

情報伝達と細胞膜磷脂質の代謝

西川 殷 維

鹿児島大学歯学部薬理学教室

I. はじめに

細胞表面で感知した情報を細胞内に伝達する物質として、最初、Sutherlandら（1958年）によりサイクリックAMP（cAMP）が発見され、セカンドメッセンジャーとしての概念が提唱された¹⁾。続いてサイクリックGMP（cGMP）もセカンドメッセンジャーとして機能することが認められた²⁾。これらのサイクリックヌクレオチドは、細胞内に存在する各種の機能蛋白（酵素蛋白を含む）を磷酸化する²⁾ことにより、それに対応した細胞現象を惹起させ、種々の生理現象を誘引する。一方、Ca²⁺イオンもセカンドメッセンジャーとして機能蛋白を磷酸化³⁾したり、上記サイクリックヌクレオチドの生成・分解 [adenylcyclaseの活性化（cAMP合成促進）、phosphodiesteraseの活性化と抑制の両作用（Ca²⁺の濃度による；cAMP, cGMPの分解促進と抑制）] にも関与していることが示されている。

各種ホルモンや化学伝達物質、オートコイド、或る種のアミノ酸、糖、ペプチド等は細胞膜表面に存在する特異的な受容体に結合し、その情報を細胞内部に伝達する⁴⁻⁷⁾。刺激を感知した組織細胞の多くは、共通の現象として細胞膜内面側に存在する磷脂質の一つであるイノシトール磷脂質（inositol phosphatides；IPs）の代謝回転が亢進する。このIPsの含量は少なく、細胞膜を構成する全磷脂質の5-8%程度である⁸⁾。受容体の活性化に伴って、IPsの代謝回転の亢進が生ずることを最初に発見したのはHokin & Hokin⁹⁾（1953年）であった。彼らはハト膵臓切片をアセチルコリンで刺激すると、放射性無機磷酸がフォスファチジルイノシトール（PI）やフォスファチジン酸（PA）に多量に取り込まれることを見出した。しかし、当時、この現象の生理的、生化学的な重要性は不明であった。

1975年Mitchell¹⁰⁾は、PI代謝回転の亢進とCa²⁺の細胞内流入との間に強い相関性のあることを見出し、

“PIの代謝亢進が膜に存在するCa²⁺ゲートを開口し、Ca²⁺流入を促進させる”という仮説を提唱した。彼のこの仮説を契機として多くの研究者が注目し、精力的な研究が進められ、各種ホルモン固有の作用、伝達物質遊離促進作用のみならず、細胞分化、細胞増殖、癌化促進といった生命現象も、このIPs代謝回転の亢進と深く関連性のあることが判明してきた。そこで本稿では、情報伝達における各種磷脂質の役割について簡単に紹介する。

II. 受容体の活性化と磷脂質の代謝経路

各種細胞表面の受容体に刺激物質が作用した場合の細胞現象と、磷脂質代謝回転が亢進した場合の経路の概略⁹⁻²⁸⁾をそれぞれ表1及び図1に示す。

A. イノシトール1, 4, 5-三磷酸（IP₃）、イノシトール1, 3, 4, 5-四磷酸（IP₄）及びイノシトール1, 2-サイクリック体の生成と役割

磷脂質は細胞膜を構成する主要な脂質で、コレステロールや糖脂質とともに膜の約50%を占め、残りの50%が蛋白質である。磷脂質は脂質膜二重層を形成し、物質の透過性、膜蛋白質の機能に関連した膜流動性を調節して、膜輸送、受容体の結合性、酵素活性等の刺激興奮を含む細胞機能に重要な役割を演じている。膜を形成している磷脂質の多くはフォスファチジルコリン（PC）、フォスファチジルエタノールアミン（PE）、スフィンゴミエリン（SM）及びフォスファチジルセリン（PS）である。形質膜の内側には少量の三種類のIPs（PI, PI 4-phosphate及びPI 4, 5-diphosphate）が存在する。各々は膜中に存在する磷酸化酵素（kinase）や脱磷酸化酵素（phosphatase）により相互に変換している。受容体が上述の各種刺激物質（表1参照）により活性化されると、膜内に存在するフォスフォリパーゼC（PLC）が、膜内に存在するG蛋白質（GTP

表1 磷脂質の代謝回轉亢進作用と各種細胞現象

刺激物質	組織	細胞現象 (作用)
アドレナリン (ノルアドレナリンも含む)	耳下腺	K ⁺ 放出
	顎下腺	K ⁺ , 蛋白放出
	回腸縦走筋	収縮
	輸精管	収縮
	虹彩括約筋	収縮
	脂肪組織	遊離脂肪酸生成 酸素消費量増加
	松果体	分泌促進
	肝臓	グリコーゲン 分解 (phosphorylase 活性化)
	血管	収縮, 脱感作
	脳	活性化
アセチルコリン	副腎髄質	分泌促進
	耳下腺	K ⁺ 放出
	膵臓	分泌促進
	虹彩	収縮
	回腸	収縮
	輸精管	収縮
	下垂体後葉	GH 遊離
	シナプトソーム	脱分極 (noradrenaline 遊離)
	涙腺	分泌促進
	唾液腺	分泌促進
セロトニン	消化管	分泌促進
ヒスタミン	消化管	分泌促進
	腸管	収縮
バソプレシン	肝臓	グリコーゲン分解 (phosphorylase 活性化)
トロンビン	血小板	脱顆粒, 凝集
血小板活性化因子(PAF)	血小板	脱顆粒, 凝集
コラーゲン	血小板	脱顆粒, 凝集
ADP	血小板	脱顆粒, 凝集
トロンボキサンA ₂	血小板	脱顆粒, 凝集
Ca ²⁺	筋原細胞	細胞融合
光線	光細胞	光の感受
レクチン	リンパ球	活性化
アンギオテンシン	肝臓	グリコーゲン分解 (phosphorylase 活性化)
グルコース	膵臓	分泌促進
	副腎髄質	分泌促進
ブラディキニン	血管内皮細胞	分泌促進
サブスタンスP	耳下腺	分泌促進
サイトロロピン(TRH)	GH ₃ 細胞	プロラクチン遊離

