人工膜による分子認識 —— 自励発振現象の応用 ——

吉 川 研 一

徳島大学教養部 〒770 徳島市南常三島1-1

Recognition of Various Chemical Species by Artificial Membranes as an Application of Self-Excitable Phenomenon

Kenichi YOSHIKAWA

College of General Education, University of Tokushima,
Minami-josanjima, Tokushima 770

In living organisms, recognition of molecules, such as by taste, smell or immunity, is essential for the maintenance of life. It is well known that the excitability of the bio-membranes is quite important to recognize various chemicals. The development of excitable artificial membranes is thus important to understand the mechanism of molecular recognition in biological systems. In this article, the history of studies of artificial membranes excitable by electrical current, voltage, hydrostatic or osmotic pressure, and chemical substances are reviewed. Among these studies, the work by the author and his collaborators shows that excitable phenomenon is applicable to the recognition of various chemical species. The development of a new type of chemical sensor capable of distinguishing chemical substances on the basis of information on the frequency, amplitude and the shapes of electrical pulses is suggested to be promising.

Key words: Oscillation, Membrane potential, Taste, Olfaction, Lipid membrane, Sensor

1. はじめに

生体系では、細胞膜が各種の情報変換機能を担っている。視覚では、光刺激が、神経の電気的インパルスに変換されている。触覚では、熱・圧力などの物理的刺激が、神経インパルスに変換され、味覚・嗅覚では、化学的情報が神経の電気的パルスとなる。すなわち、生体膜を介して、物理的・化学的情報が神経の電気信号となることから外的情報の認識のために必須の過程となっている。

味覚・嗅覚では、味細胞・嗅細胞の細胞膜が外部からの化学的刺激を受容し、受容細胞につながる神経細胞に電気的信号（電位のパルスの変動）が発生する^{1)*}。この神経細胞の電気的興奮が中枢に伝えられることによって、

生体は、化学的情報を認識・識別することが出来ているわけである (Fig.1 参照)。

一方、従来からの化学センサー (pH 電極など) では、化学的情報は、膜の直流電圧 (ク拉克型酸素電極などでは、直流電流) に変換される (Fig.2)。このため、原理的に、一個のセンサーでは単一の物質を検出・定量できるだけであり、共存物は常に邪魔物・妨害物となる。そこで、単一の物質に対する選択性を高めることが極めて重要である。水素イオンや、無機イオンに関しては、高い選択性をもつ電極が、既に得られているが、有機物質となると、極めて多種多様なものが存在するため有機物質を直流電圧 (電流) でもって識別する電極をつくることは、はなはだ困難になる。選択性を高める目的で、酵素電極やオルガネラ (細胞顆粒) センサー等が開発されてきており、面白い結果も得られている。しかしながら、

* 味覚では、受容細胞と神経細胞とは別の細胞であるが、嗅細胞では、受容細胞自体から神経のインパルスがでることがわかっている。

Fig. 1 ラット味細胞に対する化学刺激の電氣的応答²⁾
味細胞に接続する神経細胞の電位が、パルス的に変化していることを示している
(単一の神経細胞に対しての測定)

従来の化学センサー

味覚・嗅覚

Fig. 2 従来の化学センサーと、味覚・嗅覚における情報変換の比較

多様な有機物に、感应し、識別できる人工センサーの開発のためには、全く異なった視点からのアプローチがあってもよいのではないだろうか。

ここで、味覚・嗅覚では、細胞膜の興奮性が重要な役割を果たしていることに注目したい。Fig. 1からも判るように、生体膜では、デジタル的な電気信号——すなわち、膜の電氣的興奮——でもって、化学情報を識別している。単一の味細胞が、単一の化学物質にだけ応答しているわけでは決していない。パルスの頻度やパターンの中に、種々の化学的情報（濃度や化学構造）が含まれている。味覚・嗅覚の分子論に関しては未だ定説がなく、不明な点が多い。しかし、デジタル的なインパルスの頻度やパターンでもって、多種類の化学物質を検出・定量していることは、間違いないところであろう。

そこで、生体におけるこのような分子認識の機構を学ぶ立場に立てば、膜の興奮性に注目することが重要とな

る。本稿では、まず、どのような人工膜が興奮性を示すのか、といった点について述べる。次に、このような興奮性膜が、各種の化学物質に対し、どのような応答性を示すのか、といった事を、私共の最近の研究結果を中心に、紹介したい。

