

OPINION

システムの認識と統合 4

大阪医科大学生理学第1講座

今井雄介

前章までの粗筋

第1章では、生物の認識機構は進化の過程での仮説と経験の繰り返しで得てきたとし、そうして環境世界で生き残る装置としてきたと考えた。したがって少なくとも世界の一部はこの装置で正しく認識できている。人間の認識能力といえどもそうした生物認識の進化の延長上にあると考えた。

生物は自発的なくつかの期待または仮説をもって経験に当たる。それら期待または仮説は経験により修正を受ける。われわれ人間の持っている認識装置は、言語機能をもつゆえに特異的であるが、やはり仮説をもって経験に当たる。人間の仮説の枠組には「多分こうだろう」という蓋然性の仮説、「あれと同じではないか」という比較可能性の仮説、「AなればB」という原因と結果の因果律の仮説および「誰かの意図で」という外部者の意図目的の存在の仮説の4つがある。

3つ目の因果律の枠組で、原因として見るものには質料因や動力因のようにシステム内部に存在する原因と、形相因や目的因のようにシステム外部に存在する原因の2つがあることをみた。内部原因はシステムの機構を生むものである。外部原因は境界条件としてシステムに多数の要請を課すものであって、存在条件としてシステムに機能を要請する。因果律の仮説において、システム内部とシステム環境にある両原因はいずれも欠かすことはできなく、いずれも認めることになる。

4つ目の意図目的が外部に存在するとする仮説枠組は、上記の機能を要請する外部原因と同等である。すなわち外部に意図するものが存在するに違いないという考え方は、実は多数存在するの環境要請の一つを擬人的比喩的に読み替えたものであると理解できる。われわれの以上の仮説枠組で単純事象につい

ては省力的で迅速な予想が可能としてきた。しかし多数の要素が複雑に相互作用して発現する現象に対しては、以上の仮説枠組のみで認識することは困難である。複雑現象に対する認識には、手間と暇が掛かる学習や洞察を必要とする。

第2章では、複雑現象に対するわれわれの認識手段の1つに、システム認識があるとした。われわれは数種程度の要素からなるシステムの相互作用を頭の中で定性的に考えることは可能である。しかしそれが時間経過で変化していく過程や定量的過程となると頭の中で考えることが困難となってくる。まして要素の数が多くなり、十数から数十の相互作用する過程からなる現象を取り扱うとなると、図的表現またはグラフ表現およびコンピューターシミュレーションの援けを借りることになる。

こうしたシステムのモデル化とそのシミュレーションの目的は、システム論的な作業仮説が複雑な現実の現象を忠実に再現するかどうかを検討し、それらのメカニズムの認識と理解を深めることにあつた。システム認識においては、われわれのシステム認識通りの世界秩序というものがあるのか、認識と世界の間に矛盾はないのかを考察する必要がある。われわれは「システムはどのような不均質な内部の機構(しくみ)を持っていて、外部に対してどのような機能(はたらき)を持つか?」を考える。対象をシステムとして認識することはシステムの機構とシステム外部の機能要請の関係を見ることになる。ここで外部とは開放されているシステムの環境である。システムは不均質な構造を持つものであるが、また自然の環境というものも不均質な構造を持つ。

われわれはシステムに深いヒアエルキーレベルをみる。しかしシステムを指定した場合、その物理量は常に有限である。システムの機構を構成する要素はサブシステム構造を持つ。またサブシステムの要

素もシステム構造を持つと理解する。しかしヒアエルキーレベルを逆に見れば、システムの外部には多数の上位システムがある。そうした上位システムの各々がシステムに各種の機能を要請する。またそうした上位システムの外部にもシステム構造があると理解できる。システム外部のシステム構造という考え方は、システム環境は不均質な構造を持っているという考え方と同等になる。

従来システムは目的や機能に対して名前が付けられていたが、上記の通りシステムは幾通りかの機能を持っている。したがってシステムとは構成する要素(サブシステム)の集合に付けた名前であるといえる。すなわちシステムはサブシステムという機構を持ち、上位システムに機能を果たすものとして理解できる。恣意的であってもシステムの目的や機能を選びシステムに境界を設定することで、環境からシステムを概念的に切り出すことができる。

取り出したシステムはその目的や機能でシステムの全体を把握することはできないが、恣意的であってもシステム境界を設定すれば、この有限のシステム内部の熱力学の考察、構造の考察および情報の流れの考察は可能となる。エネルギー保存則やエントロピー増大則は常に有限のシステムに適用できるので、熱力学的にシステムの全体性を保証することが可能となる。この熱力学的システムについて、構造的側面と情報の側面を付け加える。そうしてシステムの機構と機能の両者を知れば、恣意的な目的や機能を離れて、世界秩序としてのシステムを認識できる手段となる。

自己組織化にできた生物システムを対象とするときは、その自発性と自律性についての考察が必要となる。システムの自発性や自律性はどのような条件で出てくるものであろうか？ 自然の環境は常に不均質な構造を持ち、かつシステムも不均質である。このことからシステムは自然環境から物質を含めたポテンシャルの高いエネルギーを取り込み、ポテンシャルの低いエネルギーを放出することを可能としている。エネルギーは保存量であってシステム通過においても増減することはない。熱力学的に言えば、エネルギーはポテンシャルの高い所からシステムを介して低い所へ流れる。すなわちシステムはエントロピーの少ないエネルギーを取り込みエントロピーを生成し、エントロピーの多いエネルギーを放出す

ることで機能している。このことでシステムのポテンシャルは不均質な環境のいずれとも異なったレベルに留めている。このレベルは動的定常状態にあるものであって、摂動していたり、周期的変動があったり、時には状態変動が起こったりする。こうしたエネルギーの流れの上に現れるレベル変動をシステムの自発性と見る。

自発性のあるシステムは生物以外にも存在するが、自己組織化的な自律性は生物システム特有のものと思われる。システムが情報を感知し利用するときは、環境からの独自性を獲得し自律性をもったように見える。情報は微小な物質、エネルギーのパターンとしてくる。それらを自己組織化的に利用して自律的な生物が誕生すると考えた。生物システムに見られる自律性はしばしば低いシステムレベルにおいても見られる。

