



神経化学伝達物質の分子構造と作用

富 田 研 一 *

生物が環境に適応して生きてゆく上で、外界から受ける刺激を間違いなく脳へ伝達し、それに対して正確な応答ができる仕組みは、すべて神経系の複雑かつ精巧な機構によるものであって、この機構そのものはひよっとするとコンピュータのソフトとハードの組合せ機構に対応するのも知れない。一方、生体内においても巧妙な化学反応によって必要な物質が作られ、また不要な物質は体外に排泄されている。ここでお話をしようとする神経化学伝達物質とは、神経のつなぎ目のところで神経伝達の仲立ちをつとめる特異な物質のことであり、これまでにいくつかの神経化学伝達物質が報告されている。もちろん神経伝達機構には、これら化学物質による場合のほか単に電気的な機構による場合もあるが、構造化学の分野でX線解析法によって分子構造を決定し、その分子構造と作用機序との関連性を追究しようとする我々にとって興味をそそるのは当然神経化学伝達物質による神経伝達機構の方である。

そこでもう少し詳しく神経のつなぎ目の構造や化学伝達物質について話を進めることにしよう。生物体内には数多くの神経が末端から脳、あるいは脳から末端へと伸びているわけであるが、それぞれの神経は枝分れをしたり交叉したりしているものであって、それぞれ神経センイのつなぎ目のところは次の図1に示すように、シナプス (synapse) と呼ばれるすき間がある。

このシナプスには興奮性シナプスと抑制性シナプスの2種類があり、またそれぞれに対応する興奮性化学伝達物質と抑制性化学伝達物質とが知られている。ある刺激による興奮性インパルスが神経センイ(A)を伝わってシナプス前要素細胞にやってくると、この細胞から興奮性化学

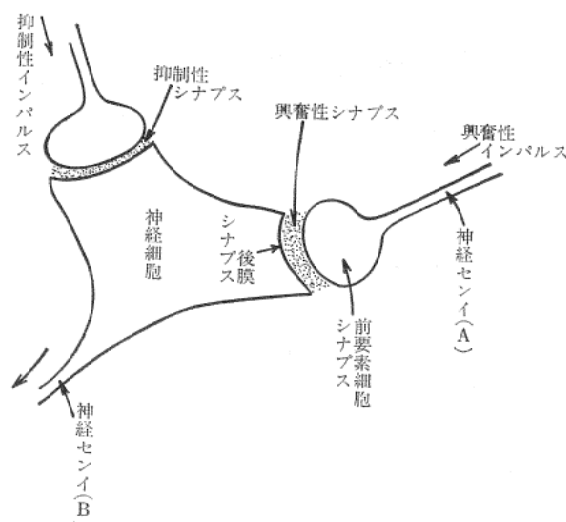


図 1

伝達物質がシナプス中へ放出され、シナプス中を拡散しやがてシナプス後膜の表面にある受容体 (receptor) 分子と結合し、この後膜の内側と外側での Na イオンの濃度差が刺激のない時よりも大きくなり膜の過分極をひきおこし興奮性インパルスが次の神経センイ(B)へと伝わってゆくことになる。一方抑制性シナプスにおいては抑制性化学伝達物質が放出され、抑制性受容体分子と結合して今度は膜の外から中への Na イオンの透過性が高まり興奮性刺激の場合とは逆の方向への分極 (脱分極) を起すため結局興奮性インパルスの伝達を抑制する結果となる。

(詳しくは高木貞敬著「記憶のメカニズム」岩波新書を参照されたい)

それでは神経伝達機構との関連においてまず興奮性刺激か抑制性刺激かによってなぜ一方の化学伝達物質のみがシナプス前要素細胞からシナプス中へ遊離されるのか、またこの遊離された化学伝達物質がシナプス後膜の受容体分子とどのような特異的結合をするのか、さらにはこの化学伝達物質と受容体との結合によってシナプス後膜の構造がどのように変化して膜の分極をひきおこすのかというような数多くの解決す

* 富田研一 (Ken-ichi TOMITA), 大阪大学, 薬学部, 製薬化学科, 薬品物理化学教室, 教授, 理博, 生物物理化学

べき疑問点を含んでいるのである。

以上のことを頭に入れて、さてそれでは構造化学の立場からどのように問題をしぼりそして解決したらよいのかということになるが、その点についてはなかなか厄介で道遠しの感なしとはいえないが、我々はまず化学伝達物質そのものの分子構造決定から問題にとりくむことにした。とりあげた神経化学伝達物質は、中枢神経系および末梢神経系の抑制性シナプスで化学伝達物質としての働きをもっている γ -アミノ酪酸 (GABA) およびその誘導体である(表1)。

