

Title	解説：体液の物理化学
Sub Title	Commentary : physical chemistry of body fluids
Author	井上, 浩義(Inoue, Hiroyoshi) 母里, 彩子(Mori, Ayako)
Publisher	慶應義塾大学日吉紀要刊行委員会
Publication year	2013
Jtitle	慶應義塾大学日吉紀要. 自然科学 (The Hiyoshi review of the natural science). No.54 (2013. 9) ,p.25- 41
JaLC DOI	
Abstract	This manuscript focuses on the body fluids, which occupies about 60% of the human body, in order to explain that the physiological phenomena in the human body can be partly analyzed by physicochemical theory. Homeostasis in the human body is sustainably buffered with body fluids that can be expressed by the physicochemical balance equations. The diseases caused by the homeostasis collapses are also indicated. In addition, the cell action in equilibrium with the body fluids is explained in the view of cell membrane potential, e.g. Donnan potential and diffusion potential. We hope that this manuscript will help the fundamental understandings of the human body which the students in non-medical courses try to learn.
Notes	総説
Genre	Departmental Bulletin Paper
URL	<a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN10079809-20130930-0025">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN10079809-20130930-0025</a>

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

## 解説：体液の物理化学

井上浩義\*・母里彩子\*\*

Commentary: Physical Chemistry of Body Fluids

Hiroyoshi INOUE and Ayako MORI

Summary—This manuscript focuses on the body fluids, which occupies about 60 % of the human body, in order to explain that the physiological phenomena in the human body can be partly analyzed by physicochemical theory. Homeostasis in the human body is sustainably buffered with body fluids that can be expressed by the physicochemical balance equations. The diseases caused by the homeostasis collapses are also indicated. In addition, the cell action in equilibrium with the body fluids is explained in the view of cell membrane potential, e.g. Donnan potential and diffusion potential. We hope that this manuscript will help the fundamental understandings of the human body which the students in non-medical courses try to learn.

### 1. 諸言

本稿では、生命現象が物理化学によって解析し得、その解析が、病態の解明や薬剤の開発に寄与していることをやさしく解説する。特に、生体の約60%を占める体液に焦点をあて、生体の恒常性が緩衝作用によって維持され、その緩衝作用が平衡式によって解析できることを示し、あわせて、その恒常性が崩れたときに生じる疾患について解説する。また、体液と平衡関係にある細胞の活動について、細胞膜電位の観点から解説する。特に、細胞膜内外でのイオンの不均等分布の成り立ちとイオンの移動特性とによる細胞膜電位の形成について、Donnan 電位と拡散電位について述べる。

---

\* 慶應義塾大学医学部化学教室 (〒 223-8521 横浜市港北区日吉 4-1-1) : Department of Chemistry, Keio University School of Medicine, Hiyoshi 4-1-1, Kohoku, Yokohama 223-8521, Japan. E-mail: hiroin@z5.keio.jp

\*\* 慶應義塾大学医学部薬理学教室 (〒 160-8582 東京都新宿区信濃町 35 番地) : Department of Pharmacology, Keio University School of Medicine, Shinanomachi 35, Shinjuku, Tokyo 160-8582, Japan. E-mail: ayamori@a5.keio.jp [Received Dec. 10, 2012]

## 2. 体液の pH 調整

生体は、皮膚という外界との隔絶障壁によって体液を溜め込んでいる。体液は、大きく細胞外液と細胞内液に分けられ、細胞外液はさらに血液と血管の外側にある間質液に分類される。細胞は、その間質液の中に浮かんでおり、その細胞の内側にある体液が細胞内液である。生体内の全水分のうち、3分の1は細胞外液であり、残りの3分の2は細胞内液である(図1・表1)。細胞外液は、生命の起源が海にあることを示すように、海水と含まれる塩類の種類や組成割合は似通っている(但し、海水よりも細胞外液の方が濃度は低い)。細胞外液のうち、4分の1は血液として生体内を循環しており、残りの4分の3は、間質液として細胞を包むように身体の各部位にとどまっている。体液には、生命の維持に必要なタンパク質や糖、そして、溶質としてイオンが存在し、その量だけでなく、構成比も重要となる。また、体液では浸透圧と pH の調整も不可欠である。

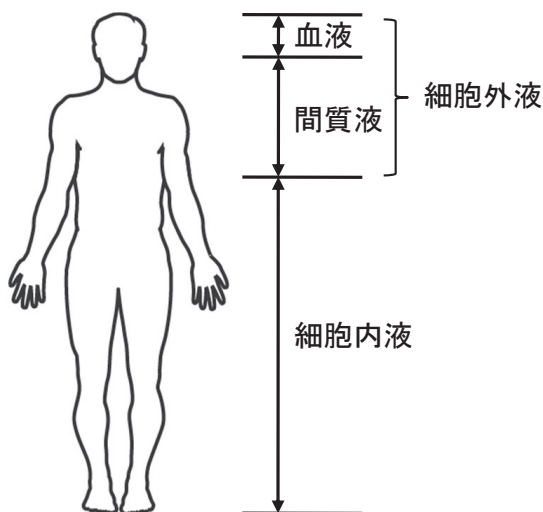


図1. ヒトの体液組成

表1. 人体の平均水分率

	成人男性	成人女性	乳児
全身	60%	54%	77%
細胞内液	45%	40%	48%
細胞外液			
血漿	4%	4%	5%
組織間液	11%	10%	24%

細胞は、細胞外液から栄養素と酸素を取り入れ、細胞外液へ老廃物と二酸化炭素を排出するため、細胞外液を含む体液の環境は正常に保たれねばならない。アメリカの生理学者 Walter B. Cannon (1871-1945) は、「正常な状態が生体内部や生体外部の因子によって攪乱されても、正常な状態に戻す生理的性質あるいはその状態」を恒常性（ホメオスタシス；homeostasis）と呼んだ。この生命を維持する根本原理は、生体内の過剰な酸やアルカリに対する体液の緩衝作用など生体内では無数に観察され、それらの現象は物理化学によって説明することができる。

