細胞はどのようにして増殖因子の刺激を感知するのか

福井泰久*

動物細胞の増殖の調節は栄養源はもとより、増殖因子などのタンパク性の因子によってもなされている。増殖因子は、細胞に特異的に働きかけることができるので、多細胞生物がいかに多細胞生物として成り立っているかの鍵を握っている。では、どのように増殖因子の刺激を細胞は受けとめ活動を始めるのであろうか。また、そのときどのような酵素が働き、どのような化学変化が観察されるのであろうか。

高等動物細胞の増殖は単細胞生物とは違った様式で調節されていると考えられる。多くの単細胞生物ではその増殖は自己繁栄のための複製であり、したがって、栄養さえ豊富であれば無限に増え続ける。これに対し、高等動物では、個体としての利益を追求するわけであるから、栄養が充分だからといってむやみな増殖は許されない。高等動物の細胞はまわりの環境を認識し、必要とされる時のみ増殖を開始する。動物細胞の場合、その増殖は基本的に細胞外因子の刺激によって開始される。その多くは増殖因子と呼ばれ、タンパク性である。増殖因子は血液を介して、あるいは拡散により、標的細胞に到達し、増殖を促す。動物個体における精密な細胞増殖のコントロールの一部は各種増殖因子の微妙なバランスによってなされているといえる。細胞表面にはそれぞれの増殖因子に特有の受容体が存在する。その特異性は基本的にきわめて高く、めったに他の増殖因子とは反応しない。

増殖因子は特定の細胞に働きかける。たとえば、ある増殖因子が血中に放出されても、からだ中の細胞が一斉に増殖を始めたら大変なことになる。増殖因子の標的は決まっていて、標的細胞だけが反応するようにできているのである。それはどのような機構によるのだろうか。

一つは細胞がどのような仕組みをもっているかによる。増殖因子の作用する細胞が2種類あるとする。これらは、その増殖因子に対して同じよう

に反応することもあるし、まったく違った反応をすることもある。違った反応をする場合をみてみると、増殖因子受容体の反応を含めてほとんど同じことが起こっているのが観察される。にもかかわらず、細胞応答はまったく違うわけで、このことは同じシグナルを受けても細胞によって応答するプログラムの設定が異なっていることを示している。このプログラムの設定がどのようになされているかは、まだほとんどわかっていない。細胞の分化の機構を理解するためにはこのプログラミングがわからなければならないのは当然であるが、まだまだ世界の科学のレベルは生き物を理解するには程遠い。

また、増殖因子に対する応答を規定する他の機構も存在する。増殖因子の受容体はすべての細胞に平等に発現しているのではなく、細胞の種類によって異なる。このことは、細胞が増殖因子に反応するかどうかを決定する一つのポイントになる。つまり、受容体を発現していない細胞に増殖因子をいくらかけても反応しないわけで、実際に生体内でこの選別が行なわれていると思われる。たとえば、受容体を発現していない細胞に受容体遺伝子を導入することにより、受容体を強制発現させると、その細胞が受容体に反応するようになる例は多い。このことは、細胞は受容体さえあれば増殖因子に反応できる用意ができていることを示し、細胞が増殖因子に反応するかどうかは受容体の発現に依存していることを意味している。また、増殖因子は細胞の増殖を促すという意味では共通でも、細胞の応答はそれぞれの場合で微妙に

How Cells Recieve the Signals of Growth Factors

* Yasuhisa FUKUI, 東京大学農学部

異なる。動物はいろいろな増殖因子を組み合わせることにより、個体として精巧な調和を産み出していると言える。

増殖因子が受容体に結合した後、細胞内では大きな変化が起こるが、これがどのような機構によるのかを理解することは細胞増殖の調節、ひいては多細胞生物がどのようなメカニズムで調和を保って生存しているかを理解するのに重要と思われる。増殖因子の受容体にはいくつかのタイプが存在する。チロシンキナーゼそのものまたはチロシンキナーゼと共役するもの、GTP 結合タンパク質と共役するもの、イオンチャンネルと共役するものなどである。増殖因子がこれらの受容体に結合すると数秒の間にタンパク質のリン酸化、細胞膜のリン脂質の変化などが起こる。これらの変化が細胞内での化学反応の変化の引き金になっていると思われ、細胞の増殖・分化を考える上で興味深いので、多くの研究者が精力的に研究を進めている。筆者らは主にチロシンキナーゼを介する情報伝達を研究しているので、本稿ではそれに限って議論をすることにする。