第3章では、システムの熱力学考察と、その構造や情報の流れの考察の手段としての回路網熱力学を紹介した。回路網熱力学は分析に熱力学を用い、統合に工学の回路理論を用いる。エネルギーの流れの上で成立する動的システムでは、有効エネルギーの流入出、蓄積、変換および散逸の釣合が成り立っている。ここで有効エネルギーとは全エネルギーから無効エネルギーを差し引いたものであり、無効エネルギーとは環境の一部の安定な温度とエントロピーの積で表現したものである。有効エネルギーの流れや変化速度をこの論文ではパワーと呼んだ。システムのパワー流入出はパワー蓄積、パワー変換およびパワー散逸と釣り合う。このパワー釣合式は各種エネルギーの混在する不均質なシステムの全体について成立し、サブシステムについても成立する汎用性がある関係式になる。

回路理論にはテレゲン定理があり、保存量である流変数とそれに共役する力変数の積でパワーを表現すれば、如何なる回路にもパワーの釣合が成立する。したがって、動的システムはパワーの釣合があるから、システムのパワー過程を保存的な流変数と力変数の積で表現すれば回路モデルで示すことが可能となる。回路化の手段としての結合枝グラフ法を導入した。結合枝グラフ法は各種パワーの混在するシステムの表現に適している。すなわち、熱力学素子としてパワーを半矢記号の結合枝で示し、パワー蓄積には一般化容量体、パワー変換には変換体、パワー

散逸には一般化抵抗体を用いる。システムの構造的拘束は熱力学的素子の繋がり方, すなわち直列接続, 並列接続を表現する接続素子を用いる。情報の流れは熱力学素子を制御するものとして用いる。以上でシステムモデルが構築できる。

第4章 パワー連結の基本回路

4. 1 パワー連結

科学における美意識にどのようなものがあるのだろうか? 確かに物理学で見てきた単純性, 規則性, 必然性, 合理性や秩序といったものにわれわれは美を感じることができる。しかし同時に, 生物学で見る混沌の調和とでもいうべき, 複雑性, 多様性, 偶然性, 非合理性, 非予測性や無秩序といったものにも美を感じることができる。実際, 混沌の中に調和を見て, それにびったりするモデルが創造され, 対象とモデルが共振するときわれわれは昂揚感と美を感じることができる。ダーウィニズムがもつ美的価値は多くの人を魅了してきた。ダーウィンは, 進化に「不規則に枝分かれした大樹」の, 複雑にもたれ合った生物界や器官の姿に「雑踏した堤」等の複数のイメージを持って進化論を創った[28]。

複雑な自然現象を分析していくと, 確かに単純な過程にまで分解できる場合がある。しかし諸々の相互作用を有するシステムでは, 分析することで現象そのものが消失する場合がある。分析していくと, 単一のエネルギー過程にまで分解できる場合と, 2つの過程が同時に起こっているエネルギー連結過程にまでしか分解できない場合がある。前者はそれ自身のポテンシャル差により受動的に起こる過程である。後者は自身のポテンシャル差がなくても起こる連結過程である。膜輸送においては受動輸送が前者に当たり, また他の輸送や反応といったパワー過程との連結輸送は後者に当たる。すなわち膜輸送現象は受動輸送と連結輸送の二種類に分けることができる。自身のポテンシャル勾配による体積流や拡散といった受動輸送, および共存する輸送や反応さらに温度差と連結して起こる連結輸送である。

連結は一方のエネルギー過程が他のエネルギー過程にその一部を変換伝達する複合過程である。したがって2つに分けると現象そのものが消失する。その意味で連結現象は複合現象の最小単位の1つとみられる。連結現象は相互作用するエネルギー過程を

各々に分離せずに考えていくことが必要となる[23]。連結現象では2つのパワーが関係するので, 2つの力変数と2つの流変数の因果関係を考える必要がある。連結の力と流の構成素関係を検討し, 一般的な連結の回路表現の妥当性を検討する。

膜を介する体積—溶質連結輸送の例では, 体積流と溶質流の間でエネルギーの一部が変換伝達される。体積流と連結した溶質輸送は体積流に比例し, 対流(または溶媒牽引)として知られている。溶質流は拡散流と対流の和となる。この時, 拡散駆動力に比例した力が体積流を起こす駆動力に影響する。

能動輸送の例では, 反応と輸送の間でエネルギーの一部が変換伝達される[19]。Na-Kポンプを例とするような生体膜の能動輸送では, Na-K-ATPase等の膜内酵素反応がイオン輸送に関係するが, その反応—輸送の分子機構は未だに明らかではない。しかし能動輸送によるイオン輸送は化学反応速度に比例し, イオン輸送は拡散流と能動輸送の和となる。またイオン拡散駆動力が反応速度に影響するものとして理解されてきた[29,30,31]。

膜の連結輸送では一方にある駆動力が他方の駆動力に影響を与え, 同時に他方の流に比例した流が一方の流に加わる。膜電気浸透流でも電位差と体積流の相互作用として理解されてきた[32]。すなわち連結現象の構成素関係は一方にある力と他方の流れが独立変数対となって現れる[23,30,31,32]。

上の例では異種のエネルギー間でのエネルギー変換伝達である。梘子の例は同種のエネルギー種を空間的に伝達するものであることを第3章で述べた。梘子のエネルギー伝達は「一端にある力と他端の変位」を独立変数対とした相互作用として理解できる。梘子の力および流の変換率は支点の位置で決まり, 変換率は定数である必要はない。ある瞬間にある値を持つものであれば因果関係が決まる。Osterらはそのことを半円を支点として回る梘子で, その上で変換率が角度依存的に変化する例で説明している[23]。一般に変換率は他のシステムの要素においても状態の関数となるものである。

梘子の両端をA, Bとして, A端での力をF, B端での変位をx, 変換率を $\gamma(\theta)$ とする。この場合, B端での力は $\gamma(\theta)F$ となり, A端での変位は $\gamma(\theta)x$ と従属的に決定される。伝達エネルギーは梘子端の力と流れの積で表現できるので, いずれの端におい

