

LECTURES

生理学序説 - 『生理』をどう捉えるか- [2]

東京医科歯科大学

神野耕太郎

III. 現象から実体そしてメカニズムへ

1. まえおき

<生理>と<物理>は相補的な関係にあり、その関係を内包した形で<生理>の研究はすすめられ、<生理>学として体系化されていくように見える、ということ先 chapters で述べた。そうだとするならば、その研究はどのようにすすめられ、どのように展開していくのか。それは確かに一筋縄ではなく、いろいろな契機（ものごとの成り立ちに直接かかわってくる根本的な要因という意味で）が様々な形で絡み合い、転化しあい、フィードバックをかけあいながら進んでいくように見える。かと言って、いきあたりばったりに事が進んでいくのではなく、その展開形態のいろいろなパターンの中に、基本的に共通したルールがあるとみてよいだろう。そうでなければ、現在、われわれが手にしている少なくとも自然現象についての知識の体系というのは構築されなかったはずである。

『The aim of science is not just to accumulate facts but to promote understanding by finding structure (that is regularities) in the information and also, where possible, mechanism (dynamical explanations) for phenomena.』これは Murray Gell-Mann の The Quark and the Jaguar からの引用である [19]。武谷三男は物理学の発展形態を科学的に鋭く分析して「自然科学の認識は現象論的段階から実体論的段階を経て本質論的段階へと深められていく」という三段階論を提唱した [20]。

生理学の研究は、現象すなわち観察や実験に

よって得られるいろいろなデータの解析には始まり、そこに現象論的な規則性、法則性を見出し、それに拠りどころを求めながら実体とその機能構造の解析へすすみ、そしてそのメカニズム（機構）の解明を目指す、というのが基本的なパターンである。ここでメカニズム（機構）の解明というのが、武谷三段階論での本質論的段階に相当するが、<生理>の本質というのを定義するのは、少なくとも現時点では難しい。[その「本質」は彼岸の彼方において、それに近づくことがわれわれの目的となる。] 一方、現象論的段階での観察や実験の進め方は多様であり、データの解析には研究者それぞれの個性が出てくる。[そこが「見せどころ」でもある。] また実体、機能的構造も、多様であり、それに応じてメカニズムの解析もちがってくる。

まず、神経興奮と骨格筋の収縮の研究をとりあげて具体的に見ていく。

2. 神経興奮から channel へ

ひとつの研究がはじまるとき、その「まえぶれ」となるようなできごとが先行することがよくある。そして、それはひじょうに重要な意味をもっていることが多い。神経興奮機構についての K. S. Cole, A. L. Hodgkin, A. F. Huxley, B. Katz らの研究にとって J. Z. Young によるヤリイカ (*Loligo pealii*) の巨大神経軸索（線維）の記載 [21] がその「まえぶれ」であった。このヤリイカの背側には直径が 0.4~0.8mm ぐらいの神経線維が左右一対はしっている。[私的体験であるが Woods Hole でこれをじかに見たとき、それが神経線維であるということ認識できるまでには、かなりの時間

を要した.]これが神経興奮の研究で重要な役割を演じ、生理学の歴史に残る *Loligo pealii* の巨大神経線維 (squid giant axon) である。この円筒状の神経線維には電極が容易に (しかし私的体験では、「おそろおそろ」, 「注意深く」) 挿入することができて、静止膜電位や活動電位を直接記録できるうえ、軸索内をいろいろな塩溶液で灌流しながらいろいろな実験ができるという利点がある。

この巨大神経線維を興奮の研究にはじめてとり入れたのは Cole と Curtis である。彼らはこれをもちいて、活動電位とインピーダンスを測定し、その記録を重ね合わせて、活動電位にともなって膜抵抗が減少することを示した[22]。これは神経の活動時にイオン透過性の上昇があるとする Bernstein の仮説[23]を支持するものであったと同時に Hodgkin と Huxley の研究にとって前哨戦となる研究ともなった。Hodgkin と Huxley はアメリカの Woods Hole の Cole の研究室でイカ巨大神経線維が有力な実験標本になるということを知り、イギリスの Plymouth で実験を開始したという[24]。すこし迂回しながらその研究のすじみちをなぞってみる。

神経軸索の膜電位が脱分極して閾値電位に達したところで、一過性かつ all-or-none 的な活動電位 (興奮) という電気的変化が生じる。その閾値というのはどんな意味をもち、その電位変化はどういう仕組みで引き起こされるのか、というのがそこでの primitive な問題意識である[25]。

Hodgkin と Huxley[26]は、まず軸索内に電極を挿入して活動電位の時間経過を直接記録することによって、活動電位は 0 電位をとりこえてしまい (overshoot) Na^+ の平衡電位に近づくことを示し、興奮時には K^+ の透過性より Na^+ の透過性が大きくなるらしいことを suggest した。これは Goldman-Hodgkin-Katz の式で $P_K : P_{\text{Na}} : P_{\text{Cl}} = 1 : 20 : 0.45$ としたときの E (膜電位) とほぼ一致する。これらの事実にもとづいて「活動電位は Na^+ の透過性が選択的に増大することによって引き起こされる現象である」という仮説が出てきた。[このあたりの事情は Hodgkin & Katz : J Physiol 108, 1949 (文献 13) の Introduction に記述されて

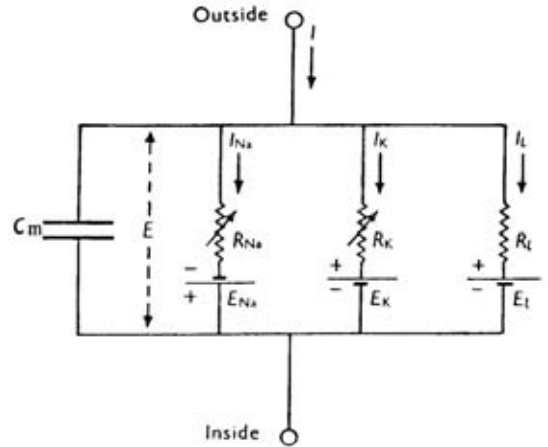


図 8. ヤリイカ神経軸索膜の電氣的等価回路モデル。
 R_{Na} , R_K , R_l はそれぞれ $1/g_{\text{Na}}$, $1/g_K$, $1/g_l$, C_m は膜容量, E_{Na} , E_K , E_l はそれぞれ Na^+ イオン, K^+ イオン, leak の平衡電位. (Hodgkin & Huxley, 1952 [28])

いる.]これは、①神経軸索の外液の Na^+ 濃度を小さくしたとき活動電位の立ち上がりやピーク電位が低くなるという Hodgkin と Katz の実験[13]、② Na^+ の放射性同位元素を用いて活動電位にともなって Na^+ の流入を確認した Keynes の実験[27]、によって確認された。すなわち、「ナトリウム仮説」の概念である。

もうひとつ、研究の指導原理となるモデルが出てくる。膜の等価回路モデルである (図 8) [28]。これは「研究におけるモデルの何たるか」まで教えてくれる。この等価回路ではイオンの流れをイオン電流に置き換え、透過係数を単位面積 (cm^2) 当たりのコンダクタンスで表現しなおしている。としても、このこの回路モデルにもとづいて理論的にコンダクタンスの変化を導きだすことはできない。というより、この等価回路モデルは膜電位を変化させると膜の容量電流が流れてコンダクタンスを正しく測定することはできないことを教える。ということから、膜電位を一定値に維持した状態で膜電流 (イオン電流) を測定する方法が必要ということになる。そのための技術が Cole, Hodgkin, Huxley, Katz らによって開発された膜電位固定法 (voltage-clamp method) である

[29]. 自分達の研究に必要な実験技術を自分達自身の手で開発してつくりあげたというわけである.

