

細胞生物学

# III. 細胞膜を介した物質輸送

- チャンネルとトランスポーター -

大阪大学 博士研究員 大西真駿

# 生命の主な特徴

最小構成単位である細胞から構成される。

自己複製能を持つ。遺伝物質を有する。

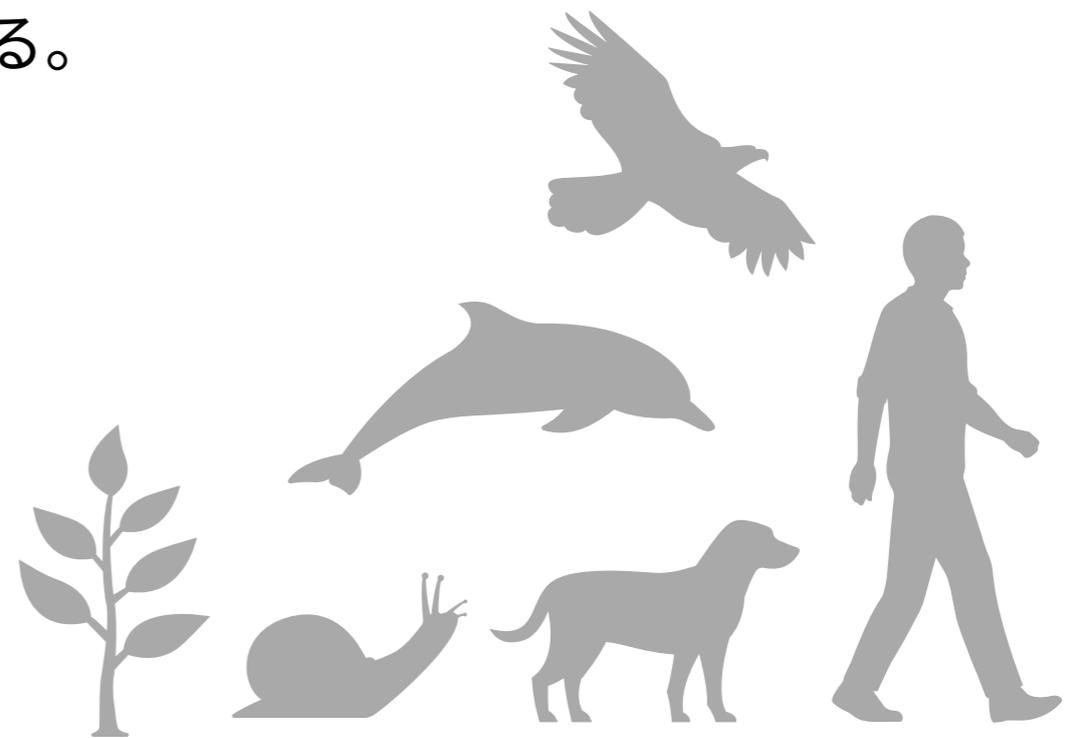
代謝反応を行い、エネルギーを獲得する。

外部からの刺激に応答し、反応する。

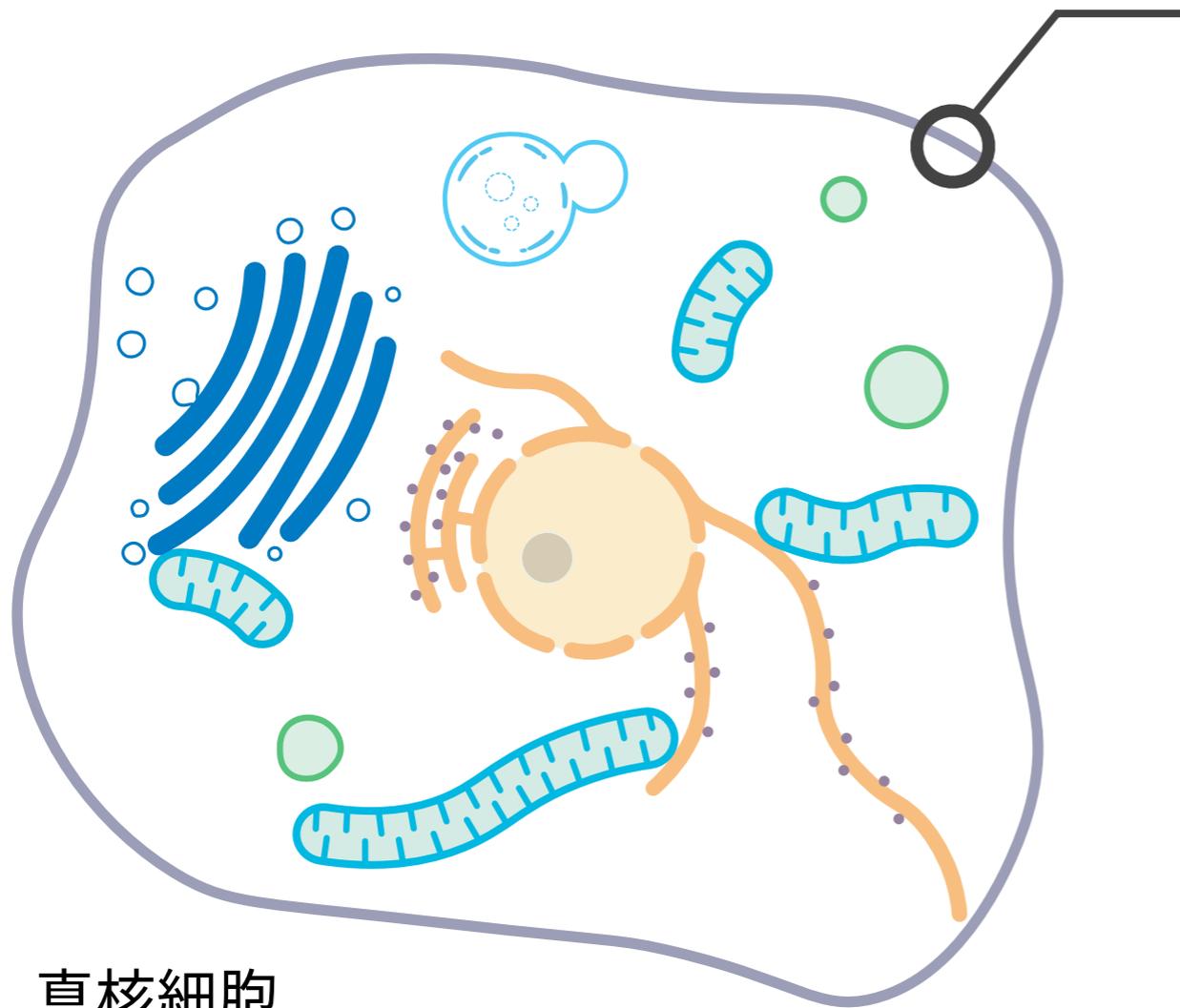
定常開放系である。

階層構造を有している。

・・・などなど。



# 細胞は細胞膜によって外界と区別される

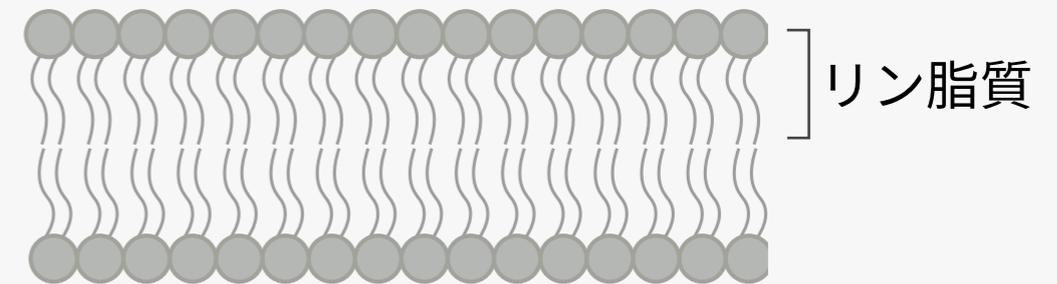


真核細胞

Eukaryotic cell

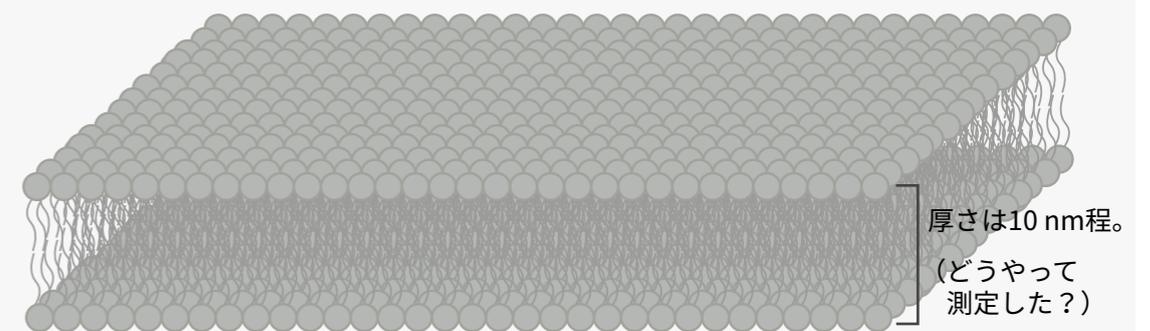
※模式図と実際の図との違いに注意

## 細胞膜の構造（断面を見たもの）



- ・リン脂質の二重膜で構成される。
- ・多様な膜タンパク質が埋め込まれている。

## 細胞膜の構造（三次元的に見たもの）



- ・細胞膜は流動性と弾性を持つ。
- ・リン脂質分子は細胞膜内を流動的に移動する。

# 外界とのやり取りは生存に必須である



外部からの食糧や生活物資の  
流入、確保



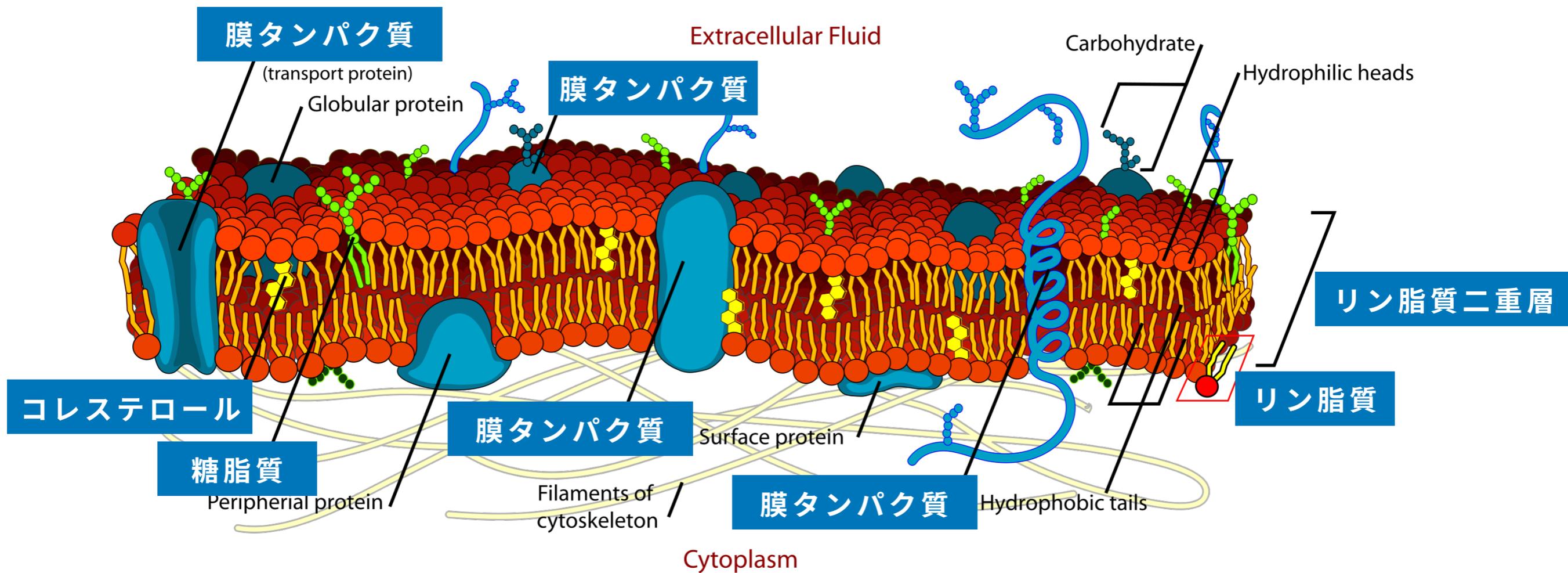
生存に必須

細胞は、生存に必要なものを細胞外から取り入れたり、  
不必要なものを細胞内から排出したりする必要がある

この仕組みについてまとめてみました

# 細胞膜を構成するもの

細胞外

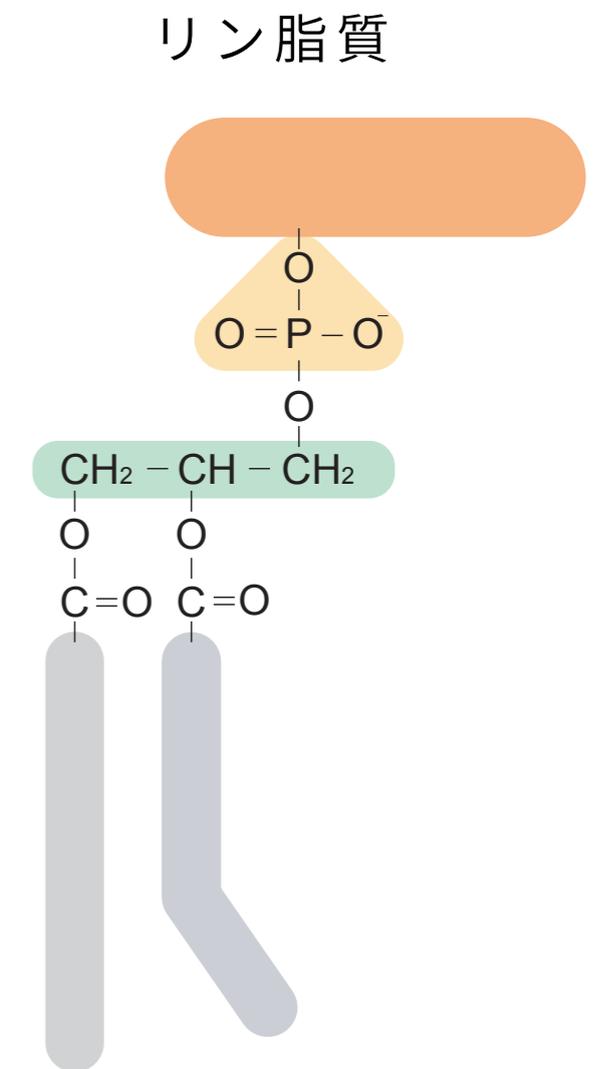


細胞内

Mariana Ruiz, <https://ja.wikipedia.org/wiki/流動モザイクモデル>より引用、編集

# 細胞膜の基本的な性質

- 主にリン脂質分子から構成される
- 水中で脂質二分子膜を作る（電子顕微鏡で二重膜が観察可能）
- 厚みは60 Å ~ 100 Å である
- 非共有結合性の相互作用により形成され、自発的に集合する
- 適度な流動性と弾性を持つ
- 極性分子やイオンに対する障壁となる
- 膜タンパク質の拡散を二次元に固定する
- 細胞膜上で生体反応を惹起する