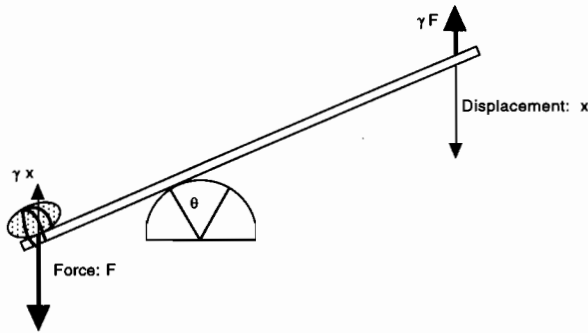


Fig. 4-1. Constitutive relationship of energy transference: the interaction between both ends of a simple lever is expressed by a force at one end and the displacement at the other end as independent variables. Here, the transfer ratio γ does not need to be constant. Oster et al. showed that γ is a function of θ of a rolling lever on a semicircle [23].

ても $\gamma(\theta)xF$ となり、保存的なエネルギー伝達であることが解る。

梘子の変位の速度を流と読み替えれば、変換されるものはエネルギーでなく、エネルギーの時間割りの単位であるパワーになり、梘子はパワー変換体として考えられることになる。この場合、梘子の力と流れの因果関係と前章で述べた電気的変圧器のパワー伝達の形式と同じとなる。すなわち電気的変圧器と同じく「一方にある力と他方の流れ」が独立変数対となる。膜輸送現象を含む多くの自然のパワー連結では「一方にある力と他方の流れ」の伝達関係が見られる。したがってそれらパワー伝達機構は変圧器型変換器を用いて表現でき、パワー連結表現の中に含まれるものとなる [23,30,31,32]。

システム局所において、定常的な2つのパワー過程A, Bがあって相互に作用するパワー連結を考える。連結が起こる局所ではパワー蓄積がなくて、パワー変換とパワー散逸のみがあるとした場合 ($dA/dt = 0$, したがって $P_i = \sum_j P_{ji} + \Phi_i$: 第3章のパワー釣合式) を考える。膜連結輸送における相互作用をするパワー種をA, Bとしているので、パワーは流れ J と共役駆動力 X の積 $J_A X_A, J_B X_B$ で表現する。この時、局所に供給されるパワーは $P_A = J_A X_A$ と $P_B = J_B X_B$ の和で表現できる。

パワー連結は散逸的であり、流れがあるときのみに見られる。一方の流れと他方の力がパワー変換の独立変数となる変圧器型の変換体では、変換体の一方で流れ J_A を独立変数として正しく表現する必要がある。このためにA回路に直列に抵抗 R_C (コンダクタンス L_C) を挿入し、流れ J_A が独立変数とな

ることと流れによる散逸を表現する。変換体の他方では力 X_B を独立変数として正しく表現する必要がある。B回路に力 X_B を並列に接続し、かつB回路での散逸を表現するために並列に抵抗 R_B (コンダクタンス L_B) を入れる。このパワー連結の基本回路を4-2図で示す。4-2図(a)は擬電気回路表現であり、4-2図(b)は結合枝グラフ表現である。この接続で保存的なパワー伝達と共にA回路とB回路のパワー散逸が示されている。4-2図には第3章で紹介した結合枝グラフに用いる素子記号を再度記入した。

A回路の駆動力は抵抗 R_C を介する力 X_A と変換

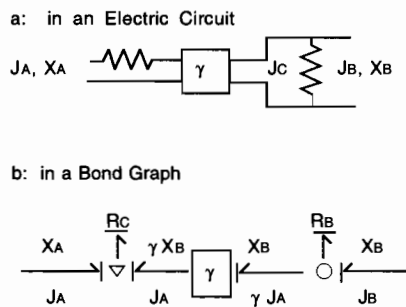


Fig. 4-2. Circuit representation of power coupling. a: an electrical representation. b: a bond-graph representation and elements in bond graphs. Bond graph elements are represented.

Elements in Bond Graphs

- ← : a bond
- | : a causal stroke indicates the force as an independent variable
- △ : a series connection
- : a parallel connection
- R : a resistor
- C : a capacitor

伝達された力 γX_B の和となる。B回路の流れは抵抗 R_B での流れ $L_B X_B$ と変換伝達された流れ γJ_A の和となる。すなわち4-2図から導出される連立方程式は次になる。

$$\begin{aligned} J_A &= L_C(X_A + \gamma X_B) \\ J_B &= \gamma J_A + L_B X_B \end{aligned} \quad (4-1)$$

(4-1)式は次に変形できる。

$$\begin{aligned} J_A &= L_C X_A + \gamma L_C X_B \\ J_B &= \gamma L_C X_A + (\gamma^2 L_C + L_B) X_B \end{aligned} \quad (4-2)$$

(4-2)式では交叉係数 (γL_C) が等しい Onsager の現象論的方程式になる [23, 29, 30, 33]。

ここで供給されるパワーは $J_A X_A$ と $J_B X_B$ であり、それらが2つの抵抗 R_B と R_C 上での流れと駆動力の積で現されるパワー散逸と釣り合うことが次のように導かれる [23, 30, 31, 32]。パワー散逸は散逸関数で示すことができ、エントロピー生成速度と温度の積 ($\Phi = TdS/dt$) で表現できるものである [29, 32]。

$$\begin{aligned} J_A X_A + J_B X_B &= J_A X_A + \gamma J_A X_B + L_B X_B^2 \\ &= J_A (X_A + \gamma X_B) + L_B X_B^2 \\ &= \Phi_C + \Phi_B \\ &= \Phi_{total} \end{aligned} \quad (4-3)$$

4. 2 体積流-溶質流連結

変圧器型のパワー変換体を用いた基本回路において、対となる独立変数は J_A , X_B または J_B , X_A のいずれかになる。それらのいずれを選ぶかについては実験的な拘束がある。独立変数は自由に選べる変数でなくてはならない。まず研究対象について、自由に選べる独立変数の一つを決定し、変換体の因果律から対となる独立変数を決める。梶子の例では一端にある負荷は自由に選ぶことができるので、それを独立変数として選ぶ。その対となるもう1つの独立変数は他端の変位となる。変圧器であれば1次側の電圧を独立変数として選び、その対となる2次側の電流をもう1つの独立変数とする。変圧器の2次側の電圧と1次側の電流は従属変数となる。

