

パワー連結機構の回路網表現

大阪医科大学 生理学第一講座 今井 雄介

要旨: システムにおいて独立した2種以上のパワー過程がある場合、各々は各々の駆動力に従って進行する。パワー連結が起っているときは、一方の過程が予測されるのと逆方向に進む場合がある。すなわちパワーの一部が一方に伝達されたり、また逆に他方に伝達される。パワー連結はシステムの複雑性の最小単位であってその機構は明解にされていなかった。従来パワー連結は全ての流れがそれに共役しない駆動力とも関連を持つ Onsager の現象論方程式で示されてきた。しかし現象論方程式は連結の機構を説明するものではない。パワー連結は媒体を必要とする。各種パワーは媒体で同一種のパワーとなり、順行方向と逆行方向の駆動力を提供し、両者の差分で可逆的なパワー連結が起る。このパワー連結の機構は変換体と抗体体を回路素子とした回路モジュールで表現できる。パワー連結を含む回路表現から具体的係数を持つ現象論方程式を再び導くことができる。

Key words: Power Balance, Coupled Transport, Common Medium, Active Transport, Circuit of Membrane Transport

1. はじめに

生体システムは複雑な機構を持ち、各種の機能を発現している。システムの機構を3側面から見る。第1の側面は各種の成分の輸送、反応といったエネルギープロセスの機構である。第2の側面は膜およびそれによって仕切られた区画、微小構造体等の構造トポロジーの機構である。第3の側面は自律的な調節効果を持つ情報流の機構である。

第1のエネルギープロセスの側面に関しては有効エネルギー変化を考える。有効エネルギーは蓄積したり、仕事に変換したり、またエントロピーを生成することのできるエネルギーである[1-3]。有効エネルギーの変化速度をパワーと呼ぶ。開放システムにおける入力パワーは蓄積、変換といった保存的なパワープロセスとエントロピーを生成する散逸プロセスの和と釣り合う。まずこの開放システムでのパワー釣合について考察する。一方回路理論では、変数としてそれらの積がパワーの

単位を持つ流れとそれに共役する駆動力を用いた場合、Tellegen 定理により回路のパワー釣合が成立する[4, 5]。パワー釣合が開放システムと回路で共通することからシステムは回路で表現できることになる。

複雑な生物システムの機構を統合的に理解する手段として Oster, Perelson & Katchalsky [5] は熱力学と回路理論を統合した回路網熱力学を導入した。回路表現は直接メカニズムを説明する物理モデルではないが、数式より具体的に原理を表現する機能を持ち、かつ回路から数式を導出できるという利点を持つ。システムのエネルギープロセス側面はパワーの釣合から考察可能となる。さらに構造トポロジーの側面および情報流の側面も回路化手段で表現することができる。

回路表現では観測者が静止しているオイラー的観点からの静止座標軸を用いる[5]。回路変数として1点で測定でき、保存的な電流のような通過変数を流れ (flow) と呼び、また2点で測定でき

る電位のような介在変数を応力 (effort) と呼び力学的な力と区別して用いる。一方、観測者が運動しているラグランジェ的観点からの運動座標軸は機械的力学システムに用いられてきた [5, 6]。運動座標軸では1点に集まる力がダランベールの原理によって釣合い、1点で測定できる保存的な力が通過変数となる。また2点で測定できる変位とか速度が介在変数となる。すなわちオイラーの静止座標軸を用いた場合とラグランジェの運動座標軸を用いた場合では力と流れの関係が入れ替わる。単純化して言えば静止座標軸では位置 (ポテンシャル) エネルギーを中心に考え、運動座標軸では運動エネルギーを中心に考える。両者から導かれる方程式は相互に変換可能であるが、図的表現では異なったトポロジーをもつ相互に双対な2つのグラフになる [6]。したがって静止座標軸を用いた回路表現で流体力学のような連続系を表現することができるが、力学システムの回路表現は混乱が起るゆえに不適當になる [6]。

細胞膜はポンプ機能やリーク機能を持った各種の輸送機構がモザイク状に並列に埋め込まれている。リーク機能は選択的な透過性にもとづく拡散等の受動輸送である。ポンプ機能は能動輸送、共輸送、対向輸送等の例でみる様に連結輸送による。連結輸送は熱力学的にはシステムの複雑性の最小単位とみられるパワー連結である。パワー連結は従来 Onsager の現象論方程式で示されてきた [7]。しかしパワー連結の機構は必ずしも明解にされていないし、現象論方程式も機構を説明しているものではない。Katchalsky は水 溶質の連結輸送について水と溶質の相対的な速度が摩擦力を発生させるとする力学的な考察をした [7]。すなわち Katchalsky の摩擦力発生による散逸という考察は運動座標軸で表現すべきものである。Oster ら [5] のパワー連結の表現に Katchalsky の考察、すなわち相対的な速度による散逸という考察を取り入れている。しかし回路表現という静止座標軸を用いているため、考察に用いた運動座標系との間で一貫性がなくなり混乱が起り、彼らのパワー連結表現は不十分なものになった。すなわち彼らのパワー連結表現からは全ての流れがそれに共

役しない駆動力とも関連を持つとする Onsager の現象論方程式は導くことができず、逆に全ての力がそれに共役しない流れとも関連を持つとする抵抗係数に書き換えた現象論方程式が導けるものになった [5]。

パワー連結は全体としての有効エネルギーは減少する散逸過程である。しかし個々の過程で有効エネルギーは一方で減少、他方で増加する。このパワーの伝達の方向は可逆的である。Goddard [8] は膜における運搬体を媒体とするパワー連結の基本モデルを提唱した。彼は各成分のパワー過程を考えるのではなく、膜の両界面における基質と反応物および膜内の運搬体との結合 解離反応、および膜内で運搬体を左右界面への輸送または回転するモデルでパワー伝達の方向が可逆的なパワー連結が説明できるとした。しかし Goddard のモデルからも Onsager の現象論方程式を導くことはできなかった [8]。

静止座標軸を用いた回路表現は力学系を含まない膜輸送システムや電気回路等に適している。著者はすでにパワー連結の回路表現を報告して、回路から全ての流れがそれに共役しない駆動力とも関連を持つとする Onsager の現象論方程式が導けることを示した [9-12]。しかし著者の報告したパワー連結機構はパワー伝達の方向の可逆性についての考察が不十分であった。したがって一般化された連結表現となっていない。パワー連結は媒体を必要とし、媒体上で自発的に進行する。すなわち媒体上で同一のパワー種となり連結過程が起る。パワー連結の機構が明らかにすると散逸素子と変換素子を含むパワー連結モジュール回路で表現できる。回路から Onsager の現象論方程式が導くことができる。またシステムを表現する連結モジュールを含む回路から、複雑なシステムの挙動をシミュレートすることのできる方程式が導かれる。

