情報変換伝達素子(生体膜)

加茂直樹 Naoki Kamo, 北海道大学薬学部

1. はじめに

すべての生物は細胞から構成されている。細胞はその囲りを膜でおおわれている。細胞の内部には核、ミトコンドリア、リソゾーム、プラスチド、ゴルジ体などの細胞内小器官が存在し、それらもまた膜につつまれている。このような膜が存在するために、細胞は1個の有機体としての統一性と外界からの自立性を保つことができる。膜の機能には、このような外界との仕切りばかりでなく、ここで問題とする情報変換物質の選択的輸送、エネルギー生産などがあり、細胞の諸機能で膜の関与するものは少なくない。

細胞が外界からの刺激を最初に受けとるのは、細胞を外界と隔てている膜においてであり、また刺激に対する応答も細胞膜からはじまる。刺激としてまず思いうかぶのは、味やニオイ、圧力、音、光などであろう。生物はこれらの感覚を有しているために、外界の変化に機敏に応答できる。生体における情報変換は感覚器官においてのみではない。1個の生命体を構成している細胞間のコミュニケーションもそうである。神経は情報を電気信号の形で伝達するものであり、電位変化が刺激となる。シナプスでは、特定の物質がシナプス小胞から放出され、これがシナプス後膜の受容膜に働いて、神経から神経への情報伝達が行われる。内分泌系による制御も、ホルモンを利用した刺激-応答である。白血球やリンパ球では体外から侵入してきた異物が刺激であり、 O_2^- や H_2O_2 で異物を殺菌、消化することにより、生体防衛の任を果たしている。

ここでは、味やニオイなどの化学物質に対する受容(化学感覚)を主に述べる。また膜のコンホメーション変化を示唆する実験結果について述べ、コンホメーション変化を伴う人工膜の例を紹介する。

2. 細胞膜構造

植物細胞のように細胞壁とよばれる厚い膜状組織が存在する細胞もあるが、重要な種々の機能を発現するのは、細胞膜または原形質膜とよばれる厚さ 5~7nm の膜である。その基本骨格は脂質の炭素鎖部分が疎水結合で集合体を作った脂質2分子膜から成る。生体膜のモデルとして、Singer と Nicolson の流動モザイクモデル¹⁾ が広く研究者に受け入れられている。細胞膜の粘性をけい光偏光、ESR、NMR 法などにより測定してみると、数ポアズであり、グリセリン程度である。粘稠な脂質の海に、タンパク質が浮んでいることになる。タンパク質の膜における拡散定数はこのような粘度と矛盾しない値が得られている。脂質の膜平面に平行な方向の拡散はよく知られている。このように、生体膜は“やわらかな”構造体である。ただし、すべての成分が乱雑に動きまわっているのではなく、ある調節を受けていることが知られている²⁾。

膜系は異なる2つの水溶液が膜で隔てられている3相系である。細胞の内外でイオン組成が異なっている。細胞内は K^+ 濃度が高く、外は低い。 Na^+ は逆の方向の濃度こう配が形成されている。 Na^+ 、 K^+ -ATPase とよばれる酵素によって、ATP の分解の自由エネルギー変化が、 Na^+ および K^+ の輸送のエネルギーに変換されている³⁾。このようなイオン濃度こう配の存在が、多くの膜機能の発現に重要であること

加茂直樹 北海道大学薬学部
(060 札幌市北区北12条西6丁目) 助教授・理博
昭和43年大阪大学理学部化学
科卒、46年大阪大学大学院理
学研究科高分子専攻中退、46年
北大薬学部助手、55年より現
職。専門は生物物理。

が多い。このためには、膜はイオンをよく透過させるものであってはならない。細胞膜は脂質の2分子膜を基本構造とするゆえに、膜の内部は疎水性である。そのため、疎水性の物質ほど、単純拡散の速度が大きいことが知られている⁴⁾。イオンの膜透過は、いわゆるチャンネルとよばれるタンパク質を介して行なわれると考えられている。