体積流-溶質流連結の場合、溶質濃度差の項が体積流駆動力 $\Delta p - \Delta \pi$ の一部となり、体積流駆動力を自由に選ぶことはできない。したがって自由に選べる拡散駆動力である溶質化学ポテンシャル差 $\Delta \mu_i$ を独立変数とする。対応する独立変数は体積流 J_V となる。

基本回路4-2図または(4-1)式を用いて、具体的に化学ポテンシャル差と体積流を独立変数対とした膜輸送における体積流-溶質流連結を説明する。膜にポアアがあり水と溶質を同時に透し、膜ポアア内の輸送過程で水と溶質が相互作用する場合を考える。ここで溶質を透さずに水のみを独立に流すポアアはないものとする。

水輸送を近似的に体積流 ($J_V \doteq v_w dn_w/dt$: v_w は水の部分モル体積) で示せば、この連結は体積流に依存する溶質の対流(溶媒牽引)の有無によって知ることができる。すなわち溶質流は体積流に比例した対流と拡散流の和となり、同時に溶質の化学ポテンシャル差が体積流駆動力に影響を与えるものとなる。

体積流-溶質流連結の回路図は4-2図と同じであり、係数を次のように書き換えることで表現できる。基本回路の独立変数 J_A に体積流 J_V を、もう1つの独立変数 X_B に溶質化学ポテンシャル差 $\Delta \mu_i$ を割り当てる。

$$\begin{aligned} J_V &= A L_P (\Delta p - \Delta \pi + (1 - \sigma_i) c_i \Delta \mu_i) \\ J_i &= (1 - \sigma_i) c_i J_V + A \omega_i c_i \Delta \mu_i \end{aligned} \quad (4-4)$$

$J_A = J_V$: 体積流 dV/dt

$J_B = J_i$: 溶質流 dni/dt

$X_A = \Delta p - \Delta \pi$: 体積流駆動力

$X_B = \Delta \mu_i$: 化学ポテンシャル差

$\gamma = (1 - \sigma_i) c_i$: 反発係数 σ_i と平均濃度 c_i を含む変換率

$c_i = \Delta \pi_i / \Delta \mu_i$: 定義された平均濃度 [33]

$L_C = A L_P$: 水分透過性 L_P と表面積 A

$L_B = A \omega_i c_i$: 表面積 A , 溶質透過性 ω_i と平均濃度 c_i の積

こうして Kedem-Katchalsky の式として知られている体積流-溶質流連結の関係式が回路図から再度得られ、従来の対流や反発係数といった概念を用いることができる [23, 30]。

この回路に供給されるパワーは $J_V (\Delta p - \Delta \pi)$ と $J_i \Delta \mu_i$ の和であり、それらは抵抗 R_V と R_i でのパワー散逸と釣り合う。パワー散逸は抵抗体上の流と駆動力の積で現される。

$$\begin{aligned} J_V (\Delta p - \Delta \pi) + J_i \Delta \mu_i &= J_V (\Delta p - \Delta \pi) + (1 - \sigma_i) c_i J_V \Delta \mu_i + \omega_i c_i \Delta \mu_i^2 \\ &= J_V (\Delta p - \Delta \pi + (1 - \sigma_i) c_i \Delta \mu_i) + \omega_i c_i \Delta \mu_i^2 \\ &= \Phi_V + \Phi_i \end{aligned}$$

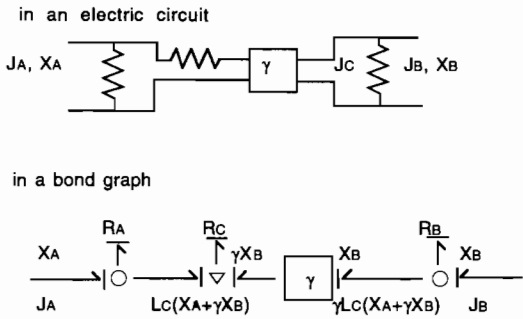


Fig. 4-3. Coupled volume and single solute flows with the additional volume flow in parallel. a: an electrical representation. b: a bond-graph representation.

$$= \Phi_{total} \quad (4-5)$$

連結した体積流とは別に独立した体積流が共存する場合を考える。最近生体膜において水チャンネルが見出されて、水が溶質と共に通る以外に独立に輸送されるチャンネルがあるという報告がある。この場合4-2図連結流以外にAの回路においても独立な体積流が有り得る。したがって4-2図のA回路に並列の体積流回路を加える必要がある。並列の体積流回路を表現する抵抗 R_A を入れて回路は4-3図となる。これから導かれる関係は次になる [34].

$$J_A = L_A X_A + L_C (X_A + \gamma X_B)$$

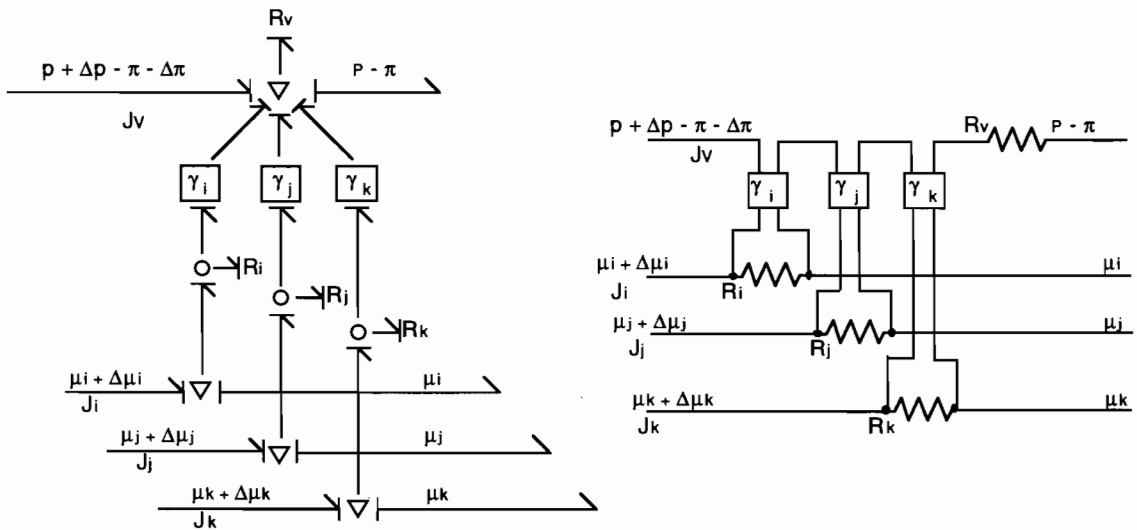
$$J_B = \gamma L_C (X_A + \gamma X_B) + L_B X_B \quad (4-6)$$