体液が緩衝作用を有するために、細胞内外の pH は一定に保たれている。細胞外液の pH は 7.40 で、特別な病態でないかぎり、日常では 0.05 程度の変動幅を有するに過ぎない。これは、生体に酸や塩基が干渉する余地がないという意味ではなく、酸や塩基が加えられても pH の変化をほとんど起こさない仕組みを生体が持っていることを意味する。この体液の pH 緩衝作用を担う物質を、緩衝物質あるいはバッファーという。

## 2-1. 体液の緩衝作用の基礎

体液の緩衝作用は、次の Henderson-Hasselbalch 式で簡略に説明することができる。酸性物質の解離を考えると次式が成り立つ。



ただし、ここでは  $\text{H}_2\text{O}$  を省略した反応式で表すとする。



ここで、HA は解離していない酸、 $\text{H}^+$  は水素イオン、そして  $\text{A}^-$  は HA から解離した陰イオンである。式 (1) の系に、HA よりも強い酸を加えると、加えられた  $\text{H}^+$  は  $\text{A}^-$  と結合して HA となり、平衡は左辺にずれて、その酸を打ち消すように働く。逆に塩基を加えると、 $\text{OH}^-$  は  $\text{H}^+$  と結合して水になる。このとき、右辺の  $\text{H}^+$  は消費されてしまうが、平衡は右辺にずれて、HA が解離することによって、 $\text{H}^+$  を供給して、塩基添加の影響を小さくする。式 (1) は質量作用の法則から、解離定数  $K$  を求める式に書き換えることができることができる。

$$K = \frac{[\text{H}^+][\text{A}^-]}{[\text{HA}]} \quad (2)$$

式 (2) から  $\text{pH}$  ( $= -\log[\text{H}^+]$ ) をもとめると、以下の式となる。

$$\text{pH} = \text{p}K + \log \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]} \quad (3)$$

ただし、 $\text{p}K = -\log K$ 。式 (3) から、緩衝作用は、 $\frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]} = 1$ 、すなわち  $\text{pH} = \text{p}K$  のときにその能力が最大になることがわかる。したがって、生体内で最も有効な緩衝物質は体液の pH に近い  $\text{p}K$  値を有する物質ということになる。この Henderson-Hasselbach 式はすべての弱酸の滴定曲線に当てはまる。

このような緩衝作用を有する体液中で重要な緩衝物質は、赤血球中で酸素運搬作用を担うへ

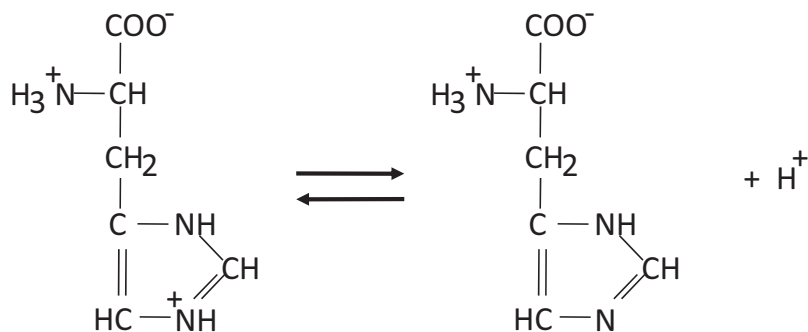


図2. ヒスチジン残基のイミダゾール基の解離

モグロビン，また，血液中に溶け込んだアルブミンなどの血漿タンパク質，炭酸水素イオン ( $\text{HCO}_3^-$ )，そしてリン酸二水素イオン ( $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ ) である。

### ①ヘモグロビン

ヘモグロビンの緩衝作用は，ヘモグロビンの中に38個も含まれるヒスチジン残基のイミダゾール基の解離を利用する (図2)。体液の恒常的な pH である7.4付近では，一般のタンパク質に多く含まれる遊離カルボキシ基やアミノ基の緩衝作用 (後述) はそれほど強くない。一方，ヒスチジン残基を多量に有するヘモグロビンは，カルボキシ基やアミノ基を含む血漿タンパク質の約6倍の緩衝能力を示す。また，酸素を持っていないデオキシヘモグロビンのイミダゾール基は，酸素を持ったオキシヘモグロビンのイミダゾール基よりも解離度が非常に小さい。したがって，デオキシヘモグロビンの水素イオン保持力はオキシヘモグロビンよりも大きくなり，オキシヘモグロビンからデオキシヘモグロビンへの転換時には，pHを変化させることなく多くの水素イオンをイミダゾール基中に保持することができる。なお，デオキシヘモグロビンのイミダゾール基とオキシヘモグロビンのそれとの解離度の差は，酸素の結合による分子構造の変化に依ることが明らかにされている。

### ②血漿タンパク質

血漿タンパク質は，その構成アミノ酸の中に多くの遊離のカルボキシ基および遊離のアミノ基を持つことから重要な緩衝物質となる。

カルボキシ基：



アミノ基：



表2. 代表的なアミノ酸のカルボキシ基やアミノ基のp*K'*

アミノ酸	カルボキシ基	アミノ基
グリシン	2.34	9.60
アラニン	2.34	9.69
ロイシン	2.36	9.60
セリン	2.21	9.15
グルタミン	2.17	9.13
アスパラギン酸	2.09	9.82
ヒスチジン	1.82	9.17

ここで、p*K'* は見掛けの解離定数を示す。酸が加えられた場合には式(4)および(5)は左辺側に進み、酸を消去する。一方で、塩基が加えられた場合には、平衡式は右辺側に進み、塩基を消去する。血漿タンパク質の60%程度を占めるアルブミンなどはこれらの緩衝作用を有する。しかし、表2に示すように、代表的なアミノ酸のカルボキシ基とアミノ基のp*K'* 値は酸側あるいはアルカリ側に偏っており、生体の至適pHである7台では大きな緩衝作用を示さない(ヘモグロビンの項参照)。