一般に膜を流れる電流 (I_m) は

$$I_m = C_m \frac{dV_m}{dt} + I_i \quad (21)$$

と書くことができる. ただし V_m は膜電位, C_m は膜容量, I_i はイオン電流である. 先の等価回路モデルから, $I_i = I_K + I_{Na} + I_l$ であるから,

$$I_m = C_m \frac{dV_m}{dt} + I_K + I_{Na} + I_l \quad (22)$$

と書きかえられる. ここで, I_l というのは Cl^- 電流などの電流をひっくるめての leak-current (漏洩電流) であるが, 細胞膜では小さい. 矩形波状に voltage-clamp をかけたとき, $dV_m/dt = 0$ であるから膜を流れる電流はすべてイオン電流ということになる. このイオン電流にふくまれる Na, K, leak の各イオン電流はオームの法則にしたがって駆動力 $V_m - E_{Na}$, $V_m - E_K$, $V_m - E_l$ とコンダクタンスに比例する. すなわち,

$$\left. \begin{aligned} I_{Na} &= g_{Na} (V_m - E_{Na}) \\ I_K &= g_K (V_m - E_K) \\ I_l &= g_l (V_m - E_l) \end{aligned} \right\} \quad (23)$$

と表される. ここで E_{Na} , E_K はそれぞれ Na, K イオンの平衡電位, E_l は leak の起電力 (表現が難しいが, 原典[28] では『 E_l is the potential at which the 'leak current' due to chloride and other ions is zero.』としている) である. [注: さらに『Our experiments suggest that g_{Na} and g_K are functions of time and membrane potential, but that E_{Na} , E_K , E_l , C_m and \bar{g}_l may be taken as constant.』と記述されている.]

I_{Na} , I_K は voltage-clamp をかけて得られる電流から, 実験条件の設定と所定の手続きで分離することができる. それによって得られたデータを用いて式 (23) から g_{Na} , g_K とそれぞれの時間経過ならびに膜電位との関係が graph およびその数学的取り扱いによって得られた.

式 (23) を式 (22) に入れると,

$$I_m = C_m \frac{dV_m}{dt} g_{Na} (V_m - E_{Na}) + g_K (V_m - E_K) + g_l (V_m - E_l) \quad (24)$$

と書き表される.

そこで, g_{Na} と g_K のふるまいが問題となる. Hodgkin と Huxley は graphical なとり扱いとその巧妙な数学的処方によって, それを現象論的に整理し, その essential な描像を浮き彫りにした[28]. それは古典的でありながら, 学ぶべきことが多い. そのすじ書きを要約的にたどってみる.

Hodgkin と Huxley に倣ってまず g_K から入る. それは g_K のふるまいが g_{Na} に比べて simple で扱いやすい, ということによる. voltage-clamp の実験で得たデータを式 (23) に入れて g_K を算出し, それを時間に対してプロットすると, g_K は S 字状曲線を示す (図 9A). しかし, これは単純な指数関数にはしたがわず,

$$g_K = \bar{g}_K [1 - \exp(-t/\tau)]^4 \quad (25)$$

に fit することを Hodgkin と Huxley は見出し,

$$1 - \exp(-t/\tau) = n \quad (26)$$

とおいた. そうすると式 (25) は

$$g_K = \bar{g}_K \cdot n^4 \quad (27)$$

と書き直される. \bar{g}_K は g_K の最大値, つまり g_K の plateau 値, τ は緩和時間 (時定数) である.

ここで, 当然 $0 \leq t$ だから, $0 \leq \exp(-t/\tau) \leq 1$, したがって, $0 \leq [1 - \exp(-t/\tau)] \leq 1$, つまり $0 \leq n \leq 1$ である. 一方, 式 (26) は Boltzmann 関数の形で与えられているということから, n は単に無次元の parameter というだけでなく, 時間に依存する確率的な事象を反映しているのではないか, ということになる.

Hodgkin と Huxley はそれを見抜いた. 以下わかりやすくするため原著論文に即してその意をくみとりながら, いいまわしをやや modify して記述する. Hodgkin と Huxley は次のように推理した. それをかいつまんでいうとこうなる. 膜にあ

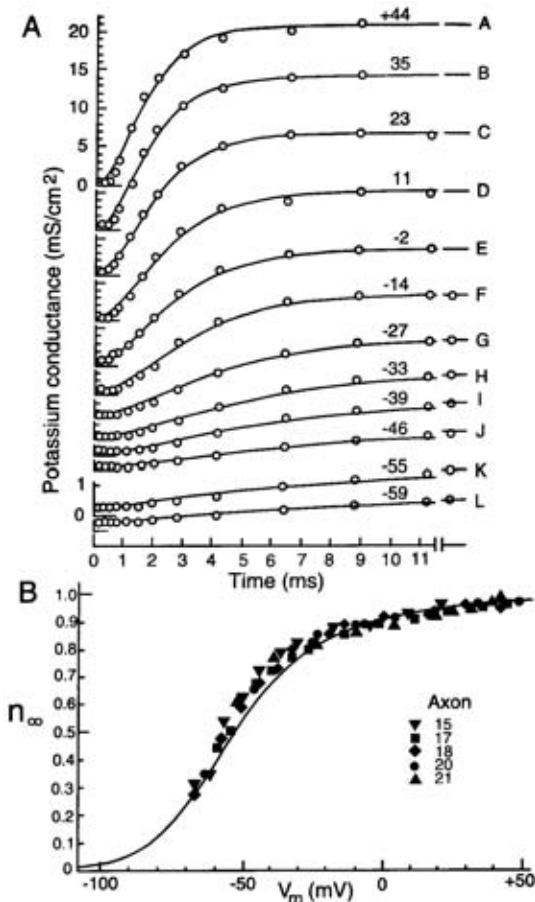
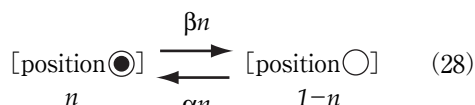


図9. (A)ヤリイカ巨大神経軸索の膜電位をいろいろなレベル(値)に固定したときのK conductanceの時間的変化。○印は実測値、実線はmodelから半理論的に導かれた関係曲線。(B)K conductanceの活性化の確率的parameter n の $t \rightarrow \infty$ での定常値 n_∞ と膜電位間のプロットとmodel曲線。(Hodgkin & Huxley, 1952 [28])

る K^+ を通す pore (現代のコトバで言い換えると K channel)には gate があってそこには扉がある。その扉を開ける因子がその pore に組みこまれている。それは荷電粒子のようなもので、1つの荷電粒子 (a single particle) に対して二つの positions がある。(双極子はその配向を変えるとしてもよいが、ここでは荷電粒子を考える。)荷電粒子は膜電位に依存して、その1つの position から他の position へ転移する。それは次のような1次の kinet-

ics で表されるとする。



α_n, β_n は転移速度である。いま、荷電粒子が [position \bullet] に位置する確率を n とすると [position \circ] に位置する確率は $1-n$ である。4つの荷電粒子がすべてそろって [position \bullet] に位置したときだけ pore (channel)の扉が開く。その確率は $n \times n \times n \times n$, つまり n^4 である。この4つの荷電粒子の1つでも [position \bullet] に移っていないと扉は開かず K^+ は膜を通り抜けることは出来ない。[[「開けゴマ」である。]したがって、K conductance, g_K は n^4 に比例して変化する。