この場合パワー散逸は抵抗 R_A , R_B と R_C での流れと駆動力の積で現される。

$$\begin{aligned} J_A X_A + J_B X_B &= L_A X_A^2 + L_C (X_A + \gamma X_B) X_A \\ &\quad + \gamma L_C (X_A + \gamma X_B) X_B + L_B X_B X_B \\ &= L_A X_A^2 + L_C (X_A + \gamma X_B)^2 + L_B X_B^2 \\ &= \Phi_A + \Phi_C + \Phi_B \end{aligned} \quad (4-7)$$

A回路に並列回路 R_A を加えた4-3図表現、または(4-7)式が体積流-溶質流連結の考察に必要なかどうかについては、注意深い実験と洞察から決定する必要がある。生体膜は決して均質なものではなく、各種のチャンネル、キャリアー、ポアー、輸送酵素等のトランスポーターを持つ不均質な構造体である。したがって、一般的なパワー連結表現としては4-3図の表現が正しくて、均質な膜においてのみ4-2図または Kedem-Katchalsky の式が適用可能となるものと考えられる [34].

以上の考察では溶質は単一ではあったが、溶質が単一でなく多溶質である場合の体積流-溶質流連結を考える。しかし4-2図と同様に連結と関係しない独立した体積流はないものとする。溶質成分種が多いときには結合枝グラフは図4-4になり、次の関係式が導かれる。



a: in a bond-graph

b: in an equivalent electric circuit

Fig. 4-4. Coupled volume and multiple-solute flows in bond graphs. a: in a bond graph. b: in an equivalent electric circuit.

$$\begin{aligned}
 J_V &= AL_P(\Delta p - \Delta \pi + \sum_i (1 - \sigma_i) c_i \Delta \mu_{ii}) \\
 J_i &= (1 - \sigma_i) c_i J_V + A \omega_i c_i \Delta \mu_i \\
 J_j &= (1 - \sigma_j) c_j J_V + A \omega_j c_j \Delta \mu_j \\
 J_k &= (1 - \sigma_k) c_k J_V + A \omega_k c_k \Delta \mu_k
 \end{aligned}
 \tag{4-8}$$

成分種がイオンであるときには電気現象も考える必要がある。この場合は(4-8)式の化学ポテンシャル差($\Delta \mu_s$)を電気化学ポテンシャル差($\Delta \mu_i + z_i F \Delta \Psi$)に変えればよい。電気化学的拡散も透過性 ω_i と対数平均濃度 $c_i (= \Delta c_i / \Delta \ln c_i)$ の積のコンダクタンスを持つ一般化抵抗体で表現する。このことにより体積流とイオン流の連結輸送式が導かれる。

$$\begin{aligned}
 J_V &= AL_P(\Delta p - \Delta \pi + \sum_i (1 - \sigma_i) c_i (\Delta \mu_i + z_i F \Delta \Psi)) \\
 J_i &= (1 - \sigma_i) c_i J_V + A \omega_i c_i (\Delta \mu_i + z_i F \Delta \Psi) \\
 J_j &= (1 - \sigma_j) c_j J_V + A \omega_j c_j (\Delta \mu_j + z_j F \Delta \Psi) \\
 J_k &= (1 - \sigma_k) c_k J_V + A \omega_k c_k (\Delta \mu_k + z_k F \Delta \Psi) \\
 I &= \sum_i z_i F J_i
 \end{aligned}
 \tag{4-9}$$

(4-9) 式において、静水圧差、浸透圧差、化学ポテンシャル差がなく、電位差のみがある場合は、電位によって容積流が変化する電気浸透流効果と、体積流によりカチオンとアニオンのイオン流の起こり泳動電位効果が表現できる [35, 36]。

$$\begin{aligned}
 J_V &= AL_P \sum_i (1 - \sigma_i) c_i z_i F \Delta \Psi \\
 J_i &= (1 - \sigma_i) c_i J_V + A \omega_i c_i z_i F \Delta \Psi \\
 J_j &= (1 - \sigma_j) c_j J_V + A \omega_j c_j z_j F \Delta \Psi \\
 J_k &= (1 - \sigma_k) c_k J_V + A \omega_k c_k z_k F \Delta \Psi \\
 I &= \sum_i z_i F J_i
 \end{aligned}
 \tag{4-10}$$

4. 3 能動輸送

基本回路を組み合せると従来複雑と考えられていた複合現象が単純な表現で理解できる。このような回路網表現によって基本過程から大きなシステムのパワー過程も考えることが原理的に可能となる。しかし通常は、パワー連結を含めた基本的エネルギー過程の数段上の動的システムのエネルギー側面を考える。化学反応と連結した能動輸送のパワー連結も図4-2の基本回路を拡張していくことで表現できる。

生体膜では、膜内酵素反応が関係した結果、反応パワーを使って電気化学ポテンシャル差とは逆方向のイオンの能動輸送が起こる。イオンの能動輸送は反応速度に比例し、イオン拡散駆動力が反応に影響を与える。化学反応と直接連結したイオン輸送は1次能動輸送と呼ばれている。

