

体液中のイオンに関する一考察 (第6報)

—特に Ca^{2+} について—

舟 木 行 雄

A consideration of Ions in the Body fluid (part 6)
(especially about Ca^{2+})

Yukio Funaki

はじめに自然における Ca の存在について簡単に述べる。地球上には石灰石 CaCO_3 として多く存在しているが、これを焼いて $\text{CaCO}_3 \rightarrow \text{CaO} + \text{CO}_2$ として生石灰 CaO となり、これが水と反応して $\text{CaO} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{Ca}(\text{OH})_2$ となって消石灰 $\text{Ca}(\text{OH})_2$ となり、空気中の CO_2 としだいに反応して、 $\text{Ca}(\text{OH})_2 + \text{CO}_2 \rightarrow \text{CaCO}_3 + \text{H}_2\text{O}$ となり、ふたたび石灰石になることをくりかえしている。1808年 H. Davy によって融解塩の電解法で金属 Ca が得られた。

地球上における Ca の分布を表1に示す¹⁾。

表1, Ca の分布 (ppm)

石質隕石 (球顆)		13900
火 成 岩	超塩基性岩	25000
	玄武岩	76000
	花こう岩質 (高Ca)	25300
	花こう岩質 (低Ca)	5100
	閃長岩類	18000
堆 積 岩	頁 岩	22100
	砂 岩	39100
	炭酸塩類	302300
深海沈積物	炭酸塩類	312400
	粘 土	29000
海 水		409

生体中の Ca^{2+} については、まず、発生学の上では、ウニ卵で受精によって引き起こす glycolysis の変動による Ca^{2+} の動向や²⁾、細胞間相互作用の一端として、カイメンの特異的細胞凝集に関する Ca^{2+} の役割³⁾ など研究されている。

また、無脊椎動物の筋収縮と Ca^{2+} の関係について、ホタテガイにおける筋肉のフィラメントと、骨格筋から分離したミオシンの組み合わせによる Ca^{2+} の作用に関する報告もある⁴⁾。

次に Ca^{2+} と筋収縮との関係を述べる。

Ca^{2+} が筋収縮に関与していることは一般に知られている。筋細胞は刺激を受けないときは静止状態に保たれ、そのエネルギー消費も収縮時の $1/10^6$ 以下であるが、一旦刺激を受けると、完全な弛緩状態から最大収縮状態になるまで、室温で $1/100$ 秒以内に移行するといわれている。

筋収縮の基本反応は Mg-ATP 存在下のミオシンとアクチンの相互作用であるが、生理的な収縮誘起因子は Ca^{2+} であり、静止時に Ca^{2+} は細胞内の筋小胞体の中に貯えられていて、細胞が刺激を受けると、 Ca^{2+} が遊離して収縮タンパク質系に作用し収縮反応を起こす⁵⁾。この説の根本的な考えは Ca^{2+} による収縮タンパク質系の活性化で、生筋細胞に種々の物質を注入して収縮が起こるか否かを調べると、微量で収縮を起こすことができるのは Ca^{2+} と Sr^{2+} だけである。このことは1940年代から知られているが⁶⁾、一方、抽出した収縮タンパク質系の収縮反応は、最初は Ca^{2+} の有無にかかわらず起こると考えられていたが、1960年代に収縮タンパク質中に Ca^{2+} が混入しないように調製すると、収縮反応は Ca^{2+} が存在しないときには起らず、微量の Ca^{2+} を加えることにより起こることが明らかにされた。現在では生理条件下におけるあらゆる種類の筋モデルの収縮反応が Ca^{2+} 濃度によって制御されることが理解されている。

Ca^{2+} 濃度と筋線維張力の関係は、 Mg^{2+} 濃度、Mg-ATP 濃度、pH、イオン強度、筋の長さなどによっても張力は変化する。しかし、いずれの場合も、 Ca^{2+} 濃度がある閾値に達すると張力が発生し、それ以上 Ca^{2+} 濃

度が高くなると、発生張力は急激に増加する。

また、刺激による筋細胞内の Ca^{2+} 濃度の上昇については、あらかじめ Ca^{2+} と結合すると色調が変化する指示薬 (murexide) を生筋細胞内に取り込ませたり、または Ca^{2+} と結合すると発光するタンパク質 (aequolin) を細胞内に注入しておいて、その細胞を刺激すると収縮する寸前に色調が変化するか、発光するかが見られる。すなわち、刺激によってまず細胞内の Ca^{2+} 濃度が高まり、ついで収縮が起こることや、筋小胞体は Mg-ATP 存在下に Ca^{2+} を強く取り込む能力を有しているので、筋細胞内の Ca^{2+} は静止時には大部分この筋小胞体中に取り込まれていて、筋原線維の中の Ca^{2+} 濃度は弛緩状態に保たれることや、 ^{45}Ca を用いたオートラジオグラフィによって筋細胞内 Ca^{2+} は筋小胞体に存在するが、収縮状態で固定すると多量の Ca^{2+} が筋原線維内に存在することが示されている。

以上は Ca^{2+} と筋収縮に関する根本的な考えであるが、収縮や弛緩に関する研究は多くなされている^{7), 8), 8), 9), 10), 11)}。

細胞学においては、原形質小滴 (変形体を 10mM のカフェイン溶液で処理すると、しだいに原形質がゾル化し、ついにゲルの壁が所々で破れて中から変形体のゾルが出てくるゾルのこと) 中の原形質の運動と Ca^{2+} との関係、すなわち、小滴中の原形質の運動は、外液中の Ca^{2+} に極めて敏感で、外液に 1mM の EDTA を加えて外液の Ca^{2+} を除くと、原形質は運動を停止し、この外液に Ca^{2+} を過剰に与えると細胞質顆粒を含む原形質は急に収縮するが、収縮した原形質の外側の一部が破れて中からゾル状の原形質が出てくる。小滴の一部に Ca^{2+} を与えると、その部分の原形質が繰り返し収縮することから Ca^{2+} の閾値を Ca^{2+} と EDTA 混合液で Ca^{2+} 濃度を変えて測定したら 10^{-6}M であったという報告もある¹²⁾。

