

## 特別講演

# 2. 脳循環と代謝の相関

小暮久也\*

### はじめに

脳細胞が脳または脳以外の臓器に対して行う仕事は、情報の伝導と伝達にあり、それを支えている生化学的反応は、細胞膜その他の膜を隔てての電解質やアミノ酸等の能動輸送と、各種生体物質の生合成、酵素反応への熱の供給、そして各種物質の貯蔵である。この仕事を遂行するためのエネルギーは、主としてATPをADPと無機リン酸とに加水分解する時に放出される大量の自由エネルギーから得ている。脳細胞の仕事量は刻々と変化しているため、細胞には仕事量の変化に合わせて過不足なくATPを産生し、供給する仕組みがなければならない。

そのことを、代謝と仕事との関係という観点から眺めて見ると、まずmitochondriaにおけるATP産生速度は、mitochondriaに対するADPの供給量によって左右されていることが知られている。ADPの供給量は通常仕事量と正の相関を持っているから、結局、仕事量が増えればATP産生量（供給量）も増加するということになる。

その一方、mitochondriaのATP産生能力は、解糖と呼吸とによって基質から外され、電子伝達系を流れ下って来る電子の量に規制されている。その解糖と呼吸とに必要なブドウ糖と酸素は血流によって供給されているから、脳細胞には、仕事量によって血流を加減することの出来る機構も備わっているはずである。このことは最近、現象としては良く知られるようになったが、機序は解明されていない。しかし、もし仕事量が増えて呼吸が亢進したとすれば、その結果細胞外への放出量が増えるCO<sub>2</sub>やH<sub>2</sub>Oが多分、血管壁や血液の性

状に作用して血流を増大させるだろうとは推定される。

小論では、以上の緒問題について、今日迄知られている事実を継ぎ合わせて見ると、どんな仮説を組み立てることが出来るのか、その作業を試みて見たい。

### 1. 脳の仕事

生物学的な観点に立って見ると、脳は、身体全体が刻一刻と変化し続ける外界の状況に遅滞なく対応して、その時その時をもっとも生存し易い状況になるようにcontrolしているものであり、それがとりも直さず脳の仕事ということになる。当然この仕事の範囲は知的活動を通じての社会生活への適応といったものから、自律神経系、内分泌系を通しての短期、長期にわたるhomeostasisの保持といった領域にまで及んでいる。このことは、脳がどういふ壊れ方をしてもその個体は生存し難くなるという現実によって一目瞭然である。

では、以上のことをもっと分析的に考察して見たらどうなるかということ、まず生理学的観点から見れば、それは前に触れたように、情報の伝導と伝達という作業に集約して語られるところとなるであろう。脳は約140億個の興奮性を持った細胞の集団だとされており、それら神経細胞はsynapseを経て興奮を次から次へと伝達してゆくことが出来る。この間、細胞の一端から一端へと興奮を伝導してゆくためには、さまざまなion-pumpと、そのpumpを稼動させるためのenergy——主としてATP——が必要である。またsynapseを隔てた興奮の伝達にはneurotransmitterと、その生合成、再吸収に要するenergyとして、やはりATPが必要とされる。

\*東北大学(医)神経内科

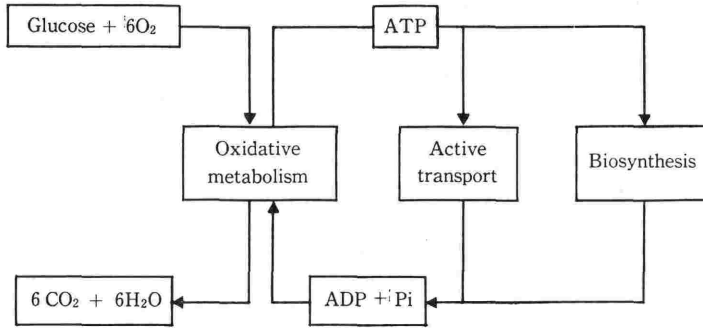


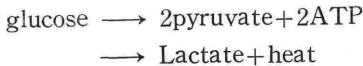
図 1. Schematic diagram illustrating generation of ATP by means of oxidative metabolism with glucose as substrate, and utilization of ATP in cellular work (ion transport and biosynthesis). Theoretically, oxidation of one mole of glucose yields 36-38 moles of ATP.

