

Vision

生理学・定量的理解のすすめ

京都大学医学研究科・細胞機能制御学

野間 昭典

生理学教科書の総説には「細胞容積調節において、Na/Kポンプが最も基本的な役割を果たしている」と書いてあり、これは確立した概念である。この概念はもともとNa/Kポンプを抑制すると、最終的に細胞が膨張するという一般的な観察に基づいているのであろう。その原因として、細胞内には細胞膜を殆ど透過できない大きな分子があるので、能動的な膜輸送が停止すると膜不透過分子が作る浸透圧効果（細胞内浸透圧が常に細胞外より高い）によって細胞容積は果てしなく増大する。確かにこの説明は良く理解できる。しかし、心筋では、単離した細胞に過剰量のウワバインを与えて、細胞の形態を1時間近く観察していても細胞容積が増大する様子は殆ど認められない。これは驚くべきことであるが、教科書はおろか専門的な論文を見ても、明解な説明はこれまで与えられていない。Na/Kポンプの役割を考えてみても、そこでは非対称なイオン交換（ $3\text{Na}^+ : 2\text{K}^+$ ）による溶質の排出、あるいはその起電性が重要なのか、言い換えると、対称なイオン交換では細胞容積調節は出来ないのか、など詳細なメカニズムを議論し始めると終わりはない。

心筋細胞の活動電位については1960年代Hodgkin-Huxley型のイオンチャンネルに局限したモデルが作られてきたが、1980年代になるとDenis Nobleは更にNa/Kポンプを加えて細胞内

イオン濃度ホメオスタシスをモデルに加えた。これがきっかけで心筋細胞モデルは今や細胞内エネルギー代謝も含めた包括的細胞モデルと呼べる段階にさしかかっている。最近このモデルに水分子の細胞膜透過を加えて、私たちはイオン濃度を介する細胞容積調節について考察することが出来た。結論として、モデルでNa/Kポンプについて仮に対称なイオン交換にしても、細胞容積は維持できる。Na/Kポンプによる細胞膜を介するK濃度勾配は細胞内を負電位に保ち、これによって細胞内からClイオンが電氣的に駆出され、細胞容積調節が行われる。心筋細胞のCl透過性は低いので、Na/Kポンプを阻止しても細胞膨張は起こりにくい。モデルでCl透過性を高めた上で、Na/Kポンプを阻止すると細胞膨化は再現できる。

「定性的な説明ができたとしても満足するな。定量的な理解ができて初めて解ったと言いなさい。」と私たちは生理学研究の先人達から教わってきた。更に、現在心筋モデルを先進的に推進している人々は、これまでの主に発見によって推進されてきた研究から、これからは作業仮説を中心に推進する研究へ重点が移動することを予見している。先人たちの教訓は今私にはとても新鮮であり、生理学研究への伝統的で強力な指針ではないだろうかと思っている。