

生理学の基礎

第1章

我々は誰しも自分の身体の不思議さについて興味や疑問をもったことがあると思う。例えば、なぜ息をしているか？ なぜ緊張すると心臓がドキドキするのか？ などの疑問である。一度考え始めると次々と疑問が湧き上がってくるはずである。生理学 (Physiology) とは、このような身体の仕組みについての疑問に対する答えを見つける学問である。一般に、病気や疾病は身体の仕組みが変化したために起こるので、専門的な医療を展開するためには正常な身体の仕組みを理解することが必要不可欠となる。このことから生理学は医療に携わる者が必ず学ぶものとなっている。また、最近の科学の進歩から、生理学の対象は目に見えない細胞や遺伝子のレベルまで広がっている。本章では、生命の基本となる細胞の機能と遺伝子の働きについて説明する。

1 細胞とその環境

1.1 生命の基本単位

地球に生命が生まれた約 38 億年前から現在に至るまで、生物は多様に進化してきた。生命の基本的な単位は**細胞** (cell) である。海に漂う単細胞動物は、**図 1.1** に示すように外界の水溶液 (外部環境) から栄養素と酸素 (O_2) を取り入れ、それを細胞内で利用し、エネルギーを取り出す。そして生じた代謝産物と二酸化炭素 (CO_2) を外界へ排出している。細胞は取り出したエネルギーを利用して細胞自体の運動や分泌、あるいは構成要素の合成を行う。

ヒトを含む陸上で生活する多細胞動物においても、個々の細胞は生命活動を維持するために、単細胞動物と同じように外界から栄養素と O_2 を摂取し、エネルギーを産生し、代謝産物を排出しなければならない。ただし、細胞が集まり体が大きくなるにつれて、個々の細胞は単細胞動物のようにエネルギー源を直接外界から摂取することができなくなってくるので、外界と細胞まで物質を運ぶ特別な運搬系が必要になってくる (**図 1.2**)。ヒトの場合、その働きを担うのが、循環系 (心臓血管系) であり、外部環境と細胞間を結んでいる。生体の個々の細胞を直接取り囲んでいる体液を間質液あるいは組織液という。間質液と血液をあわせて細胞外液という。単細胞動物を取り囲んでいるのが外部環境であり、ヒトの体の場合、これに相当するものが細胞外液であって、これを特に**内部環境**という。

1.2 生体の機能的構成

我々の体を構成している物質を化学的に見ると原子でありそれが結合した分子を

形成する。次にこれらの分子が集合し、生命の基本単位である細胞となる。多細胞動物では、同じ種類の細胞が集まって**組織** (tissue) となり特定の機能を行う。これは上皮組織、筋組織、神経組織、結合組織の4種類に分類される。これらの組織が組み合わさって心臓や肝臓などの**器官** (organ) となる。さらに器官が協調して特別な機能をもつようになる。この一群の器官を**系統** (system) といい、例えば、心臓、血液、血管が協調して循環系を形成する。これらの系統が統合されてヒト特有の構造と機能をもつ**個体** (organism) へとなる (図 1.3)。

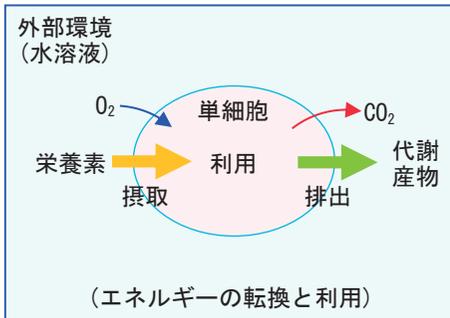


図 1.1 水中に生息する単細胞動物

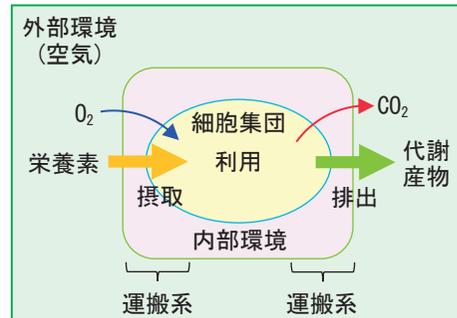


図 1.2 陸上に生息する多細胞動物

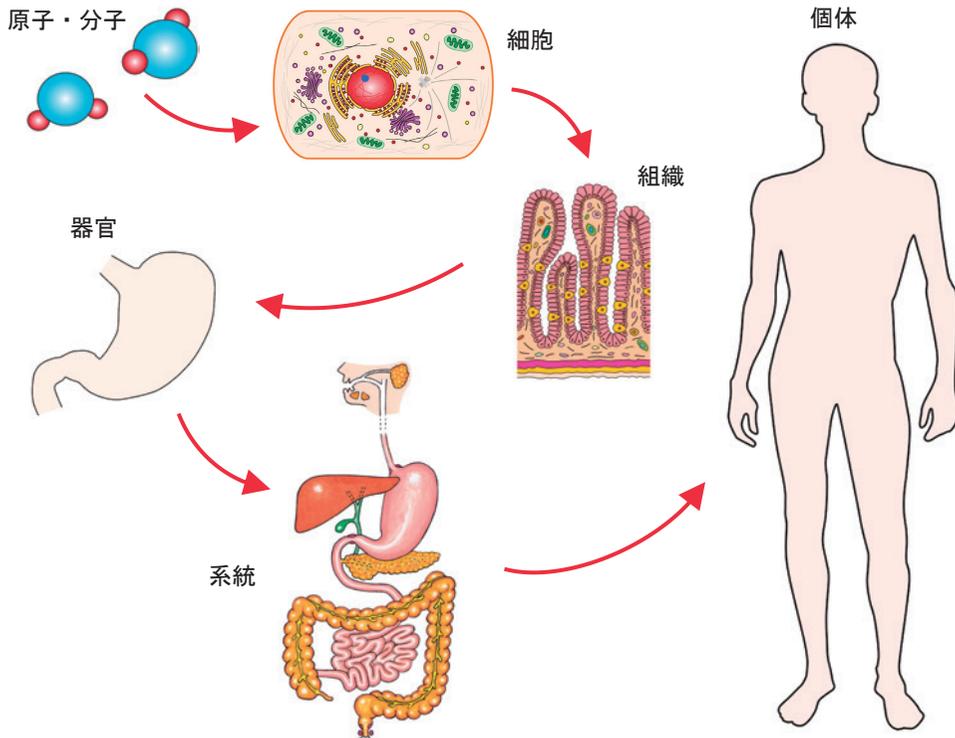


図 1.3 生体のレベル

2 恒常性の維持と調節機構

2.1 恒常性の維持

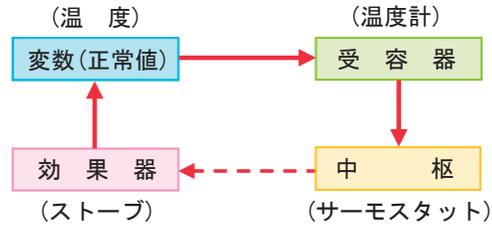
単細胞動物も多細胞動物も、細胞を取り巻く環境が安定していれば生命活動を維持することができる。しかし、外部環境は常に変化しているため、単細胞動物は生命活動を長期にわたって持続することは難しい。一方、多細胞動物では外部環境が大きく変化しても内部環境を一定に保ちさえすれば、生命活動は維持される。多細胞動物では、個々の器官や系統が単に集まったものでなく、たがいに協調して全体として内部環境を常に最適な状態に保つという目的を果たしている。生体のもつこのような性質を内部環境の**恒常性（ホメオスタシス（Homeostasis））**の維持という。ほとんどの疾病は恒常性が維持できない結果と考えられる。

2.2 調節機構

先に述べたように、我々は常に外界と物質を交換している。体内の色々な値（正常値あるいは基準値、変化する値なので変数ともいう）を一定にするには、入ってくる量（入力）と出ていく量（出力）を同じにすればよい。例えば、体内の水分量は、尿や発汗などで水分が失われるが、その量に応じて水を摂取すれば、水分量は一定に保たれる。このように、出力が変化した場合、それにに応じて入力を変化させたり、あるいはその逆に入力の変化に応じて出力を変化させ一定の値に保つ。生体では、これらの正常値や入力量、出力量の情報を伝え合って恒常性を維持する機構が備わっており、情報を伝える役割を担っているのが神経系や内分泌系である。

恒常性の調節機構は、調節されている色々な値（変数）の他に少なくとも3つの構成要素からなっている。それは、**受容器（receptor）**、**中枢（control center）**、**効果器（effector）**とよばれるものである。受容器とは検知器のことであり、血圧の変化を感受する圧受容器や、血液中の物質の変化を感受する化学受容器などである。これは変数を監視し、その情報を中枢に送る。中枢では受け取った情報を解析して適切な応答や作用を決定する。効果器は中枢からの情報によって実際に応答を実行するものである。応答の結果がフィードバックされて変数に影響を与える。これらの関係は、部屋の暖房システムを考えるとわかりやすい。部屋を暖めるストーブ（効果器）により部屋の温度（変数）が上昇する。温度計（受容器）で温度を測り、その温度が設定値より上昇するとサーモスタット（中枢）が働きストーブ（効果器）のスイッチを切るようになる。部屋の温度の調節と同じように、生体の調

節機構を模式的に示すのに図 1.4 のようにブロックダイアグラムとして表現することができる。情報の流れる方向は矢印で示してあり、実線はその前後の関係が比例（促進）的に、破線は反比例（抑制）的に変化することを意味する。例えば、この図で変数から受容器への関係が実線で示してあるのは、変数が増加したとき



