

# 視覚と受容体の順応・適応機構

特集 プロジェクト研究

河村 悟\*

Adaptation mechanisms in photoreceptors and other receptors

Key Words : vision, adaptation, calcium, S-modulin

## はじめに

我々の生活は感覚を通して外界からの情報を受け取り、それに対して適切な行動をとることによって成り立っている。これらの外界からの情報のうち、視覚によるものは90%以上を占めると言われている。言うまでもないが、視覚は我々が日常体験する明るさの中で機能している。日常の生活で気付くのは難しいが、この日常体験する明るさというのは以下で見えるように、驚くほど広範囲である。このような広範囲の明るさの中で視覚が機能するにはそれなりの仕組みが備わっているからである。この仕組みを順応と呼んでおり、最近の研究によってその分子機構の詳細が明らかになってきた。視覚に限らず嗅覚など感覚器一般に刺激を受容する機構に普遍性があることが知られており、順応に関しても共通する機構が存在することが推測されている。以下では視覚における順応の仕組みについて紹介する<sup>1,2)</sup>。

## 日常生活での明るさの変化

まず我々が日常経験する光の明るさについて数字で表してみる。真夏の昼の日差しのもとでは約 $10^5$ ルクス、月のない闇夜では約 $10^{-3}$ ルクスである。(図1参照)。我々の視覚系はさらに10倍強い光、弱い光のものとも見ることが出来ると言われてお

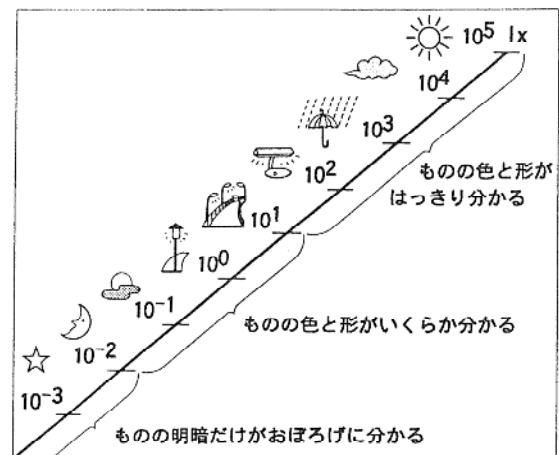


図1 我々の光環境

り、見ることの出来る明るさの範囲としては実に100億倍( $10^{10}$ )にも及んでいる。生物学的な反応として代表的な例である酵素反応を例にとると、反応基質の濃度によって酵素反応速度に変化があるのはせいぜい千倍( $10^3$ )の範囲である。この範囲からはずれると、基質濃度をいくら濃くしても反応の速度はそれほど大きくならない。つまり、酵素はこの濃度範囲の基質の濃度しか区別できない。生体における諸反応が化学反応であることを考えると、 $10^{10}$ という範囲で明るさを検出できることがどれほど驚くべきことかがご理解いただけるであろう。ではどのような仕組みでこれほどの明るさの範囲で視覚が機能できるのだろうか？それには大きな理由が2つある。1つは異なる明るさの範囲を受け持つ2種類の視覚システムが存在するためであり、もう1つはそのそれぞれの視覚システムにおいて、明るさの程度に応じて機能できる生物らしい仕組み、順応の仕組みが備わっているためである。以下では先ず2種類の視覚システムについて、次いで順応の仕組みを



\*Satoru KAWAMURA  
1949年6月27日生  
京都大学大学院理学研究科生物物理学  
専攻修了  
現在、大阪大学大学院・理学研究科・  
生物科学専攻、教授、京大理博、感覚  
生理学  
TEL 06-6850-5436  
FAX 06-6850-5444  
E-Mail kawamura@bio.sci.osaka-  
u.ac.jp