2. パワー釣合式

有効エネルギーの変化速度であるパワーについて考察し、開放システムにおけるパワー釣合式を導出する。等圧下にある均質なシステムが等温条

件で仕事に使えるエネルギーとして Gibbs は自由エネルギーを定義した [1, 3, 13]. システムのエンタルピー変化を H , 温度を T , エントロピー変化を S とすれば, 自由エネルギーの変化は $G = H - T S$ になる. ここでエンタルピー変化はシステムの内部エネルギー変化に外部圧に抗する体積仕事を加えた量である. 自由エネルギーはシステムの温度が一定のとき用いる熱力学関数であって, 温度が異なる複数のシステムの考察には用いることはできない. Gibbs は大気 of 温度を基準としたさらに一般的な熱力学関数を用意し, 有効エネルギーまたは有効関数と呼んだ [1, 3, 13]. 有効エネルギーはシステムが熱を含む仕事に使える最大エネルギーであって, 他の種の有効エネルギーに変換したり, 蓄積したり, また散逸過程でエントロピーを生成することができる. 生体システムは不均質な環境システムに囲まれている. しかし環境の一部である大気相は温度, 圧がほぼ均質で安定である. この大気相の温度 T_0 を基準として, システムが大気相と平衡になるまでに仕事に使える有効関数は次である.

$$A = H - T_0 S \\ = G + (T - T_0) S \quad (1)$$

すなわち有効エネルギーは自由エネルギー変化と熱仕事の和で表現できる関数である. 熱仕事はシステムが大気相の温度になるまでの最大仕事であり熱変化 Q に Carnot 効率 $(1 - T_0/T)$ を掛けたものであり, ここではシステムのエントロピー変化 $S (= Q/T)$ と環境との温度差 $(T - T_0)$ の積で表現している. 有効エネルギーは均質なシステムが大気相と平衡になるまでの最大仕事となる.

この有効関数の興味深い点は, 定義に大気相の温度 T_0 を用いて, システムの温度 T に何らの制限も課していないことである. したがって温度が異なる複数のシステムで, 温度 T , エンタルピー変化 H とエントロピー変化 S が既知であれば, 各々の有効エネルギー変化 A が定義でき, かつそれらの和を考えることが可能となる. 生体システムは開放系であり, かつ不均質である. まず不均質なシステムを, 局所平衡が仮定でき, 通常

の熱力学関数が使用できる均質なサブシステムにまで細分する. 各サブシステムで大気 of 温度 T_0 を基準とした有効エネルギー変化を各々定義する. 各々の有効エネルギー変化の総和は, 不均質なシステム全体についての有効エネルギー変化となる. かくして不均質なシステム全体に対しても有効エネルギーが考えることができる [10, 11].

開放システムの有効エネルギーの変化は3つの要因で起こる. 第1の要因は等圧環境とのエンタルピーの取込と放出によるものである. この環境とのエンタルピー輸送によってシステム内部の有効エネルギーの変化が起こる場合を考える. 以下では環境との間の輸送による微小変化を dH で表現し, システム内部の微小変化を d で示す. すなわち供給環境からシステムに入ってくるエンタルピーを H_{in} , 放出環境に出ていくものを H_{out} とする. システム内部のエンタルピー変化を dH とすれば, エネルギー保存則より次の関係を得る.

$$dH = H_{in} - H_{out} \quad (2)$$

有効エネルギーの変化の第2の要因は環境とのエントロピーの取込と放出によるものである. 最後の要因はシステム内部のエントロピー生成によるものである (図1). システム内部のエントロピー変化 dS は, Prigogine ら [14, 15] が導いたように, 第2の要因である正負いずれの値も取り得る外部とのエントロピー輸送, $eS = eS_{in} - eS_{out}$ と第3の要因であるシステム内部のエネルギープロセスの進行を表現し常に正の値をとる内部生成エントロピー, $diS > 0$ の和からなる (図1).

$$dS = eS_{in} - eS_{out} + diS \quad (3)$$

環境との輸送とシステム内部変化との釣合は (2) 式と (3) 式を有効エネルギー変化(1)式に代入することで得られる.

$$dA = H_{in} - H_{out} - T_0 (eS_{in} - eS_{out} + diS) \\ = (H_{in} - T_0 eS_{in}) - (H_{out} - T_0 eS_{out}) \\ - T_0 diS \\ = A_{in} - A_{out} - T_0 diS \quad (4)$$

ここで輸送有効エネルギーを, $A = H - T_0 S$, の定義を用いている. システムへの正味の輸送有効エネルギーの流れは, $A = A_{in} -$

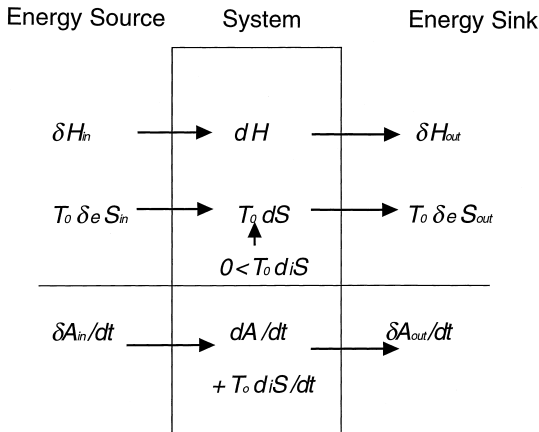


図1. システムパワー釣合図

システムへの有効エネルギーの流れ $A = H - T_0 S$ を考える。エンタルピーの入力 H_{in} と出力 H_{out} の差はシステム内の変化 dH になる (エネルギー保存則)。エントロピーの入力 eS_{in} と出力 eS_{out} の差, および内部生成エントロピー diS の和はシステム内のエントロピー変化 dS になる (エントロピー増大則)。有効エネルギーの変化速度をパワーと呼ぶことにすると, システムへ入力パワー A_{in}/dt と出力パワー A_{out}/dt の差はシステム内のパワー蓄積 dA/dt とパワー散逸 $T_0 diS/dt$ の和となる。このパワー釣合式はあらゆるシステムに適用可能である。

A_{out} , である。

ここで時間を導入し, 輸送有効エネルギーの流れ A/dt およびシステム内部での有効エネルギーの変化速度 dA/dt をある瞬間の値であるパワー (単位はワット) と呼ぶ。釣合式 (4) をパワーの単位で表現し, 外部輸送項と内部変化項に分ければ次のシステムのパワー釣合式が得られる。

$$A_{in}/dt - A_{out}/dt = dA/dt + T_0 diS/dt \quad (5)$$

すなわち正味輸送パワー $A/dt (= A_{in}/dt - A_{out}/dt)$ は, システム内部のパワー蓄積 dA/dt と基準温度 T_0 と内部エントロピー生成速度の積 $T_0 diS/dt > 0$ の和と釣り合う。ここで散逸関数として, $T_0 diS/dt$ を定義する。左辺の正味輸送項を入力パワーと呼び, 入力パワーを, $P_{ex} (= A/dt = A_{in}/dt - A_{out}/dt)$, で表現する。このことからパワー釣合式 (5) は次の単純な形式で表現できる。

$$P_{ex} = dA/dt + T_0 diS/dt \quad (6)$$

すなわちシステムへの入力パワーは, システム

内部のパワー蓄積プロセスと散逸プロセスになるというパワー釣合関係が得られる [10, 11]。

回路においてパワーは応力 (effort) 変数と流変数 (flow) の積で表現する。一般に応力変数を e で, 流変数を f で表現する。有効エネルギー変化を示量変数変化で割った値を応力変数 $e_i (= dA_i/dq_i)$ と呼ぶ。示量変数の変化速度は流変数 $f_i (= dq_i/dt)$ と呼ぶ。それらの積 $e_i f_i$ がパワーである。ここで添字 i でパワーの種を示す。この表現でパワーの種と量が明確になる。システムへの総入力パワーは $P_{ex} = \sum_i P_i = \sum_i e_i f_i$ と各種輸送パワーの総和になる。システムまたはサブシステムの有効エネルギー変化がない場合 ($dA/dt = 0$), パワー釣合式は入力パワーは散逸プロセスになる ($P_{ex} = \sum_i T_0 diS/dt$)。散逸プロセスにおいて出入口での流変数が $(f_i)_{in} = (f_i)_{out}$ と保存されるとき, 流変数に $J_i (= (f_i)_{in} = (f_i)_{out})$ の記号を用いる。また J_i に共役する応力の差分を駆動力と呼び $X_i (= (e_i)_{in} - (e_i)_{out} = e_i)$ の記号を用いる。駆動力と流の積 $X_i J_i$ もまたパワーの単位を持つ。総輸送入力パワーは $P_{ex} = \sum_i X_i J_i$ となる。散逸プロセスは, $\sum_i X_i J_i = \sum_i T_0 diS/dt$, で示される。この関係式は非平衡熱力学で用いられてきたものである [7]。