生体における Ca 沈着に関しては、新しく形成された骨母質に Ca 沈着を起こす機構はまだ解明されていないが、仮説として、溶液から $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ が沈殿するか否かは Ca^{2+} と PO_4^{3-} との濃度の溶解度積によってきまるので、溶解度積に達すると溶液は飽和溶液になる。 $[\text{Ca}^{2+}] \times [\text{PO}_4^{3-}]$ が溶解度積を越えるときはいつも $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ の沈殿を生じる。新しくできた骨の中の骨芽細胞はリン酸エステルを加水分解するアルカリホスファターゼをもっているため、この酵素作用によって生じる H_3PO_4 のために骨芽細胞周辺の PO_4^{3-} 濃度が上昇していき、溶解度積以上の値になると $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ の沈殿を生じると

いう考えがある。また一方、骨の無機質化はコラーゲン分子自身の立体化学的分子構造の変化の結果であるという考えもある。

骨芽細胞も同様にアルカリホスファターゼを有し、破骨細胞は酸ホスファターゼをもっている。これらの酵素の組み合わせの意味も破骨細胞が骨を吸収する機構も解明されていない。ただそれらの細胞がある酸を分泌し、周辺の骨の電解質を遊離させるのか、キレート物質を分泌し、それが Ca^{2+} とキレートすることによって骨から体液中に Ca^{2+} が溶出する量を多くしているのではないかと推測するが、一方、破骨細胞が骨を食作用によって取り込み、細胞内で分解するのではないかという考えもある¹³⁾。

次にミトコンドリアにおける Ca^{2+} の取り込みについて述べる。さきにミトコンドリアの K^+ と Na^+ の取り込みについて述べたが¹⁴⁾、その際 K^+ および Na^+ と Ca^{2+} の関係について少しふれている。

Ca^{2+} が新鮮ミトコンドリアの共役阻害をし、ミトコンドリアの呼吸活性を促進することや¹⁵⁾、添加 Ca^{2+} 量とそれに伴う一過性の呼吸活性の増加の間に一定の量的関係があることは解明されている¹⁶⁾、ラット肝におけるミトコンドリア内に呼吸に依存した大量の Ca^{2+} が蓄積されることも発見されている¹⁷⁾。これらの実験の結果は条件が満足された際、 $2.5\mu\text{mol/mg protein}$ という大量 Ca^{2+} が蓄積し、ミトコンドリア内ではその Ca^{2+} は 2M 以上の濃度に達することになる。その後、limited loading (可逆的取り込み) と massive loading (非可逆的大量取り込み) とがあることが解明され¹⁸⁾、 Ca^{2+} の取り込みと平行して H^+ の放出や呼吸酵素における電子伝達中間体の酸化還元状態から Chance State 6 (1965年に Chance は取り込み反応で、反応液中に Pi や他の陰イオンがないとき、微量 Ca^{2+} を反復添加すると、ミトコンドリアから H^+ の放出があるにもかかわらず呼吸増加が起らず、しかも State 4 呼吸が阻害され、ピリジンスクレオチドとチトクロム b が酸化したままで出るという特異な状態になることを発見し、これを State 6 と名づけた。) が発見された¹⁹⁾。

massive loading ではミトコンドリア内の種々な金属含量を変化させて実験したが、その結果 Ca^{2+} の取り込みには呼吸が必要であり、同時に ATP または $\text{ATP} + \text{Pi}$ が要求されること、 Ca^{2+} の蓄積の起きている間は ATP 形成は見られない、 Ca^{2+} 蓄積は DNP で阻害されるがオリゴマイシンでは阻害されない、反応速度が極めて高い、 Ca^{2+} の蓄積量は極めて大きく $2.6\mu\text{mol/mg}$

protein にもなり、ミトコンドリアの乾燥重量の20%を占めている、 Na^+ 、 K^+ 、 Li^+ で Ca^{2+} の取り込みはさらに促進されるなどのことが明らかにされた¹⁹⁾。ここで Pi はミトコンドリア内に Ca^{2+} と共に取り込まれ、 $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ の沈が作られること^{20), 21), 22)}、また、呼吸阻害物質存在下でもオリゴマイシン感受性の ATP 分解エネルギーに依存して Ca^{2+} が取り込まれることなどが明らかになっている^{23), 24)}。また、この反応において、呼吸基質存在下でも同時に ATP が必要なのは、ミトコンドリアの構造保持や²⁵⁾、 Ca^{2+} のミトコンドリアへの結合を容易にするように働いているという考えである²⁶⁾。

以上のようにしてミトコンドリア内に大量の Ca^{2+} が取り込まれることに要したエネルギーと Ca^{2+} との間に見られる化学量論的相関性は酸化リン酸サイト当り約 2 で、 $\text{Ca}/\text{Pi} \approx 1.67$ となる²⁷⁾。また、ATP 加水分解に依存した Ca^{2+} の取り込みでは $\text{Ca}^{2+}/\text{ATP} \approx 0.5$ で比較的小さいが、これは取り込まれた大量の Ca^{2+} の共役阻害作用によると考えられている²⁷⁾。

一方、limited loading では、ミトコンドリアに微量の Ca^{2+} ($0.1 \mu\text{mol}/\text{mg Protein}$) を加えた場合、ミトコンドリアの酸化リン酸化能力に影響することなく Ca^{2+} のミトコンドリア内への取り込みがある²⁸⁾。この取り込みでは H^+ の放出、一過的呼吸の増大、ピリジンヌクレオチドの酸化、ミトコンドリアの膨潤などが示され、いわゆる Calcium jump である²⁹⁾。