2. 人工膜における発振現象

フランス革命の2年後1791年に、カエルの筋肉が、金属片によって急激に収縮することをGalvaniが発見して以来、生体の電氣的興奮現象は、生理学・生命科学の中心課題の一つとなった。実際に、多くの研究者が、人工膜系で興奮・発振現象を再現しようと試みてきた。

Table 1には、現在迄に知られている、人工膜系の発振現象を示した。古くは、1950年代に、Teorellの発見した、ガラスフィルターでの電氣的発振がある^{3,4)}。すなわちガラスフィルターで、左右の水層を仕切り、両水層間に適当な静水圧と電圧差をかけ、さらに塩の濃度差をつけ加えると電氣的な発振が生じる、といったものである。この発見は、タンパクなどの複雑な構造の生体物質が全く存在しない条件でも、膜が発振することを示したものととして画期的であった。もちろん、水溶液の全く存在しないdryな電気回路での発振現象は、はるか昔から知られてはいたが、水溶液に仕切られた膜での発振としては、これがおそらく最初であろう。Teorellの発見以降、ガラスフィルター以外にも、多孔性のプラスチック・フィルターやイオン交換膜を用いても、水圧・電圧・

Table 1 人工膜における発振現象

膜	発振波形	駆動力	研究者 (年)
リン脂質二分子膜 +EIM(タンパク)		直流電流	Mueller & Rudin ^{14,15)} (1967)
ガラスフィルター		静水圧 直流電流 (25mA)	Teorell ³⁾ (1958)
イオン交換膜		直流電流	山本啓太 ⁷⁾ (1961) Shashoua ⁹⁾ (1967)
乾性油膜 (酸化重合)		直流電流	Monnier ^{11,12)} (1964)
脂質DOPHを含浸 させたミリポア膜		直流電流	小 畠 ^{19,20)} (1970)
リン脂質二分子膜 (黒膜)		化学反応 左側水層; Kl,pH10 右側水層; Fe(CN) ₆ ³⁺ ,pH5	Pant & Rosenberg ²⁴⁾ (1971)

塩濃度差の3つのパラメータを適当に設定してやると、電気的な興奮が生じることが見出されている⁵⁻¹⁰⁾。

生体膜の二分子膜構造は、脂質分子が平面状に配向することによってできている。それゆえ、脂質を用いた興奮性膜の研究が重要となる。脂質からなる人工膜で、発振を生じさせることに最初に成功したのは、フランスの生理学者 Monnier である¹¹⁻¹³⁾。その後、Mueller と Rudin は、リン脂質二分子膜(黒膜)系での電気的発振を報告した^{14,15)}。これは、腸内細菌の一種、*Enterobacter cloacae fecalis* から抽出した、タンパク質(RNA も含む複合体)を、リン脂質二分子膜に埋め込み、外部から直流電圧を印加すると、電気的発振が生じる、といったものである。彼らは、このタンパク様物質を、

E. I. M. (Excitability induced material, 興奮性誘起物質) と称している。近年になって、EIM 以外にも、電気ウナギの電気器管より精製したアセチルコリン・レセプターや、Na/K ATP 加水分解酵素など、様々なタンパク質を埋め込んだ、リン脂質二分子膜が、電気的興奮や発振現象を示すことがわかってきている¹⁶⁻¹⁸⁾。

このような流れとは別に、北海道大学の小畠は、ジオレイルホスフェイトを含浸させた、ミリポア膜に、塩濃度差と直流電流を印加すると、電気的発振が生じることを発見している^{19,20)}。この系の研究は、その後、有沢²¹⁾、都甲^{22,23)}らにより発展している。これは、タンパク質の無い、脂質分子だけでできた膜が、興奮現象を示すことを明らかにしたものとして、重要である^{24,26)}。

Fig. 3 なぜ発振（リズム）が生じるか²⁸⁾

(パイプAからの流れは一定であるにもかかわらず、パイプBからの流れは周期的となる)

3. 発振（リズム）の生じる条件は？

化学的な振動現象としては、1958年に発見された、Belousov-Zhabotinskii 反応が有名である^{27,28)}。これは、マロン酸などの有機酸を、金属触媒存在下、臭素酸酸化するときに、周期的な酸化・還元反応を引き起こすものである。この反応の研究が、近年盛んにおこなわれ、さらに非線形非平衡熱力学の理論の発展が相伴うことによって、化学的な振動の発生するための条件も、次第に明らかになってきている。