紹介する。

## 2種類の視覚システム

我々にものが見えるのは、光を受け取る細胞(視細胞)があり、光の有無を各視細胞が検出し、その信号が位置の情報として認識され、全体として像として認識されるからである。視細胞が光を検出した時、視細胞電位と呼ばれる電気的な応答を発生する。視細胞電位は視細胞が光を受け取ったシグナルである。光が強くなれば視細胞電位の大きさも大きくなる。つまり視細胞電位の大きさが光の強さを表す。視細胞には2種類あって、いずれも眼球中の網膜に存在し、1つは桿体と呼ばれる細胞で、もう1つは錐体と呼ばれる細胞である(図2参照)。桿体は光に対する感受性が高く、1光子でも検出することができるが、そのため明るいところでは飽和してしまっていて働くことができない。錐体は光の感受性が桿体とでは受け持つ明るさの範囲がもともと約100倍異なる。桿体と錐体のいずれも、それ自身で1000倍の明るさの違いを検出できるので、両視細胞をあわせて $10^5$ の範囲の明るさが検出できることになる(図3参照)。

## 明 順 応

実は今、上で述べたのは桿体と錐体、いずれも充分長い時間、完全に暗黒状態に置いておいたときの話である。この状態を暗順応しているという。桿体、錐体のいずれの視細胞もそれ自身でその時々光環境に合わせて、順応できる機能を備えている。いま、桿体を充分長い時間暗黒状態に置いておいたのち、強い光を当てて視細胞電位を飽和させたとする。そのまま強い光を当て続けると桿体はその強い光のもとで順応し(明順応)、飽和状態から開放され、応答が小さくなり、さらに $10^3$ 倍も強い光でも応答できるようになる(図3、矢印)。つまり、暗順応した状態では視細胞の光に対する感受性が高く、従って微弱な光でも検出ができるが、強い光の違いは区別できない。明順応すると光に対する感受性が低下し、その結果微弱な光は検出できないが、強い光の違いが区別できるようになる。日常で経験できる順応現象として、明るい所から急に映画館に入ったとき、暫くものが見えないものの、数分もすると見えるようになる現象がある。これは明順応状態から暗順応状態に変化したことに他ならない。一方、暗闇の映

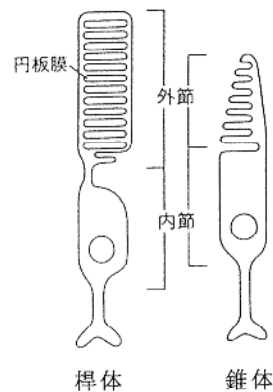


図2 視細胞桿体(左)と錐体(右)の模式図

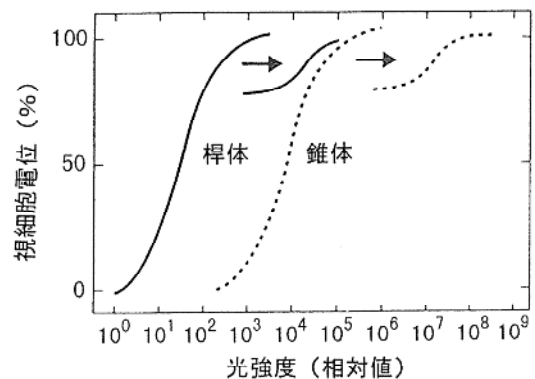


図3 光強度と視細胞電位の大きさの関係  
暗順応させておき、フラッシュ光を当てて視細胞電位を発生させる。その時のフラッシュ光の強度と発生した視細胞電位の大きさの関係を目盛ったもの。強い光を与え続け、明順応させると(→)、飽和から解放され、より強いフラッシュ光に対しても反応が出来るようになる。明順応中には強い光を与え続けているため、応答はゼロにはならない。

画館から急に明るいところに出たとき、初めは眩しいもののほんの数秒もすると眩しくなくなる。これは暗順応状態から明順応状態に変化したことに対応する。図3に示した明順応による変化は、与え続けている光の強度に応じた変化であり、その時々平均の光強度に応じて自動的に調節が行われる。このため日常気づくことはほとんどないが、急激に光環境が変わるとき、順応状態が変わっていることが自覚できるわけである。