この Ca^{2+} の取り込みには ATP、 Mg^{2+} 、 Pi などは要求されないが、呼吸または ATP のエネルギーが必要であることは massive loading と同様である。そして、エネルギー産出サイト当りの Ca^{2+} の取り込みは $\text{Ca}^{2+}/\sim \approx 2$ であるが^{18), 19), 28)}、この蓄 Ca^{2+} 積量は多くても $100 \text{m}\mu\text{mol}/\text{mg protein}$ 程度である^{29), 30)}。このような取り込みでは一度取り込まれた Ca^{2+} が呼吸阻害物質や脱共役物質の作用で再びミトコンドリア外に放出され、それと共役して H^+ を取り込むことも認められている^{31), 32), 33)}。この Ca^{2+} の取り込みによって ATP 形成能は阻害されないが、ATP 形成に拮抗し Ca^{2+} の取り込みの方を優先する³⁴⁾。すなわち、ATP 形成と Ca^{2+} 転位反応はミトコンドリアエネルギー転換反応と同一高エネルギー中間体に依存していることを示している。したがって、この取り込みにおいても呼吸阻害を受けたミトコンドリアではオリゴマイシン感受性 ATPase に依存して Ca^{2+} の取り込みが可能であり、 $\text{Ca}^{2+}/\text{ATP} \approx 1 \sim 0.7$ であることも明らかにされている³⁴⁾。

以上はミトコンドリアの Ca^{2+} 取り込みについて述べ

たが、イオンポンプについては、まず、形質膜の Na^+ ポンプに形質膜の内側からの ATP によって駆動されるのに比較して、 Ca^{2+} ポンプが筋小胞体の外側から与えた ATP によって正常に活動されることである。

酸化とリン酸化との共役機序の基本的な原理が化学浸透圧説^{35), 36)}によって理解されてからどのようにしてイオン勾配が $\text{ADP} + \text{Pi} \rightarrow \text{ATP}$ に用いられるか、またどのようにして ATP がイオン勾配をつくるかを考えているうちに、ミトコンドリアのプロトンポンプ以外の他のイオンポンプに考えがおよんだ。この考えはミトコンドリアのポンプでは疎水性成分や多数の共役因子のために非常に複雑なものになっている。

それと比較して、筋小胞体から得られる Ca^{2+} -ATPase 複合体³⁷⁾は、単一のタンパク質を主成分としており、また $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ 複合体は形質膜から得られ、これはわずか 2 種の成分からなっている³⁸⁾。筋小胞体の Ca^{2+} ポンプも、形質膜の $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ もポンプの逆反応としてイオン勾配を消費することになり、ATP を合成することが知られている^{39), 40), 41)}。さらに Ca^{2+} -ATPase と $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ の標品でリン酸化中間体の存在が示されている^{42), 43)}。

これらの ATPase がそれぞれのポンプの機能的な一部分であるということについての間接的な証明はあるが、精製された ATPase がイオン輸送に必要なすべてであるのか、ミトコンドリアのプロトンポンプの場合のようにその他の共役因子も必要なのか、その辺のことはまだ知られていない。ただ、高度に精製された Ca^{2+} -ATPase 標品がリポソームに組み込まれていることによって ATP に依存した Ca^{2+} の輸送もおこなわれることが明らかにされている⁴⁴⁾。

筋小胞体の Ca^{2+} ポンプについては、このイオンポンプの再構成には、コール酸透折法⁴⁵⁾、音波処理法⁴⁶⁾、コール酸希釈法⁴⁷⁾などの研究法があるが、それら一連の研究の中で、異った ATPase 標品で再構成能に大きな差があることが認められた。たとえば、ATPase の比活性の低い画分でもその他のより比活性の高い画分より Ca^{2+} 輸送は活発であったり、比活性の等しい ATPase でも Ca^{2+} 輸送では 10 倍に達する差が認められている。再構成系では、 Ca^{2+} 輸送にともなう ATP 加水分解はどの画分を使用するかによって大きく変化することが留意される^{37), 48)}。

また、ATPase 活性の低い標品の熱抽出液が Ca^{2+} 輸送能の低い標品を活性化することや⁴⁹⁾、アクリルアミドゲルによる各画分の分析により再構成のある標品には

proteo lipid と等しい Rf をもつポリペプチドがより多く含まれていることも認められている⁴⁹⁾。

活性のある画分から調製された熱処理共役因子は、この proteo lipid を主成分とし、この方法によって、その proteo lipid をクロロホルムメタノール抽出と、エーテルによる沈殿によって調製し、それを単離した直後には共役因子としての活性があることが認められているが、熱処理された水溶性の共役因子と比較すると、活性度は低く、水溶性の共役因子は冷蔵庫内の数か月保存でも安定であるのに対し、有機溶媒抽出の proteo lipid は保存中に不溶性となり、単離後24時間以内に共役因子としての活性を失ってしまう。

ここで興味のあることは、 $\text{Ca}^{2+}/\text{ATP}$ が proteo lipid によって著しく増大することについては、ポンプ機能の効率が増強されることを意味することである。

生理学的なポンプにおける proteo lipid の作用機作としては、まず最初の例証であるので、これらの biopolymer の性質について述べる。

proteo lipid が最初に単離されたのは脳からであるが⁵⁰⁾、後に他の動植物の組織や微生物からも単離されるようになった⁵¹⁾。

これらはクロロホルム-メタノール (2:1) 混合に可溶性で、共有結合した脂肪酸をもっているが、リン脂質は含まないタンパク質である。また、各種のタンパク分解酵素に対して強い耐性を示し、有機溶媒抽出によって調製したものは非常に疎水性であるが、有機溶媒を緩慢に水と置換すると親水性のタンパク質に変化させることができる。このタンパク質の2%かそれ以上の濃度の水溶液はこのようにして調製される。

次に脊椎動物における血中 Ca^{2+} 濃度の調節機構について述べる。

脊椎動物における血中 Ca^{2+} 濃度は約 $10\text{mg}/100\text{ml}$ に保たれており、この血中 Ca^{2+} 濃度を一定範囲に保つために種々の調節機構が働いている。この機構には、骨、腎、腸管などが重要な役割をしているが、これら器管に種々の Ca 代謝ホルモン、すなわち、副甲状腺ホルモン (parathormon 以下 PTH)、ビタミンD、カルシトニン、エストロゲンなどが相互に作用しあって血中濃度が一定の範囲に保持されている。