Fig.3には、どこの化学実験室にもあるような、ピペット洗浄器における、水の流れの、周期的変化を示した²⁸⁾。これも、一種の発振現象といえる。パイプAからは、常に一定の流量でもって、水が供給されているにもかかわらず、パイプBからの水の流れは、断続的・周期的である。このことから、発振が生じるためには、エネルギーや物質が流入・放出している、いわゆる“開放系”であることが、まず必要であることがわかる。さらに、(2)→(3)の過程でみられるように、一度流れはじめる（反応しはじめる）と、その速度は減少せずに、流れつづける（反応しつづける）ことが必要である。これを、自己触媒的過程（正のフィードバック）と呼ぶ。次に、この自己触媒的過程が、ある程度すすむと、流れが（反応が）止まることが必要である（負のフィードバック）。このように、一般に、発振現象が生じるためには、系が開放系であって自己触媒的な過程と、そのフィードバック機構が共に存在することが必須である。

4. 油水界面での自励発振現象

油水二層を接触させると、界面がゆれ動く現象がある。これは、界面を通しての物質移動に伴って生じる現象であり、Marangoni 効果と呼び、化学工学の分野ではよく知られている。Marangoni 効果は、一般に界面活性剤存在下では起こりにくい。ところが、10年余りに、

フランス、キューリー研のDupeyratらは、界面活性剤存在下でも、界面がゆらぐ現象を見出した^{29,30)}。彼女らは油水二層の界面張力の経時変化を測定し、それが、減衰型の振動（周期的変化）を示すことを報告している。

私達は、彼女らの実験系を改良することにより、非減衰型の発振の生じる条件を見出した³¹⁾。Fig.4には、その実験結果を示した。油水二層接触後、約100分ほどの誘導期を経て、pHの振動が開始し、これが2時間ほど持続する。

電位の振動の機構としては、Fig.5で示したような、界面での単分子層の形成・破壊の、繰り返しが考えられる。当初、水層では、CTAB (hexadecyltrimethylammonium bromide) がミセルとして存在しており、油層中には非解離型のピクリン酸 (HA) がある。CTABは、アルキル鎖が油層側へ配向し、親水基が水層側に顔を出した形で、油水界面に移行しはじめる。それと同時に、ピクリン酸が界面でH⁺を放出し、陰イオンの形でCTA⁺ (hexadecyltrimethylammonium cation) とイオン対を形成する（以上がStep I）。界面でのCTA⁺とピクリン酸陰イオンのイオン対濃度が上昇し、単分子層が次第にできていく (Step II)。単分子層の表面圧が、ある閾値に達すると、逆ミセルとして、CTA⁺ およびピクリン酸陰イオンが油層中へ移行し、界面での単分子層が消失する (Step III)。そこで、Step Iが再び開始する。

このモデルを理論的に検討するために、次のような現象論的方程式を考える³²⁾。

$$\frac{dx}{dt} = j_x - k_x x - \epsilon_x y \quad (1)$$

$$\frac{dy}{dt} = j_y + k_y y - \epsilon_y z \quad (2)$$

$$\frac{dz}{dt} = k_z xy + \frac{\gamma z^n}{\theta + z^n} - \beta z \quad (3)$$

ここで、 x, y, z は、それぞれ、界面近傍でのピクリン

a) 油水二層接触後の水層側の pH の経時変化
実線は非攪拌時, 破線は攪拌時
油層; 1.25mM ピクリン酸を含む 2-ニトロプロパン
水層; 5mM CTAB 水溶液

b) pH および, 油水間電位の経時変化(拡大図)

c) 実験装置

Fig.4 油水二層系での発振現象³¹⁾

Fig.5 油水界面での発振現象の機構

水層中の CTAB ミセルと, 油層中のピクリン酸 (HA) が, Step I, II を通じて, 界面で単分子層を形成し, Step III で一挙に油層側へ逆ミセルとして移行する. そこで再び, Step I が開始する.

酸イオン, CTA^+ , および, ピクリン酸イオンと CTA^+ のイオン対濃度を表わしている. $j_x, k_x, \epsilon_x, j_y, k_y, \epsilon_y, k_z, \theta, r, n, \beta$ は, パラメータである. (1) 式の第一および第二項は, ピクリン酸イオンの油層から界面への移動を示し, 第三項は, イオン対形成に伴うピクリン酸イオンの減少を意味する. (2) 式の第一, 二項は, CTA^+ の水層から界面への移動を示し, 第三項は, イオン対形成に伴う CTA^+ 濃度の減少を意味している. (3) 式の第一

Fig.6 現象論的非線形微分方程式(1), (2), (3)を用いた計算機シミュレーション³²⁾

x, y, z は, それぞれ, ピクリン酸イオンと CTA^+ のイオン対濃度.