膜が脱分極状態になったとき、 n は時間的に変化する。それは次の微分方程式で表される。

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(1-n) - \beta_n n \quad (29)$$

n は確率ということになっているから、 $0 \leq n \leq 1$ の値しかとれない。つまり式 (29) は確率微分方程式である。この式(29)にしたがって時間が経って($t \rightarrow \infty$)で、ある定常状態に達したとき、 $dn/dt = 0$ となる。このときの n を n_∞ とすると、

$$n_\infty = \alpha_n / (\alpha_n + \beta_n) \quad (30)$$

と表される。

$t=0$ での初期値を $n=n_0$ とおいて微分方程式 (29) を解くと、

$$n = n_\infty - (n_\infty - n_0) \exp(-t/\tau_n) \quad (31)$$

が得られる。 τ_n は時定数で $\tau_n = 1/(\alpha_n + \beta_n)$ α_n, β_n も膜電位の関数であり、経験的に

$$\left. \begin{array}{l} \alpha_n = 0.01(V+10)/[\exp\{V+10\}/10\} - 1] \\ \beta_n = 0.125 \exp(V/80) \end{array} \right\} \quad (32)$$

が導きだされた。つまり α_n は脱分極方向で単調に増大し、過分極方向で減少する。 β_n はその逆である。そこで、式 (30) に式 (32) を代入すると、 $t \rightarrow \infty$ における n の定常値 n_∞ と V の関係が求ま

る。これを示したのが図9Bである。この関係もまた Boltzmann 関数の形をしていて、 n が確率事象を表していることをうらづける。以上のとり扱いから n は単に無次元の parameter というだけでなく、もっと essential な意味を持ち、それが確率変数であることを示している。じつは Hodgkin と Huxley が g_K の時間経過を表す graph が式 (25) に fit することを示したときに用いたのは式 (31) である。

次に g_{Na} のふるまいに移る。 g_K に比べて g_{Na} の処理は多少やっかいである。というのは g_{Na} の時間経過は、はじめ増大し、つづいて減少に転じるといって一過性の変化を示す(図10A)。したがって g_{Na} については g_K の場合のようにひとつの一階微分方程式で記述することができない。

そこで、Hodgkin と Huxley は K conductance の場合と同じ手続きで、

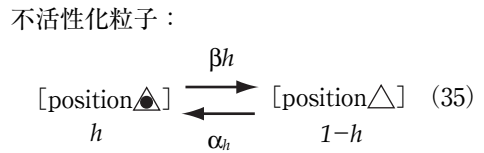
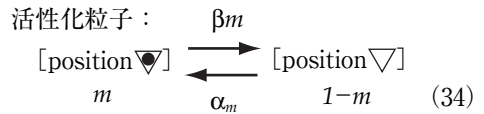
$$g_{Na} = \bar{g}_{Na} \cdot m^3 \cdot h \quad (33)$$

とした。

こうおいた理由はあとまわしにして、これは、定性的には次のように記述される。膜には Na^+ を通す pore (Na channel に対応) があり、pore そのものの性質は g_K で考えたのと同じである。 g_{Na} の場合は1つの pore には g_{Na} を活性化する、すなわち、Na channel の扉を開けるようにしかける3つの荷電粒子(活性化粒子とする)と、 g_{Na} を不活性化する、すなわち Na channel の扉を閉じるようにしかける1つの荷電粒子(不活性化粒子とする)がある。これらの粒子も g_K で想定した場合と同じで「開ける」、「閉じる」という2つの状態しかとり得ない。いま、膜の脱分極に応じて3つの活性化粒子が同時にそろってある特定の「position」にあるときだけ Na channel の扉は開き g_{Na} は活性化される。3つの活性化粒子のひとつひとつが特定の「position」にある確率を m とすると、3つが同時にその position にある確率は m^3 ということになる。一方、不活性化粒子は1つだけで、それが特定の「position」にあるとき Na channel の扉は閉じていて g_{Na} は不活性化される。その確率が h である。 m は膜電位の脱分極側への変化とともに増大し、 h

は逆に減少する。 m と h の緩和時間(時定数)は m のほうが1桁短い。 $0 \leq m \leq 1$, $0 \leq h \leq 1$ で g_{Na} は $m^3 h$ に比例すると考える。すなわち独立な2つの確率事象の掛け算で表される、ということになる。

g_{Na} の活性化粒子は Na pore (つまり Na channel) の [position▽] と [position∇] のいずれかにあり、特定の位置 [position▽] に位置するとき g_{Na} を活性化する。一方、 g_{Na} の不活性化粒子は [position▲] と [position△] のいずれかにあり、特定の位置 [position▲] に位置するとき g_{Na} を不活性化するとする。そうすると、 g_K のときと同じように、それらは次のような1次の kinetics にしたがって2つの position 間を移動するとする。



すなわち活性化粒子が [position▽] にある確率を m とすると

[position∇]にある確率は $1-m$, α_m , β_m は転移速度である。一方不活性化粒子が [position▲] にある確率は h で、[position△] にある確率は $1-h$, α_h , β_h は転移速度である。

確率 m , h の時間変化は次のように表される。

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(1-m) - \beta_m m \quad (36)$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(1-h) - \beta_h h \quad (37)$$

ここで、

$$\left. \begin{array}{l} m_\infty = \alpha_m / (\alpha_m + \beta_m), \quad \tau_m = 1 / (\alpha_m + \beta_m) \\ h_\infty = \alpha_h / (\alpha_h + \beta_h), \quad \tau_h = 1 / (\alpha_h + \beta_h) \end{array} \right\} \quad (38)$$

とおいて式 (36), (37) を解くと

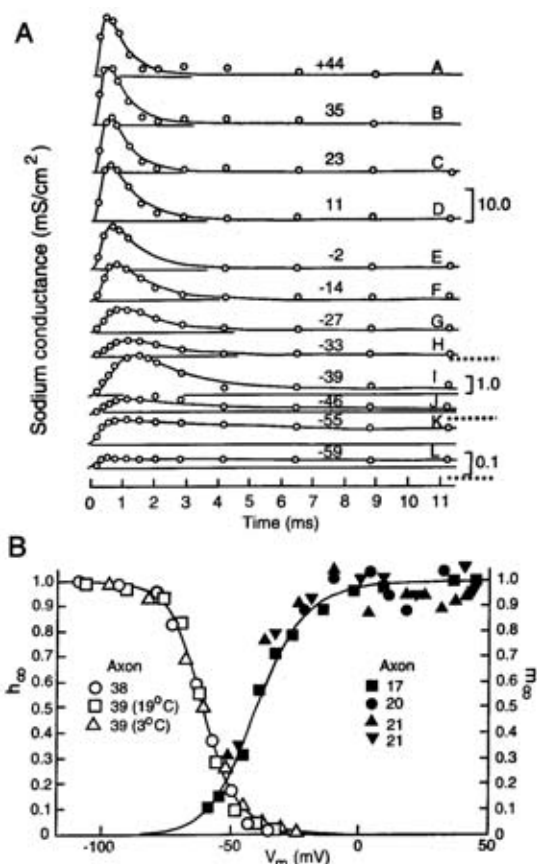


図10. (A) ヤリイカ巨大神経軸索の膜電位をいろいろなレベル(値)に固定したときのNa conductanceの時間的变化。○印は実測値, 実線はmodelから半理論的に導かれた関係曲線。(B) Na conductanceの活性化の確率的parameters m , h の $t \rightarrow \infty$ での定常値 m_∞ , h_∞ と膜電位間のプロットとmodel曲線。(Hodgkin & Huxley, 1952 [28])

$$m = m_0 - [(m_0 - m_\infty) \{1 - \exp(-t/\tau_m)\}] \quad (39)$$

$$h = h_0 - [(h_0 - h_\infty) \{1 - \exp(-t/\tau_h)\}] \quad (40)$$

or

$$h = h_\infty + (h_0 - h_\infty) \exp(-t/\tau_h) \quad (41)$$

が得られる。

m_0 , h_0 は $t=0$ での m , h の初期値, m_∞ , h_∞ はそれぞれ $t \rightarrow \infty$ での m のplateau値, h のbottom値である。

