

Hodgkin-Huxley 式導出の過程と その実験的基礎

京府迄大 二生理 北 里 宏

神経における活動電位と云はれる電気現象を膜の透過性の立場から調べる目的で, Hodgkin, Huxley & Katz は voltage clamp法を用いて一連の実験を行った。(1949)。Hodgkin-Huxley 式と呼ばれている膜のコンダクタンスと膜電位および時間との関係を表わす式は voltage clamp法を用いて得られた実験事実を説明するために考えられた最も簡単なモデルから導き出された式である。膜構造がはっきりしない現在, H-H式の基になったモデルに見られるような透過性制御反応が実際に生体膜中で起っていると直ちに考えることは誤りである。しかし, このようなモデルが神経線維に見られる現象, 例えば活動電位の伝導或は反復興奮と云った現象を非常によく説明しうるということは確かである。このことはこの式が膜の透過性変化の真実の少なくとも一面はとらえていると

考えさせる。

H-H式導出の基礎となった実験事実を説明する前に、活動電位と神経系の生体内における機能との関係を少し考えてみたい。生理的條件において、神経線維に発生した活動電位が神経線維にそって伝導し、これが神経筋接合部に到達しなければ、筋に収縮は起らない。またシナプスにおいては、シナプス前線維からの伝達物質の放出量はシナプス前線維の膜電位の変化の大きさと直接に関係している(Katz & Miledi, 1967)。更に、シナプス後細胞に於てはこの細胞に発生したシナプス電位(複数)の和が、この細胞から発射される活動電位の頻度を決定する。そしてここから発射された活動電位が他の神経細胞にシナプスポテンシャルを発生させる。このように考えると電気現象である活動電位そのものが、生体内における情報を担っている信号であると考えて差障らないであろう。

H-H式を説明するにあたって、活動電位とイオンの効果を述べ、次に voltage clamp の実験結果を示していきたい。

1. 活動電位と細胞内外の Na, K 濃度

イカの巨大神経線維の静止時の膜電位の値は $-50 \sim -60 \text{ mV}$ であるが、活動電位の頂時の膜電位の値は約 $+40 \text{ mV}$ であり、Fig 1 に見られるように細胞外 Na 濃度を減少させると活動電

位の頂時の膜電位の値は低下する。しかし、細胞外Na濃度を
 変化させても静止電位の値は殆んど変化せず、細胞外液中の
 Naをすべて choline で置き換えても約 -4mV (過分極)程度
 しか変化しない。一般に神経線維の活動電位の頂時の膜電位
 の値は $[Na]$ を減少させると $\frac{1}{10}$ の変化に対して -58mV の
 割合で低下する。また、活動電位の頂時の膜電位の値は細胞
 内外のNa濃度から計算により求められるNaの平衡電位 E_{Na} の
 値にほぼ等しい。このことから活動電位の頂時にはNaに対す
 る透過性が他のイオンに対する透過性に比べて遙かに大きい
 であろうと考えさせる。これに対して静止電位はKに対する
 平衡電位に近く、また活動電位のundershoot時の膜電位の
 値は静止時の膜電位の値よりもっと E_K の値に近い。このこと
 から、活動電位の立ち上り相においては、膜のNaに対する透
 過性が急激に増加し、その結果として起る Na^+ の急激な細胞
 内への流入が膜電位を E_{Na} 近くにまで持ち上げ、それに続い
 て起るNa-透過性の減少とK-透過性の増大が急激な K^+ の流
 出をもたらし、これが再び膜電位を E_K の値にまで引き下げ
 下降相を形成するものと考えられる。膜電位が自由に変化し
 うるとき、透過性が変化すると膜電位が変化し、また膜電位
 が変化すると透過性も変化するので、或る膜電位に変化させ
 たときの透過性と時間との関係を調べるには膜電位を固定す

る必要がある。

2. 膜電流

膜電位を静止時の値から種々の値に変化させ、その値に固定した場合に流れる膜電流の記録の例を Fig 2 に示す。Fig 2 に見られるように、脱分極後の膜電位の値が E_{Na} より低い場合、膜電位変化後急速に内向き電流が増大し、その後次第に外向きに変り、ついには定常的な値に達する。膜電流の変化の速さは脱分極の程度が大きくなるに従って増大し、またその温度依存性も高く、 Q_{10} は通常 2~3 程度である。内向き電流の大きさは、Fig 2 に見られるように、 $[Na]_o$ を減少させると小さくなり、また、内向き電流が丁度流れなくなる膜電位の値は $[Na]_o$ 減少の結果起る E_{Na} の値の変化に従って変化する。これらのことから、この内向き電流は Na^+ の細胞内への移動により運ばれると考えられる。 Na^+ の移動により運ばれる電流 I_{Na} の大きさおよび方向はこのように細胞内外の Na 濃度に影響されるが、その時間経過は Na 濃度とはほとんど無関係である。

3. I_{Na} と I_K の分離

voltage clamp 法を用いて得られる膜電流は、膜電位を変

化させた瞬間に流れる僅かな容量性の電流を除くと、殆んど全て Na^+ と K^+ の膜を貫いての移動により運ばれる電流と考えられるので、 I_{Na} の大きさを知ることが出来れば、 I_{K} の大きさの変化およびその時間経過は膜電流から I_{Na} を引くことにより求めることが出来る。Fig. 3 に示されてあるように、正常海水中的の膜電流を I_i 、 $[\text{Na}]_0$ を減少させたときの膜電流を I_i' とし、低Na 海水中的のNa-電流 I_{Na}' と正常海水中的のそれ I_{Na} との比を k で表わすと、異なったNa濃度の膜電流の差は、

$$I_i - I_i' = I_{\text{Na}} - I_{\text{Na}}' = I_{\text{Na}}(1 - k)$$

であるので、 I_{Na} 、 I_{Na}' 、 I_{K} の値は実験的に得られる $I_i - I_i'$ および k からそれぞれ次の式を用いて求められる。

$$I_{\text{Na}} = \frac{I_i - I_i'}{1 - k} \quad (1)$$

$$I_{\text{Na}}' = \frac{k(I_i - I_i')}{1 - k} \quad (2)$$

$$I_{\text{K}} = I_i - I_{\text{Na}} = \frac{I_i' - kI_i}{1 - k} \quad (3)$$

k の値は脱分極後暫らくの間(I_{Na} が増大しているとき)