1次能動輸送はスカラー量である化学反応とベクトル量である輸送のパワー連結であり、殊に興味を持たれてきた。この反応と輸送の連結は異方的な構造を持つ生体膜酵素上で起こる [29, 37-43]。膜を介するイオン輸送は能動輸送と拡散の和となる。この結合枝グラフ表現を図4-5に示す。単純化のため体積流は共存しないとし、イオン種としては Na^+ , K^+ , Cl^- の3種の輸送を考える。イオンに対する拡散駆動力は電気化学ポテンシャル差($\Delta \mu_i + z_i F \Delta \Psi$)である。イオン流は電荷を運び電位を変化させる。イオン流れと電位差の連結は、流れと力の相互作用を表現する変圧器型の変換器で表現する。化学と電気の変換で、変換器の変換率はイオン電荷とファラデー定数($z_i F$: クーロン/モル)の積である。イオン流 J_i はイオン電流 $z_i F J_i$ に、電位差 $\Delta \Psi$ は化学ポテンシャル差 $z_i F \Delta \Psi$ に変換する。その結果パワー $z_i F J_i \Delta \Psi (= I_i \Delta \Psi)$ が伝達されると考える。各イオンの電荷移動に伴う膜を隔てた各溶液区画で電位変化は起こる。しかし区画が2つで膜が1枚のとき、2つの区画の電気容量を1つの膜容量として表現することができる。溶液区画で起こる成分濃度変化は一般化容量体で表現する。

Na^+ と K^+ については拡散と並列に Na-K-ATP pump による能動輸送回路が入る。これは動物細胞膜にあって、ATP 1分子の分解で、3個の Na^+ を細胞外に放出し、2個の K^+ を細胞内に取り込む

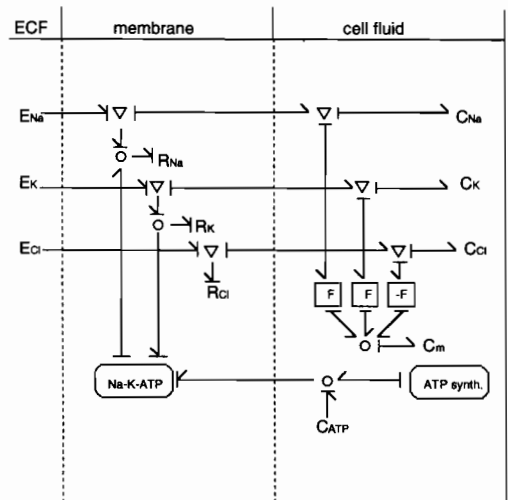


Fig. 4-5. Bond graph representation of membrane transport with Na-K pump. Generation of electric potential difference is also represented.

ものである。いずれも電気化学ポテンシャル勾配に逆らった輸送が可能である。この時のエネルギーはATP反応から供給される。Na-K-ATP pumpの表現に次章で紹介する化学反応モジュールの表現と同じ略号モジュールを用いる。またそれを供給するATP合成も略号モジュールで表現する。

この化学反応モジュールの略号表現は反応速度が力変数の関数となるとき用いることができる。これは力と流れの因果関係をよく表現するものであって、力を表現する因果棒が略号モジュールに接して、それによって反応速度を決定する。また反応速度が個々の変化速度および輸送速度を決定する。すなわち能動輸送機構というパワー連結の独立変数は、反応成分のATP, ADP, Pi等とNaとKの内外濃度と電位差 $\Delta\Psi$ からなる力変数と反応速度 J_R という流れ変数になる。これには輸送担体の密度[E]と表面積Aも関係する。

$$J_R = f(A, [E], [ATP]_i, [ADP]_i, [Pi]_i, [Na]_o, [Na]_i, [K]_o, [K]_i, \Delta\Psi) \quad (4-11)$$

ATP, ADP, Piの変化速度及びNa-Kの能動輸送速度は反応速度 J_R の関数である。イオン輸送は能動輸送反応と拡散で示され、反応速度 J_R とイオン輸送速度 J_i の関係が得られる。 α_i はNaで-3, Kで2, Clは0の値を持つ係数である。

$$J_i = A \omega_i c_i (\Delta\mu_i + z_i F \Delta\Psi) + \alpha_i J_R \quad (4-12)$$

今細胞外液溶液は安定なものを仮定しているので、外液区画に一定ポテンシャルの無限大容量値を持った貯留槽 E_i の表現を用いた。電位変化はイオン流量の総和から求められる。

$$d\Psi = \sum_i z_i F J_i dt / (AC_m) \quad (4-13)$$

能動輸送でできた電気化学ポテンシャル差に従ったイオンの輸送が、他の成分をポテンシャル差と逆方向に輸送する場合、それを2次能動輸送と呼ぶ。2次能動輸送は2つの輸送間のパワー連結として理解されている。2次能動輸送は同方向に向かう共輸送と、逆方向に向かう対向輸送がある。前者の例に動物細胞膜に見られるNa-glucose共輸送, Na-amino acid共輸送, Na-K-2Cl共輸送がある。後者の例では、Na-H対向輸送, Cl-HCO₃対向輸送, 3Na-Ca対向輸送がある。2次能動輸送は膜を介する大きなNa⁺の電気化学ポテンシャル差を用いることが多い。H⁺の電気化学ポテンシャル差を用いる2次能動輸送も知られている。またClの化学ポ

テンシャル差を用いるものもある。2次能動輸送はその機構は明らかではないが、ベクトル量である輸送のパワーと他の輸送パワーの連結であると理解されてきた。この2次能動輸送が輸送担体の濃度[E], 各成分の濃度や電位の関数として表現できるときは、略記号モジュールを用いて表現することができる。Na-K-2Cl共輸送は電荷輸送がなく、膜電位が関係しない。その速度は輸送担体の密度[E]とイオンの内外の濃度との関数として次のように表現することができる。

$$J_c = f(A, [E], [Na]_o, [Na]_i, [K]_o, [K]_i, [Cl]_o, [Cl]_i) \quad (4-14)$$

Na-K-2Cl共輸送はCl⁻をその電気化学ポテンシャル差に抗して輸送し、多くの動物細胞の細胞体積の調節に与かる[38]。

4. 4 動物細胞

一定組成の組織液に囲まれた1種類の動物細胞は、ほぼ同一の体積をもっている。細胞膜は水の透過性を持っている。細胞内の主な浸透圧活性を持つイオンはK⁺およびCl⁻である。もしこの細胞が高浸透圧溶液に曝されて水が脱出して収縮した場合、K⁺およびCl⁻が濃縮状態になる。これは2次的にK⁺およびCl⁻の化学ポテンシャルを増大させ当該イオンの拡散脱出が起こす。これは同時に細胞内浸透圧を下げて水が脱出して収縮することになる。これはまたイオンを濃縮し悪循環に陥ることになる。

