

# 第11章 化学メッセンジャー

①

## ホルモン、神経伝達物質、薬物

### 1) ホルモン

体内の特定の器官で合成された後に、血液などの体液中に分泌され標的に移動し、その効果を発揮する生理活性物質

表11.1

分類: 化学構造から

A: ポリペプチド

★ 甲状腺刺激ホルモン

★ インスリン

B: アミノ酸誘導体 (アドレナリン、チロキシン)

C: ステロイド (コルチゾン、性ホルモン)

2) 神経伝達物質 (アセチルコリンなど)

3) 医薬・農薬の開発 (創薬)

4) 昆虫や微生物のフェロモン

# 化学メッセンジャー

ホルモン、神経伝達物質、薬物

hormone

正常な生命活動や成長 ← 化学物質(ホルモン)による  
生理機能のコントロール

酵素反応  
(生合成、代謝)

運動 (筋肉の収縮) ← 神経系による支配  
1つの神経細胞内  
→ 電気的なシグナルによる

神経と筋肉間、神経細胞間のシグナル伝達

→ 化学物質(神経伝達物質)による  
neurotransmitter

病気(異常)になったら → 薬を飲む  
drug

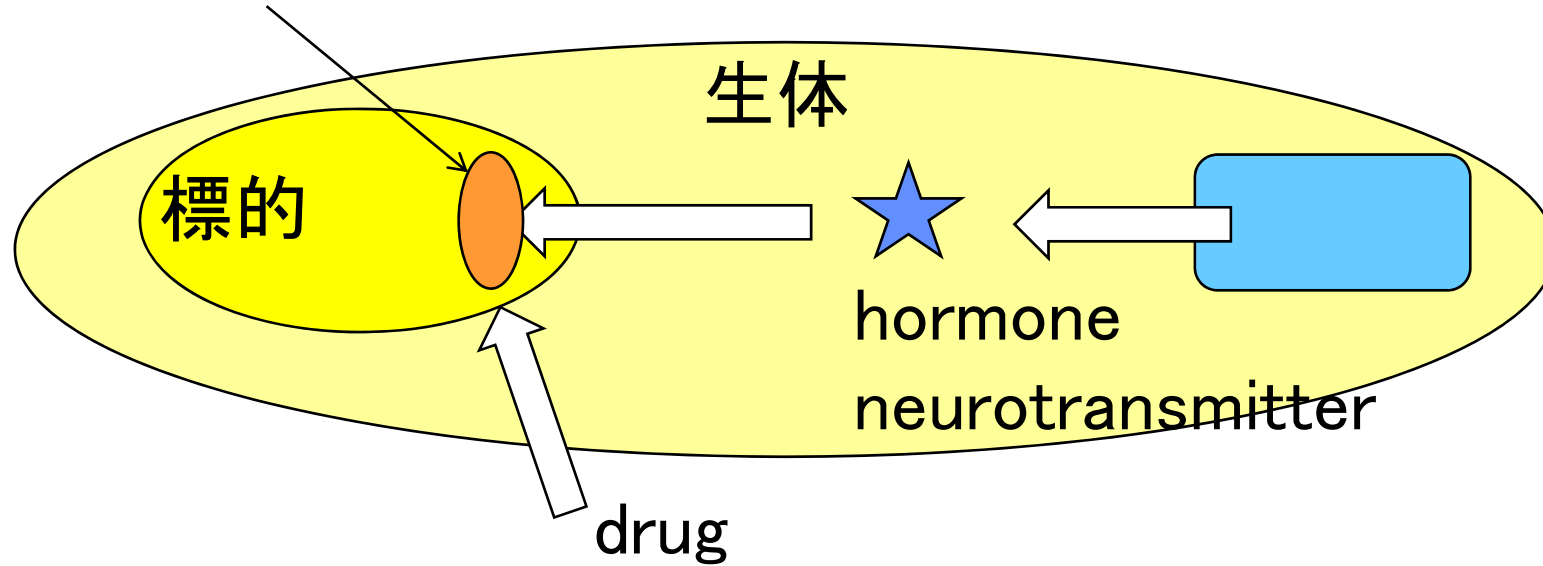
→ どうして効くのか?

# 化学メッセンジャー

③

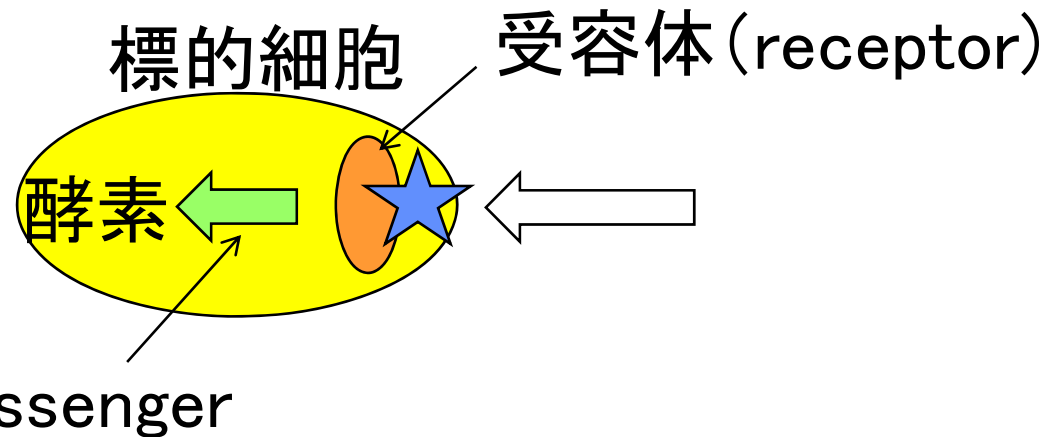
図 11.1, 11.2

受容体 (receptor)



標的 (target)

- 標的器官
- 標的細胞
- 標的酵素
- 標的遺伝子



# 1) ホルモン

④

体内の特定の器官で合成された後に、血液などの体液中に分泌され標的に移動し、その効果を発揮する生理活性物質

＜復習＞ 局所ホルモン(プロスタグランジンなど)との違い？

ヒトのホルモン 数十種類

表11.1

主要な内分泌腺： 脳下垂体、松果体、甲状腺、副甲状腺、  
膵臓、副腎、精巣、卵巣、胎盤など

視床下部 + 脳下垂体

視床下部： 食欲、睡眠、水分や塩分調節の中樞、体内時計  
3つのパターンで内分泌系を支配 (p. 326)

1) 神経経由、 2) ホルモンそのものの放出、  
3) 調節ホルモンの放出

脳下垂体： 副腎皮質刺激ホルモン、性腺刺激ホルモン、  
甲状腺刺激ホルモンなどの分泌

ホメオスタシス(恒常性)の維持 p. 325

健康診断： 体液の生化学分析

A: ポリペプチド (インスリン、甲状腺刺激ホルモン [調節ホルモン])

B: アミノ酸誘導体 (アドレナリン、チロキシン)

C: ステロイド (コルチゾン、性ホルモン)

---

A: ポリペプチド

★ インスリン

p. 23

膵臓、ランゲルハンス島(膵島)の $\beta$ -細胞から分泌

A鎖(21アミノ酸)とB鎖(30アミノ酸)の二量体

血糖値を低下させる → 糖尿病の治療薬

← 膵臓を提出した犬の尿にハエが群がった

1923年: 生理学・医学賞 Macleod & Banting (1921年に抽出)

1958年: 化学賞 Sanger (アミノ酸配列の決定)

