的成功に近づいた。ローヌプーラン社はポリアクリロニトリルの透析膜を市場に出すといわれているし、モンサント社は中空繊維をつかった透析槽を作り臨床テストまで行ったがそれ以上の開発は中止したという。アクリロニトリルとビニルピリジンやジメチルアミノエチルメタクリレートのような第三アミンをもったモノマーを共重合し、4級化するとヘパリンをコンプレックスとしてポリマー層に取り込みうる場をあたえ、抗血栓性の透析膜も作製できる。合成高分子の透析膜でも透過性の点ではセルロース系のものより優れたものも多数報告されているが、水中での強度に難点があり、現状では欠点はあるがセルロースが最良の素材であるといわざるをえない。血液透析は水溶性の溶質を除去するため、膜中にある水層を溶質が拡散すると考えられる。そこで透過性の向上には水を多く含むうる膜を作る必要性が出てくる。そこで親水性高分子膜か、水を含むうる多孔質膜の開発ということになろう。親水性高分子で薄い膜を作るとどうしても強度が弱くなる。そこで多孔質膜に焦点がしぼられる。製膜方法には湿式、乾式、熔融の三つがあるが、透過性を考えると湿式によるものがよい。ただし中空繊維を作るには湿式法が最もむずかしいといわれている。湿式法では凝固の段階で条件をいろいろかえることが可能であり、同一ポリマーを用いても透過性の異なる膜がえられる。

血液透析器として Kiil 型、Kolff 型が広く利用されてきた。どちらも有効面積を増すべく、前者ではボードに切る溝の形や数に、後者では円筒形チューブをまくメッシュ（透析液と血液の流し方）に工夫が払われてきた。近年次第に盛んに利用されるようになったものに中空繊維をつかった透析槽があり、有効膜面積が大きいことが特徴である。Kolff 型、中空繊維型はディスポーザブルであり、血液透析の省力化に役立っている。Kiil 型でもディスポーザブル化の試みがいろいろ行なわれている。例えばバック型、多層型、あるいは二枚の Cuprophane 膜をあわせてヒダ折りにしたものなどがある。最近では膜の素材の研究は下火であるが、Cuprophane を使って小型化、低価格化、省力化をめざして研究が進められている。

血液透析によって長期間生命を保っている人が増えてくるに従って、これまでわからなかったいろいろなことがわかってきた。その中の中分子量物質の問題がある。これは、セルロースの膜では低分子量の老廃物の除去はできても、微量ではあるが、除去されるべき比較的分分子量の高い老廃物が除去されず次第に体内に蓄積されて神経障害などを起こすということである。しかし中分子量の毒性物質といっても、化学式も分子量もいまだわかっていない。このような物質の除去のためには、合成高分

子を素材とした膜の方が有利であり、再び膜の素材の開発と製膜方法が注目されるようになって来た。一種類のセルロース膜のみによる血液透析でなく、いろいろな機能を持った膜を組み合わせた血液透析というものを取り上げてゆく必要があろう。生体腎でも単一の膜だけで血液浄化を行なっていないのであるから、この方がより生体腎に近い形の血液浄化になるかもしれない。

新しい透析膜としてはすでにのべたポリアクリロニトリル、親水性のポリエーテルと疎水性のビスフェノール-A からなるブロックポリカーボネート、ポリスルホン、セルロース同様結晶性が期待できるポリアミノ酸膜、コラーゲン膜などが期待されている。

抗血液凝固性透析膜の研究も行なわれているが、セルロース膜を抗血栓性にする手法がなく（これまで化学結合によるヘパリンの導入は試みられたが3節で記したように効果は期待できない）今後の研究にまちたい。抗血栓性透析膜をうる上でも合成高分子の方がよいのかもしれない。

文 献

- 参考文献としては高分子, 22, 11, 12月号に総説がある。以下にあげるものは文中に具体的にあげたもののみである。
- 1) V.L. Gott, J.D. Whiffen, R.C. Dutton: *Science*, 142, 1297 (1963)
 - 2) 今井, 増原: 東京医科歯科大学, 医用器材研報, 3, 72 (1969)
 - 3) R.I. Leininger ら: *Trans. Am. Soc. Artif. Inter. Organs*, 18, 312 (1972)
 - 4) H. Tanzawa, Y. Mari: *Trans. Am. Soc. Artif. Inter. Organs*, 19, 188 (1973)
 - 5) 今井: 高分子, 21, 569 (1972)
 - 6) T.F. Ziegler, M.L. Miller: *J. Biomed. Mater. Res.*, 4, 259 (1970)
 - 7) E.C. Peirce ら: *Trans. Am. Soc. Artif. Inter. Organs*, 14, 222 (1968)
 - 8) W.E. Skiens ら: *J. Biomed. Mater. Res. Symp.*, 1, 135 (1971)
 - 9) Celgard® のペンフレットより (Celanese Plastics Co.)
 - 10) J.W. Eberle ら: *J. Biomed. Mater. Res.*, 9, 145 (1973)