パラメータの値は, 次の通りである.

$$j_x = j_y = 3.33 (\text{mM}/\text{min}), \epsilon_x = 1 (\text{min}^{-1}),$$

$$\epsilon_y = 10 (\text{min}^{-1}), k_x = 2.5 (\text{min}^{-1}),$$

$$k_y = 1 (\text{min}^{-1}), k_z = 150 (1/\text{min} \cdot \text{mM}),$$

$$r = 190 (\text{min}^{-1}), n = 10, \theta = 3^{-10},$$

$$\beta = 500 (\text{min}^{-1}), x_0 = 3.0 (\text{mM})$$

項は、イオン対の形成に関係し、第二項は、界面での単分子層の形成過程が協同的（自己触媒的）であることを意味する。第三項は、逆ミセルとしての油層への移行に伴うイオン対濃度の減少である。

Fig. 6には、(1)～(3)式を用いた計算機シミュレーションの結果を示した³²⁾。ここで、これらの非線形連立微分方程式が、振動解(リミットサイクル)をもつことに注意されたい。振動をひきおこすためには、単分子層形成時のCTA⁺同士の協同効果が、極めて重要であることが上の式からもわかる。

以上のように、油水二層系において、定常的な発振の生じることが、実験的にも、理論的にも確かめられた。しかしながら、油水二層系での電位測定には、重大な問題がある。すなわち二層系では真の層間電位を測定することは不可能であり、Fig. 4で示した電位振動も、層間電位そのものを測定できているわけではない。そこで、次に、私達は、実験系を改良し、水-油-水三層からなる液体膜系についての研究を行った。

5. 興奮性液体膜の化学物質に対する特異的応答（味覚類似機能）

5・1 実験装置・方法

Fig. 7に実験装置の概略を示した。内径12mmのガラス製U字管を用い、水-油-水三層からなる液膜系をつかった。油層には、1.5mMピクリン酸を含むニトロベンゼン溶液4ml、左側水層にはCTAB (hexadecyltrimethylammonium bromide) 5mM水溶液を用い、右あるいは左側水層に各種化学物質を添加して左右水層間の電位変化を計測した。この液膜系では、水-油-水三層接触後、数分～数十分後に100～200mV程度の規則的な電位振動が生じる。この電位振動は、外部から電圧・電流・水圧など外圧が一切存在しない状態で発生することに注目されたい。

5・2 無機イオンに対する応答³³⁾

Fig. 8には、KCl存在下の振動とリン酸イオン存在下の振動を示した。このように、リン酸イオンが存在すると、振幅が倍以上に増大し、振動回数も減少している。すなわち、このようなCTABを用いた液膜では、陰イオンに対して特異的な応答を示す。

Fig. 8 右側水層に、a) 0.1Mリン酸緩衝液
b) 3M KCl,を加えたときの電位振動³³⁾

Fig. 7 興奮性液体膜実験装置
a) mV計, b) KCl塩橋
c) Ag/AgCl電極, d) U字管

5・3 アルコール類に対する応答³⁴⁾

右側水層に0.1M ショ糖, 左側水層に5mM CTABを用い, さらに, 左側水層にエタノールを加えたときの電位振動をFig. 9に示した. エタノール濃度が増大するに伴い, 振動の頻度も増えていることがわかる. 同様な関係は, 他のアルキルアルコールを用いたときにもみられた. 一般に, アルコール濃度を C , 振動の頻度を f とすると, 次の関係式(4)が成立することがわかった(a, b は定数).

$$\frac{C}{\log f} = \frac{C}{a} + \frac{1}{b} \quad (4)$$

Fig. 10には, アルソールの鎖長を変えたときの, 濃度に対する振動頻度の対数($\log f$)の変化を示した. 各アルコールとも発振を引き起こすに必要な閾値濃度があり, この閾値を越えると頻度 f は急激に増大するが, ある頻度以上にはならず, f の増大は頭打ちになっていることがわかる. また, アルコール鎖が増大し, 疎水性が増えると, 閾値濃度が減少する傾向にあることが注目される.