Slightly modified after Lehninger(1973)

したがって生化学的観点から仕事の機構を見てみると、図 1)のごとくに要約され、仕事と解糖および呼吸をはさんだ  $ADP + Pi \rightleftharpoons ATP + H_2O$  の反応は、一般には狭義の energy flow と呼ばれている。では、この脳細胞のみといわず生物が普遍的に貯蔵 energy として利用している ATP とは、どんな物なのであろうか。

## 2. ATP について

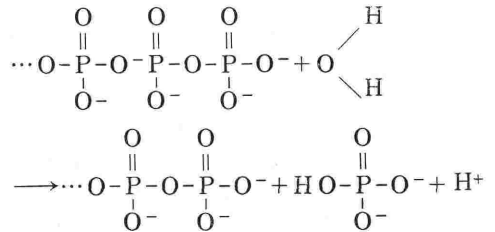
化学反応は、それが生体内であろうとなかろうと、自由 energy の減少の方向にしか進行しない。たとえば glucose を分解して pyruvate にする解糖反応は



と書けるが、この反応では glucose 1 mol あたりで放出される（つまり反応の進行によって減少してしまう）energy は 47kcal にも達するので、解糖は熱力学的にみて起こり易い反応である。この energy のうち 14.6kcal は ATP 2 分子に獲得されるから、生体が energy 獲得の反応として利用した場合の効率率は 31% という高い数値になり（呼吸の場合は 38%）、それ以外の energy は熱に変わるので、この地球上に発生した生物は、未だその進化の過程のきわめて原始的な段階からこの反応を利用して来た。

しかし、解糖が生理的な温度と圧力で起こるためには、酵素の触媒作用のほかに、分子を初めに置かれた状態よりも energy 準位の高い状態にするための一寸した energy が必要である（原子が

共有結合して分子をつくっているときの結合の energy と同等の energy を分子が吸収しなければ、その分子の解裂は起こらない）。原始的な生物は、まず polyphosphate からそれを（活性化 energy）得ていたと思われる。Polyphosphate は、生物が発生する以前の地球に化学進化の結果としてかなり普遍的に存在していたと考えられるリン酸の重合体で<sup>2)</sup>これが加水分解されると二つの陰性に荷電したリン酸 ion ( $HPO_4^{2-}$ ) の反発力に由来する大量の energy が放出される。



しかし、今日われわれの知っている解糖の最初の step ( $\text{glucose} + \text{ATP} \longrightarrow \text{glucose-6-phosphate} + \text{ADP}$ ) と、その次にもうひとつある活性化反応 ( $\text{fructose-6-phosphate} + \text{ATP} \longrightarrow \text{fructose-diphosphate} + \text{ADP}$ ) では ATP が使われている。それは、太古に自然が供給する polyphosphate の中では<sup>3)</sup>、ATP の方がリン酸を重合させる回数が少ないので生物が経済的に合成することが出来るという点と、adenosine という目印が一端に付いているので、分解して energy を取り出そうとする時には、polyphosphate の長い鎖よりは酵素による構造の認知にははるかに有利であるという 2 点によって、長い間には生物は短い polyphosphate

(ATP) を貯蔵 energy として利用するようになったのであろうと推定されている。

### 3. 広義の energy flow

解糖や呼吸による糖の分解は, glucose から段階的に電子を引き抜くことによって行われる. このような反応は酸化と呼ばれるが, ここで電子を失う物質 (酸化に供される物質) を  $\text{SH}_2$  で表わし, それが電子を失った状態を  $\text{S}$  で示すとすると, 基質から酸素還元酵素 (呼吸の場合, 最終的には酸素が電子を受け取って水になるが, 一般に電子を受け取る反応は還元と呼ばれる. Oxidase complex とも呼ばれている cytochromes  $a_1a_3$  はしたがって酸素還元酵素のひとつである) に至る電子の流れと, それによる ADP のリン酸化反応は図 2<sup>4)</sup> のごとくに略記することが出来る.