() 内は室温の自動調節の場合を記入してある。実線は比例関係、破線は反比例関係を示す。

図 1.4 負のフィードバック機構

には受容器からの情報が増加することを意味している。中枢から効果器への関係は破線であるが、これは中枢の働きが増加すると効果器の働きが減少することを意味している。その結果、増加した変数はもとの値に戻るようになる。このような一周のフィードバックループの中に反比例関係（破線）が奇数個あるものを負のフィードバック機構（negative feedback mechanism）という。すなわち、何らかの原因で変数が上昇（減少）した場合、そこからループをもとに戻ってくると、変数は低下（上昇）してもとの値に戻るように調節される。恒常性維持の調節機構のほとんどは負のフィードバック機構による。正のフィードバック機構（positive feedback mechanism）というのは、ひとつのフィードバックループに反比例関係（破線）がゼロあるいは偶数個あるものである。これは、変数が増加するとそれを増幅させてさらに大きくさせることになる。生体内ではきわめてまれであるが、爆発的に変化が起こり持続的な調節を必要としない場合に使われる。神経の活動電位の発生や血液凝固などは正のフィードバック機構で行われている。

3 細胞の機能的構造

我々の体は約 37 兆個の細胞から構成されているといわれている。形も大きさもさまざまであるが、細胞はすべて同じ基本となる共通の機能を行う構造をもっている。一般的には、どの細胞も 3 つの領域あるいは構成部分をもっている。それは核、細胞質、そして細胞膜である。細胞質内には、ミトコンドリア、ゴルジ装置、小胞体、リボソーム、リソソーム、中心体など微細構造がある（図 1.5）。これらを細胞内小器官という。細胞の形や大きさだけでなくこれらの細胞内小器官の量や機能によって、さまざまな細胞の個性が出ることになる。

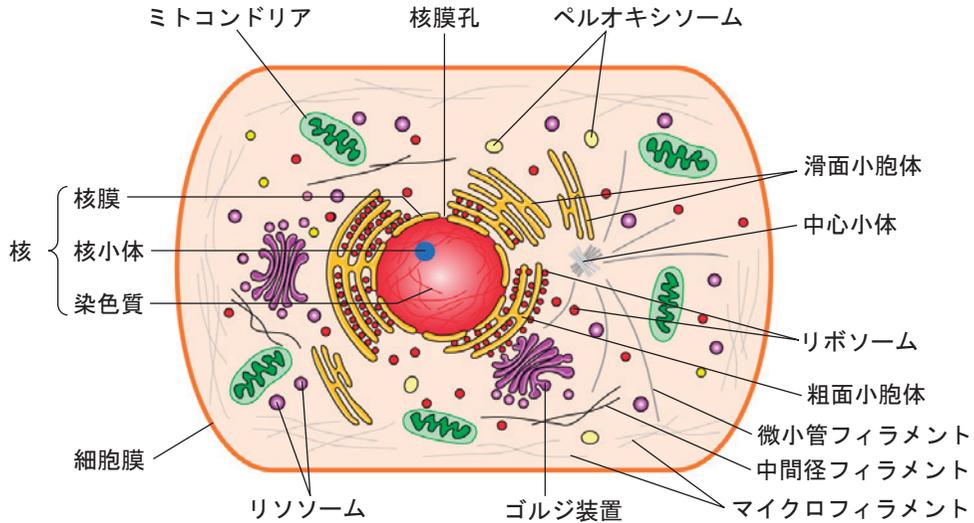


図 1.5 一般的な動物細胞の模式図

3.1 細胞膜

(1) 細胞膜の構造

細胞膜 (plasma membrane) は細胞の表面にあつて細胞の内外を区切っている膜であり、形質膜ともよばれる。厚さは 10 nm^{*1} 以下ときわめて薄く、成分の約 80% はリン脂質であり、残りはタンパク質や糖脂質、糖タンパク質である。図 1.6 に示すように、細胞膜はリン脂質の二重層になっており、膜の外側が親水性、内側が疎水性になっている。したがって、脂溶性の物質は細胞膜を拡散によって通過できるが、水溶性の物質は簡単に通過できない。このため、膜のところどころにタンパク質が埋め込まれており、水溶性の物質はこれらのタンパク質内を通過して移動する。これらのタンパク質は特定のイオンを通すチャネル、物質の運搬体 (担体ともいう) あるいはホルモンと結合する受容体の働きをもつ。このように細胞膜は、単なる細胞内外を仕切る膜としての働きだけでなく、物質の移動の制限や細胞外の情報細胞内に伝えるなど、細胞のさまざまな機能を調節することができる。

(2) 細胞膜を介する物質の移動

細胞膜を介して物質が移動することを透過といい、物質によって透過様式が異なっている。透過様式には大別して、受動輸送と能動輸送がある (図 1.7)。受動輸送 (passive transport) は、電気化学的ポテンシャルに従って移動する様式のことである。具体的には、細胞膜をはさんで濃度差 (濃度勾配) があつた場合、濃度の高

*1 nm (ナノメートル) : 小さい数は m (ミリ) = 10^{-3} 、 μ (マイクロ) = 10^{-6} 、n (ナノ) = 10^{-9} などの接頭語を使う。1 nm は $1 \times 10^{-9} \text{ m}$ を意味する。

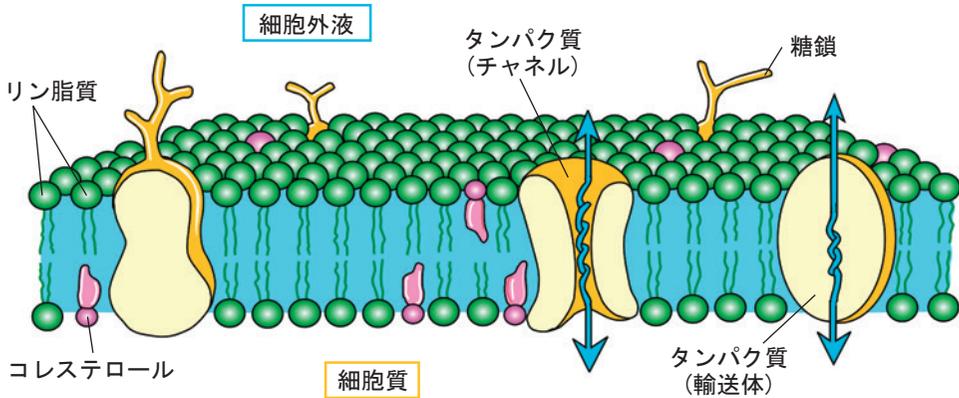


図 1.6 細胞膜の構造

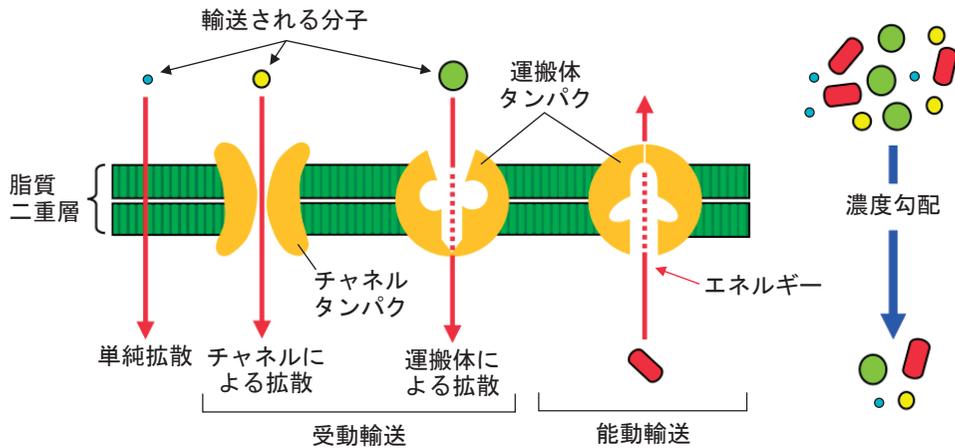


図 1.7 受動輸送と能動輸送

い方から低い方へ物質が移動する拡散である。単純拡散は、特定の運搬体を必要としない。これに対して、特定の運搬体を介して、濃度の高い方から低い方へ物質が移動する拡散を促進（あるいは促進）拡散という。濃度勾配に従ってイオンが特定のイオンチャネルを通して移動したり、グルコースやアミノ酸が特定の輸送体を介して移動する様式がこれに相当する。

能動輸送 (active transport) は ATP のエネルギーを使って細胞膜を物質が移動する様式のことである。具体的には、濃度差にかかわらず一定方向に物質を移動させることができるため、濃度の低い方から高い方へ物質を移動させる場合に使われる。能動輸送には一次性能動輸送と二次性能動輸送とがある。一次性能動輸送には Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} 、 H^+ などのイオンを電気化学的ポテンシャルに逆らって移動させるものがあり、ポンプ輸送とよばれる。その代表的なものに Na^+ ポンプがある。 Na^+ ポンプは、ATP の加水分解によるエネルギーを用いて、細胞内から細胞外へ 3 個の

Na^+ を汲み出すと同時に2個の K^+ を細胞外から細胞内へ汲み入れる。このため Na^+ ポンプは Na^+-K^+ ポンプあるいは $\text{Na}^+-\text{K}^+\text{ATPase}$ ともいわれる。すべての細胞にこのポンプが備わって働いているため、細胞内には K^+ が多く細胞外には Na^+ が多くなるというイオンの不均等が起こっている。