$dI_{\text{K}}/dt = 0$ であり、また I_{Na} と I_{Na}' とは同様な時間経過をもつと仮定することが許されれば、 I_i' を I_i に対してplotすることにより得られる。

4. chord conductance

イオンの移動をもたらす駆動力として electrochemical activity の差が用いられるとき，膜のイオンに対する通し易さ（透過性）は物理化学的に理解され易い透過係数 P で表わされるが，現象論的にイオンに対する駆動力として存在している膜電位の問題にしているイオンに対する平衡電位との差を用いた場合，膜の透過性は全く現象論的な係数である chord conductance の形で与えられる。 Na^+ , K^+ に対する chord conductance (g_{Na} , g_{K}) はそれぞれ次のように定義される。

$$g_{\text{Na}} = \frac{I_{\text{Na}}}{E - E_{\text{Na}}} \quad (4)$$

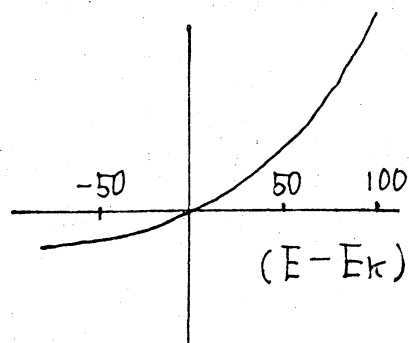
$$g_{\text{K}} = \frac{I_{\text{K}}}{E - E_{\text{K}}} \quad (5)$$

Fig. 3 に示したような process を用いて得られた I_{Na} , I_{K} から計算により求められた g_{Na} , g_{K} の値が Fig. 4 に示されてある。maximum g_{Na} の値および，定常状態になったときの g_{K} の値の対数を膜電位の静止電位からの変位 V に対して plot すると Fig. 5, 6 に見られるようになる。Fig. 5, 6 に見られるように膜電位が脱分極方向に変位すると $\log \text{maximum } g_{\text{Na}}$, $\log \text{maximum } g_{\text{K}}$ はほぼ直線的に増大するが，脱分極の程度が大きくなるに従ってある一定の値に近づく。 $g_{\text{Na}} - E$ 曲線の

最も急峻なところでは 4mV の膜電位に対して e 倍の g_{Na} の変化が起る。これに対して, $g_{\text{K}}-E$ 曲線においては $5\sim 6\text{mV}$ の膜電位の変化が e 倍の g_{K} の変化をもたらす。

ち. 膜の透過性の示標としての chord conductance の妥当性.

一般に膜を貫いて電流を流した場合, イオンの膜と溶液との間の分配係数, 膜の中でのイオンの動き易さ, および膜の厚さが不変であっても (即ち, いわゆる透過係数が不変であっても), 膜の両側の電位差が変化するに従い膜の conductance も変化する。例えば, よく知られている constant field assumption が成立つ場合, $[k]_i$ が $[k]_o$ より高ければ, $I_{\text{K}}-V$ relation は下を示すようになる。



$$I_{\text{K}} = -\frac{EF^2}{RT} P_{\text{K}} \frac{[k]_i - [k]_o e^{-EF/RT}}{e^{-EF/RT} - 1}$$

即ちいわゆる透過係数が不変であっても g_{K} の値は膜電位の変化と共に変化する。この場合従って g_{K} は膜電位の値が指定されていなければ膜の K^+ 透過性を示す示標になり得ない。ところが, $[k]_i = [k]_o$ の場合, 或は膜の中の K^+ 濃度が膜中の

どの部分においても等しいときには、いわゆる透過係数の値が不変である限り、 g_K の値は膜電位とは無関係に一定となる。Fig. 5, Fig. 6は膜が或る程度以上脱分極されると、maximum g_{Na} および maximum g_K の値が膜電位の値とは無関係にほぼ一定の値になることを示している。また、膜の透過係数が不変である限り g_{Na} の値が膜電位の値とは無関係に一定の値であると言うことは、膜電流が殆んど全て Na^+ の動きによって運ばれていると考えられるときの instantaneous IV relation (Fig. 7.8) がほぼ一直線で表わされることによっても、知ることが出来る。Fig. 9は膜電流が殆んど全部 K^+ の動きにより運ばれていると考えられるときの instantaneous IV relation である。この図に見られるように、 I_K は膜電位の変化に対して直線的に変化する。このようなことから膜の透過性を指定する変数即ち溶液-膜間の分配係数、膜の中のイオンの動き易さ、および膜の厚さが不変である限り、 g_{Na} , g_K は膜電位とは無関係に一定であり、従って g_{Na} , g_K は膜の Na^+ , K^+ に対する透過性の示標として用いられうると考えられる。いいかえれば、 g_{Na} , g_K が変化したとき、膜のこれらのイオンに対する透過性を指定する変数のどれかが変化したものと考えて差し障らない。

6. g_{Na} , g_K の時間, 膜電位依存性を説明しうるモデル voltage clamp の実験において見られる次のような事実から膜の透過性は膜電位の関数であり膜電流の関数ではない。

①. 脱分極の大きさが一定である限り, 膜電流の大きさは電流を運ぶイオンの細胞内外液中の濃度に関係するが, その時間経過は電流の大きさとは無関係であり, 脱分極時の膜電位の値により決る。