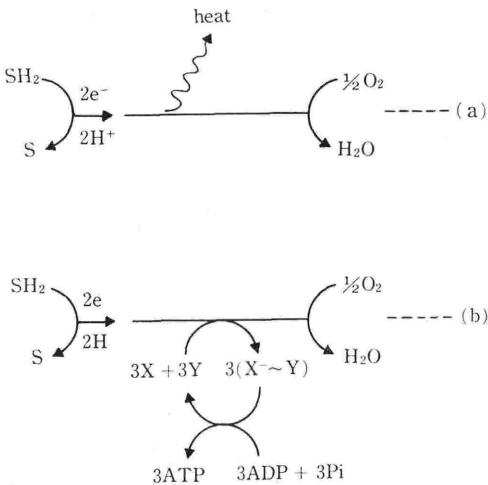
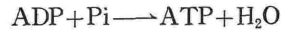


図 2. 基質( $\text{SH}_2$ )から酸素還元酵素に至る電子の流れと, ADP の酸化的リン酸化の説明図

細胞内では一連の control された酸化還元反応の進行によって, 電子は電子伝達系の中を電位の低い方から高い方へと移動してゆくのであるから, 基質に蓄えられていた化学的な energy が電子の流れ——つまり電気的な energy ——に形を変えたことになる. この時, もしも電子が(a)のように流れてしまうと, この流れの energy の大半は熱に変わってしまい, これでは細胞は基質の持っている energy を貯蔵して利用することは出来ない. 細胞は図(b)のように, 熱に変わるべき energy をもう一度別の形の energy ——ここでは便宜的に 3

( $\text{X} \sim \text{Y}$ ) で表わされている——に変換し, この energy を利用して ADP のリン酸化を行う.



この反応の標準自由 energy 変化は +7.3kcal であるから, この反応は生成された水が速やかにこの系から除かれるのでなければ, 自発的には進行せず, 外部からの energy の供給が必要である. 今日では, この, 図 2 では 3 ( $\text{X} \sim \text{Y}$ ) で示されている energy の本質は次のように説明されている. 水に溶けない電子が, NADH から酸素へと電子伝達系を分子から分子へと流れ下る間に, mitochondria 内膜の内側に溶けた  $\text{H}^+$  1 対ずつを 3 回, 計 6 個内膜の外側に汲み出している. この結果, 内膜によって隔てられた mitochondria 内の 2 つの溶液の間には, proton の濃度勾配 ( $\Delta\text{H}^+$ ) と電位差 ( $\Delta E$ ) とが発生する. つまり, 電流の energy は  $\Delta\text{H}^+$  と  $\Delta E$  の, 2 つの形で蓄えられる<sup>5)</sup>.

このようにして一度内膜の外側に放出された proton は, この energy によってもう一度内膜を横切り, 内側の溶液の方に戻って来る. 結局, 1 対ずつの proton が内膜に埋め込まれた  $\text{F}_0$  と呼ばれる蛋白質と, それに付着して膜の内側に突出している  $\text{F}_1$  と呼ばれる蛋白質の複合体を通して, 内液の方に流れ込むことになる. この時の proton の移動の energy が 1 分子の ADP をリン酸化して 1 分子の ATP を生成することになるが,  $\text{F}_1\text{-F}_0$  複合体の活性中心における反応がどう進行するかについては, 未だ解明されてはいない.

