochem. J.*, **242**, 193 (1987)
- 82) N. S. Gee, C. I. Regan, K. J. Watling, S. Aspley, R. G. Jackson, G. G. Reid, D. Gani, J. K. Shute, *Biochem. J.*, **249**, 883 (1988)
- 83) T. M. Connolly, D. B. Wilson, T. E. Bross, D. W. Majerus, *J. Biol. Chem.*, **261**, 122 (1986)
- 84) P. T. Hawkins, C. P. Berrie, A. J. Morris, C. P. Downes, *Biochem. J.*, **243**, 211 (1987)
- 85) R. F. Irvine, A. J. Letcher, J. P. Hieslop, M. J. Berridge, *Nature*, **320**, 631 (1986)
- 86) P. T. Hawkins, C. P. Berrie, A. J. Morris, C. P. Downes, *Biochem. J.*, **243**, 211 (1987)
- 87) K. Yamaguchi, M. Hirata, H. Kuriyama, *Biochem. J.*, **251**, 129 (1988)
- 88) A. J. Morris, K. J. Murray, P. J. England, C. P. Downes, R. H. Michell, *Biochem. J.*, **251**, 165 (1988)

- (1988)
- 89) P. T. Hawkins, L. Stephen, C. P. Downes, *Biochem. J.*, **238**, 507 (1986)
 - 90) I. R. Batty, S.R. Nahorski, R.F. Irvine, *Biochem. J.*, **232**, 211 (1985)
 - 91) S. B. Shears, D. J. Storey, A. J. Morris, A. B. Cubitt, J. B. Parry, R. H. Michell, C. J. Kirk, *Biochem. J.*, **242**, 393 (1987)
 - 92) V. S. Banasal, R. C. Irhorn, P. W. Majerus, *J. Biol. Chem.*, **262**, 9444 (1987)
 - 93) R. C. Irhorn, P. W. Majerus, *J. Biol. Chem.*, **262**, 15946 (1987)
 - 94) S. B. Shears, C. J. Kirk, R. M. Michell, *Biochem. J.*, **248**, 977 (1987)
 - 95) T. J. Biden, M. Comte, J.A. Cox, C.B. Wollheim, *J. Biol. Chem.*, **262**, 9437 (1987)
 - 96) K. Yamaguchi, M. Hirata, H. Kuriyama, *Biochem. J.*, **244**, 787 (1987)
 - 97) A. J. Morris, C. P. Downes, T. K. Harden, R. H. Michell, *Biochem. J.*, **248**, 489 (1987)
 - 98) 竹縄忠臣, 現代化学増刊“受容体と情報伝達”(宇井理生編)(1985) p. 48
 - 99) 竹縄忠臣, 膜, **12**, 191 (1987)
 - 100) J. Preiss, C. R. Loomis, W. R. Bishop, R. Stein, J. E. Nidel, R. M. Bell, *J. Biol. Chem.*, **261**, 8597 (1986)
 - 101) 大野茂男, 実験医学, **5**, 615 (1987)
 - 102) E. G. Leptina, M. M. Billah, P. Cuatrecasas, *J. Biol. Chem.*, **256**, 11984 (1981)
 - 103) A. Tokumura, K. Fukuzawa, J. Isobe, H. Tsukatani, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **99**, 391 (1981)
 - 104) A. Imai, Y. Ishizuka, K. Kawai, Y. Nozawa, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **108**, 752 (1982)
 - 105) D. M. Salmen, T. W. Honeyman, *Nature*, **284**, 344 (1980)
 - 106) J. M. Gerrad, C. C. Clawson, J. M. White, *Am. J. Pathol.*, **100**, 609 (1980)
 - 107) C. Serhen, P. Anderson, E. Goodman, P. Dunham, G. Weissman, *J. Biol. Chem.*, **256**, 2736(1981)
 - 108) R. B. Clark, D. M. Salmen, T. W. Honeyman, *J. Cyclic Nucleotide, Res.*, **6**, 37 (1980)
 - 109) D.A. Green, R.B. Clark, *Life. Sci.*, **29**, 1629 (1981)
 - 110) R. J. Shimmel, T.W. Honeyman, K.K. McMahon, R. Serio, R. B. Clark, *J. Cyclic Nucleotide, Res.*, **6**, 437 (1980)
 - 111) W. H. Moolenaar, W. Kruijer, B. C. Tilly, I. Verlaan, A. J. Bierman, S. W. deLeet, *Nature*, **323**, 171 (1986)
 - 112) T. Murayama, M. Ui, *J. Biol. Chem.*, **260**, 7226 (1985)
 - 113) T. Murayama, M. Ui, *J. Biol. Chem.*, **262**, 5522 (1987)
 - 114) M. J. Berridge, *Ann. Rev. Biochem.*, **56**, 159(1987)