二次性能動輸送は、 Na^+ ポンプの働きで生じた細胞内外の Na^+ 濃度差を利用して他の物質を移動させる輸送である。 Na^+ と同じ方向に物質を輸送する輸送体は共輸送体とよばれ、グルコースやアミノ酸はこの共輸送体を使って細胞内に取り込まれる(図1.8)。逆に、 Na^+ と反対方向に物質を輸送する輸送体が逆輸送体とよばれ、 H^+ や Ca^{2+} は逆輸送体を使って細胞外に汲み出される。

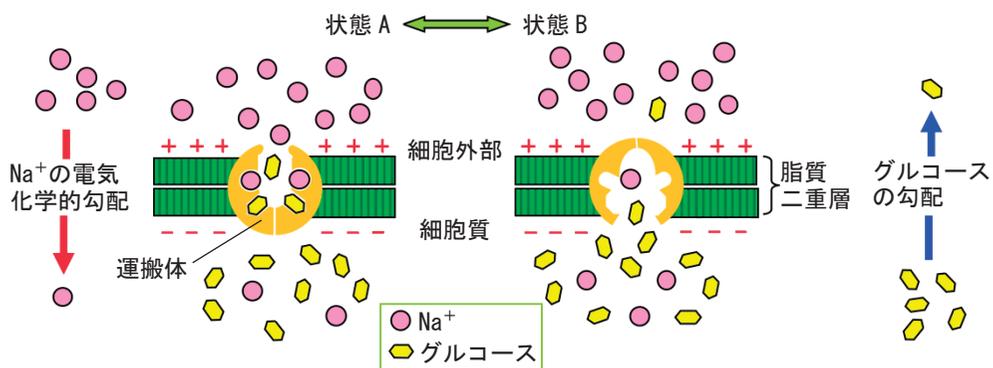


図 1.8 二次性能動輸送

3.2 細胞内小器官

(1) ミトコンドリア

ミトコンドリア (mitochondria) はソーセージ状の形をした小体で、内外の二重膜で覆われている。内膜は内側にクリスタとよばれる突起構造になっている。内膜および内膜で囲まれている部分 (マトリックス) には多くの酵素が含まれている。特に、内膜には電子伝達系や酸化的リン酸化に関与する酵素群が存在し、この部分でATPが合成される。ATPは高エネルギー化合物であり、これが分解されるときエネルギーが放出される。このエネルギーはあらゆる細胞活動に使われるが、筋肉や肝臓の細胞などでは多量のエネルギーを必要とするため、他の細胞に比べてミトコンドリアの密度が高くなっている。ミトコンドリアは原始真核細胞に寄生した細菌に起源をもつといわれており、後に述べる核内のDNAとは別に独自のDNAをもっている。

(2) リボソーム

リボソーム (ribosome) は小型の粒子であり、RNAの一種であるリボソームRNA

とタンパク質からできている。リボソーム上で伝令 RNA と運搬 RNA が結合し、タンパク質が合成される。

(3) 小胞体

小胞体 (endoplasmic reticulum) は細胞液の入った小さな管が網目状につながった構造をしており、膜は核膜とつながっている。小胞体には形態と機能面から2つのタイプがある。そのひとつは**粗面小胞体**で小胞を覆っている膜にリボソームが付着しているものである。リボソームで合成されたタンパク質が粗面小胞体内腔に蓄えられている。これに対し、リボソームが付着していない小胞体は滑らかな膜に包まれているので**滑面小胞体**とよばれる。滑面小胞体内腔の内容物は細胞で異なっている。筋細胞では Ca^{2+} が貯蔵され、副腎皮質ではステロイドホルモンが合成されている。

(4) ゴルジ体

ゴルジ体 (golgi apparatus) はゴルジ装置ともよばれ、袋状の小管が幾重にも並んだものであり、粗面小胞体から運ばれてきたタンパク質の濃縮、糖の付着を行う。ホルモン産生細胞では、ゴルジ体から遊離した小胞が細胞膜と融合し内容物を細胞外へ開口分泌する (エクソサイトーシス)。

(5) リソソームとペルオキシソーム

リソソーム (lysosome) はゴルジ体からつくられる球形の顆粒で内部にさまざまな物質の分解酵素を含んでいる。リソソームは、細胞が食作用や飲作用 (エンドサイトーシス) で取り込んだ物質を分解する。リソソームが細胞内に多量にある白血球は、顆粒の多さから顆粒球とよばれる。

ペルオキシソーム (peroxisome) は内腔に酸化酵素を含み、脂質の酸化や有害物質の処理を行う顆粒である。肝臓の細胞では、コレステロールから胆汁酸塩を産生する。

(6) 細胞骨格

細胞は、一般的には一定の形をもつが、変形したり移動したりする細胞もある。細胞が一定の形を維持するためにはその梁となる**細胞骨格** (cytoskeleton) が必要になってくる。また、細胞骨格を変形させることにより細胞を変形させたり移動させたりすることが可能となってくる。これらの細胞骨格は細いものからマイクロフィラメント、中間径フィラメントおよび微小管の3種類に分類されている。マイクロフィラメントは細胞の形の維持や変形に重要である。骨格筋細胞のマイクロフィラメントはアクチンというタンパク質からなり筋収縮に使われている。中間径フィラメントは、皮膚細胞のように形を強固に維持するために使われる。微小管は細胞分裂の過程および線毛・鞭毛をもつ細胞において重要である。

(7) 中心小体

中心小体 (centriole) は核の近くに存在する2個の円柱状のものである。内部は細い微小管からなっており、細胞分裂の際には紡錘体の2つの極となる。線毛や鞭毛をもつ細胞では中心小体から微小管を出して線毛や鞭毛の形を維持すると同時に線毛運動や鞭毛運動に関与する。

3.3 核

核 (nucleus) は細胞膜と同じような二重膜に包まれた球形状の構造をしている。核膜は多数の穴 (核膜孔) が開いており、この穴を通して核内と細胞質の間で物質が移動する。核内には濃く染色される核小体があるが、これはリボソームが集合したものであり、リボソームは核膜孔を通過して細胞質内に移動していく。核内には個人の遺伝情報をもつDNAが含まれている。非分裂期においてDNAはタンパク質と結合し、突起をもつ糸状のものが折りたたまれた構造をしている。これをクロマチンという。細胞分裂時にはクロマチンが凝集し、染色体として出現してくる。ヒトでは22対の常染色体と2本の性染色体の合計46本の染色体が出現する。

4 核酸と遺伝子

4.1 核酸の種類と構造

核酸 (nucleic acid) とは、細胞の核から単離された酸性物質であることから命名され、DNAとRNAをさす。DNAとは、**デオキシリボ核酸** (deoxyribonucleic acid) を略した名前で、2本の鎖がお互いに絡まりあった「**二重らせん構造**」をもつ。一方、RNAは**リボ核酸** (ribonucleic acid) を略した名前で、1本鎖である (図 1.9)。各々の鎖は、**ヌクレオチド**とよばれる単位の繰り返し (重合体) になっている (図 1.10)。

ヌクレオチドは、**糖**、**リン酸**、**塩基**の3つの成分で構成されている。糖は、5つの炭素を使った糖 (五炭糖、**ペントース**) で、DNAでは**デオキシリボース**、RNAでは**リボース**となる (図 1.11)。塩基は、核酸の機能において最も重要な部分であり、DNAの塩基は**アデニン (A)**、**チミン (T)**、**グアニン (G)**、**シトシン (C)**の4種類である。RNAではチミン (T) が**ウラシル (U)**に置き換わる。塩基のうち、AとGはプリン環をもつので**プリン塩基**、CとUとTはピリミジン環をもつので**ピリミジン塩基**とよぶ。DNAとRNAの構成成分をまとめると図 1.11 となり、両者の構造の違いをまとめると次の4点となる。①DNAは2本鎖、RNAは1本鎖である。②RNAの鎖の長

さは DNA と比べてはるかに短い。③糖の部分は DNA ではデオキシリボース、RNA ではリボースである。④RNA の塩基はチミン (T) がウラシル (U) に置き換わっている。



図 1.9 DNA と RNA

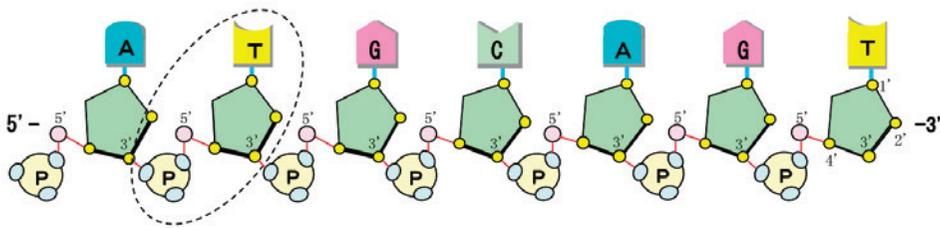


図 1.10 ヌクレオチドと核酸の構造

DNA と RNA の構成成分				DNA	RNA
塩基	プリン	ヌクレオチド	ヌクレオシド	アデニン (A)、グアニン (G)	アデニン (A)、グアニン (G)
	ピリミジン			チミン (T)、シトシン (C)	ウラシル (U)、シトシン (C)
糖 (ペントース)			デオキシリボース	リボース	
リン酸		×	○	○	

a) プリン環とピリミジン環の構造

プリン環

ピリミジン環

b) デオキシリボースとリボースの構造

リボース

デオキシリボース

OH が H となり O が抜けている。

c) ヌクレオシドとヌクレオチドの構造

ヌクレオチドからリン酸基を除いた部分をヌクレオシドとよぶ。
 ペントースに塩基が結合すると、ペントースの 5 つの炭素の表記は 1' ~ 5' に変わる。

図 1.11 DNA と RNA

4.2 DNA と遺伝子

DNA の2本の鎖は、4種類の塩基によって結合し、必ずAとTあるいはGとCがペアになっている（図1.12）。このペアを塩基対とよび、一方が決まると他方も決まるので、相補的塩基対とよばれる。2本の鎖は互いに向きあい（図1.12）、逆向きに寄り添って二重らせん構造をとっている（図1.9）。DNA上には、生物の体の構築や生命活動に必要なさまざまなタンパク質の設計図が並んでいる。この設計図の部分のことを遺伝子という。例えば図1.13では、DNA上に3つの遺伝子があり、それぞれA、B、Cの3つのタンパク質をつくるための設計図になっている。ヒトのすべての細胞のDNAには約22,000の遺伝子があり、1つの個体の体細胞はどれも同じDNAをもっている。細胞1つのDNAの長さは約2mもあり、その中で遺伝子の部分は、DNA全体の数パーセントに過ぎないと考えられている。