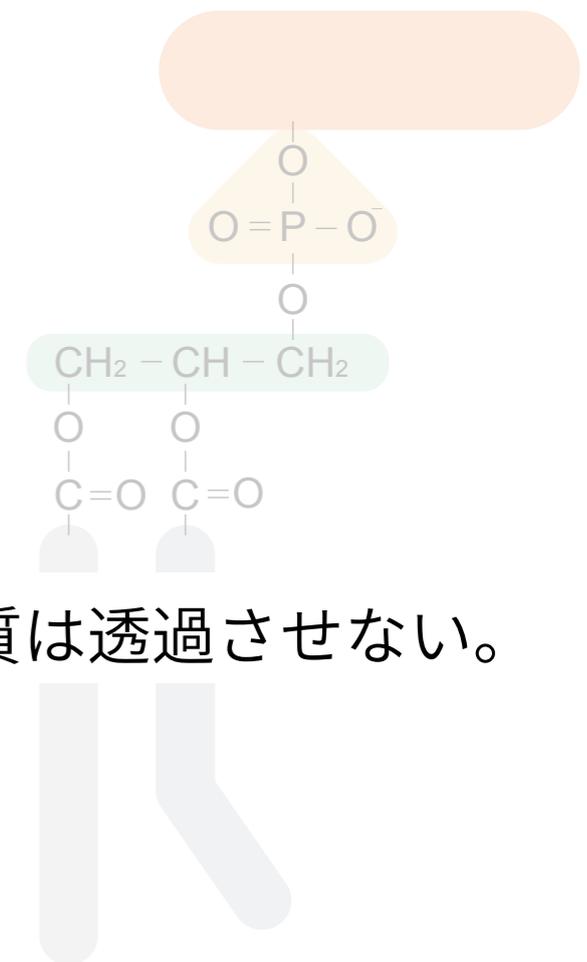


参考：David Sadava他著 Life: The Science of Biology

# 細胞膜の基本的な性質

- 主にリン脂質分子から構成される
- 水中で脂質二分子膜を作る（電子顕微鏡で二重膜が観察可能）
- 厚みは60 Å ~ 100 Å である
- 非共有結合性の相互作用により形成され、自発的に集合する
- 適度な流動性と弾性を持つ
- **極性分子やイオンに対する障壁となる**
- **選択的透過性を持つ** : ある物質は透過させるが、他の物質は透過させない。
- 細胞膜上で生体反応を惹起する

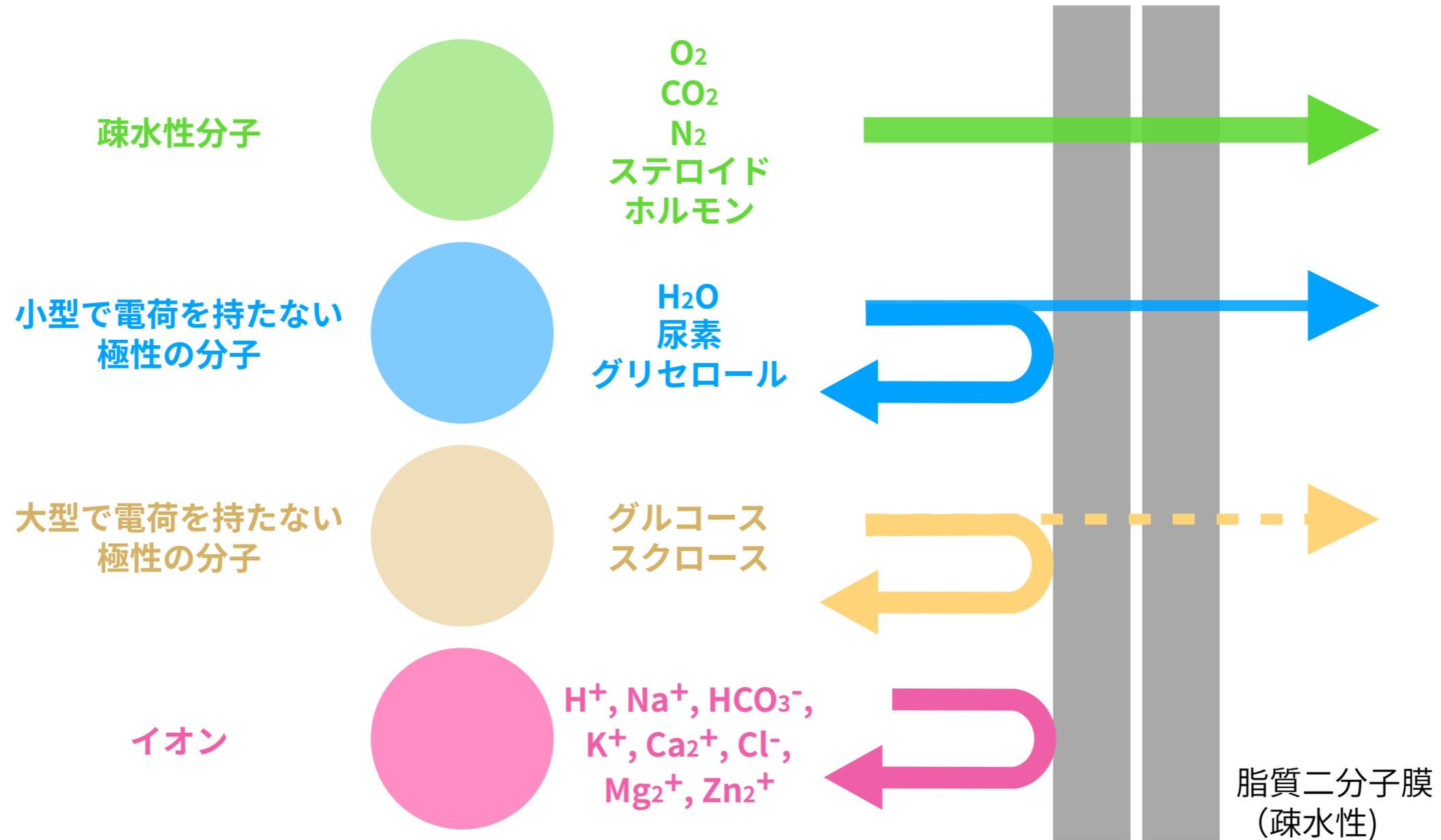
リン脂質



参考：David Sadava他著 Life: The Science of Biology

# 生体膜は選択的透過性を持つ

**選択的透過性** : ある物質は透過させるが、他の物質は透過させない。



参考：細胞の分子生物学第6版

# 受動輸送と能動輸送

## 受動輸送

: 外部からエネルギーを供給する必要のない輸送形式。  
細胞内外の透過物質の濃度差などを利用して物質を輸送する。

## 能動輸送

: 外部から化学エネルギーを供給する必要がある輸送形式。  
濃度勾配に逆らって物質を輸送することが可能となる。

### 一次性能動輸送

ATPの加水分解エネルギーを直接利用するもの。

### 二次性能動輸送

一次性能動輸送により生じた、 $\text{Na}^+$ などのイオン勾配が持つ電気化学ポテンシャルの差を利用するもの。

## 単純拡散

: チャネルタンパク質やキャリア（担体）タンパク質を介さず、  
エネルギーを利用しない輸送

## 促進拡散

: チャネルタンパク質やキャリア（担体）タンパク質を介し、  
エネルギーを利用しない輸送

参考：yakugaku Lab <https://yakugakulab.info/> 単純拡散、促進拡散、能動輸送、膜動輸送/

# 物質の拡散しやすさを決定づける因子

分子  
(or イオン)  
の直径

電荷

溶液の温度

濃度勾配

参考：David Sadava他著 Life: The Science of Biology

# 物質の拡散しやすさを決定づける因子

分子  
(or イオン)  
の直径

大きいほど透過しにくい。

電荷

電荷を持つものは  
透過しにくい。

溶液の温度

高いと透過しやすい。

濃度勾配

濃度差が大きいほど  
(高い方から低い方へ)  
透過しやすい。

参考：David Sadava他著 Life: The Science of Biology

# 膜タンパク質が物質を透過させる

細胞外

チャンネル  
タンパク質

トランス  
ポーター

など

膜タンパク質

(transport protein)

