

LECTURES

教育講座：「生理学の基礎」の基礎

広島大学大学院医歯薬学総合研究科神経生理学

緒方 宣邦

I. 生理学の独自性

生理学の地盤沈下が云々されて久しい。全国の医科大学・医学部のなかで、ノーベル賞にも冠されている伝統ある「生理学」の看板を降ろす講座が次々と出てきている。これはいったいどうしたことであろうか。理由の一つとして、研究のグローバル化と多元化の潮流に、生理学がその研究上の独自性 (identity) を見失っていることが考えられる。このことは、生理学の教育面にも当てはまりそうである。生理学が生き残るためには、「生理学とは？」という、ごく基本的な問題を今一度再確認する必要があるように感じられる。生理学とは本来、生物物理学を基盤とし、エネルギー論的視点から、相互作用を中心とした「現象 (あるいは場)」そのものを観察することにより生体機能を解析するものであろう。医学の研究・教育のなかでの生理学の独自性をアピールするためには、この原則をはっきりさせ、一般生理学の重要性を再認識する必要があるように思われる。

II. 電気化学の基礎

生理学雑誌上で講義 (“Lecture”) を行うとは、大変畏れ多いことである。講義というからには、十分に確立された教科書的内容でなければと、あれこれ思案してみた。最近、講義などで気になることであるが、電気・熱エネルギー、その他の物理学や化学の基本概念の理解がはなはだ不足している学生が多い。それは生理学の教育に際して憂慮すべき事態である。本稿では、「生理学の基礎」の基礎となるような電気や化学に関する基本的概念を、難しい数式によらずに平易に解説してみた

い。

1. チャネル生理学の重要性

興奮性膜を介して存在する細胞内外の電位勾配は、私たちの想像以上に巨大な電圧である。例えば、僅か 100 Å 程度の厚さの生体膜の内外に 60mV の膜電位が発生すると、1cm の距離に換算すれば 60 キロボルトの高電圧がかかることになり、荷電粒子であるイオンの膜を介しての動きが、細胞の活動にいかに重大な影響を及ぼし得るかが想像できる。具体的な例を挙げれば、50mV の膜電位変化を引き起こすために必要な細胞内イオン濃度の変化はたかだか 1 μM 程度に過ぎない。さらに膜を介した電気化学的なイオンの動きは、瞬時に、且つ、エネルギーの無駄な消費もなく行われ、膜を介したイオンの出入りが細胞の情報処理機構としていかに効率的であるかが理解できる。このように、膜を介したイオンの流れを生物物理化学的観点より追求するアプローチは、極めて重要な研究手段である。

2. 電気 Electricity

1 個の 1 価陽イオンがもつ電気量 (Charge, Q) は電気素量 (elementary charge, e_0) と呼ばれ、 1.602×10^{-19} クーロン (coulomb, C) である。故に、1 クーロンは 6.24×10^{18} 個の 1 価陽イオンの電気量に相当する。また 1 モル (mole) の 1 価陽イオンの電気量 (ファラデー定数, Faraday constant, F) は e_0 にアボガドロ数 (Avogadro's number, N_A , 6.022×10^{23}) を乗じたものであるから、 $F = N_A \cdot e_0$ 、すなわち $1.602 \times 10^{-19} \times 6.022 \times 10^{23} = 96500 \text{ coulomb} \cdot \text{mol}^{-1}$ となる。

イオンチャネル (ion channel) の解析では、

膜を通過する電流 (current, I) を測定することが多い。電流は時間当たりの電気量の変化率, dQ/dt , として表される。1秒間に1クーロン変化した場合が1アンペア (ampere, A) であるので, 仮に Na^+ チャネルを 10^{-12} アンペア (1pA) が流れた場合の Na^+ イオンの量は, $6.24 \times 10^{18} \times 10^{-12}$, すなわち 6.24×10^6 個である。2つの点の間に電位差 (potential difference, V あるいは E) があり, また2点間に電流が流れる導通路 (conducting path) があれば, 1クーロンの電気量が1ボルト (volt, V) の電位差を移動した場合, 1ジュール (joule, J) のエネルギー (Energy あるいは Work) が発生する。すなわち, $\text{Energy} = Q \cdot V$ である。従って, 電力 (Power, rate of energy release) は, $(Q \cdot V)/s$ である。また Q/s は I であるため電力は $V \cdot I$ とも表される。