なお、血漿タンパク質中のカルボキシ基やアミノ基のp*K'* の値は遊離アミノ酸のそれらの基のp*K'* とは異なることに注意が必要である。実際のタンパク質中のカルボキシ基やアミノ基のp*K'* 値はタンパク質の立体構造や近接する官能基の影響で、表2の値とは若干異なる。

### ③炭酸

炭酸は、水素供与体としてのH<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>と水素受容体としてのHCO<sub>3</sub><sup>-</sup>との平衡によって緩衝物質となる。



式(6)の解離定数*K*は式(7)で示すことができる。

$$K = \frac{[\text{H}^+][\text{HCO}_3^-]}{[\text{H}_2\text{CO}_3]} \quad (7)$$



式(7)をより生理現象に適合するように変換するために、式(8)にあるように、炭酸が血液中に溶け込んだ二酸化炭素および水と平衡にあることを考えると、pHは、式(9)で求めることができる。

$$\text{pH} = \text{p}K' + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{[\text{CO}_2]} \quad (9)$$

式(9)は、生理現象をよく反映する式として臨床の場面でもしばしば使用されている。後述するアシドーシスやアルカローシスなどの緊急の診断・処置が必要な場合には、便宜的に、

式 (10) が用いられることも多い。

$$\text{pH} = 6.1 + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{0.0301 P_{\text{CO}_2}} \quad (10)$$

ここで、0.0301は二酸化炭素の水に対する溶解度で、単位は mmol/L・mmHg である。また、 $P_{\text{CO}_2}$ は、血液中の二酸化炭素分圧を表す。

式 (10) で示されたように、この炭酸系の緩衝作用は血液の pH に比べると低く、生体の pH 維持に寄与していないようにも見える。しかし、炭酸塩が自在に調節可能で、式 (8) にあるように、調整量の大きな肺での二酸化炭素濃度と平衡関係にあることから、実際には、生体中で主となる pH 緩衝機能を担っている。血液中に酸が過剰に生じた (pH 低下) 場合には、炭酸水素イオン ( $\text{HCO}_3^-$ ) の一部は、過剰な水素イオンと結合して炭酸 ( $\text{H}_2\text{CO}_3$ ) を生じるが、この炭酸は分解して、二酸化炭素となる。その結果、肺の二酸化炭素分圧も増加し、余分な二酸化炭素は肺から空気中へと吐き出される。一方で、血液中に塩基が過剰に生じた (pH 上昇) 場合には、逆に、炭酸は水酸化物イオンと反応し、炭酸水素イオンと水素イオンに解離し、血液中の水酸化物イオンを排除する。この系を支えるために、肺にプールされた二酸化炭素が血液中に溶け出し、水と結合することによって炭酸を生じさせる。

これらの緩衝作用は、呼吸 (二酸化炭素の吐き出しと吸い入れ) の速度と量によって調整されるが、これは、二酸化炭素の血液への溶解度が酸素に比べて、約20倍大きいことをうまく利用した生体維持機能である。なお、式 (8) の平衡は反応速度が遅く、生体の急激な環境変化に対応できない。そこで、緊急時には式 (8) の反応を促進するために、生体は赤血球中に大量に含まれる炭酸脱水素酵素を触媒として利用している。

#### ④リン酸

上述のヘモグロビン、血漿タンパク質、および炭酸は、細胞外液としての血液や間質液での緩衝物質であるが、細胞内液では、リン酸がその役割を担う。リン酸は、式 (11) に従って細胞内の pH を維持する。



このリン酸緩衝系は  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$  の  $\text{p}K'$  が6.86であることから、およそ6.1~7.7の pH 変動に対して有効に働き、細胞内の至適 pH である6.9~7.4を適切に緩衝する。

## 2-2. 体液の pH と病態

ヒトの血液は、動脈血では pH は7.40、静脈血ではこれより二酸化炭素が溶け込んでいる分、やや低い。動脈血の pH が7.35以下になると身体に障害が生じ始めるが、この状態を「アシドーシス」といい、特に7.00以下になると生命が危険にさらされる。同様に、動脈血の pH が7.45以上になり身体に障害が生じ始める状態を「アルカローシス」といい、特に7.70以上になると生命維持に重要な問題が生じる。

このような「アシドーシス」や「アルカローシス」の原因は、上記緩衝系が正常に機能しな

表 3. 体内pHの恒常性異常

病態	代謝／呼吸	原因	備考
アシドーシス	呼吸性	肺気腫など	肺換気低下による二酸化炭素分圧の上昇
	代謝性	糖尿病	ケトアシドーシス、乳酸アシドーシスなど
		薬剤	医薬品として用いる塩化カルシウムや医薬品添加剤として用いる塩化アンモニウムなど
		腎臓病など	酸の排泄が不十分
アルカローシス	呼吸性	意志的過呼吸	過換気による二酸化炭素分圧の低下
	代謝性	長時間の嘔吐	酸としての胃液の大量喪失
		薬剤	制酸剤などとして用いる炭酸水素ナトリウムや利尿剤など

いことによる。その機能不全が呼吸調整の不全によって生じる場合を「呼吸性」と呼び、呼吸以外の代謝、すなわち酸性物質の排泄調整の不全、炭酸の異常などによって生じる場合を「代謝性」と呼ぶ。

このような「アシドーシス」や「アルカローシス」は、上記の緩衝系が存在するため容易には生じることはないが、疾患や薬の副作用によってその恒常性が乱されることがある（表3）。

例えば、アシドーシスの場合には、呼吸性としては、肺気腫などの呼吸不全が原因となる。肺の疾患による肺換気の低下は、二酸化炭素が体内に蓄積し、動脈血の二酸化炭素分圧が上がることによって、式（8）は右側に傾き、炭酸が増加する。次いで、血液中の重炭酸イオンが増加し、pHは減少してくる。