Globular protein

膜タンパク質

Extracellular Fluid

Carbohydrate

Hydrophilic heads

コレステロール

糖脂質

Peripheral protein

膜タンパク質

Surface protein

Filaments of  
cytoskeleton

膜タンパク質

Hydrophobic tails

リン脂質二重層

リン脂質

Cytoplasm

細胞内

Mariana Ruiz, <https://ja.wikipedia.org/wiki/流動モザイクモデル>より引用、編集

# 膜タンパク質が物質を透過させる

細胞外

チャンネル

トランス

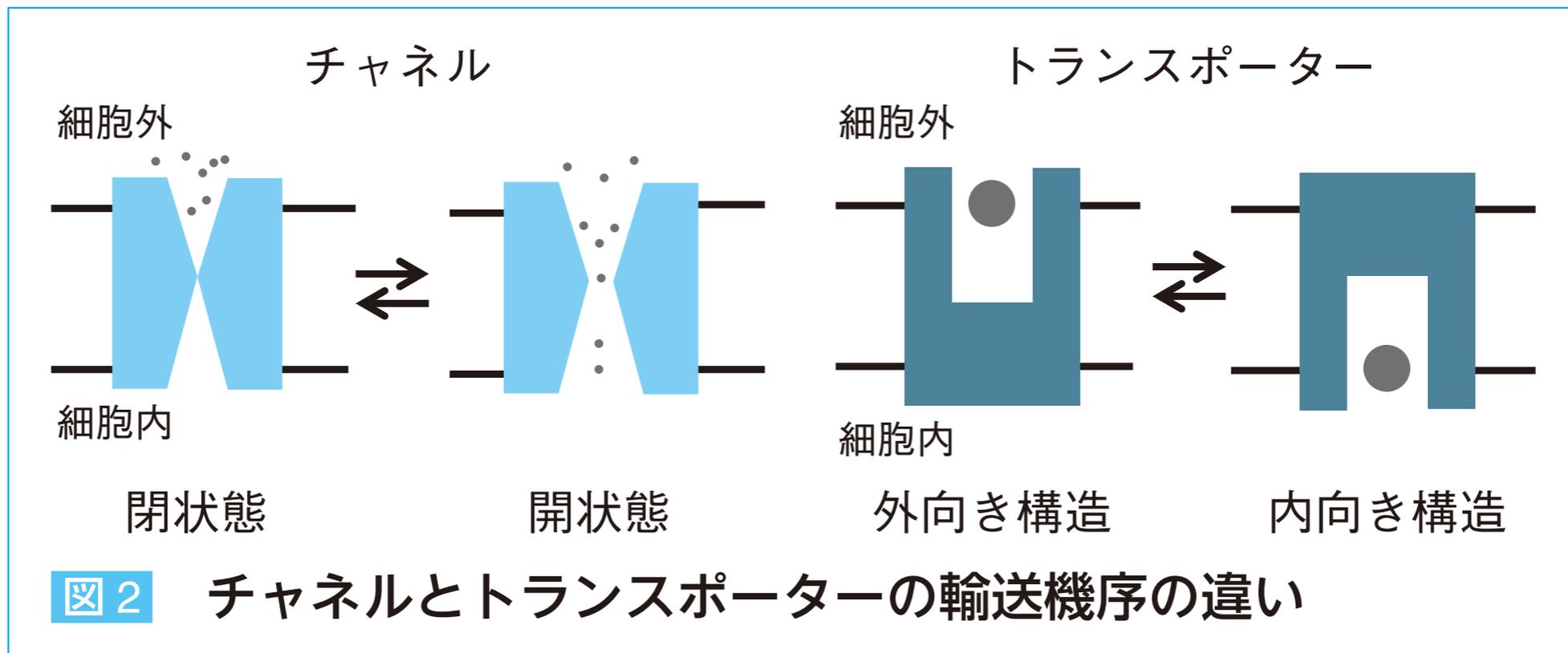


図2 チャンネルとトランスポーターの輸送機序の違い

田中光一、トランスポーターの分類と研究史より引用

細胞内

質二重層

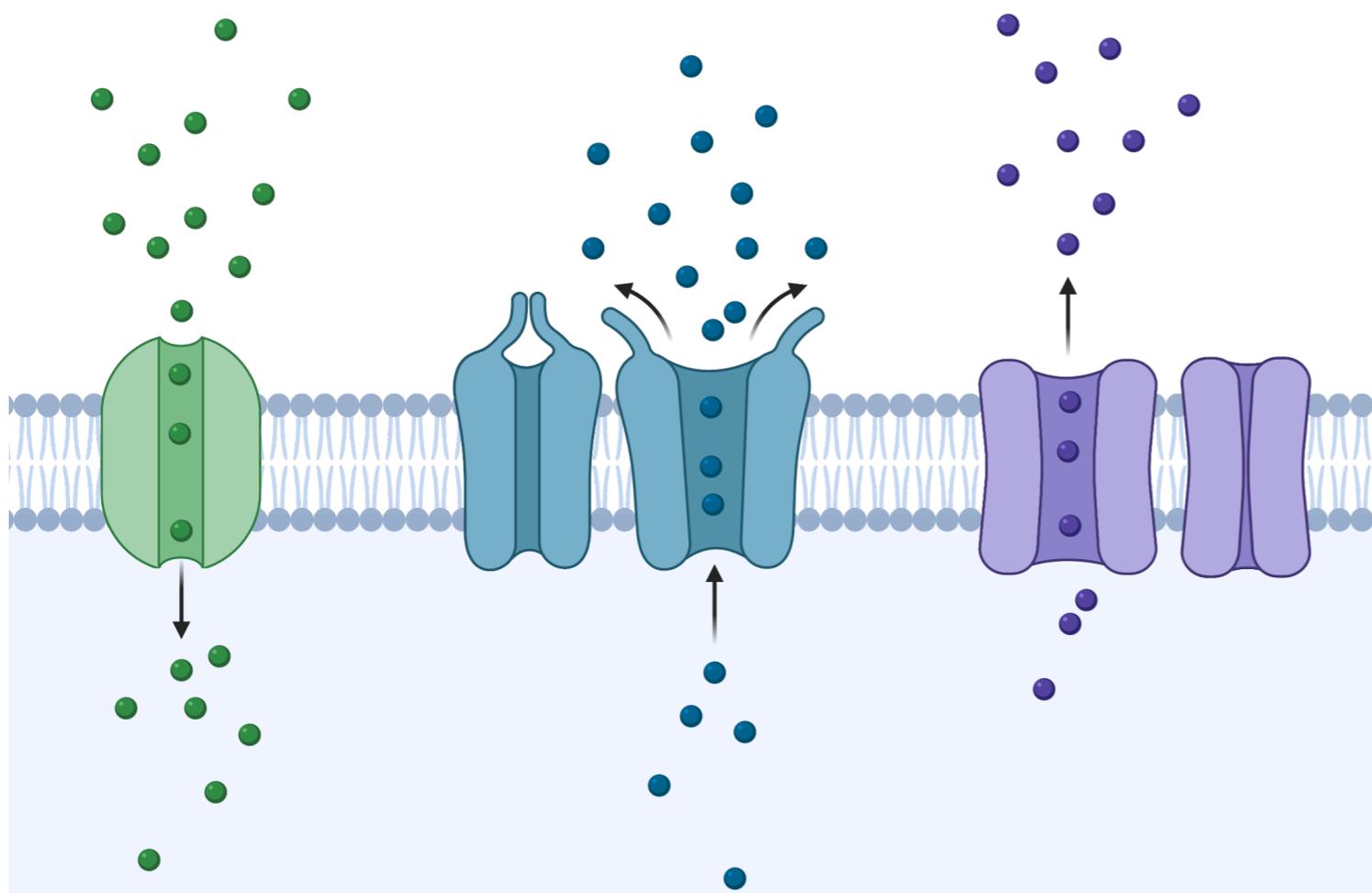
コレステ

Mariana Ruiz, <https://ja.wikipedia.org/wiki/流動モザイクモデル>より引用、編集

# 最もよく研究されたチャネル：イオンチャネル

## イオンチャネル

：極性アミノ酸と水から構成される孔（pore）を持つ。  
その外側に存在する非極性アミノ酸によって疎水性の脂質二重層内部に埋め込まれている（疎水性相互作用）。  
刺激分子（リガンド）の結合や電位変化に応じて開閉するチャネルも。



ゲートが開くとイオンが（電気化学ポテンシャルの差に従って）流れる。

一回チャネルが開くと、一挙に多くのイオンが流れる。

トランスポーターは、一個（あるいは基質結合部位の数だけ）の基質しか移動させられない。

# トランスポーターとその主な分類

**トランスポーター** : 基質が基質結合部位に結合すると、タンパク質に大きな構造変化が起き、基質結合部位に結合した基質を膜の反対側に移動させる。一回の構造変化で、一個（あるいは基質結合部位の数だけ）の基質しか移動させられない。酵素と同様、基質特異性が高い。

**SLCトランスポーター** Solute carrier; SLC

ATP結合部位を持たず、**ATP加水分解活性がない**。単輸送、共輸送、対向輸送の3つの輸送形式がある。

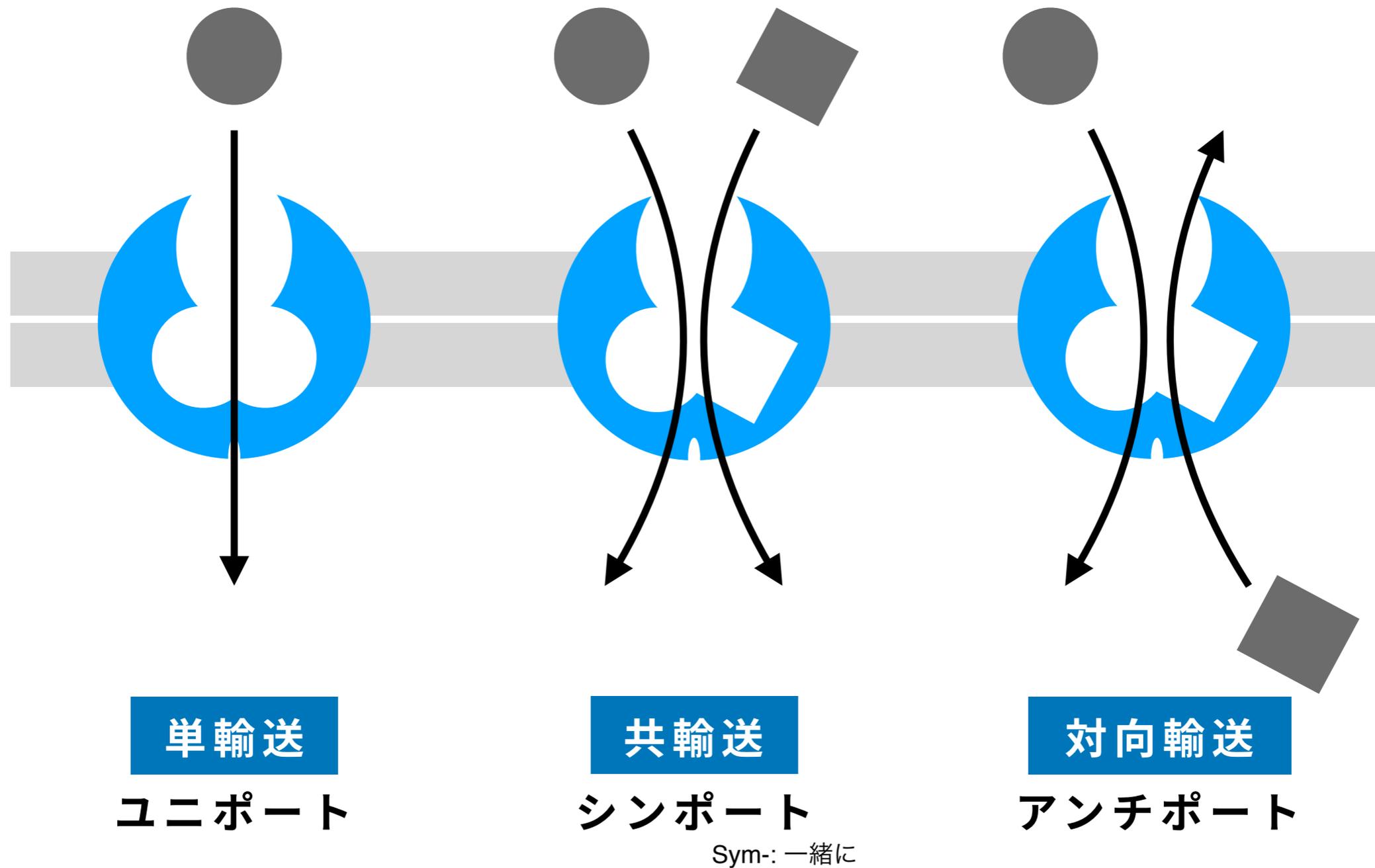
**ABCトランスポーター** ATP-binding cassette; ABC

**ATPを加水分解して能動輸送を行うもの**。薬物やその代謝物の排出を担うものや、複数のコレステロールのトランスポーターを含む。

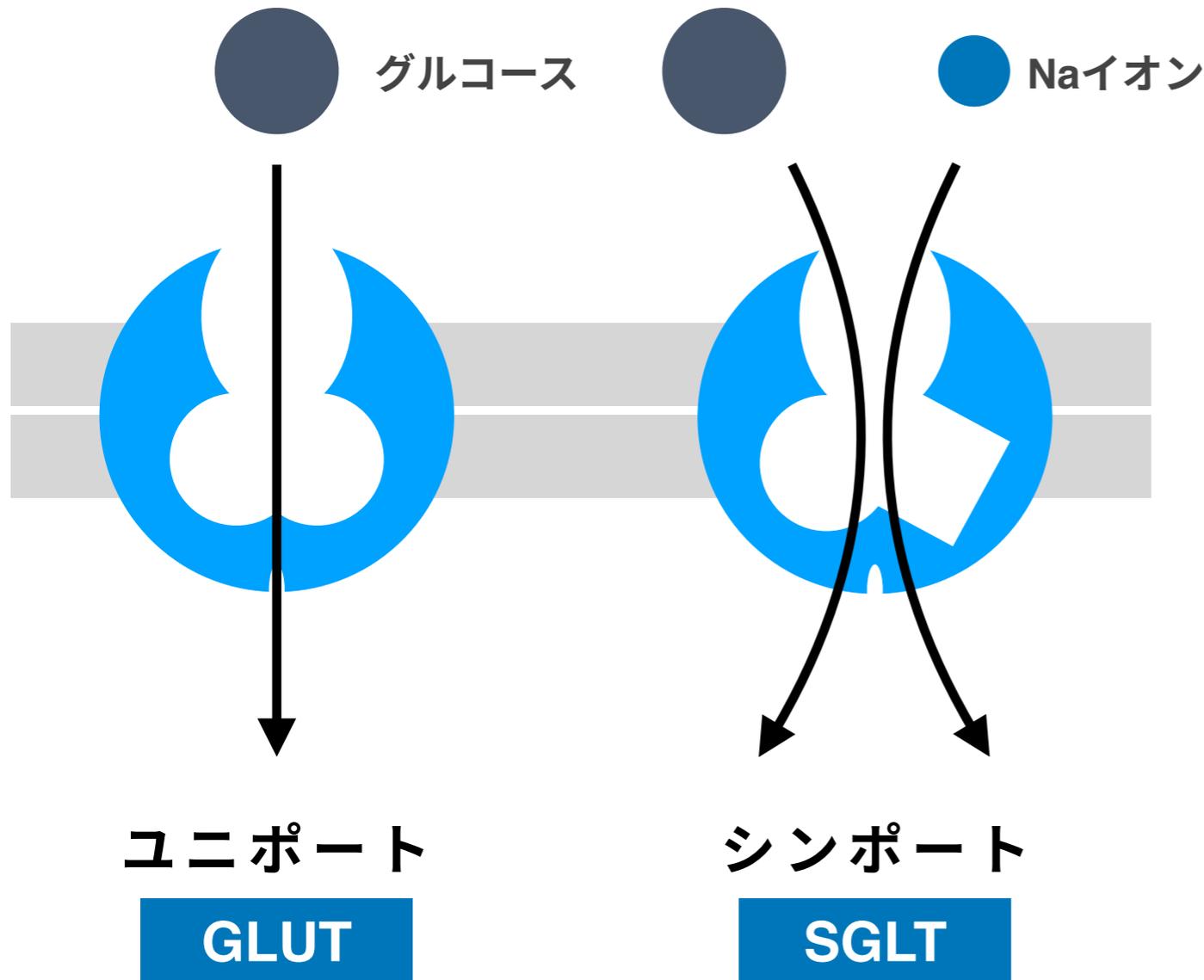
医学的に重要なものとして、細菌やがん細胞の多剤耐性の原因となるものや、遺伝病である嚢胞性線維症の原因となるCFTRなどがある。ABC輸送体の発現量（分子数）が増加することで、細胞内からの薬剤排出が増えることがある。

参考：田中光一、[トランスポーターの分類と研究史](#)

# SLCトランスポーターの3つの輸送形式



# 2種類のグルコーストランスポーター



## GLUT

Facilitative glucose transporter  
促進拡散によって糖を輸送する

## SGLT

Sodium-glucose cotransporter  
Naイオン濃度勾配を利用し、グルコースの能動輸送を行う

参考：浅野知一郎，中津祐介、[Na 共役型グルコース輸送体\(SGLT\)とは～発見の歴史と生理機能](#)

