

# LECTURES

## 生理学序説—『生理』をどう捉えるか— [3]

東京医科歯科大学

神野耕太郎

### IV. <生理>の階層性とシステム

#### 1. まえおき

<生理>を捉えようとするとき、要素還元論的方向、すなわち、現象から要素へと向かう分析的いき方は、現象論→実体論→機構論という step ですすめられ、深化されていくというのがひとつのすじみちであるということを先の chapter で述べた。それぞれいろいろな方法論上の困難や technical に解決すべき問題に遭遇するにしても、これからは基本的にはこの line 上ですすめられていく、といってもよいだろう。ところが、<生理>を捉えたかということになると、現象の要素を明らかにしたというだけでは、必要条件は整えられたとしても、充分条件を満たしたとはいえない。多細胞体制の動物で<生理>というのは細胞 (cellular)、細胞下 (subcellular) のレベルだけに閉じこめられた logic ではなく、いうまでもなく開かれた integrative な機能システムである。その延長上に、個体の行動、さらには(とくに人間では)情動、認知、精神までふくめた社会行動、習慣、があり、最近では<生理>と経済活動、育児・教育との関連という問題にまでその対象が広がってきている。physiologists が対象とすべき領域は広がるばかりである。

では、それにどう立ち向かうか、となると“こと”は簡単ではない。分析的方向では一応、ひとつの基本的な line はひかかれているとしても、要素から統合的機能へ向かっての strategy には、まだ基本となる principle さえ確立されていない。この方向でのアプローチには要素還元論的方向における「現象論→実体論→機構論」といういきかたは

適用できない。やはり「現象論的 step」が重要ではあるが、次の step では「システム構造」→「システムのダイナミックス」というようなアプローチが考えられる。

個々の対象、個々の問題について、methodology, technology の開発、導入をふくめながらひとつひとつ解きあかしていくしかない。そのさい、「生体は一解剖学的意味で一細胞から個体に至る階層的構造をなす」ということと、「'生きもの'特有の構造 (morphological な意味で) から '生きもの' 特有の<生理>現象・機能が発現する」という見方は構成要素の機能から統合機能へ向けてのアプローチにひとつの手がかりを与えてくれる。そこでこの chapter では、これまでと同じように、いくつかの事項をとりあげ、具体的にトレースしながら<生理>の階層性システム、そしてその方向へ向ってのアプローチの方法について考えをめぐらしてみる。

#### 2. <生理>の階層性

##### (1) 階層性ということ

発生学的、解剖学的視点から「(ヒトをふくむ高等動物で) 生体は細胞・組織・器官・器官系・個体という順に下から上へ向って階層性構造をとっている」とするのが通常の認識であり、これに対応する形で、細胞生理学、器官生理学、…というジャンルが形成されている。これは解剖学的な構造にあわせて、便宜的に設定されたものであるが、現在なお、生理学の教科書で踏襲され、さらには研究室、講座の名称にさえつかわれている。

ところで、そもそも「階層性」とはどう定義されるのか。この概念を一般的なかたちで、はじめ

て提唱したのはおそらく Nicolai Hartmann [46] だろう。Hartmann は『時間空間の内に存在する実在的なものは、下から無機的なもの・有機的なもの・心的なものを経て、精神的なものに至る4層からなる階層構造をなし、存在原理としての「カテゴリーの諸法則」によって規定されている』という概念を提出した。その法則のひとつに『低次の層のカテゴリーは広い範囲で、より高い層のうちにふくまれているが、逆に後者は前者のうちにふくまれていない』というのがある。これは現代生理学が対象とするすべてをふくんでいる。ということは、Hartmann が philosophical あるいは logical な立場から規定した「階層性」という概念に physiological に具体的な描像を与えることを意味する。そこから〈生理〉をどう捉えるか、について、もうひとつの方向性を見ることもできる。

先に述べた生体についての階層性を細胞から器官、そして個体へという段階的な見方は static ではあるが、ひとつの補助線的な指標にはなる。とくに、あとで述べる個体発生的なアプローチでは無視できない。一方、生体の階層性の dynamic な様相を捉えようとしたのは理論生物学者 Ludwig von Bertalanffy (1901-1972) である [47]。かれは『生体の階層構造は、ひとつの秩序システムであり、そのシステムは生物学だけでなくひろく心理学や社会学の領域にまでわたるもので、階層的秩序とよんでもよい』とする。そして、『多細胞生物は、諸部分の階層構造からなりたっていて、各階層はいつでも、もっと高次の秩序をもったシステムへとまとめあげられていく』とする。さらに、physiological な側面からみた階層性について論じている。すこし長くなるが、指導的な意味をふくんでいるので引用する。『生物は形態学的な部分の階層性だけでなく、生理学的な過程の階層性をももちあわせている。いいかえると、生体は形態学ですべてをいづくせるような単純な階層性を示してはいない。それはいく重にも入りまじり、重なりあったいろいろな階層性の一つのシステムである。これらの階層性は形態学的なものとも一致することも、しないこともある。動物の運動を例

