

水晶体の  $\text{Ca}^{2+}$  濃度調節機構に関する理論的考察— $\text{Ca}^{2+}$ -ATPase 活性の  $\text{Ca}^{2+}$  濃度依存性—

今泉 雅資, 古嶋 正俊, 中塚 和夫, 山之内 卯一

大分医科大学眼科学教室

## 要 約

水晶体  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPase による  $\text{Ca}^{2+}$  能動輸送の要素サイクルのモデルとして4状態モデルを提案した。このモデルを用いて、 $\text{Ca}^{2+}$ -ATPase 活性の  $\text{Ca}^{2+}$  濃度依存性について検討した。その結果、 $\text{Ca}^{2+}$ -ATPase の最大活性は pCa 4~5 でみられ、それより高濃度側または低濃度側では活性は抑制された。また、pCa 5~6 では  $\text{Ca}^{2+}$  濃度の増加と共に、活性は大きく上昇した。以上の結果は、現在までに行われた実験結果と定性的に一致をみた。さらに、このような  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPase 活性の  $\text{Ca}^{2+}$  濃度依存性は、 $\text{Ca}^{2+}$  結合部位の親和性の変化に基くことを理論的に証明し、*in vivo* の系での細胞質内  $\text{Ca}^{2+}$  濃度の調節について、スイッチの役割を果たしている可能性を推論した。(日眼会誌 94:135-140, 1990)

キーワード:  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPase, 水晶体,  $\text{Ca}^{2+}$ , Ca ポンプ, 動力学

A Theoretical Study on the Regulation Mechanism  
of  $\text{Ca}^{2+}$  Concentration in Lens Related to the  
 $\text{Ca}^{2+}$  Dependence of  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPase Activity

Masamoto Imaizumi, Masatoshi Furushima, Kazuo Nakatsuka  
and Uichi Yamanouchi

Department of Ophthalmology, Medical College of Oita

## Abstract

A four-state model for the elementary process of the  $\text{Ca}^{2+}$  active transport system in lens was proposed, and based upon this model the  $\text{Ca}^{2+}$  dependence of  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPase activity was analyzed. The results indicated that the  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPase activity reaches a peak at approximately pCa 4-5, and decreases at higher and lower  $\text{Ca}^{2+}$  concentrations. In the range of pCa 5-6, ATPase activity increases with  $\text{Ca}^{2+}$  concentration. Therefore, the model accounts for the kinetic properties of  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPase in a qualitative way. Moreover, it is proved that the  $\text{Ca}^{2+}$  dependence of  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPase activity is theoretically based upon the changes in  $\text{Ca}^{2+}$  affinity of  $\text{Ca}^{2+}$  binding sites and the  $\text{Ca}^{2+}$  dependence of  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPase activity is possibly involved in the regulation of intracellular  $\text{Ca}^{2+}$  concentration *in vivo* as a switching mechanism. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 94:135-140, 1990)

Key words:  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPase, Lens,  $\text{Ca}^{2+}$ , Ca pump, Kinetics

別刷請求先: 879-56 大分県大分郡挾間町医大ヶ丘1 大分医科大学眼科学講座内 今泉 雅資  
(平成元年6月12日受付, 平成元年10月2日改訂受理)

Reprint requests to: Masamoto Imaizumi, M.D. Dept. of Ophthalmol., Medical College of Oita  
1 Idaigaoka, Hasama-cho, Oita-gun, Oita 879-56, Japan

(Received June 12, 1989 and accepted in revised form October 2, 1989)

