



# Vision

## 生理学研究における“道具”としての薬物

名古屋市立大学大学院医学研究科細胞生理学

鈴木 光

生理学の研究をする際、私たちは多くの薬物を用いる。合成化学物質に限らず、動植物の毒 (Toxin, Venom, Poison) も含めると非常に多くの化学物質が生理学の研究で用いられていて、毎年開催される生理学会大会の演題を見聞きすれば、いかに多くの種類の薬物が用いられているか良くわかる。生理学の研究で用いられている薬物の多くは、その作用機序が確定されたものがほとんどで、もちいる目的も、特定の機能あるいは作用を抑制・遮断したり異常に亢進させたりして、生理機能の解明や限界を調べるためであることが多い。当然、作用点が明確で選択性の高い薬物ほど重宝される。生体の生理活動は単純なプロセスのものは少なく、多くの場合複数の機序・過程が一連となっておこる。例えば神経細胞膜で発生する活動電位の場合、電位発生には  $\text{Na}^+$  や  $\text{K}^+$  が関与し、また組織によっては脱分極に伴い電位依存性 Ca チャネルも活性化され、 $\text{Ca}^{2+}$  の流入を伴い、さらに細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  濃度の増加により二次的に活性化される K チャネルなども知られている。多くの末梢神経において、フグ毒 (TTX) が選択的に  $\text{Na}^+$  電流を抑制し神経の興奮を抑制することがわかったことにより、平滑筋の自発活動が筋原性か神経原性かを判定するのに TTX の効果を調べれば良くなり、煩雑な実験をする手間が省けるようになって重宝している。電位依存性 Ca チャネルにも複数あり、それぞれのチャネルに対する選択的抑制薬が明らかになったお陰で、チャネルの電位

依存性や活性化・不活性化過程、イオン選択性などの詳細な性質を調べなくても、そのチャネルの選択的作用薬の効果から、どのようなタイプの Ca チャネルが関与しているか推定できるようになった。元来、薬物の作用機序を調べるのは薬理学研究の範疇にある。濃度や投与するタイミングを種々変えて、その薬物の作用機序や濃度特性や副作用などを明らかにしていくことが薬理学研究には求められる。従って、薬理学研究に携わる場合には、その対象である生体の正常な生理機能を熟知しておくことが求められる。その結果を受けて、生理学者は薬物を道具として使い、種々の生理機能の解析を試みることができる。

多くの薬物には適正濃度があり、その範囲を超えると、特に高濃度の場合には、非特異的作用が現れることが多い。私は時々、生理学研究で用いられる薬物について、こうした点を心配する。適正な濃度でもちいられる場合には、確かに薬物は生理学研究にとって便利で、かつ有効な道具である。しかし使用する濃度によっては、結論を間違えてしまうこともあり得る。例えば、摘出した消化管平滑筋を経壁的に電気刺激して神経を興奮させ、内在する神経興奮によって誘発される筋の収縮反応にコリン作動性成分が含まれているかどうか調べるためには、アトロピンの効果を観れば良い。生理学の学生実習でも使われる薬物使用の例である。ただ、このとき用いるアトロピンの濃度も、適正でなければならない。多くの場合 0.1~1

$\mu\text{M}$  の濃度のアトロピンによって反応が抑制されるとアセチルコリンによる反応であると判断する。しかしアトロピンも、濃度が  $1\sim 10\text{nM}$  ではコリン作動性神経興奮で誘発される収縮を抑制できないし、また高濃度（一般には  $0.1\text{mM}$  以上）のアトロピンはコリン作動性神経を介する反応以外の反応も抑制する。薬物の作用や適正濃度範囲は動物種や組織、時には実験条件によっても異なることがあり、また最近良くもちいられている培養細胞などでは一般に摘出組織標本よりも高濃度を必要とすることがある。従って、その薬物の作用機序が培養細胞で調べられた場合には、摘出組織標本に適用する時には1桁か2桁低い濃度で「適正」となることが多い。生体反応や細胞内の諸機能を選択的に抑制する目的で使用される薬物の適正濃

度範囲は時として非常に狭いことがあることも注意しなければならない。

最近の生理学会で見聞きする実験に、時として非常に高濃度の薬物がもちいられていることがある。生理学者の多くは薬物の適正濃度を自ら確かめることなく使用している。動物種、組織、ときには実験動物の年齢や性、などで各薬物の効果が同じであるという保障はない。培養細胞や酵素をもちいて単離した細胞に至っては、適正濃度について特に慎重になるべきだと思う。薬理学者のように濃度をいろいろ変えて、適正濃度を決めてから作用機序の解明にとりかかる、というような注意深さ、慎重さが生理学者にも必要であろう。便利なものほど多くの落とし穴があることを忘れないようにしたい。