### 4. 狭義の energy flow

さて前述した狭義の energy flow の図 1 を, もう少し説明的なものと置き換えてみると, それは図 3<sup>6)</sup> のようになる. もし電子伝達系を電子が正常に流れていれば, 酸化的リン酸化反応の活性を control しているのは  $\text{F}_1\text{-F}_0$  複合体に対する ADP の availability, あるいは  $\text{ATP}/\text{ADP} \cdot \text{P}_i$  である. 電子伝達系における電子の流れは可逆的なので, 仮にどこかで ATP が使用されなかった場合, あるいは他の site で ATP が過剰に産生されてしまったような場合には, 電子伝達系全体の電子の流れに brake が掛かって直ちに ATP の量を適正な水準に引き戻すようになっている.

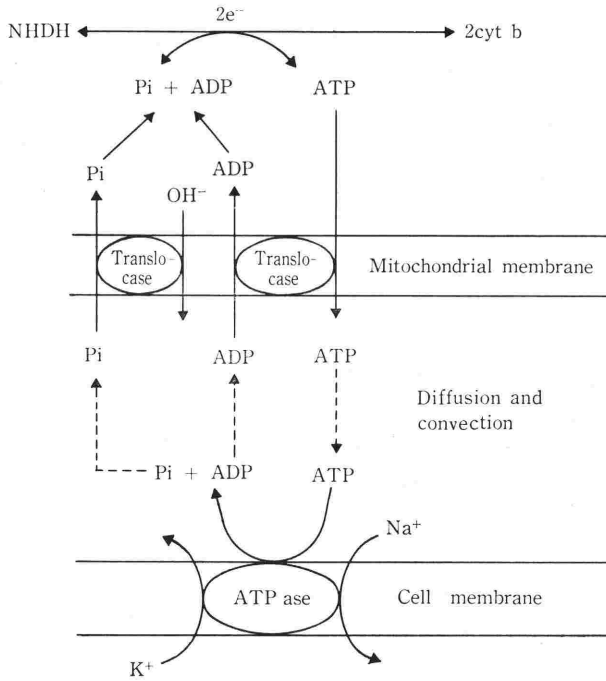


図 3. Diagram illustrating control of oxidative phosphorylation (and  $CMRO_2$ ) by activity of membrane-bound ATPase via diffusion and convection of ATP, ADP, and  $P_i$ , and mitochondrial translocases

実際、薬物等の影響がない限りは、ほとんどどんな実験条件下でも脳内 ATP 濃度が正常値以上になることは無い。まとめて見ると、酸化的リン酸化反応は、mitochondria 外膜にある adenylate および phosphate translocase の活性や原形質内の ATP 濃度、そして ADP や  $P_i$  の濃度によって control されているのである。

電子伝達系は上記のように NADH から cytochrome  $a_3$  にいたるすべての step が可逆的であるが、原形質から  $H_2$ -transport shuttle system を経て mitochondria 内に入って来る電子の流れや TCA cycle から oxidative decarboxylation を経て電子伝達系に電子が渡る step として cytochrome から酸素に電子が渡る step 非可逆的なので、実際の生きている状態では電子伝達系を電子が逆流してしまうことはない。

5. 脳循環、代謝、機能の相関

脳の機能的活動は energy 代謝によって支えられており、その energy 代謝は脳循環によって支えられている。代謝と循環の接点は毛細血管系を流

れる微小循環系である。そしてまた、この循環によって運ばれる血液中の酸素や基質の量が正常でなければ、脳の代謝を、そして機能を正しく維持することが出来ないのは当然である。ところで、上記各要素が全部正常に維持されている生理的状态でも、脳の、とくに局所的な機能的活動の度合いは刻々と変化し続けるものであり、energy 需