3. 化学感覚

感覚受容の刺激-応答の一般的スキームは次のように書ける。

刺激が感覚細胞に与えられると、その細胞の膜電位が変化する。この膜電位変化を受容器電位とよんでいる。受容器電位の大きさは刺激の強さに依存して変化する。受容器電位の変化は感覚細胞に接続されている神経を興奮させる。刺激の強さは神経インパルスの頻度に比例するので、この頻度を測定することによって、刺激の強さを知ることができる。受容器電位はアナログ量であり、神経インパルスはデジタル変換されたものである。以下の説明では、ある時は膜電位変化を、ある例では神経インパルスの頻度測定の結果を述べる。

真性粘菌は、梅雨時に落葉の下などに見られる黄色のカビである。プラスモディアとよばれるその変形体は外側に細胞壁をもたず、多くの核があるが、それらは膜で仕切られていない巨大な原形質のかたまりである。粘菌はアメーバ運動によってある種の物質に寄り、または逃げる(走化性という)。種々の物質に対する走化性を測定してみると、ガラクトース、グルコースは誘引物質として働き、ショ糖は忌避物質である。また種々の塩に対しても走化性を示す⁵⁾。走化性を示しはじめるところで膜電位も変化することが示された。

粘菌を液体培養すると、直径10~100 μm ほどの球状の変形体が得られる。これをミクプラスモディアとよんでいる。これは、細胞膜が直接外界に接しているので、化学受容に伴う細胞膜の変化を調べるのに適している。ミクプラスモディアの細胞電気泳動の測定では、走化性の閾値とよく対応して、表面荷電密度が変化することが示された⁶⁾。膜上に受容体が存在し、グルコースやガラクトースなどの糖が結合することが、走化性の第1のステップであろう。それでは、中性分子である糖が吸着して、どうして膜の荷電密度が

カッタ=Singer と Nicolson の流動モザイクモデル

変化するのであろうか? 刺激物質が受容体に吸着することにより、受容体のコンホメーション変化をひき起こし、それがまわりの脂質などにも影響を及ぼし、「膜のコンホメーション」が変化したと考えると理解は容易である。

ニテラ⁷⁾の原形質から作られた表面膜では、外液の塩濃度および組成によって、膜抵抗の大きい状態と小さい状態をとる⁷⁾。低塩濃度のところでは抵抗が大きい。塩濃度を上げてゆくと、ある所で突然抵抗が下がる。それと同時に膜電位も変化する。低塩濃度では膜は興奮性を示すが、高塩濃度では示さない。この興奮性から非興奮性への変化を起こす塩濃度は Ca 濃度に強く依存している。このニテラ原形質表面膜に種々のいわゆるニオイ物質を含んだ溶液を与えると、ニオイ物質に依存したある濃度以上で膜電位の変化がみられる⁸⁾。この閾値は人間の感覚試験より求めた値と絶対値は異なるが、よい対応を示している。興味あることに、この閾値は外液中の Ca 濃度に強く依存する。 Ca 濃度を低下させると、閾値は低下する。すなわち、低塩濃度の興奮性を有する状態から、高塩濃度へ変化しやすいほどニオイ物質に対する感受性が高い。何らかの膜のコンホメーション変化が起こっていると考えられないだろうか。

カエルの舌に、種々のニオイ物質を含んだ溶液を与えると、舌咽神経にインパルス応答が表われる⁹⁾。カエルの舌より得られるニオイ物質の閾値は、人間の感覚試験のそれよりも高いが、順序はよく対応する。さらに興味あることは、舌がニオイ物質を見分けることができる点である。すなわち、あるAのニオイ物質を舌表面に与えつづけると、最初のうちは応答がみられるが、そのうち応答を示さなくなる。これは順応とよばれる現象であり、われわれも日常生活でしばしば経験することである。十分順応したところで、Bのニオイ物質を与える。もしも、AとBとがよく似たものならば、細胞は順応したままであるが、細胞がAとBを区別するならば、応答を示す。図1にカエル味細胞に