### I 緒 言

水晶体の混濁には、多数の因子が関与することが知られているが、その一つとして水晶体中の  $Ca^{2+}$  濃度の増加が考えられている。水晶体の  $Ca^{2+}$  濃度が、加齢や白内障の進行の伴い増加すること<sup>1)</sup>や、 $Ca^{2+}$  による  $\alpha$  クリスタリンの会合現象<sup>2)</sup>は白内障の病因に  $Ca^{2+}$  が関与することを示唆している。一方、正常の水晶体中の  $Ca^{2+}$  濃度は、房水に比較して1/100~1/1,000倍も低濃度に維持されながら<sup>3)4)</sup>、生理的に細胞内メッセンジャーとして様々な反応に重要な役割を果たしていることが分かってきた。したがって、水晶体の透明性の維持に関しても  $Ca^{2+}$  濃度の調節は重要な因子といえる。

最近の研究から、水晶体の  $Ca^{2+}$  濃度の調節には主に  $Ca^{2+}$ -ATPase による  $Ca^{2+}$  の能動輸送が関与し<sup>5)~7)</sup>、また水晶体  $Ca^{2+}$ -ATPase は、筋小胞体または赤血球膜  $Ca^{2+}$ -ATPase とは若干異なる性質を持つことが明らかにされてきた。例えば、水晶体  $Ca^{2+}$ -ATPase 活性は非常に狭い  $Ca^{2+}$  濃度領域で高く、赤血球膜  $Ca^{2+}$ -ATPase とは異なり  $Ca^{2+}$  濃度が  $10^{-5}M$  以上においては活性が著しく低下すること<sup>6)</sup>が報告されている。既に、筋小胞体または赤血球膜の  $Ca^{2+}$ -ATPase については、いくつかの反応速度論的研究<sup>8)~11)</sup>もなされ、その特性がしだいに明らかにされてきたが、水晶体の  $Ca^{2+}$ -ATPase についての反応速度論的研究の報告はなく、今後同様の研究によって、その特異性を顕著にすることが期待される。今回、我々は、水晶体の  $Ca^{2+}$ -ATPase のこうした特異な性質を明らかにするために、 $Ca^{2+}$ -ATPase による  $Ca^{2+}$  の輸送とそれに共役す

る ATP の加水分解の過程について理論モデルを提案し、水晶体における  $Ca^{2+}$  濃度の調節機構について理論的考察を行った。

### II 基本モデル

$Ca^{2+}$ -ATPase が ATP の加水分解によって得たエネルギーを利用して、 $Ca^{2+}$  の能動輸送を行う反応サイクルを図 1<sup>11)</sup>に示した。これは詳細な酵素反応速度論的研究によって明らかにされた筋小胞体の  $Ca^{2+}$ -ATPase の反応系を単純化したサイクルであり<sup>11)</sup>、赤血球膜についてもほぼ似たものが考えられている<sup>12)</sup>。

そこで、我々は、図 1 に示した筋小胞体の  $Ca^{2+}$ -ATPase の反応サイクルをさらに単純化し、表 1 のような化学反応系 (I) を組み立てた。この反応系では  $Ca^{2+}$ -ATPase は 4 つの状態をとると仮定した。すなわち、 $Ca^{2+}$  結合部位が細胞質側を向き、 $Ca^{2+}$  に高い親和性を示す  $E_1$  型酵素 ( $E_1^*$  を含む) と  $Ca^{2+}$  結合部位が細

表 1  $Ca^{2+}$ -ATPase の反応サイクルを単純化した化学反応系。  $k_1 \sim k_4, k_{-1} \sim k_{-4}$  は速度定数を示す。

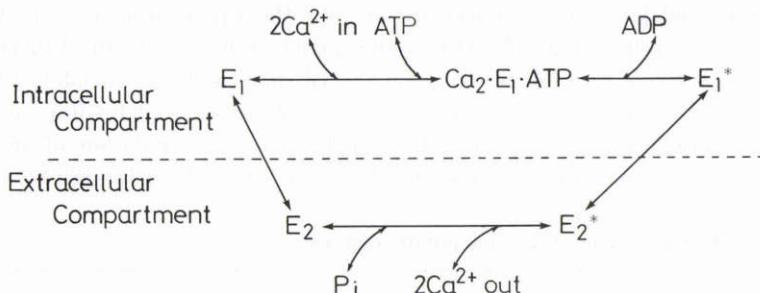
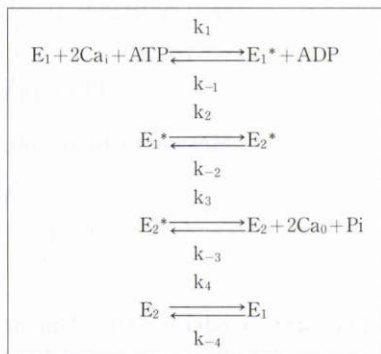