②. 膜を脱分極し任意の時間後にまた静止時の膜電位の値にもどしたとき, 再分極の直前に流れていた膜電流の値とは無関係に一定の時間経過をたどって g_{Na} , g_K は静止時の低い値にもどる。

g_{Na} , g_K の大きさおよび時間経過が膜電位にのみ依存すると言う事実は, 膜の中の電場の変化が膜の中の Charge 或は双極子をもった分子に作用しその分布或は配向を変化させ, このような分子の分布或は配向の変化が膜の透過性の変化を惹き起こしているのではないかと考えさせる。いま仮に, 透過性を制御する粒子が占めうる位置は膜の内面か外面にしかないとする (途中にある状態は無視出来る程小さいとする) と, その粒子が内面にある確率 P_i と外面にある確率 P_o との比は, Boltzmann の分配則から次の式で与えられる。

$$\frac{P_i}{P_o} = e^{-(W + ZeE)/kT} \quad (6)$$

Wは $E=0$ のときにその粒子を膜の外面から内面にもってくるに要する仕事に相当する。ところで $P_i + P_o = 1$ であるので、この粒子が Na^+ を通しうる位置にある確率 P_i は次の式で表わされる。

$$P_i = \frac{1}{1 + e^{(W + ZeE)/kT}} \quad (7)$$

(7)式が典型的に実験事実とよく合う例は g_{Na} の inactivation と膜電位との関係に見られる。(Fig. 10) この図に見られるように、膜を脱分極して内向き電流を記録する前に過分極させておくと脱分極した際に記録される内向き電流の大きさは過分極を与えない場合に比べて大きく、逆にはじめに脱分極を与えておくと内向き電流は減少する。この場合脱分極により Na-channel を block するように働く粒子が Na^+ を通さない位置を占めることにより I_{Na} が小さくなると考えられる。 P_i の対数を E について plot すると, Fig. 5, Fig. 6 に示されている曲線とほぼ一致する。 g_{Na} が急峻に増大するところでは e 倍の g_{Na} の増大は約 4 mV の膜電位の変化によってもたらされ、一方 kT/e は約 25 mV であるので、これから z の値を計算すると -6 となる。従って、脱分極により Na-channel を開くように働く粒子と各 Na-channel との関係について次の場合が考えられる。

- a). -6のchargeをもった粒子が1個ある位置を占めた場合,
1つのNa-channel がopenの状態になる。
- b). -3のchargeをもった粒子が2個同時にある位置を占めた場合, 1つのNa-channel がopenの状態になる。
- c). -2のchargeをもった粒子が3個同時にある位置を占めた場合, 1つのNa-channel がopenの状態になる。
- d). -1のchargeをもった粒子が6個同時にある位置を占めた場合, openの状態になる。
- e). +3と-3のchargeをもった双極子1個がある配向を示した場合, openの状態になる。
- f). +1と-1のchargeをもった双極子が3個同時にある配向を示した場合, openの状態になる。

このようにNa-channelの開閉がchargeを持った粒子の動きによって制御されるのであれば, Na-透過性が変化する時にこれらの粒子の移動による容量性の電流, いわゆる gating currentと呼ばれる電流が流れる筈である。しかし, この電流の大きさはNa-channel を通って流れる Na^+ によって運ばれる電流に比べると無視出来る程に小さいと考えられる。

K-channelについても, 最も急激に q_k が変化するときでは, e 倍の q_k の変化をもたらし膜電位の変化は5~6mVであり, これから計算すると $z = -4 \sim -5$ となる。このこと

から Na-channel の場合と同様に, 脱分極により K-channel を開くように働く粒子について考えると, 次の場合がある。

- a). -4 の charge をもった粒子が 1 個
- b). -2 の charge をもった粒子が 2 個
- c). -1 の charge をもった粒子が 4 個
- d). +2 , -2 の charge をもった双極子が 1 個
- e). +1 , -1 の charge をもった双極子が 2 個

7. rate coefficient について

i). K-conductance の変化

Fig. 11に見られるように, 脱分極した場合 g_K は直ちに増大するのではなく或る程度 delay をおいて増大する。

しかし再分極した場合には, g_K は指数関数的に直ちに減少している。この 2つの現象は次のように考えることにより説明されうる。

1). I_{Na} は一次の微分方程式に従う反応であるが, いくつかの独立の反応が同時に起った場合にのみ K-channel は open の状態になる。

2). 2つの継時的に起る反応, 例えば次のような反応 ($a \rightarrow b \rightarrow c$) があり, K-channel に関する因子が a の状態から b の状態を経て c の状態になっ

た場合に K-channel は open の状態になる。

2) の場合は 1) の場合に比べて数式的取扱が複雑であるので、Hodgkin-Huxley は 1) の場合を用いて説明している。いま、脱分極により K-channel を開くように働く粒子が K を通しうる位置にある確率を n とすると、 g_K は次の式で表わされる。

$$g_K = \bar{g}_K n^4 \quad (8)$$

$\bar{g}_K$ は全ての K-channel が開いた状態にあるときの K-conductance の値を示す。 n のべき数は実験結果に最もよく合うように選ばれる。この場合は 4 である。 n の時間的变化は次の式で表わされる。

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n (1-n) - \beta_n n \quad (9)$$