2点間の導通路を電流が流れる場合の「流れにくさ」は, 抵抗 (resistance, R) とよばれる。オーム (Georg S. Ohm) によって概念化されたので, その単位は Ohm (Ω) と名付けられている。 $R = V/I$ であり (オームの法則), 電気生理学上の考察は, 実はこのオームの法則で十分説明できる簡単なものが意外と多い。通常, イオンチャネルの解析などについては, 「流れにくさ」よりも「流れやすさ」のほうが考えやすい。そこで生理学領域では, 抵抗の逆数であるコンダクタンス (conductance, G) が用いられることが多い ($G = 1/R = I/V$)。ある物質の 1cm^3 の立方体の対向面間で測定された抵抗は, その物質の固有の電気抵抗を示し, 抵抗率 (resistivity) とよばれる。その逆数は伝導度 (conductivity) である。

通常, 導通路を流れる電流量は電位差に比例し, コンダクタンスは一定である場合が多い。しかし中にはコンダクタンスが電位差によって異なってくる場合もある。実際, イオンチャネルが示すコンダクタンスにはこのような性質をもつものが多い。電流が流れる方向が逆転した時にコンダクタンスが変化する, すなわち一つの方向へは電流が流れやすいが, 逆方向へは流れにくいような場合を整流 (rectification) とよび, ある種のイオンチャネルが示す重要な特性である。

2枚の導電性プレートが近距離で向かい合うと, それはバッテリーとして働く。そこに電位差, V , の電圧をかけると充電され, 電気量, Q , の電荷が帯電する。 Q の大きさは V に比例し, $Q = k \cdot V$ の関係が成り立つ。この場合の比例定数 k をキャパシタンス (capacitance, C) とよぶ。すなわち $Q = C \cdot V$ である。キャパシタンスの大きさはプレートの大きさに比例する。キャパシタンスを有するもの (キャパシター, capacitor) に充電や放電が生じるとき, その電流は電位差の変化 (dV/dt) に比例し, その比例定数は C である ($I = C \cdot dV/dt$)。細胞内外も同様に, 導電性の溶液が細胞膜という絶縁性薄膜で電氣的に遮断されているので, ここにキャパシタンスが発生する。そのため, 膜を横切る電流を考える場合, この式が関与してくる。

上記の文中では, 電気に関するいろいろな量 (Quantity), そのシンボル (Symbol of quantity), その単位 (Unit), 単位を表すためのシンボル (Symbol of unit), 数式 (Equivalent form) などを適宜使用しているが, 整理のために表1にこれらをまとめている。同じキャピタルでもイタリック体になると全く意味が違ってくるものがある点に注意いただきたい。

3. 化学 Chemistry

(1) 化学結合 (chemical bonds)

陽子 (proton) は正電荷を, 電子 (electron) は負電荷を, それぞれもっている。原子番号で表される数の陽子と中性子からなる原子核は正電荷をもち, それを取り巻く同数の電子の雲と電氣的バランスをとっている。例えば炭素原子 (原子番号6) はそれぞれ6個の陽子と中性子をもち, 6個の電子で取り囲まれている。原子番号は陽子あるいは電子の個数を示すため, 元素を原子番号順に周期的に並べた周期律表 (図1) は重要な意味をもつ。原子番号の増加とともに, 電子が異なるエネルギーレベルや殻 (あるいは軌道, shell) に順次加わっていく。図1に示す元素では, 縦の同列の原子は shell は異なるが, 同様の電子配列を最外周の shell にもつことになる。例えば最も左側に位置する原子は全て最外周の shell に1個

表 1

Electrical quantities and units				
Quantity	Symbol of quantity	Unit	Symbol of unit	Equivalent form
Charge	Q	coulomb	C	$A \cdot s$
Current	I	ampere	A	C/s
Potential difference	$V (E)$	volt	V	J/C
Energy (Work)		joule	J	$C \cdot V$
Power		watt	W	$J/s, A \cdot V$
Resistance	R	ohm	Ω	V/A
Conductance	G	siemens	S	$1/\Omega, A/V$
Capacitance	C	farad	F	C/V