チロシンキナーゼ型受容体

チロシンキナーゼ型受容体は基本的に細胞外領域、膜貫通領域、細胞内領域からなる(図1)⁽¹⁾。いくつかのサブユニットからなる複雑なものも存在するが、全体を見れば、基本構造と同じと考えられる。細胞外領域には増殖因子と結合する部分が存在し、細胞内領域にはチロシンキナーゼの活性中心が存在する。一般的に増殖因子が結合するとその受容体は二量体を形成する。この二量体になるということは、きわめて大切な過程である(必ずしも二量体ではなく三量体などということもありうるから、多量体と言ったほうがよいかもしれない)。二量体に

なると、2つのチロシンキナーゼ分子が近接して存在することになり、お互いをそれぞれ基質であると考えるときわめて効率の良い酵素反応が期待される。こうして、受容体のチロシンリン酸化が起こる(俗に、自己リン酸化という言葉でこの反応を表現しているが、実際には相互リン酸化とも呼ぶべき反応が起こっているようである。本稿では、あえて一般的に使われている自己リン酸化という言葉は否定せずに一貫して使っていくが、内容は自己リン酸化ではないことをご理解いただきたい)。

増殖因子の役割は特異的な受容体を寄せ集めることであるということになるが、これがおそらく正しいことの裏付けには、抗体による受容体の活性化の実験がある。抗体は一般的に2つの抗原を結合できるから、受容体の細胞外領域に対する抗体を細胞に与えると、細胞表面で受容体が2つ抗体によって架橋された状態ができる。これは受容体に増殖因子が結合したときと似た状態で、実際に受容体に活性化が起こり、細胞応答が始まる。このことは、特異的な増殖因子が受容体に結合することによって、受容体のコンフォメーションが

図1 ■チロシンキナーゼ型受容体の基本構造と反応様式

変化するというよりも、二量体を形成し、自己リン酸化が起こることのほうが大切であるということの意味している。また、次のような実験もある。2種類の受容体の細胞外領域と細胞内領域をすげ替えたようなキメラ分子をつくる。それらを細胞に発現させて、増殖因子を作用させると、細胞外領域に対応した増殖因子で細胞内領域に対応した細胞応答を起こすことができる。つまり、特定の細胞応答を起こさせるのは細胞内領域の構造であって、細胞外領域は受容体を寄せ集める役割だけを担っており、細胞応答の特異性を規定しているのではないことになる。

以上のような様式で受容体分子は自己リン酸化されるが、このことにはどのような意味があるのだろうか(図1)。ある種の受容体では自己リン酸化された時、チロシンキナーゼ活性が上昇することが知られている。また、自己リン酸化されると他の分子と結合できるようになるという報告もある。これは、以下のような実験事実に基づいている。増殖因子、たとえば PDGF (platelet-derived growth factor) で受容体を刺激すると、PDGF 受容体が自己リン酸化される。このとき、抗 PDGF 受容体抗体で PDGF 受容体を免疫沈降し、共沈してくるタンパク質を調べる。すると、何種類かのタンパク質が検出されるが、それらのリン酸化の度合いを調べると、ほとんどのものがチロシン残基にリン酸化されていることがわかる。つまり、それらは受容体チロシンキナーゼの基質になっているのである。この結果から、受容体と共沈してくるタンパク質を解析する研究が始まった。そして現在では、数多くの因子が同定、研究され、細胞内情報伝達の近年の華々しい発展に結びついている。