α_n, β_n は sec^{-1} の dimension をもち膜電位だけの関数である。

(9) 式の解はよく知られているように次のようになる。

$$n = n_\infty - (n_\infty - n_0) e^{-t/\tau_n} \quad (10)$$

$$\text{但し } \tau_n = \frac{1}{\alpha_n + \beta_n} \quad (11)$$

$dn/dt = 0$ のときの n の値が n_∞ であるので、

$$n_\infty = \frac{\alpha_n}{\alpha_n + \beta_n} \quad (12)$$

となる。従って、 α_n および β_n は n_∞ , τ_n を用いて次のように表わされる。

$$\alpha_n = \frac{n_\infty}{\tau_n} \qquad \beta_n = \frac{1-n_\infty}{\tau_n}$$

n_∞ の値は g_∞ と $\bar{g}_K$ との比から求めることが可能であり (Fig. 12), また τ_n も実験的に測定されうるので, これらの実験的測定値から α_n , β_n の値を計算により求めることが出来る。 α_n , β_n を膜電位についてplotしたものがFig. 13に見られるように, 膜電位が正の方向に変位するにつれて, α_n は最初指数関数的に増大するようになる。この関係は次の式によって表わされうる。

$$\alpha_n = a \frac{\phi}{e^\phi - 1} \qquad (13)$$

$$\phi = -\frac{(V-10)}{10}, \quad a = 0.1$$

α_n の値に対して β_n は小さくまたその変化も少いので, Hodgkin-Huxleyはもっと簡単な次の式を用いて β_n と膜電位との関係を表わしている。

$$\beta_n = a' e^{\phi'} \qquad (14)$$

$$\phi' = -V/80, \quad a' = 0.125$$

Hodgkin-Huxleyが α_n と膜電位との関係を(13)式に示され

る形の式を用いた理由は、この形の式が実験結果と一致すること以外に constant field assumption を用いて得られる influx の式と同じ形になるからである。実験的には、 $\phi = -\frac{(V-10)}{10}$ であるのに対し、constant field assumption から得られる式では $\phi = zEF/RT$ であるので、これから z の値を計算すると -2.5 となり q_{∞} VS. V relation から推定した値とは一致しない。しかし、Hodgkin-Huxley の直接の目的は活動電位を記載しうる式を求めることにあるので、このような不一致が生じる物理化学的背景については深く立ち入っては検討していない。

ii) Na-conductance

膜がある値に脱分極されたとき、 q_{Na} も多少の delay をもって急激に増大するが、 q_K とことなり、まもなくほぼ指数関数的に減少する。このように一度増大した後に再び減少すると云う現象は二次の微分方程式に従う変数によっても表現出来るが、またそれぞれ別の一次微分方程式に従う2種類の変数によっても表現できる。後者の場合の方が簡単であるので、Hodgkin-Huxley は後者を採用している。いま、脱分極により Na-channel を開くように働く粒子が Na^+ を通しうる位置を占める確率を m とし、また脱分極により Na-channel を閉じるように作用する粒子が Na^+ を通

しうる位置を占める確率を τ とすると, g_{Na} は次の式で表わされる。

$$g_{Na} = \bar{g}_{Na} m^3 \tau \quad (15)$$

m のべき数は g_K の場合と同様に g_{Na} の上昇のdelayと最もよく合うように選ばれる。 g_{Na} の場合は3である。 g_K の場合と同様に, g_{Na} についても m_∞ , τ_m , τ_∞ , τ_τ は実験的に求められるので, これらの値から α_m , β_m , α_τ , β_τ の値が求められる。Fig. 14は α_m および β_m と膜電位との関係を示したものである。 α_n の場合と同様に α_m と膜電位との関係は次の式によく合う。

$$\alpha_m = a \frac{\phi}{\phi - 1}$$

$$\phi = -\left(\frac{V-25}{10}\right)$$

$$a = 1$$

β_m は β_n と同様にその値が小さいので, β_m と膜電位との関係は簡単に指数関数の形の式で表現されている。

$$\beta_m = a' e^{\phi'}$$

$$\phi' = -\frac{V}{18}$$

$$a' = 4$$

Fig. 15はこのようにして得られた α_m と膜電位との関係を

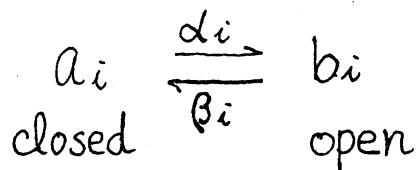
示す式および β_m と膜電位との関係を示す式から計算により求められた M_{∞} と実測値とを示している。 α_n, α_m と膜電位との関係が constant field assumption を用いて得られる influx の式とよく一致するのに対して α_n と膜電位との関係は指数関数とも constant field assumption から導かれる influx の式とも異なり次のような S 字状を与える式となる。

$$\beta_n = \alpha' / (1 + e^{-\phi'})$$

$$\phi' = \frac{V+30}{10}$$

$$\alpha' = 1$$

このように rate coefficient と膜電位との関係は必ずしも一種類の式によっては表現されない。従ってすべての gate control の反応が次のような簡単なものではなく、