表 1

$\text{NH}_3^+ - \underset{\gamma}{\text{CH}_2} - \underset{\beta}{\text{CH}_2} - \underset{\alpha}{\text{CH}_2} - \text{COO}^-$	γ -アミノ酪酸 (GABA)
$\text{NH}_3^+ - \text{CH}_2 - \underset{\text{OH}}{\underset{ }{\text{CH}}} - \text{CH}_2 - \text{COO}^-$	γ -アミノ- β -ヒドロキシ酪酸 (GABOB)
$\text{NH}_3^+ - \text{CH}_2 - \text{CH}=\text{CH} - \text{COO}^-$	γ -アミノクロトン酸 (GACA)

この中で GABOB は GABA 様作用を示し現在脳機能代謝調整剤として記憶障害、言語障害の回復やテンカンの治療に用いられている。また GACA も GABA 様作用をもつが、 $\text{C}_\alpha = \text{C}_\beta$ 結合まわりのコンホメーションのちがいによって cis 型と trans 型の2つができる。

以上の GABA およびその誘導体の単結晶X線構造解析を行ない、それぞれの結晶中での分子構造を明らかにしたが、構造解析の方法は省略するとして得られた構造化学的知見は次のとおりである。

- (1)分子は双極イオン型構造をもっている。つまり分子は普通の α -アミノ酸と同様に、たとえば GABA の場合、 $\text{NH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{COOH}$ の型ではなく、大きな双極子モーメントをもつ $\text{NH}_3^+ - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{COO}^-$ の構造をもつ。
- (2)分子中に含まれるアミノ基やカルボキシル基は水素結合の donor および acceptor として働いている。
- (3)立体構造上の特徴としては次のように分類できる。

- a) 分子骨核がほぼ平面構造をとるもの(図2(a))。

GABA 塩酸塩, GABOB, GACA.

- b) カルボキシル基と C_α , C_β 原子を含む平面と、 $\text{C}_\alpha - \text{C}_\beta - \text{C}_\gamma - \text{N}$ の作る平面とがある角度 (φ) をもつもの(図2(b))。

GABA ($\varphi = 79.1^\circ$). GABA リン酸塩 ($\varphi = 77.2^\circ$)

- c) 分子内水素結合をもつもの。

GABOB

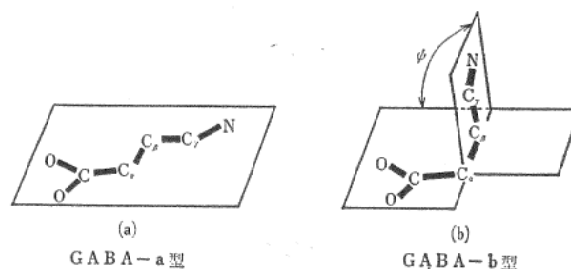


図 2

一方、これまで多くの研究者によって研究されてきた GABA 関連物質についての構造およびその薬理作用について調べてみると次のような結果が明らかにされている。

(A)分子骨核が固定された構造をもつ muscimol および 4-aminotetroic acid (表2参照) は GABA 様作用を示す。

(B)アルカロイドの1種, bicucullineはGABAの選択的 antagonist (GABAの働きを阻害する物質)である。しかも右旋性 bicuculline のみが antagonist として働き、それも muscimol, trans-GACA の GABA 様作用を強く阻害するが、cis-GACA の作用は阻害しない。

(C)カタツムリの内臓筋の神経細胞には2種の GABA 受容体の存在が考えられる。

さていよいよ我々が決定した GABA 関連物質の分子構造と作用との関連性についての結論を導き出すべき段階にきたようであるが、以下にのべる考察はあくまでも推測の域をでるものではなく、“木を見て森を見失う”ということのないように、この推論を実証するためには GABA 受容体そのものの構造化学的研究を進めなければならないことは言うまでもないし、現在我々のところでも GABA 受容体の抽出、分離を計画している。

ところで我々の見出した構造化学的知見(1)(2)(3)およびこれまでに他の研究者によって判明した結果(A)(B)(C)を総合的に判断してみると、お互いに矛盾しない次の2つの結論を導くことができよう。

(i) GABA 受容体は GABA 関連物質の構造から考えて2種類(A)(B)存在できる。

GABA と受容体との結合において、受容体分子の結合部位の立体構造がもともと GABA 分子の立体構造に fit するようになっているとしての話ではあるが、すでに図2(a)(b)で示したように GABA 分子の立体構造としては少なくとも2種類存在する。GABA 様作用をもっている muscimol, 4-aminotetroic acid は図2(a)に示す GABA-a 型とおなじ平面構造をとっている。また右旋性 bicuculline が antagonist として働く受容体と、そうでない受容体とが、それぞれ立体構造の異なる GABA-a 型および GABA-b 型分子とうまく fit すると考えてもよさそうである。図2(a)(b)では GABA 分子についてのみ示してあるが、おなじように他の関連物質全部について模式的に示したのが図3である。ここで図2とおなじように分子骨核を2つの平面に分け、その2つの面のなす角 φ で分類してみると