図 1  $Ca^{2+}$ -ATPase の反応サイクル。  $Ca^{2+}$  及び ATP が細胞質側から ATPase に結合し、ATP 分解の過程で  $Ca^{2+}$  が細胞質の外側へと移動し、同時に  $Ca^{2+}$  結合部位の  $Ca^{2+}$  に対する親和性が低下する。このことによって、 $Ca^{2+}$  が ATPase から遊離され、 $Ca^{2+}$  の細胞質内から細胞質外への輸送が生ずる。また、反応サイクルの中で、ATPase は様々な反応中間体をとる。



表2 Ca<sup>2+</sup>-ATPaseの化学反応系のシミュレーションに用いたパラメータの値、速度定数に関して、水晶体の値は全て予測値、また、筋小胞体の値については参考文献の番号を示した。

|                                    | 水晶体             | 筋小胞体 (文献)                |
|------------------------------------|-----------------|--------------------------|
| E <sub>0</sub> (M)                 | 1               | 1                        |
| A <sub>0</sub> (M)                 | 10 <sup>4</sup> | 10 <sup>4</sup>          |
| k <sub>1</sub> (s <sup>-1</sup> )  | 10 <sup>9</sup> | 10 <sup>10</sup> (15-17) |
| k <sub>-1</sub> (s <sup>-1</sup> ) | 1               | 1 (15, 16, 18)           |
| k <sub>2</sub> (s <sup>-1</sup> )  | 1               | 1 (15, 19)               |
| k <sub>-2</sub> (s <sup>-1</sup> ) | 1               | 1 (15, 19)               |
| k <sub>3</sub> (s <sup>-1</sup> )  | 1               | 1 (15)                   |
| k <sub>-3</sub> (s <sup>-1</sup> ) | 10 <sup>7</sup> | 10 <sup>6</sup> (15)     |
| k <sub>4</sub> (s <sup>-1</sup> )  | 1               | 1 (15, 20)               |
| k <sub>-4</sub> (s <sup>-1</sup> ) | 1               | 1 (15, 20)               |

胞質の外側を向き、Ca<sup>2+</sup>に低い親和性を示すE<sub>2</sub>型酵素(E<sub>2</sub>\*を含む)の状態、さらに、それぞれの酵素の\*はCa<sup>2+</sup>結合した磷酸化中間体を表す。Ca<sup>2+</sup>結合部位は筋小胞体と同様にCa<sup>2+</sup>-ATPase 1分子当たり2個とした<sup>11)</sup>。また、図1に示したk<sub>1</sub>~k<sub>4</sub>, k<sub>-1</sub>~k<sub>-4</sub>は各々速度定数を表す。水晶体Ca<sup>2+</sup>-ATPaseについて速度定数の値は、未だ測定されていないので、今回シミュレーションに用いた値は筋小胞体のCa<sup>2+</sup>-ATPaseについて報告された値を参考にしながら、以下のシミュレーションの過程の中で、現在までに行われた水晶体Ca<sup>2+</sup>-ATPase活性の測定結果<sup>5)~7)</sup>を可能な限り説明しうるものを求めた(表2)。

