

二種類の視細胞(錐体と桿体)の応答特性を決める分子メカニズム



研究ノート

橘木 修志*

Molecular bases that determine the response characteristics of rod and cone photoreceptors

Key Words : photoreceptor cell, rod, cone, signal transduction

はじめに

視細胞は、我々がものを見るとき、目の中で光を受け取って神経情報へと変換する細胞である。我々脊椎動物は、錐体と桿体の二種類の視細胞をもっている。桿体は光に対する感度が非常に高い。月明りしか無いような暗い環境でもものを見る際には、我々は桿体を使っている。桿体による暗い環境での視覚を暗所視という。一方、明るい光環境では、桿体は感度が高すぎて応答が飽和してしまい、役に立たない。このとき働くのが桿体より感度が百~千倍ほど低い錐体である。錐体による明るい環境での視覚を明所視という。

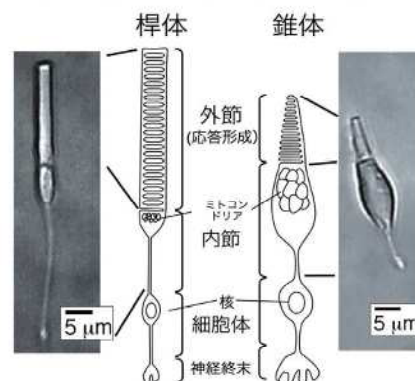
錐体と桿体では、感度に加えて応答の仕方にいくつか違いがある。このため、明所視と暗所視ではものの見え方が異なる。筆者らは、その分子メカニズムを研究してきた。その概略を紹介する。

錐体と桿体の応答様式と視覚

はじめに、錐体と桿体の応答の違いが見え方にどのように影響するのか、簡単に説明したい。

まず、よく知られているように、桿体は多くの動物で1種類であるのに対して、錐体には異なる波長の光に対して応答する複数の種類がある(ヒトならば、赤・緑・青感受性の3種類の錐体)。このために、錐体を使う明所視では光の波長を感知できる(色覚)。この違いは、光を受容するときに働くタンパク質(視

脊椎動物の視細胞(桿体と錐体)



視細胞の光応答

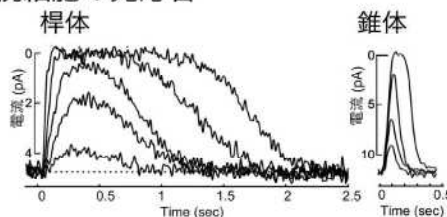


図1 脊椎動物の二種類の視細胞。(上図) 網膜から精製した視細胞の写真(細胞体と神経終末は失っている)と模式図を示す。(下図) それぞれの視細胞の応答を、吸引電極法で測定した結果を示す。時間0の時点で様々な強度のフラッシュ光を与えたときに生じる応答を重ねて示す。光が強くなるほど、大きな応答(膜電流変化)が見られる。文献2より転載、改変。Copyright(2008)Elsevier

物質)が桿体では1種類しかないのに対し、錐体には波長感受性の異なる3種類の錐体型視物質のいずれかが発現しているためである¹⁾。

また、錐体と桿体では、応答の長さ(持続時間)が異なる。フラッシュ光に対して錐体では0.1-0.2秒程度の短い応答をする。これに対して、桿体ではもっと長い応答を行う(図1)。視細胞の応答の長さは、視細胞が光刺激の変化を追う能力(時間分解能)に影響する。例えば、視細胞がフラッシュ光を受容して応答している最中に次のフラッシュ光がやってきた場合、視細胞は前後のフラッシュ光刺激を



* Shuji TACHIBANAKI

1970年12月生まれ
京都大学大学院 理学研究科 生物科学
専攻 博士課程 (1998年)
現在、大阪大学大学院 生命機能研究科
准教授 博士(理学)
専門/感覚分子生理学
TEL : 06-6879-4611
FAX : 06-6879-4613
E-mail : banaki@fbs.osaka-u.ac.jp

個別に認識できない。したがって、より短い応答をする錐体は、桿体よりも次々にやってくる光刺激を個別に捉えやすい。このため、錐体を使う明所視では、暗所視よりも光刺激の変化を詳細に追うことができる。