 - 115) D. B. Wilson, T. M. Connolly, T. E. Bross, P. W. Majerus, W.R. Sherman, A.N. Tyler, L.J. Rubin, J. E. Brown, *J. Biol. Chem.*, **260**, 13496 (1985)
 - 116) R. F. Irvine, A. J. Letcher, D. J. Lander, M. J. Berridge, *J. Biol. Chem.*, **240**, 301 (1986)
 - 117) A. J. Bankal, G. Guillemette, R. Rubin, A. Spät, K. J. Catt, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **133**, 352 (1985)
 - 118) S. Supattapone, P. F. Worley, J. M. Baraban, S. H. Snyder, *J. Biol. Chem.*, **263**, 1530 (1988)
 - 119) I. Eberhardt, L. Kiesel, A. Spät, *Biochem. J.*, **250**, 311 (1987)
 - 120) P. F. Worley, J. M. Baraban, S. Supattapone, V. S. Wilson, S. H. Snyder, *J. Biol. Chem.*, **262**, 12132 (1987)
 - 121) P. F. Worley, J. M. Baraban, J. S. Colvin, S. H. Snyder, *Nature*, **325**, 159 (1987)
 - 122) A. Spät, P. G. Bradford, J. C. McKinney, R. P. Rubin, J. W. Putney, Jr., *Nature*, **319**, 514 (1986)
 - 123) G. Guillemette, T. Balla, A. J. Bankal, A. Spät, K. J. Catt, *J. Biol. Chem.*, **262**, 1010 (1987)
 - 124) A. P. Dawson, *FEBS. Lett.*, **185**, 147 (1985)
 - 125) D. L. Gill, T. Ueda, S. H. Cheuh, M. W. Noel, *Nature*, **320**, 461 (1986)
 - 126) A. P. Dawson, J. G. Comerford, D. V. Fulton, *Biochem. J.*, **234**, 311 (1986)
 - 127) I. R. Batty, S. R. Nahorski, R.F. Irvine, *Biochem. J.*, **232**, 211 (1985)
 - 128) R. F. Irvine, R. M. Moor, *Biochem. J.*, **240**, 917 (1986)
 - 129) G. M. Burgess, R. F. Irvine, M. J. Berridge, J. S. McKinney, J. W. Putney, *Biochem. J.*, **224**, 741 (1984)
 - 130) M. Pink, *J. Biol. Chem.*, **262**, 14912 (1987)
 - 131) A. P. Morris, P. V. Gallacher, R. F. Irvine, O. H. Peterson, *Nature*, **330**, 653 (1987)
 - 132) A. B. Theibert, S. Supattapone, R. F. Worley, J.M. Barabau, J.L. Meek, S.H. Snyder, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **148**, 1283 (1987)
 - 133) P. B. Gradford, R. F. Irvine, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **149**, 680 (1987)
 - 134) T. Balla, G. Guillemette, A.J. Bankal, K. J. Catt, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **148**, 199(1987)
 - 135) L.R. Stephen, P. T. Hawkins, A. N. Carter, A. J. Morris, A. D. Whetton, C. P. Downes, *Biochem. J.*, **249**, 271 (1988)
 - 136) S. B. Shears, J. B. Parry, R. F. Irvine, R. H. Michell, C. J. Kirk, "Current Communications in Molecular Biology" (Cold Spring Harbor Laboratory), (1987) p. 15
 - 137) S. Rapoport, *J. Biol. Chem.*, **135**, 403 (1940)
 - 138) L. F. Johnson, M. E. Tate, *Can. J. Chem.*, **74**, 63 (1969)
 - 139) G. W. Mayr, W. Piertrich, *FEBS. Lett.*, **213**, 278 (1987)
 - 140) M. Cheryan, *CRC. Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, **13**, 296 (1980)
 - 141) E. Graf, K. L. Empson, *J. Biol. Chem.*, **262**, 11647 (1987)
 - 142) J. P. Heslop, R. F. Irvine, A. H. Tashjian, M. J. Berridge, *J. Exp. Biol.*, **119**, 395 (1985)
 - 143) R. C. Tilly, P.A. van Pridou, I. Verlaan, K.W. A. Wirtz, S. W. deLaat, *Biochem. J.*, **244**, 129 (1987)
 - 144) G. Guillemette, A.J. Baukal, T. Balla, K. J. Catt, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **142**, 15 (1987)
 - 145) J. P. Heslop, D. M. Blakeley, K. D. Brown, R. F.