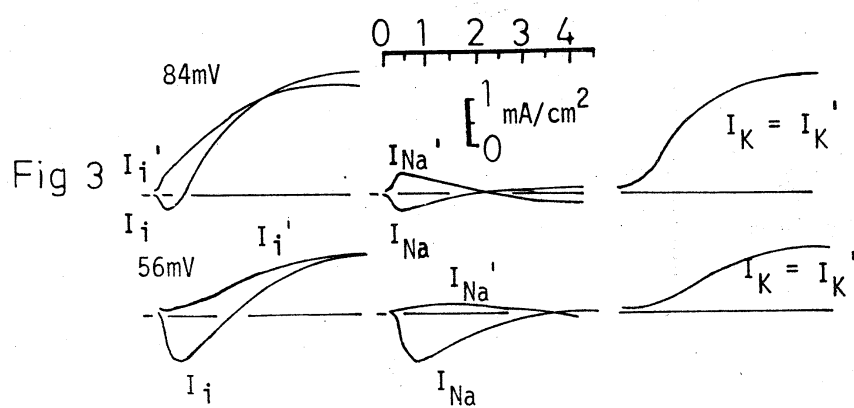
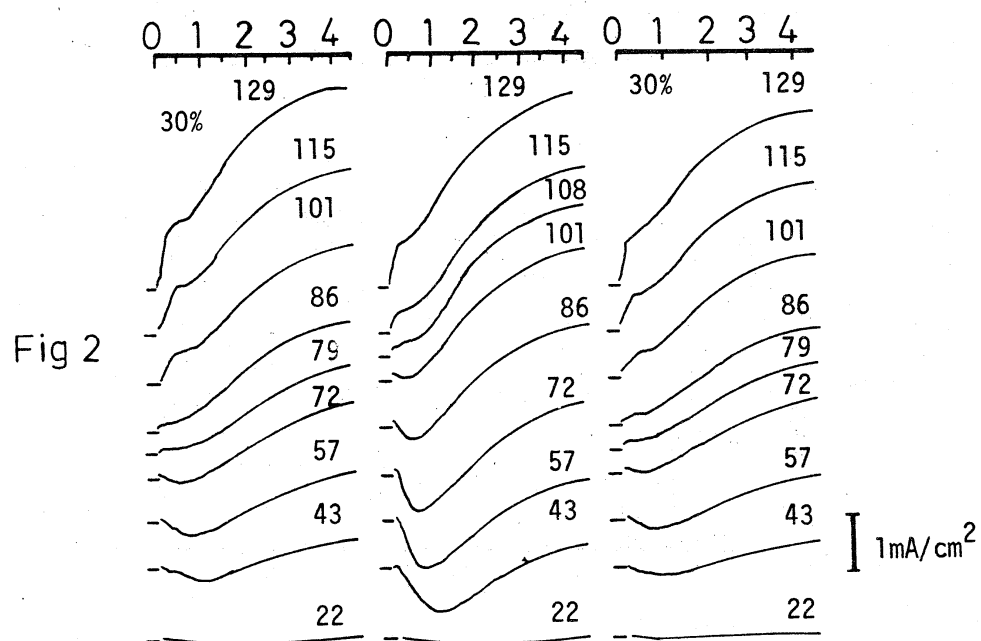
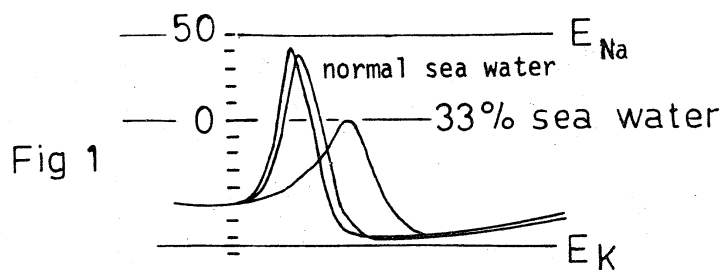


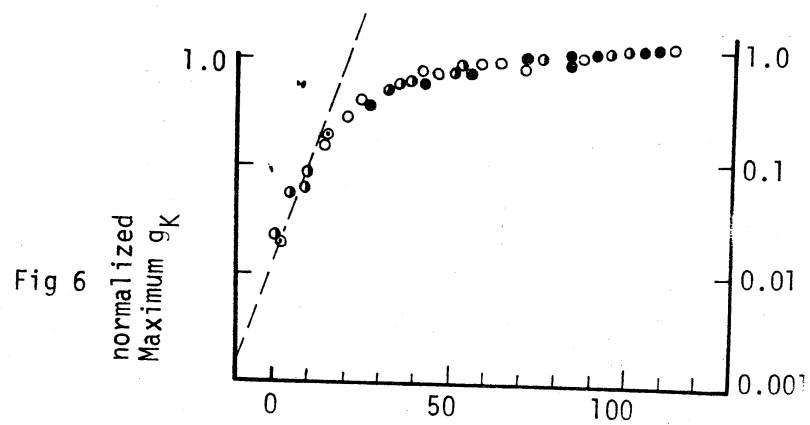
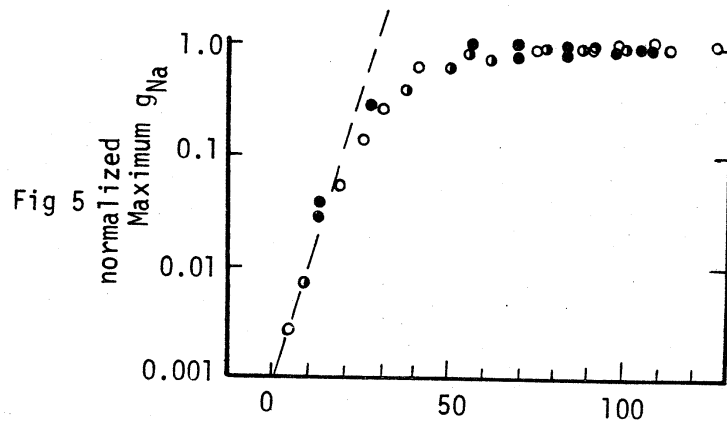
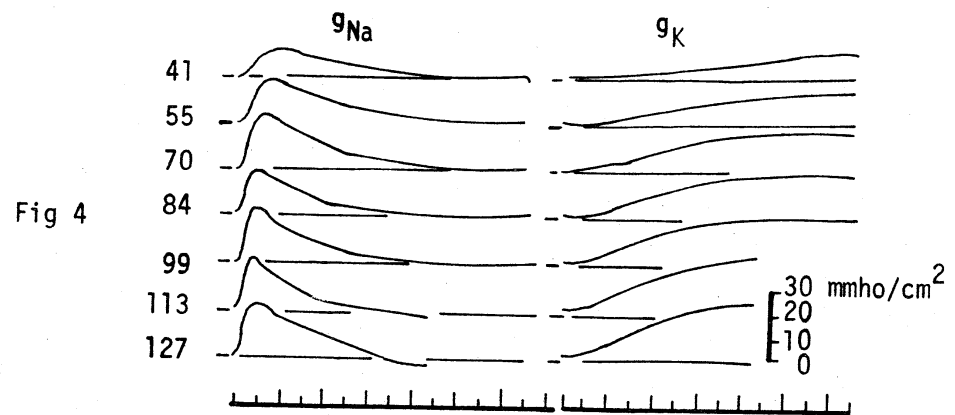
m, n の反応の形はそれぞれ異なるかもしれない。また、 α と β とが膜電位に関して対称でなく、またその各々から計算される α の値も異なることから考えても以上のようなモデルが gate control の真の姿を表わしているとは考