錐体と桿体で共通する応答形成メカニズム

すでに述べたように、錐体・桿体の波長感受性の違いの分子メカニズムはすでに解明されている。それ以外の、感度や応答の長さの違いのメカニズムは何だろうか。

これを考える上で、光応答形成の分子メカニズム（光情報伝達機構）をここでは説明したい。光情報伝達機構については、過去、桿体について詳細に研究が行われた（図2）。桿体が使われた理由は、網膜から桿体を大量かつ簡便に採取する方法が早期に確立されたからである。このため、応答に関わる因子（酵素）を実際に精製し、その働きを調べる生化学的な検討を行うことが出来た。一方、錐体は、生化学的解析を行うほど大量の細胞を採取する方法がなかった。そのため、錐体の機構については、桿体で見つかった酵素が錐体にも存在するかどうかを検討する、という間接的な研究が行われた。一連の研究の結果、錐体には、桿体と同じ、またはよく似た因子が存在することが現在では分かっている。この知見から、錐体と桿体の光情報伝達機構の成り立ちは相同である、と結論されている²⁾。

仕組みは相同なのに応答は異なる理由について、多くの研究者は、働いている酵素の違いに着目した。錐体、桿体の細胞内情報伝達機構では、桿体では桿体型、錐体では錐体型の酵素が使われていることが多い。このために、応答形成に関わる反応の速度・効率が異なってくると考えられる。その結果として、応答の仕方が異なってくるのではないかと考えたのである。この仮説を、本稿では「反応速度説」と呼ぶことにする。

錐体と桿体の分離精製

「反応速度説」が本当かどうか検討するには、網膜から錐体・桿体の応答に関わる酵素をそれぞれ精製し、おのおのの反応の速さを調べればよい。ところが、この実験を実際に行おうとすると、錐体型酵素の精製がネックとなる場合が多い。その理由は、目の中では桿体と比べて錐体がごく少ないためであ

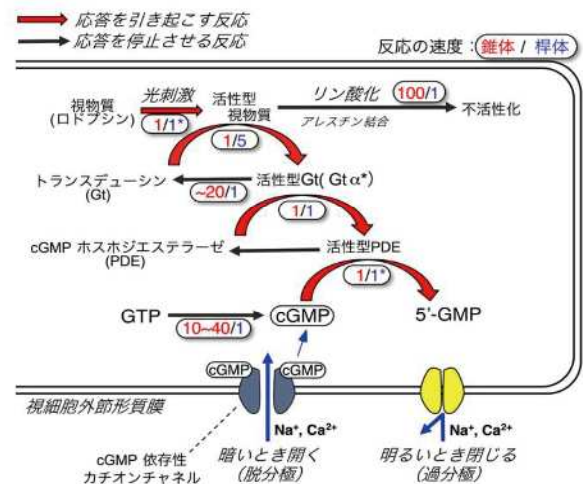


図2 視細胞の光情報伝達機構の模式図。機構で働くタンパク質等の名称を示し、それらに関わる反応を矢印で表した。反応は、応答を引き起こす反応（赤矢印）と、応答を停止させる反応（黒矢印）に分けることができる。図中の数字は、錐体と桿体でそれぞれの反応の速度がどの程度異なるのかを、先行研究の結果（図中*）と併せて示す。

る（ヒトでは視細胞の5%程度）。このため、いくつかの例外³⁾を除いて、錐体・桿体の反応速度の比較は行われなかった。

このような状況のもと、20年ほど前、筆者らは、コイの網膜から錐体・桿体それぞれを大量に採取する方法を開発した⁴⁾。この方法では、網膜からまとめて採取した錐体と桿体を、細胞の密度の違いを利用して分離精製する。この方法は、河村 悟 教授（現・大阪大学名誉教授）がコイ網膜を長時間眺めていたところ、網膜から剥離した錐体のほうが桿体より早く沈むことに気づいたことから着想された。密度で細胞を分ける方法は、血球の分離などで用いられる古典的な方法である。この分離法を報告した際、そんな方法で出来たのか、と驚きと呆れが半ばする声が多く上がったのを覚えている。錐体と桿体を分けることができれば、そこから酵素を精製する難易度は、網膜から精製する場合より格段に低くなる。また、測定法さえ工夫すれば、わざわざ酵素を精製しなくても、細胞試料そのものを使って錐体・桿体の酵素反応を生化学的に測定出来る。

応答特性を決める要因はなにか？

先述の「反応速度説」を確かめるべく、分離精製したコイの錐体と桿体を材料としてさまざまな反応の速度の違いを調べた結果を図2に示す。錐体と桿体で速度がほぼ同じものから大きく違うものまで

様々な結果が得られたが、反応を2つのグループに分けてみるとある傾向が見て取れる。大まかに言って、応答を引き起こす反応（赤矢印で示した反応）に大きな違いはないか、あるいはほぼ同じである。これに対して、応答を止める反応は、桿体よりも錐体のほうが数十倍から百倍ほど速い。