そこで, Fig. 11では縦軸に閾値濃度 C_{th} の対数を, 横軸にアルコールの疎水性をあらわすパラメータ P の対数をプロットしたものを示した. ここで P は, 各アルコ

Fig. 9 右左両水層間の電位の振動³⁴⁾

左側水層中のエタノール濃度を変化させたときのもの, 図の右側にエタノール濃度を示した

ールのベンゼン・水間の分配係数である. これより式(5)の関係が成り立っていることがわかる.

$$\log C_{th} = -a \log P + b \quad (5)$$

(a, b は定数)

これは, 薬物の構造活性相関を表わすHansch-Fujitaの式⁴¹⁾と同一である. 即ち, 各種の化学物質の生体式に対する影響は, その薬物の疎水性と, 一般に, (5)式でもって関係づけられることが判っている. ここで示した興奮性の液体膜に対しても, 同一の関係式が得られたことは興味深い.

アルコールとして, ベンジアルコールを加えたときには, 電位パルスが低→高電位側に発生した(Fig. 12). このことは, 電位振動の波形にも, 加えた物質の化学的情報が反映していることを意味している.

Fig. 10 アルコールの濃度による, 振動頻度 f (毎分)の対数の変化³⁴⁾

Fig. 11 振動を引き起こすアルコール濃度の 閾値 C_{th} とアルコールの疎水性 P との関係³⁴⁾ただし, P は, ベンゼン・水間のアルコールの分配係数

Fig. 12 0.1M ベンジルアルコールを左側水層に加えたときの電位変動³⁴⁾

5・4 糖類に対する応答

左側水層に 5mM CTAB + 1.5M エタノール水溶液を入れ、右側水層に、各種糖類を加えたときの、電位振動を測定した。その結果、振動パターンが加えた糖の構造に依存し特異的に変化することがわかった。Fig. 13には横軸に $\log f$ (f は頻度：毎秒)、縦軸にパルス数 n をとったヒストグラムを示した。a) のようなヒストグラムは、ショ糖や各種ヘキソース $C_6H_{12}O_6$ においてみられた。これに対し、b) のような分布の山が2つあるようなヒストグラムは、ヘキシット類 $C_6H_{14}O_6$ についてみられた。

5・5 光学異性体に対する応答³⁵⁾

光学活性な陽イオン性界面活性剤として、N- α -methylbenzyl-N,N-dimethylmyristylammonium bromide の、L、D 体を合成し、CTAB の代わりに用いた。Fig. 14 は、界面活性剤が L 体のときのアラニンの D、L 体に対する電位応答である。振幅が、200mV 以上のパルスについてのみ電位振動の頻度を調べてみると、D-アラニンで 1.8min^{-1} 、L-アラニンでは、 0.35min^{-1} と約 5 倍も振動数が異なる。すなわち、この液膜系は、光学活性な化合物の chirality を識別していることになる。アラニン以外に、種々のアミノ酸や糖類についても、同様の実験を行ったところ、同様にこの液膜の応答性（振動頻度）は、L、D 体によって特徴的に変化することが判った。

5・6 振動の振幅・周期・波形と化学情報

以上の実験結果をまとめたのが Fig. 15 である。このように、この液膜系は、電位変化の大きさ、頻度、波形などにより、種々の化学物質を認識することのできる、全く新しいタイプの化学センサーとして発展させることのできる可能性のあることがわかる。化学センサーとして用いるためには、必ずしも、“自励発振”でなくても良い。むしろ、測定したいときにだけ、外部電源と接続し、発振させる“他励発振”系の方が、都合が良いとも

Fig. 13 糖に対する応答
頻度—パルス数ヒストグラム

N- α -methylbenzyl-N,N-dimethylmyristylammonium bromide

* は不斉炭素

Fig. 14 アラニンの光学異性体に対する応答³⁵⁾

言える。今後、“他励発振”系も含めて、実験を進める必要がある。

6. アミン蒸気による液体膜の興奮 (嗅覚類似機能)³⁶⁾

次に、ニオイ物質に応答する、興奮性の液体膜を作ることを試みた。Fig. 16 に実験装置の模式図を示した。油層には、オレイン酸とプロパノールを 9 : 1 の割合で混合し、さらに、10mM の tetraphenylphosphonium chloride を加えたものを用いた。この脂溶性有機イオン

化学種	振動パターンの変化	注
1) 無機陰イオン [Cl ⁻] ⇒ [Pi]		振巾の変化
2) アルコール 疎水性の増大 ⇒ 濃度の増大		周波数の変化
3) 糖 ヘキソース ⇒ ヘキシット		周波数の変調
4) 芳香族 アルコール 脂肪族アルコール ⇒ 芳香族アルコール		パルスの波形