増殖因子受容体に結合するタンパク質

増殖因子受容体結合タンパク質の研究は主に PDGF 受容体を用いてなされてきた⁽²⁾。最初には PDGF 受容体を抗体を用いて免疫沈降し、そこに Mg イオンと ATP を加えて PDGF 受容体のキナーゼ活性を検出するものであった。PDGF 受容体が単独で存在するなら、PDGF 受容体の自

己リン酸化のバンドだけが検出されるはずであった。ところが、そこには PDGF 受容体のバンドに加えて数本の他のバンドが現われた。その主なものは 150, 120, 85, 70 kd であり、それぞれ何であるかがいろいろな情報伝達因子の抗体を用いて検討された。その結果、150 kd のバンドはホスホリパーゼ C (PLC)- γ , 120 kd のバンドは GAP (ras GTPase activating protein, 後述), 85 kd のものはホスファチジルイノシトール-3 キナーゼ (PI3K) のサブユニットと同定された。この研究がさかんに行なわれた時は、PLC, GAP, PI3K などの遺伝子がクローニングされているときであった。それらの塩基配列から、次に述べる SH2 配列というものが浮かび上がってきた。その後、種々の受容体と相互作用をしたりリン酸化されたりする因子はさらに増え、プロテインチロシンホスファターゼや Grb2 タンパク質などの SH2 と SH3 配列しかもたないいわゆるアダプタータンパク質などが明らかにされている。

SH2 配列の発見と役割

昔から、癌遺伝子としての *src* は有名である。*src* 遺伝子は 60 kd のタンパク質をコードする。このタンパク質はチロシンキナーゼ活性をもつ。様々な研究から、チロシンキナーゼ活性はカルボキシル末端側半分にあることがわかっている。動物細胞には *src* と似た遺伝子がいくつも存在する。これらはすべてだいたい同じくらいの大きさで、みなカルボキシル末端側半分にチロシンキナーゼ領域をもつ。アミノ末端側の半分にはあまり強い相似性はないが、よく見ると弱いホモロジーのある領域が2つ存在する。それを *src* 遺伝子群にみられるホモロジー領域として、SH2 (*src* homology 2), SH3 (*src* homology 3) と言う。当初、これらの領域は何をしているのかわからなかったが、これらと同様な領域が PLC- γ , GAP, PI3K の 85 kd サブユニットに見つかるにいたって、にわかに脚光をあびることになった(図2)。

SH2 配列の役割については花房らのグループのきれいな仕事がある⁽³⁾。トリ・レトロウイルス

図 2 ■ SH2, SH3 配列の存在する各種タンパク質

の癌遺伝子 *crk* は 47 kd の遺伝子産物 $p47^{gag-crk}$ を生じるが、これはウイルス由来の配列に SH2 と SH3 が結合した形になっている。*crk* でトランスフォームした細胞では顕著にチロシンリン酸化されたタンパク質が数種存在し、これらは $p47^{gag-crk}$ と固く結合している。 $p47^{gag-crk}$ を精製し、その結合様式を調べる研究が進められたが、その途上で、 $p47^{gag-crk}$ は特定のチロシンリン酸化されたタンパク質だけでなく、一般的にチロシンリン酸化されたタンパク質に結合し、その結合には SH2 配列が必要なことがわかった。つまり、SH2 配列はチロシンリン酸化されたペプチドに結合することになる。さらに最近になって、NMR や X 線解析などにより、SH2 配列とリン酸化チロシン残基が直接結合することが証明された。

この発見は、チロシンキナーゼ型受容体の情報伝達機構の解明に大きな影響を与えた。それまで、チロシンキナーゼ型受容体は増殖因子が結合すると自己リン酸化されることがわかっていたが、その意味ははっきりしないところが多かった。しかし、SH2 配列の機能の発見でこの謎が一挙に解けてしまった (図 1)。すなわち、SH2 配列をもつ PLC- γ , GAP, PI3K などが受容体の自己リン酸化部位と結合する。すると受容体チロシンキナーゼと基質が物理的に接近するので、スムーズなリン酸化反応が起こる。つまり、受容体の自己リン酸化は基質を呼び集めるための旗の