3. パワー変換と回路網表現

システムへの入力パワーには多くのパワー種, $P_i = A_i/dt$, がある。それら輸送入力パワーの総和, $P_{ex} = \sum_i P_i = \sum_i e_i f_i$, を考える。一方システム内部においても多種類のパワーがある。システム内部プロセスの進行に伴いパワーは仕事をし, エントロピーを生成する。パワーが仕事をすることを意味する。したがってシステム内部でパワー種が変換し, 入力パワー種 i の数とシステム内部プロセスのパワー種 j の数は必ずしも等しくない。システム内部で各種のパワーの蓄積プロセス, dA_i/dt , がある。それら蓄積の総和は, $dA/dt = \sum_i dA_i/dt$, である。散逸についても内部での各種のパワーの散逸プロセス, $\sum_j T_0 diS_j/dt$, がある。それら散逸の総和は, $\sum_j T_0 diS_j/dt = \sum_i T_0 diS_i/dt$, である。

システム内で変換がある場合、2種のパワー間の直接的な変換伝達関係を考える。k種のパワーからi種のパワーへ変換伝達されるプロセスを V_{ik} で表現する。パワー変換伝達とは、ある種のパワーの種や質を変換するが量は保存的に他のパワーに伝達するプロセスで、 $V_{ik} = -V_{ki}$ である。回路網手段では直接的なパワー変換伝達 $V_{ik} = -V_{ki}$ を変換体で表現する[5, 9, 11, 16, 19]。変換伝達プロセス V_{ik} が正の符号を持つときk種からi種へのパワー伝達を示す。逆に V_{ik} が負の符号を持つときi種からk種へのパワー伝達を示す。また V_{ik} が零の値を取るとき変換伝達がないことを示す。各k種のパワープロセスとi種のパワーの変換伝達プロセス、 V_{ik} 、の総和、 $\sum_k V_{ik}$ 、はi種への正味の変換伝達パワーになる。

ここで前節のパワー釣合式(6)を引き継いでシステム内部のi種のパワーの釣合を考える。環境からシステムへのi種の輸送入力パワー、 P_i 、に上記のシステム内部での各k種からi種への正味の変換伝達パワーの総和を加えたものはi種のパワーの蓄積プロセス dA_i/dt と散逸プロセス i の和と釣り合う。

$$P_i + \sum_k V_{ik} = dA_i/dt + i \quad (7)$$

したがってシステム全体のパワー釣合式は各種パワー釣合式(7)の総和となる。

$$P_{ex} = \sum_i P_i = \sum_i (dA_i/dt - \sum_k V_{ik} + i) \quad (8)$$

パワー釣合(6)式と(8)式とは等価な式である。したがって全てのk種のパワーからi種への変換伝達されるプロセスを、さらに全てのi種のパワーについて総和したものは零、 $\sum_i \sum_k V_{ik} = 0$ 、となる。これは保存的な変換伝達、 $V_{ik} = -V_{ki}$ 、の関係から当然の帰結でもある。

パワー釣合式(8)の総輸送入力パワーは $P_{ex} = \sum_i P_i = \sum_i e_i f_i$ で次になる。

$$\sum_i e_i f_i = \sum_i dA_i/dt - \sum_i \sum_k V_{ik} + \sum_i i \quad (9)$$

パワー釣合式(9)はシステム全体についても、また細分化したサブシステムについても成立する。すなわちシステムを細分化して熱力学的に保存プロセスと散逸プロセスに分離して、それぞれを表現するサブシステムとした場合にもパワー釣合が成立し、それらの総和であるシステムにもま

たパワー釣合が成立する。

回路網モデル化法として結合枝グラフを用いる[5, 9, 11, 16, 18]。結合枝グラフ表現では輸送および反応等のパワーの流れを方向を持った半矢記号の結合枝で示す(3図参照)。パワーは応力と流れの積で表現するので結合枝の近辺にそれら応力変数と流変数を添える。回路の各種のパワープロセスとしては、入出力パワー、パワー蓄積、パワー散逸、およびパワー変換を考える。パワー蓄積は容量体C、パワー散逸は抵抗体Rという一般化した回路素子で表現する。またパワー変換は変換体(4角形)で表現する(3図参照)。

変換体は一方のパワーを他方のパワー種に変換保存的に伝達する装置であって次の因果関係を持つ。まず変換体の例として電気変圧器を考える。変圧器は1次側の電圧 V_p が独立変数となり2次側の電圧 V_s を決定する。このとき2次側に負荷のない開放条件ではパワーの伝達はない。電圧 V_s を持つ2次側に掛けた負荷によって2次電流 I_s が流れてパワーが伝達される。すなわち2次側の電流が独立変数となり1次側の電流 I_p を決定される。すなわち変圧器のパワー伝達を決定する独立変数対は1次側の電圧と2次側の電流である。

一般に直接的なパワー変換で一方の駆動力と他方の駆動力に、または他方の流れと一方の流れに比例関係が見られる場合、これを一般化した変圧器型の変換体で示す。この変圧器型の変換体のパワー伝達の独立変数は、1次側の駆動力 X_p と2次側の流変数 J_s になる。変換体を4端子素子、すなわち入力パワーポートと出力パワーポートを持つ2ポート素子で示す。変換体の4角印の中に変換率 α を記入する。一般化した変換体はパワー種を変換して伝達するので、変換率 α は次元を持つ。変換率の次元は、 $\alpha = X_s/X_p = J_p/J_s$ となる[5, 19]。変換率は1次側の駆動力を α 倍して2次側に伝え、2次側の流れを $1/\alpha$ 倍して1次側に伝える係数である。すなわち変換体の2ポートでのパワーを X_p 、 J_p および X_s 、 J_s とした場合、 $X_p J_p = X_p J_s = X_s J_s$ と保存関係がある。変換体の半矢記号の結合枝の1端には縦軸(因果棒)を付け、駆動力が独立変数であることを示す(3図参照)。結合枝の因果

棒のない端は流れが独立変数であることを示す。

回路表現 (3図参照) では1点に集まる流れが釣合う。この並列接続の記号に丸印を用いる。並列接続は流成分の釣合を示す。並列回路の応力変数は単一であって方向を考えた流変数の総和は零となる。すなわち並列回路で流変数が保存され、キルヒホッフの電流則 (KCL) に従う。並列接続の丸印の近辺に応力変数を添え、そこに集まる結合枝には各々流変数を添えることにする。