の電子をもち、最も右側に位置する原子は電子が充足された安定な状態にある。

原子同士の化学的な結合には、それらの原子の最外周の shell の電子が関与する。従って、これらは価電子あるいは原子価電子 (valence electrons) とよばれる。共有結合 (covalent bond) は二つの原子間で価電子をシェアするときに形成される (図2)。共有結合は価電子をシェアすることにより最外周の shell 上が電子で充足されるようなときに促進される。

共有結合の場合には、共有している電子が一方の原子側へ偏って存在する場合がみられる。例えば塩化水素分子では、電子が塩素のほうへ偏位するので、極性 (polarity) をもつ電気的雙極子 (electric dipole) となる。このような極性雙極子は分子間結合に重要で、生理学的にもイオンの水和やイオンと蛋白の結合などにみられるイオン-雙極子間結合 (ion-dipole interaction), 蛋白同士の結合などにみられる雙極子-雙極子間結合 (dipole-dipole interaction) などに関与している。

イオン-雙極子間結合の場合は、陽イオンは雙極子の陰性部と、陰イオンは雙極子の陽性部とそれぞれ互いに引きつけ合い、雙極子-雙極子間結合の場合は、異なった極性部同士が引きつけ合う。水分子の場合も典型的な極性雙極子を形成する。このような分子間引力は水素結合 (後述) の基礎となる。

イオン結合 (ionic bond) は、共有結合とはやや異なる結合で、一方の原子が他方の原子に完全

I	II	XIII	XIV	XV	XVI	XVII	XVIII
1 H							He
2 Li Be		B	C	N	O	F	Ne
3 Na Mg		Al	Si	P	S	Cl	Ar
4 K Ca	Ga	Ge	As	Se	Br	Kr
5 Rb Sr	In	Sn	Sb	Te	I	Xe
6 Cs Ba	Tl	Pb	Bi	Po	At	Rn

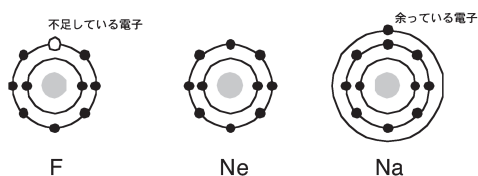


図1. 元素周期律表 (抜粋)

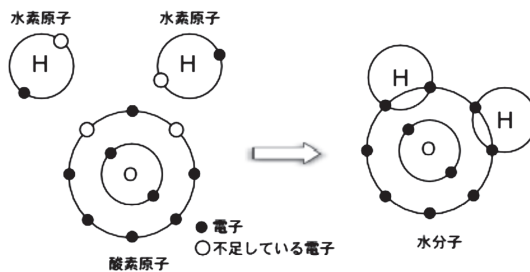


図2. 共有結合 (covalent bond)

6個の価電子をもつ酸素原子の外側の shell は、電子が2個不足した状態にあり、水素原子の電子を受け取ることにより充足された状態となる。またこれによって二つの水素原子もより安定な状態となる。

に電子を供与する状態である。例えば、塩化ナトリウム分子においては、ナトリウム原子の shell 上の電子は、塩素原子の shell 上に取り込まれる。これによって、ナトリウムは正電荷をもつ“イオン”となり、塩素は負電荷をもつ“イオン”とな

る (図3)．イオン結合の場合は共有結合の場合と異なり，電荷の完全な転移が起こる．

(2) 水素結合 (hydrogen bond)

水素結合は，生理化学の中でもとりわけ重要な分子間結合である．酸素，窒素，あるいはフッ素などの原子は，電子を強く引きつける力があり．これらの原子に水素原子が共有結合すると，共有結合している二つの電子は，これらの原子のほうへ引きつけられる．このため，水素原子は陽性荷電を帯びることになり，その結果，この陽性荷電とまわりの別の酸素，窒素，あるいはフッ素が引きつけ合うことになる．例えば水素と酸素，窒素の場合は， $O-H \cdots O$ ， $N-H \cdots N$ (“-”は共有結合，“ \cdots ”は水素結合) のような結合形態をとる．水分子は，大部分が互いに水素結合をつくり，クラスター (cluster) とよばれる集団を形成している．水素結合の強さは，共有結合の $1/20 \sim 1/30$ 程度，イオン結合の $1/4 \sim 1/10$ 程度であるが，ion-dipoleやdipole-dipoleによる結合 (前項参照) に較べると，3～20倍ほど強いといわれている [1]．