ところが, m と h では境界条件にはちがいがあ

る。 m については $m_0 \leq m \leq m_\infty$, h については $h_\infty \leq h \leq h_0$ である。視察から, m は式(39)のように $1 - \exp(-t/\tau_m)$ の形をとるが, h は式(41)のように $\exp(-t/\tau_h)$ の形で記述することが要請される。ということで,式(40)を式(41)のように変形した形にすることが妥当である。ここで, m , h は確率であるから $0 \leq m \leq 1$, $0 \leq h \leq 1$ ということになり,結局,

$$\left. \begin{aligned} m &= 1 - \exp(-t/\tau_m) \\ h &= \exp(-t/\tau_h) \end{aligned} \right\} \quad (42)$$

に帰着する。まさしく現象(データ)の数式的整理の妙なる綾であり,エレガントな現象論的規則性の抽出である。そこで,

$$g_{Na} = \bar{g}_{Na} [1 - \exp(-t/\tau_m)]^i \cdot [\exp(-t/\tau_h)]^j \quad (43)$$

として g_{Na} の時間経過(図10A)とてらし合せて, $i=3$, $j=1$ としたとき式(43)はそれとよく一致した。ということから,式(33),すなわち $g_{Na} = \bar{g}_{Na} \cdot m^3 \cdot h$ が得られたというわけである。

α_m , β_m , α_h , β_h もまた膜電位の関数である。これらも n の場合と同じ手続きで

$$\left. \begin{aligned} \alpha_m &= 0.1(V+25)/[\exp\{(V+25)/10\} - 1] \\ \beta_m &= 4\exp(V/18) \\ \alpha_h &= 0.07\exp(V/20) \\ \beta_h &= 1/[\exp\{(V/30)/10\} + 1] \end{aligned} \right\} \quad (44)$$

が求められている。さらに,この式(44)と式(38)から m_∞ , h_∞ , τ_m , τ_h のそれぞれの関係を示したのが図11Bである。これも Boltzmann 関数の形をしていることを示している。

結局,式(27)と(33)を用いて全イオン電流は,

$$I_m = C_m \frac{dV_m}{dt} + \bar{g}_{Na} m^3 h (V_m - E_{Na}) + \bar{g}_K n^4 (V_m - E_K) + g_l (V_m - E_l) \quad (45)$$

と書き表される。

さらに,HodgkinとHuxleyは,ヤリイカの巨大

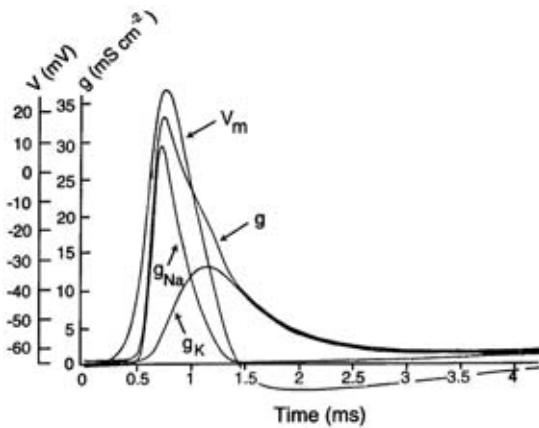


図 11. Hodgkin-Huxley 方程式 (46) から数値計算によって再構成した活動電位 V_m , g_{Na} , g_K , および総 conductance (g) の時間変化曲線. (Hodgkin & Huxley, 1952 [28])

神経線維を伝播する活動電位を神経線維膜の等価回路とケーブル的特性を組み合わせて現象論的に次の式で表した.

$$\frac{1}{r_a} \frac{\partial^2 V_m}{\partial x^2} = C_m \frac{\partial V_m}{\partial t} + \bar{g}_{Na} n^3 h (V_m - E_{Na}) + \bar{g}_K n^4 (V_m - E_K) + g_i (V_m - E_i) \quad (46)$$

ここで r_a は軸索内の抵抗である. [註: 原著では $1/r_a$ を $a/2R$ と表記している. a は神経線維の半径.]

この式は 2 次微分方程式で簡単に解けるものではないが, Hodgkin と Huxley は半経験的に得られた parameters をくり込み, 手廻し計算機(かれらが使ったかどうかかわからないが, タイガー計算機というのもあった)を廻して数値計算を行ない, 活動電位を再構成し, g_{Na} , g_K の経時的共役関係を示した (図 11).

以上述べたとおり, Hodgkin らの研究の進め方は, はじめに仮説や理論においてそれを実験的に実証するというやり方ではない. また理論的に導きだしたものでもない. 膜の等価回路モデルを手がかりにして voltage-clamp 法を導入し, それを駆使して得た「生」のデータを graphical に整理し, そこから新たに parameters を引きだし, それ

をさらに整理し, 解析することによって, 現象論的に定式化して, 興奮現象の構造を浮き彫りにしてみせた. そこでは, 膜容量とか conductance というような物理学的概念は用いられるが, ただ単に物理学の応用問題としてでもなく, また数学的手法を用いても「数理」から公理的に結論を導きだしたともいえない. まさしく, <生理> を捉えるためのひとつの方法論である.

そのような方法で, Hodgkin と Huxley は g_{Na} , g_K のふるまいの中に確率過程が組みこまれていることを示した. ここにいわゆる「Hodgkin-Huxley model」の真髄がある. これが次の step における研究へのルートを開き, こんにちの channel 研究の front 形成につながっている. そこにこそわれわれが学ぶべき多くの教訓がふくまれている. これは決して「ふるくさい」ものではなくて「ふへん」的な principle である.

Hodgkin-Huxley model に続いて Clay Armstrong と Francisco Bezanilla [30] による gating current の記録を経て, E. Neher と B. Sakmann [31] の patch clamp 法の導入による single channel current の実測へとつながってきた. これによって, channel のふるまいは「開」と「閉」の 2 つの状態しかなく, それは確率的事象であることが示された. さらに膜の等価回路や式 (23) における Na current や K current はそれぞれの single channel current の足し算で与えられることも示された (図 12). したがって g_{Na} と g_K は単一 channel の conductance を単位面積あたりで足し算したものである. 素過程では, 確率的, 離散的という事象が, 集成的には連続的な現象として捉えられるということが <生理> の現象に見られる例は多い. <生理> 現象・機能の素過程から population, system 過程への「移行性」問題である. ここでは「単一チャネル問題」から「多チャネル問題」の関係としておく. これに関連した問題についてはまた section IV でとりあげる.

Hodgkin と Huxley の研究の line 上で分子レベルでの実体的な研究への発端になったのが京大の沼正作先生のグループによってなされた Na channel 分子の一次構造の決定である [32]. これ

によって Na channel は約 2000 個の amino acids からなる単一の大きな peptide であることが明らかにされた(図 13). まさしく Hodgkin と Huxley

が image した実体の描像である. speculatively ではあるが, それが 4 つの domains によってかまれていることは, 式 (33) とてらし合せて示唆的である. channel の動的な分子構造と gate 開閉の確率過程の対応性については今なおはっきりした結論は得られていないが, 現在における研究の front のひとつになっている. その段階におけるいわゆる 1 分子<生理>の研究は<生理>と<物理>の相補性の特異相ともいえるだろう. そこからノーベル賞が出るとしたら生理学賞ならずとも物理学賞であっても不思議ではない. その日が近いのではないか. [この項に係る解説書として参考文献[33]をあげておく.]

3. 筋収縮

次に Hodgkin らによる神経興奮の研究とはやや趣のちがった形で展開した例として骨格筋の収縮についての研究をとりあげる. それもまた, <生理>をどう捉えるか, ということを考えさせ, そこから多くの教訓を引き出すことができる.