1977年: 生理学・医学賞 Yalow (ラジオイムノアッセイ)

★ グルカゴン

p. 173

1932年に発見、29アミノ酸、 $\alpha$ -細胞から分泌

<調節ホルモン>

tropic 活性化  
static 抑制

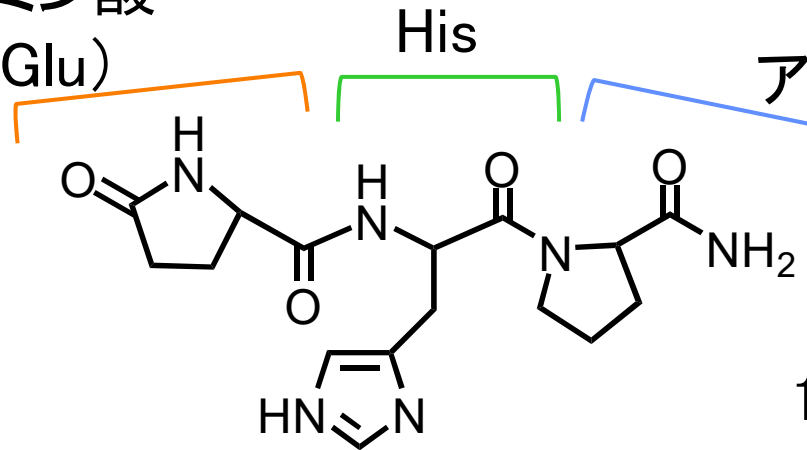
⑥

★ 甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン

thyrotropin-releasing hormone (TRH)

p. 331

ピログルタミン酸  
(閉環したGlu)



アミド化されたPro

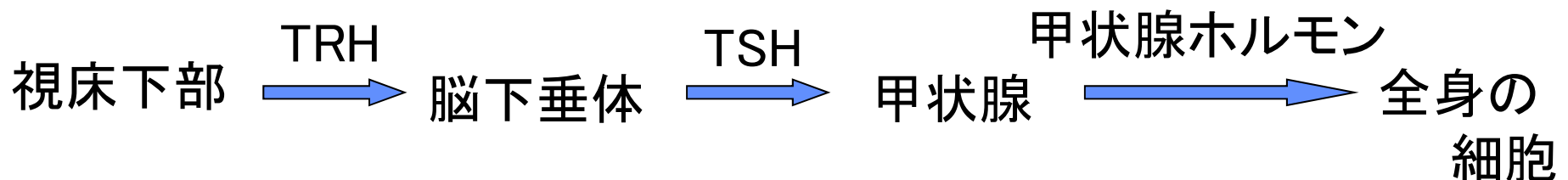
Glp-His-Pro-NH<sub>2</sub>

1977年 生理学・医学賞  
Guillemin & Schally

★ 甲状腺刺激ホルモン thyroid-stimulating hormone (TSH)

ヒト:  $\alpha$ -サブユニット(アミノ酸92コ)

+  $\beta$ -サブユニット(アミノ酸118コ ?)



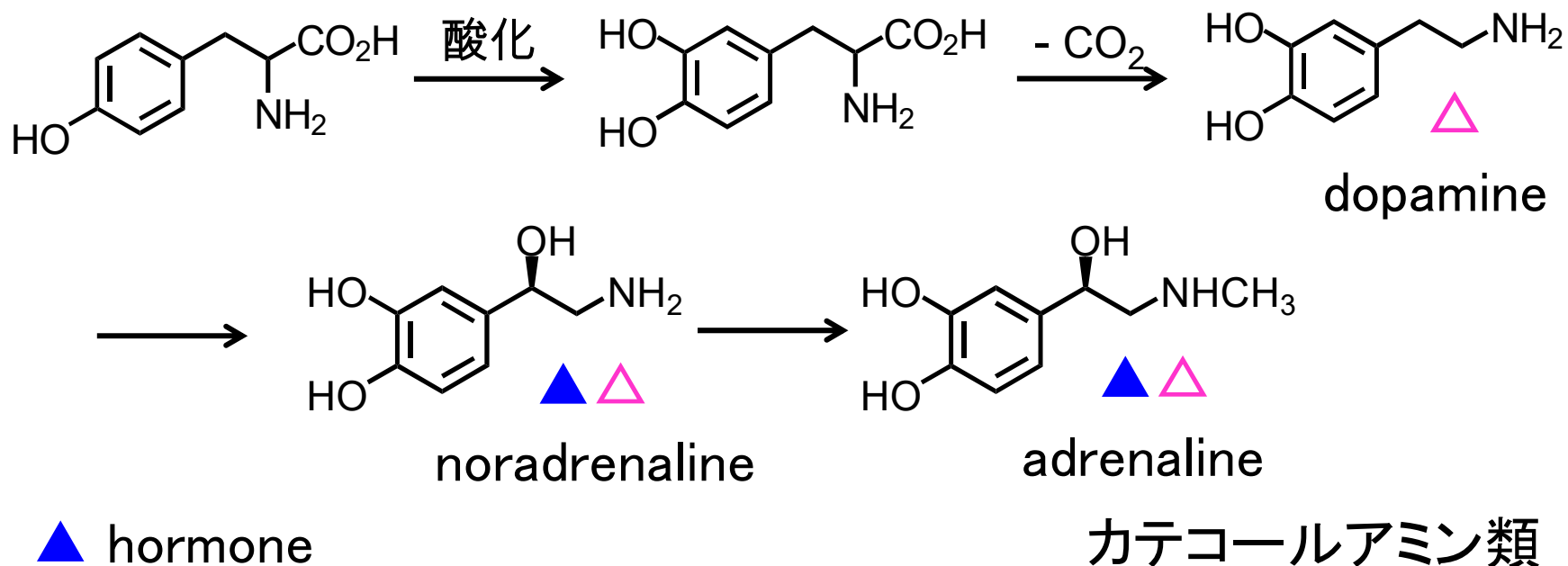
## B: アミノ酸誘導体

## ★ アドレナリン (adrenaline) &lt;エピネフリン (epinephrine)&gt;

副腎 (adrenal gland) 髄質 からの分泌

1900年 高峰譲吉による結晶化 (世界初のホルモンの単離)

瞬時の血糖値、血圧、心拍数の増加 → 闘争・逃避ホルモン

Tyrからの生合成 (図 11. 4)

## <アドレナリンの作用機構 (図 11.2)>

2nd messenger (cAMP)を介した  
グリコーゲンリン酸化酵素の活性化

アドレナリンのレセプター → 3つのタンパク質から構成

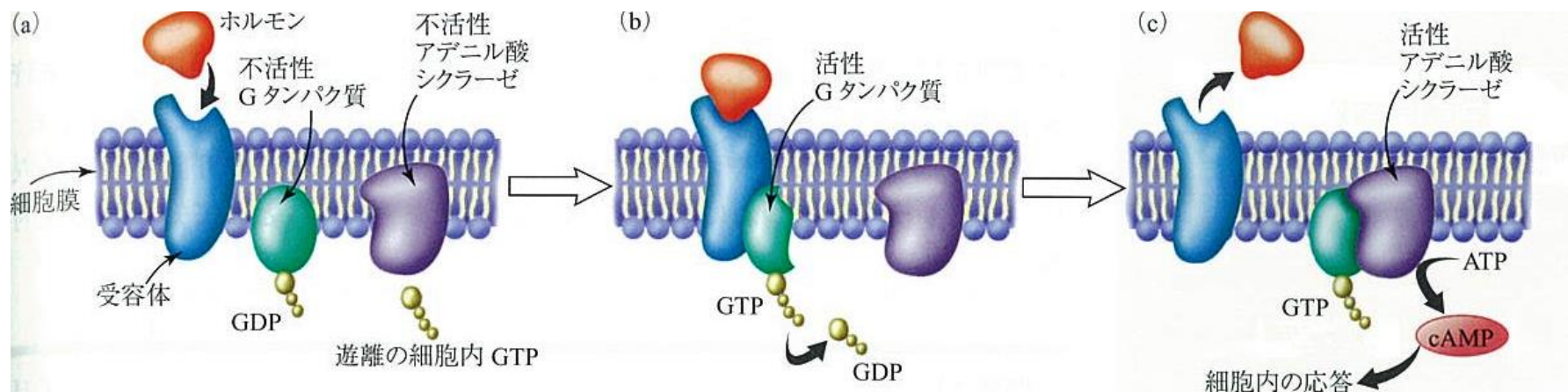
R (recognition site): リガンド認識部位 (7回膜貫通タンパク質)