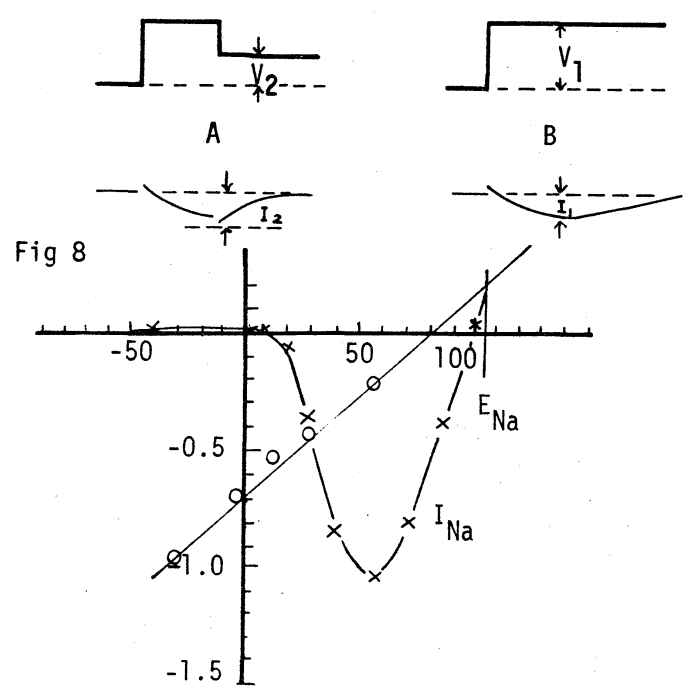
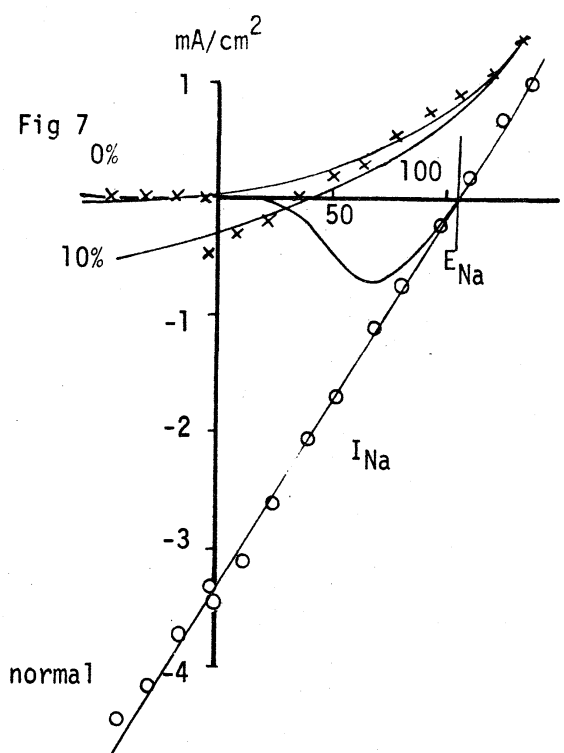
えられない。しかし，Hodgkin-Huxley のこの段階での目的が gate control の機構を調べるのではなく，活動電位がどのように説明され，またどのような数式で表現されるかにあったので，これらの点については言及していない。

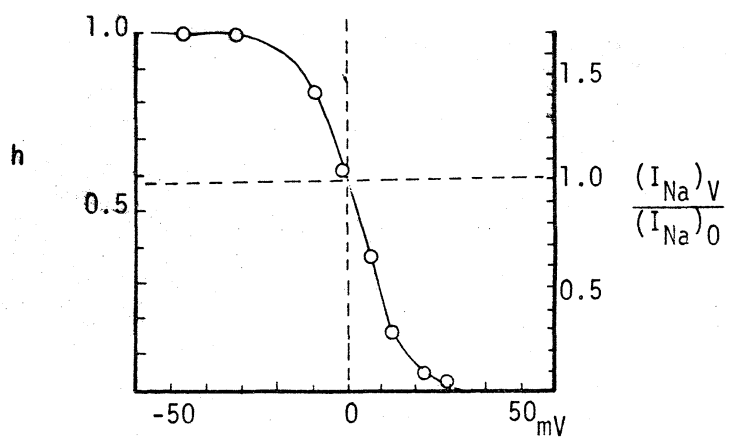
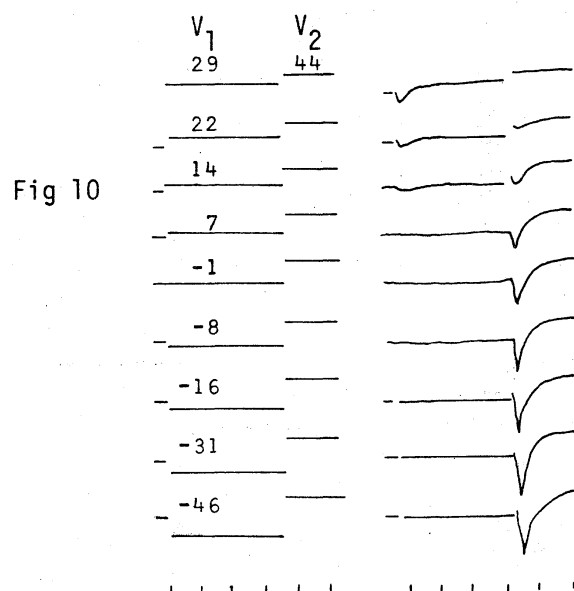
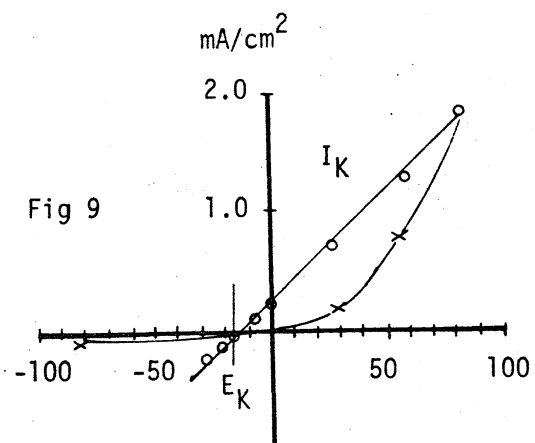
以上述べた g_{Na} ， g_K と膜電位，時間との関係を示す式を用いて Hodgkin-Huxley は伝導しつつある活動電位の形を再構成し，これが実際に記録された波形とよい一致を見せることを示している。伝導性の活動電位を再構成するには線維のケーブルとしての性質も考慮に入れなければならないので，この稿では活動電位を再構成する際の数学的取扱についてはふれない。