### III 数学的解析

このモデルに対する反応速度式は

$$dCa/dt = -k_1 E_1 Ca^2 ATP + k_{-1} E_1^* ADP + k_3 E_2^* - k_{-3} E_2 Ca^2 Pi \quad (1)$$

$$dE_1/dt = k_1 E_1 Ca^2 ATP + k_{-1} E_1^* ADP + k_4 E_2 - k_{-4} E_1 \quad (2)$$

$$dE_2/dt = k_3 E_2^* - k_{-3} E_2 Ca^2 Pi - k_4 E_2 + k_{-4} E_1 \quad (3)$$

$$dE_1^*/dt = k_1 E_1 Ca^2 ATP - k_{-1} E_1^* ADP - k_2 E_1^* + k_{-2} E_2^* \quad (4)$$

$$dE_2^*/dt = k_2 E_1^* - k_{-2} E_2^* - k_3 E_2^* + k_{-3} E_2 Ca^2 Pi \quad (5)$$

$$dATP/dt = -k_1 E_1 Ca^2 ATP + k_{-1} E_1^* ADP \quad (6)$$

$$dADP/dt = k_1 E_1 Ca^2 ATP - k_{-1} E_1^* ADP \quad (7)$$

$$dPi/dt = k_3 E_2^* - k_{-3} E_2 Ca^2 Pi \quad (8)$$

(1)~(8)式で与えられる。Ca, ATP, E<sub>1</sub>, E<sub>1</sub>\*

などの記号は各化学種の濃度を表わす。今回は *in vitro* の生化学的実験<sup>5)~7)</sup>との比較のため、また関与する因子の数を減らすために、細胞外Ca<sup>2+</sup>濃度(Ca<sub>0</sub>)と細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度(Ca<sub>1</sub>)との間の濃度差は考慮しなかった。また、実験<sup>5)~7)</sup>ではATPの加水分解によって生成されるPiの速度からCa<sup>2+</sup>-ATPase活性を求めていることから、ATP, ADP, Pi以外の化学種は速やかに定常状態(すなわち、時間的に濃度変化がなくなる状態)に移行すると仮定した。定常状態の条件は、

$$dCa/dt = dE_1/dt = dE_2/dt = dE_1^*/dt = dE_2^*/dt = 0 \quad (9)$$

と定められる。また、

$$E_0(\text{定数}) = E_1 + E_2 + E_1^* + E_2^* \quad (10)$$

と定め、(1)~(5), (9), (10)式からE<sub>2</sub>, E<sub>2</sub>\*をE<sub>0</sub>(定数)について整理し、その結果を(8)式に代入し、

$$dPi/dt = E_0 (k_1 k_2 k_3 k_4 Ca^2 ATP - k_{-1} k_{-2} k_{-3} k_{-4} Ca^2 Pi ADP) / Z$$

$$Z = (k_{-1} ADP + k_2)(k_3 k_4 + k_{-3} k_{-4} Ca^2 Pi) + (k_{-2} + k_3)(k_4 k_1 Ca^2 ATP + k_{-4} k_{-1} ADP) + (k_{-3} Ca^2 Pi + k_4)(k_1 k_2 Ca^2 ATP + k_{-1} k_{-2} ADP) + (k_{-4} + k_1 Ca^2 ATP)(k_2 k_3 + k_{-2} k_{-3} Ca^2 Pi) \quad (11)$$

を得た。ところが、(6)~(9)式から-dATP/dt = dADP/dt = dPi/dt。また、ATP, ADP, Piの初期濃度を各々A<sub>0</sub>, 0, 0と定めると、(11)式は簡略化された次のように、Piの濃度の微分変化すなわちCa<sup>2+</sup>-ATPase活性はA<sub>0</sub>, Pi, Ca, E<sub>0</sub>と速度定数によって表わされた。

$$dPi/dt = E_0 (k_1 k_2 k_3 k_4 Ca^2 (A_0 - Pi) - k_{-1} k_{-2} k_{-3} k_{-4} Ca^2 Pi^2) / Z$$

$$Z = (k_{-1} Pi + k_2)(k_3 k_4 + k_{-3} k_{-4} Ca^2 Pi) + (k_{-2} + k_3)(k_4 k_1 Ca^2 (A_0 - Pi) + k_{-4} k_{-1} Pi) + (k_{-3} Ca^2 Pi + k_4)(k_1 k_2 Ca^2 (A_0 - Pi) + k_{-1} k_{-2} Pi) + (k_{-4} + k_1 Ca^2 (A_0 - Pi))(k_2 k_3 + k_{-2} k_{-3} Ca^2 Pi) \quad (12)$$