ここで前もってカルシトニンについて述べておく。

1962年に Copp ら⁵²⁾は、イヌにおける血中 Ca^{2+} 調節機構について研究中、副甲状腺切除時または PTH 投与時の血清 Ca^{2+} の変動が極めて遅く出現することから、正常動物における微妙な血清 Ca^{2+} の調節は PTH のみ

に依存しているのではなく、他のホルモンの影響も考えるべきであると考えた。

役らは、イヌの甲状腺の副甲状腺 (イヌでは両者が共存) を高血で灌流したところ、末梢血中の Ca^{2+} 濃度がわずかではあるが急激に減少することと、さらにこの血清 Ca^{2+} の減少が副甲状腺切除をおこなった際のそれよりもはるかに速やかに出現することを認めたことから、この血清 Ca^{2+} 低下が高 Ca 血による PTH の分泌抑制では説明が困難であることを指摘した。さらに甲状腺と副甲状腺を高 Ca 血で灌流したのち甲状腺静脈血を採取し、それを別のイヌに注射したところ血清 Ca^{2+} の低下が起こることを認めた。

以上の事実によって、甲状腺には副甲状腺から血清 Ca^{2+} 低下物質が分泌される可能性が示されたが、イヌでは副甲状腺の一部が甲状腺内に埋没している関係上、以上の一連の灌流実験からは血清 Ca^{2+} 低下物質が甲状腺から分泌されるのか、あるいは副甲状腺から分泌されるのか決定することは困難であった。そこで、副甲状腺を甲状腺から分離し、残存した甲状腺のみを高 Ca 血で灌流したが、末梢血中 Ca^{2+} 濃度は不変であった。さらに、市販のウシ PTH によって高カルシウム血症 [血清 Ca^{2+} 濃度が正常上限 $11\text{mg}/\text{dl}$ ($5.5\text{mEq}/\text{l}$) を超えたとき] をきたす前に一過性の低カルシウム血症 [血清 Ca^{2+} 濃度が正常下限 $9\text{mg}/\text{dl}$ ($4.5\text{mEq}/\text{l}$) 以下になったとき] を起こすことを認めた⁵³⁾。

以上のことから高 Ca 血の灌流により血清 Ca^{2+} 濃度低下物質が分泌されるのは甲状腺ではなく副甲状腺からであると結論し、このような血清 Ca^{2+} 低下物質をカルシトニン (calcitonin) と名づけた。

図1にヒトカルシトニンのアミノ酸配列を示す。

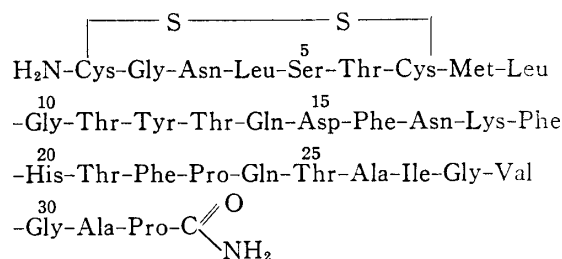
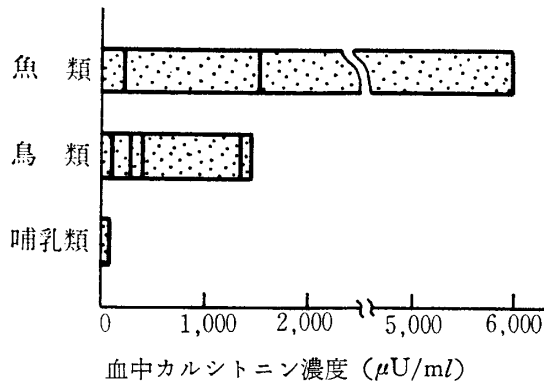


図1. ヒトカルシトニンのアミノ酸配列

甲状腺または副甲状腺中のカルシトニン含量は、哺乳類においては甲状腺のC細胞⁵⁴⁾, ⁵⁵⁾から分泌され、鳥類、両生類、魚類においては副甲状腺より分泌されている⁵⁶⁾, ⁵⁷⁾, ⁵⁸⁾, ⁵⁹⁾。

各種族の動物におけるカルシトニンの血中濃度をみると、各群の中でも濃度に大きな差はあるが、一般に血中カルシトニン濃度は、魚類＞鳥類＞哺乳類になっていることが認められている⁶⁰⁾。

図2に各種族の動物の血中カルシトニン濃度を示す。



魚類：キンギョ＞サメ＞ナマズ

鳥類：ガチョウ＞ウズラ＞ニワトリ＞アヒル＞ハト

哺乳類：ヒト、ブタ、ウサギ、ラット

図2 各動物における血中カルシトニン濃度

次に血清 Ca^{2+} 調節機構を動物の種族別に述べる。

魚類：現在の魚類は陸生脊椎動物よりもはるかに長い時間をかけて進化（分化）の過程を経て、多くの変化に富む種を包含しているが、長い進化適応の過程において独特の生理的調節機構を有し、体内の homeostasis⁶¹⁾ を維持してきた。Ca 代謝もその例外ではなく、それぞれの生息環境に応じた Ca^{2+} 調節機構を発展させてきたものと考えられる。すなわち、魚類においては陸生脊椎動物に認められる副甲状腺が認められず⁶²⁾、さらに魚類特有の器官である stannius 小体〔魚類の散在性の Langerhans islet を Brockmann(1846) および Stannius(1848) がそれぞれ独立に発見したことによる〕が存在することは大きな特徴といえる。

また、陸生脊椎動物では骨組織が Ca 貯蔵所として使用されるが、魚類では必ずしもそうではない場合もある。

魚類は副甲状腺が存在しないので、当然副甲状腺による血清 Ca^{2+} 調節機構はないが、一方、鰓後腺は分類上、円口類以上の哺乳類を際いたすべての脊椎動物に存在し、組織学的にもニジマス (*Salmo gairdneri*) やサメ (*Squalus acanthias*) などの鰓後腺内にカルシトニンと思われる分泌顆粒が存在することから⁶³⁾、血清 Ca^{2+} 調節機構になんらかの役割をもっていると考えられる。