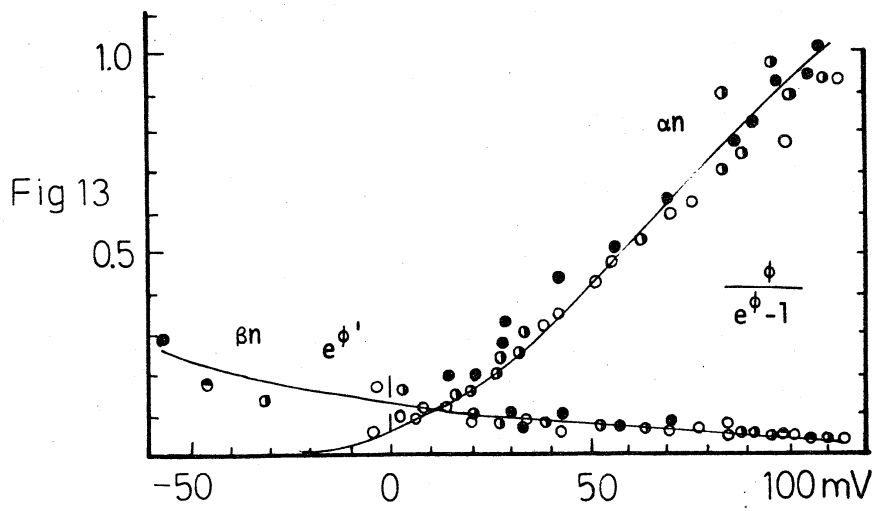
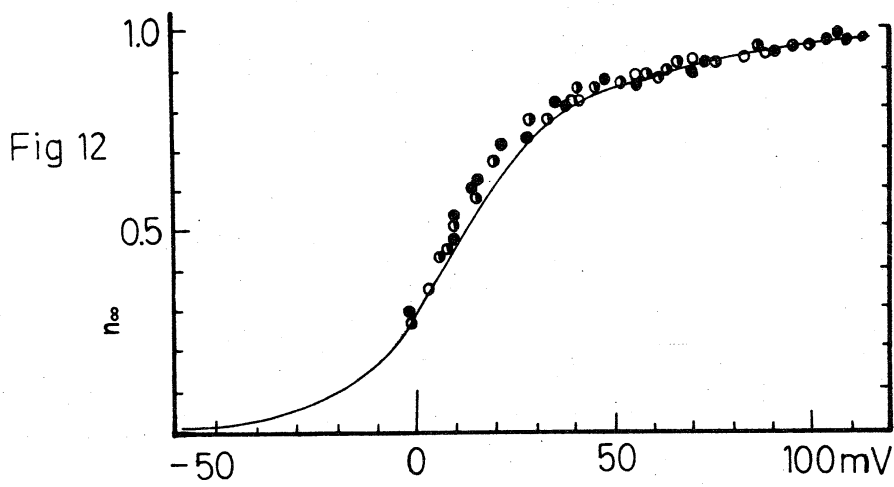
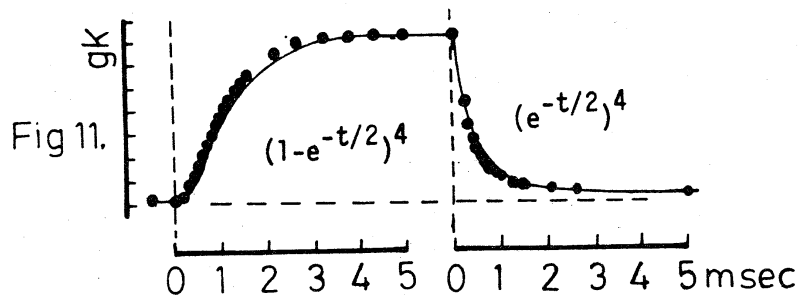
- Hodgkin, A. L. & Katz, B. (1949). The effect of sodium ions on the electrical activity of the giant axon of the squid. *J. Physiol. (London)* 108, 37 - 77.
- Hodgkin, A. L., Huxley, A. F. & Katz, B. (1952). Measurement of current-voltage relations in the membrane of the squid axon of *Loligo*. *J. Physiol. (London)* 116, 424 - 448.
- Hodgkin, A. L. & Huxley, A. F. (1952a). Current carried by sodium and potassium ions through the membrane of the giant axon of *Loligo*. *J. Physiol. (London)* 116, 449 - 472.
- Hodgkin, A. L. & Huxley, A. F. (1952b). The component of membrane conductance in the giant axon of *Loligo*. *J. Physiol. (London)* 116, 473 - 496.
- Hodgkin, A. L. & Huxley, A. F. (1952c). The dual effect of membrane potential on sodium conductance in the giant axon of *Loligo*. *J. Physiol. (London)*. 116, 497 - 502.
- Hodgkin, A. L. & Huxley, A. F. (1952d). A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J. Physiol. (London)* 117, 500 - 544.
- Katz, B. & Miledi, R. (1967). The release of acetylcholine from nerve endings by graded electric pulses. *Proc. Royal Soc. B.* 167, 23 - 28.