一方細胞が低浸透圧溶液に曝されて水が流入して膨化した場合、K⁺およびCl⁻が希釈状態になる。これは2次的にK⁺およびCl⁻の化学ポテンシャルを減少させ当該イオンの拡散流入を起こす。これは同時に細胞内浸透圧を上げて水が流入して膨化することになりイオンを希釈し、変化を増大させる悪循環に陥ることになる。したがって動物細胞には体積調節機構がなければならない。

このようなシミュレーションのためにはまず細胞の回路モデルを作る必要がある。細胞がイオン種としてはNa⁺, K⁺, Cl⁻の透過性を持ち、かつNa-K-ATP pumpによる能動輸送とNa-K-2Cl共輸送の二次能動輸送の機構を持つものとする。また体積流もあるものとする。この細胞の結合枝グラフによる回路モデルは、Na-K-ATP pumpの図4-5

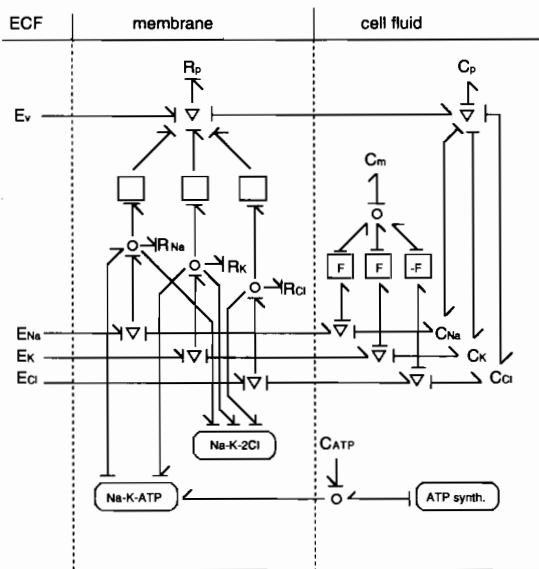


Fig. 4-6. Bond graph represent of animal cell which transports Na, K, Cl, H₂O with passive transporters and coupled transporters.

力変数変化が起こる2変数容量体を用いる。

この図から読み取れることは、膜を介して体積流と複数のイオン流が各々直列(▽)に入る。各々は拡散、対流、1次および二次能動輸送のイオン流は並列回路(○)になっている。イオン輸送は膜電位を変化させる。区画への体積流とイオン流は静水圧(コンプライアンス:k)、浸透圧、およびイオンの電気化学ポテンシャルを決定する。Na-K-ATP pumpによって消費されるATPは合成によって供給される。さて何が細胞体積という定常状態の一定レベルを決定しているのだろうか? 図4-7にイオン輸送と水輸送および細胞内のイオン量と体積の因果関係は矢印で示した[38]。

イオン輸送により定常状態の細胞内イオン量と電位が決定される。同時に体積流により定常状態の細胞体積と静水圧が決定される。それら細胞内のイオン量、電位と体積により、定常状態の細胞内の電気化学ポテンシャルと浸透圧が決まる。電気化学ポテンシャルは各イオン輸送に影響を与える。浸透圧は水輸送に影響を与える。動物細胞のコンプライアンスは大きく、体積流により細胞の静水圧が発生するとは考えられない。したがって細胞体積は細胞内のイオン量に依存すると考えられる。もし細胞内のイ

と体積流-溶質流連結の図4-3を纏め、さらにNa-K-2Cl共輸送を加えたものになる(図4-6)。また体積流のある溶液区画の表現のため、第3章において紹介した体積流と成分流といった2つの流れによって浸透圧、化学ポテンシャルといった2つの

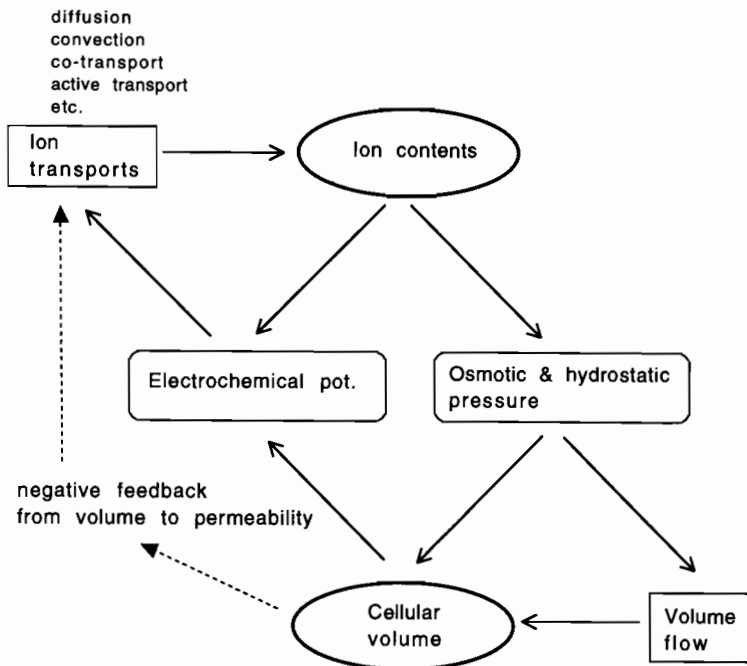


Fig. 4-7. Causal relations between ion transports and volume flow for the animal cell volume regulation.