講 話

生体膜内における物質輸送* —小腸を中心として—

萩 平 博**

1. 生体膜の特徴

生体膜は化学的には脂質、タンパク質と少量の多糖類が加わって構成されており、一定の固定法を施し電子顕

* 昭和49年4月5日受理

** Hiroshi Hagihira 徳島大学医学部 栄養学科病態栄養学教室

顕微鏡下で観察すると、生体内のすべての細胞膜は内外二層の電子密度の高い暗層とその間にはさまれた電子密度の低い明層のいわゆる三層構造に見える。しかしながらすべての細胞の細胞膜が同一組成、同一構造から成り立っているのではなく、細胞が違えば細胞膜の組成、構造も多少とも変化しそれによっても細胞膜の機能も変化する。生体膜に関しては膜透過現象に古くから関心が寄せられ、外界から細胞に必要な物質を取り入れ、老廃物を放出するという選択的膜透過機構が細胞膜のもつ最も重要な機能であると考えられてきた。たしかに細胞膜は後に述べるように拡散と能動輸送という手段を使って細胞内環境の恒常性維持につとめている。ところでこの機能が細胞膜のすべてではなく、実際にはこれ以外の多くの機能が果している。たとえばウイルスやホルモンは生体内の細胞に無差別にくっついて感染ないしはホルモン作用を発現させるのではなく、ある特定の細胞とのみ結合する。つまりこれらの細胞にはウイルスあるいはホルモンと特異的に結合するレセプター (receptor) が細胞表面に存在するわけである。組織培養細胞では一般に増殖して細胞同志が相接するようになると増殖は止り、多層になってまで増殖をおこさせない接触阻止現象 (contact inhibition) がみられる。これも細胞表面での認識がきっかけになっておこる現象である。ナタ豆から分離されたフィトヘモアグルチニン (phytohemagglutinin) とよばれるタンパク質を小リンパ球の培養液に加えて培養すると幼弱化現象 (blast formation) をおこす。このように細胞膜は種々の細胞外物質との関連においてさまざまな現象を惹起せしめる原動力ともなっているのである。生体膜の一つの機能にすぎない物質輸送の理解も不十分な現状では、その全貌を把握するのはまだまだ先のように感ぜられる。なお細胞表面の生物学 (ektobiology) に関しては永井¹⁾ の論文を参照されたい。

2. 膜透過の型式

i) 拡散 (passive diffusion)

一般に膜の外側に存在する物質濃度に比例して透過速度の増大する現象を拡散といい、理論的には Fick の法則に従うものである。細胞膜を構成する脂質、タンパク質多糖類の質あるいは量が細胞の種類により異っても拡散による膜透過現象では共通した知見が得られている。つまりイオンや極性物質はそれらが極めて小さいものでなければ細胞膜を全然あるいはわずかしこ通過しないのに非極性物質は容易に通過するということである。非極性物質の細胞膜透過性は典型的な脂質抽出溶媒と水の分配係数、すなわちその物質の脂溶性と平行しており、脂溶性の高いものほど細胞膜を通過しやすい。生理的 pH の範囲内で可逆的に解離する弱電解質では非解離の分子

は容易に細胞膜を通過するが解離すれば通過しにくくなる。これも脂質抽出溶媒と水の分配係数が解離したイオンより非解離の分子の方がはるかに大きいことに基づくものである。また物理的・化学的性状の類似している物質間では透過速度は分子容積と関係があり、大きいものほど拡散速度は低下する。

ii) 能動輸送 (active transport)