筋は弾性をもっていて, その伸び縮みがバネやゴムに似ているということからだとおもわれるが, 筋収縮のメカニズムについては, 力学的研究による「バネじかけ」のモデルや, 筋がタン白質からできているということから高分子物理化学的な研究による, ①分子鎖上に存在するイオンの反発と荷電の中和, ②タン白質の凝固⇌融解, ③タン白質のヘリックス⇌ニコイル転移, によって説明しようとするモデルが考えられた. A. Katchalsky (1950) は筋のモデルとして高分子電解質ゲルをつくった.

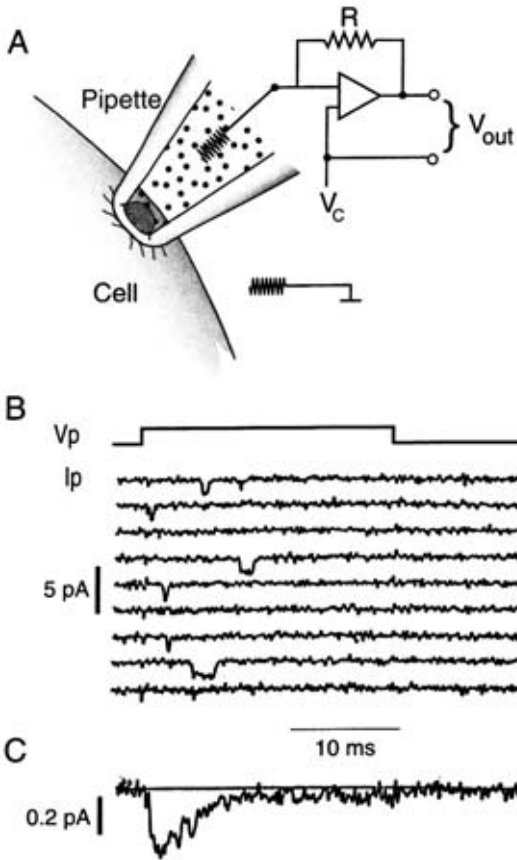


図 12. patch clamp 法 (A) による単一チャネル電流記録 (B) とその 300 回試行の加算平均で得られた Na current (C). (Neher & Sakmann, 1976 [31])

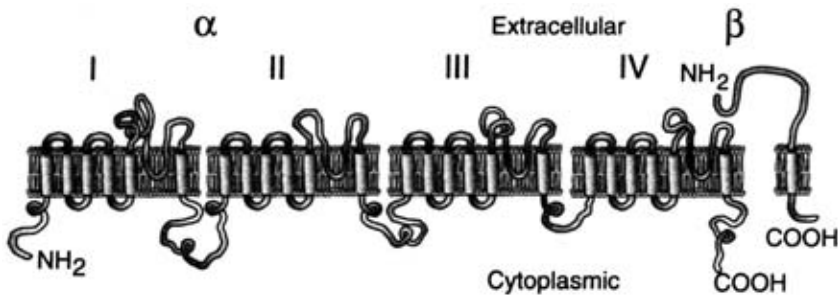


図 13. Na チャネルタン白質の構造の模式図. (Noda et al., 1984[32]に準じて作成)

一方、いわゆる<生理>学的手法による筋収縮の研究から、現象論的に次の3つの essential な特性が抽出された。

特性1. [等張性収縮] 筋が強縮するとき、その短縮速度は等速度であり、荷重の大きさによって速度が決まる。それはおなじみのテキストにてでくる Hill の特性式 (実験式)

$$(p+a)(v+b) = \text{const} \quad (47)$$

で表される。p, v, a, b はそれぞれ荷重、短縮速度、2つの定数である。一方、短縮の長さは荷重の大きさにかかわらず一定である。ということから筋の収縮は、「流れ」現象的であるとみなせる。

[注: わたくしがこの指摘にはじめて触れたのは1965年、京大理学部寺本研(寺本英教授)での大沢文夫先生の集中講義を聴講したときであった。]筋が「流れ」現象的であるということから、筋は弾性的要素と粘性要素をもつとするいわゆる「粘弾性モデル」がでてくることになるわけである。何故なら「粘性」というのは「流れ」に共役して定義される概念だからである。そのような流れは、どのようにしてつくられるのか。

特性2. [等尺性収縮] 筋を引き伸ばして筋の長さを変えるとき、発生する張力(静止張力)は筋が長くなるにともない単調に増大する。これはゴムの場合と変ることはない。しかしながら、等尺性収縮における活動張力(連続刺激によって発生する張力)は筋がある長さ(生体長に相当するともいう)になるまでは単調に増大していくが、その長さ以上になると減少に転じる。すなわち、張力発生が最大となる筋の長さがある。それはどういうことか。

特性3. [熱発生] 筋のなす仕事が大きいとそれともなって発生する熱も大きくなる。つまり、Fenn 効果とよばれる特性である。通常の物理系なら(仕事)+(熱発生)=一定である(エネルギー保存則である)。しかし、この法則は筋には当てはまらない。と同時に、この特性は単純な筋の「粘弾性モデル」からも導きだせない。[短縮にともなう熱発生の特性は、A. V. Hill の数学的(半経験的な)処方によって Hill の特性式に組み込まれて説

明されることが示された。]

筋の収縮機構あるいはモデルを考えると、それは筋が示すこの3つの特性を統一的に説明するものでなければならないことが要請される。ところが、先に述べた力学的、あるいは高分子物理学的考え方(モデル)では上記3つの現象論的特性を説明することはできなかった。それはどうしてだったのか、現時点からみると結局は、現象論的な立場から離れ、さらには筋の特異的な構造を考慮することなく、いきなりそれを力学的、あるいは高分子物理化学の応用問題として解こうとしたところにその限界があった、ということになる。

骨格筋に横紋が観察されることは、かなり以前から、細胞学、組織学、生理学の研究者にとっては常識的な知識だった。しかし、それがどういう意味をもっているか、ということについては、よくわからないままであった。1942年(昭和17年)に出版された『改訂生理学上巻』(岩波全書)の中に、著者・橋田邦彦(当時、東大医学部の生理学教授)は横紋について『骨格筋に横紋の見えるのは各個の線維が単屈折性の物質と複屈折性の物質とが交互に配列されて居る為である。後者は通常の光が透過するとき前者に比して暗く見える。即ち明暗の二帯が交互に見える。これが横紋であって(分極線で観察すれば明暗の二帯が反対になる)収縮に際しては其の初期には暗帯の区別が不明になるが、次いで主として暗帯のみが観えるようになる。即ち明帯が減少し暗帯が容積を増す。この過程は興味多いものであるけれども、その本質に就いては未だ明らかでない。』(原文のまま)と書いている。

これを現代的に記述すると次のようになる。骨格筋の筋線維(筋細胞)の中には直径が約1 μ mの円筒状の多数の筋原線維(myofibril)が縦方向にぎっしりと配列して並んでいる。光学顕微鏡で観察すると、一本一本の筋原線維はその走行にそって一定間隔で仕切られている。その仕切りになっている部分はかなり暗く見える線で、それはZ線(あるいはZ膜)とよばれる。そのZ線で仕切られる各部分には、全長にわたって、明るい部分(明帯)と暗い部分(暗帯)が規則正しく交互