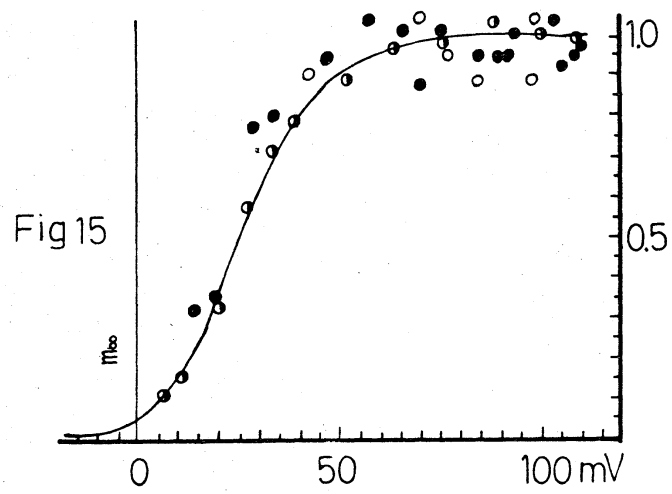
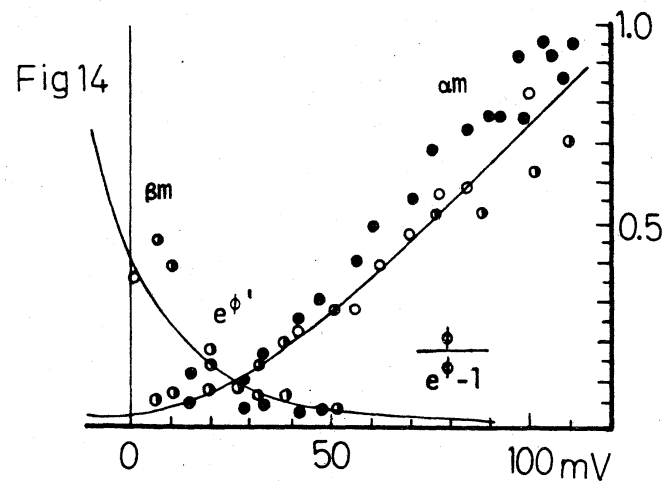


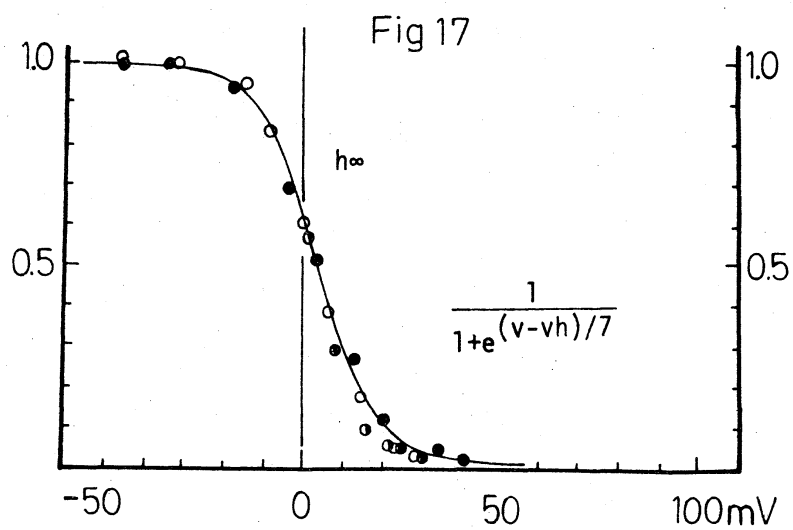
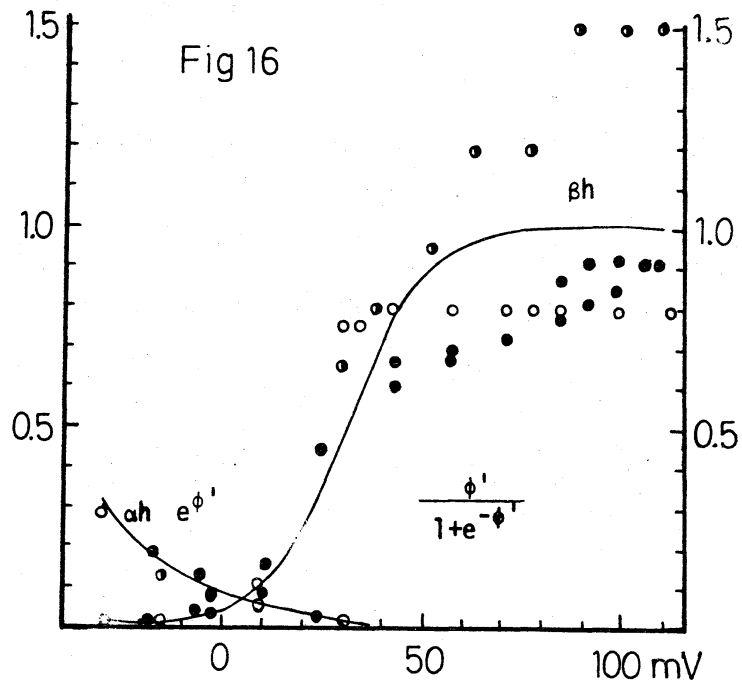












[Discussion]

Q. 田崎さんの *Two stable state theory* を H-H 流に数式に表わすとどうなるか、どうしても式で表わせないか。

A. *Confusing* な問題で、考え方の異なる所があり、数式で表わせない所がある。(例えば)興奮と云う言葉を使われるが我々と定義が違い、活動電位の事を指しておられるわけではない。*kinetics* が入っていない、マクロ的に考えておられるのではないかと思う。