刺激物質	組織	細胞現象 (作用)
化学遊走因子 (fMLP)	マクロファージ	脱顆粒, 活性酸素生成
	好中球	脱顆粒, 活性酸素生成
パンクレオザイミン	膵臓	分泌促進
	腸管	収縮
ボンベシン	膵臓	分泌促進
ザイモーザン	マクロファージ	脱顆粒, 活性酸素生成
コンカナバリン A	肥満細胞	ヒスタミン遊離
抗原 (抗原抗体反応)	肥満細胞	ヒスタミン遊離
抗原 (抗原抗体反応)	好塩基球	ヒスタミン遊離
上皮細胞増殖因子 (EGF)	A431細胞	増殖, tyrosine kinase 活性化
	線維芽細胞	増殖
血小板由来細胞増殖因子 (PDGF)	線維芽細胞	増殖
神経成長因子 (NGF)	神経節	神経成長
ACTH	副腎皮質	分泌促進

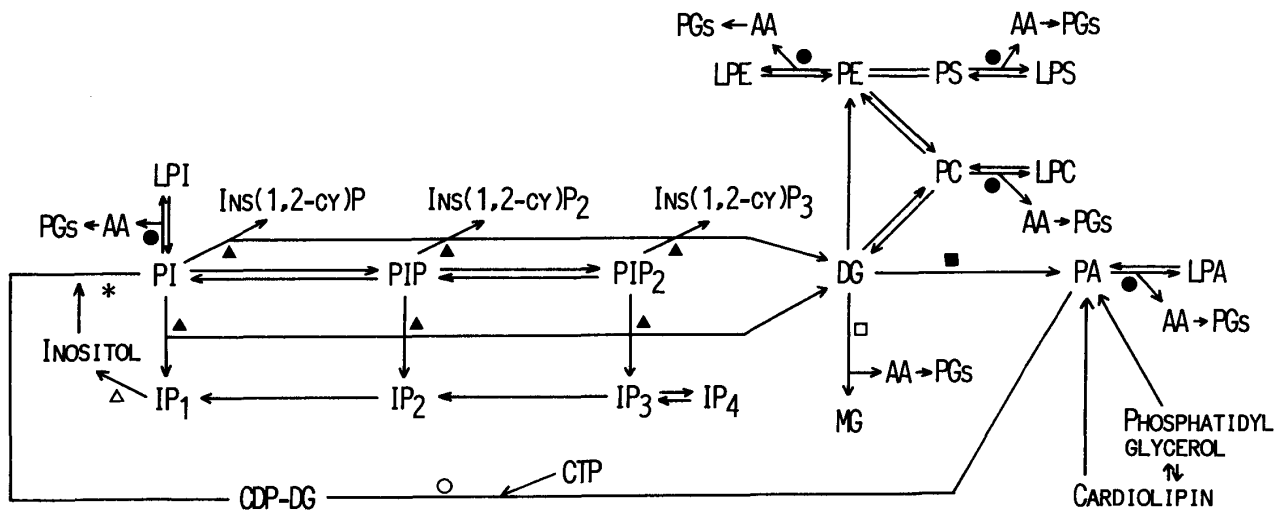


Fig. 1. Metabolic pathways of inositol phospholipids and their derivatives in cell activation.

Symbols denote: ▲: phospholipase C, ●: phospholipase A₂, ■: diacylglycerol kinase, □: diacylglycerol lipase, ○: cytidine triphosphate phosphatidate transferase, *: cytidine diphosphate diacylglycerol inositol transferase, Δ: inositol monophosphate phosphatase.

Abbreviations: PI: phosphatidylinositol, PIP: PI - monophosphate, PIP₂: PI - diphosphate, IP₃: inositol trisphosphate, IP₂: inositol bisphosphate, IP: inositol monophosphate, Ins (1, 2 - cy) P: inositol 1, 2 - cyclic monophosphate, Ins(1, 2 - cy) P₂: inositol 1, 2 - cyclic diphosphate, Ins (1, 2 - cy) P₃: inositol, 1, 2 - cyclic triphosphate, IP₄: inositol tetrakisphosphate, DG: diacylglycerol, MG: monoacylglycerol, AA: arachidonic acid, PGs: prostaglandins, PA: phosphatidic acid, PE: phosphatidylethanolamine, PS: phosphatidylserine, PC: phosphatidylcholine, LPI: lyso - PI, LPA: lyso - PA, LPE: lyso - PE, LPS: lyso - PS, LPC: lyso - PC.

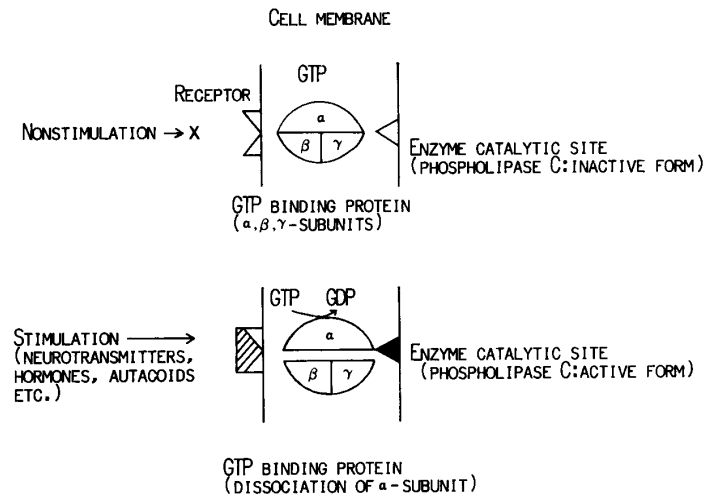


Fig. 2. Hypothetical interaction of GTP binding protein and phospholipase C.

と特異的に結合する蛋白質)の共存下で活性化され¹¹⁾, それぞれイノシトール1-リン酸 (IP₁), イノシトール1, 4-二リン酸 (IP₂) 及びイノシトール1, 4, 5-三リン酸 (IP₃) とジアシルグリセロール (DG) に代謝される。

このPLCの加水分解作用は受容体活性化後速やかに惹起され, 特にPI 4, 5-diphosphateを基質とした場合は数秒以内である。PI, PI 4-phosphateも同様に加水分解されるが, PI 4, 5-diphosphateの場合程速やかではない。G蛋白質は多量体(三量体の場合が多い)でGTPとの親和性が大きく, GTPを水解し活性型G蛋白質として作用する。G蛋白質によるPLC活性化機構の仮想を図2に示す。PLCの活性化により生成したIP₃は細胞内Ca²⁺貯蔵部位(マイクロソーム等)よりCa²⁺を放出し, 細胞内遊離Ca²⁺濃度を上昇させる作用や, 細胞外のCa²⁺を細胞内に流入させる作用も有することが認められ, Berridgeら^{12,13)}により“IP₃は細胞内のCa²⁺濃度を増加させるメッセンジャーとして作用している”という仮説が提出された。このようにして細胞内に上昇したCa²⁺イオンは, カルモデュリンやトロポニンC等の細胞内Ca²⁺結合性蛋白質と共同して, その細胞特異の機能蛋白や酵素反応を活性化(または不活性化)し, 種々の生理作用を示すというものである。