以上のような順応は視細胞が光を受け取る仕組みを調節することによって行われている。順応の仕組みを理解いただくためにまず、視細胞が光を受け取る仕組みを紹介する。桿体と錐体とでは光の感受性

に約100倍の違いがあるだけで、光を受け取る仕組みには本質的な違いはないと考えられている。そこで以下では研究の進んでいる桿体について述べることにする。

### 視細胞が光を受け取る仕組み

視細胞には写真フィルムの銀粒子に相当する光を受け取る蛋白質分子が存在する。桿体に存在するこの様な分子をロドプシンという。ロドプシンは蛋白質部分オプシンと、光を吸収するための色素であるレチナール(ビタミンAアルデヒド)とから構成されている。光を吸収していないレチナールは11シス型であり、光を吸収するとオールトランス型に異性化する。つまり、光を吸収してレチナールが構造変化を起こす。その結果蛋白質部分の構造が変化し、この構造変化がロドプシンレベルでの光受容シグナルになる。構造変化を起こしたロドプシンは活性型となる(図4参照)。活性化されたロドプシンは酵素として機能し、三量体GTP結合蛋白質であるトランスデュージンを活性化する。活性化されたトランスデュージンはcGMPホスホジエステラーゼを活性化する。この様な3つの段階を経て視細胞内の

cGMPが分解される。以上の分子はすべて、視細胞の外節(図2)に存在する。

さて、視細胞の外節の細胞膜にはcGMPが結合すると開くイオンチャンネルがある<sup>3)</sup>。cGMP依存性イオンチャンネルと呼ばれるが、このイオンチャンネルはNa<sup>+</sup>やCa<sup>2+</sup>などの陽イオンを通す。視細胞に光が当たっていないとき、ロドプシンが活性化されていないので細胞内のcGMPは分解されず、その濃度は比較的高い。その結果、このイオンチャンネルが開いており、外節には陽イオンが流れ込んでいる(図4参照)。ロドプシンが光を吸収すると上記の反応が進行し、cGMPが分解されその濃度が下がる。その結果、イオンチャンネルからcGMPがはずれこのチャンネルは閉じる。その結果、陽イオンの流入が止まり、細胞内へのプラスの電荷の供給が絶たれるので、細胞内は光が当たっていない時に比べてマイナスになる。このような電気的な変化が視細胞が光を受け取ったシグナルであり、視細胞電位である。

3段階もの反応が進行する経過において、ロドプシン分子による光受容シグナルが増幅されている。すなわち、1ロドプシン分子の活性化によって約500分子のトランスデュージンが活性化される。活性化された1分子のトランスデュージンは1分子のホスホジエステラーゼしか活性化しないが、活性化された1分子のホスホジエステラーゼが1000分子のcGMPを分解する。従って1分子のロドプシンが活性化されたことにより、5×10<sup>5</sup>のcGMPの分解が行われる。その結果視細胞1個あたり1分子のロドプシンが活性化されても視細胞は電気的にそのシグナルを検出することが出来る。暗順応した桿体視細胞は非常に感度の高い光検出器である。

### 明順応の仕組み

さて、次に明順応の仕組みについて述べる。上記の光を受け取る仕組みが明らかにされたのは12～13年前である。その後、この分野の多くの研究者たちの興味は順応の仕組みに移った。光を受け取る仕組みが明らかになり、cGMP依存性イオンチャンネルの性質が明らかにされた結果分かったのは、このチャンネルはNa<sup>+</sup>に加えてCa<sup>2+</sup>も透過するということであった<sup>4,5)</sup>。この結果から直ちに、光が視細胞に当たったとき、外節中のCa<sup>2+</sup>濃度は、減少することが推察された。つまり、暗時、イオンチャンネルが開いている時にはCa<sup>2+</sup>は外節内に流れ込んで