- | | | |
|--|--|--|
| (i) $180^\circ \leq \varphi < 270^\circ$ | $\left\{ \begin{array}{l} \text{GABA-a 型,} \\ \text{GABOB, muscimol} \\ \text{trans-GACA} \\ \text{右旋性 bicuculline} \end{array} \right.$ | |
| (ii) $0^\circ \leq \varphi < 90^\circ$ | | |
| | | $\left\{ \begin{array}{l} \text{GABA-b 型,} \\ \text{cis-GACA} \end{array} \right.$ |
| | | |

すなわち $\varphi=90^\circ$ のところの面(P)を境にして2つのコンホメーションに分けることが可能である。したがって(i)のコンホメーションをもつ物質は受容体(A)と結合でき、(ii)に属する物質は受容体(B)に結合できると考えるのである。

(ii) GABA 分子と GABA 受容体分子との相互作用には水素結合可能なアミノ基とカルボキシル基との間の原子間距離が重要な役割を果している。

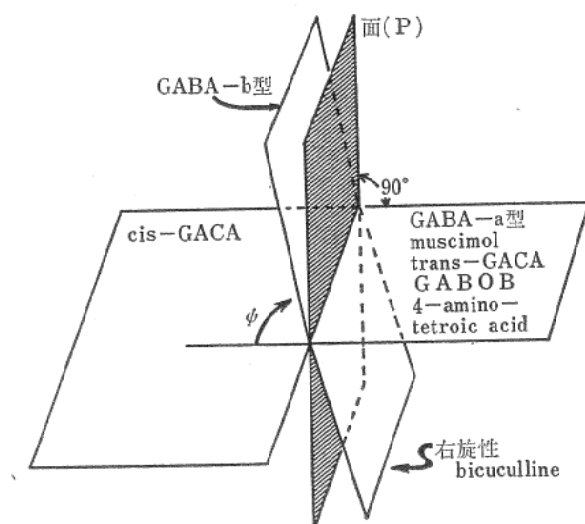


図 3

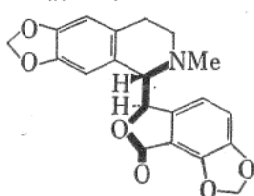
GABA および GABA 様作用をする関連物質分子中に含まれる水素結合可能な原子と、受容体分子の結合部位にある水素結合可能な原子との間でうまく水素結合を形成すると考えると、GABA 関連物質分子の一方の端にある窒素原子と他の水素結合可能な原子(酸素または窒素)との間の原子間距離($N \cdots O$ または $N \cdots N$)が重要な意味をもってくることになる。そこでこれらの物質についてX線構造解析結果から求めた $N \cdots O$ または $N \cdots N$ 距離を4つに分類(I, II, III, IV)して示したのが表2である。

この表からIおよびIIIに属する原子間距離をもつ物質が多いのに気付く。そこで第1の受容体分子(A)の結合部位はIおよびIIIの原子間距離をもつ GABA 様作用分子と fit すると考える。次に第2の受容体(B)と構造的に fit する GABA 様作用分子としては cis-GACA のようにIIとIVの原子間距離をもつ分子であろうと考える。もしそうだとすると、前に述べた右旋性 bicuculline の選択的 antagonist としての働きをうまく説明できそうである。つまり bicuculline の作用する受容体は(A)であって muscimol や trans-GACA の antagonist になりうるが、もう1つの受容体(B)と結合する cis-GACA の antagonist にはなりえないということである。

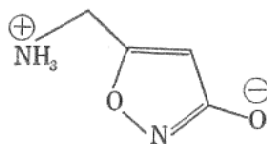
表 2

物質名 ^{*)}	N·····O または N·····N 原子間距離 (Å)			
	I	II	III	IV
GABA-a 型	6.0	—	5.0	—
GABA-b 型	5.7	—	4.3	—
bicuculline	~5.8	—	~3.8	—
muscimol	5.8	—	~4.6	3.0
trans-GACA	5.7	—	5.0	—
GABOB	6.1	—	—	2.9
4-aminotetroic acid	5.8	5.2	—	—
cis-GACA	—	5.2	—	3.2

*) 構造式



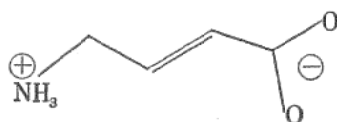
右旋性bicuculline



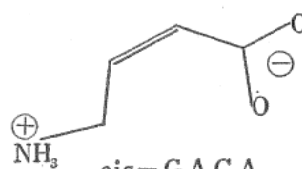
muscimol



4-aminotetroic acid



trans-GACA



cis-GACA

bicuculline の場合、太線で示した部分が作用に関する骨核である。

以上の結論はあくまでも構造化学的に神経化学伝達物質の1つである GABA とその受容体との結合様式を推測して導き出した1つの考え方であり、この結論が妥当か否かについてはな

お多くの研究がなされなければならないし、もしかすると受容体分子の側からの考察の方がより近道かも知れない。