生体内のいかなる細胞も拡散だけでは必要な栄養素の供給が不十分であり、細胞外液と大いに電解質濃度の異った内部環境を維持することは不可能である。そのため細胞膜にはある物質を積極的に細胞内に取り込み、他の物質を細胞外に積極的に放出する機構がそなわっている。電気的あるいは濃度勾配にさからってある物質が細胞膜を通過する現象を能動輸送とよんでおり、エネルギー消費を伴う反応である。能動輸送では飽和現象 (saturation phenomena) が認められ、拡散では膜を隔てて存在する物質の濃度差に比例して吸収速度が増大してゆくのに反して、ある濃度以上になるとそれ以上外界濃度を上昇させても吸収速度は比例的に増大しない。つまり酵素反応における K_m のごときもの K_t (transport constant) が存在する。この吸収型式はエネルギー代謝を阻害する物質により阻害され、能動輸送される構造類似物質間に拮抗阻害が認められ、低温度で吸収速度が減退する。また能動輸送では細胞膜に担体 (carrier) の存在が仮定され、物質は担体と結合して運ばれると考えられている。

iii) その他の型式

拡散、能動輸送はすべての細胞がそなえている膜透過型式であるが、ある特定の細胞ではこれ以外の膜透過型式をもっている。一つは促進拡散 (facilitated diffusion) で一種の担体輸送であるがエネルギー消費を必要とせず、膜両側の濃度が平衡に達するまでに要する時間が拡散によるよりも早いのが特徴である。最終平衡は膜を隔てた内外の濃度が等しく、上り坂輸送 (uphill transport) のおこらぬことを除いては能動輸送と同一の特徴をそなえている。赤血球によるブドウ糖、グリセロールの取り込みはこれによって行われる。溶液状の高分子物質あるいは細菌のような微小物を取り込む機構をそれぞれ貪食 (pinocytosis) 貪食 (phagocytosis) といい、白血球などにこの型式がそなわっている。

3. 小腸と膜透過

生体内のすべての細胞に必要な栄養素の供給は、高等動物の小腸に課せられた重要な任務である。これを反映して小腸による物質輸送の研究は古くから主として生理学者によって行われてきた。ところで小腸からの吸収は単一細胞によるものではなく、最外層の粘膜細胞から毛

表 1 バルビタール誘導体の吸収²⁾

	クロロホルム/水分配係数	吸 収 率[%]
バルビタール	0.7	12
ブテタール	11.7	24
ヘキセタール	>100	44

表 2 分子容積と吸収の関係⁴⁾

	分子容積	吸 収 率[%]
アセトアミド	69	73
ラクトアミド	99	40
サクシナミド	126	5

細血管あるいはリンパ管に至るまで種類の違った何層もの細胞群があり、この層を通過する物質の動態を観察するためかなり複雑である。特に取り出した腸管を用いて試験管内で実験する際には粘膜側から漿膜側つまり管腔に面した粘膜細胞から粘膜下組織、筋層、漿膜を経て漿膜側に現われる物質の速度を測定するためさらに複雑となる。もっともこの場合粘膜細胞に取り込まれた物質が粘膜下組織に移動し、そこに分布している毛細血管を通じて漿膜側に現れ、必ずしも筋層、漿膜を通過していないのかもしれない。このように多細胞系からなる小腸ではあるが全体として、例えば単一膜でみられるような拡散の特徴をそなえている。表 1 はバルビタール類似物質の小腸による吸収量を比較したものであり、たとえ分子容積が大きくなってもクロロホルム/水の分配係数の大きいものほど多く吸収されることを示したものである。図 1 では弱酸である 5-ニトロサリチル酸は酸性領域で弱塩基であるキニンはアルカリ領域でよく吸収されるのも、このような条件ではこれら物質の非解離分子の多くなることから理解することができる。また表 2 では性質の似た構造類似物質のなかで分子容積の大きいものほど吸収量は低下するという拡散の一つの特徴が示されている。

小腸は拡散により種々の物質を吸収するが生命維持に不可欠なアミノ酸、糖、ある種の電解質は水溶性非脂溶性で拡散速度はきわめて小さく、もっと効率のよい機構が要求される。事実腸管は次に述べる能動輸送によりこれらの物質を吸収している。なお私共は主としてアミノ酸吸収にたずさわってきた関係上、これについて解説してゆきたい。また私共や他の研究者達によって用いられてきた実験法は、Wilson らの反転小腸サック法⁵⁾ (everted sac) と Agar らの組織蓄積法⁶⁾ である。前者は小動物 (ハムスター、ラット、モルモットなど) の小腸をとり出し、反転した後、小さなソーセージ様のサックを作成するものであり、ある物質が能動輸送されるかどうかを試みる場合には粘膜側、漿膜側に同一濃度の被検物質を入れ、一時間後漿膜側の濃度上昇を調べるが、拡散速度を調べる際は粘膜側のみ被検物質を入れ、漿膜側に現われる被検物質量を測定するものである。後者は小腸