水素結合は生体内における種々の生理機構に重要な役割を果たしている．例えば，水素結合が関与している蛋白質の高次構造の例として，イオンチャネルや受容体の基本構造の一つである α -ヘリックス (α -helix) が挙げられる．さらに受容体 (receptor) による神経伝達物質やホルモンなどの一次メッセンジャー (first messenger) の認識，DNA二本鎖を構成している塩基間結合なども水素結合が役割を演じている例である．これらの場合においては，水素結合のもつ“ほどほど”の結合力が役立っている．例えば神経伝達物質と受容体が共有結合のような強い結合をすると，その作用は不可逆的となり都合が悪い．またDNA二本鎖をつくる塩基間結合は個々の結合は弱くとも，数千，数万の数になれば全体として十分に強い結合となり得る．逆にDNA複製に際しては，容易に一本鎖に分離されることが必要であるが，このような変性 (denaturation) は，温度や塩濃度などを少し変えることにより個々の塩基間結合が一斉にはずれることで，たやすく達成される．この

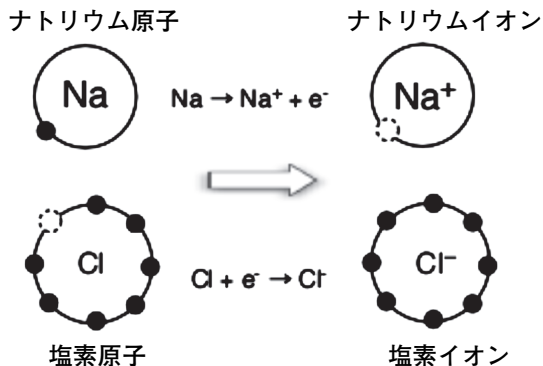


図3. イオン結合 (ionic bond)

ナトリウム原子の価電子は，塩素原子のshellに取り込まれ，ナトリウムは電子が一個不足する状態となり，塩素は逆に電子が一個多い状態となり，それぞれイオン化する．

ように水素結合はDNA二本鎖のもつべき“はずれにくさ”と“はずれやすさ”の相反する性質を可能としている．

水素結合はいろいろな有機化合物が水に溶解する際にも重要である．例えばグルコースその他の糖類が体液中に溶解できるのは，その代表的な例であり，水がイオンや極性分子の最適な溶媒である所以である．さらに，水素結合は，フグ毒テトロドトキシン (tetrodotoxin) と Na^+ チャネル蛋白質の結合にみられるように，各種薬物や毒物とイオンチャネルとの結合などにも関与している．

(3) イオン (ion)

イオンの概念をはじめて用いたのはM. Faradayである [2]．電解質溶液中で陰極 (cathode；負に帯電した電極) に引かれる正電荷をもつものをカチオン (cation)，陽極 (anode；正に帯電した電極) に引かれる負電荷をもつものをアニオン (anion) とした．“ Na^+ ， K^+ ， Ca^{2+} ， Cl^- などのイオンの大きさが如何ほどか？”というのは，イオンチャネルが示すイオン選択性を論じる際に重要な問題である．しかし，これらのイオンの真の大きさを論じることは，実際はそう易しいことではなさそうである．何故なら，これらの溶液中での大きさは結晶時に見られる大きさとは厳密には等しくなく，イオン種の組み合わせ (例えば

表 2

Crystal radii of ions (from L. Pauling, 1960)					
Ion	Radius (Å)	Ion	Radius (Å)	Ion	Radius (Å)
Li ⁺	0.60	Mg ²⁺	0.65	F ⁻	1.36
Na ⁺	0.95	Ca ²⁺	0.99	Cl ⁻	1.81
K ⁺	1.33	Ba ²⁺	1.35	Br ⁻	1.95
Rb ⁺	1.48			I ⁻	2.16
Cs ⁺	1.69				

NaClかNaFなど)によっても異なるからである。原子やイオンが、原子核とそれを雲のように取り巻く電子群からなることを考えると、イオンの大きさが厳密に一定であるとするほうがむしろ現実的ではないのかも知れない。一般にカチオンは電子を喪失しているので、同じ元素の原子より小さく、逆にアニオンは電子を獲得しているのです、同じ元素の原子より大きい。表2は、L. Pauling (1960) が計算した平均的な結晶イオンの大きさであるが [3], これらの値は、イオンチャネルの透過性を論じる際に現在でもしばしば用いられる。図4は表2中の各イオンの大きさの相対的比率を図示したものである。