### IV コンピュータシミュレーション

(12)式は非線形微分方程式で、これを解析的手法を用いて解くことは不可能である。そこで、Pi濃度の経時的変動を求めることを目的に、まず、(12)式を以下のように変形した。

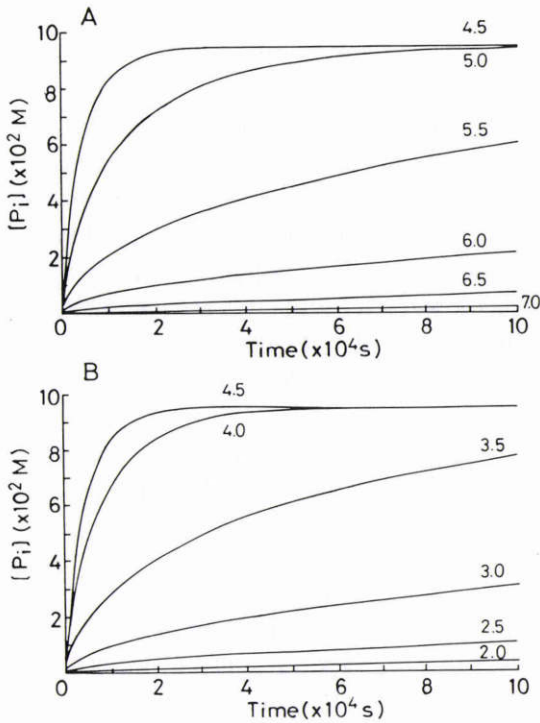


図2 Pi 濃度の経時的变化. 各曲線は (13) 式に基づく理論曲線で, パラメータの値は表2によった. 各曲線に添えた数字は pCa を示す.

$$\begin{aligned}
 \text{Pi}_n = & \sum_{j=0}^{n-1} [E_0(k_1 k_2 k_3 k_4 \text{Ca}^2 (A_0 - \text{Pi}_j) \\
 & - k_{-1} k_{-2} k_{-3} k_{-4} \text{Ca}^2 \text{Pi}_j^2) / Z_j] \Delta t \\
 Z_j = & (k_{-1} \text{Pi}_j + k_2)(k_3 k_4 + k_{-3} k_{-4} \text{Ca}^2 \text{Pi}_j) \\
 & + (k_{-2} + k_3)(k_4 k_1 \text{Ca}^2 (A_0 - \text{Pi}_j) \\
 & + k_{-4} k_{-1} \text{Pi}_j) \\
 & + (k_{-3} \text{Ca}^2 \text{Pi}_j + k_4)(k_1 k_2 \text{Ca}^2 (A_0 - \text{Pi}_j) \\
 & + k_{-1} k_{-2} \text{Pi}_j) \\
 & + (k_{-4} + k_1 \text{Ca}^2 (A_0 - \text{Pi}_j)) \\
 & (k_2 k_3 + k_{-2} k_{-3} \text{Ca}^2 \text{Pi}_j) \quad (13)
 \end{aligned}$$

Pi<sub>j</sub>は時刻 t<sub>j</sub>における Pi の濃度を表す. 但し, Pi<sub>0</sub> = 0M と定めた. 次に (13) 式をオイラー-コーシー法<sup>13)</sup>によって近似的に解くために, パーソナルコンピュータ (NEC PC-9801VX) を用い数値計算を行い, Pi 濃度の経時的变化を求めた. プログラム言語は BASIC によって記述した. また, 用いたパラメータの値は表2に示した.