- Irvine, M. J. Berridge, *Cell*, **47**, 703 (1986)
- 146) M. Vallejo, T. Jackson, S. Lightman, M. R. Hauley, *Nature*, **330**, 656 (1987)
- 147) J. Ishitoya, R. Suzuki, T. Takenawa, "Platelet activation" (academic press) (1987) p. 43
- 148) R. Suzuki, T. Takenawa, *J. Biochem.*, **102**, 447 (1987)
- 149) T. Takenawa, J. Ishitoya, Y. Nagai, *J. Biol. Chem.*, **261**, 1092 (1986)
- 150) H. Kato, J. Ishitoya, T. Takenawa, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **139**, 1272 (1986)
- 151) 山村博平, 蛋白質・核酸・酵素, **27**, 2341 (1982)
- 152) M. P. Walsh, A. Persechini, S. Hinkins, D. J. Hartshorne, *FEBS. Lett.*, **126**, 107 (1981)
- 153) T.M. Colloney, W.J. Lawing, Jr., P. W. Majerus, *Cell*, **46**, 951 (1986)
- 154) C. J. Limas, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **96**, 1378 (1980)
- 155) 日高弘義, 稲垣昌樹, 現代化学増刊 "受容体と情報伝達" (宇井理生編) (1985) p. 66
- 156) C.D. Stiles, G.T. Capone, C.D. Scher, H.N. Antoniadis, J. J. van Wyk, W. J. Pledger, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **76**, 1279 (1979)
- 157) E. Rozengurt, *Science*, **234**, 161 (1986)
- 158) J. M. Besterman, S. P. Watson, P. Cuatrecasas, *J. Biol. Chem.*, **261**, 723 (1986)
- 159) K. Matsuoka, K. Fukami, O. Nakanishi, S. Kawai, T. Takenawa, *Science*, **239**, 640 (1988)
- 160) I. Uno, K. Fukami, H. Kato, T. Takenawa, T. Ishikawa, *Nature*, **333**, 188 (1988)
- 161) M.D. Waterfield, G.T. Scrace, N. Whittle, P. Strobant, A. Johnson, A. Wasteson, B. Westermark, C. H. Helden, J. S. Huang, T. F. Deuel, *Nature*, **304**, 35 (1983)
- 162) A. Johnsson, C. Betsholtz, K. von der Helm, C. H. Helden, B. Westermark, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **82**, 1721 (1985)
- 163) J. C. Lacal, J. Moscat, S. A. Aavonsou, *Nature*, **330**, 269 (1989)
- 164) Y. Sugimoto, M. Whitman, L. C. Cantly, R. L. Erikson, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **81**, 2117 (1984)
- 165) I. G. Macara, G. V. Marinetti, P. C. Balduzzi, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **81**, 2728 (1984)
- 166) M. L. McDonald, E. A. Kuenzel, J. A. Glomset, E. G. Krebs, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **82**, 3993 (1985)
- 167) M. Kato, S. Kawai, T. Takenawa, *J. Biol. Chem.*, **262**, 5696 (1987)
- 168) D. V. Kaplan, M. Whiteman, B. Schaffhausen, D. C. Pallas, M. White, L. Cautley, T. M. Robert, *Cell*, **50**, 1021 (1987)
- 169) M.L. Stahl, C.R. Ferenz, K.L. Keller, R.W. Kriz, J. L. Knopf, *Nature*, **332**, 269 (1988)
- 170) B. J. Mayer, M. Hamaguchi, H. Hanafusa, *Nature*, **332**, 272 (1988)
- 171) L. F. Fleischman, S. B. Chahwala, L. Cantley, *Science*, **231**, 407 (1986)
- 172) A. Wolfman, I. G. Macara, *Nature*, **325**, 359 (1987)
- 173) J. C. Lacal, J. Moscat, S. A. Aarounson, *Nature*, **330**, 269 (1987)
- 174) K. Seven, A. Lagarde, J. Pouyssegur, *EMBO. J.*, **7**, 161 (1988)
- 175) C. L. Yu, M. H. Tsai, P. W. Tacey, *Cell*, **52**, 63 (1988)
- 176) K. Matsuoka, K. Fukami, O. Nakanishi, A. Yamakawa, S. Kawai, T. Takenawa (submit for publication)

国際油脂情報

[INFO No.9 (1988)吉富和彦]

☆アメリカ大豆の品質、収穫しだいに

アメリカの早期収穫地方で大豆の刈り取りが始まった。干ばつによって単収はやはり低く、例年エーカー当たり 40 ブッシェルの単収がある東中央部イリノイ州のある農場では、エーカー当たりの単収が 20 ブッシェルであると報じられている。しかも初期収穫大豆は小粒で干ぶどうのようにしわがより、緑色を呈し、未熟物が多いといわれるように品質的にも低下している。イリノイ大学の作物学者は、今後大豆の品質は刈り取りが進むにしたがい良くなっていくという。後期収穫大豆は成熟期間が長く、後季の降雨が幸いしたこともあって好条件に恵まれた。アメリカ大豆協会の 9 月 5 日のニュースレターは、過去 2 週間に良～優級の大豆は 28 % と変わらないが、やや良の大豆は 46 % から 51 % に増え、不良～極めて不良大豆は 26 % から 21 % に減ったと報じている。

☆インド、豊富なモンスーンを報じる

インド南西部のモンスーンは 7 月中に非常に活発化し、7 月 20 日現在では 26 あるいは 35 の気象区分地域は平年並みから平年以上の降雨があった。第 2, 第 3 の降雨系が予定通り来れば、冬物の油糧種子の収穫量は 550 万トンに達する可能性もある。豊富な降雨のため、油糧種子の作付けは 15 % 増加となろうとインド油脂、農産物輸出業者協会は報じている。9 月中旬までに作付状況と収穫予想が示されよう。