この結果から、筆者らは、錐体と桿体の応答の違いの理由を次のように考えている。外界からの光を視物質でキャッチしたあと応答に至る経路（図2、赤矢印）では、あまり効率が変わらず、応答の違いに大きな影響はない。その一方、錐体では応答を止める様々な働き（図2、黒矢印）が強いので、桿体と比べると、応答が短くなる。また、時間経過とともに大きくなっていく細胞の応答が早く止められるので、結果として応答は小さくなる。つまり、錐体のほうが光に応答しにくい、感度が低い、という結果ももたらす。視細胞の応答の長さとは光に対する感度は独立でなく、トレードオフの関係にある、と思われる⁴⁾。

おわりに：「反応速度説」を超えて

以上のように、筆者らの検討から「反応速度説」を裏打ちする結果を得ることができた。しかし、錐体と桿体の応答の違いについては、他に原因を求める説もある。例えば、図1に示したように、錐体と桿体の細胞の形状は異なるが、両生類などには、錐体型の酵素を持ちながら桿体の形状を持つ視細胞があり、桿体型の応答をする。このことは、細胞の形状が応答の性質に重要であることを示唆している。さらに、錐体と桿体の細胞内情報伝達機構（図2）は共通だとされているが、応答形成に関わる未知の因子が錐体、あるいは桿体のみ存在する可能性は否定できない。

最近、筆者らは、錐体、桿体の外節と呼ばれる部分のみをそれぞれ精製することに成功した（図3）⁵⁾。外節は、光応答機能に特化した部分である。したがって、外節に含まれるタンパク質は、応答形成、または外節の独特な形態維持に関わるものである可能性が高い。そこで、筆者らは、精製した錐体・桿体の外節に含まれるタンパク質を網羅的に調べ、どちらかの外節にしか含まれないようなタンパク質をリストアップすることに成功した。これらのタンパク質は、桿体、あるいは錐体独自の性質に強く関与していることが期待される。現在、これらのタンパ

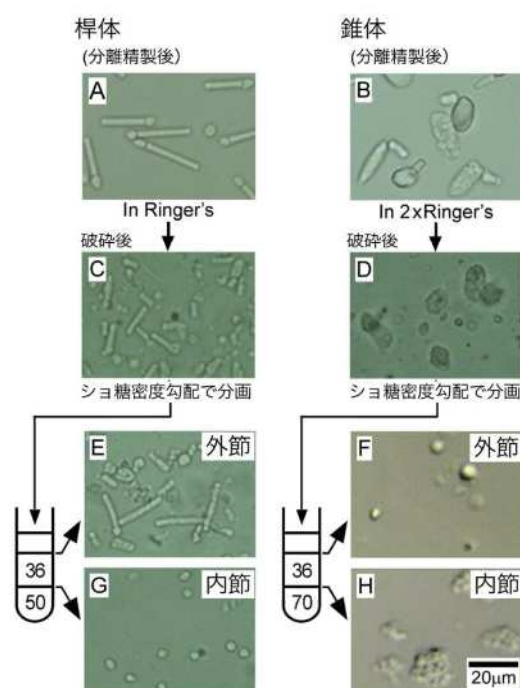


図3 分離精製した桿体・錐体から、外節を精製する方法の概略図。(A,B) 最初に、桿体、錐体それぞれをコいの網膜から分離精製する。(C,D) その後、細胞を破碎する。これにより、外節がその他の部分から外れる。この試料をショ糖密度勾配法で分画することにより、外節 (E,F) とその他の部分 (内節, G,H) に分けることが出来る。文献5より転載、改変。

ク質の機能を検討中である。

視細胞、特に桿体は、光で刺激できる便利さ、大量生成の容易さなどから、細胞応答の仕組みを研究する上でのモデル系の一つとして盛んに研究されてきた。今後、桿体に加えて錐体を比較検討することで、これまで築き上げられてきた知見に新たな視点を加えられないか、と期待している。

参考文献

- 1) 河村正二 (2009), 比較生理生化学, Vol.26(3), 110-116.
- 2) Kawamura S, Tachibanaki S. (2008) Comp. Biochem. Physiol. A Mol. Integr. Physiol. Vol.150, 369-377.
- 3) Shichida Y, Imai H. (1998) Cell. Mol. Life Sci. Vol.54, 1299-1315.
- 4) 橋本修志, 河村悟 (2017), 比較生理生化学, Vol.34(3), 70-79.
- 5) Fukagawa T, Takafuji K, Tachibanaki S, Kawamura S. (2017) PLoS ONE Vol.12(3): e0173908.