イノシトールの三位が酵素IP₃-3-kinaseの作用¹⁴⁾により, さらにリン酸化されたイノシトール1, 3, 4, 5-四リン酸(IP₄)も, 細胞外からのCa²⁺の流入に一部関与する¹⁵⁾ことが報告されているが, 細胞内Ca²⁺プールからの遊離作用はないとされている。このことは, 神経細胞内にIP₄を注入しても膜電位に変化が生じないこと

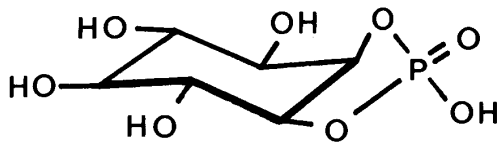
からも確認されている。

Dawsonら¹⁶⁾は磷脂質代謝の研究過程で, PLCがPIの二位の水酸基のリン酸原子に作用した場合は, イノシトール1, 2-サイクリック体が生じ, PIの遊離の水酸基に作用した時は上述のIP₁が生じると報告している。同様の研究が進められ, PI 4-phosphate, PI 4, 5-diphosphateからは, それぞれ, イノシトール1, 2-サイクリック4-二リン酸, イノシトール1, 2-サイクリック4, 5-三リン酸が生成することが確認された¹⁷⁾。各種サイクリック体の構造式を図3に示す。

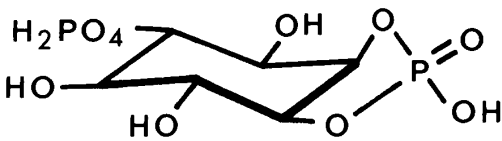
イノシトール1, 2-サイクリックリン酸の生理的意義に関する研究は少ないが, 血小板を用いた実験で, サボニン処理し, 膜の透過性を亢進させた場合は, イノシトール1, 2-サイクリック4, 5-三リン酸は, 予め取込ませておいたCa²⁺の遊離促進作用を有することが見出された¹⁸⁾。カプトガニ光受容器を用いた実験で, イノシトール1, 2-サイクリック4, 5-三リン酸は, 脱分極を生じさせる¹⁸⁾ことが報告されている。このようにPLCが活性化された場合, サイクリック体も生成することが報告されており, 今後更に研究が進められ, 情報伝達機構に於けるサイクリック体の役割も解明されると期待される。

B. DGの生成と役割及びPIの再利用

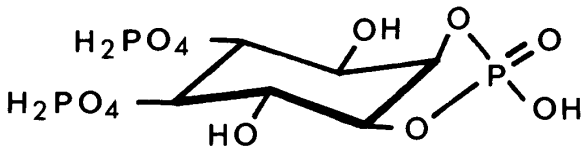
PLCの活性化により生成したDGは, DGキナーゼにより速やかにPAに代謝され, 更にシチジンジホスフェート-DG (CDP-DG)を経由し, IP₁の分解(inositol monophosphate phosphataseの作用による)により生じたイノシトールと結合し, PIが産生され再



INOSITOL (1,2-CYCLIC) MONOPHOSPHATE



INOSITOL (1,2-CYCLIC) DIPHOSPHATE



INOSITOL (1,2-CYCLIC) TRIPHOSPHATE

Fig. 3. Chemical structures of inositol 1, 2 - cyclic phosphates.

利用される (図 1 参照)。 Inositol monophosphate phosphatase の不活性化が生じた場合は、イノシトールの生成が抑制され PI の再利用が妨げられる¹⁹⁾。特に脳部位では血液脳関門が存在するため、PI の供給は主にその部位に於ける de novo 再合成に頼っている。そのため本酵素を不活性化するリチウム (Li⁺) は、膜内の PI プールを減少させ、外来刺激による反応性が低下する²⁰⁾。この機序を期待して、現在リチウム塩が臨床的に躁鬱病の治療 (情報伝達を抑制するため) に使用されている。

DG の生理的な意義については、西塚らの研究グループにより積極的に解析されている。DG は protein kinase C (PKC) の活性化因子として働き、各種蛋白質を磷酸化することが示された。詳細は西塚ら²¹⁻²³⁾による総説を参照されたい。PKC は DG により活性化されるが、この際 Ca²⁺ 及び PS が共存した場合は、相乗的に活性化される。従って受容体刺激により活性化された PLC は、細胞内遊離 Ca²⁺ 濃度を増加させる DG も同時に生成し、細胞によってはどちらかが優勢に、また他の細胞ではこの両者が相俟って作用を増強していることも考えられる。外来刺激によって生成する各種のセカンドメッセンジャーとこれらに関する機能蛋白を図 4 に示す。