直列回路は応力変数の連続性を示す。直列接続の記号に逆三角印を用いる。直列接続の流変数は単一で、方向を考えた応力変数の総和は零となる。すなわち直列回路で応力変数は連続し、キルヒホッフの電圧則 (KVL) に従う。直列接続の逆三角印の近辺に流変数を添え、そこに集まる結合枝には各々応力変数を添えることにする。

4. パワー連結

パワー連結は流れがそれに共役しない駆動力とも関連を持つ Onsager の現象論方程式で示されてきた [7]。パワー種が2種の時の現象論方程式は次になる。

$$\begin{aligned} J_1 &= L_{11} X_1 + L_{12} X_2 \\ J_2 &= L_{21} X_1 + L_{22} X_2 \end{aligned} \quad (10)$$

ここでコンダクタンス L で Onsager の係数を示し、現象論方程式の交差係数が零でないことで連結の存在が示される。さらに流れと駆動力の間に線形関係を仮定すれば Onsager の相反定理により係数行列は対称で、 $L_{12} = L_{21}$ 、となる。ここで駆動力を $X_i = e_i^{in} - e_i^{out}$ と応力変数の差分で表現し、流変数は $f_i^{in} = f_i^{out} = J_i$ 、としている。したがって総入力パワーは $\sum_i e_i f_i = \sum_i (e_i^{in} J_i - e_i^{out} J_i) = \sum_i X_i J_i$ となる。この場合パワー釣合式 (9) は蓄積プロセスがないので次になる。

$$\sum_i X_i J_i = \sum_i \sum_k V_{ik} J_k \quad (11)$$

ここで k 過程から i 過程への保存的なパワーの変換伝達を $V_{ik} (= -V_{ki})$ で示している。すなわち一方に現れた分は他方から消失した分に等しく ($V_{ik} + V_{ki} = 0$)、それらの総和は零である ($\sum_k V_{ik} = 0$)。膜輸送でのパワー連結では、ポンプ機能で見られるように有効エネルギーは一方で増加

し、他方では減少する。しかし (11) 式に見るようにパワー連結は単純なパワーの変換伝達ではなく、全体として有効エネルギーは減少させ、エントロピーを増大させる散逸過程である。すなわちパワー連結はパワーの変換伝達と散逸過程からなる自発的なプロセスであることが解る。

現象論的方程式はパワー連結の起こる機構を説明するものではない。まず一般的なパワー連結の具体例とその機構を考察し、回路で表現することを考える。化学反応における進行駆動力は化学親和力で表現できる。2種の化学反応1, 2が独立してあった場合、1は1の親和力で、2は2の親和力で進行する。両化学反応が媒体上で同時に起こり、一方の反応が化学的親和力から期待される方向と逆に進行する場合は連結として理解できる [20]。すなわち連結では1, 2間でパワーの伝達が起こる。このとき第1種の反応が直接第2種に変換されたり、逆に第2種の反応が直接第1種に変換されたりするのではない。可逆的なパワー伝達を考えるときは化学反応1, 2は共通媒体上で同一のパワー種 m に変換され、パワー1, 2はパワー m を介して間接的に連結すると考える。Lohmann 反応では Phosphocreatin 反応から ATP が作られる。また逆に ATP 反応から Phosphocreatin が作られる。すなわち酵素を媒体として Phosphocreatin 分解 合成反応と ATP 分解 合成反応との間でパワー連結がある。共通の媒体上で両反応が進行するとき、各親和力がそれぞれ順行方向の駆動力と逆行方向の駆動力となり、その差分によって連結という複合化学反応が起こり、かつパワー伝達の方法が可逆的に決まるものと考えられる。

一般的なパワー連結の例に Seebeck 効果や Peltier 効果の熱電現象がある [7, 12]。金属における熱と電荷の輸送連結は自由電子を媒体として起こる。温度勾配は自由電子の順行駆動力となり、電位勾配は負電荷を持った自由電子の逆行駆動力となる。それらが同時に存在した場合、自由電子の輸送はこれら順行駆動力と逆行駆動力の差分で起こる。すなわち金属中の自由電子を共通媒体として熱電現象というパワー連結が起こる [12]。

P. Mitchel [21] は彼の化学浸透説でプロトンの電気化学ポテンシャル勾配とATPの反応化学のパワー連結を提唱した．両者の駆動力の大小によって，プロトン能動輸送が起ったり，ATP合成が起ったりすることになる．ATP合成系のF₁蛋白はATPase活性を持ち，ATP分解はF₁蛋白内のサブユニットの反時計廻りの駆動力を供給することが発見された [22]．プロトン輸送はサブユニットの逆方向の時計廻りの駆動力を供給すると仮定されておりパワー連結メカニズムの具体例として興味深い．すなわちプロトン輸送が順方向の駆動力を供給し，ATP反応が逆方向の駆動力を供給し，その差分がパワー連結を駆動してATPが合成されると考える．

細胞膜の能動輸送では，輸送酵素という共通媒体上でATP加水分解反応が輸送反応の順行駆動力を供給し，NaとKの電気化学ポテンシャルが逆行駆動力を供給し，それらの差分で連結流がお

こり，イオン駆動力に逆らう能動輸送が起ると考える．

水と溶質の連結輸送は膜を介するポアーという容積空間を共通媒体として起こる．すなわち水分子および溶質分子で充たされた容積空間であるポアーが共通媒体となり，連結輸送としての体積流が起こる．水の化学ポテンシャル勾配は水の拡散駆動力となるばかりでなく，連結流である体積流の順行方向の駆動力となる．すなわち静水圧勾配と負の浸透圧勾配の和に変換される．溶質の化学ポテンシャル勾配は溶質の拡散駆動力となるばかりでなく，連結流である体積流の逆行方向の駆動力になる．すなわちその溶質の実質的な負の浸透圧勾配に変換される．連結体積流はこれら順行駆動力と逆行駆動力の差分で駆動される (図2) ．

システムにおいて2種のパワー過程1および2がそれぞれ独立に進行するとき，各々の流れは各々の駆動力によって定まる方向に進む．これら

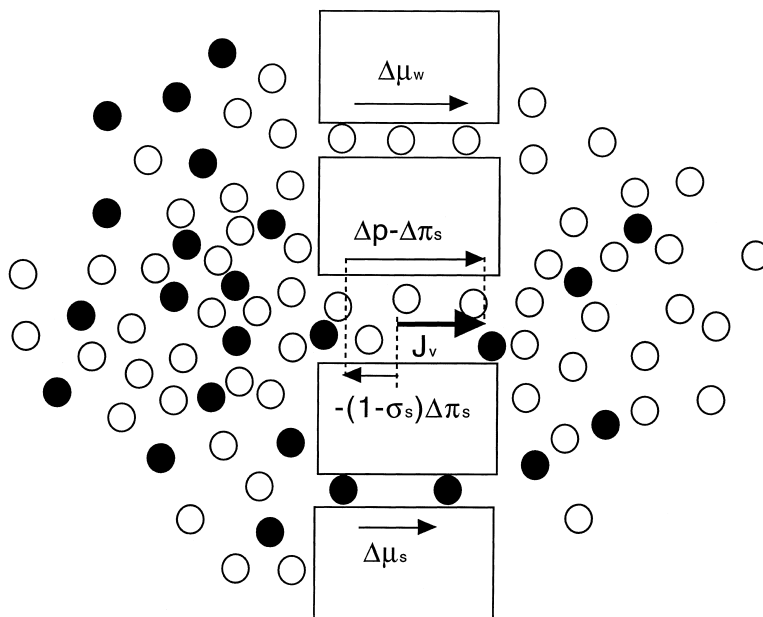


図2．水と溶質の拡散，および連結体積流

水と溶質の連結輸送は膜を介するポアーという容積空間を共通媒体として起こる．水の化学ポテンシャル勾配は水の拡散駆動力となるばかりでなく，連結流である体積流の順行方向の駆動力となる．溶質の化学ポテンシャル勾配は溶質の拡散駆動力となるばかりでなく，連結流である体積流の逆行方向の駆動力になる．連結体積流はこれら順行駆動力と逆行駆動力の差分で駆動される．