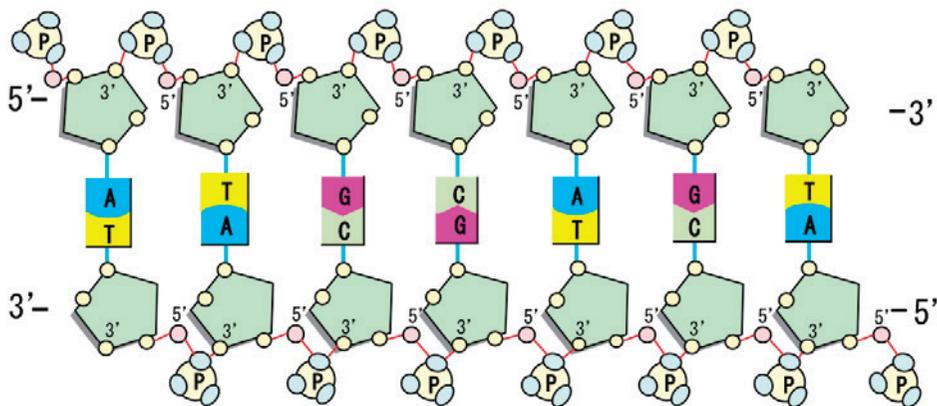


図1.12 DNAの塩基対

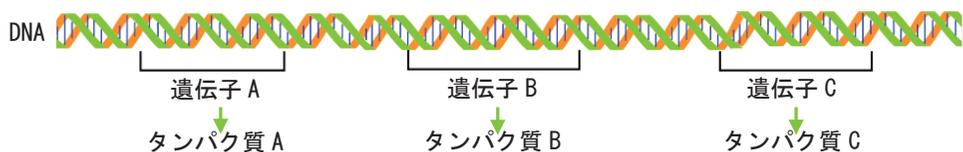


図1.13 DNAと遺伝子の関係

4.3 遺伝情報の複製

遺伝子は細胞から細胞へと伝えられなくてはならない。しかし、細胞分裂のときにそのまま遺伝子を分けると、分裂後の細胞がもつ遺伝子は半分に減ってしまう。そこで各々の細胞は、分裂の前に細胞がもつすべてのDNAをコピーして、2倍にしておく。そうすれば、分裂後もDNAの量は変わらず、細胞の親子は同じ遺伝子をもつことができる。DNAが自分のコピーをつくることを、DNAの複製という。複製にはDNAの二重らせん構造が重要な役割を果たす。最初に、DNAの2本の鎖が離れて、

各々の鎖が鋳型となって新しい鎖をつくる。塩基対の組み合わせは常に A と T、G と C と決まっているので、複製後の 2 本の DNA は同じ塩基の配列をもつことになる。そして、複製後の DNA の一方の鎖は必ず分裂前の細胞がもっていた鎖で、もう一方の鎖は新たに作られた鎖となる。このような複製の仕方を、**半保存的複製**とよぶ (図 1.14)。

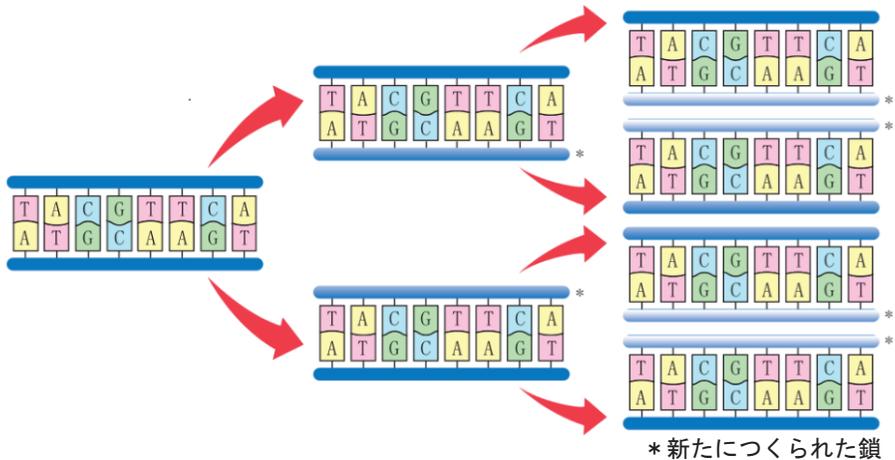


図 1.14 DNA の複製

4.4 タンパク質合成

タンパク質の設計図である遺伝子はどのように読み取られて機能するのか？ まず、細胞の核の中で、DNA 上の遺伝子のコピーが作られる。このコピーが RNA である。RNA には、**伝令 RNA** (messenger RNA : mRNA)、**運搬 RNA** (transfer RNA : tRNA)、**リボソーム RNA** (ribosomal RNA : rRNA) の 3 種類がある (表 1.1)。DNA 上の遺伝子のコピーは mRNA で、mRNA が作られる過程を**転写**という (図 1.15)。

表 1.1 3 種の RNA の役割

mRNA	事実上のタンパク質を作るための設計図のコピー
tRNA	タンパク質合成に必要な材料 (アミノ酸) を運んでくる
rRNA	タンパク質合成工場であるリボソームを構成している成分 (リボソームは rRNA とタンパク質で作られている)

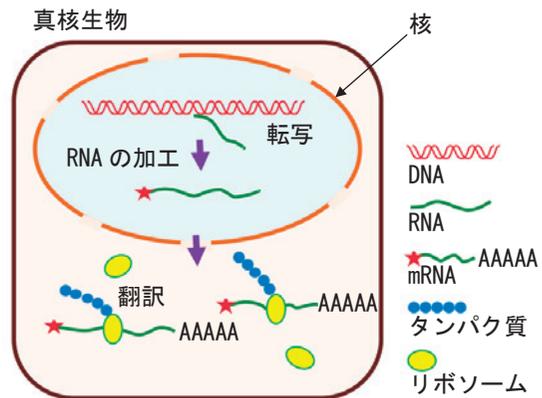


図 1.15 遺伝情報の発現

遺伝子のコピーである mRNA は加工され、核に開いた小さな穴を通して核の外に出る。核の外には、タンパク質の製造工場であるリボソームがたくさんあり、mRNA はこのリボソームと結合する。mRNA 上の塩基 3 つが 1 個のアミノ酸を指定する。この塩基 3 つによる暗号のことを**コドン**とよぶ。例えば、AUG はメチオニン、UGG はトリプトファンの暗号となる。この暗号で指定されたアミノ酸を tRNA がリボソームに運ぶ。これを繰り返すことで、設計図の通りにアミノ酸がつながれ、タンパク質が作られる。このタンパク質を作る過程を**翻訳**という。このように、DNA から RNA を経てタンパク質に至る遺伝情報の流れを**セントラルドグマ**とよぶ。

コラム mRNA ワクチン (mRNA 医薬品)

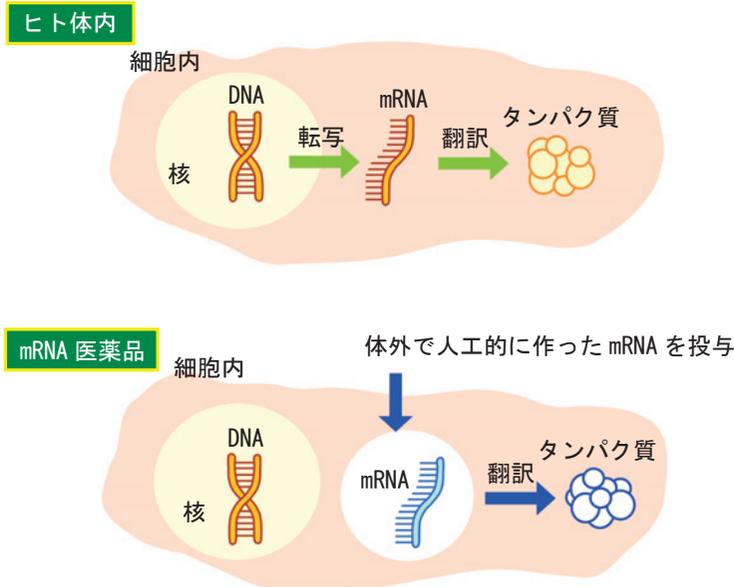
mRNA 医薬品は、タンパク質の設計図 (DNA) のコピーである mRNA を人工的に作成し、これを投与して特定のタンパク質を体内で作らせる医薬品である (図 1.16)。新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の流行に伴い、米ファイザー社、独ビオンテック社などが開発した新型コロナウイルスワクチンは、mRNA 医薬品の実用化第一号となった。