ようなものと考えればよい。ただし、SH2 配列といってもそれぞれ特徴があり、リン酸化チロシンのまわりのアミノ酸配列により相性があることを明記しておきたい。その相性によってきわめて精巧な情報伝達の交通整理がされているからである。特に、受容体の自己リン酸化部位は複数あり、PLC- γ , GAP, PI3K などはそれぞれ特定の自己リン酸化部位に結合することは興味深い。

以下に、受容体によって活性化される因子個々の役割について述べる。

1. ホスホリパーゼ C⁽⁴⁾

古くから増殖因子の刺激に伴ってリン脂質の代謝の亢進が起こることが明らかになっていた。リン脂質の中でも特に激しい変化を受けるのがホスファチジルイノシトール (PI) とその誘導体である。PI の主要な代謝経路は以下のとおりである (図 3)。

PI はイノシトール環の 4 位がリン酸化され、ついでさらに 5 位もリン酸化され、PI-4,5-P₂ となる。この PI-4,5-P₂ は PLC β により水解され、ジアシルグリセロール (DAG) とイノシトール三リン酸 (IP₃) を生ずる。DAG β はセリンスレオニンキナーゼであるプロテインキナーゼ C (PKC) を活性化する。PKC は、転写因子をはじめ多くのタンパク質をリン酸化し、細胞内のいろいろな反応を変化させる。特に、転写因子のリン酸化は特筆すべきである。このことは、受容体で受けとめたシグナルが核に到達することを意味するからである。まだはっきりとした証明があるとは言えないが、おそらく一連の転写因子はリン酸化によって活性化または不活性化され、それにより新たな遺伝子の発現が誘導されたり、抑制されたりすると思われる。一方、IP₃ β は小胞体にある IP₃ 受容体と反応して、貯蔵されていた Ca イオンを放出させ、細胞内の Ca イオンの濃度を上昇させ

図 3 ■ ホスファチジルイノシトール (PI) の主要代謝経路

る。Ca イオンの上昇は細胞の増殖を促進するとされている。そのひとつは Ca イオンに依存して活性化される一群のセリンスレオニンキナーゼの存在である。これらのキナーゼはやはり転写因子をリン酸化することが知られている。ここでもやはりシグナルが核へ伝わるのがわかる。

IP₃を生ずるためには、PLC を介さねばならない。他の経路からでは IP₃ の生成はできない。したがって、PLC は PI から派生する情報伝達系の鍵を握っているといえる。チロシンキナーゼ型の受容体が PLC- γ に働きかけてリン酸化などの方法で活性を調節しているのはきわめて理にかなっているといえる。現在のところ、PLC- γ はチロシンリン酸化によってどのように活性が変化するかまだ決着はついていない。しかし、PLC- γ のチロシンリン酸化と細胞内の反応産物の増加には高い相関関係があるので、近いうちに PLC- γ の活性化機構は明らかにされるだろう。チロシンキナーゼ型受容体以外の重要な受容体の一つに GTP 結合タンパク質を介するものがある。それらの受容体に対する増殖因子やホルモンを細胞に作用させると、細胞内 PLC 活性が上昇することがある。このときは、PLC- γ でなく PLC- β が活性化されているのが検出される。PLC は細胞の外部刺激に対する応答の鍵を握る酵素の一つなのでいくつかのアイソザイムが存在しており、種々の外部刺