代謝性としては、糖尿病や薬剤による場合が知られている。糖尿病でインスリンが作用せず（1型糖尿病）、肝臓でのグリコーゲン分解と糖新生が亢進すると、肝臓からのブドウ糖放出は増大する。一方で、末梢組織（特に骨格筋）でのブドウ糖利用は障害されて、血糖は高値を示すことになる。この結果、ブドウ糖による多尿が起こり、ブドウ糖とともに大量の水分と電解質が身体から奪われていく。この他、身体の中の脂肪組織では、インスリンの不足によって、中性脂肪の分解が亢進し、遊離脂肪酸が大量に放出される。この遊離脂肪酸は肝臓でケトン体に転換される。ケトン体は、アセト酢酸、アセトン、 $\beta$ -ヒドロキシ酪酸の総称であるが、このうちアセトン以外は、酸供与体であり、アシドーシスの原因となる。これを「ケトアシドーシス」という。近ごろ、夏場に糖尿病患者が大量の清涼飲料水を飲んでアシドーシスに陥ることがしばしば報道されるが、これを“ペットボトル症候群（清涼飲料水ケトアシドーシス）”と呼ぶ。ケトアシドーシスは、進展すると前述の脱水、電解質異常と相まって、意識障害が生じる。この他、糖尿病では、アルコールの多飲や薬剤の副作用によって、血中の乳酸が増加することによって生じる乳酸アシドーシスもよく知られている。この乳酸アシドーシスの場合には生命予後に影響を及ぼす重篤な場合が多く、40～60%の死亡率である。薬剤では、強い酸性物質をそのまま身体に入れることから生じる場合が多く、腎臓疾患のために、酸の供給側が正常であっても、酸排泄が不十分なためにアシドーシスに陥ることもある。



アルカローシスの場合には、呼吸性としては、精神的な不安などによって生じる過呼吸が原因となる。過呼吸による過換気により酸素が多く取り込まれ、逆に、動脈血の二酸化炭素分圧は下がる。これにより、アシドーシスの場合とは逆に、式(8)は左側に傾き、炭酸、そして重炭酸イオンが減少し、pHは上昇してくる。

代謝性としては、胃液の長時間の嘔吐が続くことにより、身体から酸が不足し、血液がアルカリ側に傾くことがある。また、胃の制酸剤として用いるアルカリ性薬剤である炭酸水素ナトリウムや水素イオンを尿中に排泄する利尿剤の多用もアルカローシスの原因となる。

### 3. 体液と細胞活動

2章で示した細胞外液は細胞と接触している。細胞外液は細胞の活動に必要な物質を細胞に供給し、一方で、不要となった物質を持ち去る役目を担う。細胞外液から細胞内への物資の移動には、移動させる物質の特性に応じて、多くの機序が形成されている。大きくは、拡散、浸透、能動輸送、エクソサイトーシス・エンドサイトーシス、およびイオンチャネルである。

#### ① 拡散

拡散は、物質が媒体中を固有の熱運動によって全方位に向かって広がっていく現象である。物質は、高濃度の区画から低濃度の区画へと広がるだけでなく、低濃度の区画から高濃度の区画へも広がっていくが、量的には、それらは互いに相殺され、高濃度の区画から低濃度の区画への移動のみが観察される。これを見掛けの流束あるいは正味の流束と呼ぶ。物質の流れの方向に垂直な断面を通して広がる物質の正味流束  $J$  は、当該断面における濃度勾配に比例すると考えられるので、式(12)で表すことができる。

$$J = -DA \frac{\Delta C}{\Delta x} \quad (12)$$

ここで、 $D$  は比例定数で、拡散係数と定義する。 $A$  は断面の面積、 $\frac{\Delta C}{\Delta x}$  は濃度勾配(化学ポテンシャル勾配)を表す。右辺に“ $-$ ”記号が付いているのは、拡散物質が、高濃度区画から低濃度区画へ移動するとき、 $\frac{\Delta C}{\Delta x}$  が負となるため、拡散係数を正の値とするためである。この拡散に関する式(12)は、Fickの第一法則と呼ばれる。

生体内では、この拡散は、水や物質の均等分布のための主力になっている。特に、体液中では、イオン性タンパク質やイオンなどの拡散については、単なる化学ポテンシャル勾配ではなく、静電的な特性を加味した電気化学ポテンシャル勾配の影響を受けることになる。

#### ② 浸透

物質が溶媒に溶けると、当該溶媒の溶媒分子の濃度は下がる。この溶液(I相とする)に、溶質は通さないが溶媒は通す膜(半透膜)を接触させ、その反対側に溶媒のみ(II相とする)を置くと、溶媒分子は、溶媒分子の濃度勾配に従ってII相側からI相側へと拡散していく。このように、溶媒分子が半透膜を介して溶質濃度の低い側から高い側へと移動することを浸透と呼ぶ。このとき、溶質濃度が高い側の圧力を機械的あるいは化学的に高めると、この溶媒の

移動を防ぐことができる。この加える圧力を浸透圧という。この浸透圧は、溶質や溶媒の化学的特性ではなく、溶質の数によって決まる。理想溶液では、浸透圧  $P$  は、式 (13) で求めることができる。

$$P = \frac{nRT}{V} \quad (13)$$

ここで、 $n$  は溶質数、 $R$  は気体定数、 $T$  は絶対温度、 $V$  は溶液の体積を示す。

生体の場合には、血液から血球を除いた血漿と浸透圧が等しい溶液を等張溶液という。血漿よりも浸透圧が高ければ高張溶液といい、低ければ低張溶液という。俗にいう生理食塩水とは、0.9重量%の塩化ナトリウム水溶液であり、等張液である。

### ③能動輸送

②の「拡散」の項で触れたように、物質は、高濃度分画から低濃度分画へ「化学ポテンシャル勾配」に従って移動し、陽イオンは陰極のほうへ、陰イオンは陽極のほうへ、静電的な引力、すなわち「電気ポテンシャル勾配」に従って移動する。生体において、細胞が必要な物質がこの「化学ポテンシャル勾配」あるいは「電気ポテンシャル勾配」に従って移動する場合には、特別なエネルギーを必要としない。一方で、障壁性の高い細胞膜を物質が透過する手段として「化学ポテンシャル勾配」あるいは「電気ポテンシャル勾配」に逆らって、物質を輸送する場合がある。これを能動輸送と呼ぶ。