魚類にカルシトニンを投与した際の血清 Ca^{2+} 濃度の変化に関する報告によると、低下するという報告と不変

であるという報告があり、現在ではまだ解明されていない^{64), 65), 66)}。しかし、硬骨魚におけるカルシトニンの血清 Ca^{2+} 濃度低下作用の有無が骨の構造により決定されるという考えもある⁶⁷⁾。

硬骨魚類には哺乳類の骨組織に類似し、石灰化した有機質基質中に骨細胞が存在している cellular bone を有するものと、哺乳類の骨組織とは異なり、骨細胞の存在しない acellular bone を有するものとがあり、cellular bone は骨組織からの Ca^{2+} 移動能力があり、血清 Ca^{2+} 濃度調節に関与できるが、acellular bone は骨細胞がないために血清 Ca^{2+} 濃度の調節に関与できないと考えられている^{68), 69), 70)}。

また、硬骨魚類に特有の内分泌腺である Stannius 小体が Ca 代謝において重要な役割をもっていることが明らかにされている。Stannius 小体は Superorder Holostei (全骨上目) と Superorder Teleostei (直骨上目) 以上の魚類に存在し、円口類、軟骨魚類および肺魚類にはみられない。Holostei では後方腎の前部前腎管壁より、Teleostei では後方腎の後部前腎管壁より芽状膨出して発達（分化）したものである⁷¹⁾。

Ca 代謝において、この Stannius 小体がどのような役割をしているかを知るために、ウナギの Stannius 小体を除去して種々の実験がおこなわれた^{67), 72), 73), 74), 75)}。

これらの実験の結果を総合すると、Stannius 小体除去による血清 Ca^{2+} 値の上昇の機序は骨から血清への Ca^{2+} 動員の増加によるものではなく、体外からの Ca^{2+} 侵入が増加したためと考えられる。すなわち、Stannius 小体には Ca^{2+} の体外から体内への侵入を抑制する作用があるのではないかと推定される。

魚類が海水のような Ca^{2+} 濃度の高い高張水中に生活している場合には、体内への過剰な Ca^{2+} の侵入により高カルシウム血症を起こす可能性がたねに存在するが、高カルシウム血症を防止する機構が鰓後腺および Stannius 小体にあるものと考えられ、かかる系が体内への Ca^{2+} 侵入を防止し、かつまた体外への Ca^{2+} 排泄を促進させる作用を有することが予想される。

一方、淡水のような低張水中に生活している場合には、体内に Ca^{2+} を取り込み、これを保持する必要があるが、このような作用も鰓後腺および Stannius 小体によりおこなわれていると思われる。

円口類と軟骨魚類は長い適応と進化（分化）の過程でこれら魚類の特有な適応をおこなってきた。骨組織についても石灰化の程度の高い硬骨はなく、わずかに石灰化している軟骨および石灰化していない軟骨を有すること

で、したがって、これらの種では硬骨魚類ほどには骨組織が Ca の貯蔵や再利用の器官として役割をはたしていないことが理解できる。そのため、血清 Ca^{2+} 代謝調節に関与している内分泌機構があったとしても、その作用は体内における Ca^{2+} の移動よりむしろ体外との Ca^{2+} の交換に働いていることが推測される。

骨における $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ の進化（分化）がないかぎり血清 Ca^{2+} の内分泌的調節機構はありえないという考えもあるが⁷⁶⁾、サメには鰓後腺が存在することが知られており、サメの鰓後腺抽出物をラットに投与すると血清 Ca^{2+} 濃度の低下が認められている^{88), 77)}。しかしながら、サメのカルシトニンにサメに投与しても血清 Ca^{2+} 濃度の低下作用が認められないことから、軟骨魚類におけるカルシトニンの生理的作用は未だ解明されていないし円口類においても血清 Ca^{2+} の内分泌的調節機構は未だ認められていない⁷⁷⁾。

両生類：両生類には副甲状腺が存在していることは古くから知られていて、*R. catesbeiana* における副甲状腺切除による実験^{78), 79)}、2種の *Bufo* における副甲状腺切除による実験^{80), 81)}においては、いずれも血清 Ca^{2+} 濃度が低下したことから、無尾両生類では副甲状腺が血清 Ca^{2+} 調節機構に関与していることが考えられる。

カルシトニンの役割に関しては、*R. pipiens* にビタミン D を投与し、高 Ca 水中で飼育すると血清 Ca^{2+} が約 60% 上昇し、同時に鰓後腺が肥大し、その分泌活動が旺盛になることが認められ、さらに、*R. pipiens* で鰓後腺を切除すると、まず尿中 Ca 排泄が増加し、ついで血清 Ca^{2+} 濃度の上昇することを認め、長期間観察すると、paravertebral lime sac の脱灰像が出現することを見出している^{82), 83), 84), 85)}。

鰓後腺は骨の代謝にも関係があり、鰓後腺を切除したカエルにおいては肢の長骨に人為的骨折をおこなうと、periosteal bone の発達是对照群に比べて著しく悪くなるといわれている。

オタマジャクシが変態するときに Ca が多量に必要とすることは知られているが、この際にもカルシトニンの関係が考えられる。すなわち、*R. temporaria*、*B. bufo* のオタマジャクシでは endolymphatic sac に CaCO_3 が蓄積されており、これが変態時に Ca 源として利用される^{86), 87)}。

また、*R. catesbeiana* のオタマジャクシにおいて、鰓後腺を切除すると変態直前における lymphatic sac への Ca 沈殿が減少し、その結果骨格が充分育生しないカエルが生じるという報告もある⁸⁴⁾。

以上のことからカルシトニンには変態前の lymphatic sac への Ca 沈殿を促進し、これを通じて変態の Ca 需要の増大に備える作用のあることを示すものである。また、鰓後腺切除のカエルにおいて骨格の育生が悪くなることは、両生類においても哺乳類と同様にカルシトニンが骨格を保持する作用を有することを示すものと考えられる。