図 1 弱電解質の吸収と pH の関係³⁾

切片中へ比較的短時間内に取り込まれる被検物質量を測定する方法である。詳細は原著^{5,6)} または筆者の総説⁷⁾ を参照されたい。

4. アミノ酸の能動輸送

1950 年までは、アミノ酸の小腸からの吸収に特別なあるいは選択的な機構はなく、拡散によって吸収されるという考え方が支配的であった。

Kratzer⁸⁾ はトリを用いて種々のアミノ酸の吸収速度を比較し、一般にアミノ酸の吸収速度は分子の大きさに逆比例することを報告した。これはそれ以前に Levene らがロイシンがアラニンより吸収速度の遅いことを示した実験成績や、Seth らの比較的小分子であるグリシン、アラニンがアスパラギン酸、グルタミン酸、ロイシンおよびシスチンより早く吸収されるとしていた知見とよく一致する。このようにアミノ酸が拡散により吸収されることを支持する成績が 1940 年代の後半に至るまで数多く出されていた。アミノ酸相互の吸収速度を比較する方法以外に、同一アミノ酸の L 型、D 型あるいはラセミ体を用いて吸収速度を比較する実験も平行して行われていた。Johnston ら⁹⁾ は L-アラニン、DL-アラニンはウサギ小腸から同じ速度で消失すると主張し、多くの人々によりラット、イヌ、ヒトなどでも種々のアミノ酸を使用して行われたが、L 型が特別な機構で吸収されると断定し得る実験成績が得られなかった。

しかしながらこうしたなかであってアミノ酸が拡散によってのみ吸収されるとする見解に対して相入れない成績もいくつか出されており、たとえば Schofield ら¹⁰⁾ はラットで L-アラニン、DL-アラニンの吸収速度は同じであるが D-アラニンに比して早いことを認めていたし、Höber ら¹¹⁾ もアミノ酸は同じ分子量の多価アルコールよりも早く吸収され、高濃度で吸収速度は濃度差に比例せず飽和現象の認められることから、アミノ酸には何ら

表 3 DL-アミノ酸の吸収 (in vivo)¹²⁾

DL-アミノ酸	投与量 [μ moles]	L型吸収量 [μ moles]	D型吸収量 [μ moles]	L型/D型
ヒスチジン	232	84	14	6.0
フェニルアラニン	156	54	10	5.4
グルタミン酸	192	49	10	4.9
リジン	168	38	10	3.8
バリン	222	69	22	3.1
アスパラギン酸	206	46	17	2.7
α -アミノピメリン酸	244	46	19	2.4
ロイシン	200	48	21	2.3
アラニン	256	48	22	2.2
イソロイシン	184	54	25	2.2
α -アミノアジピン酸	146	31	16	1.9
ノルロイシン	282	55	32	1.7
メチオニン	272	104	64	1.6

表 4 L型およびD型アミノ酸の吸収¹⁷⁾
(反転小腸サック法)

アミノ酸	初濃度	能動輸送量 [μ moles/100 mg/hr]
アラニン { L D	5 5	4.6 0
トリプトファン { L D	5 5	1.8 0
メチオニン { L D	5 5	4.7 1.9
チロジン { L D	3 3	4.9 0

かの形の選択的吸収機構があるのではないかと推論していた。しかしアミノ酸の選択的吸収の存在を決定的に証明したのは Wiseman ら^{11,12)}である。彼らはアミノ酸のラセミ体をラット小腸内に封入して30~60分後腸管を取り出し、腸管腔内に残存しているアミノ酸量をL-アミノ酸酸化酵素、D-アミノ酸酸化酵素を用いて分別定量した。表3は彼らの実験結果で、テストされた13種類のアミノ酸はいずれもL型がD型より早く吸収され、とくにヒスチジンではL型がD型の6倍も早く吸収されることを示している。

この実験で特筆されることは、L-アミノ酸は拡散によってのみ吸収されるのではなく、選択的にも吸収されることをはっきり証明した点である。さらに Wiseman ら^{13,14)}は in vitro でも L-アミノ酸のみ濃度勾配に逆って吸収されることを示し、ここでアミノ酸の吸収に能動輸送型式のあることが確認されたのである。

5. 中性アミノ酸の吸収

アミノ酸の能動輸送が実証されると、研究の主体は二方向に分かれ、一つは能動輸送されるアミノ酸はすべて共通の部位 (site) から吸収されるか否かを決定することであり、他はアミノ酸が能動輸送されるためには最小限いかなる構造上の特異性を必要とするかを解決することであった。