T (transducer): 変換器 (GTP結合タンパク質)

E (effector): 効果器 (アデニル酸シクラーゼ)

⇒ 一般的な薬物の膜受容体 (光の受容も類似:ロドプシン)

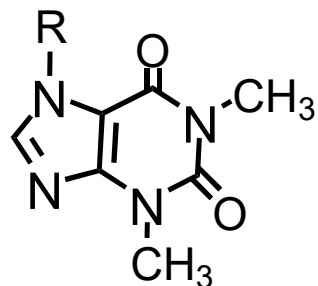
細胞膜貫通型受容体、Gタンパク質共役型受容体とも呼ばれる





## 問題 11.2

## 基礎問題 11.3

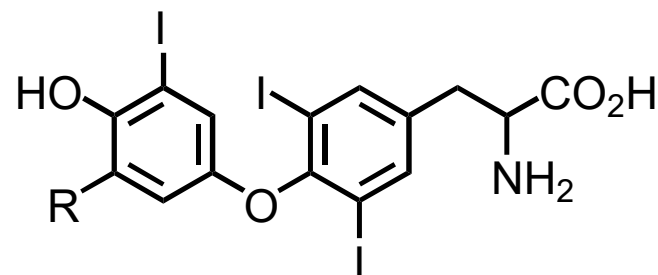


R = CH<sub>3</sub> caffeine

R = H theobromine

→ cAMPホスホジエステラーゼの阻害  
→ 神経の興奮

## ★ 甲状腺ホルモン thyroid hormones



R = I thyroxine (主分泌物)

R = H triiodothyronine (高活性)

極性は低い → 核内受容体と結合

→ その複合体が、特定なDNAにおけるRNA転写を活性化  
(エネルギー産生量の増加、成長)

原発事故(β-崩壊する<sup>131</sup>Iの放出) → ヨウ素剤の使用

→ なぜ?

# C: ステロイドホルモン

★ 副腎皮質ホルモン p. 208

鉱質コルチコイド (アルドステロンなど)  
電解質と水分の制御

糖質コルチコイド (コルチゾールなど)  
炎症の制御、炭水化物の代謝など  
→ 皮膚病(アトピー)

★ 女性ホルモン (卵巣) p. 332

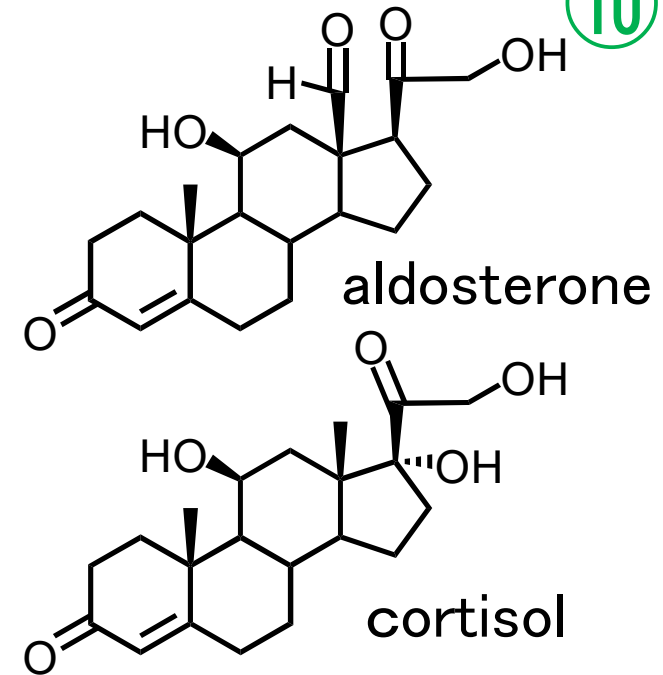
プロゲステロン: 受精卵の着床を促す  
→ 経口避妊薬 → 環境ホルモン?

★ 男性ホルモン (精巣)

テストステロン: 筋肉増強  
→ アナボリックステロイド → ドーピング検査

問題 11.6 女性と男性ホルモンの化学構造上の違いは?

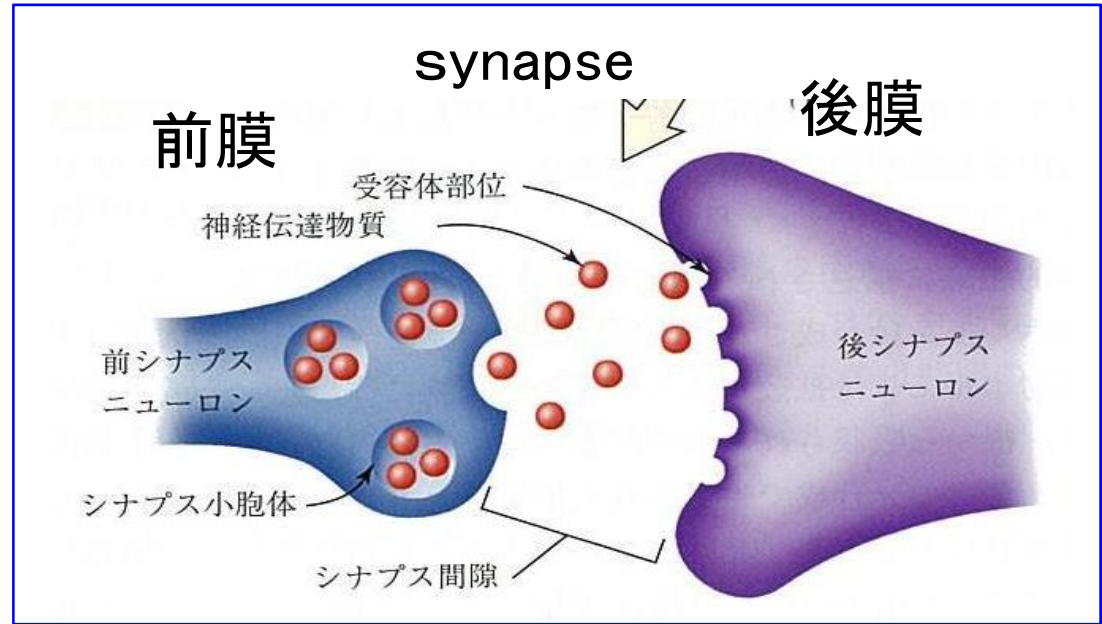
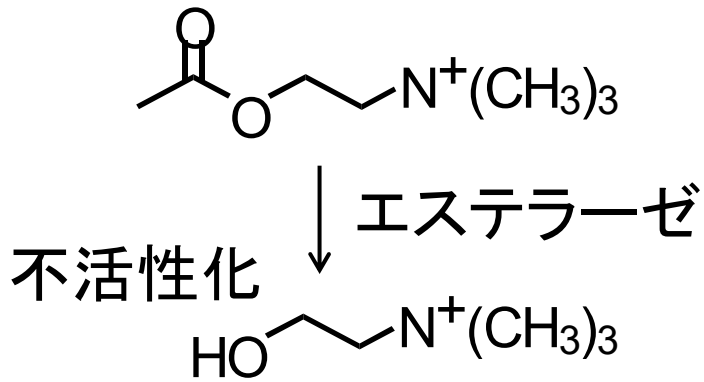
ステロイドホルモンの受容体: 核内(細胞質、細胞内)受容体 (図11.1)  
→ なぜ?