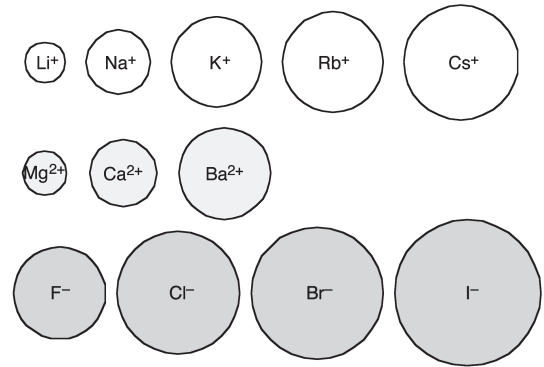


図4. 各種イオンの相対的大きさ

溶液中に存在するイオンは、グルコースなどの非荷電分子と異なり、それぞれが電氣的に反発したり引きつけあったりする。このような電気化学的な相互干渉のため、実効的な濃度は実際の濃度より低くなる。それ故、イオンの場合は、単なる“濃度 (concentration)”ではなく“活量 (あるいは活動度) (activity)”を用いる必要がある。両者の比を活量係数 (activity coefficient) とすれば、 $a = \gamma \cdot C$ と表せる。但し、 a は活量、 γ は活量係数、 C は濃度である。無限に近く稀釈した条件下では、活量係数は ≈ 1 であり、濃度の増加とともに減少する。食塩水の場合、1mM で 0.965, 100mM で 0.774 程度である。しかし複数種の塩類が混合された溶液では、活量係数は、個々のイオンの濃度ではなく、全イオン強度 (total ionic strength) に依存する。例えば、1mM の NaCl と 100mM の KCl が同じ溶液に溶けている場合、Na⁺ イオンの活量係数は 0.965 ではなく、0.77 程度に減少する。これを実際の細胞について当ては

めてみると、細胞の内外は、定常状態では浸透圧的平衡 (osmotic equilibrium) にあると考えられるので、全イオン強度および活量係数も極めて近い値であるといえる。それ故、あるイオン種の細胞内外の濃度が大きく異なっても、その濃度比は活量の比に近似される。このことは、私たちがネルンストの式 (Nernst equation) でイオンの平衡電位 (equilibrium potential) を計算する場合、活量ではなく濃度そのものを使えることの説明にもなる。

(4) イオンの水和と拡散 (ion hydration and diffusion)

塩化ナトリウムの結晶は極めて安定な物質である。このことはその融点が 801℃、沸点が 1413℃ という高い値であることからもうなずける。そのような安定な構造が水と接するといとも簡単に壊れてしまうのは、水が極性物質であることによる。つまり、水分子が前述の dipole としてはたらき、塩化ナトリウムの結晶構造を ion-di-

poleの構造で置き換えてしまうからである(図5).

イオンを囲んでいる水分子の殻(水和殻 hydration shell)を構成する水分子そのものは固定されているのではなく常に入れ替わっており, その数(hydration number)も同じイオン種ですら一定ではない. hydration numberは一般にイオンの大きさに反比例する. 故に $\text{Li}^+ > \text{Na}^+ > \text{K}^+ > \text{Rb}^+ > \text{Cs}^+$ の順であり(表2参照), 小さいイオンほどその表面に高い電荷密度をもち, hydration shellは大きくなる. またhydration numberはイオンの価数に比例し, $\text{Al}^{3+} > \text{Ca}^{2+} > \text{Na}^+$ である. このように水和イオンはイオン種により異なった大きさのhydration shellをもつため, 液中の移動度(mobility)も異なってくる. 当然, 大きいhydration shellをもつイオンほど, 移動度は遅くなるため, $\text{Li}^+ < \text{Na}^+ < \text{K}^+ < \text{Rb}^+ < \text{Cs}^+$ の順となる.

濃い溶液に薄い溶液を加えると, 溶質は濃度勾配によって拡散し, 一定時間後には再び均等な濃度の溶液となる. このとき溶質がイオンであり, 溶液に電場が存在するような場合には, イオンはその濃度勾配に加えて電気的勾配に従って移動する. すなわちイオンは電気化学的勾配(electrochemical gradient)により拡散する(electrochemical diffusion).