細胞膜は脂質二重層を基本構造とし、その膜中に多くのタンパク質等を保持する。この脂質二重層は、水は容易に透過させるが、その他の物質は透過できない場合や透過できたとしてもその速度が明らかに遅い場合が多い。例えば、極性のない非電荷分子である酸素や窒素、あるいは極性分子であっても二酸化炭素のような小分子は容易に細胞膜を透過できるが、ブドウ糖や大きな分子の透過は容易ではない。また、イオンの場合にも、単純拡散での膜透過はきわめて難しい。しかし、これら細胞膜透過が難しい分子類であっても、輸送タンパク質（担体；トランスポーター）を利用することによって、細胞が必要なときに、必要な分だけ、「化学ポテンシャル勾配」あるいは「電気ポテンシャル勾配」に逆らって、物質を細胞へ供給できる。担体として最も有名で、重要な能動輸送体は、細胞表面に存在する  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  ATPアーゼである。この酵素は ATP（アデノシン三リン酸）の ADP（アデノシン二リン酸）への加水分解を触媒し、そのときに生じるエネルギーを用いて、1分子の ATP あたり 3 個の  $\text{Na}^+$  を細胞内から細胞外へ排出し、2 個の  $\text{K}^+$  を細胞内に取り込む。

なお、物質を運ぶ担体が、1 種類の物質だけを運ぶ場合を単輸送体と呼び、2 種類の異なった物質を共同して運ぶ場合を共輸送体と呼ぶ。

### ④エクソサイトーシス・エンドサイトーシス

障壁性の高い細胞膜を超えて大きな分子であるタンパク質を運ぶことは容易ではない。この目的のために、生体が備える機序はエクソサイトーシスおよびエンドサイトーシスと呼ばれる。例えば、細胞中の小胞体から分泌されたタンパク質は、ゴルジ装置へ移動し、ゴルジ装置の cis 側から trans 側へ運ばれ、trans 側で分泌顆粒あるいは小胞（リソソーム）として放出され

表4. イオンチャネルの種類

イオンチャネル	特 徴
Na <sup>+</sup> チャネル	細胞が興奮したときに開くチャネル。フグ毒はこのチャネルを止めることで、ヒトを死に至らしめる。
K <sup>+</sup> チャネル	数種類のチャネルが知られているが、多くのチャネルは細胞が興奮したときにすばやくあるいはゆっくりと開き、一部は細胞に過剰に抑制がかかったときや細胞内の生体内情報伝達系からの信号によって開く。
Ca <sup>2+</sup> チャネル	細胞が興奮したときにゆっくりと開くチャネル。
Cl <sup>-</sup> チャネル	細胞に過剰に抑制がかかったときや細胞内のCa <sup>2+</sup> イオンが増加したときに開く。
H <sup>+</sup> チャネル	細胞が興奮したときに開き、細胞外のpH変化に応じて、孔の開閉を行う。
陽イオンチャネル	陽イオンを非選択的に透過させる。
その他	力学的負荷あるいは温度によって開く、またはリーク（漏洩）として常時開いているチャネルなどがある。

る。この顆粒や小胞に包含されたタンパク質が細胞外へ放出されるために、顆粒や小胞は細胞膜に取り付くと、細胞膜を融合し、タンパク質放出のための孔を開ける。この放出過程をエクソサイトーシスと呼ぶ。この放出過程にはカルシウムイオンとエネルギーが必要であることがわかっている。

一方、エンドサイトーシスは、細胞外からタンパク質を細胞内に取り込む際の機序で、エクソサイトーシスの逆の過程をいう。エンドサイトーシスのひとつは、生体にとっての異物を排除する機構である食作用（食食）であり、細胞が細胞環境中の固形物質を取り込む現象をいう。固形物質が細胞膜に接触すると、細胞膜が窪み、固形物質を囲んで食作用胞と呼ばれる小胞を形成する。これは細胞内の小胞と融合して、小胞に含まれていた分解酵素により、消化されて細胞の一部となる。もうひとつは、上記の固形物質が液体である場合に食作用と同様の過程によって生じる現象で、飲作用と呼ばれている。

#### ⑤チャネル輸送

イオンチャネルは、タンパク質で形成された細胞膜を貫通するイオンの通り道である。イオンチャネルの場合には、上記③の「能動輸送」とは異なり、基本的に、低濃度区画から高濃度区画へのイオンの移動は起こらず、濃度勾配に従って、イオンは移動する。イオンチャネルはNa<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>、Ca<sup>2+</sup>、Cl<sup>-</sup>などのイオンを、孔（チャネル）を開閉させることによって、細胞外から細胞内へ、あるいは細胞内から細胞外へ移動させる。イオンチャネルには多くの種類が存在し、イオンに対して、選択性が高いチャネルがある一方で、複数のイオンを単純な濃度勾配に従って移動させるチャネルも存在する。表4に主なイオンチャネルを示すが、現在ではさらに分類が進み、その機能の解明も順次進んでいる。

## 4. 細胞膜電位の形成

生体の細胞では、細胞膜を介して、細胞の内外に電位差が存在する。これは後述するように、

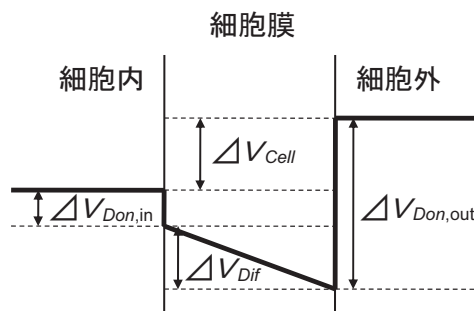


図3. 細胞膜電位の形成

イオン性タンパク質およびイオンの分布ならびに移動の結果生じた現象であることから、細胞膜電位を知ることは細胞で起きているさまざまな現象を知る手がかりとなる。ちなみに、細胞膜電位は、細胞内は細胞外に比して、マイナス、すなわち負電位になっている。