## 2) 神経伝達物質

神経と筋肉間、神経細胞間のシグナル伝達

★ アセチルコリン  
acetylcholine (ACh)



レセプター

ムスカリン性レセプター

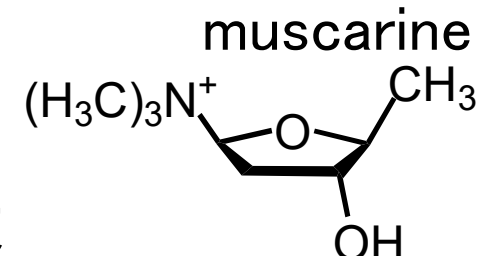
Gタンパク質共役型 (代謝調節型)

心臓、消化器官、副交感神経の終末

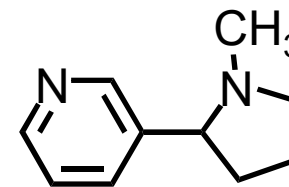
ニコチン性レセプター

イオンチャンネル型

運動神経の終末



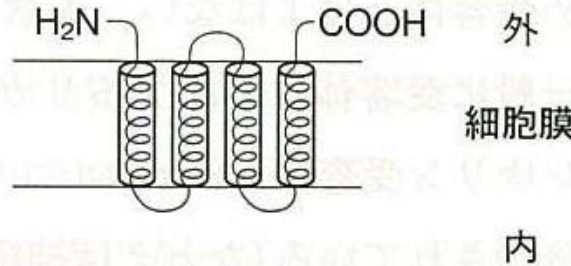
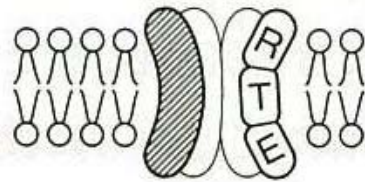
ベニテングタケ



nicotine

# ＜レセプタータンパク質の膜貫通の状態＞

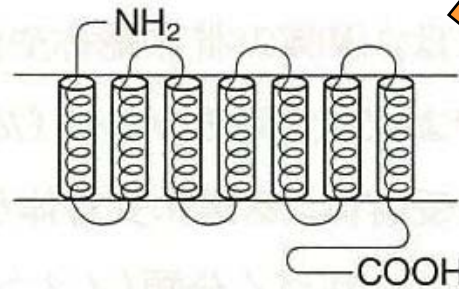
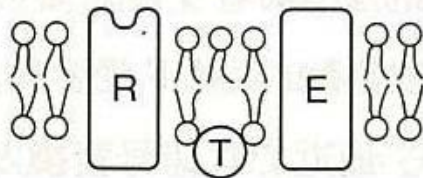
## I. イオンチャンネル型



ACh  
nicotine

⇒ 早い刺激の伝達

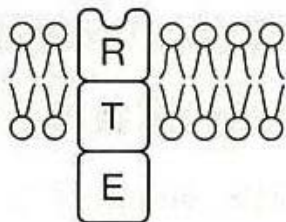
## II. Gタンパク質共役型



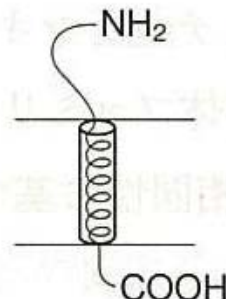
ACh  
muscarine

感覚器のレセプター  
図11-2 (味覚、嗅覚、  
光「ロドプシン」)

## III. チロシンキナーゼ型



インシュリンのレセプター

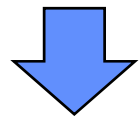


R (recognition site):  
T (transducer): 変換器  
E (effector): 効果器

## <アゴニストとアンタゴニスト>

薬物（内生でない）:

内生の物質と同様にプラスの効果 → アゴニスト  
の働きを阻害する → アンタゴニスト

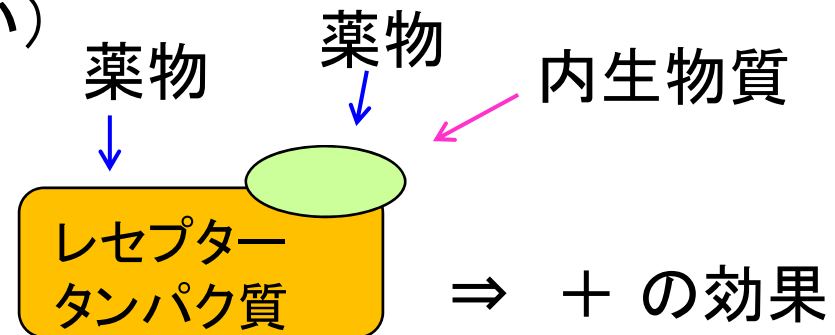


レセプターを意識すると

agonist 作動薬

レセプターに結合し、本来の生化学反応を誘発する  
（結合部位は問わない）

内生物質を含むすべての  
プラスの効果を示す物質



antagonist 拮抗薬

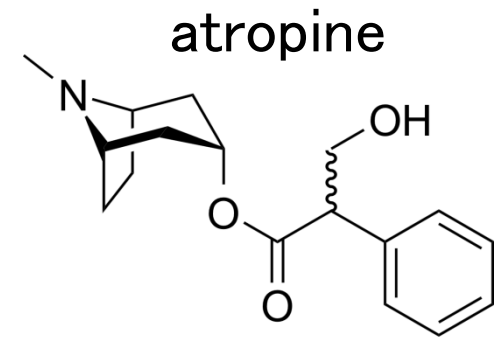
レセプターに作用し、本来の生化学反応をブロック（阻害）する  
→ 生体に対してマイナスの効果を示す物質

## <AChに係るアゴニストとアンタゴニスト>

### ムスカリン性レセプター

アゴニスト: Ach、ムスカリン

アンタゴニスト: アトロピン、スコポラミン

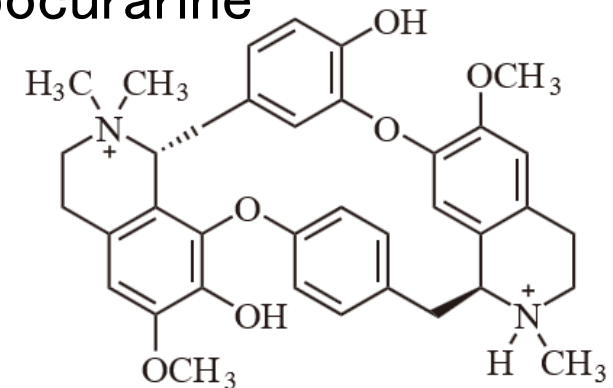


### ニコチン性レセプター

アゴニスト: Ach、ニコチン

アンタゴニスト: ツボクラリン、クラールレ

### tubocurarine



ボツリヌス毒素: p. 339

前膜に作用しAChの分泌を抑制 (アンタゴニスト的)