図 1 カエル味細胞におけるニオイ物質の応答

対するニオイ物質の応答を示す。(a)を例にとると、まず 500 mM のメタノールを与えて、応答を記録したのちリンガー液でこれを洗い去る。次に 300 mM エタノールを与えて、応答が順応したところで、リンガー液で洗うことなく、引き続いて 500 mM メタノールを与える。この結果は、メタノールとエタノールは区別できないことを示している。(b)はエタノールとブタノールは区別できることを示している。このようなニオイ物質に対する識別機構が、嗅細胞におけるそれと同じであるとの保証はないが、本来ニオイ物質を受容しないはずである細胞でもニオイ物質を区別することができるのは、大変興味深い。ニオイ物質に対する応答や識別の機構は、生体膜の基本構造に深くかかわっているであろう。

最近、柏柳と栗原¹⁰⁾は、興奮性を有する培養細胞では各種ニオイ物質に反応して膜電位変化が起こることを見出した。けい光色素の偏光度の測定(膜の流動性を反映する)をしてみると、あるニオイ物質は膜表面近傍の流動性を上げるが、内部のそれは下げた。また別のニオイ物質は逆であった。

さらに、興味あることに、似た種類のニオイ物質では流動性変化と膜の深さの関係が類似していた。これらのことは、1枚の膜でニオイの識別が可能であることを示している。ニオイの識別機構についてさらに研究が必要である。

感覚細胞では上述のように膜電位変化が起こる。生体膜を介する膜電位変化は、神経の興奮をプロトタイプとすると考えられてい

る。すなわち、膜を隔てて Na と K の濃度こう配が存在し、イオンの膜透過を調節するチャンネルの開閉によって電位が発生する。アセチルコリンの受容体にはチャンネルが付随しており、アセチルコリンの受容によってチャンネルが開くと考えられている。視覚の最初の過程は網膜上のロドプシンが光によってコンホメーション変化をすることである。最近の研究によると、種々の代謝反

応が起こり増幅されるが、最終的にはチャンネルの開閉に導かれる。筆者らは、微生物の走化性や化学感覚における膜電位発生はチャンネルの開閉のみでは考えにくく、膜表面の電位変化が重要であるとの説を提出している¹¹⁾。

4. コンホメーション変化を起こす人工膜

dioleylphosphate (DOPH) を Millipore filter に吸着させた膜は、塩濃度により膜の性質が明らかに異なる¹²⁾。すなわち、低塩濃度(1~20 mM KCl または NaCl)ではドロップ状に filter 膜に吸着していると推定されている。そのため、膜の電気容量は小さく、膜抵抗は大きい。しかし、膜電位はほぼ理想的な陽イオン交換としての性質を示す。他方、外部塩濃度が高い(40~200 mM)ところでは小さな膜抵抗と大きな膜の電気容量を示し、DOPH は Millipore 膜内で無数の二分子膜が形成されていると考えられた。アイソトープを用いたイオン透過数の測定結果や膜電位の測定結果は、外部塩濃度が濃いところでは透過しやすい

表 1 DOPH-Millipore 膜の外部塩環境による性質の違い

状 態	電気容量 pF·cm ⁻²	電 導 度 mho·cm ⁻²	膜 電 位 差	安定性
1. ($c < c_t$) A	10 ⁴	c に無関係, 10 ⁻⁶	Nernst*	安 定
C	10 ⁴	c に比例, >10 ⁻⁴	透過性荷電膜	準安定
2. ($c > c_t$) B	>10 ⁵	c に比例, >10 ⁻⁴	透過性荷電膜	安 定
D	>10 ⁵	c に無関係, 10 ⁻⁶	Nernst*	準安定

*) 膜電位 $\Delta\phi = (RT/F)\ln(c_2/c_1)$ で表わされる。ここで、 c_2, c_1 は膜で隔てられた2つの電解質溶液の濃度。 R, T および F は普通の熱力学量である。

(A) DOPH-Millipore 膜 (吸着量 $2.87 \text{ mg} \cdot \text{cm}^{-2}$) で 125 mM および 1 mM KCl 溶液で隔てた系に、高塩濃度側から図に示すような圧力パルスを与えたときの膜電位変化。
(B) 電気刺激パルスによる一過性の電位変化 (電氣的興奮)