図2には, Ca<sup>2+</sup>濃度 (pCa) を2.0から7.0まで変化させた場合の Pi 生成の時間経過のシミュレーションの

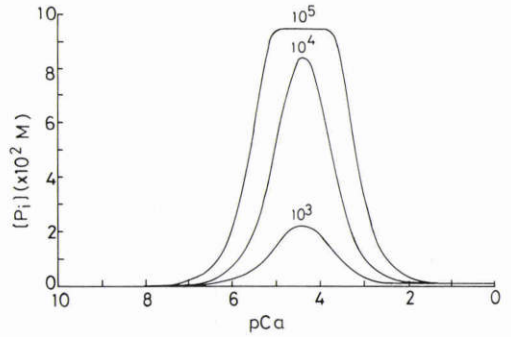


図3 Pi 濃度の pCa 依存性. 各曲線は, 図2を pCa についてプロットした理論曲線で, 添えた数字は反応の経過時間 (秒) を示す. Pi 濃度は pCa 4~5で最大値をとる.

結果を示した. いずれの pCa でも Pi は時間の経過とともに増加し, プラトーに到達した時の Pi の濃度は約 9.5 × 10<sup>2</sup> M であった. しかしながら, プラトーに到達するまでの時間は pCa 4.0~5.0で最小となり, それ以外の領域では pCa 4.0~5.0から遠ざかるにつれ徐々に増加する傾向を示した.

図3には, 図2のシミュレーションの結果を pCa と Pi との関係に変換したものを示した. 各曲線の上の数字は時間経過 (秒) を表わしている. Pi の濃度は各曲線とも pCa 4.0~5.0で最大となり, それ以外の領域では Ca<sup>2+</sup>濃度が高濃度側, 低濃度側いずれも減少傾向を示した. また, pCa 6.5~5.0と4.0~3.0の領域ではわずかの pCa の変化に対して Pi 濃度は大きな変化を示し, 最大活性の半分に相当する活性はいずれもこの領域の pCa で得られた.

### V 考 按

本研究でシミュレーションに用いたモデルは, 様々な仮定や制限を保持しているが, シミュレーションによる計算結果は, 現在までに行われた実験結果<sup>5)~7)</sup>と定性的には矛盾しなかった.

Ca<sup>2+</sup>-ATPase の最大の特徴は, その活性のパターンが特異な Ca<sup>2+</sup>濃度依存性を示し, 特定の Ca<sup>2+</sup>濃度領域で高い活性を持ち, それ以外の領域では抑制が認められることである. 今回, 我々の提案したモデルはこの点に関して, 以下のように解析的手法を用いて説明を行うことが可能である. つまり, (11) 式の分子, 分母を Ca<sup>2+</sup>で割り, Ca<sup>2+</sup>-ATPase 活性の Ca<sup>2+</sup>濃度依存性を調べると,

$$d\text{Pi}/dt = E_0(k_1 k_2 k_3 k_4 \text{ATP}$$



$$\begin{aligned} & -k_{-1}k_{-2}k_{-3}k_{-4}Pi \text{ ADP})/\xi \\ \xi = & k_1k_{-3}(k_2+k_{-2})ATP \text{ Pi Ca}^2 \\ & + \{k_3(k_2k_3+k_2k_4+k_{-2}k_4+k_3k_4)ATP \\ & + k_{-1}k_{-3}(k_{-2}+k_{-4})ADP \text{ Pi} \\ & + k_{-3}k_{-4}(k_2+k_{-2})Pi\} \\ & + \{k_{-1}(k_{-2}+k_3)(k_4+k_{-4})ADP \\ & + k_2k_3(k_4+k_{-4})\}/Ca^2 \end{aligned} \quad (14)$$