(5) イオン選択性 (ion selectivity)

イオンのような荷電性物質は, 脂質二重層からなる細胞膜は通過できず, 細胞膜に組み込まれた蛋白質であるイオンチャネルや担体(carrier)などがその内外を結ぶ通路となる. 「生理学の基礎」の基礎を解説することが目的である本稿では, イオンチャネルなどの具体的内容に言及することは避けたいが, イオンがイオンチャネルを通過する際の基本的側面だけは, 本稿のこれまでの話とも関連が深いので最後に簡単に要点に触れたい.

イオンチャネルの小孔(pore)の大きさはB. Hille(1971年)によってはじめて実験的に推定された[4]. Hilleはイオン径の異なるさまざまな1価の有機陽イオンで細胞外の Na^+ イオンを置換し, それらの透過性を解析することにより

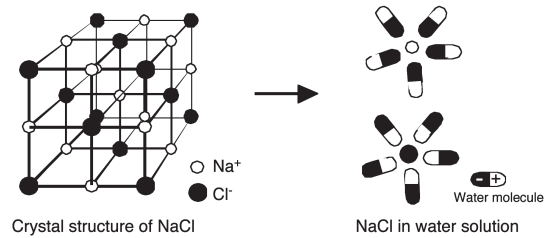


図5. 塩化ナトリウム (NaCl) の溶解

Na^+ チャネルの小孔の大きさを検討した. その後同様の手法を用いて, K^+ チャネルについても検討を加えている. それらの実験結果から Na^+ チャネルと K^+ チャネルの小孔の最も狭い部分の大きさは, それぞれ $3 \times 5 \text{ \AA}$, $3 \times 3 \text{ \AA}$ 程度であるとされた. この最も狭くなった部分は透過できるイオン種を決定するフィルター役割を果たしていると考えられ, イオン選択性フィルター (ion selectivity filter) とよばれる. しかし, 上に示した Na^+ チャネルや K^+ チャネルのフィルター径は表2で示した Na^+ イオンや K^+ イオンの大きさから予測されるものと明らかに異なる. さらに, 単純にフィルターとイオンの大きさの関係で考えると, K^+ イオンよりかなり小さい Na^+ イオンは何故 K^+ チャネルを通過できないのか?, あるいは逆に, Na^+ チャネルのフィルターを通過できそうな K^+ イオンは何故 Na^+ チャネルを通過できないのか?等々の疑問が生じる.

上記の疑問はチャネルをイオンが通過する際の条件を考えると理解しやすい. すなわち Na^+ イオンや K^+ イオンは通常水和した状態にあるが, 安定にフィルターを通過するためには, 一般に水和殻を脱ぎ捨てて小孔内壁に存在する酸素原子と水素結合し新たな水和殻を得る必要がある. そのため, 通過する際の水分子を含むイオン全体の大きさがフィルターの大きさとほぼ同じ程度であると都合がよい. すなわち大きすぎるともちろん通過できないが, 小さすぎる場合も不都合となる. 従って, 水和イオンはフィルターの大きさや形状に応じてその水分子を全部脱ぎ捨てる場合もあれば, その一部のみを脱ぎ捨てる場合もある. 例えば Na^+ チャネルの場合は, Na^+ イオンに一個の水

分子が横並びに結合した状態がフィルターの大きさと形によく一致し、 K^+ チャンネルの場合は水と水の全部を脱ぎ捨てた状態がフィルターの大きさと形によく一致し、これらのイオンは、そのような状態でフィルターをくぐり抜けると考えられる(図6)。

このようにフィルターのイオン選択性は単純にフィルターとイオン種自体の大きさで考えることができない。

III. イオンチャンネル研究の歴史

生理学の場合は、古い論文(名著)を実際に読むことも、若い研究者や学生諸君にとって重要な

ことである。この点が、生理学の独特な面であろう。結果自体はよく知っていても、その結論がどのような手順で導き出されたのかをこれらの名著をたどって検証することは研究の大きな糧となる。このような点から、私見によるチャンネル生理学研究史上の10大業績をリストアップした(表3)。もちろんこれ以外にもアセチルコリン受容体や Na^+ チャンネルの遺伝子クローニングなど、多数の重要な業績があるが、ここでは第1項で述べたところの、「生理学的視点」に立った研究を取り上げている。これらの論文の個々の内容自体に関しては、本誌66巻9号の巻頭言でイリノイ大学の中島重廣先生が関連する記事を「イオンチャンネルの小史」の中に書いておられ[5]、本稿で改めて紹介する必要もないと思う。若い研究者や学生諸君に是非とも一度は論文をじっくりと読まれることをお勧めして本稿を締めくくりたい。