# 組織特異的なSGLTの発現パターン

組織によって発現の  
分布が異なる

## 1 SGLT1

主に**腸管上皮**に分布。グルコースやガラクトース吸収に関与。  
**腎近位尿細管や気管、心臓**などにも発現が認められる。

遺伝子変異により、グルコース・ガラクトースの吸収不良に伴う致命的な  
下痢症が引き起こされることが報告されている。

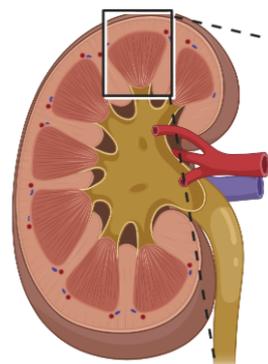
## 2 SGLT2

**腎近位尿細管**に発現が認められる。  
糸球体で濾過されたグルコースの大部分を再吸収し、血液へ戻す。

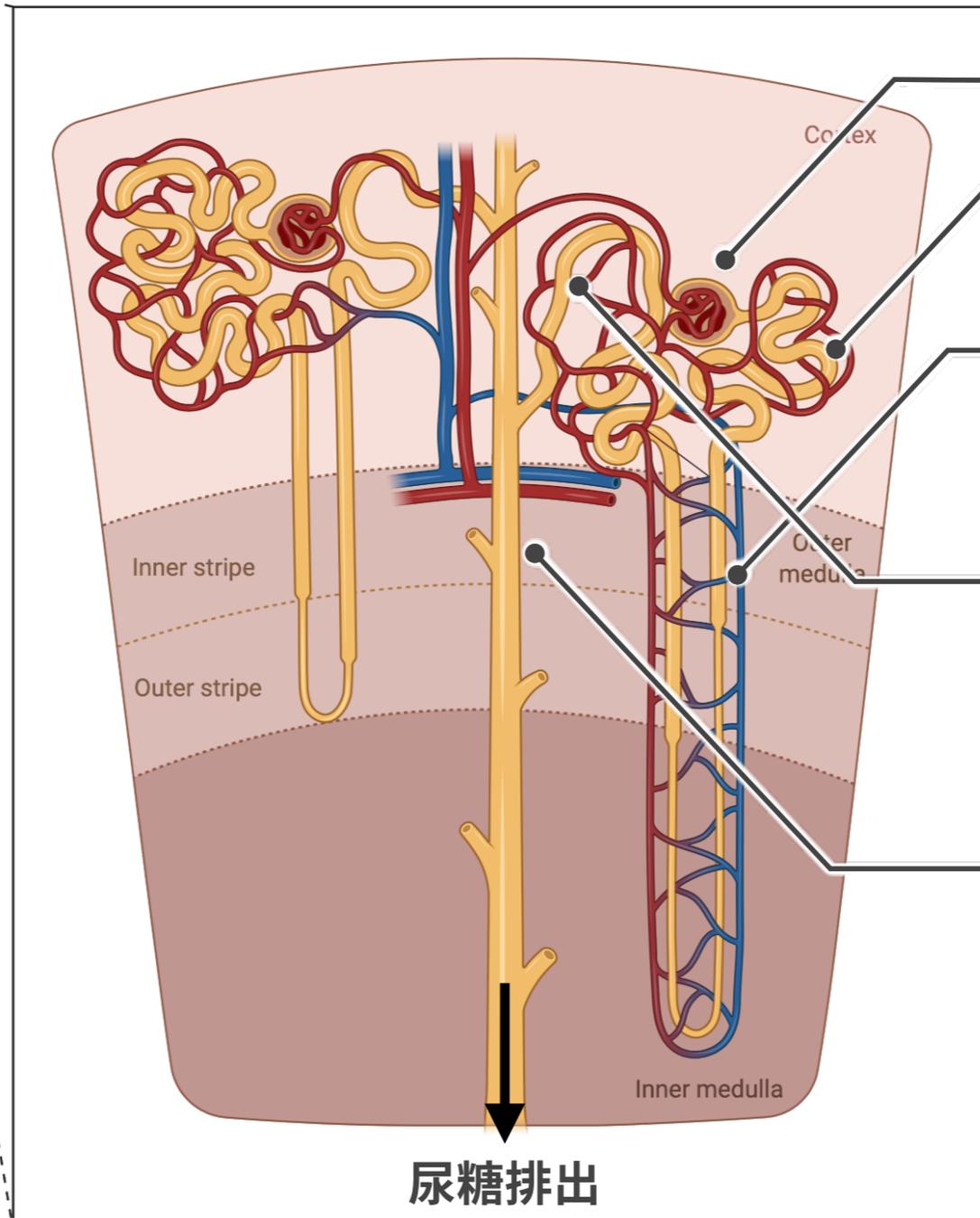
## 3 SGLT3

**コリン作動性ニューロン、骨格筋**などに存在し、グルコースの輸送よりは  
グルコースのセンサーとして機能していると考えられている。

# SGLT2は近位曲尿細管に発現している

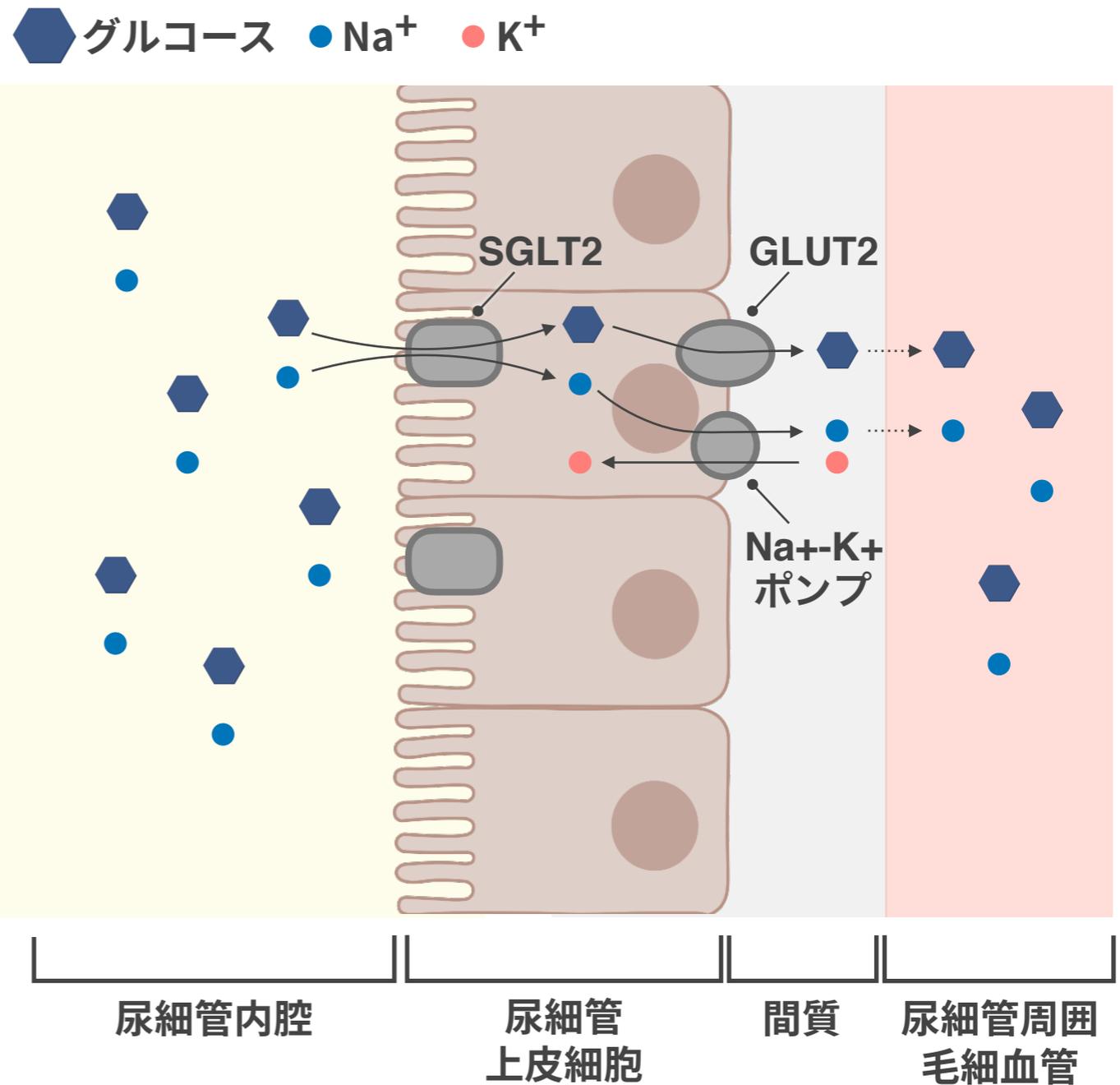
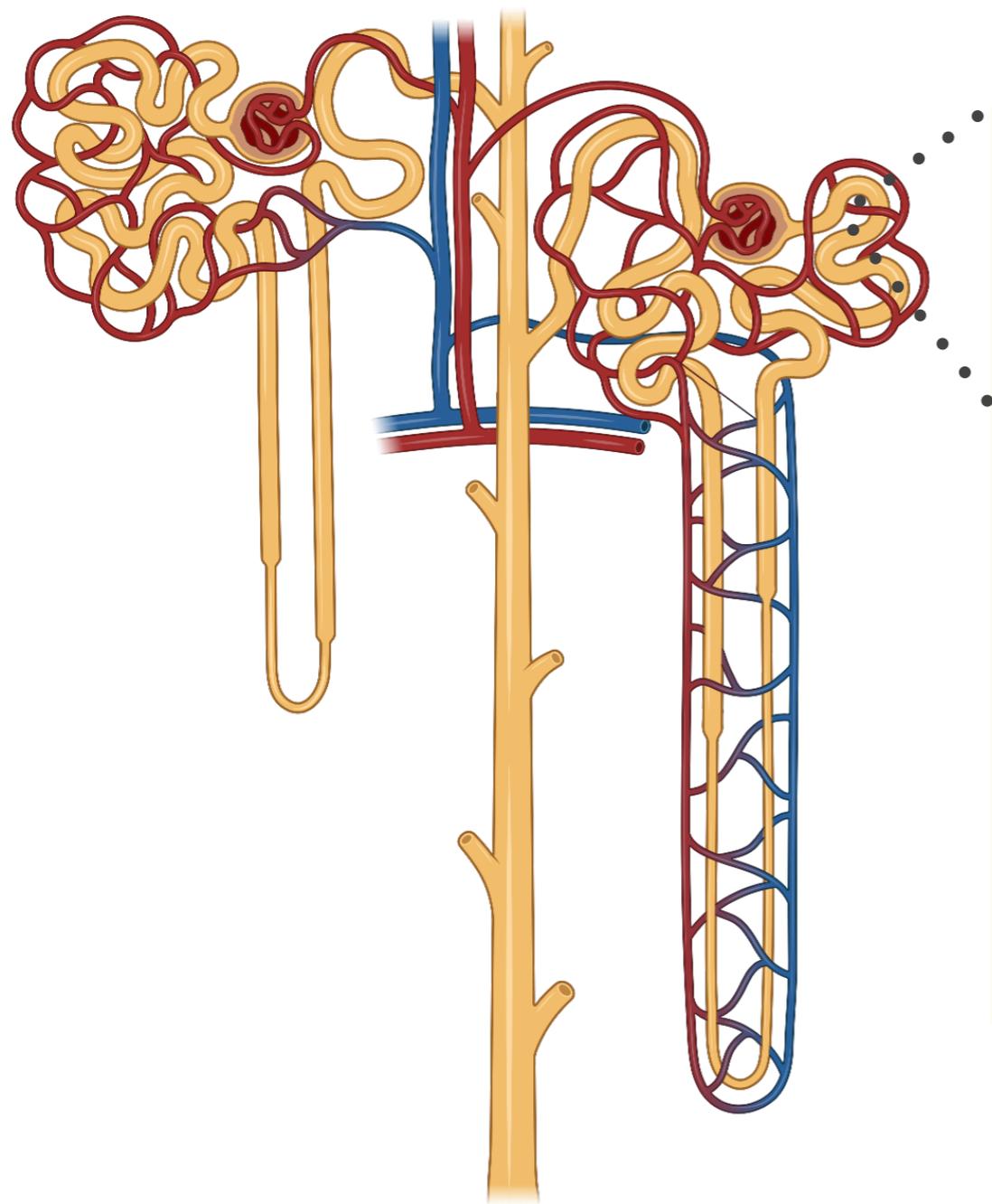