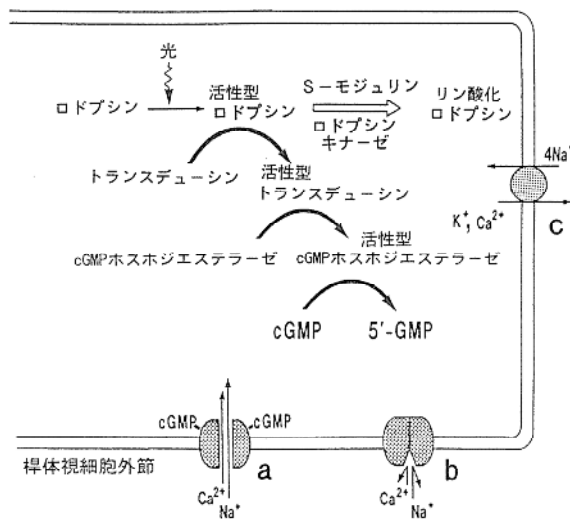


図4 視細胞電位発生機構と順応機構  
外節の細胞膜にはcGMPが結合して開くイオンチャンネルがある。光が当たっていない時細胞内のcGMP濃度が高いのでcGMPがチャンネルと結合して陽イオンが細胞内へ流入している(a)。光が当たってロドプシンが活性されるとcGMPが分解され、チャンネルが閉じる(b)。チャンネルを通して流入したNa<sup>+</sup>は内節から、またCa<sup>2+</sup>は外節細胞膜上のNa<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>、Ca<sup>2+</sup>交換ポンプ(c)によって排出される。詳しくは本文参照。

おり、流れ込んだ  $\text{Ca}^{2+}$  は交換ポンプによってくみ出されている(図4参照)<sup>6,7)</sup>。その結果、暗時の視細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  濃度は流入とくみ出しの釣り合う濃度にある。その濃度はおよそ 500 nM 程度であると報告されている<sup>8,9)</sup>。明時にはチャンネルが閉じ、 $\text{Ca}^{2+}$  の流入が止まる。交換ポンプは光に関係なく働いているため、明時には流入が無い分だけ細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  濃度は減少する。非常に強い光が当たり続けると  $\text{Ca}^{2+}$  濃度は 10 nM 程度まで減少すると報告されている<sup>10)</sup>。それまでの実験結果によると、 $\text{Ca}^{2+}$  は光と同じ効果を持つことが報告されていた。 $\text{Ca}^{2+}$  濃度が減少するということは光の効果が減少することに他ならないので、光が当たり続けると光の効果が減少することになる。つまりこの推察から、光が当たり続けると視細胞内の  $\text{Ca}^{2+}$  濃度が減少し、そのことにより光の効果が減少すると考えられる。光の効果が減少するということは光に対する感受性が低下することに他ならない。実験的に、光が当たっても  $\text{Ca}^{2+}$  濃度が減少しないような条件を設定し、視細胞に光を当てると、視細胞の光感受性は低下せず、すなわち明順応が起こらないことが明らかにされた<sup>11,12)</sup>。このことから、 $\text{Ca}^{2+}$  濃度の減少によって明順応が引き起こされることが明らかになり、その分子メカニズムの研究が始まった。

約 10 年前、筆者がある実験を行っていたとき、偶然 S-モジュリンと名付けた蛋白質の存在に気づいた<sup>13)</sup>。その後の研究結果に基づき S-モジュリンの働きをまとめると以下ようになる。S-モジュリンの示す性質から、この蛋白質は光を受け取る仕組みを調節して視細胞の光感受性を調節していると考えることができる。