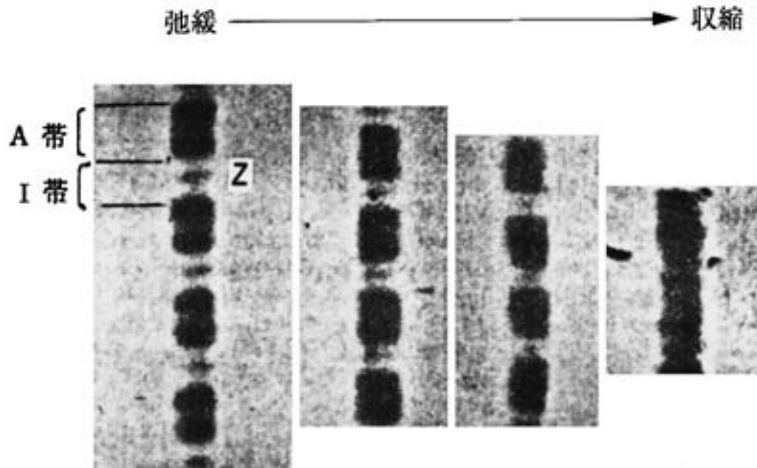


図14. 筋原線維の短縮にともなう横紋の変化. (Huxley & Niedergerke, 1954 [35])

に配列している。すなわち横紋とよばれる縞模様である(図14)。

明帯は複屈折が弱く、光を通しやすいため明るく見え、光学のコトバでは等方性であり、isotropicの*i*をとってI帯とよばれる。一方、暗帯は複屈折性が強く、光を通しにくいいため暗く見え、異方性で、anisotropicの*a*をとってA帯と名づけられている。A帯の中央に暗い線が見られるが、これがZ線である。さらにI帯の中央にはやや明るく見える部分がある。これはヘンゼン帯(Henzen's zone)あるいはH帯とよばれる。このH帯の中央には細い明るい線が走っている。これはM線(M line)とよばれる。Z線からZ線までの1区間はサルコメア(sarcomere: 筋節)とよばれ、横紋筋原線維の構成単位となっている。

光学顕微鏡だけでは横紋の微細構造まではわからない。それは電子顕微鏡による観察ではじめて明らかにされた。電子顕微鏡を用いた横紋の研究は1940年代の後半にHall, JakusとSchmitt(1946), DraperとHodge(1949), Szent-Györgyi, RozasとWyekoff(1950)らによって試みられていたが、その微細構造をはじめとはっきりとした像として浮かびあがらせたのはH. E. HuxleyとJ. Hanson[34]である。かれらはそれを次のように単純かつ明快に表現している。『The thicker fila-

ments are present in the A-bands, and thinner filaments are present in the A- and I-bands. The thicker filaments expand across the H-band, but the thinner filaments do not.』この横紋についての観察が、筋収縮のメカニズムを解くいとぐちになった。

そのいとぐちの直接的な手がかりを与えたのは二人のHuxley、すなわち、A. F. Huxley (Cambridge大)とH. E. Huxley (MIT)であった。二人は別々の研究によって、筋収縮にともなって横紋の縞模様が規則的に変化することを見出した。A. F. HuxleyとR. Niedergerkeは自分達で組み立てた干渉顕微鏡をもちい、一方、H. E. HuxleyとJ. Hansonは、これまた自分達で組み立てた位相差顕微鏡をもちいて、筋収縮にともなって横紋が変化することを別々に見出した。それは1954年、NATUREの同じ巻号(Nature **173**: 971-973 ; 973-976, 1954) [35]に同時に掲載された。break-throughをもたらす二つの研究がお互いに独立して進行する、というケースはときとして科学史で見られる。これもその例のひとつである。それを要約すると次のようになる。

A. F. HuxleyとR. Niedergerkeは、筋細胞を等張性収縮の条件に設定して電気刺激し、収縮にともなう横紋の変化を観察した(図14)。H. E. Hux-

ley と J. Hanson は筋細胞をグリセリンに浸して細胞膜を溶かしてしまって筋原線維を分離し、これを ATP をふくむ塩溶液（細胞内液と同じ組成に調整）の中で収縮させ、それにとまなう横紋の変化を観察した。この二つの観察から、筋の収縮にとまなう、①A 帯の長さは変化しない、②I 帯は短縮する、③H 帯は短縮する、④サルコメアの長さは短くなる、という結果が得られた。この観察結果と電子顕微鏡像に基づいて A. F. Huxley ならびに H. E. Huxley が提唱したのが筋収縮についての「滑りモデル」(sliding model あるいは sliding theory) である [36]。

「滑りモデル」では、筋原線維内の太いフィラメントと細いフィラメントの相対的な滑り合いによって筋収縮を説明する。先にも述べたがもういちど繰り返す。筋原線維では、主として太いフィラメントからなる A 帯の長さは常に不変であるのに対して、細いフィラメントだけからなる I 帯は筋収縮の度合いに応じて短くなる。これらの事実をもとにして、筋の短縮時には太いフィラメントと細いフィラメントがお互いにたぐり寄せる結果、筋が収縮する。太いフィラメントも細いフィラメントもそれ自体縮むというわけではない。これは、バネやゴムが縮むのとは本質的なちがいである。

さらに、A. M. Gordon, A. F. Huxley と F. J. Julian [37] によって筋原線維について等尺性収縮の実験が電子顕微鏡による観察を併用してなされ、サルコメアの長さ、すなわち、太いフィラメントと細いフィラメントの重なるの度合いと張力発生の関係が示された(図 15)。これによって等尺性収縮における「長さ」と活動張力発生」の特性がみごとに説明されるようになった。等尺性収縮で太いフィラメントと細いフィラメントの重なるの度合いと ATP 分解が平行していることも示された。これによって、太いフィラメントと細いフィラメントが、ATP の分解によって遊離するエネルギーを使って滑り合いを起こすことによって筋が収縮するというスキームができた。

一方、筋の構成成分の性状を調べる方向からのアプローチがなされた。W. Kühne (1860), W.

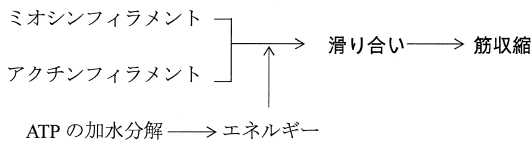


図 15. 筋原線維の等張性収縮時の筋節の変化と滑りモデルとの対応。(a) 標準的な筋フィラメントの長さを表す模式図。(b) 単一筋原線維で得られた長さ—活動張力曲線。矢印は活動張力の大きさに対応する太いフィラメントと細いフィラメントの overlap の度合い (c) の stages を示す。(Gordon, Huxley & Julian, 1966 [37]) [医学生への問題：ここに示された evidence を読み解いてみよ。]

Edsal (1930) に続いて H. H. Weber (1930) による筋のしぼり汁が低イオン強度の塩溶液中では沈殿し、高イオン強度塩溶液中で溶解するという発見を先駆けとして、A. G. Szent-Györgyi 一派によるアクチンの抽出(1942)、ミオシンの抽出(1947)、そしてアクチンの純粋分離(1951)がなされた。ここで注意しておくが、Edsal や Weber が用いた筋からのしぼり汁は確かにミオシンをふくんでいるが、アクチンもふくんでいることになる。と

いうことで、これは、現在、ミオシンBとよばれ、分離したミオシンとは区別する。なお、分離抽出したアクチンとミオシンが結合した複合体をアクトミオシンとよぶ。これに対してミオシンBは天然アクトミオシンということになる。

Szent-Györgyiらは、まずミオシンB(天然アクトミオシン)を濃い塩溶液に溶かしだし、塩濃度を下げて細胞内と同じ濃度にするとう濁った溶液になるが、これにATPを加えると急激な沈殿が生じることを見出し、これを「超沈殿」と名づけ、筋収縮に対応していると考えた。このことから、筋収縮に対して、[アクトミオシン-ATP系]という基本的概念が生みだされ、筋収縮の基本として[ATPを介してのアクチンとミオシンの相互作用]という枠組みが認識された[38]。つづいて、太いフィラメントがミオシン、細いフィラメントがアクチンに対応していることが実証され、筋収縮は、