このような PKC の活性化現象は不飽和脂肪酸を含有する DG に特異的であり、飽和脂肪酸を含む DG やトリグリセライド、モノグリセライド、遊離脂肪酸単独

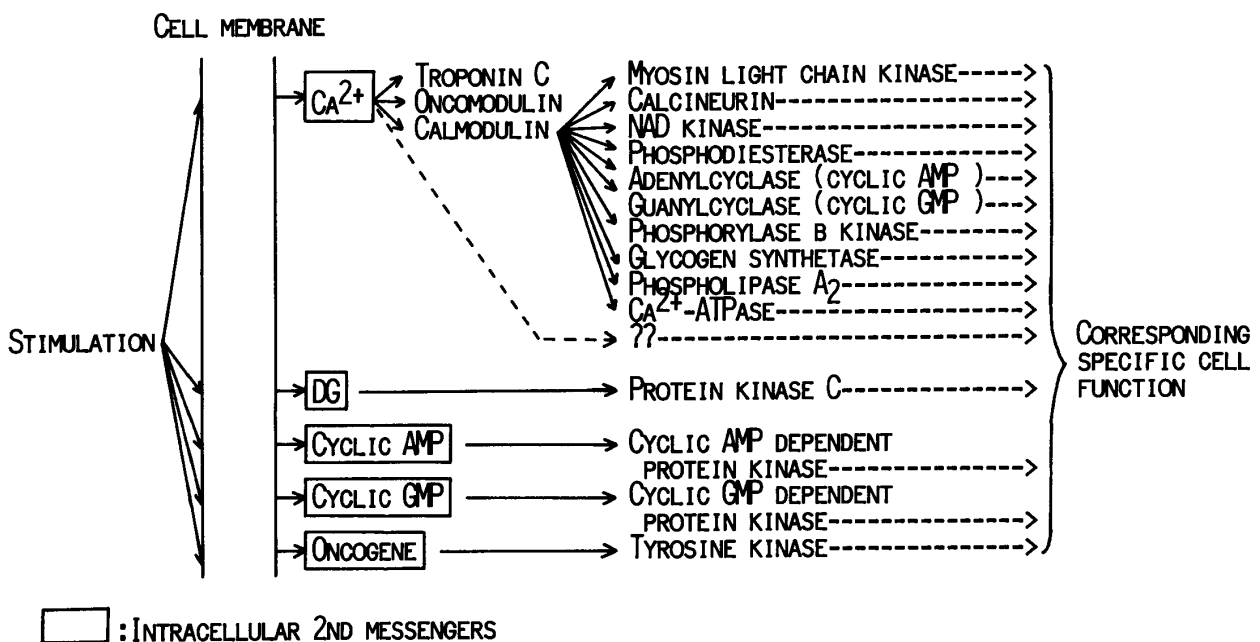


Fig. 4. Formation of several intracellular messenger systems by several extracellular stimulations.

Table 2. The role of protein kinase C in several cell functions

Adrenal cortex	Steroidgenesis
Neutrophils	Superoxide generation
Neutrophils	Hexose transport
Smooth muscle	Contraction
Platelets	Serotonin release
Platelets	Lysosomal enzyme release
Basophils	Histamine release
Neutrophils	Lysosomal enzyme release
Mast cells	Histamine release
Pituitary cells	Growth hormone release
Pituitary cells	Luteinizing hormone release
Pituitary cells	Thyrotropin release
Pituitary cells	Prolactin release
Ileal nerve	Acetylcholine release
Uterus nerve	Acetylcholine release
PC-12 cells	Dopamine release
Caudate nucleus	Acetylcholine release
Adrenal medulla	Catecholamine release
Adrenal cortex	Aldosterone release
Pancreatic islets	Insulin release
Insulinoma cells	Insulin release
Pancreatic acini	Amylase release
Parotid gland	Protein secretion

やコレステロール, 中性脂質では無効である。PKCの活性化に必要な磷脂質はPSであり, PEでは極めて活性化作用は弱く, PCでは, まったく活性化は認められない²⁹⁾。一方, DGと同作用を有するホルボールブチレート(PDB)やホルボールジアセテート(PDA)(DGはDG kinaseやDG lipaseにより分解を受けやすいが, ホルボールエステル類はこれら酵素により分解されない)をAplysia(アメフラシ)に適用すると, 従来のCa²⁺チャンネルとは異なる効果の強い新しいタイプのCa²⁺チャンネルが膜表面に出来る³⁰⁾という報告や, ラット脳海馬の錘体細胞に適用した場合は, 活動電位発生後に生じる二つの過分極電流の内, 遅いコンポーネントを抑制し, 膜を脱分極させる³¹⁾という報告がある。また, 同標本を用いた実験で, クロライド電流を消失させることにより脱分極を生じる³²⁾ことも認められている。更に, アセチルコリン含有神経細胞にPDBを適用すると, アセチルコリン遊離の生じることが確認されている³³⁾。

このようにPKCはイノシトール磷脂質の代謝回転と密接に共役して唾液腺, 血管・腸管・輸精管の平滑筋, 大脳, 中脳, 小脳, 海馬等のシナプトソーム, 血小板,

肥満細胞, 肝臓, 脾臓, 脂肪組織, 神経節, 副腎髄質, 皮膚細胞等の組織で, 多岐にわたる生理作用を発揮している可能性があり, 今後の研究成果が待たれる。PKCの関連した各種細胞現象を表2に示す(表1に示した細胞現象と一部重複する)。

C. PAの役割

上述した如く, 細胞内Ca²⁺プールよりCa²⁺の動員を惹起される主役を演じるものは, IP₃と考えられるが, 細胞外からのCa²⁺流入がIP₃の消失より遅れて生ずることが報告されており, Ca²⁺流入の主役を演じているとは考え難い。PAの蓄積は, 時間的にCa²⁺流入増加と一致しており, 事実, PAはCa²⁺と結合しヘキサゴナル相を形成しCa²⁺-イオノフォアとしてCa²⁺を包み込んだ型(非イオンの)で細胞外のCa²⁺を細胞内に流入させる³⁴⁾ことが示唆されている。この仮説を支持する研究者も多い。

D. Phospholipase A2 (PLA₂)の役割

PIの代謝回転の亢進に伴い, アラキドン酸が著名に遊離される²⁴⁾ことが観察されている。アラキドン酸は

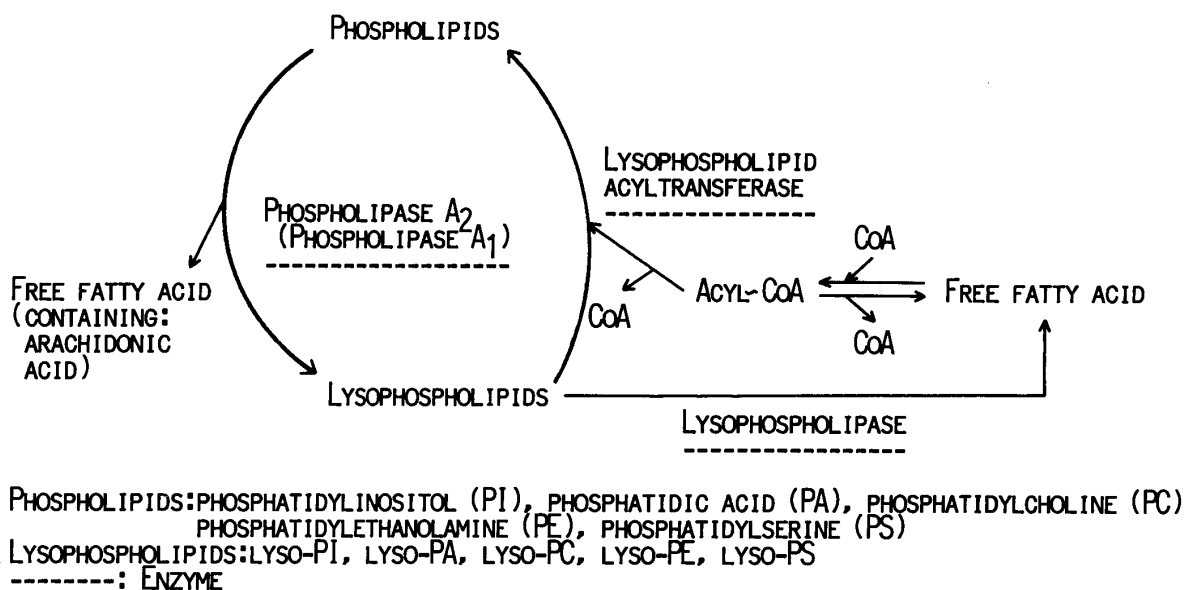


Fig. 5. Acylation and deacylation of phospholipids.