細胞膜電位、 $V_{cell}$ の形成には、細胞膜内外のイオン性タンパク質等によって生じるイオンの不均等分布に基づくDonnan電位 $V_{Don}$ 、および細胞膜内の陽イオンと陰イオンの移動度の差によって生じる拡散電位 $V_{Dif}$ の和として記すことができる(式(14))。

$$V_{cell} = V_{Don} + V_{Dif} \tag{14}$$

図3は、細胞内にイオン性タンパク質を保持した場合の電位形成の模式図である。詳細は後述するが、ここでは細胞膜中は電位勾配が一定であるものとして記述している。細胞を用いた実際の細胞膜電位測定では、細胞内のDonnan電位、細胞膜での拡散電位、そして細胞外のDonnan電位の合計である電位 $V_{cell}$ が観察される。

細胞は、休んでいる状態では、細胞膜は興奮の必要はなく、一定の値を保っている。このときの細胞膜電位を「静止電位」という。この「静止電位」は、主にDonnan電位によって形成されている。一方、細胞の主な役割は、生体情報の伝達であるから、細胞は外部からのシグナルに対応して、細胞膜を興奮させる。このときの細胞膜電位を「活動電位」という。この「活動電位」を形成するのは、主に拡散電位である。

#### 4-1. Donnan電位

細胞膜は、膜を透過できないイオン性タンパク質を有する。この場合、自由に膜を移動できるイオンもこの膜を透過できないイオン性タンパク質の影響を受けることになる。図4の「最初の状態」について考えてみると、イオン性タンパク質は細胞膜を透過できないが、陽イオンおよび陰イオンは自由に移動できる。細胞膜の両側にある陽イオンと陰イオンの数が等しい最初の状態では、水相IおよびIIの両相で電気的には中性であるので、陽イオンおよび陰イオンは静電的な力を受けずに、熱運動、すなわち拡散によって系全体として濃度を一様にするように動き回る。この状態では、イオン性タンパク質は細胞膜を透過することができないので考慮

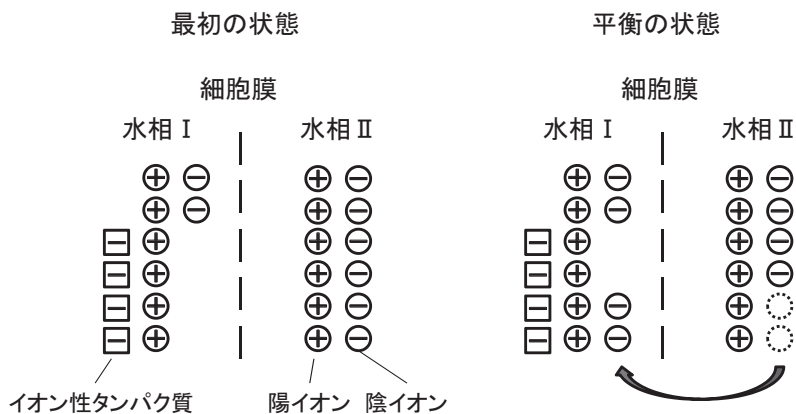


図4. 細胞膜における Donnan 平衡

に入れない。図4の場合、陰イオンは濃度勾配に従って、水相IIから水相Iへ2個の陰イオンを移動させ、「平衡の状態」となる。Gibbsの予言をDonnanが検証し理論体系をまとめたことから、この「平衡の状態」をDonnan平衡と呼ぶ。図4の「平衡の状態」では、両相とも陽イオンの個数は6個、陰イオンの個数は4個と均等に配分された。しかし、この結果、両相とも電気的中性状態は壊され、水相Iでは2個の陰イオンが超過し、水相IIでは2個の陽イオンが超過していることから、両相の間に電位差が生じる。これがDonnan電位である。このDonnan電位が生じると、水相Iから水相IIに熱運動で移動しようとする陽イオンは電位勾配に阻まれて進めなくなり、水相IIから水相Iへも陰イオンは移動できなくなり、「平衡の状態」は維持される。

Donnan平衡は細胞膜を介して、各イオンの電気化学ポテンシャルが等しくなることと言い換えることもできるので、図4の「平衡の状態」を式で表すと次式のようなになる。

陽イオン：

$$\mu_{I,+}^0 + RT \ln a_{I,+} + zF\phi_1 = \mu_{II,+}^0 + RT \ln a_{II,+} + zF\phi_{II} \quad (14)$$

陰イオン：

$$\mu_{I,-}^0 + RT \ln a_{I,-} + zF\phi_1 = \mu_{II,-}^0 + RT \ln a_{II,-} - zF\phi_{II} \quad (15)$$

ここで、 $\mu^0$ は標準電気化学ポテンシャル、 $a$ は活量、 $z$ は荷電数、 $F$ はファラデー定数（1モルの1価イオンが持つ電荷量）、そして、 $\phi$ は電位を表す。下付きのIおよびIIは水相IおよびIIをそれぞれ示し、下付きの+および-は、それぞれ陽イオンおよび陰イオンを示す。

式(14)および式(15)において、標準電気化学ポテンシャルは、陽イオンおよび陰イオンについては、水相IおよびIIの間で等しいと考えることができるので、陽イオンおよび陰イオンに対する細胞膜を挟んでの電位差 $V$ は、次式で表すことができる。

陽イオン：

$$V_{Don,+} = \phi_I - \phi_{II} = \frac{RT}{zF} \ln \frac{a_{II,+}}{a_{I,+}} \quad (16)$$

陰イオン：

$$V_{Don,-} = \phi_I - \phi_{II} = -\frac{RT}{zF} \ln \frac{a_{II,-}}{a_{I,-}} \quad (17)$$

式 (16) および (17) が Donnan 電位である。また、式 (16) および (17) の電位差は等しくなるはずなので、

$$a_{I,+} a_{I,-} = a_{II,+} a_{II,-} \quad (18)$$

が成立する。これが Donnan 平衡を示す式であり、Gibbs-Donnan 式と呼ばれている。なお、この式は、電荷の等しいすべての陽イオンと陰イオンの組み合わせに適用できる。