激に対して特異的な PLC が対応して細胞応答を調節していると考えられる。

2. ras タンパク質の関与するカスケードと SH3 配列の役割⁽⁵⁾

ras は古くからよく研究されている癌遺伝子の一つである。ras 遺伝子には H-ras, K-ras, N-ras の 3 種類があり、お互によく似ている。ras タンパク質は GTP や GDP と結合しているいわゆる G タンパク質の特徴を備えている。G タンパク質は別の酵素活性をもっているサブユニット (エフェクター) と結合し、その酵素活性を調節するものとして知られている。G タンパク質は一般的に GTP と結合しているときに活性型でエフェクターを活性化することができ、自らもっている GTPase の活性により GTP を GDP に加水分解して不活性型にもどる (図 4-A)。GDP 型の不活性型の G タンパク質は何らかの刺激により、GDP-GTP 交換反応を受けて活性型になる。このように、G タンパク質は GTP-GDP の変化によって種々の酵素の活性を調節している。ras タンパク質も同様の働きをしていると考えられている。正常細胞の ras タンパク質は GTPase の活性をもっているが、癌遺伝子由来の ras タンパク質は GTPase 活性を失っているか弱くなっているものが多い。これは、ras タンパク質が一度

図 4 ■ras タンパク質の関与するカスケード

A : ras タンパク質の活性化機構, B : ras タンパク質の関与する情報伝達経路, C : GAP の役割

GTP 型になると、なかなか GDP 型に戻れないことを意味している。つまり、癌遺伝子由来の ras タンパク質は常に細胞を増殖のほうに導くように働き続けていることになる。

増殖因子で細胞を刺激すると GTP 型の ras タンパク質が増加することが知られていた。増殖因子受容体から ras タンパク質にシグナルが伝わることになるが、この機構も最近の研究からかなりわかってきた (図 4-B)。ras タンパク質の活性化は ras タンパク質に結合している GDP と細胞質中の GTP の交換反応による。この反応を促進する因子はいくつか知られているが、その一つに SOS タンパク質がある。SOS は son of sevenless の略で、ショウジョウバエで見つかった遺伝子である。ショウジョウバエの目の発達にはチロシンキナーゼ型受容体の関与する情報伝達が必要ことがわかっていたが、SOS は受容体の情報伝達の下流に存在する遺伝子として発見された。この SOS タンパク質が、Grb2 という SH3 配列を 2 箇所と SH2 配列を 1 箇所もつタンパク質と結合することがわかってきた。Grb2 タンパク質は SH2 をもっているから自己リン酸化された増殖因子受容体と結合することも知られている。これ

らを総合すると、受容体から ras タンパク質、さらには核へと連なる一連の情報伝達経路が浮かび上がってくる。Grb2 タンパク質は当初増殖因子受容体と結合する因子としては見いだされなかった。それは Grb2 タンパク質自身があまりチロシンリン酸化されないためで、Grb2 タンパク質は SH2 配列をもつタンパク質をコードする遺伝子をスクリーニングするという過程を経て初めて見つかった。

Grb2 タンパク質は SH3 配列を 2 箇所もつが、SH3 配列の役割はやはり最近の研究からわかってきた。SH3 配列と結合するタンパク質をコードする遺伝子を見つけるという仕事はなされ、いくつかの遺伝子が同定された。その塩基配列などの情報から、SH3 配列と結合するアミノ酸配列を割り出すとプロリン残基に富む配列が浮かび上がってきた。その後、いくつかの SH3 配列結合タンパク質のアミノ酸配列からその仮説が支持され、現在では SH3 配列はプロリンに富む配列と結合するモチーフと考えられている。SOS タンパク質にもプロリンに富む配列が 2 箇所あり、これらが Grb2 タンパク質の SH3 配列と結合するらしい。

Grb2 タンパク質は SH2 と SH3 配列をもつが、ほとんどそれらだけで構成されており、他の機能領域はないと思われる。このようなタンパク質には他に *c-crk*, *nck* などが見つかっており、アダプター群としてくられる。これらは、Grb2 タンパク質が行なっているようなタンパク質-タンパク質の結合を取り持つ接着剤のような役割を果たしていると考えられる。