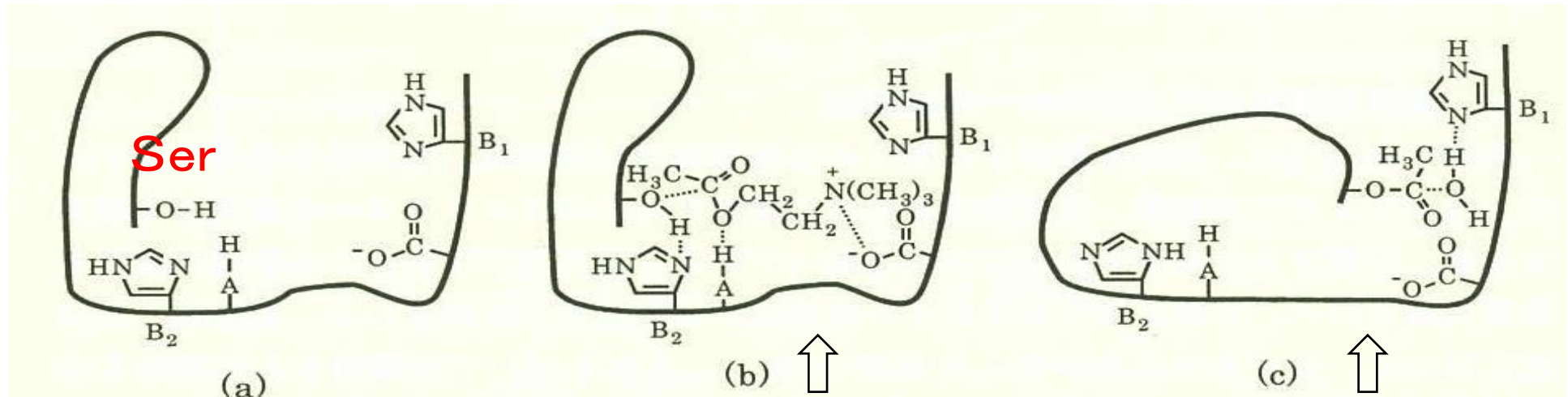
分子量が15万ほどのタンパク質で

クロゴケグモ毒素: AChの分泌を誘発 (アゴニスト的)

分子量が13万ほどのタンパク質

有機リン剤: AChの加水分解を阻害 (アンタゴニスト的)

有機リン剤： AChエステラーゼ (AChE = EH) を阻害



AChEがアセチル化

脱アセチル化

有機リン剤

AChEがリン酸化

脱リン酸化は遅い

脱アセチル化 (ウシ)

$$k_3 = 295,000 \text{ min}^{-1}$$

(半減期 0.14 msec)

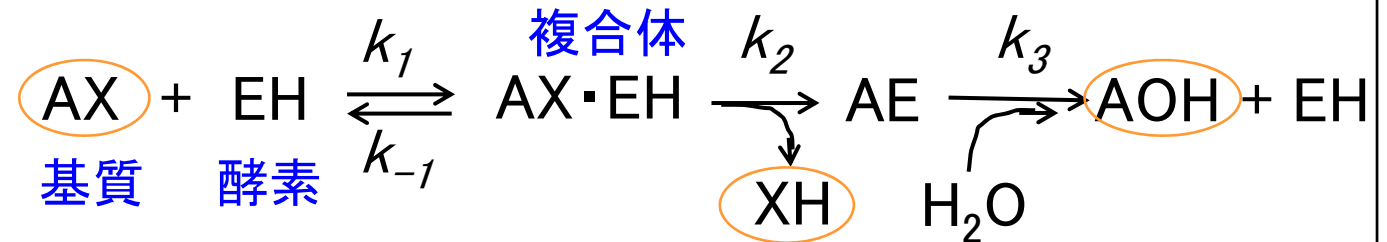
脱リン酸化 (ウサギ)

$$k_3 = 0.0085 \text{ min}^{-1}$$

(半減期 1.3 hr)

一般的な加水分解

$K_1 - k_3$ : 反応速度



$$K_d = \frac{k_1}{k_{-1}}$$

(解離定数: 逆数は親和性)



有機リン剤: AChエステラーゼ (AChE = EH) を阻害

ハエとヒトの神経系は同様、しかし、多少異なる

⇒ 選択性の高い殺虫剤 ⇒ より安全

理想的な有機リン殺虫剤

AChEとの親和性	$K_d^{-1}$	害虫 >	人畜
リン酸化反応	$k_2$	害虫 >	人畜
脱リン酸化反応	$k_3$	害虫 <	人畜

脱アセチル化(ウシ)

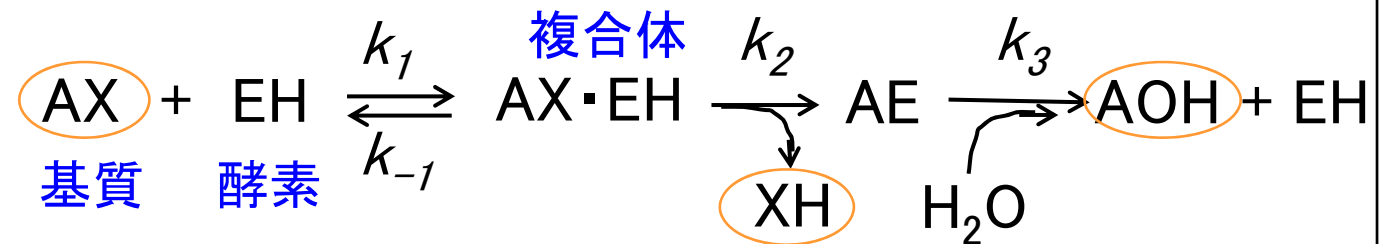
$k_3 = 295,000 \text{ min}^{-1}$   
(半減期 0.14 msec)

脱リン酸化(ウサギ)

$k_3 = 0.0085 \text{ min}^{-1}$   
(半減期 1.3 hr)