細胞では、細胞膜の内側にイオン性タンパク質が豊富に存在するため、この Donnan 平衡によって、細胞内は細胞外（間質液・体液）よりも高濃度のイオンを保持し、Donnan 電位を生じさせている。

#### 4-2. 拡散電位

細胞膜内のイオン拡散については、水溶液中のイオン拡散の理論を利用できる。1-1型電解質の高濃度側から低濃度側への拡散を考えると、流束  $J$  は濃度  $c$  と電位  $\phi$  の関数として、式 (19) で表すことができる。

$$\begin{aligned} J_+ &= -\omega_+ c_+ \left( RT \frac{d \ln c_+}{dx} + F \frac{d\phi}{dx} \right) \\ J_- &= -\omega_- c_- \left( RT \frac{d \ln c_-}{dx} - F \frac{d\phi}{dx} \right) \end{aligned} \quad (19)$$

ここで、 $\omega$  は移動度、 $x$  は距離を示す。次に、細胞膜中の陽イオンと陰イオンは移動度の差はあるものの実質的な濃度差は生じないこと（電気的中性条件）を考慮すると、 $J_+ = J_-$  および  $c_+ = c_-$  となり、式 (19) は次式に書き換えることができる。

$$\frac{d\phi}{dx} = -\frac{\omega_+ - \omega_-}{\omega_+ + \omega_-} \frac{RT}{F} \frac{d \ln c}{dx} \quad (20)$$

式 (20) を細胞膜全体にわたって積分すると、

$$\Delta\phi = V_{Dif} = -\frac{\omega_+ - \omega_-}{\omega_+ + \omega_-} \frac{RT}{F} \ln \frac{c_{out}}{c_{in}} \quad (21)$$

この式は、拡散電位を表す Nernst-Planck の式である。

実際の細胞に関しては、表5のように、細胞膜内外で大きく濃度の異なるのは陽イオンとしてはナトリウムイオンおよびカリウムイオンであり、陰イオンとしてはこれら陽イオンの対イオンである塩化物イオンである。したがって、塩化物イオンを代表として、式 (22) で細胞膜

表 5. 神経細胞のイオン分布と平衡電位

イオン種	濃度 (mmol dm <sup>-3</sup> )		平衡電位 (mV)
	細胞内	細胞外	
Na <sup>+</sup>	15.0	150.0	+60
K <sup>+</sup>	150.0	5.5	-90
Cl <sup>-</sup>	9.0	125.0	-70

(出典：Essentials of Human Physiology. Ed. Ross G, Year Book, 1978)

電位を予想することができる。

$$E = \frac{RT}{F} \ln \frac{[\text{Cl}^-]_{\text{out}}}{[\text{Cl}^-]_{\text{in}}} \quad (22)$$

ここで、 $[\text{Cl}^-]_{\text{out}}$  は細胞外の塩化物イオン濃度を示し、 $[\text{Cl}^-]_{\text{in}}$  は細胞内の塩化物イオン濃度を示す。正確には、これらは「濃度」ではなく、「活量」を使用する必要があるが、細胞を使った測定では「活量」を求めることが難しく、便宜的に「濃度」を用いる。この式および表 5 の値を用いると、細胞膜電位はおおむね  $-70$  mV になる。一方で、実験による測定では神経細胞における静止電位は同じく  $-70$  mV となり、よく一致する。

細胞膜では、一方で、担体あるいはイオンチャネルを利用して、ナトリウムイオンおよびカリウムイオン、そして、それら陽イオンに静電的に同期して移動する塩化物イオンは、細胞膜を介して移動している。この移動現象と細胞膜内外のイオン分布とを統合して、細胞膜を介した移動に関する係数（以下、膜透過係数； $P$  という）を導入すると、流束  $J$  と細胞膜を隔てた活量差  $\Delta a$  の関係は次式で表される。

$$\begin{aligned} \text{陽イオン} : J_+ &= -P_+ \Delta a_+ \\ \text{陰イオン} : J_- &= -P_- \Delta a_- \end{aligned} \quad (23)$$

したがって、細胞膜を通して流れる電流は次式となる。

$$\begin{aligned} \text{陽イオン} : I_+ &= -z_+ F P_+ \Delta a_+ \\ \text{陰イオン} : I_- &= -z_- F P_- \Delta a_- \end{aligned} \quad (24)$$

ここで、簡便のために、陽イオンおよび陰イオンともに 1 価のイオンのみを考えると、定常状態では、細胞膜を介しての電流は零であるから、式 (24) は次式で表すことができる。

$$I = -F P_+ \Delta a_+ - F P_- \Delta a_- \quad (25)$$

式 (25) について、活量差を電気化学ポテンシャル差として解くと、生じる換算電位差  $E$  は次式で表すことができる。

$$E = \frac{FV}{RT} = \ln \frac{P_+ a_{1,+} + P_- a_{1,-}}{P_+ a_{1,+} + P_- a_{1,-}} \quad (26)$$

式 (26) から、細胞膜電位  $V$  は、

$$V = \frac{RT}{F} \ln \frac{P_+ a_{I,+} + P_- a_{II,-}}{P_+ a_{II,+} + P_- a_{I,-}} \quad (27)$$

この式を Goldman の定電場方程式という。

表5で示したように細胞膜の内外では、ナトリウムイオン，カリウムイオン，および塩化物イオンが量的にも多く，また細胞膜内外の濃度比が大きい。したがって，これらイオンすべてについて，そのイオン分布および膜透過性を考慮することは，式(22)で求められた細胞膜電位よりもより精緻な値となる。このために，Goldman, Hodgkin, および Katz は，次式を導いた。

$$V = \frac{RT}{F} \ln \frac{P_K [K^+]_{out} + P_{Na} [Na^+]_{out} + P_{Cl} [Cl^-]_{in}}{P_K [K^+]_{in} + P_{Na} [Na^+]_{in} + P_{Cl} [Cl^-]_{out}} \quad (28)$$