光が消えると視細胞は電気的な応答を止める必要がある。そのためには、活性化されたロドプシンは不活性化されなければならない。それはリン酸化によって行われ<sup>14)</sup>(図4)、一般にロドプシンのリン酸化と呼ばれている。S-モジュリンはこのロドプシンのリン酸化を  $\text{Ca}^{2+}$  依存的に阻害する<sup>15)</sup>。すなわち、暗時、視細胞に光が当たっていないときには細胞内の  $\text{Ca}^{2+}$  濃度はおよそ 500 nM 程度と高い。この時光が当たってロドプシンが活性化されると S-モジュリンは  $\text{Ca}^{2+}$  と結合してロドプシンのリン酸化を阻害する。すなわち、活性型のロドプシンの寿命が延びることになるのでたくさんの cGMP が分解され、光応答は大きく、応答は飽和しやすい。一

方、光が当たり続け、明順応する条件になると外節内の  $\text{Ca}^{2+}$  濃度が減少する。この時、先ほどと同じ強さの光が当たったとすると、同じ量のロドプシンが活性化される。しかし  $\text{Ca}^{2+}$  と結合できないので S-モジュリンはロドプシンのリン酸化を阻害しない。従って活性化されたロドプシンは速やかにリン酸化され不活性化される。活性型ロドプシンの寿命が短いので分解される cGMP の量が少なくなり、光応答は小さい。このような S-モジュリン作用を考えることによって、明順応の現象を説明することが出来る。最近の電気生理学的研究によって、S-モジュリン作用が桿体内で機能していることが示されている<sup>16,17)</sup>。

S-モジュリンはロドプシンのリン酸化を阻害する。では S-モジュリンが作用する相手はどのような分子であろうか? 候補として、光で活性化されたロドプシンと、リン酸化を担うリン酸化酵素であるロドプシンキナーゼの 2 つが考えられる。活性化されたロドプシンに作用する場合には、活性型ロドプシンに S-モジュリンが結合しているため、ロドプシンキナーゼが到達できず、結果としてリン酸化が起こらないという機構が考えられる。一方、ロドプシンキナーゼに作用する場合は、S-モジュリンが直接ロドプシンキナーゼに結合し、そのリン酸化活性を阻害すると考えられる。2 つの可能性の何れであるのかを明らかにするため、S-モジュリンが結合する蛋白質を同定した。その結果、S-モジュリンはロドプシンには結合せず、60 kDa の分子量を示す蛋白質と結合した。この分子量はロドプシンキナーゼの分子量に一致する。そのほかの実験結果をも含めて考慮すると、は S-モジュリンはろドプシンキナーゼに直接結合し、リン酸化活性を阻害することが明らかになった<sup>18)</sup>。

1991 年に著者ら<sup>13)</sup>がこの蛋白質の存在を発表して 1 カ月後、米国のグループが S-モジュリンと良く似た蛋白質リカバリンの存在を発表した<sup>19)</sup>。但し彼らはリカバリンは S-モジュリンとは機能が全く異なるものとして報告した。S-モジュリンはカエルから、また、リカバリンはウシから見いだされたもので、存在する動物種が異なるため、両者が同じ種類の蛋白質であってどちらかが間違っているのか、あるいは別々の種類の蛋白質であって両者とも正しいのか明かでなかった。しかしその後の筆者らの研究によって、機能的にはリカバリンは S-モジュリ

ンそのものであった<sup>20)</sup>。米国グループも種々実験を重ねた結果、矛盾を説明できなくなり、1993年には自分たちが間違っていたことを認めるに至った<sup>21)</sup>。このような経過によってリカバリンはウシのS-モジュリンであることが確定した。