一般的な加水分解

$K_1 - k_3$ : 反応速度



$$K_d = \frac{k_1}{k_{-1}} \quad (\text{解離定数: 逆数は親和性})$$

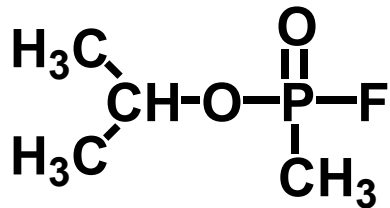


# <化学物質の毒性>

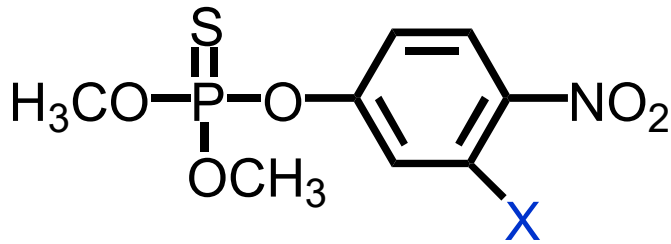
経口急性毒性  
LD<sub>50</sub>

(特定毒物 < 15 mg/kg)  
毒物 15~30 mg/kg  
劇物 30~300 mg/kg  
普通物 > 300 mg/kg

sarin



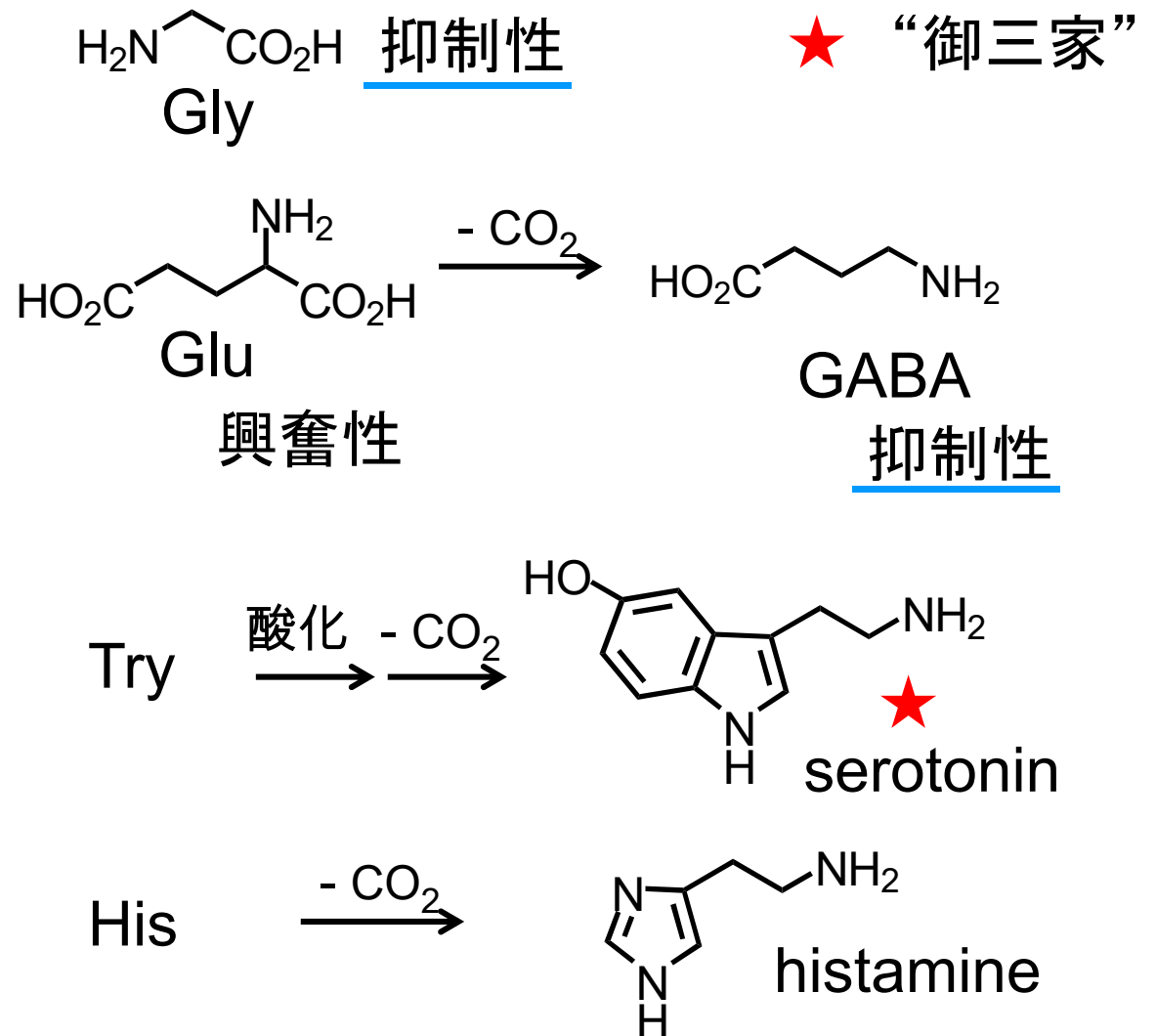
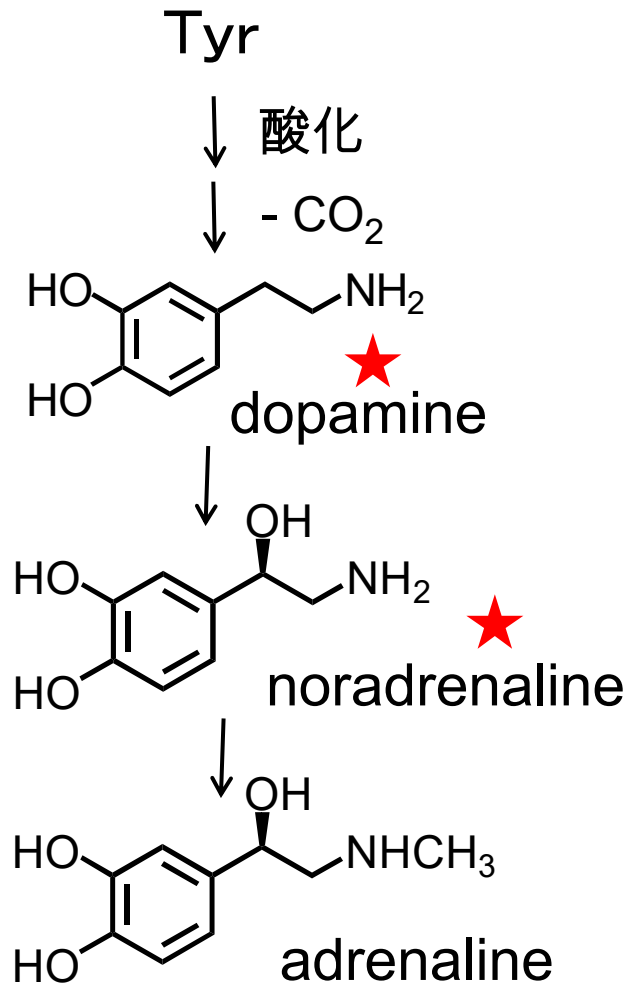
lethal dose for man < 0.01 mg/kg  
mp -57°C, bp 147°C



	X	LD <sub>50</sub>		選択係数
		ラット	イハバエ	
メチルパラチオン	H	15	1.3	12
スミチオン	CH <sub>3</sub>	740	2.6	284

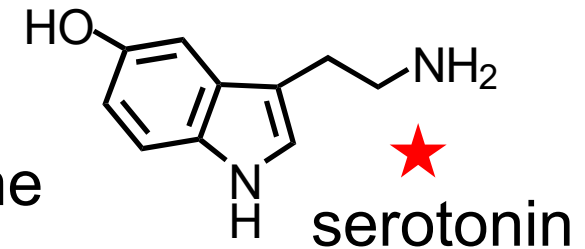
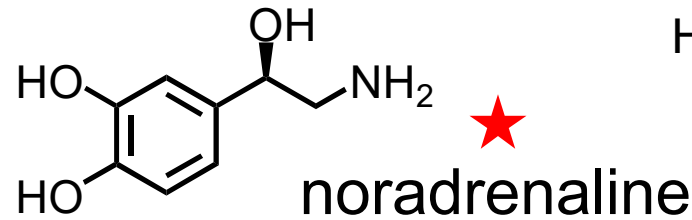
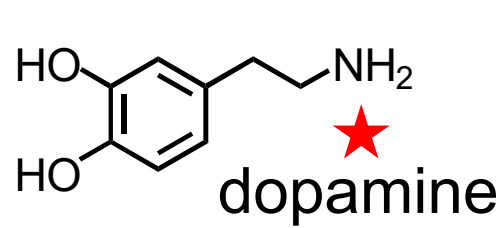
# <その他の神経伝達物質>