いわゆるアラキドン酸カスケードを介し生理活性の強いプロスタグランディン (PGs) やロイコトリエン (LTs) へと代謝され特有の生理作用を発揮する。その際の律速段階の酵素は PLA₂ type 酵素であると考えられており、phospholipids より対応する lysophospholipids を生成する。その際にアラキドン酸が遊離する (図 1 参照)。PLA₂ は Ca²⁺ により活性化される可溶性由来の酵素であり、膜画分にも移行する。受容体の活性化によりまず最初に PI 代謝回転が促進し、IP₃ 及び DG ができ、これら生成物の作用により、細胞内の Ca²⁺ 濃度が増加し、この増加した Ca²⁺ により PLA₂ の活性化が生じ、PI のなかに包含していたアラキドン酸が PI から直接、または、PA を経由してリゾフォスファチジン酸 (LPA) を生成する際に遊離するものと考えられる²⁵⁾。このようにアラキドン酸は PI 由来と考えられるが、これ意外に PC, PL, PE に直接 PLA₂ が作用することにより、またアシル化、脱アシル化の相互反応により、各種磷脂質からもアラキドン酸が生成される (図 5)。アラキドン酸遊離に関しては現在、二つの経路が提唱されており、上述の経路の他、DG より DG リパーゼの作用により DG の一位の脂肪酸を放出しモノアシルグリセロール (MG) を生成する経路がある。その際アラキドン酸が遊離する²⁶⁾とする説である。しかしながら、Chau ら²⁷⁾は血小板を実験材料とし、DG lipase の阻害剤 (RHC 8027) を使用してもアラキドン酸遊離を阻害しなかったことから、この経路は疑問であるとしている。Chus らの根拠に加え、DG lipase が Ca²⁺ 非要求性の酵素であるにもかかわらず、アラキ

ドン酸遊離は Ca²⁺ の存在が必須である (上述したように、PLA₂ 作用活性化の発現には、Ca²⁺ が必須である) ことから否定的であると考ええる。いずれにせよ、アラキドン酸遊離経路の解明は、早急になされるべき研究課題であろう。

PLA₂ の阻害剤により刺激情報伝達が抑制されることは、多くの細胞で認められている^{35,36)}。現在、炎症時に使用されている非ステロイド性の抗炎症薬であるアスピリン、ディクロフェナックナトリウム、メフェナム酸、インドメサシン等もアラキドン酸代謝に関与するシクロオキシゲナーゼの抑制作用に加え、PLA₂ 活性も抑制することにより、PGs 合成が抑制される³⁷⁾ことが報告されている。近年では、副腎皮質ホルモンの抗炎症作用、PGs やトロンボキサン (TXs) 等の生成抑制作用も PLA₂ 活性を阻害 (リポコルチン等の本酵素活性阻害物質の生成を促進) することにより、発揮されたと考えられている^{38,39)}。

磷脂質の代謝回転の亢進により生じたアラキドン酸は、シクロオキシゲナーゼ或いはリポキシゲナーゼ等の酵素により PGs, TXs, LTs, リポキシン (LXs) 等が生合成される。アラキドン酸カスケードを介する代謝産物は、現在 100 種類程度知られており、それらの多くは、各種の細胞や組織で多種多様の生理、生化学的变化を惹起する。これら一連の化合物は、cAMP や cGMP 等のセカンドメッセンジャーの生成を促進または抑制する場合もあり、各種細胞の機能制御、異種細胞間の情報伝達を制御したり、筋収縮、伝達物質遊離、ホルモン遊離、血小板凝集、血管収縮、血管透過

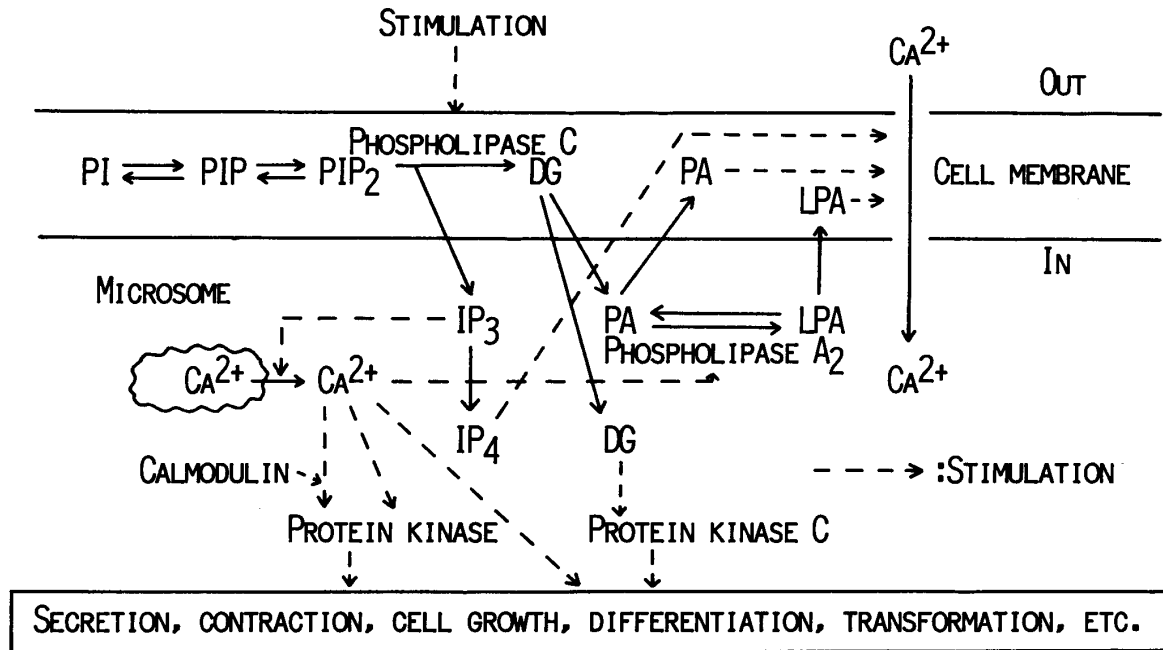


Fig. 6. Increase in turnover of phosphoinositides and hypothetical model for cell activation. For abbreviations see the legend to Fig. 1.