が共通する媒体上で同時に進行するとき過程2が単独過程で期待されるのと逆の方向へ進む場合がある．このように過程1から過程2にパワー伝達が起こることでパワー連結の存在が明らかになる．また逆に過程2のから過程1へのパワーの伝達が起こることもある．こうしたパワー伝達の方向が可逆的に変わる機構について考察し、さらにパワー連結を起す駆動力は何かについて考察する．

パワー伝達の方向が可逆的に変わる機構としては、パワー過程1の駆動力と、過程2の駆動力の大小によって決まると考える．しかしパワー過程1および過程2の駆動力は次元が異なり直ちに大小を論ずることはできない．そのためパワー種として過程1、過程2および媒体上の過程のパワー種 m の3種を考える．パワー過程1、過程2の駆動力は連結媒体過程 m 上での m 種の駆動力になりそれらの大小によって連結のパワー伝達方向が変化すると考える．すなわちパワー過程1のポテンシャル勾配は連結媒体 m 上で順行方向の連結駆動力を供給し、パワー過程2のポテンシャル勾配は連結媒体 m 上で逆行方向の連結駆動力を供給する．パワー連結過程は連結媒体 m 上の次元を同じくする両駆動力の差分によって順行方向または逆行方向に進行すると考える．

パワー連結過程はパワーの変換伝達と不可逆的な散逸を含むので、変換体と抵抗体を用いた連結モジュールを作る(図3)．2ポート連結モジュールの各ポートは各成分の駆動力が独立変数となるように並列に接続する．連結モジュールの内部回路は2つの変換体と1つの抵抗体で表現する．4角形の変換体の中に変換率 γ_1, γ_2 を記入する．変換体は成分種の駆動力を連結回路の駆動力に変換し、連結回路の散逸流を成分種の流れに変換する．パワー過程1の駆動力 X_1 は変換率 γ_1 に従いパワー m 種の順行駆動力 $\gamma_1 X_1$ になる．パワー過程2の駆動力 X_2 は変換率 γ_2 に従いパワー m 種の逆行駆動力 $\gamma_2 X_2$ になる．この内部回路は駆動力の差分で流れが起ることから直列回路とする．すなわち順行駆動力と逆行駆動力の差分が抵抗体 R_m に掛かり連結回路内部での散逸流 J_m を起す．

抵抗 R_m によってパワー散逸を表現すれば散逸

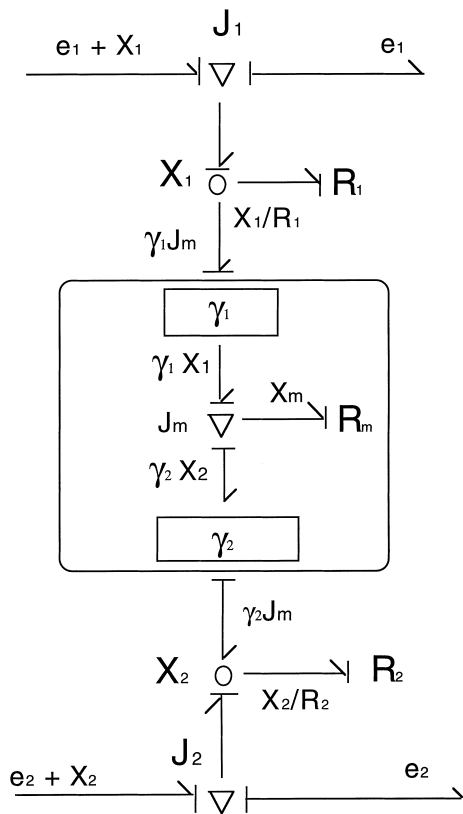


図3. 2ポート連結モジュールの回路化

2ポート連結モジュールは2つの駆動力 X_1, X_2 を独立変数としてモジュール内部で1つの連結散逸流 J_m を決定する．パワー種を変換する変換体を用いる．変換率を γ_1, γ_2 として連結散逸流 J_m を決定する抵抗 R_m を直列に接続する．回路内の連結散逸流は順行駆動力と逆行駆動力の差分で駆動され、 $J_m = (\gamma_1 X_1 - \gamma_2 X_2) / R_m$ となる．連結散逸流はモジュール外部の連結成分流 $\gamma_1 X_1, \gamma_2 X_2$ を決定する．モジュールへの正味パワー $J_m X_m = (\gamma_1 X_1 - \gamma_2 X_2) J_m$ は散逸する．

連結流 J_m は次式になる．

$$J_m = (\gamma_1 X_1 - \gamma_2 X_2) / R_m \quad (12)$$

連結過程 m 上で駆動力 $X_m (= \gamma_1 X_1 - \gamma_2 X_2)$ の符号と連結散逸流 J_m の符号は同時に変わるのでその積である散逸は常に正となる．順行駆動力と逆行駆動力が釣り合ったときのみ連結散逸流はなくなる．このモジュール内部の連結散逸流が変換率に比例して外部パワー過程1とパワー過程2における成分流 $\gamma_1 J_m$ と $\gamma_2 J_m$ になる．

すなわちこの回路表現で、パワー過程1からはパワー J_1 、 X_1 が連結モジュールに移動し、パワー過程2の過程にはパワー J_2 、 X_2 が連結モジュールから移動することが示されている。それらの差分 $J_m (X_1 - X_2)$ は連結モジュールの抵抗 R_m によって散逸することも示されている。

連結成分流以外に独立の拡散等の受動輸送があれば、並列の抵抗 R_1, R_2 の回路として並列に挿入し拡散流を表現する (図3)。第3図は2ポート連結モジュールの基本回路であって、2つの成分の駆動力を独立変数として2つの成分流を決定している。すなわち正味の流れは連結成分流に拡散流を加えることで次式が導出できる。

$$\begin{aligned}
 J_1 &= J_m + X_1/R_1 \\
 &= (X_1 - X_2)/R_m + X_1/R_1 \\
 &= X_1(1/R_1 + 1/R_m) - X_2/R_m \\
 J_2 &= J_m + X_2/R_2 \\
 &= (X_1 - X_2)/R_m + X_2/R_2 \\
 &= -X_1/R_m + X_2(1/R_2 + 1/R_m) \quad (13)
 \end{aligned}$$