ウイルスはスパイクタンパク質を介してヒトの細胞表面にある受容体と結合して感染を起こす。新型コロナウイルスワクチンの有効成分は、スパイクタンパク質をコードする mRNA で、接種により細胞に取り込まれると、新型コロナウイルスのスパイクタンパク質が一時的に発現する。体内ではこれに対する中和抗体が産生されるとともに、T 細胞などの細胞性免疫応答が誘導され、感染予防効果を発揮する (図 1.17)。

mRNA 医薬品のコンセプトは 1990 年代からあったが、mRNA は生体内ですぐに分解されてしまう・自然免疫を誘導する (免疫原性) などの性質をもつため、実用化の壁となっていた。しかし近年、ドラッグデリバリーシステム (DDS) などの技術が発展したことで、研究開発が進展した。新型コロナウイルスワクチンでは、コード領域に変異を挿入して中和抗体を産生しやすくし、DDS には LNP (lipid nanoparticle ; 脂質ナノ粒子) を使うことで、すぐに分解されることなく細胞に送達され、高い効果を発揮できるようになった。

mRNA 医薬品が期待されるポイントのひとつは、短期間で比較的簡単に設計することが可能である点である。新型コロナウイルスワクチンの開発ではウイルスのゲノム配列が公開されてから 1 年以内という前例のないスピードで実用化にこぎつけた。DNA を使った遺伝子治療と異なり、核内に送達する必要がないのでゲノムを変異させるリスクがなく、安全性に優れるとされる。理論上はどんなタ

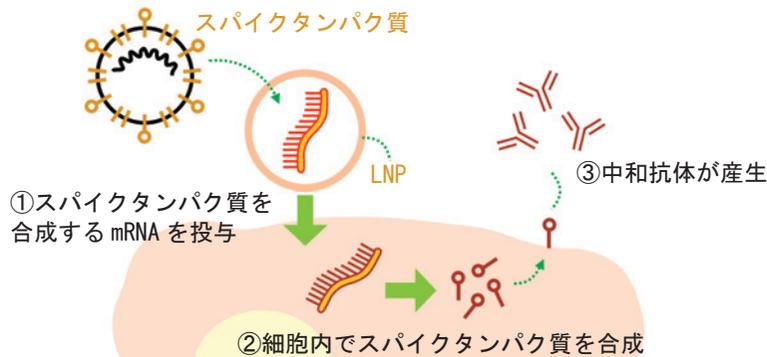
ンパク質でも治療のターゲットとすることが可能で、感染症ワクチンだけでなく、がん治療用ワクチン、再生医療などでも開発が進められている。



mRNA 医薬品のコンセプト：設計図を投与しタンパク質を作らせる

出典) AnswersNews <https://answers.ten-navi.com/pharmanews/20483/> を参考に作成

図 1.16 mRNA 医薬品とは



出典) AnswersNews <https://answers.ten-navi.com/pharmanews/20483/> を参考に作成

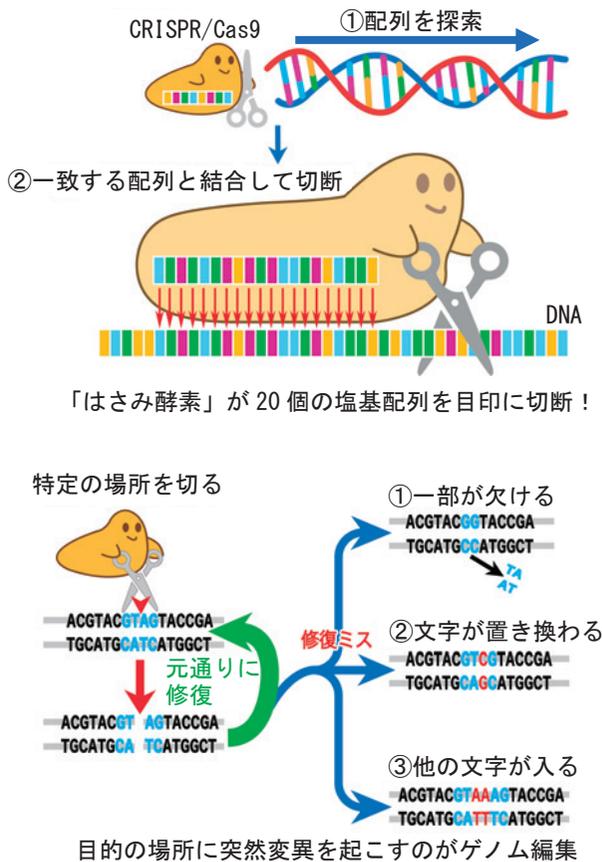
図 1.17 新型コロナウイルス向け mRNA ワクチンの働き

コラム ゲノム編集

ゲノムとは、遺伝子 (gene) と染色体 (chromosome) から合成された言葉で、それぞれの生物の設計図の全体、つまり遺伝情報の 1 セットのことをさす。遺伝情報は DNA を構成する 4 種類の塩基 (A、T、G、C) の並び順によって暗号化され

て保存されており、ヒトのゲノム DNA は約 32 億塩基対から構成されている。

DNA は自然の放射線や紫外線などによって切断されることがある。生物はそれを修復する仕組みをもっているが、まれに修復ミスが起こることがあり、これが突然変異である。2020 年ノーベル化学賞を受賞した「ゲノム編集」は、「はさみ」を使ってゲノム DNA を意図的に切断し、自然界で起きている突然変異を狙った部位に起こさせる、つまり修復ミスを利用した技術である。「はさみ」としては主に「CRISPR/Cas9」が利用されている。CRISPR (クリスパー) はゲノムの狙った位置にくっつく RNA、Cas9 (キャスナイン) はその横を切るハサミの役割を果たす酵素で、DNA の塩基配列を目印にして結合し、そこで DNA を切断する。CRISPR は特定の 20 塩基にくっつくように設計されているが、この配列になる確率は約 1 兆分の 1 ときわめて低く (ATGC のうち 1 つが 1/4 の確率で 20 個連続するので、1/4 の 20 乗となる)、DNA の長い鎖の中で、ピンポイントで狙った配列を切断することができる (図 1.18)。



(出典) 農林水産会議リーフレット「ゲノム編集～新しい育種技術」より

図 1.18 ゲノム編集技術

従来の遺伝子組換え技術では、ある生物のゲノムの中に他の生物の遺伝子を挿入して、欲しい機能を得るため、想定しない機能をもつ生物を生み出す可能性や、新たな病気を引き起こす危険性など、安全面や倫理面の課題が実用化の妨げとなっていた。一方、ゲノム編集はあくまでその生物がもつDNAの狙った場所を切断して編集するため、遺伝子組換えと比較して安全性が高く、実用化が進んでいる。例えば、植物では、GABA（ γ -アミノ酪酸：アミノ酸の一種で脳機能改善効果や高血圧を改善する作用が認められている）を、元品種の4~5倍含むトマトが作られた。魚では、ミオスタチンという筋肉量に関係する遺伝子を抑制することを目的にゲノム編集を実施し、可食部が約2割増加したマダイが作られた。このような食品は、従来の品種改良法を用いても時間をかけて改良していけばいつかはできるものであるが、辛抱強くやって約100年かかるかもしれないものが、ゲノム編集では数年で商用化にこぎつけるというように、時間とコストを大幅に削減できる。

ゲノム編集は、自然界で起き得るような変異を加速させる技術であり、食糧危機克服や難病治療など、さまざまな分野で恩恵をもたらすことが期待されている。

4.5 ヌクレオチドの代謝

ヌクレオチドはDNAおよびRNAの合成原料であるとともに（[図 1.19](#)のA）、補酵素の成分として代謝に関与したり、ATP（アデノシン三リン酸）などとしてエネルギー授受も担っている（第12章参照）。このようにヌクレオチドは重要な物質であるため、生体内では、リボース5-リン酸（ペントースリン酸経路から供給される）およびアミノ酸などを原料として、合成することができる。これらの原料をもとにヌクレオチドを新たにつくる経路を、**新生経路（de novo 経路）**（B）という。一方、分解過程で生じる塩基を再利用してヌクレオチドをつくる経路があり、これを**再生経路（サルベージ経路）**（C）とよぶ。サルベージ経路を利用することにより、エネルギーを節約することができる。

細胞が増殖するためにはDNAの複製が必要であり（[図 1.14](#)）、DNAの複製にはヌクレオチドが必要なので、DNA合成阻害薬やヌクレオチド合成阻害薬は**抗がん薬**として使われる。例えば、抗がん薬のメトトレキサートは、ビタミンB群のひとつである葉酸を活性型葉酸にする酵素の働きを阻止することにより、DNA合成を阻止し、細胞増殖を抑制する（第12章参照）。