腎臓



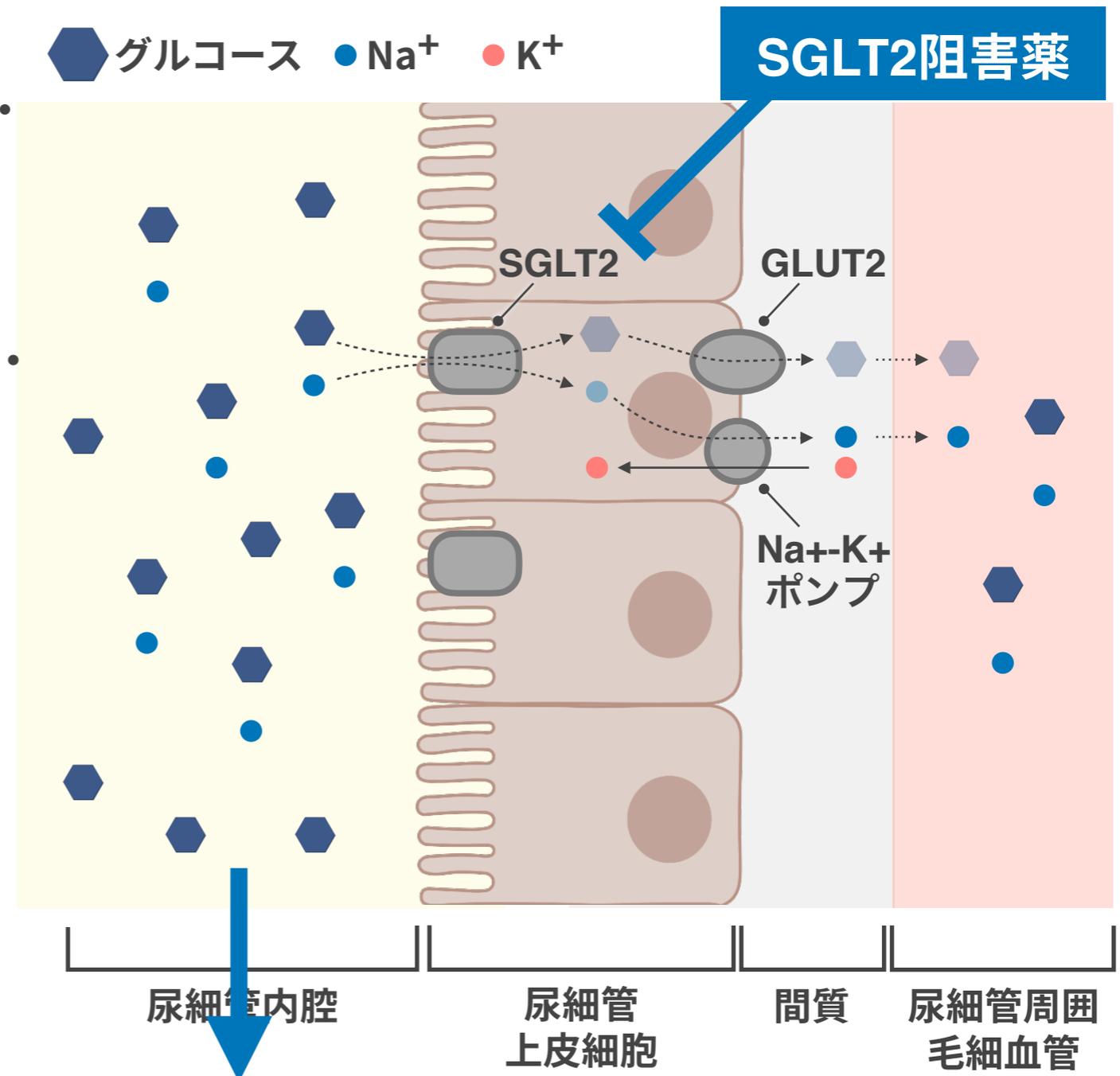
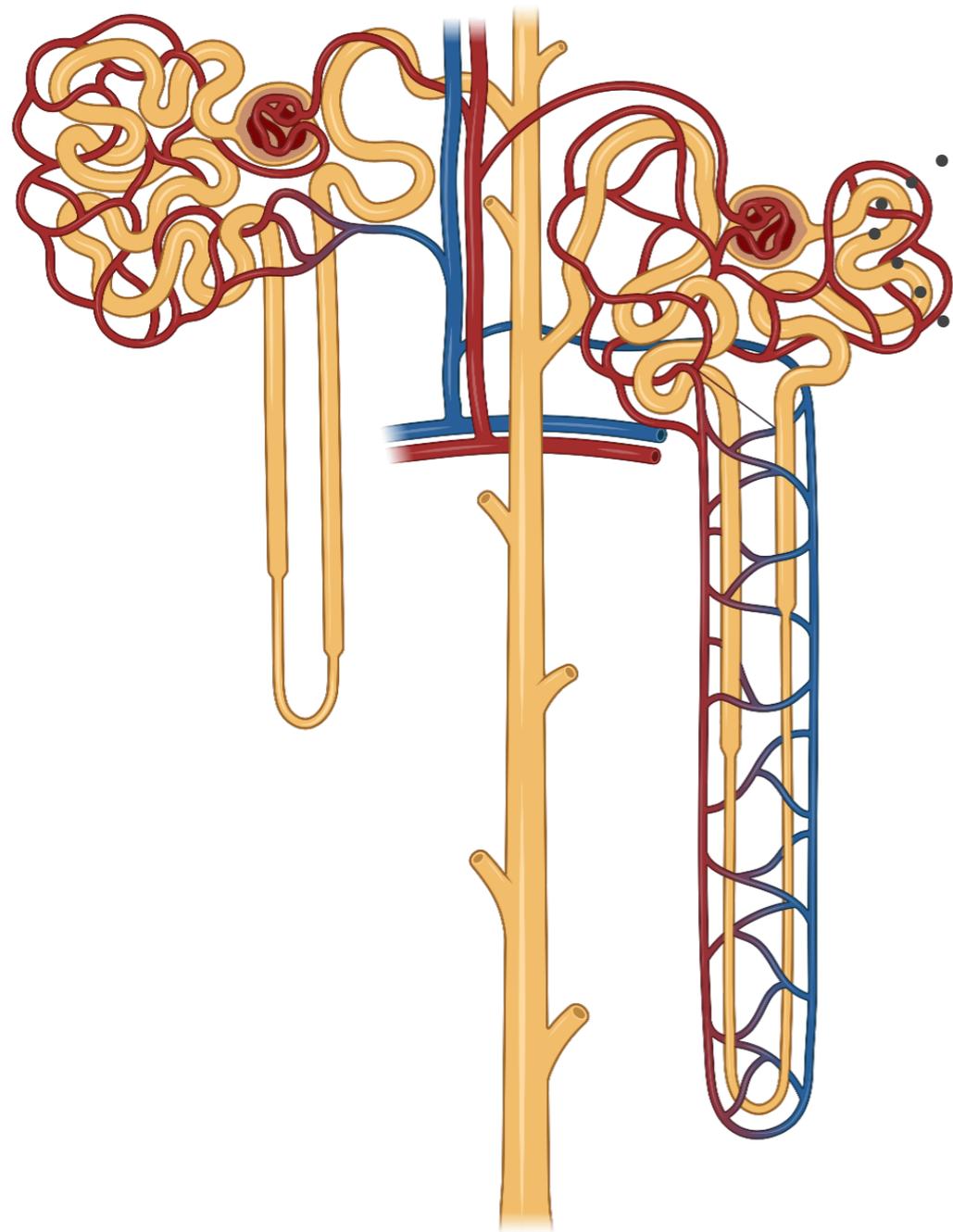
- 系球体
- 近位曲尿細管  
SGLT2が発現
- 近位直尿細管  
SGLT1が発現
- 遠位尿細管
- 集合管

# SGLT2はグルコースの再吸収に働く



参考：[SGLT2阻害薬とは](#)

# SGLT2阻害薬は血中へのグルコース再吸収を阻害する

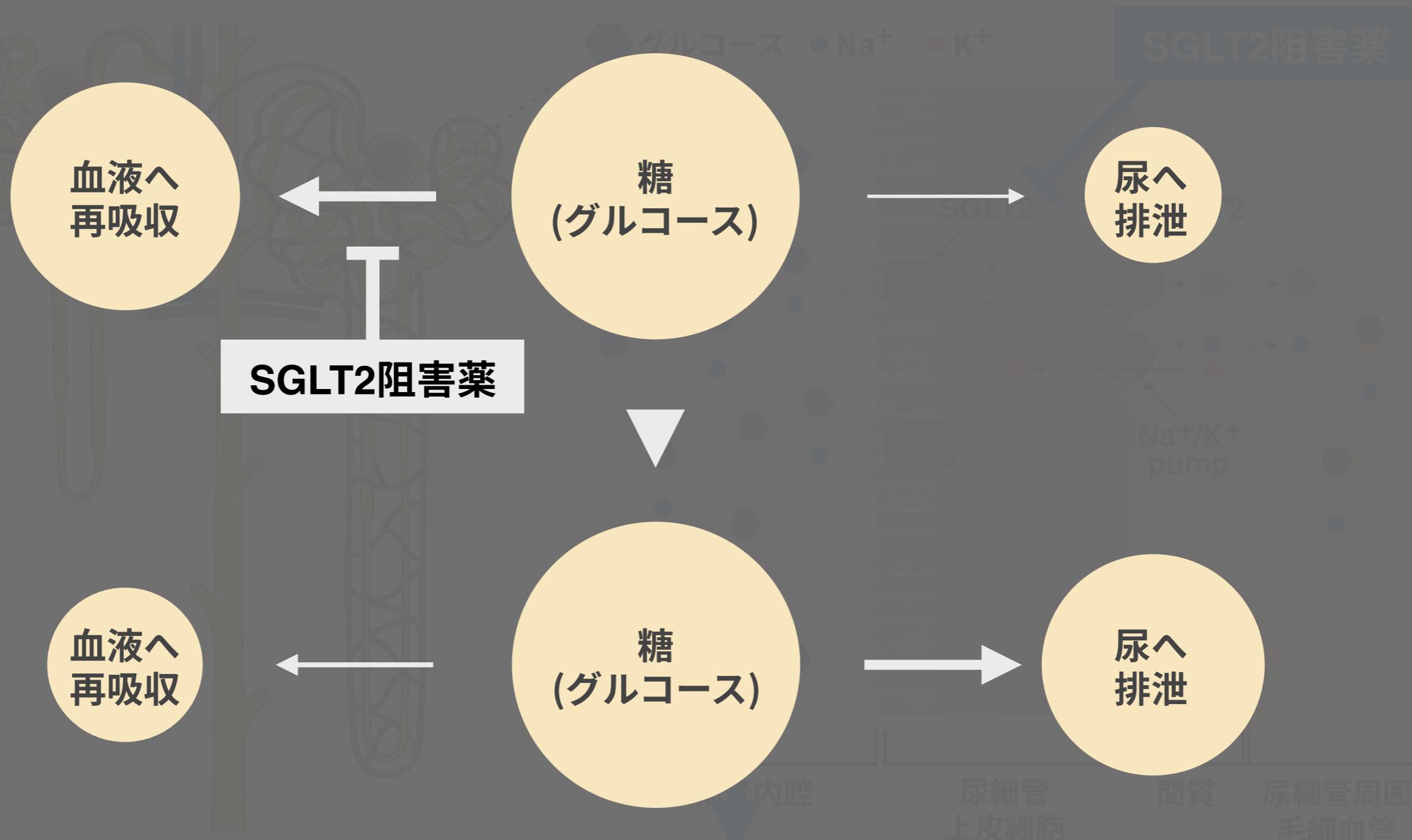


参考：[SGLT2阻害薬とは](#)

尿中に排泄される  
グルコースが増加

血液中のグルコースが減少  
血糖値の低下

# 発想. トランスポーターの活性を制御することで、血中のグルコース濃度を調節できるのでは？



糖尿病の治療に用いられる

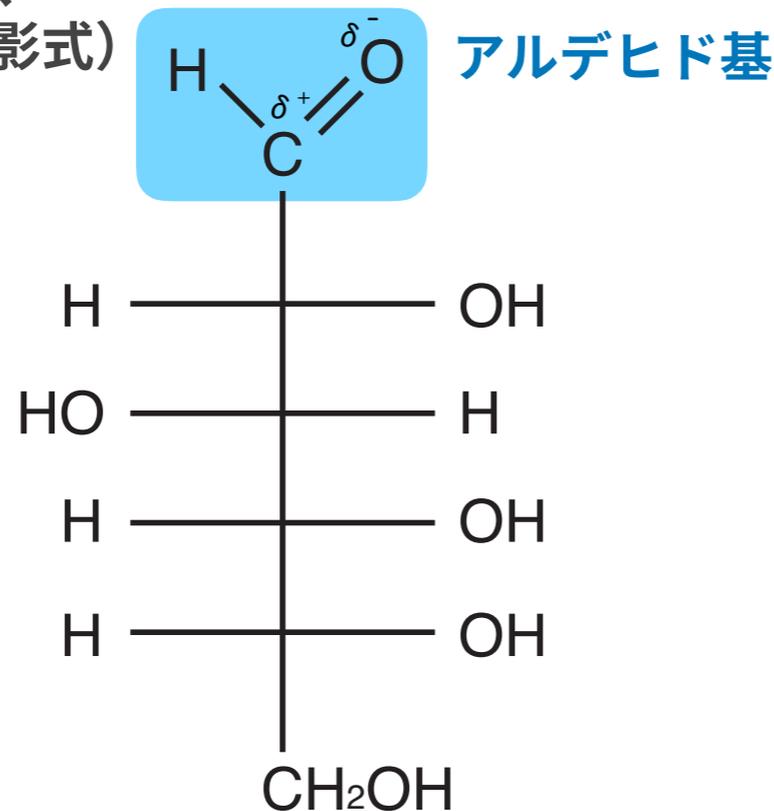
# 補足. タンパク質の糖化と糖尿病の病態

なぜ、血糖値が上昇することが問題なのか？

グルコースが多いと、タンパク質が糖化され機能を失う

▶ 多様な合併症 (Complications of diabetes) を引き起こす

D-グルコース  
(フィッシャー投影式)