というスキームで表された。

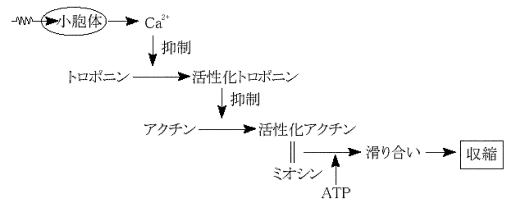
これは、ミオシンとアクチンという要素があって、それがひとつのunit (myofibril)をつくり、ATPの分解によって遊離したエネルギーを使って滑り合いが起こり、そこではじめて筋収縮という<生理>の基本が組み立てられるということを示している。これは「一分子生理」としては捉えられない。さらに、これにミオシンのATPの加水分解酵素としての機能が組み込まれているということがつけ加わる。大沢文夫先生が指摘するところの生物機能の発生である[9]。この問題についてはあとでまた立ちもどることにする。

このlineに沿って、筋収縮機構の研究は展開し、現代に至っているが、そのfrontではミオシンのheadの「首ふり」の是非と絡めての問題の検討にまだ決着がつかないままである。筋収縮の分子機構はまさしく分子機械である。そこにもまた<物理>と<生理>の相補性的な関係の特異相

がある。「生物物理」というのはそういうところにあるのではないかと考えたい。

以上述べたように、筋収縮機構へのアプローチには、graphicalな処方と数式的(半経験的)な手続きを軸にして現象論的解析をすすめた神経興奮のそれとはややちがいがみられる。筋収縮では、等張性収縮、等尺性収縮、熱発生の実験から引きだされたessentialな3つの現象論的特性と筋特有の構造の解析(これも現象論的である)が噛み合せて(その噛み合いの構造が重要なpointになる)「滑りモデル」という筋収縮の実体構造の枠組みが得られ、これがその後の筋研究の指導原理となった。やはり現象論の重視である。さらに、A.F. Huxleyは現象論的「滑りモデル」に理論的検討を加え、その妥当性を確かめている[36]。一方、Szent-Györgyiの流れは現象論と合流して、実体的ステップへの契機を与えた。

以上の収縮機構と関連して、筋収縮の細胞内制御機構を解き明かした江橋節郎先生(1922-2006)の研究にふれておきたい[39]。江橋先生の研究のすすめ方の特徴も徹底した現象論的追跡で、研究の前提に仮説も理論もおくことなく、実験で得られる現象(データ)をarrangeし、解析する過程で仮説をつくり、それを次の実験で検証するという方法をとっている。そのようなアプローチによってCa²⁺説を打ち立て、実体としての筋小胞体をつきとめ、続いて、トロポニンを発見した。それらの結果をまとめて、筋の収縮⇔弛緩を次のようなスキームで示した。



これを要約的に述べると、収縮要素としてアクチンとミオシンがある；そこにATPが加水分解されるとき放出されるエネルギーを使って収縮がおこる。ところがその収縮を抑制するタン白質システムがある；そのひとつがトロポニンである；

静止状態ではこのタンパク質システムがアクチンフィラメントとミオシンフィラメントが相互作用して滑り合いをおこすことを抑制している；そこに、小胞体から遊離した Ca^{2+} がやってくるとその抑制が抑制されて、抑制がはずれて収縮がおこる、というすじがきである [40].

ここで、小胞体にゆさぶりがかかり、小胞体膜の Ca channel が開いて Ca^{2+} が遊離するが、そのゆさぶりは筋細胞膜の興奮が横行小管膜に達し、そこで脱分極が dihydropyridine 受容体によって感知され荷電状態の変化を引きおこし (charge movement), それらが ryanodine 受容体・foot 構造を介して小胞体の Ca channel が開くという一連のできごとである [41].

[江橋先生の研究には、一人の研究者が、現象論から実体論への研究をその一代でなし遂げたことには驚異さえ感じる。それはその研究内容だけでなく、研究のあり方、方法論をも示していて、学ぶべきことが多い。しかもこれが一人の Japanese scientist によってなされたということは、われわれにとって「銘記すべし」である.]

4. 補足的コメント

「現象」, 「現象論」, というとき, Edmund Husserl の「現象学」(phenomenology) を想起するひともいるかもしれない。しかし、これまでもちいてきた「現象」, 「現象論」というのはそれほど philosophical な意味でもちいているわけではない。ごく経験的な意味：われわれが「観察・観測、実験で認識する事がら」というぐらいの意味である。もうすこし味つけすると、「われわれの直接的な感覚やいろいろな機器を通して知ることの出来る自然界の諸々の事象」である。したがって研究という実際面にあっては、「観察・観測、実験で得られるデータ」ということになる。という、輸送現象における現象方程式 (phenomenological equation) や Onsager の相反定理は現象か理論かと、問われることもある。これらはまさしく Hodgkin-Huxley 方程式と同様、現象の形態、構造を記述したものである。体液の酸-塩基平衡の Henderson-Hasselbalch の式もまたしかりである。もちろんのこと、観察結果や実験データを集積し並べるだ

けでは「現象論」とはいえない。[医学生への問題：Henderson-Hasselbalch の式にはどのような生理現象の構造がふくまれているか.]

これまでの例でも示したように、<生理>の追跡も現象論→実体論→機構論（武谷の三段階論の本質論に対応する）という方向性ですすんでいくのが一般的パターンといってもよい。しかし、このような process は公理でも公式でもない。一義的に決まるものでなくて、その第一幕 (primary stage) で実体論的 step に位置づけられたところに、次の第二幕 (secondary stage) では新しい現象論的様相が現れてくることになる。

「現象論→実体論→機構論」という process は rigid なものでもなく一本調子でもなく渦を巻くようにして重層構造をつくりながら dynamic にすすんでいき、それにともなって研究も深化していく。[彼岸の彼方の本質に近づいていく.] channel や筋収縮要素の分子の実体が明らかにされた現在、分子レベルの研究で新たな現象論的 step に入っている、ということである。

先にも述べたように現象論的 step で、「現象」の整理、「現象論的」解析は多様である。具体的な例を書きならべると、方法論的には graphical, 数理的 (kinetics をふくむ), 統計学的, simulation などに加えてそれらの組み合わせと、いろいろな処法があり、記述的には実験式としての定式化、ベクトル表示 (matrix 表示もふくめる), mapping (配線図, 回路図, 流れ図もふくめる), diagram (状態図もふくめる), model など多彩である。とくに一次の現象論的 step (primary phenomenological step) では枚挙法が有効な methodology になる。加えて、「現象」の整理法や「現象論」的解析法を新しく開発することが必要になる。break-through をもたらす研究はそういうところででくるようにみえる。[もちろん観測・計測・実験技術、手法の開発が重要であることはいうまでもない.]

<生理>現象を追跡する特徴的な方法は、古典的には血圧、血流の変動、活動電位、心電図、脳波、新しいところでは patch clamp という例にみられるように現象の動きを real time で捉えよう

とすることである。「生理学的」研究における特性でもあり、それが physiologists が求める最も基本的な要求でもある。[本来、physiologists には「動き」をじっさいに見ないと落ち着かないという「かたぎ」がある。] その方向性に沿って、分子、細胞レベルから器官、大脳にいたるまでのいろいろな光イメージング法や、脳機能の非侵襲計測のための fMRI, PET などの新しい技術が開発されてきた。

そのような real time で得られた信号 (signals) は動きと同時に信号そのものに「形」があり、時空間的な「発現パターン」の dynamic な「形」と合せて機能的構造を映しだしている。これを見抜くことが新しい発見につながる。先に挙げた活動電位以外でも、終末電位の「形」とその発現「パターン」の解析から acetylcholine 放出の「素量単位仮説」(quantum hypothesis) がでてきた (J. del Castillo & B. Katz) [42]。もし、終板電位を単なる平均値をとるという操作でかたづけていたらどうなったか、それを想像するだけでも現象論的解析の深刻さ、重要性がわかる。patch clamp による signals でも同じことがいえる。そういうところに本来の生理学の妙味がある。