図 2 コンホメーション変化をする人工膜における圧力および電氣的刺激に対する膜電位応答。

荷電膜であることを示唆した。表 1 に DOPH-Millipore 膜の性質を外部塩環境の関数としてまとめた。C と D は濃い塩溶液から薄い溶液に膜の外部環境を変えた場合およびその逆の場合に現われる準安定な状態である。20~40 mM の臨界濃度 c_t を境に、塩濃度 c_s によって 2 つの安定な状態 (表では状態 A, 状態 B と表わしている) のあることに注意されたい。

そこで、DOPH-Millipore 膜の両側の塩濃度を、一方は c_t より濃く (125 mM)、他方は薄く (1 mM) 選ぶ。この状態では膜電位は低濃度側に面しているところに存在する油滴 (状態 A) の状態で決まる。ところで、この系に高濃度側から静水圧をかけると、膜に高濃度の塩溶液が侵入してくるために、状態 A であった部分が状態 B に転移する。このために透過性の膜となり、小さな膜電位しか示さない。図 2 に実験結果を示す¹³⁾。(A) にみられるように圧力を抜くと、膜内の塩環境はもとにもどるが、またはたとえ少し混じり合ったとしても、 c_t 以下であるので再び状態 A となり、膜電位はもとにもどる。この膜は外部から一定電圧をかけると電流の自発的な振動が起こったり、電位パルスを与えると、膜電位の変化、すなわち電氣的興奮現象が視測される (図 2 (B) 参照)。

また、吉川ら¹⁴⁾はアルコールを与えると自動振動する人工膜を開発している。彼らの推定している機構によると、水/油界面での表面活性剤の集合体のコンホメーション変化によるという。“やわらかな”構造をもった人工膜の研究が将来発展すると考えられる。

5. ま と め

生体膜における刺激情報受容について、特に膜電位の変化という観点から述べた。それには (1) 膜のコンホメーション変化および (2) イオン濃度こう配の 2 つの点が重要であることを述べた。刺激受容の機構については、ほかに、リン酸化、メチル化、ADP リボシル化など膜タンパク修飾されて情報伝達される場合がある。これらは現在、生化学の大きな研究分野となっている。文献¹⁵⁾を参照されたい。

文 献

- 1) S.J. Singer, G.L. Nicolson: *Science*, **175**, 720 (1972)
- 2) たとえば、大西俊一: *up Biology*, 生体膜の動的構造, 東京大学出版会 (1980) p. 142
- 3) たとえば、佐藤 了, 殿村雄治編, 生体膜の構造と機能, 講談社 (1979) p. 110
- 4) W.D. Stein: *Membrane Transport*, S.L. Bonting, J.J.H.M. de Pont 編, (1981) p. 1
- 5) T. Ueda, K. Terayama, K. Kurihara, Y. Kobatake, *J. gen. Physiol.*, **65**, 223 (1975)
- 6) M. Hato, T. Ueda, K. Kurihara, Y. Kobatake: *Biochim. Biophys. Acta*, **426**, 73 (1976)
- 7) Y. Kobatake, I. Inoue, T. Ueda: *Adv. in Biophys.*, **7**, 43 (1975)
- 8) T. Ueda, M. Muratsugu, K. Kurihara, Y. Kobatake: *Nature*, **253**, 629 (1975)
- 9) T. Kashiwagura, N. Kamo, K. Kurihara, Y. Kobatake: *Comp. Biochem. Physiol.*, **56 C**, 105 (1977)
- 10) 柏柳 誠: 学位論文 (北海道大学薬学部) 1984
- 11) K. Kurihara, N. Kamo, Y. Kobatake: *Adv. in Biophys.*, **10**, 27 (1978)
- 12) M. Yoshida, N. Kamo, Y. Kobatake, J. Membr: *Biol.*, **8**, 389 (1972)
- 13) N. Kamo, T. Yoshika, M. Yoshida, T. Sugita, *J. Membr: Biol.*, **12**, 193 (1973)
- 14) K. Yoshikawa, Y. Matsubara: *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 4423 (1984)
- 15) たとえば、浅野 朗, 大西俊一編: 細胞の認識応答と膜, 化学同人 (1983)