Fig.15 興奮性液体膜の、種々の化学物質に対する電位応答

 Fig. 16 オレイン酸油膜の実験装置³⁶⁾

- a) mV 計 a) 塩橋
 c) Ag/AgCl 電極 d) 3M KCl
 e) オレイン酸油膜
 f) 脱脂綿に浸み込ませたアミン
 g) 0.5M NaCl 水層 h) 0.5M KCl 水層

は、油層の電気抵抗を減少させるために加えたものであり、このため、両水相間の電位変化を精度良く測定することが可能となっている。Fig. 17 には、この液膜にアミン蒸気をふれさせたときの水相間の電位の経時変化を示した。一応、周期性があるとみなせる電位応答をしていることがわかる。なお、時々生じている断続的な電位変化は液面の自発的な動きによるものである。

 Fig. 17 オレイン酸油膜のアミン蒸気に対する電位応答³⁶⁾

- a) メチルアミン b) ピリジン
 c) ピペリジン

7. イオン濃度差によって駆動される 膜の興奮現象（神経類似機能）

生体系において神経興奮現象が膜の外側、内側の Na^+/K^+ イオン濃度差によって駆動されていることはよく知られている。最近、私達は、一方に NaCl 、他方に KCl 水溶液を用いた人工膜系（テフロン、トリアセチルセルロースからなるミリポアフィルターに、スパン-80、モノオレイン等を含浸させた膜）において、なんら外部から電流、電圧などの外力を加えることなく自発的かつ周期的な振動を示すことを見出した³⁷⁻³⁹⁾。Fig. 18には、このような膜における発振現象を模式的に示した³⁹⁾。従来、生化学分野では膜の興奮現象には、チャンネルタンパクの存在が不可欠であると信じられてきた。これに対して、我々の実験は脂質分子だけでも Na^+/K^+ イオンの濃度差により、電気的興奮が発生することを示している。

Fig. 19は、ミリポア膜の表面に、ジオレイルホルファチジルコリン（リン脂質）からなる薄膜を貼りつけた膜の自励発振現象である⁴⁰⁾。ここでは、水面上に展開したリン脂質の単分子膜をトリアセチルセルロース製のミリポア膜上に移し取ることにより、リン脂質薄膜を作製した（Langmuir-Blodgett法）。生体膜の主要な構成成分であるリン脂質についても、このような発振現象がみられることは興味深い。

Fig. 20には、リン脂質の薄膜（LB膜）の、電流-電圧特性を示した⁴⁰⁾。上の図の“非発振”時の膜は、左右両水層の KCl 、 NaCl 濃度が低いとき（0.3M）のものであり、下の図では、0.5M KCl 、0.5M NaCl の両水層で

Fig. 18 ミリポア膜に脂質を含浸させて作製した膜における自励発振と、神経の興奮現象の対比³⁹⁾

膜をはさんで測定している。上図で、スイッチングおよび負性抵抗（電圧が上昇すると電流値が下がる）の現象がみられる。さらに下図では、電流値が $-0.18 \sim 0.15 \mu\text{A}$ の領域で電位の発振が生じていることがわかる。このように、リン脂質薄膜だけで、スイッチング・負性抵抗、さらには記憶素子としての機能を発現することが可能である。

電位の自発的振動（自励発振）は高分子膜についても生じる。Fig. 21は、オレイル基を側鎖にもつ高分子より製膜したものの、発振現象である⁴¹⁾。flip-flop型の電位変化がみられる。

Fig. 19 リン脂質薄膜（LB膜）における自励発振⁴⁰⁾ 膜の左、右水層として、0.5M NaCl 、0.5M KCl を用いた。

Fig. 20 リン脂質薄膜（LB膜）をはりつけたミリポア膜の電流-電圧特性（電流制御）⁴⁰⁾ 上図は非発振時、下図は発振時の特性

Fig. 21 高分子膜における電位の自励発振⁴¹⁾
上図は, poly-OA (oleylacrylate), 下図は, poly-OMA (oleylmethacrylate) 膜, キャスト法により製膜. 左右両水層には, 0.5M KCl および 0.5M NaCl を用いた.