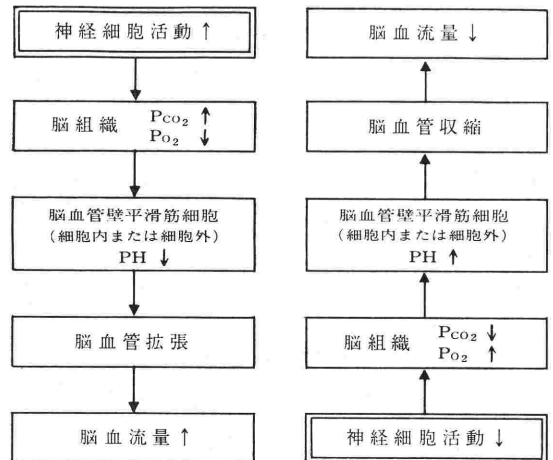


図 4. 脳循環代謝と機能の相関

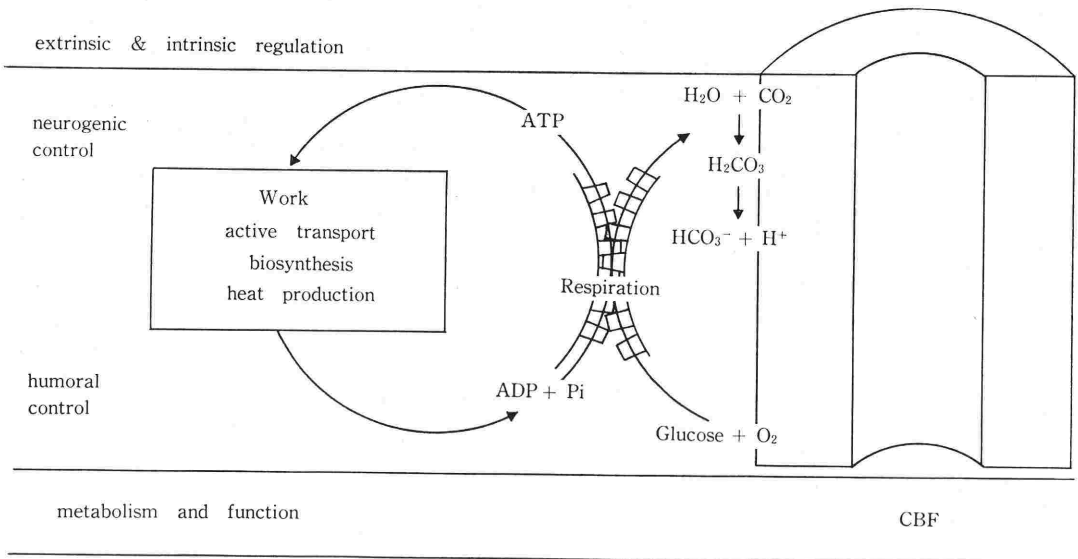


図 5. 血流とエネルギー代謝, 機能 (仕事) の相関関係

要——または消費量——もそれに伴って変化し続ける。では、そうした状況に対応して脳の代謝活性も、そしてそれを支えている脳循環も変動し続けるかどうか。今では多くの研究者たちが、少なくとも局所的に見れば脳循環と代謝、機能は相関すると考えており、その間のつながりは海老原によって図4<sup>7)</sup>のごとくに要約されている。

解糖と呼吸によって引き出される ATP 産生系の energy flow と、その ATP が機能活動に energy を転換して ADP となって再び酸化的リン酸化の場に戻って来る前述した狭義の energy flow とを中心に置いて血流 (CBF) と energy 代謝、機能 (仕事) の相関を簡略に示したのが図 5<sup>8)</sup> である。図に示されているように、広義の energy flow と狭義の energy flow とはちょうど2つの歯車が咬み合うように coupling している。仕事が増えれば、より多くの ADP が産生されるので呼吸が亢進し、glucose と酸素の使用量が増える。その結果、より多くの ATP と CO<sub>2</sub>, および H<sub>2</sub>O が産生されるから、仕事に使われた ATP は補給され、あるいは継続中の仕事の energy となり、その一方では CO<sub>2</sub> が血管を拡張する。水は酸塩基平衡の調節を行った後、血液の希釈を行い血液粘度を減少させるので、上記 CO<sub>2</sub> による血管拡張作用と共に、この局所の血流を増大させることになる。その結果、最終的にはこの部位(血流, 代謝, 仕事の単位)に対する glucose と