性亢進，発熱等にも関与している。これら一連の化合物は，局所ホルモンまたはオータコイドと呼ばれ，その部位における情報伝達を担うものとして非常に重要である²⁸⁾が，本稿では割愛する。

E. LPA の役割

PLA₂の作用により生成したLPAは，PAよりも各種生理作用（神経化学伝達物質やホルモンの遊離作用，筋収縮作用，血小板凝集作用）は極めて強く，また，Ca²⁺-イオノフォアとしての作用も，PAよりも強いことが報告されている⁴⁰⁾。LPAもPAと同様，Ca²⁺とヘキサゴナル相を形成し，細胞外のCa²⁺を細胞内に流入させる主役を担うものとされている。著者ら⁴¹⁾も，LPAは，Na⁺ pumpの本態である膜（Na⁺+K⁺）-ATPase活性を抑制すること認めており，LPAが膜脱分極を惹起させ，情報伝達の一役を担っている可能性のあることを提唱している。

これまで述べてきた外来刺激により増加した各種磷脂質が果たす役割の概略（特に，PLC, PLA₂, IP₃, IP₄, DG, PA, LPAの役割を中心に描いた）を図6に示す。

次にPI代謝回転の亢進と細胞増殖，発癌遺伝子に対する作用についても極く簡単に紹介したい。

F. 細胞増殖因子による情報伝達機構

細胞増殖因子は，細胞周期のG₀期からG₁期に移行さ

せる“competence 因子”とS期に移行させる“progression 因子”に大別され，後者の因子の作用機構については，チロシンキナーゼ活性を持つことが報告されているがその作用機作については明確でない。前者の因子の一つである血小板由来細胞増殖因子（PDGF），表皮細胞増殖因子（FGF）は，Swiss 3T3線維芽細胞において，IPsの代謝回転を促進し，DG産成を増加してPKCの活性化を惹起させる⁴²⁾ことが報告されている。PDGFやFGFは細胞内のCa²⁺濃度を増加することも認められている。しかしながら，本因子の一つであるインシュリン単独では，PI代謝回転亢進作用やCa²⁺動員作用はなく，PKCを同時に活性化すれば，細胞増殖（DNA合成促進）が増強される⁴³⁾ことが報告されている。

G. 癌遺伝子の発現とIPsの代謝回転

BALB/c-3T3線維芽細胞にPDGFやFGFを適用し，IPsの代謝回転が促進すると，癌遺伝子の一つであるc-myc遺伝子の発現を促進（c-myc遺伝子の生成に直接関与するDNA合成系を刺激）し，インシュリンが存在した場合は，相乗的な促進効果が見られた⁴⁴⁾としている。C-myc遺伝子を直接細胞の核内へ適用すると，逆にPDGFを適用した場合と同様の発癌性を現す⁴⁵⁾ことが報告されている。ヒトリンパ球でも，12-0-テトラデカノイルホルボールエステル（TPA）を

作用させると c-myc 遺伝子の発現が増加する⁴⁶⁾ことが明らかにされている。このように PI の代謝回転の促進と、c-myc 遺伝子の生成とは密接な関係にあり、特に癌細胞増殖周期の G₀期から G₁期への移行に重要な役割を演じていることが示されている。この発癌促進作用は、IPs の代謝亢進で生成された DG が PKC を活性化作用に加え、IP₃ の作用により増加した Ca²⁺ による protein kinase の活性化により、惹起されるとされている。

細胞の癌化過程に発癌プロモータが促進的に作用することが知られており、細胞内で生成した DG が発癌プロモータとして作用する可能性は一応考えられる。しかし、DG は DG kinase や DG lipase 等の生体内の分解酵素により極めて速やかに分解されることから、その危険性は極めて少ないと思われる。しかし、殆ど分解酵素の作用を受けず、DG と同様、PKC を活性化作用する PDB, TPA, メゼレイン等は、発癌性の強力なプロモータとして癌細胞増殖作用に悪影響を与えるのである⁴⁷⁾。しかし、生体には受容体の感受性を低下させる作用 (down regulation) が働き、癌化を阻止する作用のある⁴⁸⁾ことも認められている。受容体の感受性の変化に関し、図 4 に示した各種セカンドメッセンジャー間の相互影響を検討した報告も最近ではしばしば見られるが、本稿では省略する。

Rous 肉腫ウイルス (RSV) でトランスフォームしたニワトリ線維芽細胞において、IPs の代謝回転が促進し、逆に、src 遺伝子産物 (RSV の癌遺伝子産物) の適用により、PI の代謝回転の促進する⁴⁹⁾ことが報告されている。一方、トリ肉腫ウイルス (UR2 遺伝子) でトランスフォームした細胞では、本遺伝子によりコードされる蛋白質 (ros 蛋白) が PKC 活性を持つことに加え、IPs の代謝回転、特に IP₃ の産生と、非常によく相関している⁵⁰⁾ことが示されている。このように、少なくとも、或る種の遺伝子産物が PI の代謝回転に直接的または間接的に関与している可能性が十分考えられる。しかしながら、発癌プロモータや癌遺伝子産物物質が細胞増殖因子の受容伝達機構をどのように修飾して、異常な細胞増殖を惹起させるかについては現在不明な点も多く、細胞の癌化機構を分子レベルで理解する上には、今後に残された課題も多い。

III. おわりに

情報伝達と磷脂質代謝との関連性について、各研究者の個々のデータの記載を省略した形態で、その概略を極めて簡単に紹介するに留めた。この分野の研究は

非常に多く、引用文献や使用薬物名の列挙も極力少なくし、反対意見を述べた論文や少数の研究者による IPs 代謝回転の意義の説明も省略した^{51,52)}。また、各種の細胞現象を共通の現象 (種差や各種組織の間に少しの差異があり、全てに共通した現象とはいいい難いが) として紹介したいこともあり、どの細胞で行われた実験であるか、ということも本文中では出来るだけ割愛した。しかしながら、現在多くの研究者により、種々の組織で、広く認められているもののみ取り上げたつもりである (表 1 参照)。少しでも興味を持って載ければ幸甚である。

筋収縮における Ca²⁺ の役割については江橋等の研究によりある程度解明された感があるが、神経化学伝達物質やホルモンの遊離機構、細胞増殖、癌化機構における Ca²⁺ や protein kinase の役割については、多くの研究者により積極的に進められ、かなりの研究結果が得られているようであるが、まだ充分に分子レベルで解明されたとはいいい難い。IPs 代謝回転亢進の意義解明に続いて、これら作用機序の詳細も近い将来解明されると期待される。研究は日進月歩で進んでいる。稿を終えるにあたり、終始御助言と御鞭撻を戴いた歯科薬理学教室の清水信一郎教授に深謝いたします。