(14) 式の分母  $\xi$  は、

$Ca = [k_1k_{-3}(k_2+k_{-2})ATP \text{ Pi} / \{k_{-1}(k_{-2}+k_3)(k_4+k_{-4})ADP + k_2k_3(k_4+k_{-4})\}]^{1/4}$  の時に最小値をとり、 $Ca^{2+}$ 濃度がそれから外れ 0 または  $+\infty$  に近づく時、分母  $\xi$  は単調に  $+\infty$  に近づくことが分かった。また、この時分子の値は  $Ca^{2+}$ 濃度に依存しない。したがって、 $dPi/dt$  (すなわち  $Ca^{2+}$ -ATPase 活性) は特定の  $Ca^{2+}$ 濃度に対して最大値をとり、それ以外の  $Ca^{2+}$ 濃度では高濃度側、低濃度側いずれにおいても、活性は  $Ca^{2+}$ 濃度に依存して低下することが証明され、モデルとしての妥当性を示している。

水晶体  $Ca^{2+}$ -ATPase の個々のパラメータ (速度定数) については、先に述べたように未だ測定がなされていないので、シミュレーションに用いた値は、現在までに行われた実験結果<sup>5)~7)</sup>を可能な限り説明しようるものを予測せざるをえなかった(表2)。筋小胞体についても同様のシミュレーションを行い、両者のあいだのパラメータの比較検討を行ったところ、水晶体  $Ca^{2+}$ -ATPase は、細胞質内外で変化する  $Ca^{2+}$ に対する親和性 ( $k_1/k_{-1}$  と  $k_{-3}/k_3$ ) の変化量が、筋小胞体に比べて小さかった(表2)。以上の結果から、 $Ca^{2+}$ -ATPase 反応サイクルの速度は細胞質内での  $Ca^{2+}$ 結合と細胞質内での  $Ca^{2+}$ 解離の速度(または定数)と、 $Ca^{2+}$ 濃度との間の相互関係に大きく依存し<sup>14)</sup>、このことが、水晶体  $Ca^{2+}$ -ATPase の活性領域が筋小胞体に比べて狭いことの原因ではないかと推測した。

以上、本モデルの *in vitro* の系における妥当性について検討を行ってきたが、さらに、*in vivo* の系での細胞質内  $Ca^{2+}$ 濃度の調節には、このような  $Ca^{2+}$ -ATPase 活性の大きな  $Ca^{2+}$ 濃度依存性(図3の activation curve の pCa 5.0~6.0に相当)が活性調節のスイッチ(on-off)の役割を果たしている可能性が推測される。つまり、細胞質内  $Ca^{2+}$ 濃度の増加がATPase 活性上昇のトリガーとなり、 $Ca^{2+}$ 能動輸送量が増加し、逆に  $Ca^{2+}$ 濃度の低下がATPase 活性低下をもたらすと考えられる。しかしながら、細胞質内  $Ca^{2+}$ 濃度が著しく高い状態(activation curve の pCa 4.0の右側に

相当)ではこの機構がまったく反対に作用し、細胞質内  $Ca^{2+}$ 濃度を低下させるのが困難となると推測された。

今後は、このモデルを *in vivo* の系にも適応させ、 $Ca^{2+}$ 濃度調節機構のシミュレーションを計画しているが、そのためには、細胞内外の  $Ca^{2+}$ 濃度を別々のパラメータとして取扱うことが必要で、細胞膜を受動的に移動する  $Ca^{2+}$ の influx の影響、さらに細胞外の  $Ca^{2+}$ の摂動といった様々な要素も考慮しなければならない。このように、実際の *in vivo* の系においては、外的または内的環境の変化が同時に並行して存在するが、理論モデルによる理論的考察は、様々な要素の影響を総合的に把握することができるため、単に実験結果のもつ意義を明確にするだけでなく、外的または内的環境の変化に対応しながら恒常性を維持する様々な生体内制御機構の解明に有益であると考えられる。