8. おわりに

以上, 外部から電圧・電流・水圧などの外力をかけることなく, 自発的に発振することのできる人工膜系についての研究結果を示した. 第2節ですでに述べたように外力をかけたときに発振する膜系は, これ以外にも, いくつかのものが見出されてきている. センサーとしての目的のためであるならば, むしろ, 測定したい時のみ発振する膜系の方が都合が良い. そこで今後, そのような強制発振系も含めて, 研究を進展させなければならない. Fig. 22 には, 興奮性の人工膜を, 情報変換素子としたときの, 各種の外的刺激を認識するシステムの模式図を示した. 現在では未だ夢物語に過ぎないが, 将来的に, このような全く新しい型の情報変換・認知システムができて良いのではと考えている.

従来, 物理化学的測定や電気的計測のためには, できるだけ“線形”に応答する系を選び, 専ら直線的に変化する量についてのみ解析が行われてきた. しかしながら, 自然界に存在する系は, 生物, 無生物を問わず, 一般に“非線形”であり, “線形”な系は, むしろ特殊である. 今後, このような“非線形現象”を積極的にとりあげて, 研究を進める必要がある. 生物は本質的に, “非線形”な系と見なすことができるので, このような“非線形”な系の研究は, 生命現象の本質的な理解にもつながっていくはずである.

謝辞 本稿で紹介した私共の研究は, 寺田助教授(徳大薬), 太田教授, 高麗助教授(徳大工), 都甲博士(九大工), 石井助教授(鶴見大), 入山助教授(慈恵医大), および, 徳大大学院生・学生の松原(現京大化研), 尾持, 坂部との共同研究である. これらの方々に謝意を表したい. 本研究の一部は, 文部省科学研究費および日産科学振興財団の助成をうけて行った.

Fig. 22 新しい型の外部情報認知システム.

引用文献

- 1) 例えば, 栗原堅三: 科学, **54**, 669 (1984).
- 2) H. Ogawa, M. Sato, S. Yamashita: *J. Physiol.*, **199**, 223 (1968).
- 3) T. Teorell: *Z. Physik. Chem. Neue Folge*, **15**, 385 (1958).
- 4) T. Teorell: *J. Gen. Physiol.*, **42**, 831, 847 (1959).
- 5) U.F. Franck: *Upsala J. Med. Sci.*, **85**, 265 (1980).
- 6) P. Langer, K.R. Page, G. Wiedner: *Biophys. J.*, **36**, 93 (1981).
- 7) 山本啓太: 科学, **31**, 265 (1961).
- 8) M. Seno, T. Yamabe: *Bull. Chem. Soc. Japan*, **36**, 877 (1963).
- 9) V.E. Shashoua: *Nature*, **215**, 846 (1967).
- 10) V.E. Shashoua: *Faraday Symp. Chem. Soc.*, **9**, 174 (1974).
- 11) A.M. Monnier, A. Monnier: *J. Physiol. (Paris)*, **56**, 410 (1964).
- 12) A.M. Monnier, A. Monnier, H. Goudeau, A. M. Rebuffel-Reynier, *J. Cell. Comp. Physiol.*, **66**, 147 (1965).
- 13) A.M. Monnier: *J. Membr. Sci.*, **2**, 49, 67 (1977).
- 14) P. Mueller, D.O. Rudin: *Nature*, **213**, 603 (1967).
- 15) P. Mueller, D.O. Rudin: *Nature*, **217**, 713 (1968).
- 16) G. Boheim, W. Hanke, F.J. Barrantes, H. Eibl, B. Sakmann, G. Fels, A. Maedicke: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **78**, 3586 (1981).
- 17) T. A. Last, M. L. Gantzer, C. D. Tyler: *J. Biol. Chem.*, **258**, 2399 (1983).
- 18) R. Coronado, R. Latorre: *Biophys. J.*, **43**, 231 (1983).
- 19) Y. Kobatake, A. Irimajiri, N. Matsumoto: *Biophys. J.*, **10**, 728 (1970).
- 20) Y. Kobatake: *Adv. Chem. Phys.*, **29**, 319 (1975).
- 21) J. Arisawa, T. Furukawa: *J. Membr. Sci.*, **2**, 303 (1977).