低分子化合物(古典的): アミノ酸とその誘導体 (約20化合物?)  
 中枢や交感神経終末などで機能



# <その他の神経伝達物質>

★ “御三家”



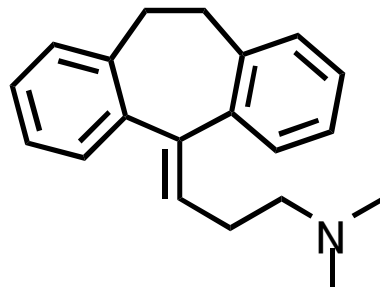
脳内で機能： 睡眠、情緒

→ 不足するとうつ病になる

(ドーパミン不足 → パーキンソン病)

→ うつ病の治療薬による濃度の上昇

## シナプスへの再吸収の抑制



アミトリプチリン

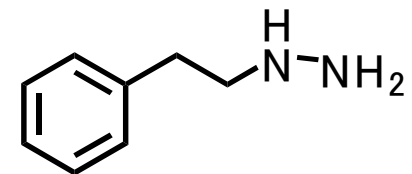
ドーパミンに特化

コカイン (p.345) 依存症

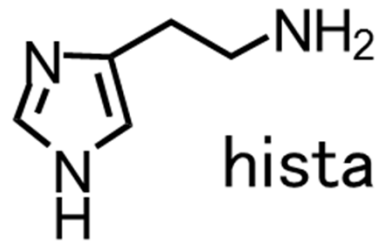
セロトニンに特化

フルオキセチン

## 酸化酵素の阻害



フェネルジン



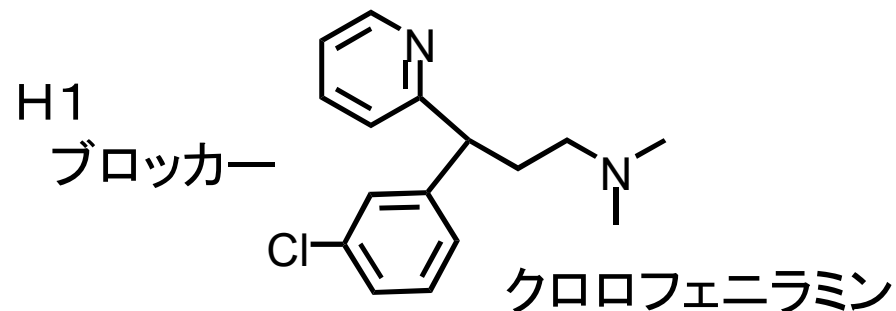
histamine

H1～H4の異なるレセプターが存在

- 中枢： 覚醒状態の維持（H1）、食行動の抑制、記憶学習などに関与  
 平滑筋収縮、血管拡張による血圧降下、胃酸の分泌（H2）  
 アレルギー反応や炎症の発現に介在物質（H1）  
 → 何らかの抗原による過剰な分泌  
 → アレルギー疾患、かゆみ

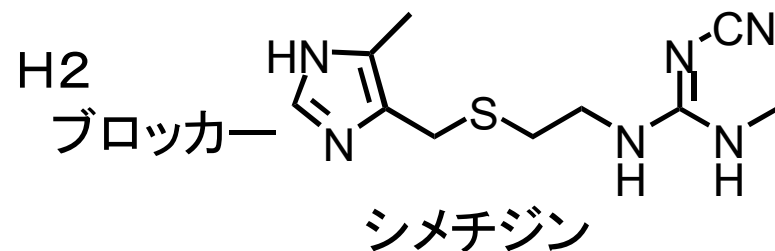
## 抗ヒスタミン薬 antihistamine

レセプターにおける競合的阻害剤（アンタゴニスト）



親油性化合物

- 血液脳関門を通過  
 → 鎮静作用 → 眠気

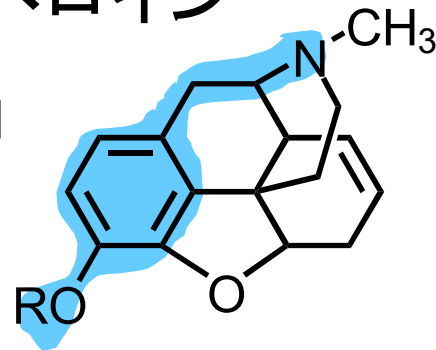


胃炎、胃潰瘍の  
治療薬

## <麻薬>

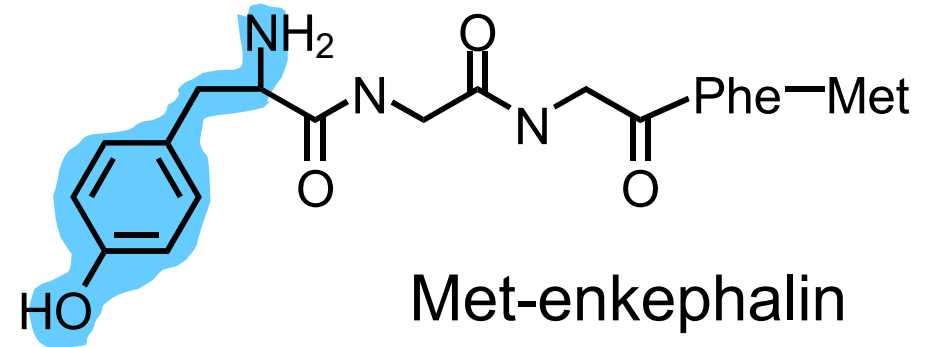
モルヒネ      ヘロイン

morphine R = H  
heroin R = OAc



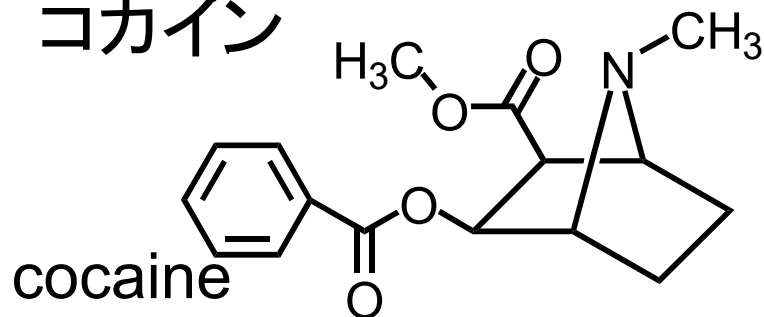
ケシ(地中海原産)の実   ギリシャ  
では紀元前から麻酔剤として  
抽出後の乾燥物: アヘン(opium)  
heroinの方が容易に脳関門を通過

## 神経ペプチド



1975年に発見  
アヘンの本来のアゴニスト  
(opioid)

コカイン



1988年 コカ(南米原産)の葉から単離  
1903年までコカコーラに添加

## アルカロイド

窒素原子を含む化合物群  
主に植物が生産、塩基性、  
植物の防御物質

### 3) 医薬・農薬の開発（創薬）

天然物、既存の活性物質をリード化合物として

#### 1. 作用機構とレセプターの研究

→ どの部分構造が活性の発現において重要か？

→ 関連化合物の合成 → 生理活性の測定

← ロボットによる、多数の合成ブロックと反応を  
組み合わせた自動合成

combinatorial chemistry

← コンピューター化学

#### 2. 薬物動態の研究

→ 生化学的、物理化学的性質（極性）

→ 体内の活性発現部位への移動

代謝分解の程度

安全性（副作用）、環境への負荷



リード化合物の発見が重要

## 4) 昆虫や微生物のフェロモン

### <フェロモンとは>

pheromone ← pherein 運ぶ + hormon 刺激する  
(ギリシャ語)