現象論方程式 (10) と比較した場合、成分流はいずれも駆動力 X_1, X_2 で規定され、交叉係数 $L_{12} = -X_2/R_m = L_{21}$ が等しくなっていることが解る。回路表現では流れと駆動力の間の線形関係の仮定は必要としない。しかも導出できる現象論方程式の係数行列は対称となることは興味深い。このことはOsterらによってすでに示されている [5]。(13) 式を見ると交叉係数は連結を表現しているが、自己係数のなかにも拡散流と連結成分流の複合プロセスが含まれることが解る。

Kedem と Katchalsky [23] は水と溶質の膜輸送時の相互作用が連結輸送として理解できることを示した。彼らは水輸送を体積流輸送で表現し、単一溶質と体積流の連結輸送の現象論的方程式として次式を提出した。

$$\begin{aligned}
 J_v &= L_p (\Delta p - \Delta \pi_s) \\
 J_s &= (1 - \sigma_s) c_s J_v + \omega_s c_s \Delta \mu_s \quad (14)
 \end{aligned}$$

この関係を見るとき、体積流パワー過程と溶質流パワー過程との間に直接的なパワー伝達があり、図3と異なり1個の変換体で表現できるようにもみえる。実際著者は以前に1個の変換体と2個の抵抗体を用いた連結モジュールを作り、(14)

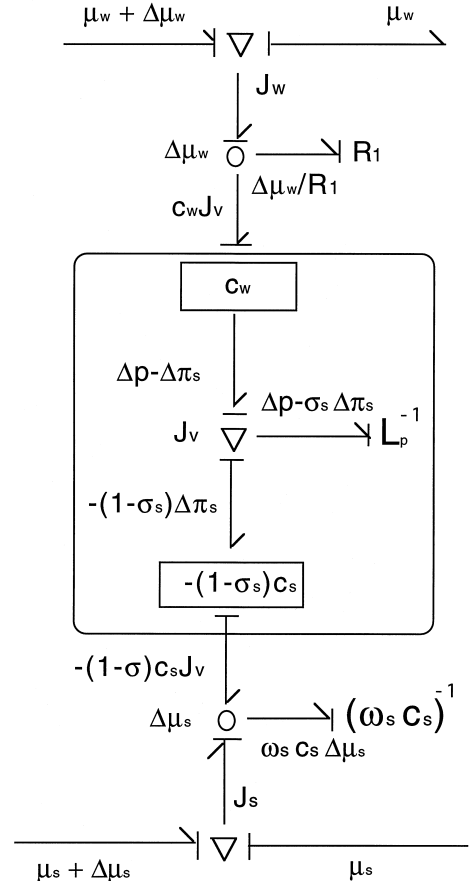


図4. 水-溶質連結流の回路表現

水-溶質連結流はKedem & Katchalskyの式で表現されている。水側の変換体の変換率は $L_p = c_w = 1/v_w$ および溶質側の変換体の変換率は $L_p = (1 - \sigma_s) c_s$ とする。ここで対数平均濃度を $c_s = (\mu_s / \mu_s)$ と定義している。また水の拡散定数を $1/R_1$ 、体積流コンダクタンスを L_p および溶質透過性 $\sigma_s c_s$ とする。モジュール内部の連結散逸流は体積流で表現される。水の流れは拡散流と体積流で表現され、溶質流は対流と溶質拡散流で示される。回路からKedem & Katchalskyの式が再び導出される。

式が導出できるとした [9-12]。しかし著者の報告したパワー連結機構はパワー伝達の方向の可逆性を説明できるものではなく、一般化された連結表現となっていなかった。すなわちパワー連結に必要な媒体の考察が欠如していた。

今回共通媒体を考慮した図2を参考にして図3を水-溶質連結の回路図4に書き換えた。水-溶

質連結において水の化学ポテンシャル差 μ_w および化学ポテンシャル差 μ_s は各々駆動力であり、連結モジュールに並列に接続する。さらに図4では独立の受動輸送として水拡散路 $1/R_1$ と溶質拡散路 c_s ($: 1/R_2$) を並列回路に加えた。

共通媒体であるポアー内の水分子の流れは体積流を水の濃度倍したものになる。溶質濃度が低いときは $c_w = n_w/V = 1/v_w$ 、すなわち水の部分分子容積の逆数になる。このことから、水のパワー過程と体積流の間の変換体の変換率は水の濃度 $c_w = 1/v_w$ とする。同様に共通媒体であるポアー内の溶質の流れはポアー内の溶質の平均濃度倍したものになる。したがって溶質と体積流の間の変換体の変換率は $-(1 - s_s)c_s$ とする。ここで $c_s = s_s/\mu_s$ は定義した平均濃度である。また s_s は反発係数である。

水の化学ポテンシャル差 μ_w は変換率 $1/v_w$ により、体積流という連結過程で順行方向の体積流駆動力 $\mu_w/v_w = (p - s_p)$ に変換される。溶質の化学ポテンシャル差 μ_s は変換率 $-(1 - s_s)c_s$ により、体積流という連結過程で逆行方向の体積流駆動力 $-(1 - s_s)c_s \mu_s = -(1 - s_s)s_s$ に変換される。両者の差分 $(p - s_p) + (1 - s_s)s_s = p - s_p$ が連結流の駆動力となり Kedem & Katchalsky の第1式と同じ体積流が表現できる。

$$J_v = L_p (p - s_p) \quad (15)$$

ここで L_p は体積流コンダクタンスである。すなわち共通媒体であるポアー内の体積流が連結を表現する。体積流と水の拡散流の和を水分子の流れ $J_w = dn_w/dt$ とする。対流と溶質の拡散流の和を溶質分子の流れ $J_s = dn_s/dt$ とする。水 溶質連結流の回路図4から水輸送 J_w および溶質輸送 J_s の式が導かれる。

$$J_w = \mu_w/R_1 + J_v/v_w$$

$$J_s = (1 - s_s)c_s J_v + s_s c_s \quad (16)$$

今回のパワー連結のモデルは媒体を介する各成分のパワー過程が共通する媒体上で順行方向と逆行方向の駆動力を供給してそれらの関数としてパワー連結が進行する考えたものである。それから導いた基本回路またはそれを拡張した回路でパワ

ー伝達の方向が可逆的なパワー連結が表現でき、かつ現象論方程式を導出することができた。

5. 能動輸送反応

変換体と抵抗体を用いた連結モジュールは多数のパワープロセスが連結する n ポート連結回路にも拡張できる。多数のパワープロセスは順行駆動力と逆行駆動力を供給し連結が進行するものとする。連結モジュールを角の丸い矩形の略記号で示し、膜輸送での能動輸送、共輸送、対向輸送等のパワー連結の表現に用いる。輸送体と呼ばれる酵素を媒体とする Na-K-ATP pump の能動輸送機構、Na イオンと glucose または Na イオンと amino acid との共輸送機構、Na-K-2 Cl, Na-2 HCO₃, 3 Na-Ca 等の共輸送系、Na-H, Cl-HCO₃, 3 Na-Ca 対向輸送系等をパワー連結モジュールで表現する。