- 22) K. Toko, K. Ryu, S. Ezaki, K. Yamafuji: *J. Phys. Soc. Japan*, **51**, 3398 (1982).
- 23) K. Toko, M. Tsukiji, S. Ezaki, K. Yamafuji: *Biophys. Chem.*, **20**, 39 (1984).
- 24) H. Pant, B. Rosenberg: *Biochim. Biophys. Acta*, **225**, 379 (1971).
- 25) L. von Klitzing, M. Daber, H.-D. Bergeder: *Biophysik*, **9**, 166 (1973).
- 26) V. F. Antonov, V. V. Petrov, A. A. Molnar, D. A. Predvoditelev, A. S. Ivanov: *Nature*, **283**, 585 (1980).
- 27) 吉川研一, 早川俊美: 化学の領域, **34**, 612 (1980).
- 28) 吉川研一: 現代化学, 10月号, 14 (1982).
- 29) M. Dupeyrat, E. Nakache: *Bioelectrochem. Bioenerg.*, **5**, 134 (1978).
- 30) E. Nakache, M. Dupeyrat, M. Vignes-Alder: *Faraday Discuss. Chem. Soc.*, **77**, 189 (1984).
- 31) K. Yoshikawa, Y. Matsubara: *J. Amer. Chem. Soc.*, **105**, 5967 (1983).
- 32) K. Toko, K. Yoshikawa, M. Tsukiji, M. Nosaka, K. Yamafuji: *Biophys. Chem.*, **22**, 151 (1985).
- 33) K. Yoshikawa, Y. Matsubara: *Biophys. Chem.*, **17**, 183 (1983).
- 34) K. Yoshikawa, Y. Matsubara: *J. Amer. Chem. Soc.*, **106**, 4423 (1984).
- 35) K. Yoshikawa, T. Omochi, Y. Matsubara, H. Kourai: *J. Amer. Chem. Soc.*, in press
- 36) K. Yoshikawa, Y. Matsubara: *Langmuir*, **1**, 230 (1985).
- 37) K. Yoshikawa, K. Sakabe, Y. Matsubara, T. Ota: *Biophys. Chem.*, **20**, 107 (1984).
- 38) K. Yoshikawa, K. Sakabe, Y. Matsubara, T. Ota: *Biophys. Chem.*, **21**, 33 (1985).
- 39) T. Ishii, Y. Kuroda, K. Yoshikawa, K. Sakabe, Y. Matsubara, K. Iriyama: *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **123**, 792 (1984).
- 40) K. Yoshikawa, T. Ishii, Y. Kuroda, K. Iriyama: 2nd International Conference on Langmuir-Blodgett Films, Schenectady, New York, July 1-4 (1985); *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, in press.
- 41) K. Yoshikawa, T. Ohnishi, T. Omochi, T. Ota: *Makromol. Chem., Rapid Commun.*, **6** (1985), in press.
- 42) 構造活性相関懇話会編: 薬物の構造活性相関, 化学の領域増刊 122号, 1~409, 南江堂 (1979).

欧州膜学会主催 夏期学校 (デンマーク)

ESMST主催のサマースクールが1986年6月2日(月)から6日(金)まで、デンマークのAarhusで行われる。内容は、Commercial Membranes; Concentration polarization and fouling of membranes; Membrane modules; Dimensioning and operation of membrane plants; Commercial applications; New membrane processesであり、招待講演を主とし、少数

のポスターを受付ける。参加費は食費・宿泊費などを含んでESMST会員は6,000DKr(約\$600)、非会員は6,500DKrである。予備登録の〆切は1986年2月1日、連絡先はProf. G. Jonsson, Inst. for Kemiindustri, Technical Univ. of Denmark, DK-2800 Lyngby, DENMARK。なお1st Circularが事務局に来ていすので関心のある方は申し出て下さい。(事務局)

第2回初代培養肝細胞研究会 お知らせ

日 時: 昭和61年6月5~6日
場 所: 徳島県郷土文化会館(徳島市)
出席, 発表の詳細は右記に郵便にてお問い合わせ下さい。

初代培養肝細胞研究会 事務局
〒770 徳島市蔵本町3丁目18番地の15
徳島大学医学部酵素研究施設 酵素病理部門

第8回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム 予告(3)

と き: 昭和60年11月11日(月), 12日(火)
ところ: 岡山県総合福祉会館(岡山市石関町2-1 TEL (0862) 26-3501
[交通]。岡山駅より路面電車 東山行「表町入口」下車徒歩5分
。タクシー 約10分

主 催: 日本薬学会
協 賛: 日本膜学会・他

プログラム

第1日(11月11日)
A会場
9:30~12:00 膜輸送(I)
IA-1 大腸菌メリビオース輸送系カチオン共役変異株における輸送担体とカチオンの相互作用(岡山大・薬)
秋沢有四郎, 川上琢磨, 土屋友房