爬虫類：血清 Ca^{2+} の内分泌調節に関しては、トカゲ亜目において最も多く研究されていて、その他の目あるいは亜目に属する種についてはあまり報告がない。

副甲状腺の必要性については、*Varanus griseus* および *Chalcides ocellatus* において 4 個の副甲状腺を除去すると血清 Ca^{2+} 濃度が低下することや⁸⁸⁾、*Anolis carolinensis* においても副甲状腺切除後同様の変化が認められていることなどから⁸⁹⁾、トカゲ類においては血清 Ca^{2+} 濃度を正常に保つには副甲状腺が必要であることは明白である。

ヘビ亜目については、*Elaphe quadrivirgata* および *Natrix tigrina* において副甲状腺切除をおこなうと、トカゲ類同様、血清 Ca^{2+} 濃度の調節機構に PTH が重要であることが明らかにされている⁹⁰⁾。

ワニ類については報告はあるが、その調節機構は不明である⁹¹⁾。

カメ類については、2種の淡水カメにおける副甲状腺切除に関する報告があるが、血清 Ca^{2+} 濃度の低下は認められていない⁹²⁾。

カルシトニンの役割に関する報告をみると、爬虫類においてもカルシトニンが Ca 代謝に関与していることが理解される^{93), 94), 95)}。

鳥類：一般に鳥類における非繁殖期では、血中 Ca^{2+} 濃度は約 10mg/100ml であるが、産卵の 10~14 日前から長管骨の髄腔に大量の Ca が貯えられると同時に血清 Ca^{2+} 濃度は上昇する。このような骨は髄骨と呼ばれ、食餌中の Ca と長管骨以外の骨から由来した Ca が蓄積された結果形成されるが、この髄骨の形成にはエストロゲンとアンドロゲンが必要である。

血中 Ca^{2+} 濃度の上昇は非透析性の Ca の増加によるもので（透過性 Ca は一定）、主として卵黄の形成に必要とされている。髄骨の Ca は主として卵殻に利用されるが髄骨からの Ca 動員は PTH が関与していることが知られている。

ニワトリでは、卵殻の Ca の約 50% は髄骨の Ca に由来し、残りの 50% は腸から吸収された Ca よりなるが、腸からの Ca 吸収も PTH によって促進される。鳥類で

は上記のように特異的な Ca 代謝機構を有し、PTH は骨からの Ca の動員、腸管から Ca^{2+} 吸収の増加を介して、産卵において重要な役割をしているものとする。

カルシトニンについても Ca 代謝に関係しているようである。産卵期の雌ドリでは鰓後腺が肥大することが認められたり⁷⁷⁾、ヒナドリを高 Ca 餌で飼育すると、鰓後腺の肥大が生じることを認めた報告もある⁹⁶⁾。また、ニワトリおよびシチメンチョウの鰓後腺を高 Ca 血で灌流すると血中カルシトニンが増加し⁹⁷⁾、日本産ウズラでも同様の実験で同様の結果を認めている⁹⁸⁾。

また、ブタのカルシトニンをニワトリに投与すると、血清 Ca^{2+} 濃度が低下することから、鳥類におけるカルシトニンの役割は高カルシウム血症の防止作用にあると思われる。さらに、ヒナドリの鰓後腺を切除した際には血清 Ca^{2+} 濃度および P 濃度には変化が認められなかったが、PTH を投与すると正常ヒナドリと比較してその血清 Ca^{2+} 濃度の上昇の持続時間が著しく長くなることを認めている⁹⁹⁾。

一方、培養中のニワトリ卵の血中カルシトニンを経時的に測定したところ、培養21日目にヒナが卵殻を破って卵外に頭部を出すときに血中カルシトニンが一過性にきわめて高値を示した報告もある^{100), 101)}。この場合は血中 Ca^{2+} はほとんど変動していないとみて差し支えないので、カルシトニンの急激な分泌が何によってなされたか疑問である。

哺乳類：哺乳類においては、最近 PTH の radioimmunoassay がウシ、ヤギおよびヒトでおこなわれ、血中 PTH と血清 Ca^{2+} 濃度との間には負の相関関係があることが認められている^{102), 103), 104), 105)}。

低カルシウム血症により刺激され分泌された PTH は、骨、腎および腸管に作用していずれも血清 Ca^{2+} 濃度を上昇させるように働く。すなわち、骨に対しては主として osteocytic osteolysis を促進することになり、

骨から血中への Ca の動員を促し¹⁰⁶⁾、腎に対しては尿細管からの Ca 再吸収を促進させ、腸管からの Ca の吸収も促進することである。

骨および腸管における PTH の作用の発現に活性ビタミン D の存在が必要であることは周知のことである。

血清 Ca^{2+} 濃度調節とビタミン D との関係については最近までその詳細は不明であったが、ビタミン D の代謝が解明されるにつれてその重要性が再認識されてきた。すなわち、経口的または生体内で生成されたビタミン D が生体内でその本来の生理作用（腸管からの Ca 吸収促進作用、骨吸収促進作用）を発現するには、まず、肝において第25位が水解され^{107), 108)}、次いで腎においてステロイド核の第1位が水酸化されることが必要であることが解明され^{109), 110)}、この $1,25\text{OH-D}_3$ が最終的な活性型ビタミン D であると考えに至った¹¹¹⁾。腎における $1,25\text{OH-D}_3$ の生成は低カルシウム血症の際には促進され、腸管の細胞に作用し、腸管からの Ca 吸収を促進すると同時に骨吸収をも促進し、血清 Ca^{2+} 濃度を上昇させるように働く¹¹²⁾。

このように血清 Ca^{2+} 濃度低下に際しては PTH の分泌や腎での $1,25\text{OH-D}_3$ の生成という2つの内分泌機構が働き、血清 Ca^{2+} 濃度を正常な水準にまで回復させようとするものと考えられる。これに対して、血清 Ca^{2+} 濃度が上昇した場合には PTH の分泌は直に停止し、カルシトニンが分泌され血清 Ca^{2+} 濃度を低下させるように働く。