能動輸送機構では化学反応と輸送成分のパワープロセスが相互に作用するパワー連結である。化学反応はスカラーであり輸送はベクトルであり、等方性媒体上では Curie 原理によりパワー過程は相互作用することはない。しかし酵素という異方性媒体上では反応と輸送のパワー連結がありうる [7]。能動輸送は輸送酵素という媒体上で反応パワープロセスと輸送パワープロセスが連結する散逸プロセスになる。したがってパワーが入り出る n ポート連結モジュールで表現できる。化学反応親和力が順行方向の駆動力となり、イオンの電気化学ポテンシャル差が逆行駆動力になり、両者の関数として能動輸送反応という連結過程が起こる。反応速度式が求められたとき、能動的なイオン輸送や反応基質の濃度変化はこの能動輸送反応に比例した量として示される。能動輸送反応速度の係数には膜面積 s や酵素濃度 $[E]$ が入る。また反応速度 J_R を駆動する変数として ATP, ADP, Pi 等の基質濃度や、膜内外のイオン濃度、膜電位差等の応力変数を考える。

$$J_R = f(s [E] [ATP] [ADP] [Pi] [Na]^3, [Na]^3 [K]^2 [K]^2, \dots) \quad (17)$$

この反応速度関数の具体化は Chapman 等によって報告されている [24]。輸送酵素 Na-K-

ATP pump では変換率である化学量論的係数は ATP 等の反応基質に対して 1, Na に対して - 3, K に対して 2 が知られている。したがって n ポート連結モジュール内での連結散逸流である反応速度を 1 とすると従属的に ATP 消費は反応速度の 1 倍, Na 能動輸送は逆方向に反応速度の 3 倍, K 能動輸送は反応速度の 2 倍で起こることになる。ATP, ADP, P_i 等の基質濃度が一定と考えれば能動輸送が計算できることになる。

細胞膜はイオン透過性を持っているが, それによって仕切られた細胞内液と細胞外液の蓄積組成の濃度は異なる。すなわち細胞膜ではイオンの連結輸送と受動輸送の流入出があり, 能動取込と受動漏出または能動放出と受動漏入の機構で細胞内外の蓄積組成の濃度は不均等状態にある。ここで動物細胞を回路モデルとし, その挙動をシミュレートすることを考える。そのためには回路モデルから細胞膜でのパワーの散逸過程を表現する輸送方程式と, 細胞でのパワーの蓄積過程を表現する方程式を導く必要がある。モデル化とそのシミュレーションのためにはまず内部機構を熟知する必要がある。そのため多くの実験成果が必要である。さらに妥当な作業仮説も必要とする。

動物細胞は同種であればその体積にはばらつきはなく, 環境である外液の多少の変化に対しても一定の体積を維持することができる。モデルをこのような細胞の挙動に近づくためには回路にイオン拡散路と Na-K-ATP pump による能動輸送の機構のみでなく, 水 溶質連結輸送, 共輸送, 対向輸送等の表現を組み込むことが必要になる。具体的には Na-K-ATP pump を 3 ポート連結モジュールで表現する。水 溶質連結輸送を水, Na, K, Cl の 4 ポートの体積流連結モジュールで表現する。Na-K-2 Cl 共輸送回路を 3 ポート連結モジュールとして組み込む。さらに細胞体積変化を感知してイオン透過性変化を起こす情報系を組み込む必要がある (5 図)。

Na-K-2 Cl 共輸送回路の連結モジュールからは次式が導かれる。

$$J_c = f(s [E] [Na]_i [Na]_o [K]_i [K]_o [Cl]_i^2, [Cl]_o^2) \quad (18)$$

イオン流に関しては能動輸送や共輸送と並列に電気化学拡散が加わったものになる。これら連結モジュールと拡散過程を含む回路から次の輸送方程式が導かれる。

$$\begin{aligned} J_v &= s L_p (p - \pi + \sum_i (1 - \alpha_i) c_i (\mu_i + z_i F \phi)) \\ J_R &= f(s [E] [ATP]_i [ADP]_o [Pi]_i [Na]_o^3, [Na]_i^3 [K]_o^2 [K]_i^2, \dots) \\ J_c &= f(s [Na]_o [Na]_i [K]_o [K]_i [Cl]_o^2, [Cl]_i^2) \\ J_{Na} &= s_{Na} C_{Na} (\mu_{Na} + F \phi) - 3J_R + J_c + (1 - \alpha_{Na}) C_{Na} J_v \\ J_K &= s_K C_K (\mu_K + F \phi) + 2J_R + J_c + (1 - \alpha_{Na}) C_{Na} J_v \\ J_{Cl} &= s_{Cl} C_{Cl} (\mu_{Cl} - F \phi) + 2J_c + (1 - \alpha_{Na}) C_{Na} J_v \\ I_m &= \sum_i z_i F J_i \quad (19) \end{aligned}$$

回路素子として容量体, 抵抗体, 変換体および連結モジュールの 4 種類を用いて回路とする (図 5)。容量体は流れによりポテンシャルが増減する蓄積素子であり, これによって細胞内への流れによる成分濃度変化や膜電位変化を表現する。膜のイオンチャネルはコンダクターである抵抗体で表現する。イオン流は細胞内のイオン量を変化させることで化学ポテンシャルを変える。すなわち容量体で細胞でのパワーの蓄積過程を表現する。それに伴う膜電位変化は膜電気容量体に入る電流で示す。膜電流 I_m はイオン電荷流の総和であって膜容量体の電位差 φ を変化させる。イオン流と電気の変換では変換率としては電荷 z_i とファラデー定数 F (96485 C/mol) の積の値 (= z_iF = I_m/J_i) をもつ変換体を用いる。これによって直列ポートのイオン流 J_i (mol/s) は並列ポートの I_i = z_iF J_i (A) と電流の単位になる。並列ポートの電位差 φ は直列ポートの z_iF (J/mol) と電気化学ポテンシャルの単位となる。変換伝達されるパワーは z_iF φ J_i = I_i φ (W = J/s) となる。動物細胞のシミュレーションでは各係数として実験的に求められたもの等を用いて, 実験的に知られている各種イオン濃度差, 膜電位差を持った定常状態を出現させることができる。これらの