にあげると次のような段階がみつめられる。①まず、筋に引きおこされる物理的—化学的過程、②物理的—化学的過程としての筋線維の収縮、③所定の脊髄中枢を介する単純な反射、④筋群の協調性の反射：例えば、連鎖性の反射（交差性伸展反射か）、とか協同筋、拮抗筋間のはたらきである、⑤生体がある刺激をうけたとき所定の方向へ向くような反射、⑥神経系の最高位中枢で処理され統合された「からだ」全体の反応：この中枢機能が個々の行動を協調させ、それを以前の経験と結びつけることもある、⑦より上位に位置する全体性にしたがった社会的反応：例えば昆虫社会の個体の行動がこれである。…なお、過程の階層の上下関係（階級性）は形態学的階層性よりもずっと移りかわりやすい。ある過程が形態学的な一つの要素（因）と関係するならば、過程の階層性と形態学的な階層と一致することもある。しかし、一致しなければならないというわけではない。』これは1949年出版の著書にみられる記述であるが、見事に射的を射ている。[筋収縮を「物理的—化学的過程」という表現でかたづけているが、sliding model がまだ姿を見せないこの時期でのことである。]

というところで、一般論はこれぐらいにして、2つの事例をとりあげて〈生理〉の階層的なりたちをみることにする。

## (2) 二、三の例

### (i) 呼吸機能—hemoglobin から肺呼吸へ

われわれヒトをふくむ脊椎動物の呼吸〈生理〉の要素過程ではたらくのは hemoglobin (Hb) である。hemoglobin は globin と hem からなる4つのヘムタン白質を subunit として構成される4量体である。M. F. Perutz ら [48] の X 線回折による解析で hemoglobin の subunit (globin・hem) の構成鎖が myoglobin の立体構造と酷似していることが示された。globin は polypeptide であり、そのアミノ酸配列は遺伝子 DNA の断片 exon の情報をうけて決まる。しかし、遺伝情報にしたがってアミノ酸がつながってできた globin にはそのままではまだ呼吸機能は現れない。これにつづいて myoglobin では globin の  $\alpha$  鎖に hem が入った立体構造がつくられて酸素結合能が形成される。he-

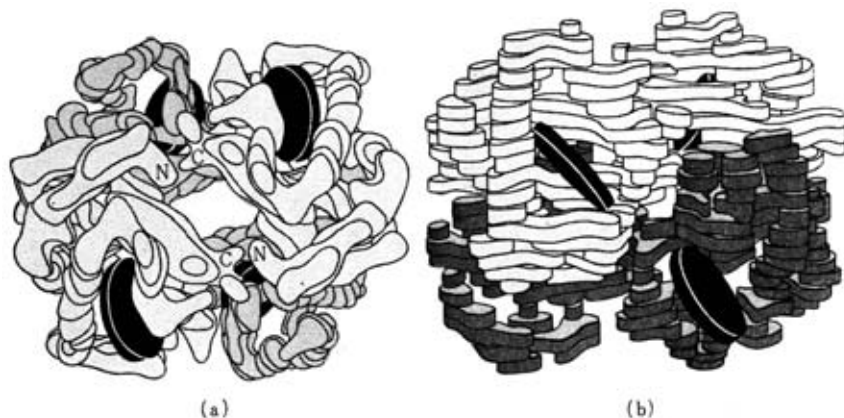


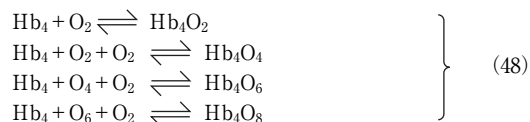
図 16. hemoglobin の 4 次構造モデル. (a) 2 回回転軸に沿い  $\alpha$  鎖の上から, (b) 回転軸に垂直な方向から, 見た図. 薄い部分は  $\beta$  鎖, hem は円盤で示す. N, C は  $\alpha$  鎖の N 末端と C 末端を示す. (Perutz : Sci Am **64** (Nov), 1964)

hemoglobin では 2 本の  $\alpha$  鎖と 2 本の  $\beta$  鎖の peptide 鎖のそれぞれに hem が入り, これが 4 つの subunits となって 4 量体をつくる (図 16). これによって hemoglobin 特有の酸素結合能が形成される. ここから hemoglobin の呼吸<生理>への関与がスタートする. つまり, ここまでのレベルでも構造的階層がつけられている. 分子レベルであっても, そこにどのような構造がつけられたときどのような<生理>に関わる機能が発現するか, である. しかし, hemoglobin だけでは呼吸という機能はなりたないし, hemoglobin の機能がはたらかないと呼吸はなりたない. [一酸化炭素中毒である.] ならば呼吸という<生理>をどう捉えるか.