図 2 モノヨードチロジンの吸収に及ぼすフェニルアラニンの影響¹⁵⁾ 図 3 L型およびD型メチオニンの K_m ¹⁷⁾

Wiseman は中性アミノ酸相互に吸収阻害があり、その阻害度はアミノ酸の種類によって異なるが、塩基性および酸性アミノ酸は中性アミノ酸の吸収に全然影響を及ぼさないことを報告した。この種の阻害実験は多くの人々により追試確認されているが、Nathans ら¹⁵⁾は能動輸送の特徴が酵素反応における酵素と基質の関係にきわめて類似していることから、モノヨードチロジンの小腸切片への取り込みに及ぼすフェニルアラニンの阻害態度に Lineweaver-Burk の解析を利用してその阻害が拮抗的であることを明らかにした (図2)。こうして現在では中性アミノ酸はすべて共通の部位から吸収されるものと考えられている。なお Nathans らの解析法は後に私共による塩基性アミノ酸あるいはペタイン (イミノ酸) 吸収系の発見へと導くのである。

アミノ酸が能動的に吸収されるためにはいかなる構造を必要とするかという問題については、まず Wiseman は D-アミノ酸は能動輸送されないと考えていたが、Jervis ら¹⁶⁾は D-メチオニンが能動的に吸収されること

を認め、小腸からのアミノ酸の吸収に際して stereo-specificity はそれほど厳密なものではないという意見を提出した。これは後に私共¹⁷⁾により追試確認されとともに(表4) L-および D-メチオニンの輸送系に対する親和性が調べられ、図3に示すように L-メチオニンの K_t は D 型のそれに比し 10 倍以上も小さいことが見出された。このことはある L-アミノ酸が D-アミノ酸の吸収を阻害し、高濃度の D-アミノ酸が L-アミノ酸の吸収を阻害するという実験事実ともよく一致する。結局 L 型は D 型に比し輸送系に対する親和性が強く、すべて能動的に吸収されるが、D 型では比較的親和性の強い一部のアミノ酸を除いては今まで試みられた実験条件下で能動輸送が認められなかっただけで輸送系に対する親和性が全くないとはいきれないと結論し得る。

また能動輸送されるために必要な中性アミノ酸の構造上の特異性は種々のアミノ酸誘導体を用い、私共により次のようなことが明らかにされている。

- 1) アミノ基が α 位に存在すること、ただし α 位にあっても酢化したり、他の基で修飾されともはや能動輸送されなくなる。しかし最近 β 位にアミノ基があっても能動輸送されるものがあるという報告もある。
- 2) α 位の水素は必ずしも必要ではないが、これをメチル基に置換すると輸送系に対する親和性が減弱する。
- 3) α カルボキシル基は遊離の状態でなければならない。他の陰性基との置換は許されない。
- 4) 側鎖に陰または陽の電荷をもつ基があってはならない。

6. 塩基性アミノ酸およびイミノ酸の吸収

アミノ酸の能動輸送が中性アミノ酸を用いて証明されたから、多くの人々が中性アミノ酸の能動輸送を証明したのと同じ手技で塩基性アミノ酸の能動輸送を追跡したにもかかわらず実証することができなかった。ところが 1961 年ヒトのシスチン尿患者で塩基性アミノ酸の腸管吸収が障害されていることを間接的に示した Milne^{18,19)}の実験が、私共²⁰⁾をして塩基性アミノ酸吸収を検討させるきっかけとなった。中性アミノ酸による能動輸送の証明は反転小腸サックの粘膜側、漿膜側に 5 mM、あるいは 10 mM 程度のアミノ酸液を使用し、反応終了後の漿膜側と粘膜側の濃度比および濃度勾配に逆って漿膜側に現われるアミノ酸量を測定するのが常であるが、私共は表5に示すようにハムスターの反転小腸の両側に低濃度 (1 mM) のアミノ酸を入れて反応させると三つの塩基性アミノ酸およびシスチンは濃度勾配に逆って吸収されることを見出した。一般に塩基性アミノ酸の吸収量は中性アミノ酸に比して少く、輸送系の小さいことが中性アミノ酸の能動輸送を証明したと同程度の高濃度を使用

表 5 塩基性アミノ酸の腸管吸収²⁰⁾ (反転小腸サック法)

アミノ酸	濃度比 漿膜側/粘膜側	能動輸送量 [μ moles/100mg/hr]
L-リジン (1 mM)	5.1	0.77
L-アルギニン (1 mM)	1.5	0.21
DL-オルニチン (2 mM)	2.0	0.51
L-シスチン (0.2 mM)	2.5	0.25

表 6 グリシンおよびリジン吸収に及ぼすアミノ酸の影響²⁰⁾
(組織蓄積法)

アミノ酸	グリシン (1 mM) 吸収阻害度 [%]	リジン (1 mM) 吸収阻害度 [%]
L-アルギニン (2 mM)	16	89
L-シスチン (0.8 mM)	0	45
L-リジン (1 mM)	14	—
グリシン (1 mM)	—	0
L-メチオニン (1 mM)	73	32