本研究は文部省科学研究費補助金(課題番号01771425)の補助を受けた。付記して感謝の意を表す。

本論文の要旨は第93回日本眼科学会総会において「能動輸送酵素のエネルギー変換モデル」の演題で発表した。

#### 文 献

- 1) 岩田修三, 竹鼻 真, 中村正雄: ヒト白内障水晶体の生化学的研究. 第1報. 水晶体混濁状態におけるヒトと動物との陽イオン変動の比較. 眼紀 29: 362-368, 1978.
- 2) Jedziniak JA, Kinoshita JH, Yates EM, et al: Calcium-induced aggregation of bovine lens alpha crystallin. Invest Ophthalmol 11: 905-915, 1972.
- 3) Iwata S: Process of lens opacification and membrane function: A review. Ophthalm Res 6: 138-154, 1974.
- 4) Hightower KR, Duncan G, Harrison SE: Intracellular calcium concentration and calcium transport in the rabbit lens. Invest Ophthalmol Vis Sci 26: 1032-1034, 1985.
- 5) Hightower KR, Leverenz V, Reddy VN: Calcium transport in the lens. Invest Ophthalmol Vis Sci 19: 1059-1066, 1980.
- 6) 白沢栄一, 岩田修三: 水晶体におけるカルシウムポンプとCaイオンの動態. 眼臨 99: 671-677, 1989.
- 7) Borchmann D, Delamere NA, Paterson CA: Ca-ATPase activity in the rabbit and bovine lens. Invest Ophthalmol Vis Sci 29: 982-987, 1988.
- 8) Tada M, Yamamoto T, Tonomura Y: Molecular mechanism of active calcium transport by

- sarcoplasmic reticulum. *Physiol Rev* 58: 1—79, 1978.
- 9) **Ikemoto N**: Structure and function of the calcium pump protein of sarcoplasmic reticulum. *Ann Rev Physiol* 44: 297—317, 1982.
  - 10) **Schatzmann HJ**: Membrane transport of calcium. New York, Academic Press, 41—108, 1982.
  - 11) **Kodama T**: Thermodynamic analysis of muscle ATPase mechanisms. *Physiol Rev* 65: 467—551, 1985.
  - 12) 重川宗一, 古賀賢一, 中村 浩, 他: 細胞膜のカルシウムと  $\text{Ca}^{2+}$  輸送 ATPase. 蛋白質・核酸・酵素 33: 1938—1948, 1988.
  - 13) 近藤次郎: 応用数学 1: 常微分方程式. 東京, 培風館, 161—179, 1979.
  - 14) **Kratje RB, Garrahan PJ, Rega AF**: Two modes of inhibition of the  $\text{Ca}^{2+}$  pump in red cells by  $\text{Ca}^{2+}$ . *Biochim Biophys Acta* 816: 365—378, 1985.
  - 15) **Frohlich JP, Taylor EW**: Transient state kinetics studies of sarcoplasmic reticulum. *J Biol Chem* 250: 2013—2021, 1975.
  - 16) **Inesi G, Kurzmack M, Coan C**, et al: Cooperative calcium binding and ATPase activation in sarcoplasmic reticulum vesicles. *J Biol Chem* 255: 3025—3031, 1980.
  - 17) **Ogawa Y, Kurebayashi N**: ATP-ADP exchange reaction by fragmented sarcoplasmic reticulum from bullfrog skeletal muscle. *J Muscle Res Cell Motil* 3: 39—56, 1982.
  - 18) **Pickart MC, Jencks WP**: Slow dissociation of ATP from the calcium ATPase. *J Biol Chem* 255: 5319—5322, 1982.
  - 19) **Shigekawa M, Akowitz AA**: On the mechanism of  $\text{Ca}^{2+}$ -dependent adenosine triphosphatase of sarcoplasmic reticulum. *J Biol Chem* 254: 4726—4730, 1979.
  - 20) **Verjovski-Almeida S, Silva JL**: Different degrees of cooperativity of the  $\text{Ca}^{2+}$ -induced changes in fluorescence intensity of solubilized sarcoplasmic reticulum ATPase. *J Biol Chem* 256: 2940—2944, 1981.
-