

「生理学ものがたり」第1回 機序と機構

滋賀医大名誉教授 北里 宏

若くて力に満ち溢れていた頃、ある現象に関してモデルをたて、同じ研究所の同僚にそのモデルから予測されることを数式を用いて説明したことがあった。そのとき、その同僚から条件を変えたときに起こる僅かな量的な違いを定量的に説明しても余り魅力的ではない、定性的な、見ただけで分かるような仕事でなければ人の興味を引きつけることは出来ないと言われたことがある。なるほどと思った。しかし、なにか心の隅にひっかかるものがある。それは、生命現象の生起の仕組みを知りたいという心底からの願望が満たされない疼きであった。

遺伝子工学の時代といわれ出してから20年以上が経ち、近頃では新聞紙上でもしばしば新しい遺伝子の発見ないしは新しいポリペプチドの発見がニュースとして取り上げられている。生命科学分野の研究者はこぞって遺伝子工学に取り組み、遺伝子工学の技術を使って新しい物質の探索に熱中しているように見える。誰もがそうしなければ時代の潮流に取り残されてしまうのではないかという焦慮感に駆られているかのようです。ところで、生命現象は変化の連続です。生命現象の生起の仕組みに興味をもち、この仕組みの解明に取りつかれた人達がかっていたし今でもいる。この人達に関心をもっている仕組みの解明という分野が生理学でありましょう。

医学部に入学し、そこで初めて「機序」ということばを聞いたとき、非常に奇異に感じた。その後くり返し繰り返しの言葉を聞いているうちに次第に慣れてきて機序ということばの使われ方が分かってきた。慣れることは恐ろしいことです。

機序を聞くだけで仕組みが分かったようになってくる。しかしその機序と呼ばれているものを詳細に点検してみると事象の生起の順序あるいはそれに関連する事象とそれに関与する物質が挙げられているに過ぎないことが多いことに気づく。幕末から明治の始めにかけて西洋の科学知識がわが国に流入し始めた頃、医学・生物学領域における知識は未だ生命現象の根源を完全に説明しうるほど充分ではなかった。これには物理・化学の知識が今ほど深いレベルに達していなかったことにも責任がありましょう。わたしたちの先人は生命現象の仕組みに関する知識を輸入するにあたって、当時の西洋の書物にある説明が生命現象生起の仕組みを説明するものとしては不充分であり、説明の多くは単に関与する物質と事象の生起の順序を記載したに過ぎないことを知り、謙虚にも機構という言葉を用いる代わりに、それよりも順序という言葉をもっと多く含んだ言葉である機序という術語を作り出したのではないかと思う。

科学が事実の確認から始まることは言うまでもありません。ある現象に関与する物質と生起の順序が確認されれば、次にどうしてそのように変化するのかという疑問が起こる。たとえば生命現象に根源的に関与しているNa/K-pumpに関して、Na⁺の排出とK⁺の取り込みといった現象とATPの加水分解とが密接に関連していることが実験において確かめられており、その実験事実に基づいてATPが加水分解する際に放出されるエネルギーがこのポンプを駆動すると説明されている。また更に1分子のATPが分解するたびに3個のNa⁺が排出され2個のK⁺が採り込まれることも

確認されている。ところで、機構の説明という点からは、1分子のATPから放出されたエネルギーがどのような仕組みを介して3個の Na^+ を細胞内から細胞外へ2個の K^+ を細胞内へ移動させる仕事に変換されるのかといった mechanochemical coupling に関する問題が残る。その問題には、 Na^+ と結合する部分の Na^+ に対する親和性がNa/Kポンプの磷酸化の状態にしたがって変化するのはどうしてかといった問題が含まれる。解析は変化を起こさせる力と分子内の力が働く場といった問題にまで進む。最終的な問題解決の局面は物理学の領域に属するでありましょう。私達生命現象を取扱う者はそこまで追求するのではなく、順を追って生起する2つの事象の間に高い相関関係を確認し、しかもこの2つの事象の関連が論理的に説明可能となれば、その段階で問題とする生命現象の機構を理解したと満足すべきであるかもしれない。

もっと具体的に私達が為すべきことを考えてみよう。生きるということは息をするという言葉と共通の語源を持つらしい。そこで呼吸を例に取ることにする。走れば呼吸の促進が起こる。このことはおそらく太古の昔から知られていたであろう。19世紀に至り血液ガスの分析が可能となり、呼吸運動の促進と動脈血の炭酸ガス分圧の上昇との間には密接な関係があることが知られるようになった。ところで、外界から肺胞内に炭酸ガスが大量持込まれることはありえない。静脈血から送り込まれると考えざるを得ない。そうであるなら、どのようにして静脈血から肺胞内炭酸ガス分圧を上昇させるのに充分な量の炭酸ガスが肺胞内へ排出されるのかといった細部にわたる問題については、問題が古典的な問題であるだけに今更という気がするのか、十分に考察されていない。この問題を掘り下げればヘモグロビン分子のアロステリックな性質の解明ならびにヘモグロビン分子が酸素と結合するとその酸としての解離定数が変化する仕組みの理解とに至り、アロステリック蛋白の

性質および結合定数の変化の理解はNa/Kポンプの仕組みを解析するのに非常に有力な道具を提供するでありましょう。

機構の説明には幾つかの階層がある。最も深い層には物理学的説明がある。化学現象においてもその説明の根底に物理学ないし物理化学および電気化学がある。私達の領域は物理学の領域でないだけに、生命現象の解析にあたって物理学・物理化学・電気化学において既に充分明らかにされている原則に従って考察を進めなければならない。私が考察にあたって用いる原則は：

1) 物は多い方から少ない方へ移動する(濃度の高いところから低いところへ移動する)。2) 電流は電位の高いところから低い方へ流れる。3) プラスとプラスは反発し、マイナスとマイナスも反発する。プラスとマイナスは互いに引き合う。4) 水と油は混じらない。5) 物は規則だった状態から乱雑な状態に変化する。：

というものである。生命現象の機構の解明にあたって、この原則のみに基づいて説明しようとするところまで理解を深めたい。その理解の上に立ってなお不明なところがあればその未知の部分埋める物質および機構の発見に努めよう。適当な実験方法がなければ、新しい実験方法を考え出していかなければならない。機序の説明に満足してはならない。機序を以って現象を説明することには、もともと生物は不思議なものだと思い込んでいることを気づかせることなく、分かったような気にさせる魔力がある。これは危険なことです。私達は機序を以ってする説明に留まることなくそれ以上の理解を獲得するよう努めなければならない。機構の解明は、新しい物質の発見と同様あるいはそれ以上に価値のあるものであることをわれわれ自身が知らなければならない。その上で、世の中の人々もそう思うようになってくれれば幸いである。若い人達が機構解明の価値を本当に知っていれば、他の人達もその仕事の面白さを知るようになるであろう。