表 7 シスチン尿患者および非シスチン尿患者の十二指腸
粘膜によるアミノ酸の吸収²²⁾

アミノ酸	非シスチン尿患者 [%/10 mgw. wt $\pm$ S. D.]	実験数	シスチン尿患者 [%/10 mgw. wt $\pm$ S. D.]	実験数
C ¹⁴ -L-アルギニン	13.57 $\pm$ 7.71	13	0.94 $\pm$ 0.50	8
C ¹⁴ -L-リジン	6.75 $\pm$ 1.47	8	0.96 $\pm$ 0.21	5
C ¹⁴ -DL-オルニチン	5.60 $\pm$ 3.65	6	0.86 $\pm$ 0.11	4
S ³⁵ -L-シスチン	6.44 $\pm$ 1.92	11	0.69 $\pm$ 0.26	4
C ¹⁴ -DL-ロイシン	12.01 $\pm$ 6.56	4	13.01 $\pm$ 6.69	6
C ¹⁴ -L-フェニルアラニン	13.55 $\pm$ 1.85	4	12.31	1

した研究者たちによって塩基性アミノ酸の能動輸送が示されなかった最大の理由である。また表6のようにアルギニン、シスチンはリジンの吸収を阻害するのに、 K_t の低い ($\approx$ 1 mM) リジンがグリシンの吸収を殆んど阻害しないこと、しかし中性アミノ酸のあるもの、たとえばメチオニンはリジンの吸収にある程度影響を及ぼすことから、中性アミノ酸と塩基性アミノ酸の輸送系には厳密な特異性がないとの考え方も成り立つけれども、Thier²¹⁾あるいは McCarthy²²⁾のシスチン尿患者十二指腸粘膜の生検標品 (biopsy material) による塩基性アミノ酸および中性アミノ酸の取り込み実験から二つの輸送系が別個に存在することが示されているし、シスチン尿患者では Milne¹⁸⁾ が推測したようにシスチンおよび塩基性アミノ酸の腸管吸収の障害されていることが確認された(表7)。従って私共のある種の中性アミノ酸が塩基性アミノ酸の吸収に影響を及ぼすということは能動輸送に必要なエネルギーの奪い合いの結果と解することが出来る。ここでシスチンが塩基性アミノ酸と共通の輸送系で吸収されるのが不思議に思われるが、四つのアミノ酸の分子モデルで構造類似性を探索してみると、一つの共通点を認めることが出来る。つまりいずれも α -カルボキシル基と第二の電荷 (α -アミノ基ではないもう一つのアミノ基) をもったグループを並置することができ、この分子形態がこの系から吸収されるために要求されるも

図4 Na⁺ 及び K⁺ による糖担体の構造変化²⁵⁾

図5 糖能動輸送模式図 (Parsons²⁶⁾ より修正)

のと考えられる。

私共²³⁾は中性アミノ酸吸収の特異性について検討中、グリシンの *N*-メチル誘導体であるベタイン、*N,N*-ジメチルグリシン、サルコシンはそれ自身能動的に輸送されるのに、中性アミノ酸の吸収を全然阻害せず、またこれらアミノ酸誘導体の吸収も中性アミノ酸により殆んど影響をうけないことを見出した。プロリン、ヒドロキシプロリンは Wiseman により、既に能動輸送されることが示されており中性アミノ酸輸送系で吸収されるものと考えられていた。ところが私共の分析によると、これら二つのイミノ酸は、なるほど中性アミノ酸の輸送系にある程度の親和性をもっているが、ベタイン輸送系に対する親和性の方がはるかに強い。従ってこの系が生理的にはイミノ酸の吸収に関与しているものと解釈している。ウサギ胎児の小腸では中性アミノ酸および塩基性アミノ酸の能動輸送が妊娠22日頃からその能力を発揮しはじめるのに反してベタインの能動輸送は妊娠28日になってやっと認められるという Deren ら²⁴⁾の報告からも、この系が中性あるいは塩基性アミノ酸輸送系と別箇のものであるといい得よう。

7. アミノ酸の能動輸送機構

アミノ酸に限らず一般に非電解質の能動輸送機構を考える場合には次のような事実をないがしろにすることは出来ない。まず第一に非電解質の濃度輸送は Na⁺ の共存を必要とし、Na⁺ の存在しないときには吸収速度は極度に低下し能動輸送はみられない。この際 K⁺ を加え