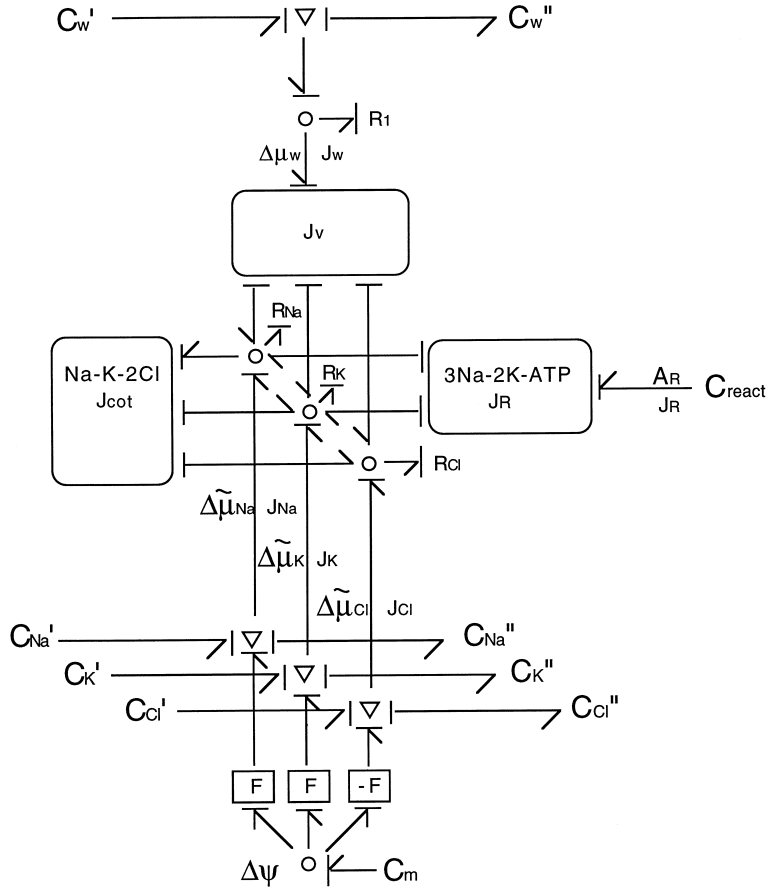


図5. 動物細胞の単純化モデル

一般化した回路素子として容量体, 抵抗体, 変換体および連結モジュールの4種類を用いる. Na-K能動輸送, Na-K-2 Cl⁻共輸送, 水 イオン連結輸送は連結モジュールで表現し, Na⁺, K⁺, Cl⁻のイオン拡散流は抵抗回路で示めた. イオン流による化学ポテンシャル変化は容量体で示した. ATP反応基質や水の変化についても容量体で示した. 細胞外液の成分の化学ポテンシャルは一定と仮定している. イオン流に伴う膜電位変化はzFの変換率を持つ変換体を介して膜電気容量体に入る電流として示している. この回路から導かれる輸送方程式は本文(20)式になる. このモデルはATPを消費し, 能動取込と受動漏出または能動放出と受動漏入の機構によって細胞膜を介するNa⁺, K⁺, Cl⁻の濃度差, 電位差および細胞体積を維持する.

ことで安定な細胞体積を維持する動物細胞のシミュレーションが可能となる.

シミュレーションはモデルの妥当性を検討する手段である. モデルの妥当性は異なる2つの手段で検討する. 一方は言うまでもなくモデルが各種条件付加時の実験的現象を忠実に再現するかどうかにある. 現象を忠実に再現した場合は, さらにシステム全体としてパワーの消費速度(ATP消

費速度)またはパワー散逸が実験とで一致するかどうかを検討する. 蛙皮能動輸送や唾液腺の輸送機構の上皮膜輸送に関連して多くの実験成果と妥当な作業仮説がある. この膜輸送システムを回路網として描き上げると, その回路網モデルからは連立方程式群が導くことができ, シミュレーションが可能となる. この手段を用いて唾液腺分泌機構, 蛙皮膜輸送, 膵臓導管でのNa HCO₃輸送機

構や臍臓 細胞の glucose 依存性の膜電位振動等の複合膜輸送現象のシミュレーションができることはすでに報告してきた [9, 10, 25-29].

今回の論文は筆者の前の OPINION 「システムの認識と統合」 [28] のうち考察が不十分であったパワー連結の機構を補足する目的で書いたものである.

文 献

1. Beattie JA, Oppenheim I : Principles of Thermodynamics, Elsevier, Amsterdam, pp 296-320, 1979.
2. Carrington G : Basic Thermodynamics, Oxford Science Publication, Oxford, pp 130-159, 1994.
3. Haywood RW : Equilibrium Thermodynamics ("Single Axiom" Approach) for Engineers & Scientists, Part II, Krieger Publishing Company, Malabar, Florida, pp 179-223 & 350-386, 1992.
4. Tellegen BDH : A general network theorem, with applications. Philips Res Rep 7 : 256-269, 1952.
5. Oster GF, Perelson AS, Katchalsky A : Network thermodynamics, dynamic modeling of biophysical systems. Quar Rev Biophys 6 : 1-134, 1973.
6. Trent HM : Isomorphisms between Oriented Linear Graphs and Lumped Physical Systems. J acoust Soc Am 27 : 500-527, 1955.
7. Katchalsky A, Curran PF : Non-equilibrium Thermodynamics in Biophysics, Harvard University Press, Cambridge, Massachusetts, Section 6 : 7 & 8, 1965.
8. Goddard JD : A fundamental model for carrier-mediated energy transduction in membrane. J Phys Chem 89 : 1825-1930, 1985.
9. Imai Y : Membrane transport system modeled by network thermodynamics. J Membrane Sci 41 : 3-21, 1989.
10. Imai Y : Network Thermodynamics : Analysis and Synthesis of Membrane Transport System. Jpn J Physiol 46 : 187-199, 1996.
11. Imai Y : Power balance equation of membrane transport system : A basis for network thermodynamics. Membrane 21 : 264-269, 1996.
12. Imai Y : Network representation of thermoelectric and thermoosmotic phenomena. Int J Cir Theor Appl 25 : 219-228, 1997.
13. Gibbs JW : Scientific Papers, Longmans, Green and Co., New York, Vol. I, Thermodynamics, pp. 49-54, 1906.
14. Prigogine I, Defay R : Thermodynamique Chimique, Edition Desoer. Liege, Chapter III, 1950.
15. Glansdorf P, Prigogine I : Thermodynamic Theory of Structure, Stability and Fluctuations, Wiley-Interscience, London, Chapters II & IV, 1971.
16. Karnopp D, Rosenberg R : System Dynamics : A Unified Approach, John Wiley & Sons Inc., New York, 1975.
17. Thoma JU : Introduction to Bond Graphs and Their Application, Pergamon Press, Oxford, 1975.
18. Thoma JU : Bond graphs for qualitative and quantitative modelling. In Qualitative Simulation Modelling and Analysis, series Advances in Simulation. (P. Fishwick, P. Lucker, eds). Springer Verlag, 1990.
19. Lewis ER : Network thermodynamics revisited. BioSystems 34 : 47-63, 1995.
20. Lipmann F : Advance in Enzymol 1 : 99, 1941.
21. Mitchell P : Coupling of phosphorylation to electron and hydrogen transfer by a chemi-osmotic type of mechanism. Nature 189 : 144-148, 1961.
22. Noji H, Yasuda R, Yoshida M, Kinoshita KJr. : Direct observation of the rotation of F₁-ATPase. Nature 386 : 299-302, 1997.
23. Kedem O, Katchalsky A : Thermodynamic analysis of the permeability of biological membrane to non-electrolytes. Biochim Biophys Acta 27 : 229-246, 1958.
24. Chapman JB, Johnson EA, Kootsey JM : Electrical and biochemical properties of an enzyme model of the sodium pump. J Memb Biol 74 : 139-153, 1983.
25. Imai Y, Yoshida H, Miyamoto M, Nakahari T, Fujiwara H : Network synthesis of the epithelial transport system. J Membrane Sci 41 : 393-403, 1989.
26. Sohma Y, Gray MA, Imai Y, Argent BE : A mathematical model of the pancreatic ductal epithelium. J Membrane Biol 154 : 53-67, 1996.
27. Miwa Y, Imai Y : Simulation of spike-burst generation and Ca²⁺ oscillation in pancreatic b-cells. Jpn J Physiol 49 : 354-364, 1999.
28. 今井雄介 : システムの認識と統合 1-6. 日本生理誌 59 : 375-382, 383-390, 390-399, 1997, 60 : 159-169, 287-299, 373-382, 1998.
29. Sohma Y, Gray MA, Imai Y, Argent BE : HCO₃ transport in a mathematical model of pancreatic ductal epithelium. J. Membrane Biol. 176, 77-100, 2000.