ヌクレオチドの分解により生じるプリン塩基やピリミジン塩基は、すべてサルベージ経路で再利用されるわけではなく、一部はさらに分解される（E、F）。プリン塩

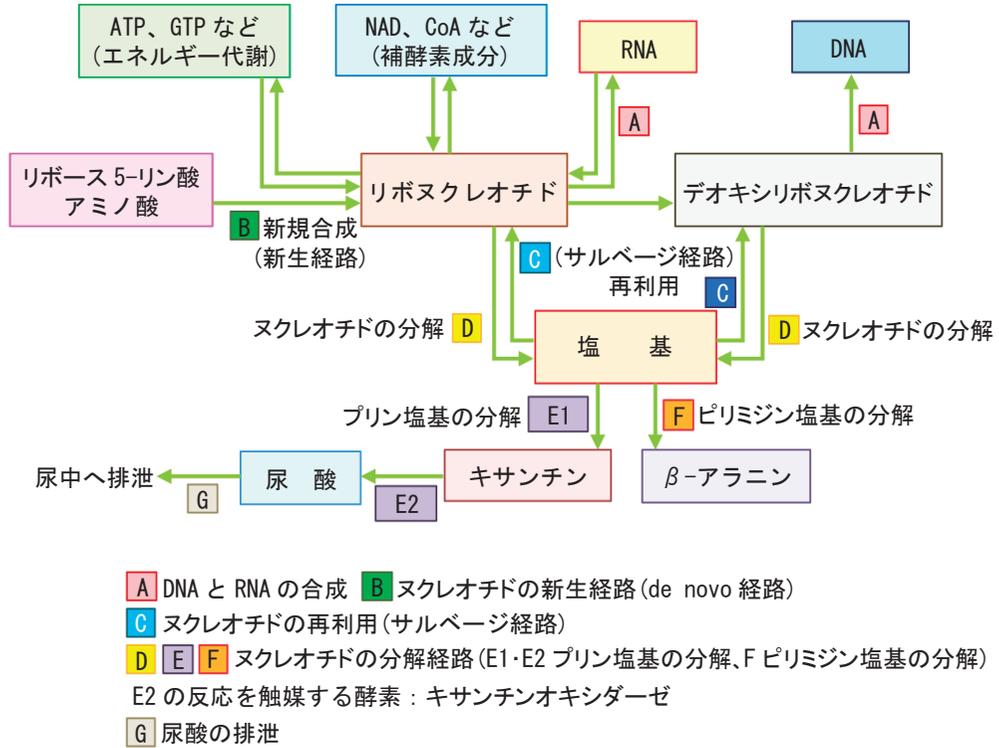


図 1.19 ヌクレオチドの代謝

基はキサンチンを経由して最終産物の尿酸に代謝され (E1、E2)、大部分は尿中へ排泄される (G)。

尿酸の産生過剰または排泄低下によって、尿酸の血中濃度が増加した状態 (7.0 mg/dL 以上) を**高尿酸血症**という。尿酸は溶解度が低いため、高尿酸血症が持続すると結晶となって関節内に析出し、激痛を伴う炎症が起こる。この急性の関節炎を**痛風**とよび、足の親指の第2関節に好発する。尿管で起こった場合は尿管結石、膀胱で起こった場合は膀胱結石とよび、これらをあわせて尿路結石とよぶ。高尿酸血症や痛風・尿路結石は、男性に圧倒的に多い (男女比約 20 : 1)。尿酸値は女性ホルモンにより調節されるため、閉経後の女性ではやや増加する。

尿酸の生成 (E2) を阻害する物質 (アロプリノール)、あるいは排泄 (G) を促進する物質 (ベンズブロマロンなど) は痛風の治療薬として使われる。アロプリノールは、キサンチンを尿酸に酸化する酵素であるキサンチンオキシダーゼ (E2 の過程を触媒する) を阻害し、尿酸の産生を抑制する。

4.6 遺伝的異常

遺伝的異常は、**染色体異常**と**遺伝子異常**に大別される（**図 1.20**）。染色体異常は、染色体の過剰または欠損によるもので、ダウン（Down）症候群やターナー（Turner）症候群などがある。

遺伝子異常は、**単一遺伝子異常**と**多遺伝子異常**に分けられる。単一遺伝子異常では、その遺伝子が設計図になっているタンパク質の異常により、細胞・組織の異常が生じ、疾患として発症する。遺伝子異常の結果として、ほとんどが酵素欠損による代謝異常（**先天性代謝異常**）となる。多遺伝子異常では、複数の遺伝子異常に加えて、環境因子が関与して発症する。例えば、2型糖尿病では、複数の遺伝子に加えて、過食、運動不足などの環境因子が関与する。

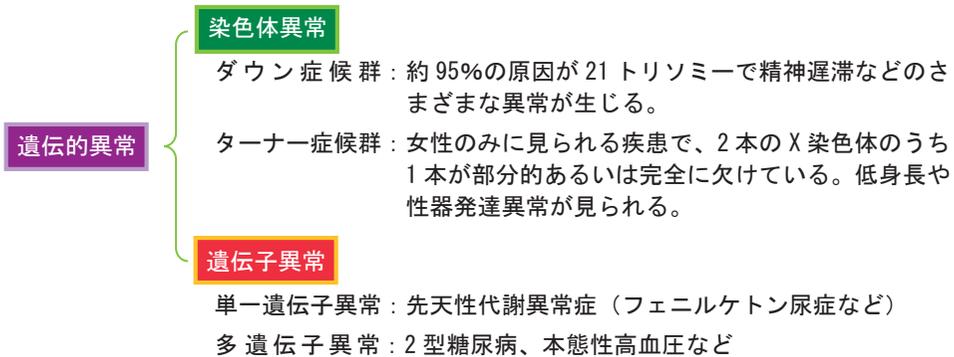


図 1.20 遺伝的異常

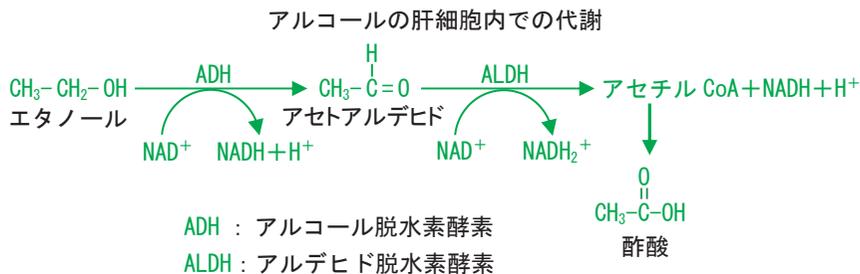
コラム お酒の強さと一塩基多形（SNP）

お酒の主成分である**エタノール**（エチルアルコール）は、主に**肝臓**でアルコール脱水素酵素（ADH）によりアセトアルデヒドに酸化される。アセトアルデヒドはアルデヒド脱水素酵素（ALDH）により酢酸に酸化され、酢酸は最終的には二酸化炭素と水に分解される。アセトアルデヒドは毒性が強く、血中濃度が上昇すると、顔面紅潮、頭痛、悪心、嘔吐などの症状が現れる。常用飲酒ではアセトアルデヒドにより肝細胞が傷害され、アルコール性肝硬変など重篤な疾患を招く恐れがある。ALDH には、ALDH1 と ALDH2 の 2 つの**アイソザイム**（働きは同じであるが構造が違う酵素）が存在し、飲酒で生成するアセトアルデヒドは、主に ALDH2 により代謝され、無毒の酢酸になる。

ALDH2 酵素タンパク質は、遺伝子の塩基配列に基づいてアミノ酸が連結されることによりつくられる。この酵素タンパク質のアミノ酸のひとつが、グルタミン酸からリシンに置き換わると、アミノ酸が 1 個置き換わっただけにもかかわらず

酵素活性が消失し、アセトアルデヒドを酢酸に変えることができない。グルタミン酸の ALDH2 は ALDH2*1、リシンのものは ALDH2*2 と名付けられている。遺伝子は両親から受け継ぐので、両親からともに*1の遺伝子を受け継ぐと「*1/*1」、ともに*2の遺伝子を受け継ぐと「*2/*2」、*1と*2の遺伝子を受け継ぐと「*1/*2」となり、「*1/*1」は酒が飲めるタイプ、「*2/*2」は全く飲めないタイプ、「*1/*2」は飲むことはできるが、すぐ顔に出るタイプとなる。日本人は「*2/*2」型が10%（白人では1%）、「*1/*2」型と「*2/*2」型を加えて40%いるといわれている。また、東北、南九州では*1遺伝子をもつ人が多く、日本中部（中国、北陸、近畿、中部地方）では*2遺伝子の人が多いといわれている。

遺伝情報はDNAの塩基配列によって書かれている。遺伝情報はすべての人が同じではなく、個人ごとに違っている部分があり、この違いを遺伝子多型とよぶ。多型には色々な種類があるが、ALDH2のように、1塩基のみが置き換わっているものを一塩基多型（single nucleotide polymorphism: SNP、スニップ）とよぶ。近年では、SNPが糖尿病などの生活習慣病への罹りやすさや、薬への応答性に関係していることがわかってきた。SNPに基づく患者個々の体質に応じたより適切な医療は、「テーラーメイド医療」とよばれ、実用化と普及が期待されている。



5 幹細胞と再生医療

5.1 幹細胞とは

ヒトの体は約37兆個の細胞が集まってできているが、その中には「細胞を生む」ことができる細胞があり、それを幹細胞 (stem cell) という。幹細胞は「自己複製能」と「分化能」の2つの能力をもつ。つまり、分裂して「自分と同じ幹細胞」と「他の細胞に分化する細胞」を同時に作るができる。幹細胞には、もともと体内に存在しているものと、人工的に作成されたものがある。

体内で実際に働いている幹細胞は成体幹細胞とよばれ、神経幹細胞、肝幹細胞、

造血幹細胞などがある。それぞれ決まった場所に存在し、限られた種類の細胞を作っている。例えば、骨髄の**造血幹細胞**は、赤血球や白血球などの血液細胞を作っている。胎児の血液に含まれる幹細胞は臍帯血幹細胞とよばれ、白血病などの治療に使われている（表 1.2）。一方、人工的に作成される幹細胞の代表は **iPS 細胞** と **ES 細胞** で、成体幹細胞と異なり、体を構成するすべての種類の細胞に分化できる「多能性」をもつので、**多能性幹細胞**とよばれる。