ると吸収速度は更に低下する。第二に細胞膜に Na⁺, K⁺ と Mg²⁺ の存在で最大活性を発揮する Na⁺, K⁺ dependent ATPase が存在し、この特異的阻害剤 ouabain により能動輸送は阻害される。第三にエネルギー (ATP) を必要とする。第四に能動輸送のところで述べたように飽和現象、拮抗阻害のおこることから担体の存在が考えられる。以上要約したことを考慮して Crane²⁵⁾ は糖の能動輸送機構を次のように説明している。現在までのところアミノ酸輸送の機構も糖と同様であると考えても矛盾はない。

糖の担体には二つの結合部位があり、一つは Na⁺ に特異的で他は糖に特異的である。Na⁺ は担体に対する糖の親和性に影響を与え外界の Na⁺ 濃度が低ければ担体と糖の親和性は低下する。Na⁺ を K⁺ に置換すると Na⁺ の結合部位に K⁺ がくっつき、担体の立体構造が糖との親和性を低下せしめるように働く (図4)。糖と生理的濃度の Na⁺ の存在で粘側側の担体は Na⁺ loaded-carrier となり、糖に対する親和性が強く、Na⁺ gradient により Na⁺ および糖は細胞膜のなかに入る。この際細胞膜内外の Na⁺ および糖は平衡関係にあり、ここまでの過程は Na⁺ dependent energy independent である。糖をくっつけた Na⁺ loaded carrier は細胞内の K⁺ の影響をうけ、Na⁺ が K⁺ に置換されるに従って担体と糖の親和性が低下し、Na⁺ と糖は放出される。ここで遊離した Na⁺ は細胞膜内にある Na⁺, K⁺ dependent ATPase により粘側側に放出され一部は細胞内にとどまり、たえず細胞膜内の Na⁺ 濃度よりも低く保たれるように仕組まれている。従って糖は Na⁺ loaded carrier によって細胞膜のなかに入り、細胞内の K⁺ の影響で担体をはなれ細胞内に輸送される。ouabain は Na⁺, K⁺ dependent ATPase を特異的に阻害して Na⁺ ポンプをストップさせ、Na⁺ の depletion を防止して Na⁺ gradient を消失させ糖の上り坂輸送を阻害する。構造類似物質による糖の吸収阻害は糖結合部位に対する拮抗阻害、すなわち Na⁺ dependent energy independent の過程で行われ、ouabain による能動輸送の阻害は Na⁺, K⁺ dependent ATPase の段階で行われるということである (図5)。

アミノ酸が小腸から能動的に吸収されることが見出されてから20年余の間アミノ酸自身の能動的に吸収されるための基本構造、アミノ酸輸送系の数、Na⁺ 依存性などはっきりしてきたが、担体の実体はいぜん不明で将来この方面の発展が望まれる。

引用文献

- 1) 永井克孝: 自然, 25 (12), 51 (1970)
- 2) Schanker, L. S.: *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 126, 283 (1959)
- 3) Hogben, C. A. M., D. J. Tocco, B. B. Brodie and L. S.

- Schanker: *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 125, 275 (1959)
- 4) Höber, R. and J. Höber: *J. Cell & Comp. Physiol.*, 10, 401 (1937)
 - 5) Wilson, T.H. and G. Wiseman: *J. Physiol.*, 123, 116(1954)
 - 6) Agar, W.T., F.J.R. Hird and G.S. Sidhu: *Biochim. Biophys. Acta*, 14, 80 (1954)
 - 7) 萩平 博: 医化学実験法講座 (山村雄一監修) 代謝および酵素 I 第 3 章 h 腸管 p. 278 (1971) 中山書店, 感染症学雑誌, 46, 23(1972)
 - 8) Kratzer, F.H.: *J. Biol. Chem.*, 153, 237 (1944)
 - 9) Johnston, M.W. and H.B. Lewis: *J. Biol. Chem.*, 78, 67 (1928)
 - 10) Schofield, F.A. and H.B. Lewis: *J. Biol. Chem.*, 168, 439 (1947)
 - 11) Elsdon, S.R., Q.H. Gibson and G. Wiseman: *J. Physiol.*, 111, p.56 (1950)
 - 12) Gibson, Q.H. and G. Wiseman: *Biochem. J.*, 48, 426(1951)
 - 13) Wiseman, G.: *J. Physiol.*, 114, p.7 (1951)
 - 14) Wiseman, G.: *J. Physiol.*, 120, 63 (1953)
 - 15) Nathans, D., D.F. Tapley and J.E. Ross: *Biochim. Biophys. Acta*, 41, 271 (1960)
 - 16) Jervis, F.A. and D.H. Smith: *J. Physiol.*, 170, 328 (1964)
 - 17) Lin, E.C.C., H. Hagihira and T.H. Wilson: *Am. J. Physiol.*, 202, 91 (1962)
 - 18) Milne, M.D., A.M. Asatoor and L.W. Loughridge: *Lancet* I, 51 (1961)
 - 19) Milne, M.D., A.M. Asatoor, K.D.G. Edwards and L.W. Loughridge: *Gut*, 2, 323 (1961)
 - 20) Hagihira, H., E.C.C. Lin, A.H. Sami and T.H. Wilson: *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 4, 478 (1961)
 - 21) Thier, S.O., S. Segal, M. Fox, A. Blain and L.E. Losenberg: *J. Clin. Invest.*, 44, 442 (1965)
 - 22) McCarthy, C.E., J.L. Borland, Jr., H.J. Lynch, Jr., E.E. Owen and M.P. Tyor: *J. Clin. Invest.*, 43, 1518 (1964)
 - 23) Hagihira, H., T.H. Wilson and E.C.C. Lin: *Am. J. Physiol.*, 203, 637 (1962)
 - 24) Deren, J.J., E.W. Strauss and T.H. Wilson: *Develop. Biol.*, 12, 467 (1965)
 - 25) Crane, R.K.: *Federation Proc.*, 24, 1000 (1965)
 - 26) Parsons, D.S.: *Handbook of Physiology*, Section 6, Alimentary Canal, Vol. III, Intestinal Absorption, p.1177, American Physiology Society (1968)