タンパク質のアミノ残基やヒドロキシ基にランダムに結合、機能を損なわせる

糖が付加されるタンパク質：ヘモグロビン、水晶体成分、コラーゲン、ミエリン、フィブリノーゲン、フィブリン、カテプシンB、アンチトロンビンIIIなど

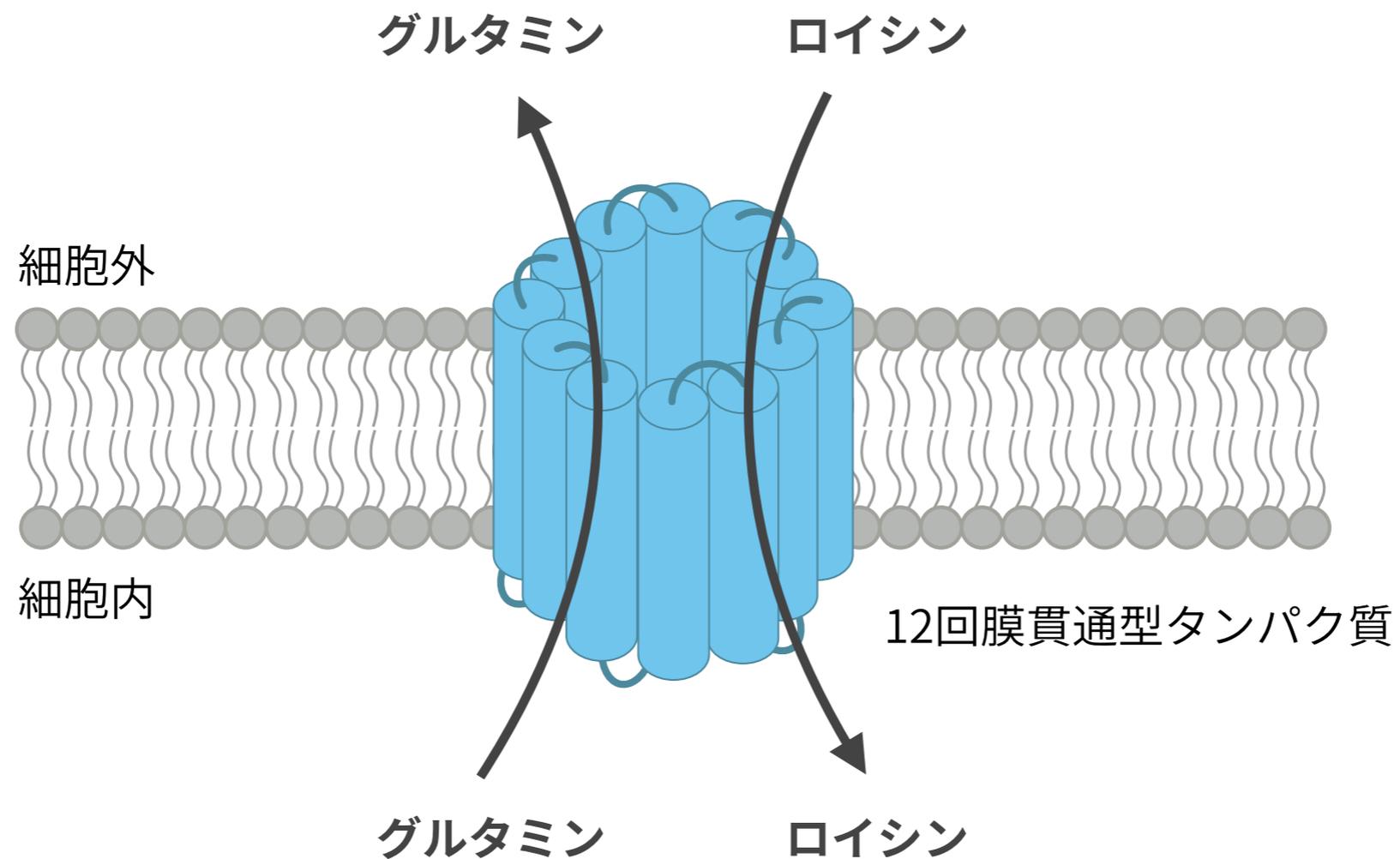
網膜細胞が死滅 → 失明

腎臓細胞が死滅 → 人工透析

筋細胞が死滅 → 四肢切断

# アミノ酸トランスポーターLAT1

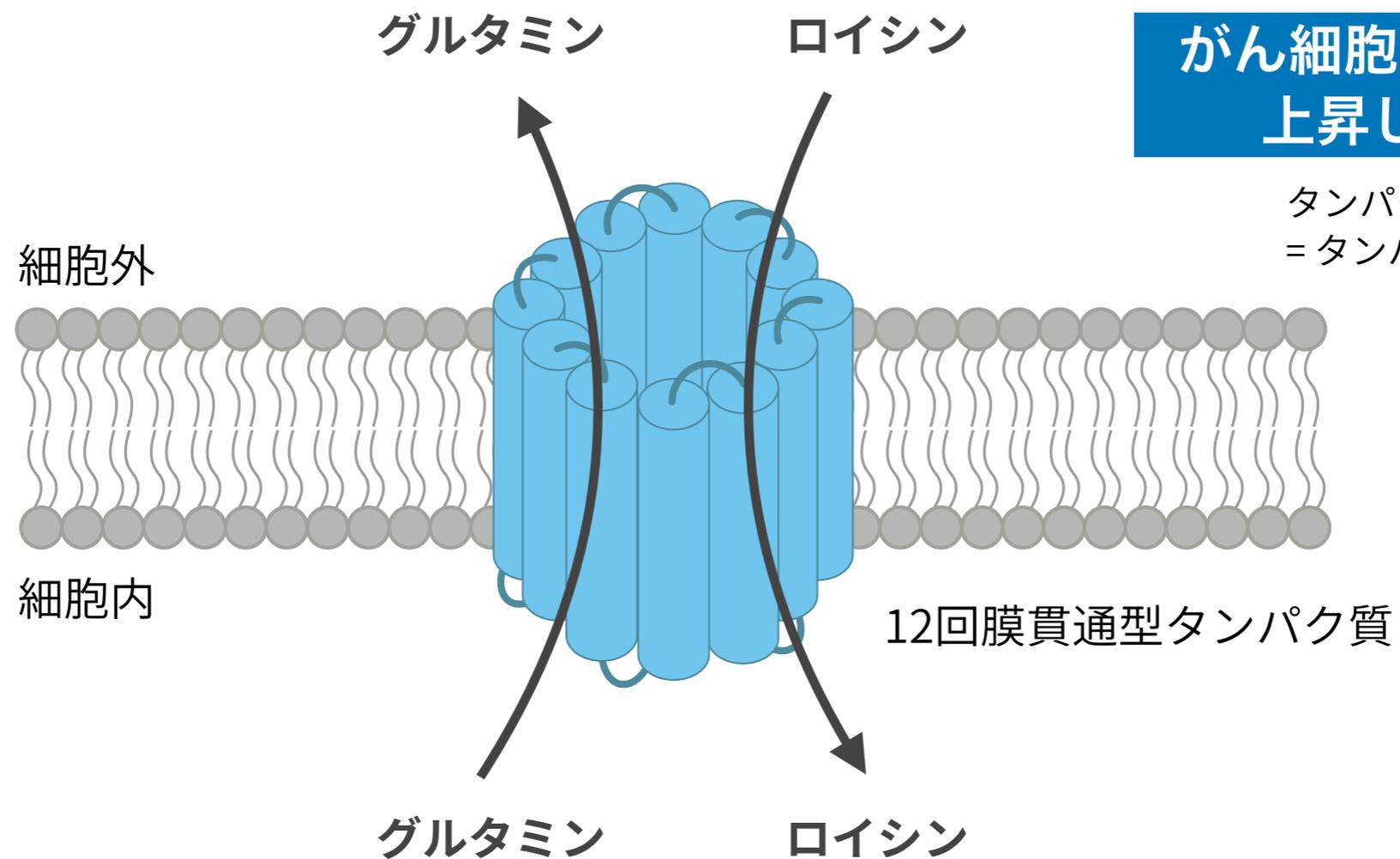
**LAT1** : L-type amino acid transporter 1. CD98hcタンパク質と二量体を形成。(下図では説明を省く)  
細胞膜に存在し、アミノ酸の交換輸送を行う。中性アミノ酸を取り込む



参考：永森 收志, 金井 好克 がんとアミノ酸トランスポーター

# アミノ酸トランスポーターLAT1

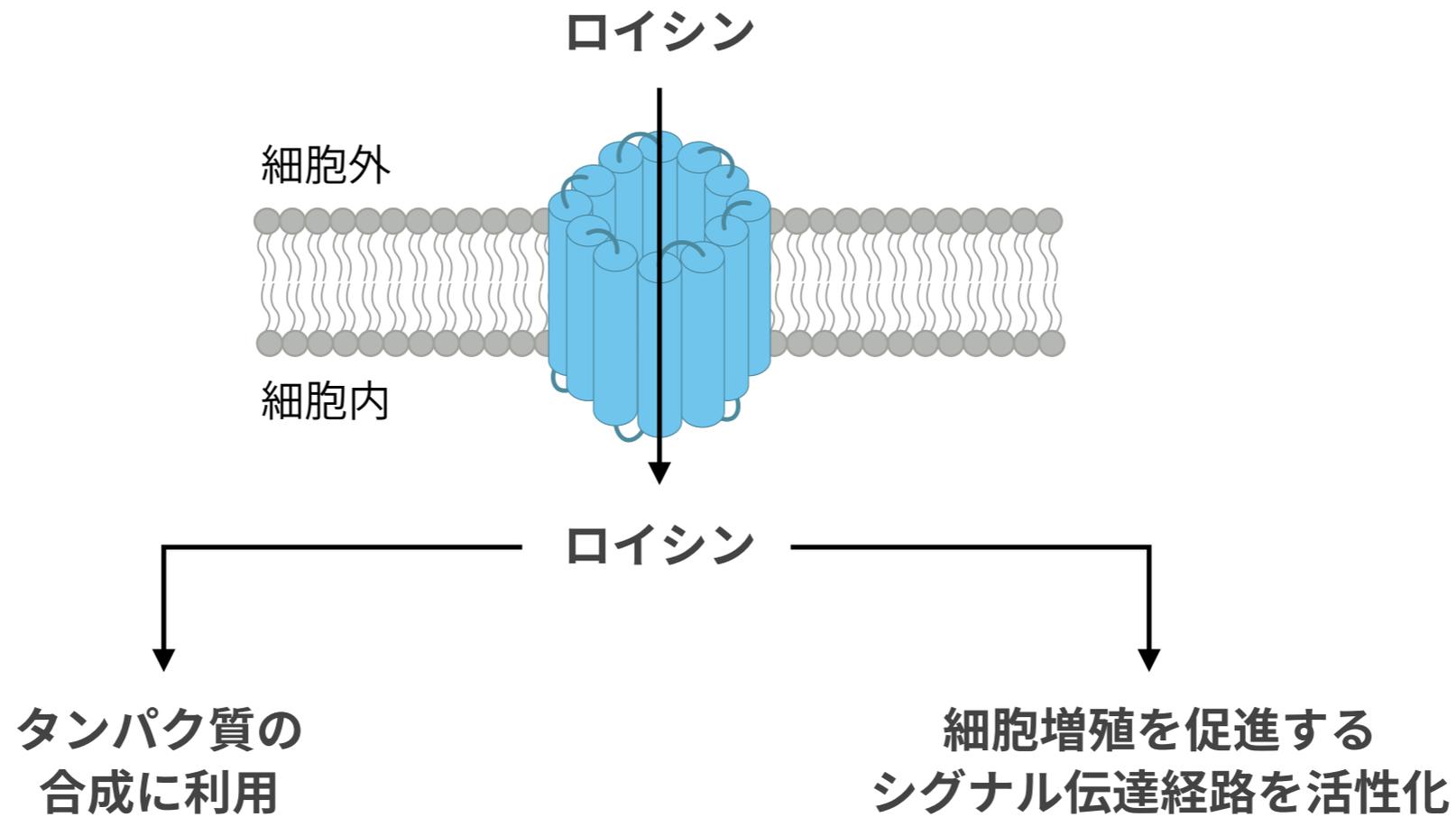
**LAT1** : L-type amino acid transporter 1. CD98hcタンパク質と二量体を形成。(下図では説明を省く)  
細胞膜に存在し、アミノ酸の交換輸送を行う。中性アミノ酸を取り込む



参考：永森 收志, 金井 好克 がんとアミノ酸トランスポーター

# いくつかのがんにおいてLAT1発現量が上昇している

**LAT1** : L-type amino acid transporter 1. CD98hcタンパク質と二量体を形成。(下図では説明を省く)  
細胞膜に存在し、アミノ酸の交換輸送を行う。中性アミノ酸を取り込む

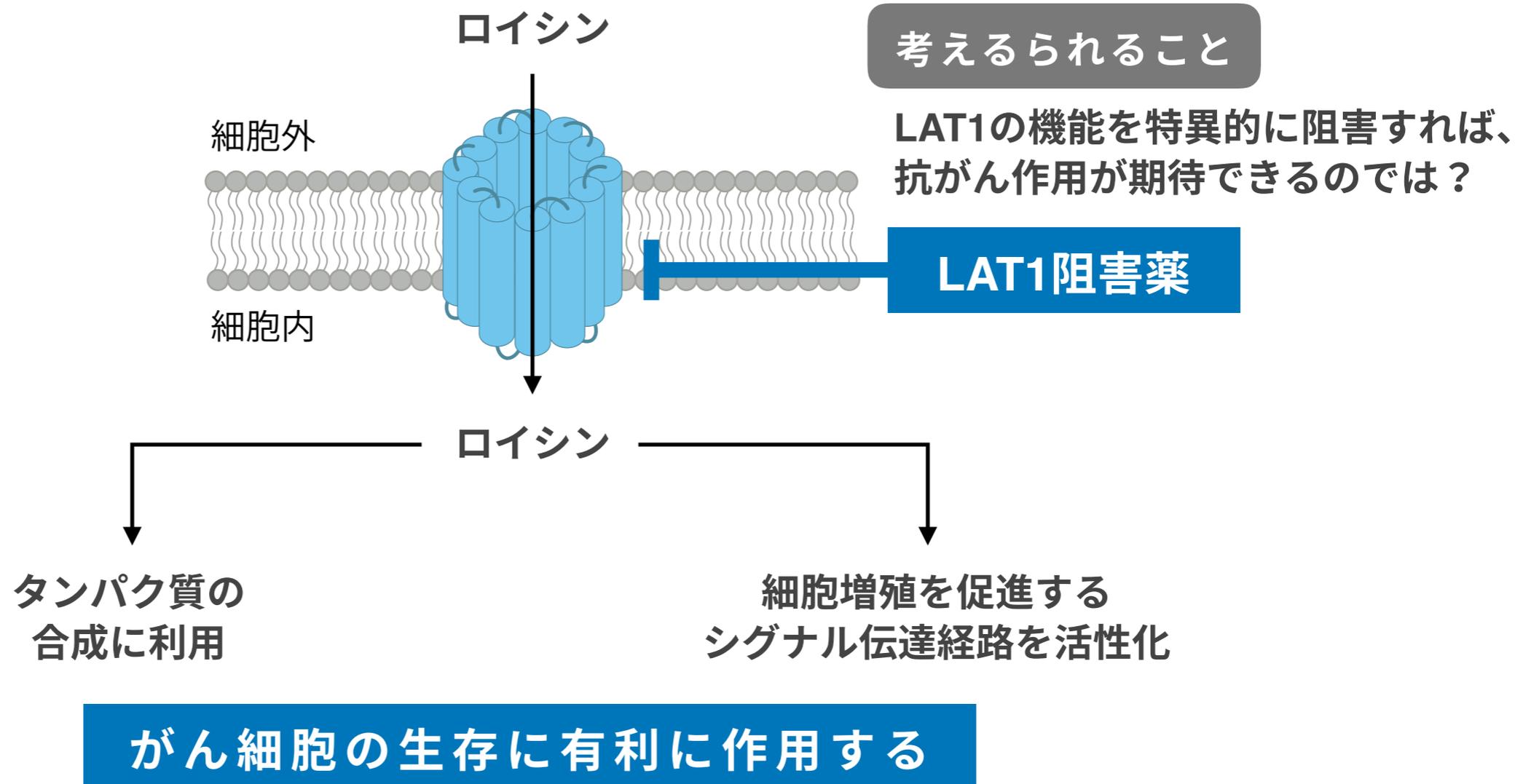


**がん細胞の生存に有利に作用する**

参考：永森 収志, 金井 好克 がんとアミノ酸トランスポーター

# 幾つかのがんにおいてLAT1発現量が上昇している

**LAT1** : L-type amino acid transporter 1. CD98hcタンパク質と二量体を形成。(下図では説明を省く)  
細胞膜に存在し、アミノ酸の交換輸送を行う。中性アミノ酸を取り込む



参考：永森 收志, 金井 好克 がんとアミノ酸トランスポーター

# チャンネルやトランスポーターの機能を調べるには？

すでに知られていること

脂質二分子膜は疎水性。しかし、タンパク質合成に使うアミノ酸や、エネルギー貯蔵に重要なグルコース、核酸合成に使うヌクレオシド、イオンなどは親水性である。

▼  
疑問

極性のある（電荷の偏りを持つ）分子はどのようにして細胞膜を通過するのか？

▼  
仮説

脂質膜に埋め込まれた膜タンパク質（チャンネルやトランスポーター）が重要？

▼  
調べること

脂質膜に埋め込まれたチャンネルやトランスポーターに、物質を輸送する活性があるか  
”評価”する

評価する・・・調べる、検討する

# リポソームを用いて物質輸送を評価する

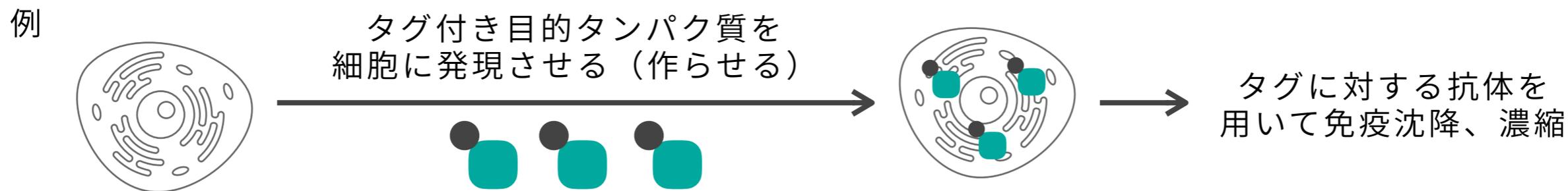
## 調べること

脂質膜に埋め込まれたチャンネルやトランスポーターに、物質を輸送する活性があるか  
”評価”する

## 実験手法

### 1. 目的のチャンネルやトランスポーターを精製する

■: 目的タンパク質 ●: タグ



### 2. リポソームに組み込む

リポソーム(Liposome): 人工細胞膜 Lipo-: 脂質の -some: “体”