5.2 ES 細胞 (embryonic stem cell ; 胚性幹細胞)

ES 細胞は、初期胚（胚盤胞）から細胞を取り出し、あらゆる細胞に分化できる能力（多能性）をもったままで培養し続けることができるようにしたものである（図 1.21）。1981 年、イギリスのエヴァンス（Martin John Evans）によるマウス ES 細胞樹立を受けて、さまざまな動物に応用され、1998 年にはアメリカのトムソン（James Thomson）らがヒトでも樹立に成功した。

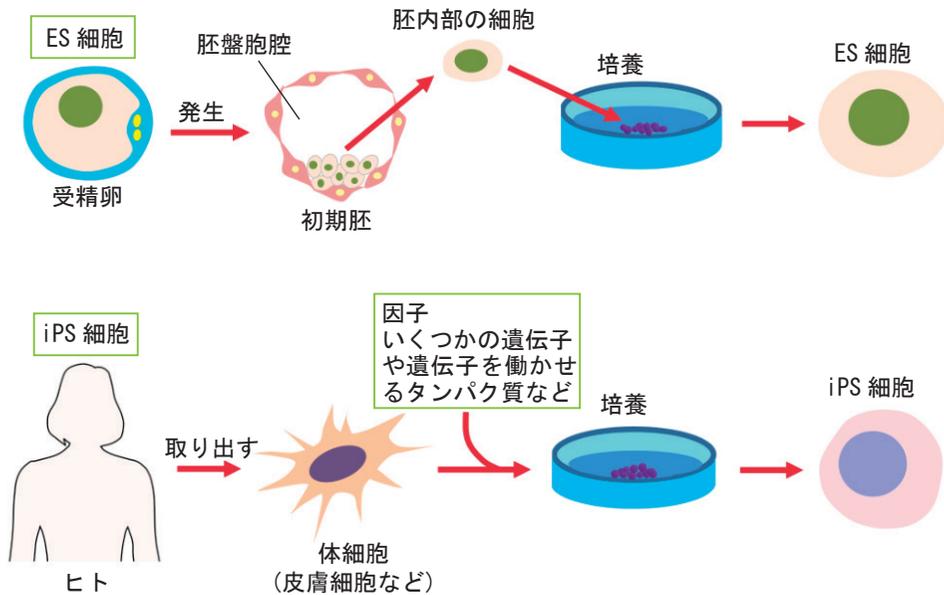
ES 細胞の実験的応用としては、シャーレの中で遺伝子操作をした細胞を受精卵に注入した後、母親の子宮に移植し、個体に発生させることで、ある特定の遺伝子を破壊した遺伝子欠損マウス（ノックアウトマウス）を作成することができる。ある遺伝子を欠損したマウスを通常のマウスと比較することで、破壊した遺伝子の機能を推定することができる。また、再生医療への応用が注目されてきたが、ES 細胞は他者の受精卵に由来するため**拒絶反応**の対象となることに加えて、ヒトの受精卵（胚）を破壊して作るという**倫理問題**を含んでいるためさまざまなハードルがある（表 1.2）。

表 1.2 幹細胞の種類と比較

	ES 細胞	iPS 細胞	臍帯血幹細胞	成体幹細胞
由 来	胚	体細胞	胎児の血液	体内に存在
多 能 性	あり	あり	なし	なし
倫理問題	あり	なし	なし	なし
拒絶反応	起こりやすい	起こりにくい	起こりにくい	起こらない
医療応用上の課題	腫瘍を作りやすい	腫瘍を作りやすい	白血病の治療に用いられている。採取できる細胞数に限りがある。	体外で増殖・維持するのが難しい

ES 細胞 (embryonic stem cell、胚性幹細胞)、ips 細胞 (induced pluripotent stem cell、人工多能性幹細胞)、臍帯血幹細胞 (cord blood stem cell)、成体幹細胞 (adult stem cell)。成体幹細胞は体性幹細胞 (somatic stem cells)、組織幹細胞 (tissue stem cell) とよばれる。

資料) 「幹細胞ハンドブック」京大 物質-細胞統合システム拠点 ips 細胞研究センター [CiRA] より改変



資料)「幹細胞ハンドブック」京都大学 物質-細胞統合システム iPS細胞研究センター[CiRA]より改変

図 1.21 ES細胞とiPS細胞の作製手順

5.3 iPS細胞 (induced pluripotent stem cell)

皮膚などの細胞に数種類の因子を導入し、培養することによって、さまざまな組織や臓器の細胞に分化する能力と、ほぼ無限に増殖する能力をもつようになった細胞のことで、人工多能性幹細胞または、誘導多能性幹細胞ともいわれる (図 1.21)。2006年に山中伸弥教授 (京都大学) が世界で初めてマウス体細胞を用いて樹立に成功し、2012年にノーベル医学生理学賞を受賞した。iPS細胞は胚の破壊にかかわる倫理問題がないうえ、患者自身の体細胞から作製できるため拒絶反応が起こりにくく、再生医療の本命として注目されている (表 1.2)。

5.4 iPS細胞の臨床応用

病気や怪我で正常な働きが損なわれた人体の組織や臓器の機能を、患者自身や他人の細胞の再生力を利用して回復させる治療法を再生医療という。この切り札として期待される iPS細胞の作成に成功して10年以上たち、実用化に向けた臨床研究が本格化している。iPS細胞の「多能性」を利用すれば、必要な細胞や組織を人工的に作成できる可能性があり、従来の臓器移植におけるドナー (臓器提供者) 不足問題などを克服できる画期的な医療技術のひとつとなる。さらに、iPS細胞を新薬開発に役立てる「iPS創薬」への期待も高まっている。

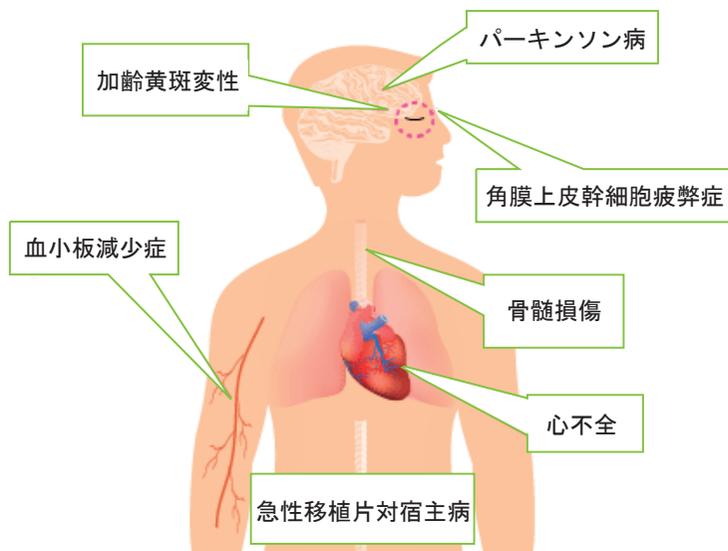
理化学研究所は2014年、世界初の臨床応用として、iPS細胞から作成した網膜の

細胞を目の難病である「加齢黄斑変性」の患者に移植した（図 1.22）。

厚生労働省は 2018 年 5 月、大阪大学の心臓病の臨床研究計画を了承した。虚血性心筋症で重症心不全になった患者の心臓に iPS 細胞から作製したシート状の心筋細胞を貼り付け、機能の回復を促す。

京都大学は 2018 年 8 月、パーキンソン病の患者に対し、iPS 細胞を使った治療の臨床試験（治験）を開始した。神経伝達物質のひとつであるドーパミンを産生するドーパミンニューロンの変性がパーキンソン病を引き起こすことが知られているが、治験ではドーパミンを出す神経細胞を iPS 細胞から作り、患者の脳に移植する。

この他、脊髄損傷、角膜や血小板の疾患などへの応用も進んでいる。実用化に向けて、特に安全面に関して慎重な検証が求められるが、iPS 細胞をはじめとする万能細胞研究の裾野が広がり、前進することが期待される。



出典) ビジュアルニュース解説 nikkei4946.com

図 1.22 ES 細胞で治療を目指す疾患

問題

A. 多肢選択問題

1 正のフィードバック機構はどれか。

- a. 血圧上昇時の心拍数減少
- b. 体温上昇時の発汗
- c. 分娩時の子宮収縮
- d. 多飲時の尿量増加

2 タンパク合成が行われる細胞内小器官はどれか。

- a. 核 b. リボソーム c. リソソーム d. ミトコンドリア e. ゴルジ装置

3 細胞内におけるエネルギー産生や呼吸に関与する細胞内小器官はどれか。

- a. ミトコンドリア b. リボソーム c. ゴルジ装置 d. 小胞体 e. 核

4 Na^+ - K^+ ポンプについて誤っているのはどれか。

- a. エネルギーを必要とする。
b. 能動輸送である。
c. 濃度勾配に逆らってイオンを動かす。
d. 拡散によってイオンを動かす。

5 イオンチャネルについて正しいのはどれか。

- a. ATPを必要とする。
b. 特定のイオンを通す。
c. 濃度勾配に逆らってイオンを動かす。
d. 成分は細胞膜に埋め込まれた脂質である。

6 RNAに含まれないのはどれか。

- a. チミン b. グアニン c. シトシン d. ウラシル e. アデニン

7 遺伝子について正しいのはどれか。

- a. DNAは、体細胞分裂の前に複製される。
b. DNAは、1本のポリヌクレオチド鎖である。
c. DNAの遺伝子情報からmRNAが作られることを翻訳という。
d. RNAの塩基配列に基づき、アミノ酸がつながることを転写という。

8 核酸で正しいのはどれか。

- a. mRNAがアミノ酸をリボソームへ運ぶ。
b. DNAは1本のポリヌクレオチド鎖である。
c. DNAには遺伝子の発現を調節する部分がある。
d. RNAの塩基配列によってアミノ酸がつながることを複製という。