『体内で生産された後に体外に排出され、  
同種のお他個体に特異な行動を引き起こす物質』

Karlson et al., *Nature*, 183: 55 (1959)

性フェロモン sex pheromone

鱗翅目蛾類昆虫:

♀が分泌し♂を誘引する

集合フェロモン aggregation pheromone

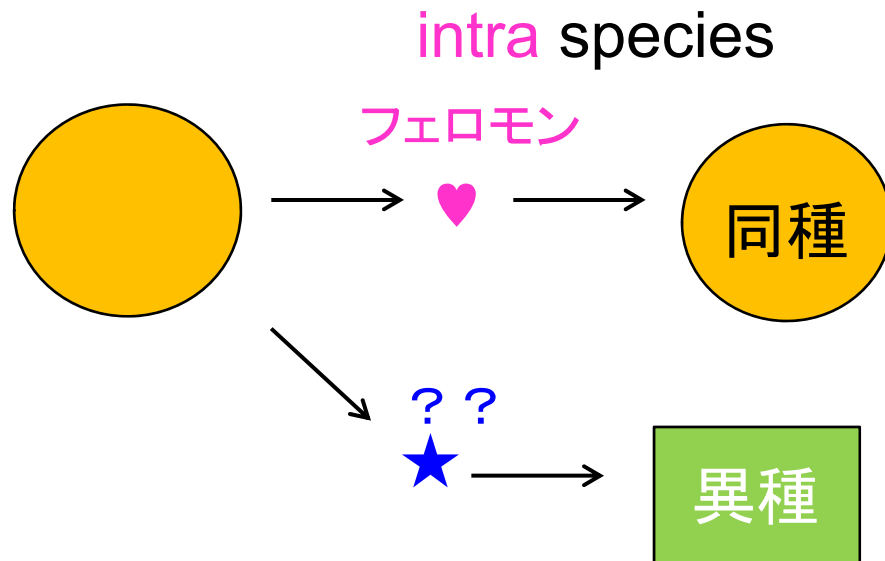
道しるべフェロモン trail pheromone

警報フェロモン alarm pheromone



誘引源: 合成フェロモン(1mg)を  
含浸したゴムキャップ

フェロモン pheromone



異種間の交信物質 inter species

- |                   |            |
|-------------------|------------|
| a アロモン allomone   | 生産者にのみ利益   |
| b カイロモン kairomone | 受容者にのみ利益   |
| c シノモン synomone   | 生産者と受容者に利益 |

すべての化学メッセンジャー: セミオケミカル (Semiochemical)



# <クオールモン 「細菌のおしゃべり」>

quorum sensing → quorumone

個体密度感知機構

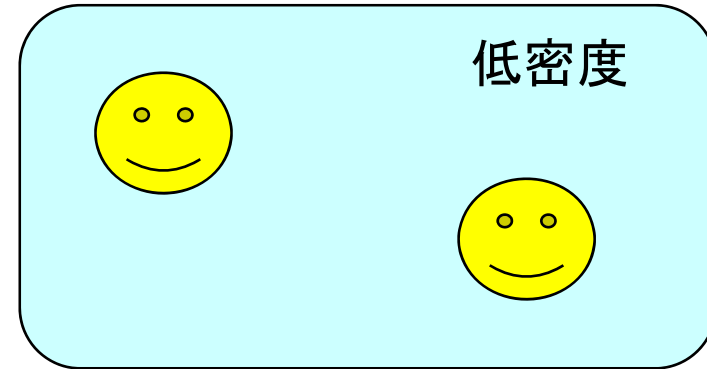
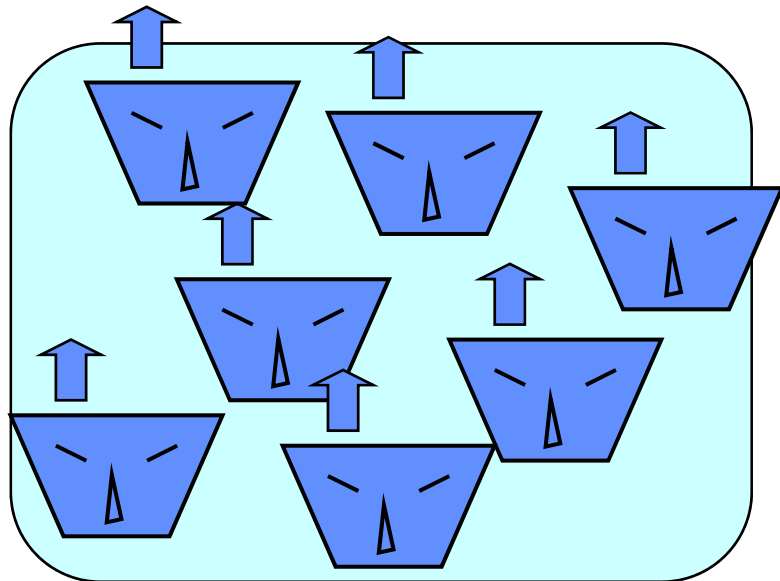
軟腐病



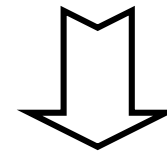
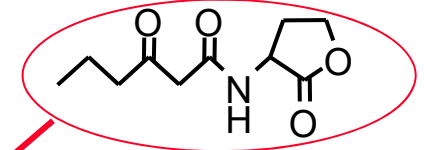
病原性因子

(ペクチン分解酵素)

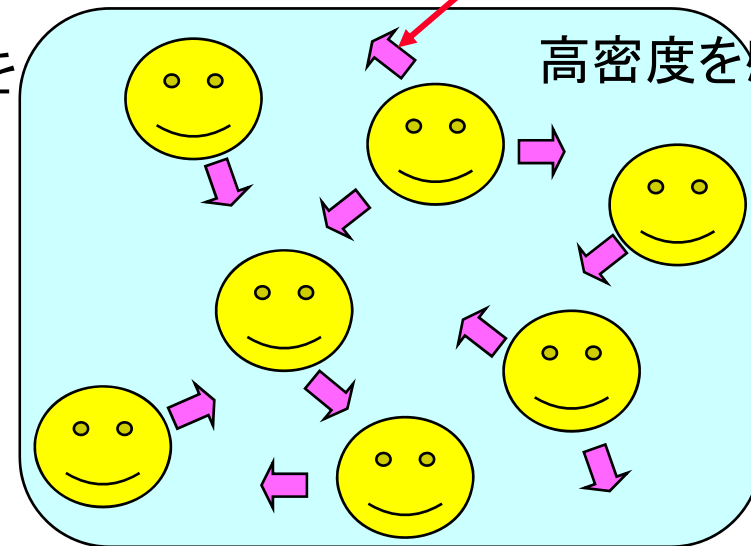
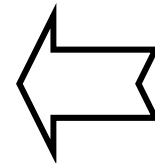
発病



軟腐病菌



細菌性を  
発現



# <クオールモン 「細菌のおしゃべり」>

quorum sensing → quorumone

個体密度感知機構

Dong et al., Nature, 411, 813 (2001)

*Bacillus*属細菌からアシルホモセリンラクトン (AHL)分解酵素を単離  
ジャガイモなどの植物に酵素遺伝子を導入