S-モジュリンの発見が契機となって、S-モジュリン様蛋白質が数多く見いだされてきた。それらは何れも神経系で発現しており、Neuronal Calcium Sensor (NCS)とも呼ばれている<sup>22,23)</sup>。それら蛋白質の機能は現在のところ、S-モジュリン以外の1例をのぞいて、機能、作用機構は明らかにされていない。そこで筆者らは、これら蛋白質がS-モジュリンと同じ機能を持つかどうかを検討した。その結果、調べたすべての蛋白質において、S-モジュリンと同様に、ロドプシンのリン酸化を高Ca<sup>2+</sup>濃度で阻害した<sup>22,23)</sup>。この結果から、これらNCS蛋白質は、それぞれが存在する組織・細胞においてCa<sup>2+</sup>濃度依存的にリン酸化反応を制御することにより、それぞれの機能を果たしている可能性が高いと考えられる。

以上で示したように、視細胞における順応現象にS-モジュリンが関与している可能性が高い。視覚に限らず、感覚器一般に順応が起こることは日常ちょっと気をつければ容易に経験出来ることである。感覚器における刺激受容には共通する機構が存在することが知られており、また、Ca<sup>2+</sup>が順応に重要な働きをすることが知られている。したがって、他の感覚器にも視細胞と類似の順応機構があって、S-モジュリン様蛋白質が存在している可能性が考えられる。視細胞の順応機構をさらにより詳細に明らかにすると同時に、視細胞で明らかにしてきた順応機構が、他の感覚器にも存在しているかどうか、今後、研究を進めたいと考えている。

## 文 献

- 1) Kawamura S. In : Djamgoz MBA, Archer SN & Vallergera S (eds). Neurobiology and clinical aspects of the outer retina. Chapman & Hall, London 105-131 (1995).
- 2) 河村 悟 蛋白質 核酸 酵素, 43 : 1806-1813 (1998).
- 3) Fesenko EF, Kolesnikov SS & Lyubarsky AL. Nature, 313 : 310-313 (1985).
- 4) Yau K-W & Nakatani K. Nature, 309 : 352-354 (1984).
- 5) Hodgikin AL, McNaughton PA & Nunn BJ. J Physiol, 358 : 447-468 (1985).
- 6) Yau K-W & Nakatani K. Nature, 311 : 661-663 (1984).
- 7) Cervetto L, Lagnado L, Perry RJ, Robinson DW & McNaughton PA. Nature, 337 : 740-743 (1989).
- 8) McNaughton PA, Cervetto L & Nunn BJ. Nature, 322 : 261-263 (1986).
- 9) Gray-Keller MP & Detwiler P. Neuron, 13 : 849-861 (1994).
- 10) McCarthy ST, Younger JP & Owen WG. J Neurophysiol, 76 : 1991-2004 (1996).
- 11) Matthews HR, Murphy RLW, Fain GL & Lamb TD. Nature, 334 : 67-69 (1988).
- 12) Nakatani K & Yau K-W. Nature, 314 : 69-71 (1988).
- 13) Kawamura S & Murakami M. Nature, 349 : 420-423 (1991).
- 14) Chen J, Makino CL, Peachey NS, Baylor DA & Simon MI. Science, 267 : 374-377 (1995).
- 15) Kawamura S. Nature, 362 : 855-857 (1993).
- 16) Matthews HR. J Gen Physiol, 109 : 141-146 (1997).
- 17) Sagoo MS & Lagnado L. Nature, 389 : 392-395 (1997).
- 18) Sato N & Kawamura S. J Biochem, 122 : 1139-1145 (1997).
- 19) Dizhoor AM, Ray S, Kumar S, Niemi G, Spencer M, Brolley D, Walsh KA, Philipov PP, Hurley JB & Stryer L. Science, 251 : 915-918 (1991).
- 20) Kawamura S, Hisatiomi O, Kayada S, Tokunaga F & Kuo C-H. J Biol Chem, 268 : 14579-14582 (1993).
- 21) Hurley JB, Dizhoor AM, Ray S & Stryer L. Science, 260 : 740 (1993).
- 22) De Castro E, Nef S, Fiumell H, Lentz SE, Kawamura S & Nef P. Biochem Biophys Res Commun, 216 : 133-140 (1995).
- 23) Kawamura S. Neurosci Res, 20 : 293-298 (1994).