9 遺伝で正しいのはどれか。

- a. 細胞は器官によって異なる遺伝情報をもつ。
- b. 3つの塩基で1種類のアミノ酸をコードする。
- c. 動物と植物のDNAは異なる塩基をもつ。
- d. 遺伝情報に基づき核内で蛋白合成が行われる。

10 ヌクレオチドの代謝について正しいのはどれか。

- a. RNAは排泄される。
- b. DNAはRNAとして再利用される。
- c. 分解された塩基はすべて排泄される。
- d. プリン塩基の一部は尿酸として排泄される。

解答

(1) c (2) b (3) a (4) d (5) b (6) a (7) a (8) c (9) b (10) d

B. 記述式問題

- (1) クーラーを使って室温を一定に保つときの調節機構について、フィードバックのブロックダイアグラムを用いて説明せよ。
- (2) 細胞内小器官の名称をあげて、それぞれの機能を説明せよ。
- (3) 物質が細胞膜を受動的に通過できるかどうかを決定する細胞膜の構造的特性を2つ述べよ。
- (4) タンパク質合成においてDNAとRNAが果たす役割について説明せよ。

神経系の 基本的機能

第 2 章

神経信号の発生と伝わりメカニズムについて学ぶ。神経信号は細胞体で発生し、軸索という神経突起を通して別の神経に伝えられる。神経細胞同士は直接物理的にはくっついておらず、軸索先端から放出される神経伝達物質によって次の神経細胞に情報を受け渡す。神経信号の発生には細胞内外のイオン組成およびイオンを通過させる通り道が重要な役割を果たす。

1 神経細胞

1.1 神経細胞の構造

神経細胞はニューロン (neuron) ともよばれる。細胞体の中心には核があり、細胞内には細胞内小器官が存在する。ニューロンの機能的特徴の最たるものは、細胞体において神経信号が発生するという点である。その神経信号を他のニューロンに伝えるために用いる神経伝達物質も、この細胞体で合成される。神経信号や神経伝達物質については後述する。

ニューロンは他種の細胞とは異なる構造的特徴をもっている (図 2.1)。細胞体から伸びる軸索 (axon) はそのひとつである。軸索は細胞体で生じる神経信号を他のニューロンや筋肉に伝える伝送ケーブルの役割をもち、ヒトの身体において最も長いもので1mに達する。細胞体からは軸索だけではなく細い突起が多数出ている、樹の枝のような形をしているところから樹状突起 (dendrite) とよぶ。

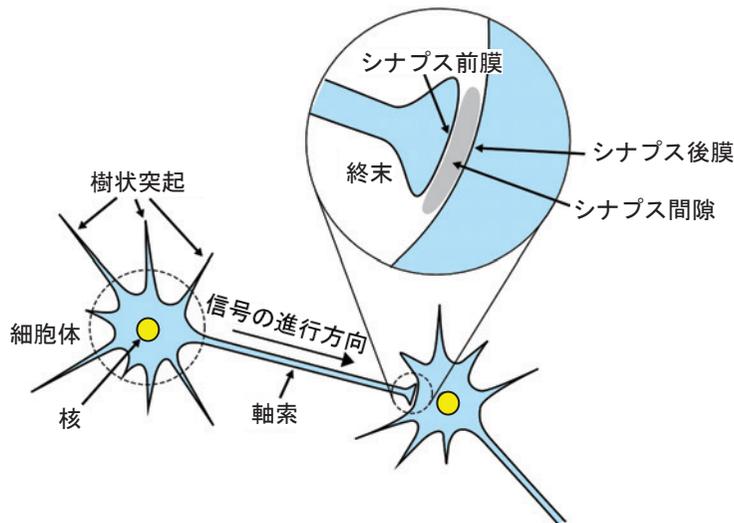


図 2.1 ニューロンとシナプス

1.2 神経接続の基本的構成

ニューロンの細胞体で発生した神経信号は軸索を伝導し、別のニューロンに伝えられる。軸索の先端（軸索終末とよぶ）と別のニューロンとの接続部をシナプス（synapse）とよぶ。シナプスにおいて2つのニューロンの細胞膜はシナプス間隙（synaptic cleft）というわずかな空間により隔てられているため、ここでの神経信号の伝達は化学物質（神経伝達物質）の授受によりなされる*1。神経信号（神経伝達物質）を送る側の細胞をシナプス前ニューロン、受け取る側をシナプス後ニューロンとよぶ。また、シナプス間隙に面したシナプス前ニューロン、シナプス後ニューロンの細胞膜は、それぞれシナプス前膜、シナプス後膜とよばれる（図2.1）。

シナプスの接続様式は大きく分けて、①軸索-細胞体、②軸索-樹状突起、③軸索-軸索の3種類がある（図2.2 ①②③）。通常はシナプス接続といえば①または②の型である。神経の細胞体の大きさは0.1mm以下と小さいため、樹状突起を大きく張り巡らせることでシナプスの場を広げている。すなわち樹状突起は神経信号を受け取るアンテナの役割を果たしている。

③の軸索-軸索タイプは軸索終末が別のニューロンの軸索終末に接続する特殊な型であり、その詳細は後述する。

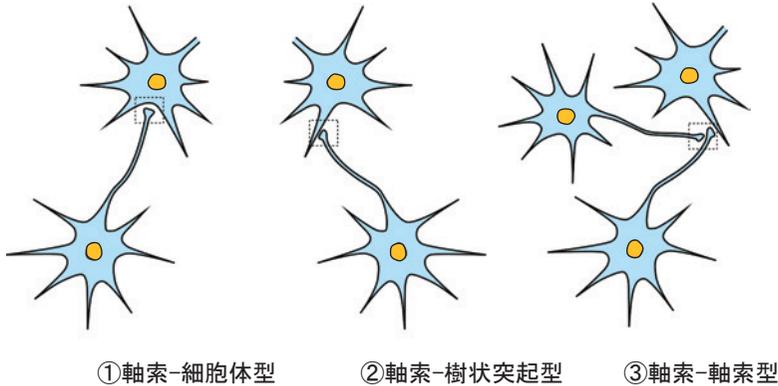


図2.2 シナプスの接続様式

1.3 神経細胞のイオン組成と細胞膜の構造

ニューロンの内外はさまざまなイオンを含んだ水溶液で満たされているが、細胞の内側と外側とでは各種イオンの濃度が違う（表2.1）。細胞内に高濃度に存在する

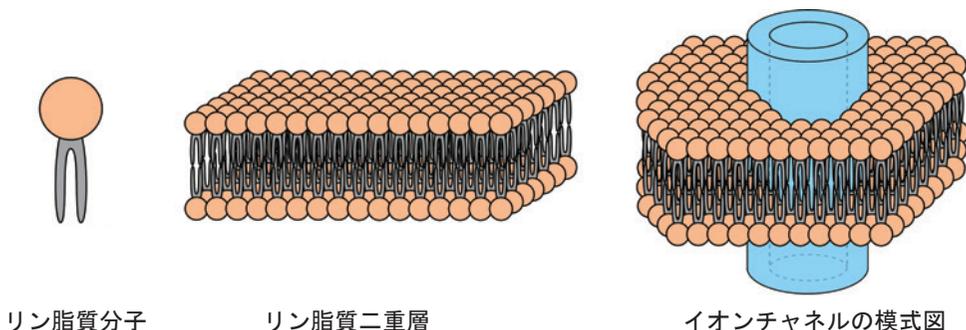
*1: シナプス間隙が存在しないで細胞膜同士が物理的に連結しているシナプスも存在する（電気シナプス）。そのため神経伝達物質を介するシナプスを化学シナプスとよぶこともあるが、通常はシナプスといえば化学シナプスを意味する。

のはカリウムイオン (K^+) である。一方細胞外液に多く含まれるイオンはナトリウムイオン (Na^+)、カルシウムイオン (Ca^{2+})、塩素イオン (Cl^-) などである。具体的には、ヒトの場合の細胞外液では 150 mM 程度の Na^+ 、細胞内液では 100mM 程度の K^+ が含まれている。

ニューロンも細胞の一種であるので、細胞膜はリン脂質二重層でできている (図 2.3)。水、イオンやタンパク質などの親水性物質は細胞膜を通過することはできな

表 2.1 神経細胞内外のイオン組成

	細胞外濃度 mM	細胞内濃度 mM	濃度比 外:内
K^+	5	100	1:20
Na^+	150	15	10:1
Ca^{2+}	2	0.0002	10.000:1
Cl^-	150	13	11.5:1



リン脂質分子

リン脂質二重層

イオンチャネルの模式図

図 2.3 細胞膜の構造とイオンチャネル

いが、膜上に設置されたチャネル (あるいはチャンネル) とよばれるトンネルのようなタンパク質を通して細胞内外を出入りすることができる。ニューロンにとって特に重要なチャネルはイオンチャネル (ion channel) である。イオンチャネルは特定の種類あるいは価数のイオンのみを通過させる孔である。チャネルを通したイオンの移動は受動的であり、濃度勾配による拡散力や電気力によって細胞内外を移動する。

細胞内外における Na^+ 、 K^+ の組成 (濃度差) は、後述する膜電位や活動電位の発生に重要な役割を果たす。この2つのイオンの細胞内外での濃度差は、神経細胞の膜上に設置された Na^+-K^+ ポンプによって恒常的に維持されている (図 2.4)。これは3つの Na^+ を細胞外に汲み出し、その代わりに2つの K^+ を細胞内に汲み入れるイオン輸送装置である。 Na^+-K^+ ポンプは細胞内の領域に $Na^+-K^+ATPase$ という ATP (ア