カルシトニンは哺乳類においては甲状腺の C 細胞から分泌され、強力な血清 Ca^{2+} 濃度低下作用を示す¹¹³⁾。カルシトニンの機能については未解決なこともあるが、高カルシウム血症の際に分泌され、血清 Ca^{2+} 濃度を低下させることによって体液中の Ca^{2+} 濃度を正常に保つ作用があることはたしかなことである。

文 献

- 1) Kolthoff, I.M. & Elving, P.J. : In "Treatise on Analytical Chemistry", Part 2, Vol. 4, p. 110, p. 157, John Wiler & Sons (1966)
- 2) Yasumasu, I. et al. : In "Protein, Nucleic acid & Enzyme" 24, 3, 454., Kyoritsu Shuppan Co., Tokyo (1979)
- 3) Henkart, P. et al. : Characterization of Sponge aggregation factor. A unique proteoglycan complex. Biochemistry, 12, 3045 (1973)
- 4) Kendrick-Jones, J. : In "Molecular Basis of Motility", p. 122, ed, Heilmeyer, G.M., et al., Springer-Verlag (1975)
- 5) Ebashi, S. & Endo, M. : Progr. Biophys. Mol. Biol., 18, 123-183, (1968)
- 6) Szent-Gyorgyi, A. : In "Chemistry of Muscular Contraction", 2nd ed, Academic Press, New York (1951)
- 7) Huxley, A.F. & Niedergerke, R. : Nature, 173, 971-973 (1954)
- 8) Lehman, W. et al. : Cold. Spr. Harb. Symp. Quant. Biol., 37, 319-330 (1972)
- 9) Peachey, L.D. : J. Cell Biol., 25, No. 3, Part 2, 209-231 (1965)
- 10) Julian, F.J. & Moss, R. L. : Circ. Res., 38, 53-59 (1976)
- 11) Fenn, W.O. : J. Physiol., 58, 373-395 (1924)
- 12) Kato, T. & Tonomura, Y. : J. Biochem. (Tokyo) 78, 583, (1975)
- 13) Ganong, W. F. : In "Review of Medical Physiology" 7th, ed. by Lang-Medical Publications, Los Altos, California, U.S.A. (1975)
- 14) Funaki, Y. : The Faculty Journal of Komazawa Women's Junior College, 9, 3-9 (1975)
- 15) Lehninger, A.L. : J. Biol. Chem., 178, 625 (1949)
- 16) Chance, B. : Intern. Congr. Biochem., 3rd, Brussel, p. 300 (1955)
- 17) Vasington, F.D. & Murphy, J.V. : J. Biol. Chem., 237, 2670 (1962)
- 18) Rasmussen, H. et al. : Proc. N.A.S., 53, 1069 (1965)
- 19) Chance, B. : J. Biol. Chem., 240, 2729 (1965)
- 20) Rossi, C.S. & Lehninger, A.L. : J. Biol. Chem., 239, 3970 (1964)
- 21) Greenawalt, J.W. & Carafiori, E. : J. Cell Biol., 29, 37 (1966)
- 22) Brierley, G.P. & Bhattacharyya, R.N. : Biochem. Biophys. Res. Comm., 23, 647 (1966)
- 23) Ulrich, F. : Biochem. Biophys. Acta, 105, 460 (1965)
- 24) Brierley, G.P. : Biochem. Biophys. Res. Comm., 35, 396 (1969)
- 25) Greenawalt, J.W. et al. : J. Cell Biol., 23, 21 (1964)
- 26) Carafiori, E. et al. : J. Biol. Chem., 240, 2254 (1965 b)
- 27) Rossi, C.S. et al. : J. Biol. Chem., 241, 1919 (1966)
- 28) Rossi C.S. & Lehninger, A.L. : J. Biol. Chem., 239, 3971 (1964)
- 29) Carafiori, E. et al. : Biochem. Biophys. Res. comm, 19, 609 (1965 b)
- 30) Carafiori, E. et al. : J. Biol. Chem., 240, 2254 (1965 b)
- 31) Chappell, J.B. & Croft, A.R. : Biochem. J., 95, 378 (1965 a)
- 32) Chappell, J.B. & Croft, A.R. : Biochem. J., 95, 393 (1965 b)
- 33) Croft, A.R. & Chappell, J.B. : Biochem. J., 95, 387 (1965)
- 34) Bielawski, J. & Lehninger, A.L. : J. Biol. Chem., 241, 4316 (1966)
- 35) Mitchell, P. : Nature, 191, 144 (1961)
- 36) Mitchell, P. : Biol. Rev. Cambridge philos. Soc. 41, 445 (1966)
- 37) MacLennan, D.H. : J. Biol. Chem., 242, 4508 (1970)
- 38) Kyte, J. : J. Biol. Chem., 246, 4157 (1971)
- 39) Glynn, I.M. & Lew, V.L. : In "Membrane Proteins," N.Y. Heart Assoc. Symp., p. 289, Little, Brown, Boston, Massachusetts. (1971)
- 40) Makinose, M. & Hasselbach, W. : FEBS Lett., 12, 271 (1971)
- 41) Penet, R. & Selinger, Z. : Biochim. Biophys. Acta. 255, 34 (1972)
- 42) Post, R.L. et al. : J. Biol. Chem. 240, 1437 (1965)
- 43) Fahn, S. et al. : J. Biol. Chem., 243, 1993 (1968)
- 44) Racker, E. : J. Membr. Biol. 10, 221 (1972 b)