ras タンパク質は癌と関係しているわけだから、細胞増殖の調節に関係する酵素の活性調節に関与していると考えられる。それはどのような酵素活性であるかが長い間の疑問であった。すべてが解けたとはいえないが、最近数々の研究が報告されている。一つの可能性は raf タンパク質と呼ばれるセリンスレオニンキナーゼである。raf 遺伝子自体は変異により恒常的に活性化されると癌遺伝子になる。raf タンパク質の活性化はまた別のセリンスレオニンキナーゼをもたらしことが知られており、それら活性化されたセリンスレオニンキナーゼが転写因子などをリン酸化することにより、核へシグナルを伝えているらしいという考えも定着しつつある。ras タンパク質が活性化された細胞では raf タンパク質の活性化に伴う反応が起こっていることから、raf タンパク質は ras タンパク質によって活性化されると考えられていた。最近、ras タンパク質と raf タンパク質が直接結合するということが報告され、*ras* から先の情報伝達が解けたように考えられている。しかし、実際はまだ不明なところが多く、さらに深い検討が必要である。

これとは別に、前出の GAP がある。GAP も増殖因子受容体の自己リン酸化部位と結合し、チロシンリン酸化される。したがって、これも何か重要な役割を担っていると考えられる。GAP はもともと ras タンパク質の GTPase 活性を促進する因子として見つかった。この反応は ras タンパク質を不活性型にする方向に向かっている。最初は ras タンパク質の活性を調節するものとして考えられていたが、そうするともし増殖因子の刺激に伴って活性化されると細胞の増殖を止めるほうに導いてしまう。チロシンリン酸化で GAP が不

活性化されるとの考えも成り立つが、いろいろなデータからそうとも考えにくい。いままでの情報を総合すると、一番考えやすいのは以下のである (図 4-C)。

G タンパク質は一過性に GTP 型となって活性化され、自らの GTPase 活性で不活性型にもどる。G タンパク質のシステムは一瞬だけエフェクターを活性化するのに都合のよいシステムである。したがって、GTP 型になった G タンパク質はすぐ不活性型にもどるほうが理にかなっている。ras タンパク質の場合、GTPase の活性は検出されるが弱い。もし、エフェクターが GTPase を活性化させれば実に都合がよい。GAP を ras タンパク質のエフェクターまたはエフェクターと結合する因子と考えればすべては説明がつく。つまり、GAP はチロシンリン酸化されたときにはじめて ras タンパク質のエフェクターになれると考える。活性型 ras タンパク質と相互作用することにより、何らかのシグナルを発生させると同時に ras タンパク質を不活性化し、シグナルも停止する。これにより、短時間だけシグナルを発生させるシステムが完成する。こう考えれば GAP のリン酸化その他の事柄はすべて説明がつく。しかし、前述のように、raf タンパク質もエフェクターとなるのではないかと考えも有力で、raf タンパク質と GAP の ras タンパク質との関係についてはまだまだ議論の余地がある。

3. ホスファチジルイノシトール-3 キナーゼ (PI3K)⁽⁶⁾

イノシトールリン脂質の代謝の主要な経路は、前述のようにイノシトール環の 4 位、5 位のリン酸化に続く PLC による加水分解である。1984 年ごろにこの発見があって以来、長らくこれがイノシトールリン脂質の唯一の代謝経路であると考えられていたが、1988 年の PI3K の発見からイノシトールリン脂質も複雑なリン酸化を受けることが明らかとなってきた。PI3K はそれまで見いだされていた反応と異なって、イノシトール環の 3 位をリン酸化する。また、PI のみならず、PI-4-P、PI-4,5-P₂ も基質とし、それぞれ PI-3-P、

PI-3,4-P₂, PI-3,4,5-P₃を生ずる(図3). 実際に細胞中でこれら3つの脂質は検出されるが, その量はPI, PI-4-P, PI-4,5-P₂などに比べて桁違いに少ない. これが, 発見の遅れた原因であったが, その産物のPI-3,4-P₂, PI-3,4,5-P₃が増殖因子の刺激によって急激に増加することがわかるにいたって, 多くの研究者が群がるように研究を始めた. 現在, 多くの研究が展開されているが, その本当の役割についてはまだわかっていない. 本稿では, 現在の状況を述べるにとどめる.