ここで，かぎかっちは各イオンの濃度を表わし，下付きの out は細胞膜外を，in は細胞膜内を示す。

なお，ここで示した細胞膜電位はあくまで静止膜電位についてであり，活動電位などについては，この他カルシウムイオンなどが電位形成に寄与する。

細胞膜を興奮させたり（細胞膜電位を高くする），鎮めたり（細胞膜電位を低くする）することは，生命を維持するうえで非常に重要であるとともに，ヒトが高次機能を発揮するための基本生理現象である。

多くの薬物が，この細胞膜電位を調節することで，病気による生体機能の異常を抑制している。たとえば，図5のように，生体では，神経伝達物質，ホルモン，サイトカインなどの生体物質が，細胞外からのイオンの流入や細胞内からのイオンの流出を変化させるイオンチャンネルに直接働きかけることによって，あるいは受容体に結合して間接的に細胞内情報伝達系を介して，イオンチャンネルや担体に変化を起こさせ，細胞膜電位を変動させて，生体情報を送達する。薬物は，①生体物質に作用する，②イオンチャンネルや担体に作用する（例えば表6），③酵素

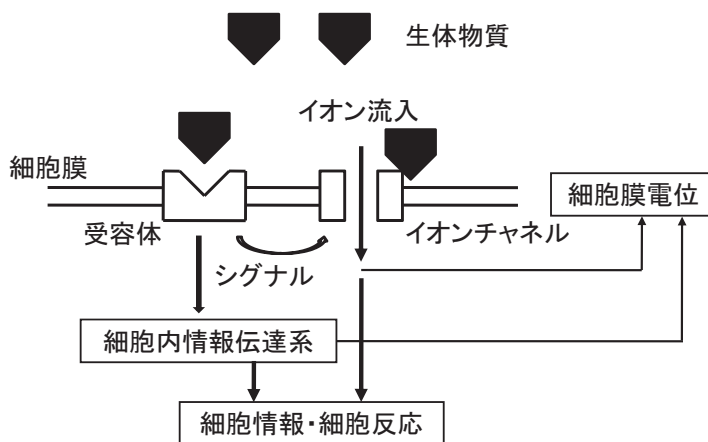


図5. 細胞情報の伝達



表 6. イオンチャネルや担体に効く薬物の例

チャネル／担体	作用機序	効果
イオンチャネル	Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> , Ca <sup>2+</sup> チャネル阻害	抗不整脈薬
	Na <sup>+</sup> , Ca <sup>2+</sup> チャネル阻害	てんかん治療薬
	Ca <sup>2+</sup> チャネル阻害	狭心症・高血圧治療薬
	ATP 依存性 K <sup>+</sup> チャネル阻害	糖尿病治療薬
担体	Na <sup>+</sup> -K <sup>+</sup> ATP アーゼ抑制	強心薬
	H <sup>+</sup> -K <sup>+</sup> ATP アーゼ抑制	胃・十二指腸潰瘍治療薬

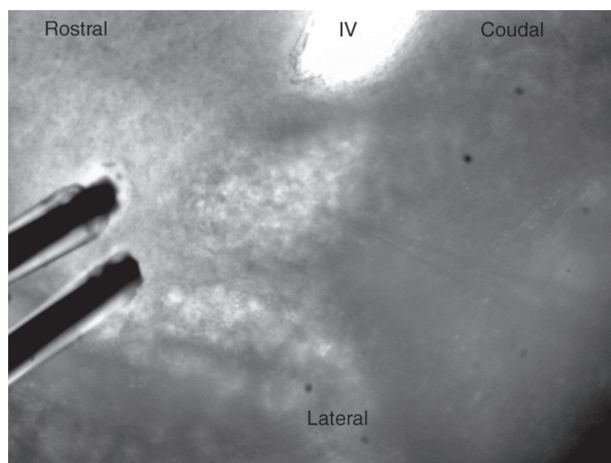


図 6. 細胞膜電位の測定  
(提供：久留米大学医学部・石松秀先生)

に作用する，④細菌やウイルスなどに作用する。⑤遺伝子に作用するなど，さまざまな効き方を有するが，細胞膜電位は，どのような場合にも有効性の重要な指標となる。

細胞膜電位の実際の測定では多くの方法が採用されている。当初は，方法論的な制約があり，巨大細胞を用いた研究のみが行われていたが，膜電位を固定し，そこに流れる電流を測定する膜電位固定法が開発され，次いで，組織そのものに極小な電極を刺し込む微小電極法が用いられてきた。しかし近年，パッチクランプ法の発明によって，測定および解析精度が飛躍的に進歩した。パッチクランプ法は，1970年代に E. Neher 博士と B. Sakmann 博士が，先端が 1 μm 程度のガラス電極で細胞をつかみとり，ガラス電極内の電極と細胞外の溶液中に置いた参照電極との間で，直接，細胞膜内外の電位差を測定することに成功した。これにより，細胞膜中のイオンの挙動を含めて細胞の電気的情報が正確に得られるようになった。両博士はこの業績により，1991年にノーベル医学・生理学賞を受賞している。近年では，この他に，細胞膜電位応答色素を用いて，細胞に電極を刺し込むことなく，無傷の状態で電位を測定する方法も開発されている。

細胞膜電位のガラス電極による測定例を図 6 に示す。図 6 は，ラットの脳を 250 μm の厚さ

に切断し、自律神経をつかさどる青斑核（図ほぼ中央やや上、明るく光が透過している部分）の細胞膜電位を測定するためにガラス電極を近づけようとして様子である。図左側の黒い2本の棒は細胞を活性化するために電気を出す刺激電極であり、右側から薄い先が細くなったガラス電極が伸びてきているのがわかる。これから、青斑核の細胞の1つにガラス電極が刺さり、細胞膜電位を測定する。

#### 参考文献

- 1) 市岡正道・星猛・林秀生・菅野富夫・中村嘉男・佐藤昭夫・熊田衛 訳：「医科生理学展望 原書16版」, 丸善 (1994)