Hodgkin と Huxley の現象論的定式化に続いての問題は、その実体的段階での研究であったことは当然の成り行きである。そこでまず試みられたのは興奮時における膜の構造変化を捉える目的でなされた光学的変化の追跡である。L. B. Cohen, B. Hille, R. D. Keynes (1968) による光散乱、複屈折の変化の記録, I. Tasaki, A. Watanabe ら (1968) による濁り度 (光散乱) と吸着 ANS (8-anilino-naphthalene-1-sulfonate) の蛍光の変化の記録である。しかし、これは、L. B. Cohen の group による徹底した現象論的解析で膜電流や ion conductance の変化を捉えたものでなく膜電位を copy していることが明らかにされた。ところが、この研究から派生的にいくつかの膜電位感受性色素が見出され、細胞膜電位活動の光学的測定法につながり、さらにこれは今日のニューロン電位活動、心電活動の光学イメージング技術の展開をもたらした。現象論的アプローチが<生理>機能の計測

技術開発につながった例である [43]。[「技術」は、現象論的であれ実体的であれ、客観的法則性・規則性の意識的適用である。]

筋収縮については実体的 step を経て機構論的 step に入り、その実体的アクチン、ミオシンを主体とする収縮タンパク質、トロポミオシン、トロポニンを中心とする制御タンパク質の構造が詳細に解析され「滑りモデル」の作動原理、収縮の制御機構が「構造生物学」として展開しつつある [44]。これは、IUPS Long Range Planning Program Committee [45] 発するところの「構造生物学」と「physiology」のつながりにもなり得るし、「構造生理学」(structural physiology) ともいふべき研究領域として展開されそうである。<生理>と構造については section IV でもとりあげる。(to be continued)

文 献 (III)

19. Gell-Mann M: The Quark and the Jaguar—Adventures in the Simple and the Complex. Little, Brown and Company, London, 1994
20. 武谷三男: 弁証法の諸問題。理論社, 1954
21. Young JZ: Structure of nerve fibers and synapses in some invertebrates. Cold Spring Harbor Symp Quant Biol 4: 1-6, 1936
22. Cole KS & Curtis HJ: Electric impedance of the squid giant axon during activity. J Gen Physiol 22: 649-670, 1939
23. Bernstein J: Untersuchungen zur Thermodynamik der bioelektrischen Ströme. Pflügers Arch 92: 512-562, 1902
24. Hodgkin AL: Chance and design in electrophysiology: an informal account of certain experiments on nerve carried out between 1934 and 1952. J Physiol (Lond) 263: 1-21, 1976; Hodgkin AL: Chance and Design. Cambridge University Press, Cambridge, 1992
25. Armstrong CM: Sodium and potassium channels and propagation of the nerve impulse: A tribute to Cole and Hodgkin. In: The Biological Century-Friday Evening Talks at the Marine Biological Laboratory, Ed. Barlow Jr R, Aowling J & Weismann G with an Introduction by Allen G, The Marine Biological Laboratory, Woods Hole, pp 166-172, 1993
26. Hodgkin AL & Huxley AF: Action potentials recorded from inside a nerve fibre. Nature 144: 710-711, 1939; Hodgkin AL & Huxley AF: Resting and action potentials in single nerve fibres. J Physiol

- (Lond) **104**: 176-195, 1945
27. Keynes RD: The movement of radioactive sodium during nerve activity. *J Physiol (Lond)* **109**: 13P, 1949
 28. Hodgkin AL & Huxley AF: A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J Physiol (Lond)* **117**: 500-544, 1952 [HodgkinとHuxleyの一連の研究は、この論文に凝縮されている、と言ってもよい.]
 29. Hodgkin AL, Huxley AF & Katz B: Measurement of current-voltage relations in the membrane of the giant axon of *Loligo*. *J Physiol (Lond)* **116**: 424-448, 1952
 30. Armstrong CM & Bezanilla F: Currents related to movement of the gating particles of the sodium channels. *Nature* **242**: 469-461, 1973
 31. Neher E & Sakman B: Single-channel currents recorded from membrane of denervated frog muscle fibres. *Nature* **260**: 799-802, 1976
 32. Noda M, Shimizu S, Tanabe T, Takai T, Kayano T, Ikeda T, Takahashi T, Nakamura H, Kanaoka Y, Minamino M, Kangawa K, Matsuo H, Raftery MA, Hirose T, Inayama S, Hayashida H, Miyata T & Numa S: Primary structure of *Electrophorus electricus* sodium channel deduced from cDNA sequence. *Nature* **312**: 121-127, 1984
 33. Hille B: Ionic channels of excitable membrane. (2nd ed.), Sinauer Associates Inc. Publishers, Sanderland, Massachusetts, 1992; 宮川博義, 井上雅司: ニューロンの生物物理. 丸善, 2005
 34. Hanson J & Huxley HE: Structural basis of the cross-striations in muscle. *Nature* **172**: 530-532, 1953; Huxley HE: Electron microscope studies of the organization of the filaments in striated muscle. *Biochem Biophys Acta* **12**: 387-394, 1953
 35. Huxley AF & Niedergerke R: Structural changes in muscle during contraction: Interference microscopy of living muscle fibres. *Nature* **173**: 971-973, 1954; Huxley HE & Hanson J: Changes in the cross-striations of muscle during contraction and stretch and their structural interpretation. *Nature* **173**: 973-976, 1954
 36. Huxley AF: Muscle structure and theories of contraction. *Prog Biophys* **7**: 255-318; Huxley HE: The mechanism of muscular contraction. *Science* **164**: 1356-1366, 1969
 37. Gordon AM, Huxley AF & Julian FJ: The variation in isometric tension with sarcomere length in vertebrate muscle fibres. *J Physiol (Lond)* **184**: 170-192, 1966
 38. Szent-Györgyi AG: *Biochemistry of Muscular Contraction*. (2nd ed.), Academic Press Inc. Publishers, New York, 1951 [この著作は1950年代のわが国の筋研究者に大きな impact を与え、かれらにとって研究の Bible であったという。(丸山工作: 筋肉の謎, 岩波新書, 1980)]
 39. Ebashi S & Endo M: Calcium ion and muscle contraction. *Prog Biophys* **18**: 123-183, 1968
 40. 大沢文夫, 寺本 英編: 生命の物理, 岩波講座・現代物理学の基礎, 岩波書店, pp67-68(大沢文夫先生執筆の項), 1972; 神野耕太郎: 運動の生理学—骨から神経まで—(第2刷), 南山堂, 2006に解説がある。
 41. Iino M: Molecular aspects of the excitation-contraction coupling in skeletal muscle. *Jpn J Physiol* **49**: 325-333, 1999に解説されている。
 42. del Castillo J & Katz B: Quantal components of the end-plate potential. *J Physiol (Lond)* **124**: 560-573, 1954; Katz B: *Nerve, Muscle and Synapse*. McGraw-Hill, New York, 1966
 43. 神野耕太郎: ニューロン活動の光学的測定の背景と展開, 神経科学レビュー 5, pp 155-196, 1991; 神野耕太郎, 酒井哲郎, 廣田秋彦, 佐藤容子: 膜電位感受性色素を用いた心房興奮伝播の視覚化, 総合臨牀 **41**: 642-647; 神野耕太郎, 佐藤容子, 佐藤勝重, 持田啓: 膜電位感受性色素を用いた計測と解析法. 日本生理学会誌 **61**: 95-134, 1999
 44. [特集] 構造生物学の現在と展開. 生体の科学 **56**(6): 2005
 45. IUPS LONG RANGE PLANNING COMMITTEE: Questions and issues. (日本生理学会から送付のアンケート) 2005. 2. 8