PI3Kは基本的に2つのサブユニットからなる. 85 kd サブユニット(p85)は調節サブユニットで, SH2配列を2箇所とSH3配列を1箇所もつ. 一方の110 kd サブユニット(p110)は触媒サブユニットで, おそらく85 kd サブユニットによって精密に調節されている. SH2, SH3配列の活性化における役割はいまのところわからないが, 現在のところ, 3つの活性化の機構が考えられている. 一つはGタンパク質を介する場合で, 詳細はまだわかっていない. 他のもはチロシンキナーゼを介するもので, そのうちの一つはp85のチロシンリン酸化である. これはPDGFやCSF-1(colony stimulating factor-1)による刺激の場合などで, 受容体の自己リン酸化に伴ってPI3K²が受容体と結合し, その後リン酸化されると考えられる. もう一つは受容体によってリン酸化された第3のタンパク質PI3Kと結合する場合で, この場合はp85のリン酸化は非常に弱い. これは, インスリン, NGF(nerve growth factor), IGF-1(insulin-like growth factor-1)などの場合があてはまる. いずれの場合もきわめて速く変化が起こり, PI-3,4-P₂, PI-3,4,5-P₃を増加させる. では, これにはどのような意味があるのだろうか. いまのところ, これに対する明確な答えは出ていないが, 仮説を以下に示す.

1) 細胞骨格との関連. これはまだ何の証拠もないが, PI-3,4,5-P₃の前駆体のPI-4,5-P₂の細胞骨格との関連などから提唱されている.

2) プロテインキナーゼCの活性化. プロテインキナーゼCの中のゼータタイプがPI-3,4,5-P₃で活性化されたという報告がある.

3) タンパク質の輸送への関与. これは, 酵母のPI3Kがタンパク質のソーティングにかかっているとの結果に基づいている. しかし, 酵母のPI3KはPIをPI-3-Pに変えるだけでPI-4-PやPI-4,5-P₂は基質としないから, 必ずしもその考えが正しいかどうかはわからない. しかし, PI3Kを薬剤によって阻害すると, 脂肪細胞からのヒスタミンの放出が抑えられるという報告もあり, PI3Kの反応がタンパク質の輸送に関係のある可能性は残されている.

以上のように仮説は多くあるが, まだ決定的ではない. しかし, きわめて多くの研究者がPI3Kの研究に参加しているので近い将来決着を見ると思われる.

4. その他の因子

すでに, プロテインチロシンホスファターゼなどが見つかり、上記の因子以外にもいろいろなものこれから発見される可能性は高い. ここでは詳細は述べないが, 既知の因子だけで増殖因子の多様性を説明できるとは思われない. 現在よく研究されているものだけをとり上げたが, まだ発見されていないものの中に重要なものが存在するとも考えられ, 既知のものだけで議論を展開しようとするのは時期尚早の感を免れない.

*

いままで述べてきたように, 増殖因子による細胞応答の初期段階はかなり解明されつつある. その中で特に大切なことは, 増殖因子受容体のシグナルは複数の因子に渡されるということである. すなわち, 増殖因子の刺激は細胞膜のところですでにいくつもの情報伝達経路に分かれて伝えられるということである. そのうちあるものは細胞外から細胞核への情報伝達経路が繋がったかのように見えるものもある. しかしながら, 細胞応答は実際はきわめて複雑であり, 実体はまだ見えてこないというのが正しいだろう. たとえば, rasタンパク質を介する情報伝達はかなり解析が進んでいて, かなりのところがわかったような錯覚にとらわれるが, 増殖因子で細胞を刺激すると ras

タンパク質のみならず、他の情報伝達系も同時に活性化される。正しい細胞応答のためにはすべてのシグナルが伝わるが必要で、*ras* の経路だけでは不十分である。それぞれの経路にはそれぞれの役割があるわけだが、それぞれがどのような役割を果たしているかは、実はまったくといってよいほどわかっていない。現段階では、情報の流れの一部がかりうじて追跡することができたということで、ごく一部の情報が全体像を議論していると考えるのが妥当である。