講話

生体膜と人工膜の物質透過現象*

花 井 哲 也**

ここでは人工膜として、水中で形成する脂質二分子層膜(黒膜)をおもに念頭において、物質透過能力という点についてこの人工膜と生体の細胞膜との関連を展望してみる。

* 昭和 49 年 4 月 5 日受理

** Tetsuya Hanai 京都大学 化学研究所

1. 生体膜の構造と、人工膜をそれに近づける過程

1・1 生体膜構造の模型

一概に生体膜といっても、膜の種類によって構造や性質がかなり異っている。そこであらまし二群に分けることが考えられる。一つは細胞の原形質を区別している表面膜であって、形質膜、または原形質膜(plasma membrane, cytoplasmic membrane, periplasmic membrane)といわれるものである。赤血球膜、イカの巨大神経軸索(giant axon)や、有髄神経線維に見られるミエリン鞘などはこの原形質膜の部類に入る。もう一つの群は、細胞内小器官類である。近年の電顕による観察結果から、これら小器官は、膜で包まれた構造体であることが判ってきたので、これらを総称して細胞質内の膜(endoplasmic membrane)と呼んでいる。例えば、mitochondrion, Gorgi 体, 核(nucleus), 小胞体(endoplasmic reticulum), 種々の酵素保有顆粒(lysosome, peroxisome, 酵素原顆粒など), あるいは葉緑体(chloroplast)などが、この細胞質内の膜群に含まれる。物質の透過能力の実測知見の多いのは、前者の原形質膜である。したがって本稿の標題である物質透過の議論においては、原形質膜をおもに念頭において考える。

生体膜、なかでも原形質膜(赤血球膜を念頭において)は、電気を通しにくいので、脂質を主とする構造であろうと想像された。さらに赤血球から脂質を抽出して、水面上の単分子膜に拡げてみると、あらましのところ、この単分子膜の面積は、はじめに脂質を抽出するのに用いた赤血球の全表面積の 2 倍であった。これは赤血球膜が 2 枚の単分子膜、すなわち二分子層膜からできていることを暗示するものである。このような実験事実がつかさねられて図 1-(i) に示すような脂質二分子層構造が、細胞膜構造の模型として提された。その後電子顕微鏡観察の知見から、タンパク質は単に脂質二分子層の外表面に付着しているばかりでなく、ポリペプチド鎖が脂質二分子層の中に入りこんでいるモデルが考えられた。また無極性、極性などいろいろな溶媒によって、赤血球膜の脂質を溶媒抽出する段階の検討などがなされた。その結果図 1-(ii) に示すような、脂質の球状ミセル構造が提案された。さらにタンパク質の α -ヘリックス部分が脂質の非極性炭素鎖部分に接触する図 1-(iii) のような構造も考えられた。

また生化学的側面その他から、脂質とタンパク質の結合したりポタンパク質複合体の存在が、膜の機能にとって重要な役割を果していることが指摘された。この点を考慮した膜構造モデルとしては、図 1-(iv), (v) などのような模型が考えられるに至った。