文 献

- 1) Sutherland, E. W. & Rall, T. W.: The relation of adenosine 3', 5'-phosphate and phosphorylase to the actions of catecholamines and other hormones. *Pharmacol. Rev.* 12, 265-299, 1960
- 2) Ashman, D. F., Lipton, R., Melicow, M. M. & Price, T. D.: Isolation of adenosine 3', 5'-monophosphate and guanosine 3', 5'-monophosphate from rat urine. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 11, 330-334, 1963
- 3) Williamson, J. R., Cooper, R. H. & Hoek, J. B.: Role of calcium in the hormonal regulation of liver metabolism. *Biochim. Biophys. Acta* 639, 243-295, 1981
- 4) Kinjo, T., Nishikawa, T. & Tsujimoto, A.: Role of the autonomic nervous system in regulating salivary mucin secretion by the canine submandibular gland *in vivo*. *Archs. oral Biol.* 28, 97-98, 1983
- 5) Nishikawa, T., Morita, K., Kinjo, K. & Tsujimoto, A.: Stimulation of catecholamine

- release from isolated adrenal glands by some amino acids. *Jap. J. Pharmacol.* 32, 291-297, 1982
- 6) Tsujimoto, A., Morita, K., Nishikawa, T. & Yamada, S.: Cyclic nucleotide elevation preceding catecholamine release in isolated dog adrenals. *Arch. intern. Pharmacodyn.* 245, 262-270, 1980
 - 7) Creba, J. A., Downes, C. P., Hawkins, P. T., Brewster, G., Michell, R. H. & Kirk, C. J.: Rapid breakdown of phosphatidylinositol 4-phosphate and phosphatidylinositol 4, 5-bisphosphate in rat hepatocytes stimulated by vasopressin and other Ca^{2+} -mobilizing hormones. *Biochem. J.* 212, 733-743, 1983
 - 8) Choen, P. & Derksen, A.: Comparison of phospholipid and fatty acid composition of human erythrocytes and platelets. *Brit. J. Haemat.* 17, 359-371, 1969
 - 9) Hokin, M. R. & Hokin, L. E.: Enzyme secretion and the incorporation of ^{32}P into phospholipids of pancreas slices. *J. Biol. Chem.* 203, 967-977, 1953
 - 10) Michell, R. H.: Inositol phospholipids and cell surface receptor function. *Biochim. Biophys. Acta* 415, 81-147, 1975
 - 11) Cockcroft, S. & Talor, J. A.: Fluoroaluminates mimic GTP γ S in activating the polyphosphoinositide phosphodiesterase of hepatocyte membranes: Role for the guanine nucleotide binding protein, G_P in signal transduction. *Biochem. J.* 241, 409-414, 1987
 - 12) Berridge, M. J.: Inositol triphosphate and diacylglycerol as second messengers. *Biochem. J.* 220, 345-360, 1984
 - 13) Prentiki, M., Biden, T. J., Janjic, D., Irvine, R. F., Berridge, M. J. & Wollheim, C. B.: Rapid mobilization of Ca^{2+} from rat insulinoma microsomes by inositol 1, 4, 5-trisphosphate. *Nature (Lond.)* 309, 562-564, 1984
 - 14) Irvine, R. F., Letcher, A. J., Heslop, J. P. & Berridge, M. J.: The inositol tris/tetrakisphosphate pathway-demonstration Ins (1, 4, 5) P_3 -kinase activity in animal tissues. *Nature (Lond.)* 320, 631-634, 1986
 - 15) Irvine, R. F. & Moor, R. M.: Micro-injection of inositol 1, 3, 4, 5-tetrakisphosphate activates sea urchin eggs by a mechanism dependent on external Ca^{2+} . *Biochem. J.* 240, 917-920, 1986
 - 16) Dawson, R. M. C., Freinkel, N., Jungalwala, F. B. & Clarke, N.: The enzyme formation of myoinositol 1:2-cyclic phosphate from phosphatidylinositol. *Biochem. J.* 122, 601-607, 1971
 - 17) Connolly, T. M., Wilson, D. B., Bross, T. E. & Majerus, P. W.: Isolation and characterization of the inositol cyclic phosphate products of phosphoinositide cleavage by phospholipase C. *Metabolism in cell-free extracts.* *J. Biol. Chem.* 261, 122-126, 1986
 - 18) Wilson, D. B., Connolly, T. M., Bross, T. E., Majerus, P. W., Sherman, W. R., Tyler, A. N., Rubin, L. J. & Brown, J. E.: Isolation and characterization of the inositol cyclic phosphate products of polyphosphoinositide cleavage by phospholipase C. *Physiological effects in permeabilized platelets and Limulus photoreceptor cells.* *J. Biol. Chem.* 260, 13496-13501, 1985
 - 19) Downes, C. P. & Stone, M. A.: Lithium-induced reduction in intracellular inositol supply in cholinergically stimulated parotid gland. *Biochem. J.* 234, 199-204, 1986
 - 20) Ackermann, K. E., Gish, B. G., Honchar, M. P. & Sherman, W. R.: Evidence that inositol 1-phosphate in brain of lithium-treated rats results mainly from metabolism. *Biochem. J.* 242, 517-524, 1987
 - 21) Hirasawa, K. & Nishizuka, Y.: Phosphatidylinositol turnover in receptor mechanism and signal transduction. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 25, 147-170, 1985
 - 22) Nishizuka, Y.: The role of protein kinase C in cell surface signal transduction and tumor promotion. *Nature (Lond.)* 308, 693-698, 1984
 - 23) Nishizuka, Y.: Studies and perspectives of protein kinase C. *Science* 233, 305-312, 1986
 - 24) Neufeld, E. J. & Majerus, P. W.: Arachidonate release and phosphatidic acid turnover in