# リポソームを用いて物質輸送を評価する

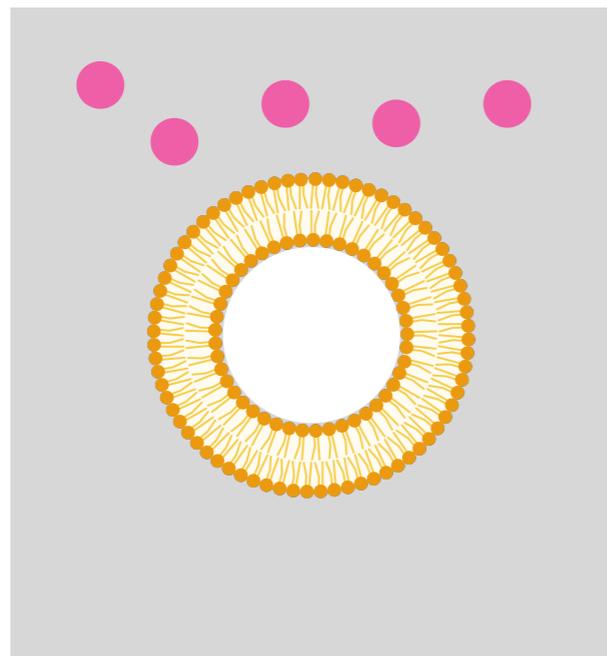
## 実験手法

イオン・・・電流値の変化を測定

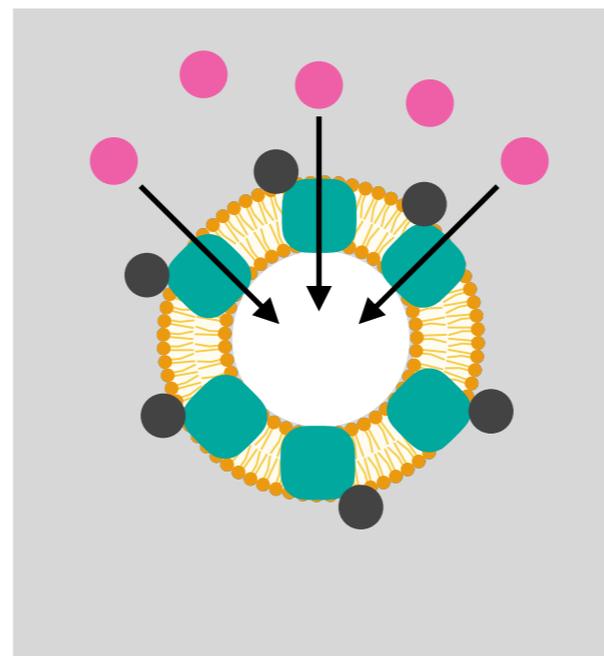
アミノ酸・・・放射性同位元素で標識して観察

## 3. プロテオリポソームを用い、物質の流入・流出をモニターする

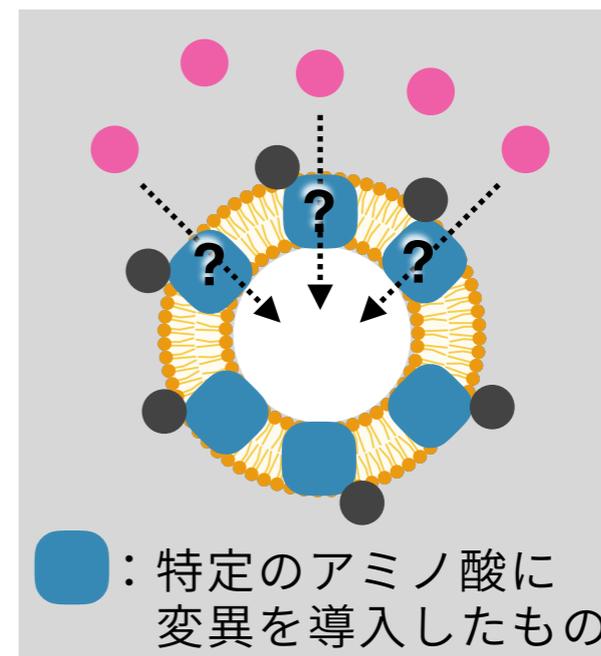
A. ただのリポソーム



B. プロテオリポソーム



C. 変異体解析



■：特定のアミノ酸に変異を導入したもの

AとBの比較で、■に輸送活性があるか調べる

A、B、Cの比較で、■に入れたアミノ酸変異が輸送活性に影響するか調べる

輸送活性に重要なアミノ酸を見つける

# 生体にとって重要かどうかを解析するには？

すでに知られていること

チャンネルやトランスポーターは、細胞膜やオルガネラの膜を通した物質の輸送を可能にする。

疑問

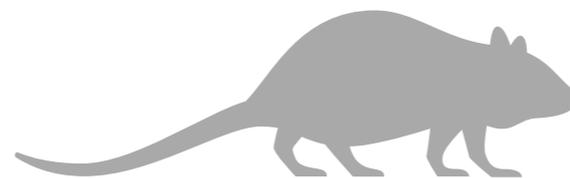
チャンネルやトランスポーターは、個体にとってどれほど重要なのか？

→ 生理的意義？

調べること

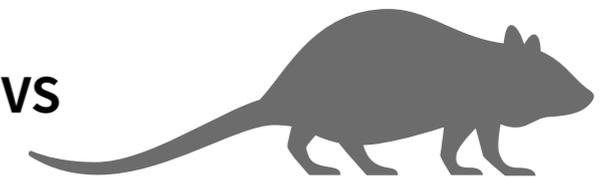
目的のチャンネルやトランスポーターを欠損した個体（マウスなどのモデル生物）で、どのような異常が見られるか野生型と比較する。

野生型 (WT: Wild-type)



