数理モデルによる内耳蝸牛内イオン・電気環境の再現

任 書晃¹⁾, 日比野 浩¹⁾, 倉智 嘉久²⁾

上皮を介した生体機能である消化や吸収、ホルモン分泌などは、細胞膜上に発現する様々な輸送分子を構成要素としたイオンの移動によって実現されている。複雑な生体機能を理解するため、機能を要素に分けて理解しようとする立場から、分子生物学的手法や細胞レベルでの電気生理学、さらにはノックアウトマウスなどを用いた遺伝学的手法による研究が、これまでに進められてきた。その結果、生体機能を支える多くの輸送分子の局在と機能が明らかにされてきた。しかし、要素を理解するのみではシステム全体としての「生体機能の本質」に迫ることができない。この課題を解決するため、近年、コンピュータ・シミュレーションを駆使して行うシステム成立のメカニズムの理解と、そこから得られる病態生理や薬物動態の予測が注目されてきている。我々は、専門とする聴覚器の特殊体液の研究へ、世界に先駆けてこの手法を導入している。

図1 内リンパ液高電位とK⁺循環

音の受容のために分化した臓器が「内耳蝸牛」である。蝸牛は内・外二種類の異なるリンパ液で満たされている。外界から内耳蝸牛に達した音は、基底板を振動させる(図1)。基底板上の有毛細胞は、音の一次受容器であり、基底側膜を通常の細胞外液である外リンパ液に、感覚毛を有する頂上膜を内リンパ液に浸す。内リンパ液は、150 mMの高K⁺濃度と+80 mVの高電位(内リンパ液高電位)を示す。基底板の振動により感覚毛が屈曲すると、内リンパ液のK⁺は感覚毛頂部の陽イオンチャネルの開口を介して有毛細胞へ流入し、細胞を興奮させる。この結果、音の機械的刺激は電気信号に変換され、脳へ伝播される。有毛細胞体との間に大きな電位差を作る内リンパ液高電位は、いわば「生体電池」としてK⁺流入を加速させ、有毛細胞の鋭敏性を保っている。そのため、この電位の消失により難聴が惹起される。有毛細胞に流入したK⁺は、基底

図2 内リンパ液電位・K⁺循環モデル

側膜のK⁺チャネルを通じて外リンパ液へ放出され、上皮組織である血管条によって内リンパ液へ循環すると指摘されている。この「K⁺循環」は、内リンパ液高電位の維持に不可欠であると考えられている。

内リンパ液高電位の成立機構については、近年、それに関わる種々のイオン輸送分子の同定が先行したが(1)、我々による血管条のイオン・電位環境の電気生理学的測定によって初めてシステムとして理解された(2)。しかし、K⁺循環と高電位の関連は不明のままであった。この未解決課題に挑み、さらに高電位の成立機構を定量的に解析するため、我々は、血管条のイオン輸送分子を形態学的知見に基づいて電気回路に配置した「内リンパ液電位・K⁺循環モデル:Nin-Hibino-Kurachi (NHK) model」を構築した(図2)。臓器レベルのK⁺循環を再現することで、内リンパ液高電位がNa⁺,K⁺-ATPaseやK⁺チャネルなどの種々の輸送分子による動的平衡状態によって維持されることを示した。さらに、それらの阻害薬の投与時や難聴channelopathyのモデルマウスにおいて観察される内リンパ液電位の消失の過程が、理論的に解釈できるようになった(3)。

今後は、NHKモデルを用いて新たに抽出したK⁺輸送経路の電気生理学的実証や、さらなる難聴の病態生理の計算科学的検討を進めていく。また、内耳ではNa⁺やCl⁻の臓器レベルでの循環も示唆されており、それらの動態を含めた「複合イオン循環モデル」の構築を介して、蝸牛のイオン輸送システムの全貌の解明を目指していくことも重要である。

文 献

- Hibino H, et al. Physiology. 2006;21:336-345.
- Nin F, et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008;105:1751-1756.
- Nin F, et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2012;109:9191-9196.

キーワード: 内リンパ高電位, イオン輸送, シミュレーション 原稿受領日: 2012年12月19日, 依頼原稿

¹⁾ 新潟大学医学部 分子生理学 (〒951-8510 新潟市中央区旭町1番町757)

²⁾ 大阪大学大学院 医学系研究科 分子細胞薬理学 (〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-2)

Title: Computational model reproduces electrochemical properties in the mammalian cochlea

Author: Fumiaki Nin, Hiroshi Hibino, Yoshihisa Kurachi E-mail: nin@med.niigata-u.ac.jp