いま、細胞内情報伝達の研究はファッションブルで多くの研究者の参加がある。したがって、多

くの情報がここ数年のうちに提供されるだろう。しかし、細胞応答の仕組みを考えると、われわれはまだほんの入り口に立ったところであり、少少の情報でそれを理解できるとは到底考えられない。これからさらに長年にわたる粘り強い努力が必要であると思われる。

文献

- 1) 仙波憲太郎, 山本 雅: 実験医学, 9, 1502 (1991).
- 2) 福井泰久: 実験医学, 9, 903 (1991).
- 3) 松田道行: 実験医学, 9, 917 (1991).
- 4) 本間 好: 実験医学, 11, 2014 (1993).
- 5) 服部成介: 細胞工学, 12, 638 (1993).
- 6) 福井泰久: 実験医学, 11, 2020 (1993).

ラグタイム ♪♪♪♪

Time Lag

東坡肉と東坡羹

前回、中国人の豚食について書いたが、この世界で名を落してならないのは、宋時代の大政治家にして大詩人かつ大書人の蘇東坡であろう。今日の我々が口にする中華料理で東坡肉(トンポーロー)にはよくお目に掛かる。これは豚のバラ肉を煮た上にタレをつけて焼き、さらに食べる直前に蒸して供するという、中国料理の基本技法をすべて使った大変ゼイタクな料理である。市上見かける豚の角煮などは、これの手抜き料理と言わねばなるまい。命名の起りは、東坡先生の発明によるという説と、大変好んだ料理との2説があるが、今はあまりそれにはこだわらない。東坡には他に河豚を賞味する詩もあって、いわゆる中国風の肉食派のように思われがちであるが、「吾久しく殺を戒めしが、惠州に到って忽ち戒を破り、しばしば蛤、蟹を食ひき」という文もあり、ベジタリアンを志したこともあるらしい。

その証拠に、先生自ら東坡羹と名づけた精進料理がある。筆者は肉のほうは何度も追試したが、こちらは文献で知るのみである。すなわち、カブ、大根、ナズナ、シヨウガなどを煮る時、その上に甑(コシキ)を置いて米を蒸すという、なかなか凝った料理である。おそらく材料の野菜の香りが飯に移り、飯ができるとともに野菜スープも完了というところがミソであろう。

東坡肉の今に伝わるのに対し、東坡羹はほとんど口に

する機会がないのに、なぜ文献に明らかなかといえば、東坡先生、よほどこの料理が自慢であつたらしく「東坡羹の頌(讃える文)」というものを作っているのである。その一節が真に意味深長であるので引用する。「甘苦は嘗って極真より回る、鹹酸も未だ必ずしも塩梅にあらず。師に問う此箇の天真の味、根上より来るや、塵上より来るや」。まず驚くのは甘、酸、苦、鹹の4種の基本味をはっきり打ち出していることで、実にヘニングの正四面体四原味説の提出に先立つこと800年余である。また塩辛みと酸味に食塩と梅酢を使うこともうかがえ、我々の使う「塩梅よく」の原型がここに示されている。根と塵はやや難解だが、根は舌根で、味の感覚、脳的作用とも言おうか。塵は物質と解するらしい。したがって、真の食物の味(おいしさ)というものは、物質から来るのであろうか、それとも人間の精神状態から来るものであろうかと、今日我々が食物学で問題とする嗜好性の根元にふれた論説といえよう。

時代は東坡先生の時を距たること900年近く、1994年春の農芸化学会大会のシンポジウムのひとつとして「味覚・嗅覚の分子生物学」がもたれた。そこでの議論では、味・匂い物質と受容細胞(レセプター)に関するいわば塵の問題とともに、神経細胞による味覚細胞へのコントロールの可能性や、脳における情報処理が今後の重要な研究テーマとして指摘された。文明の進歩によって、我々の智識は900年前と比べ格段に進歩したとはいえ、その根元を問う哲学的思考についてはあまり進歩していないものようである。(応多夢)