VS

遺伝子Aノックアウト  
(欠損) マウス



# トランスポーターの生体内における機能

## 1 個々の細胞生存を維持する役割

→ 細胞への栄養供給、異物の排除、または代謝物を排出する役割を持つ

## 2 組織特異的な機能への寄与

→ 組織特異的な機能の一端を担い、正常な組織機能を実現させている

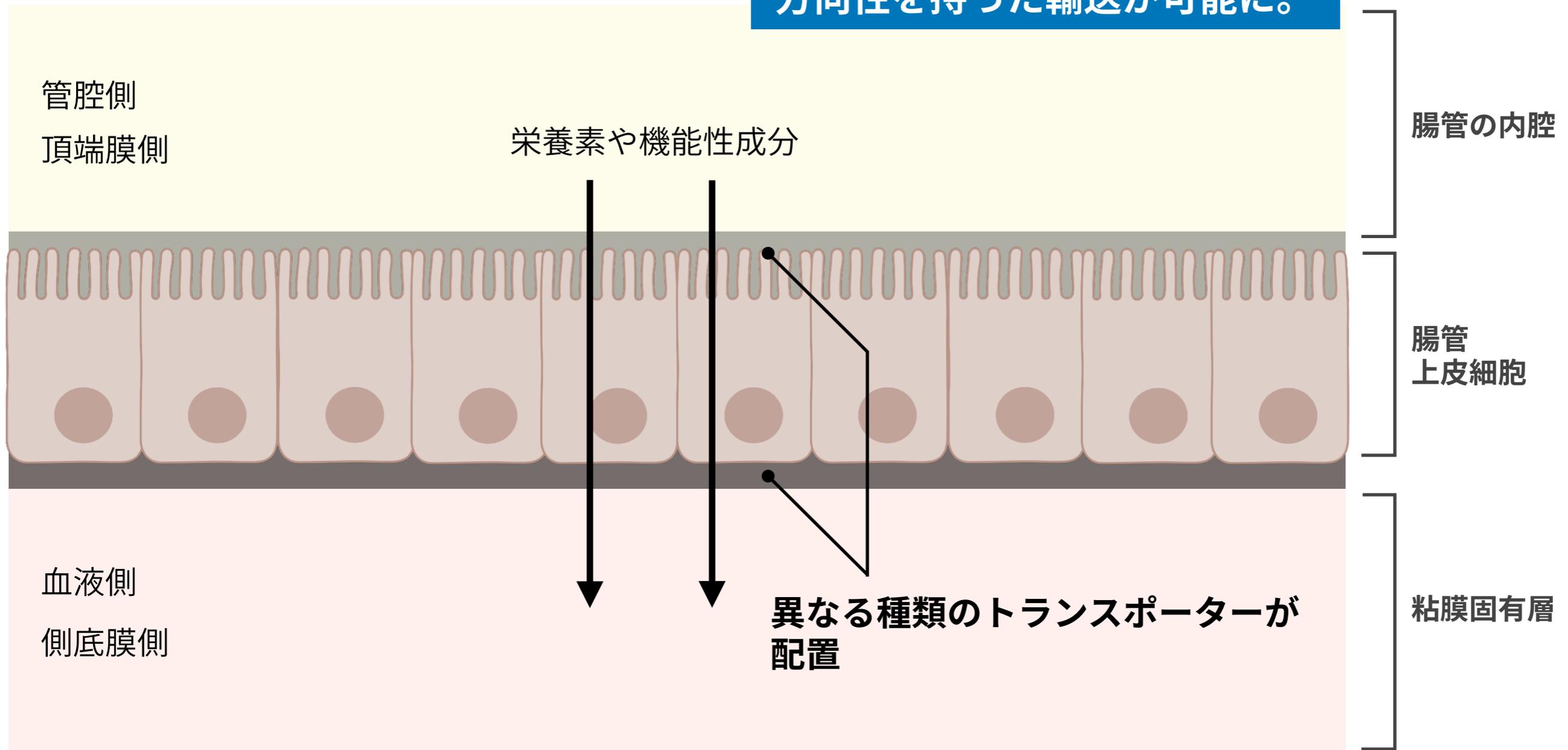
→ 組織によって発現しているトランスポーターの種類や量が異なる

**疑問** 組織ごとの発現はどのように制御されているか？  
→ 転写レベルでの制御がメイン。別で解説。

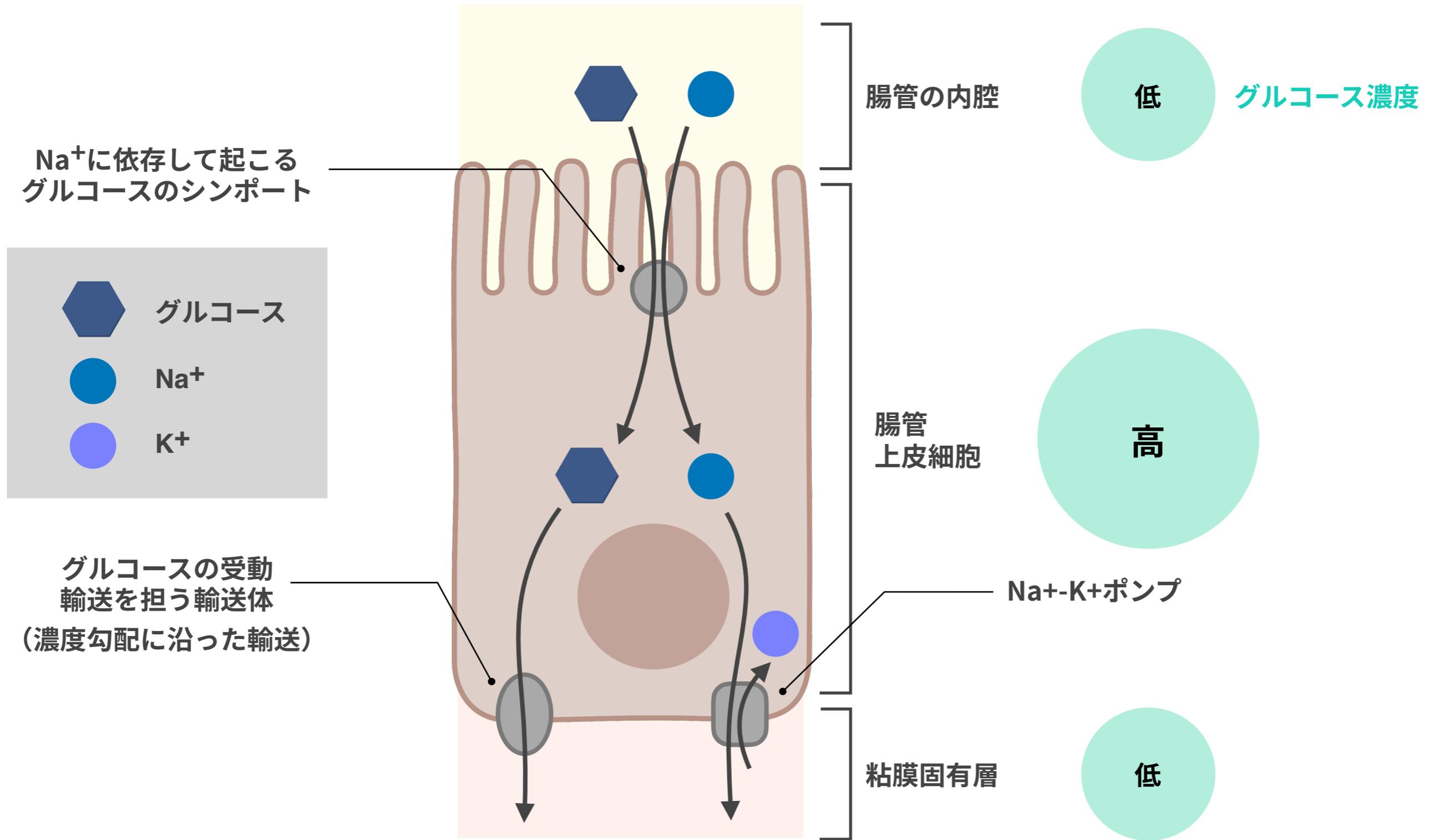
# 小腸上皮や腎尿細管上皮における役割

小腸上皮や腎尿細管上皮において、管腔側膜と側底膜に異なった性質を持つトランスポーターが配置されている。

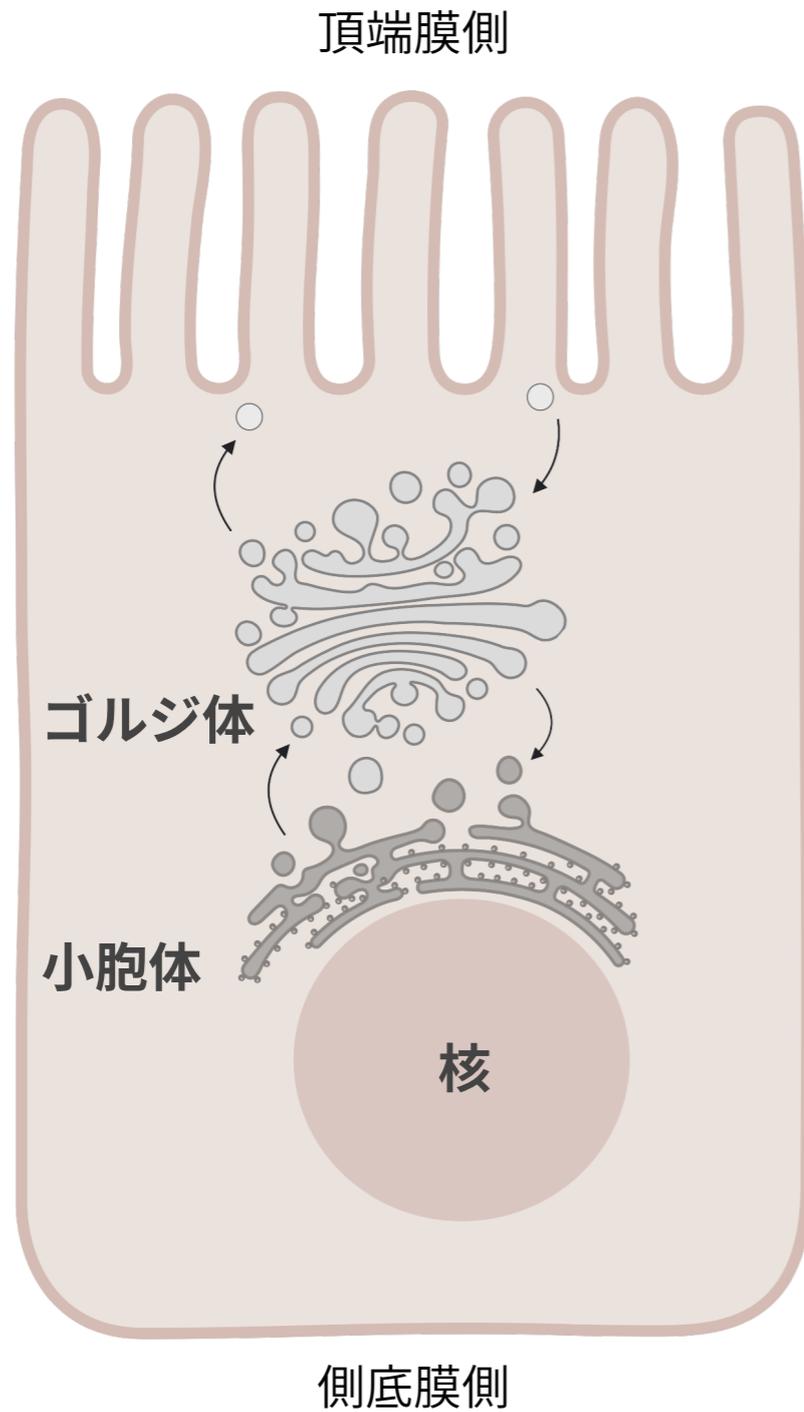
方向性を持った輸送が可能に。



# 腸管上皮細胞を横断したグルコースの輸送



# 腸管上皮細胞の極性はどのように形成される？



## 方向性のある輸送（極性輸送）の仕組み

核DNAから転写されたRNAを元に  
小胞体にてタンパク質が合成される



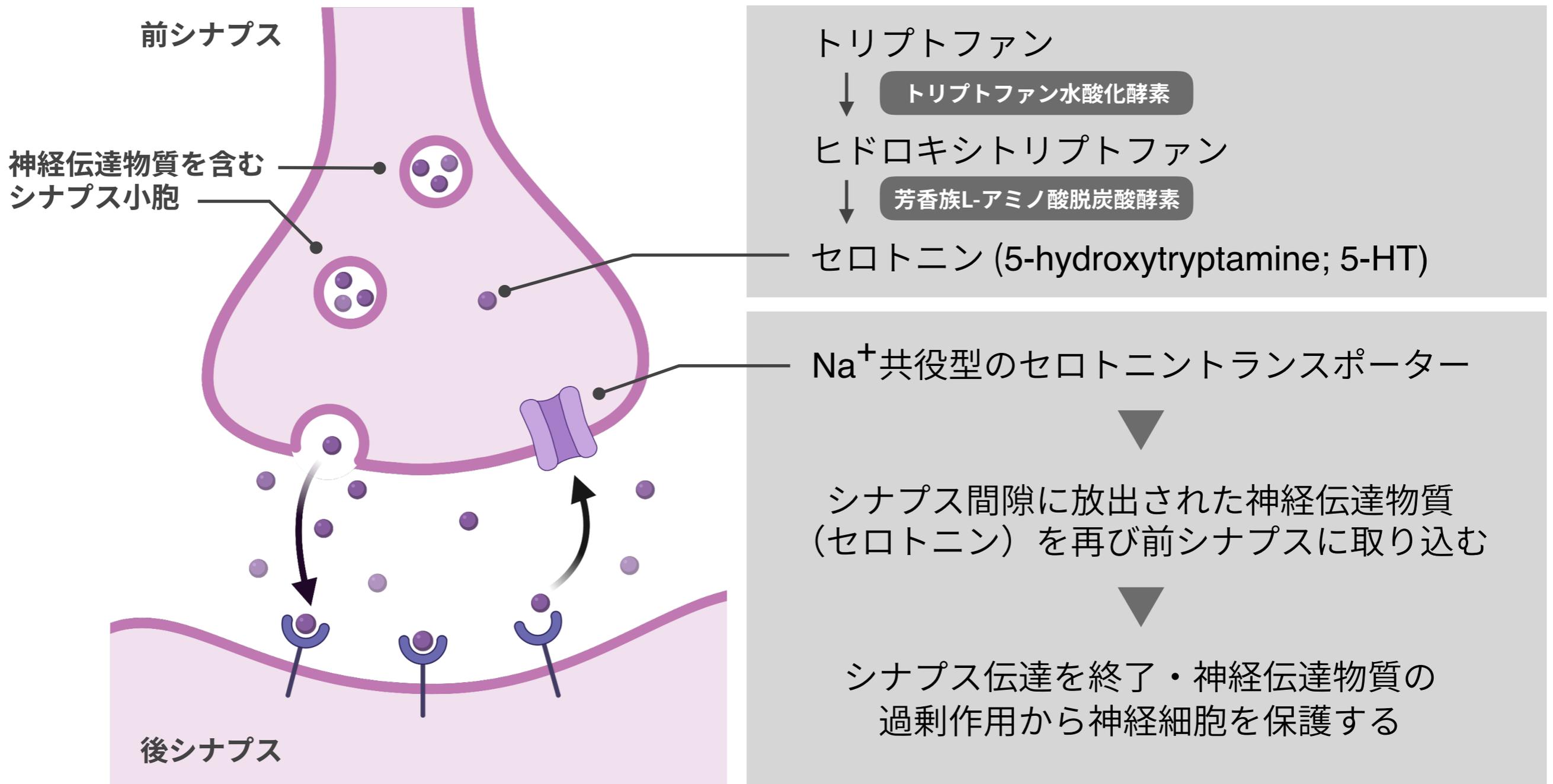
ゴルジ体への輸送後、特定の輸送小胞に  
分配され、濃縮される



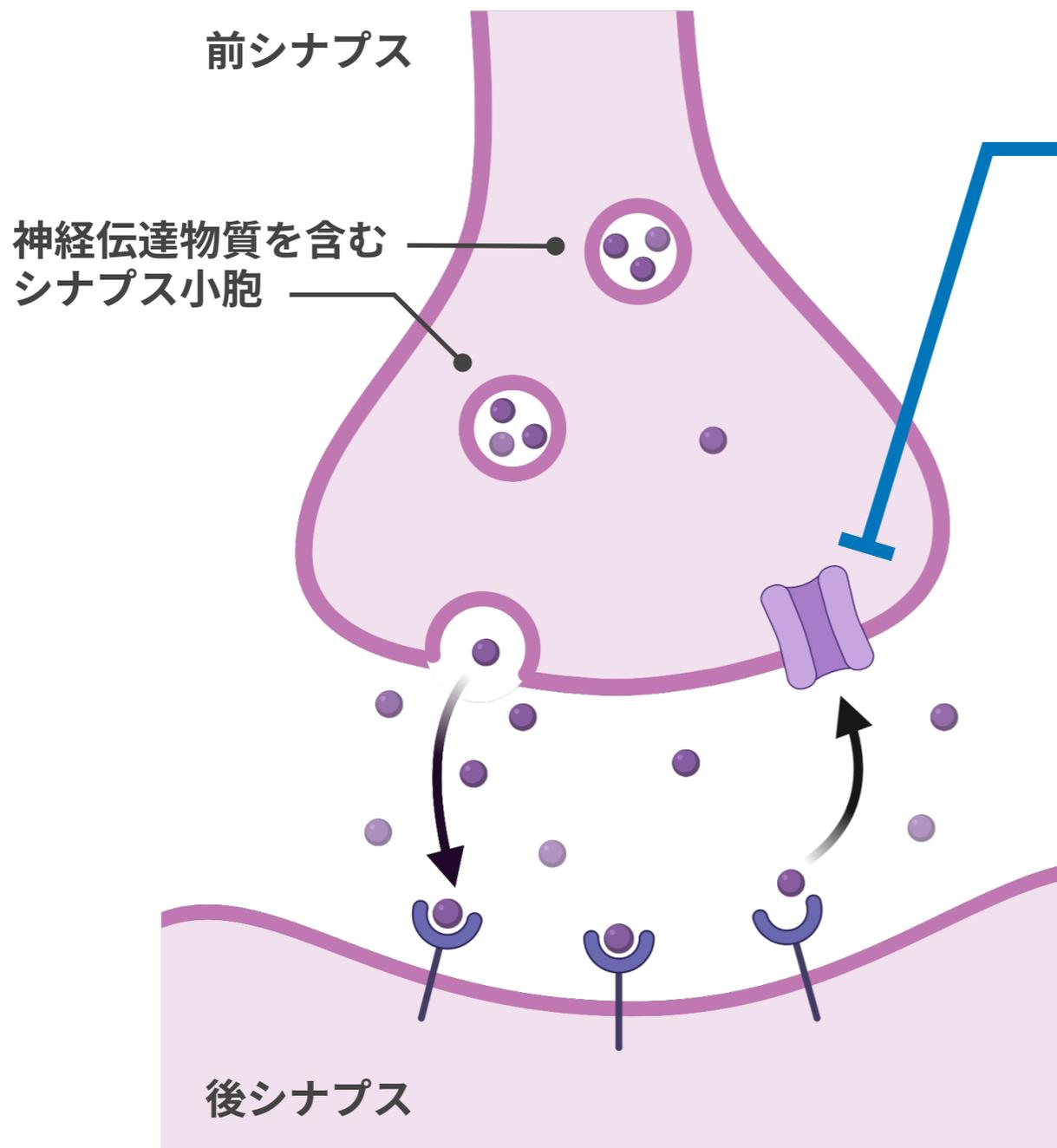
輸送小胞が細胞膜まで輸送され、  
細胞膜と融合する

参考： [大阪大学大学院医学系研究科 細胞学研究室HP](#)

# 神経伝達の調整に重要なSLCトランスポーター



# 神経伝達の調整に重要なSLCトランスポーター



## Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (選択的セロトニン再取り込み阻害薬)

トランスポーターの活性を阻害することで、シナプス間隙のセロトニン濃度を上昇させる



うつ状態の脳ではシナプスにおけるセロトニンの放出量が減少することが観察されている



SSRI服用でシナプス間隙に存在するセロトニンの量が増え、うつ状態の緩和につながる

# 参考文献

デイビッド・サダヴァ 著 丸山 敬、石崎 泰樹 訳  
カラー図解 アメリカ版 大学生物学の教科書 第1巻 細胞生物学

David Sadava, David Hillis, H Heller 著  
Life: The Science of Biology

Bruce Alberts, Julian Lewis, Martin Raff, Peter Walter, Keith Roberts, Alexander Johnson  
Molecular Biology of the Cell 5th edition

東京大学生命科学教科書編集委員会  
理系総合のための生命科学 第5版～分子・細胞・個体から知る“生命”のしくみ

永森 收志、金井 好克  
がんとアミノ酸トランスポーター  
<http://www.jbsoc.or.jp/seika/wp-content/uploads/2015/01/86-03-06.pdf>

田中光一 トランスポーターの分類と研究史  
<http://www.tmd.ac.jp/mri/aud/resources/CLINN1.pdf>