(この稿を書くにあたり、東京都精神医学総合研究所・吉井光信先生から有益なアドバイスを頂きました。深く感謝致します。)

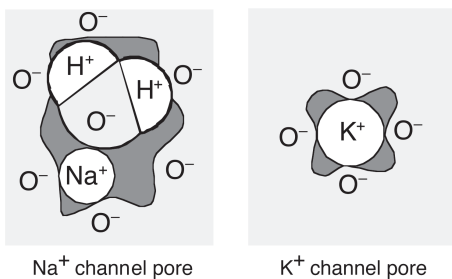


図6. イオン選択性フィルター

表 3

イオンチャンネル研究における10大業績			
トピック	著者	発表年	文献ナンバー
神経筋接合部におけるアセチルコリンの作用	Paul Fatt & Bernard Katz	1951	6
ヤリイカ巨大軸索における神経インパルスの解析	Alan Hodgkin & Andrew Huxley	1952	7
放射性カリウムイオンの軸索膜を通る動きの解析	Alan Hodgkin & Richard Keynes	1955	8
1960—1970年代のチャンネル薬理の進展			
1) テトロドトキシンのナトリウムチャンネルに対する特異的阻害作用	Toshio Narahashi	1964	9
2) 4級アンモニウムイオンのカリウムチャンネル阻害作用	Clay Armstrong	1969	10
3) 異なる大きさの有機イオン種によるチャンネルポアの大きさの検討	Bertil Hille	1971	4
脂質人工膜における単一チャンネルイオン電流の観察	Stephen Hladky & Denis Haydon	1970	11
神経筋接合部における微小終板電位の発見	Bernard Katz & Ricardo Miledi	1972	12
神経筋接合部における“ノイズ”解析	Charles Stevens	1973	13
パッチクランプ法の開発と単一チャンネル電流記録	Erwin Neher & Bert Sakman	1976	14

文 献

1. Freifelder D : *Principles of Physical Chemistry with Applications to the Biological Sciences*. Jones and Bartlett, Boston, 1985
2. Faraday M : Experimental researches on electricity. Seventh Series. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London* **124** : 77–122, 1834
3. Pauling L : *The Nature of the Chemical Bond*, 3rd edition. Cornell University Press, Ithaca, 1960
4. Hille B : The permeability of the sodium channel to organic cations in myelinated nerve. *J Gen Physiol* **58** : 599–619, 1971
5. 中島重廣 : イオンチャネルの小史 (brief history). *日本生理学雑誌*, **66** (9) : 281–284, 2004
6. Fatt P & Katz B : An analysis of the end-plate potential recorded with an intracellular electrode. *J Physiol* **115** : 320–369, 1951
7. Hodgkin AL & Huxley AF : A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J Physiol* **117** : 500–544, 1952
8. Hodgkin AL & Keynes RD : The potassium permeability of a giant nerve fibre. *J Physiol* **128** : 61–88, 1955
9. Narahashi T, Moore JW & Scott WR : Tetrodotoxin blockage of sodium conductance increase in lobster giant axons. *J Gen Physiol* **47** : 965–974, 1964
10. Armstrong CM : Inactivation of the potassium conductance and related phenomena caused by quaternary ammonium ion injected in squid axons. *J Gen Physiol* **54** : 553–575, 1969
11. Hladky SB & Haydon DA : Discreteness of conductance change in bimolecular lipid membranes in the presence of certain antibiotics. *Nature* **225** : 451–453, 1970
12. Katz B & Miledi R : The statistical nature of the acetylcholine potential and its molecular components. *J Physiol* **224** : 665–700, 1972
13. Anderson CR & Stevens CF : Voltage clamp analysis of acetylcholine produced end-plate current fluctuations at frog neuromuscular junction. *J Physiol* **235** : 655–691, 1973
14. Neher E & Sakmann B : Single-channel currents recorded from membrane of denervated frog muscle fibres. *Nature* **260** : 799–802, 1976