- 45) Racker, E. : J. Membr. Biol., 10, 221 (1972 a)
- 46) Racker, E. & Eytan, E. : Biochem. Biophys. Res. Commun., 55, 174 (1973)
- 47) Racker, E. et al. : FEBS Lett. 57, 14 (1975 b)
- 48) Racker, E. & Eytan, E. : J. Biol. Chem., 250, 7533 (1975)
- 49) MacLennan, D.H. et al. : Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol., 37, 469 (1972)
- 50) Folch, J. & Lees, M. : J. Biol. Chem., 191, 807 (1951)
- 51) Folch-Pi, J. & Stoffyn, P.J. : Ann. N.Y. Acad. Sci. 195, 86 (1972)
- 52) Copp, D.H. et al. : Endocrinology, 70, 638(1962)
- 53) Copp, D.H. & Cameron, E.C. : Science, 138, 2038 (1961)
- 54) Stux, M. et al. : Endocrinology, 68, 292 (1961)
- 55) Pease, A.G.E. : Proc. Roy. Soc. Biol., 104, 478 (1966)
- 56) Hirsch, P.F. et al. : Endocrinology, 73, 244(1963)
- 57) Stux, M. et al. : Endocrinology, 63, 292 (1961)
- 58) Copp, D.H. et al. : Science, 158, 924 (1967)
- 59) Tauber, S.D. : Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 58, 1648 (1967)
- 60) Kenny, A.D. : In "Calcium, Parathyroid Hormone And the Calcitonins", ed. Talmage, R.V. & Munson, P.L., p. 9, Excerpta Medica, Amsterdam (1971)
- 61) Cannon, W.B. : In "the wisdom of the Body". Norton (1932)
- 62) Greep, P.O. : In "Comparative Endocrinology", ed. von Euler & Heller, vol. I, p. 375, Academic Press, New York (1963)
- 63) Copp, D.E. : In "Fish Physiology", ed. Hoar & Randall, vol. 3, p. 377, Academic Press, New York (1969)
- 64) Chan, D.K.O. et al. : Gen. Comp. Endocrinol. Suppl., 2, 342 (1969)
- 65) Chan, D.K.O. et al. : Gen. Comp. Endocrinol. 11, 243 (1968)
- 66) Louw, G.N. et al. : Nature, 215, 888 (1967)
- 67) Chan, D.K.O. & Chester Jones, I. : J. Endocrinol., 42, 109 (1968)
- 68) Moss, M.L. : Acta Anat., 48, 46 (1962)
- 69) Moss, M.L. : Ann. N.Y. Acad. Sci., 109, 337 (1963)
- 70) Moss, M.L. : Actat., 60, 202 (1965)
- 71) Bern, H.A. : Science, 158, 455 (1967)
- 72) Chan, D.K.O. et al. : J. Endocrinol., 37, 297 (1967)
- 73) Fontaine, M. : C.R. Acad. Sci. (Paris), 259, 857 (1964)
- 74) Fontaine, M. : C.R. Acad. Sci. (Paris), 264, 736 (1967)
- 75) Loper, E. : Z. Zellforsch., 109, 566 (1970)
- 76) Urist, M.R. : In "Phylogeny of Immunity", ed. Smith, O. et al., p. 18, Univ. Florida Press, Gainesville (1966)
- 77) Urist, M.R. : Amer. Zool., 6, 883 (1967)
- 78) Waggner, R.A. : J.Exp. Zool., 57, 13 (1930)
- 79) Cortelyou, J. R. et al. : Endocrinology, 66, 441 (1960)
- 80) Boschwitz, D. : Herpetologica, 17, 192 (1961)
- 81) Oguro, C. : Jap. Zool., 16, 176 (1971)
- 82) Robertson, D.R. : Z. Zellforsch., 85, 441 (1968)
- 83) Robertson, D.R. : Z. Zellforsch., 85, 453 (1968)
- 84) Robertson, D.R. : J.Exp. Zool., 172, 425(1969)
- 85) Robertson, D.R. : Gen. Comp Endocrinol., 16, 329 (1971)
- 86) Pilkington, J.B. : Cal. Tiss. Res., 1, 246 (1967)
- 87) Pilkington, J. B. & Simkiss, K. : J. Exp. Biol., 45, 329 (1966)
- 88) Sidby, Y. A. : Gen. Comp. Endocrinol., 7, 22 (1966)
- 89) Clark, N.B. : Gen. Comp. Endocrinol., 12, 614 (1969)
- 90) Oguro, C. : Gen. Comp. Endocrinol., 15, 313 (1970)
- 91) Coulson, R. A. et al. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 92, 299 (1950)
- 92) Clark, N. B. : Gen. Comp. Endocrinol., 5, 297 (1965)
- 93) Moseley, J. M. et al. : Lancet, 7567, 108 (1968)
- 94) Dix, M.W. et al. : Gen. Comp. Endocrinol., 14, 243 (1970)
- 95) Copp, D.H. et al. : In "Endocrinology", p. 27, Heinemann Med. Books, London (1971)
- 96) Chan, A. S. et al. : Rev. Can. Biol., 28, 19 (1969)

- 97) Ziegler, R. et al. : Horm. Metab. Res., 1, 39 (1969)
- 98) Kenny, A.D. & Boelkins, J.N. : Endocrinology, 92, 1754 (1973)
- 99) Brown, D. M. et al. : Endocrinology, 87, 1282 (1970)
- 100) Cutler, G. B. Jr. et al. : FEBS Lett., 38, 209 (1974)
- 101) Taylor, T.G. et al. : "Calcium Regulating Hormones", Proc. 5th, Parathyroid Conference, p, 116, Oxford (1974)
- ¹02) Sherwood, L. M. et al. : Nature, 209, 52 (1966)
- 103) Care, A. D. et al. : Nature, 209, 55 (1966)
- 104) Reiss, E. & Canterbury, J. M. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 128, 501 (1968)
- 105) Arnaud, C. D. et al. : Amer. J. Med., 56, 785 (1974)
- 106) Rasmussen, H. : Amer. J. Med., 50, 567 (1971)
- 107) Blunt, J.W. et al. : Biochemistry, 7, 3317 (1968)
- 108) Ponchon, G. et al. : J. Clin. Invest., 48, 2032 (1969)
- 109) Lawson, D.E.M. et al. : Nature, 203, 228 (1971)
- 110) Holick, M. F. et al. : Biochemistry, 10, 2799 (1971)
- 111) Omdahl, J. L. & DeLuca, H. F. : Physiol. Rev., 53, 327 (1973)
- 112) Omdahl, J.L. et al. : Biochemistry, 10, 293 (1971)
- 113) Kracht, J.V. et al. : In "Calcitonin", Proc. of the Symposium on Thyrocalcitonin and C cells, p. 152, Heinemann Med. Books, London (1968)