- stimulated human platelets. *J. Biol. Chem.* 258, 2461-2467, 1983
- 25) Lapetina, E. G., Billah, M. M. & Cuatrecasas, P.: Lysophosphatidic acid potentiates the thrombin-induced production of arachidonate metabolites in platelets. *J. Biol. Chem.* 256, 11984-11987, 1981
- 26) Prescott, S. M. & Majerus, P. W.: Characterization of 1, 2-diacylglycerol hydrolysis in human platelets. *J. Biol. Chem.* 258, 764-769, 1983
- 27) Chau, L. Y. & Tai, H. H.: Diglyceride/monoglyceride lipases pathway is not essential for arachidonate release in thrombin-activated human platelets. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 113, 241-247, 1983
- 28) Moncada, S., Flower, R.J. & Vane, J. R.: Chap 28, Prostaglandins, prostacyclin, thromboxane A₂, and leukotrienes., In ; The pharmacological basis of therapeutics, 7th Ed., A.G. Gilman, L. S. Goodman, T. W. Rall & F. Murad, Eds. 660-673, Macmillan Pub. Comp., New York/Toronto/London, 1985
- 29) Kishimoto, A., Takai, Y., Mori, T., Kikkawa, U. & Nishizuka, Y.: Activation of calcium and phospholipid-dependent protein kinase by diacylglycerol, its possible relation to phosphatidylinositol turnover. *J. Biol. Chem.* 255, 2273-2276, 1980
- 30) DeRiemer, S. A., Strong, J. A., Albert, K. A., Greengard, P. & Kaczmarek, L. K.: Enhancement of calcium current in *Aplysia* neurones by phorbol ester and protein kinase C. *Nature (Lond.)* 313, 313-316, 1985
- 31) Malenka, R. C., Madison, D. V. & Nicoll, R. A.: Potentiation of synaptic transmission in the hippocampus by phorbol esters. *Nature (Lond.)* 321, 175-177, 1986
- 32) Madison, D. V., Malenka, R. C. & Nicoll, R. A.: Phorbol esters block a voltage-sensitive chloride current in hippocampal pyramidal cells. *Nature (Lond.)* 321, 695-697, 1986
- 33) Shapira, R., Silberberg, S. D., Ginsburg, S. & Rahamimoff, R.: Activation of protein kinase C augments evoked transmitter release. *Nature (Lond.)* 325, 58-60, 1987
- 34) Tyson, C. A., Zande, H. V. & Green, D. E.: Phospholipids as ionophores. *J. Biol. Chem.* 251, 1326-1332, 1976
- 35) Marone, G., Kagey-Sobotka, A. & Lichtenstein, L. M.: Possible role of phospholipase A₂ in triggering histamine secretion from human basophils *in vitro*. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 20, 231-239, 1981
- 36) Frye, R. A. & Holz, R. W.: Phospholipase A₂ inhibitors block catecholamine secretion and calcium uptake in cultured bovine adrenal medullary cells. *Mol. Pharmacol.* 23, 547-550, 1983
- 37) Franson, R. C., Eisen, D., Jesse, R. L. & Lanni, C.: Inhibition of highly purified mammalian phospholipase A₂ by non-steroidal anti-inflammatory agents. *Biochem. J.* 186, 633-636, 1980
- 38) Hirata, F., Schiffmann, E., Venkatasubramanian, K., Salomon, D. & Axelrod, J.: A phospholipase A₂ inhibitory protein in rabbit neutrophils induced by glucocorticoids. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 77, 2533-2536, 1980
- 39) Wallner, B. P., Mattaliano, R. J., Hession, C., Cate, R. L., Tizard, R., Sinclair, L. K., Foeller, C., Chow, E. P., Browning, J. L., Ramachandran, K. L. & Pepinsky, B.: Cloning and expression of human lipocortin, a phospholipase A₂ inhibitor with potential anti-inflammatory activity. *Nature (Lond.)* 320, 77-81, 1986
- 40) Benton, M. A., Gerrard, J. M., Michell, T. & Kindom, S. E.: Are lysophosphatidic acids or phosphatidic acids involved in stimulus activation coupling in platelets? *Blood* 60, 642-649, 1982
- 41) Nishikawa, T., Goto, M. & Shimizu, S.: Effects of phosphatidate and lysophosphatidate on synaptic membrane ATPase activity. *Jap. J. Pharmacol. (suppl.)* 36, 107p, 1984
- 42) Berridge, M. J., Heslop, J. P., Irvine, R. F. & Brown, K. D.: Inositoltrisphosphate formation and calcium mobilization in Swiss 3T3 cells in response to platelet derived growth factor.

- Biochem. J. 222, 195-201, 1984
- 43) Tsuda, T., Kaibuchi, K., Kawahara, Y., Fukuzaki, H. & Takai, Y.: Induction of protein kinase C activation and Ca^{2+} mobilization by fibroblast growth factor in Swiss 3T3 cells. FEBS Lett. 191, 205-210, 1985
- 44) Kelly, K., Cochran, B. H., Stiles, C. D. & Leder, P.: Cell-specific regulation of the c-myc gene by lymphocyte mitogens and platelet-derived growth factor. Cell 35, 603-610, 1983
- 45) Kacmarek, L., Hyland, J. K., Watt, R., Rosenberg, M. & Baserga, R.: Microinjected c-myc as a competence factor. Science 228, 1313-1315, 1985
- 46) Reed, J. C., Nowell, P. C. & Hoover, R. G.: Regulation of c-myc mRNA levels in normal human lymphocytes by modulators of cell proliferation. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 82, 4221-4224, 1985
- 47) Fujiki, H., Tanaka, Y., Miyake, R., Kikkawa, U., Nishizuka, Y. & Sugimura, T.: Activation of calcium-activated phospholipid-dependent protein kinase (protein kinase C) by new classes of tumor promoters: teleocidin and debromoaplysiatoxin. Biochem. Biophys. Res. Commun. 120, 339-343, 1984
- 48) Wolfman, A. & Macara, I. G.: Elevated levels of diacylglycerol and decreased phorbol ester sensitivity in ras-transformed fibroblasts. Nature (Lond.) 325, 359-361, 1987
- 49) Durkin, J. P. & Whitfield, J. F.: The mitogenic activity of pp60^{v-src}, the oncogenic protein product of the src gene of avian sarcoma virus, is independent of external serum growth factors. Biochem. Biophys. Res. Commun. 123, 411-417, 1984
- 50) Macra, I. G., Marinetti, G. V. & Balduzzi, P. C.: Transforming protein of avian sarcoma virus UR2 is associated with phosphatidylinositol kinase activity: Possible role in tumorigenesis. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 81, 2728-2732, 1984
- 51) Cockcroft, S., Bennett, J. P. & Gomperts, B. D.: Stimulation-secretion coupling in rabbit neutrophils is not mediated by phosphatidylinositol breakdown. Nature (Lond.) 288, 275-277, 1980
- 52) Nishikawa, T., Goto, M. & Shimizu, S.: Inhibitory action of phosphatidylinositol on synaptosomal $(Na^{+}+K^{+})$ -ATPase activity. Biochem. Biophys. Res. Commun. 126, 893-900, 1985