酸素の供給量が増えるので、この単位はとどこおりなく仕事を継続出来るというのが、循環・代謝・機能の相関に関する intrinsic regulation の機序として広く受け入れられている説明である。

ところで、神経細胞の仕事は他の神経細胞からの刺激の伝達——neurogenic factor——や細胞外の K<sup>+</sup> ion の、あるいはさまざまな化学物質の濃度の変動——humoral または chemical factor——によって増減するから、それら neurogenic factor や humoral factor は、その単位の活性を左右する extrinsic factor として分類されている。

呼吸と仕事とは ATP や ADP, および無機リンの授受によって分かち難く結びついているから、どちらに異常があっても他方は正常な活性を保ち得ない。また、呼吸のところで歯車がはずれてしまう (uncoupling する) と、glucose の酸化は出来ても ATP の産生は出来ないから仕事は行えない。小児科などの麻酔中に起こる合併症として知られる malignant hyperthermia は uncoupling によって起こると考えられているし、salicylate の中毒で uncoupling の起こることも広く知られているところである。呼吸と血流はどうかというと、血流が止まってしまうば呼吸もとまる。また血流があっても酸素か glucose のどちらかが来なくなれば、やはり呼吸は止まる。しかしながら、呼吸が止まっても少なくとも直ぐには血流が止まることにはならないことから理解出来るように、

脳循環と代謝，そして機能は，病的状態ではむしろ容易に乖離すると考えられているのである。

### ま と め

今回は，まずこの種の総説ではあまり踏み込むことのなかった ATP そのものの生い立ちや性格について，化学進化，生物進化の立場から触れてみた。また広義の energy flow のところでは Mitchell と Racker らによる化学浸透説について簡単な解説を試みた。

さらに脳循環と脳の代謝活性は病的状況においてはしばしば乖離するものであることを明らかにした。

### 文 献

- 1) Siesjö, B. K. : Metabolism, Free Energy and Work-An Overview in Brain Energy Metabolism, John Wiley & Son, Chichester, New York, Brisbane, Tronto, p.3, 1978.
- 2) Rabinowitz, J. : Peptide and amide bond formation in aqueous solution of cyclic or linear polyphosphates as a possible prebiotic process. *Helo. Chin. Acta* 53 : 1350, 1970.
- 3) Baltscheffsky, H. : inorganic pyrophosphate and the origin and evolution of biological energy transformation, R. Buvet and C. Ponnamperuma eds. *Chemical Evolution and the Origin of Life*, North Holland, Amsterdam, p. 466~474, 1971.
- 4) 小暮久也 : Anoxia による脳障害とその発生機序. *神経精神薬理* 4 : 315, 1982.
- 5) Mitchell, P. : Proton-translocation phosphorylation in mitochondria, chloroplasts and bacteria : natural fuel cells and solar cells. *Fed. Prec.* 26 : 1370, 1967.
- 6) Siesjö, B. K. : Metabolism of Substrates in the brain, in *Brain Energy metabolism*, John Wiley & Son, Chichester, New York, Brisbane, Tronto, p. 191, 1978.
- 7) 海老原進一郎 : 脳循環代謝と機能との相関. *脳循環* 3 : 17~31, 1976.
- 8) 小暮久也 : Anoxia による脳障害とその発生機序. *神経精神薬理* 4 : 309, 1982.

\*\*  
\*

\*  
\*\*

\*\*  
\*