オン量を一定に保つ機構があれば安定条件が得られることになる。すなわち受動輸送または連結輸送といったイオン輸送のいずれかが調節されればよい。受動輸送が調節されるとした場合、イオン透過性殊に K^+ または Cl^- の透過性に細胞体積からのネガチブフィードバックが掛かると考える。細胞膜のイオン透過性はイオンチャネルに依るものであり、多くの調節系が働いていることが知られている。Okada は細胞膜の Cl^- の透過性に細胞体積からの情報が入る可能性は極めて高いとしている [44]。

K^+ および Cl^- , あるいは K^+ または Cl^- の透過性の調節系を仮定すると定常状態レベルのシミュレートができる。すなわち体積変化率 (dV/V) に応じて透過性変化率 ($d\omega_i/\omega_i$) がある比率で変化すると考える。この調節系がある場合、定常状態の細胞では全ての濃度および体積が一定に維持される。定常状態のみでなく一過性の変化である調節性の細胞体積増大や細胞体積減少の現象を再現できることは報告した [38-43]。その他各種のシミュレーションについては第 5 章で紹介する。第 6 章では膜輸送系以外においても見られるパワー連結表現について述べる予定である。

第 4 章 「パワー連結の基本回路」のまとめ

第 4 章では、パワー連結過程の回路表現について考察した。熱力学的にみて、システムの諸過程の中には単独のパワー過程にまで分解できる場合がある。膜輸送においてはそれ自身のポテンシャル差により受動的に起こる輸送がこれに当たる。しかし 2 つが複合して起こるパワー連結過程があって、それを分解すると現象そのものが消失する場合がある。自身のポテンシャル差がなくても共存する他のパワー過程である輸送や反応とパワー連結して起こる輸送がこれに当たる。こうしたパワー連結過程は複合現象の最小単位の 1 つとみられる。

パワー連結過程にはパワー変換伝達過程があり、また散逸過程があって流れがあるときにのみ存在する。まずパワー伝達の力と流れの因果関係について経験的または実験的な考察をした。パワー変換伝達は各々力変数と流れ変数からなる 2 種のパワー過程間で起こる。このとき一方のパワー過程の力変数と他方のパワー過程の流れ変数が独立変数対になって、残りの力と流れが従属変数となるという関係が

見られる。このようなパワー変換伝達は変圧器型の変換体で表現できる。変換体の一方に独立力変数と抵抗力を並列に接続し、変換器の他方に直列に流変数と抵抗力を接続する。このことによりパワー連結が回路で表現できることになる。この単純な基本回路は多くのパワー連結を説明できるものとなる。

膜の連結輸送はそれぞれに対流(溶媒牽引)、能動輸送、対向輸送、共輸送等と名付けられているが上記基本回路で表現できることを紹介し、それらの組み合わせとして動物細胞の回路網表現と定常状態レベルのシミュレートができることを紹介した。

文 献

- 28) ハワード, E. グルーバー, “ダーウィンの「自然の樹」, 「形, モデル, 構造—現代科学にひそむ美意識と直観」ジュディス, ヴェクスラー編 金子務監訳, 白楊社, 東京, 1987
- 29) KATCHALSKY, A and CURRAN, P. F., 1965, Nonequilibrium Thermodynamics in Biophysics. Harvard University Press, Cambridge, Massachusetts
- 30) IMAI, Y. (1989) Membrane transport system modeled by network thermodynamics. *J. Membrane Sci.* **41**, 3-21.
- 31) IMAI, Y. (1996) Network thermodynamics: analysis and synthesis of membrane transport system. *Jpn. J. Physiol.* **46**, 187-199.
- 32) IMAI, Y. (1997) Network representation of thermodynamic and thermoelectric phenomena. *Int. j. cir. theor. appl.* **25**, 219-228.
- 33) KEDEM, O. and KATCHALSKY, A. (1958) Thermodynamic analysis of the permeability of biological membranes to non-electrolytes. *Biochem Biophys Acta.* **27**, 229-246.
- 34) 今井雄介 (1997) 膜輸送パワー連結の因果律と回路網表現. *膜* **22**(6), 351-356
- 35) IMAI, Y., MIYAMOTO, M., NAKAHARI, T., MURAKAMI, M., and YOSHIDA, H. Observation of electro-osmotic phenomena by imposing oscillating pressure and voltage gradients across some epithelial membrane (1986) *Jpn. J. Physiol.* **36**, 397-402.
- 36) MIYAMOTO, M., NAKAHARI, T., YOSHIDA, H. and IMAI, Y. (1989) Electro-osmotic flow measurements. *J. Membrane Sci.* **41**, 377-391.
- 37) IMAI, Y., YOSHIDA, H., MIYAMOTO, M., NAKAHARI, T. and FUJIWARA, H. (1989) Network synthesis of the epithelial transport system. *J. Membrane Sci.* **41**, 393-403.
- 38) 今井雄介 (1990, 1991, 1992) 生体膜輸送システムの回路網熱力学 I-VIII. *膜*, **15**(3), 160-166, **15**(4), 196-202, **15**(5), 269-275, **15**(6), 305-313, **16**(3), 179-186, **16**(4), 239-251, **16**(5), 306-317, **17**(1), 48-52.
- 39) 今井雄介 (1994) システムとしてとらえた生体膜輸送 I-II. *膜*, **19**, 231-241.

- 40) 今井雄介, 中張隆司, 吉田秀世, 宮本学, 相馬義郎 (1994) システムとしてとらえた生体膜輸送 III. 膜, **19**, 317-324.
- 41) 今井雄介 (1996) 生体システムの熱力学: 回路網熱力学の基礎. 日本生理学雑誌, **58**, 133-142.
- 42) 今井雄介 (1996) 複合現象理解のための連結表現: 熱電現象と熱浸透. 膜, **21**, 254-263.
- 43) IMAI, Y. (1996) Power balance equation of membrane transport system: a basis for network thermodynamics. *MEMBRANE*, **21**, 264-269.
- 44) OKADA, Y. (1997) Volume expansion-sensing outward-rectifier Cl^- channel: fresh start to the molecular identity and volume sensor. *Am. J. Physiol.* **273** (Cell Physiol. 42): C 755-C 789.