まずはじめに hemoglobin の酸素結合について簡単なおさらいをする [49]. myoglobin も hemoglobin も, ともに可逆的な酸素結合能をもっていると述べた. しかし, その結合様式にははっきりしたちがいがあある. 酸素の結合と酸素分圧の関係は myoglobin では単純な双曲線関係になり, Michaelis-Menten の式に従う. 一方, 酸素と結合していない hemoglobin すなわち還元 hemoglobin (deoxyhemoglobin) では酸素分圧の増加にともない, はじめはゆっくりと酸素と結合し, ある酸素分圧のところで急に増大して, やがて飽和す

る.

いま,  $Hb_4$  を 4 個の subunit からなる hemoglobin 分子とすると, それと酸素の結合は次のように表される.



酸素分圧を  $P_{O_2}$  とすると, 上の反応式における平衡定数  $K_1, K_2, K_3, K_4$  は,

$$\left. \begin{aligned} K_1 &= \frac{[Hb_4O_2]}{[Hb_4] P_{O_2}}, \\ K_2 &= \frac{[Hb_4O_4]}{[Hb_4O_2] P_{O_2}}, \\ K_3 &= \frac{[Hb_4O_6]}{[Hb_4O_4] P_{O_2}}, \\ K_4 &= \frac{[Hb_4O_8]}{[Hb_4O_6] P_{O_2}} \end{aligned} \right\} \quad (49)$$

で与えられる. そこで, 酸素結合の飽和率は, 次のように書き表わされる.

$$\begin{aligned} \text{飽和率} &= \frac{\text{O}_2\text{と結合したヘムの数}}{\text{全ヘム数}} \\ &= \frac{[\text{Hb}_4\text{O}_2] + 2[\text{Hb}_4\text{O}_4] + 3[\text{Hb}_4\text{O}_6] + 4[\text{Hb}_4\text{O}_8]}{4([\text{Hb}_4] + [\text{Hb}_4\text{O}_2] + [\text{Hb}_4\text{O}_4] + [\text{Hb}_4\text{O}_6] + [\text{Hb}_4\text{O}_8])} \\ &= \frac{K_1 P_{\text{O}_2} + 2K_1 K_2 P_{\text{O}_2}^2 + 3K_1 K_2 K_3 P_{\text{O}_2}^3 + 4K_1 K_2 K_3 K_4 P_{\text{O}_2}^4}{4[1 + K_1 P_{\text{O}_2} + K_1 K_2 P_{\text{O}_2}^2 + K_1 K_2 K_3 P_{\text{O}_2}^3 + K_1 K_2 K_3 K_4 P_{\text{O}_2}^4]} \quad (50) \end{aligned}$$

これは、式(48)の平衡に対応する酸素飽和度関数で、Adairの式とよばれる。実測によると  $K_1 < K_2 < K_3 < K_4$  となる。これは1個の酸素がhemoglobinに結合すると、次の酸素は結合しやすくなることを示している。このような現象がhem・hem間相互作用とよばれる。 $K_1, K_2, K_3$ の間の差はあまり大きくないが、 $K_3$ と $K_4$ の間に最も大きな差があることも知られている。

以上のことをいいかえると、hemoglobin分子と酸素の結合は協動的(co-operative)で、はじめの1分子~2分子の結合は弱いですが、結合する酸素分子が増えるにしたがって急激に親和性が高まっていく。そのためhemoglobinと酸素の結合曲線はS字状(sigmoidal)になる。これはhemoglobinの酸素解離曲線ともよばれる(図17)。このようなco-operativeな挙動がhomotropicなアロステリック効果(homotropic allosteric effect)とよばれる。そのco-operativeな挙動の度合いを表す指標としてもちいられるのがHill係数である。それは

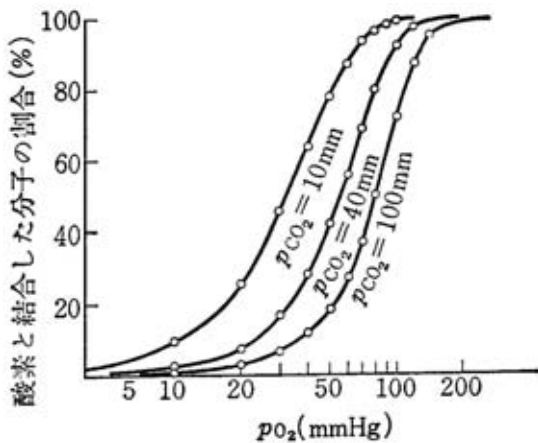


図17. hemoglobinの酸素解離曲線。(Morgan VE & Chichester DE: J Biol Chem 110:285, 1935を改変)

一般的に次のように定義される：いま、機能性タンパク質(ここではhemoglobin)がligand(ここでは酸素分子)を結合している割合、すなわち飽和度を $\bar{Y}$ 、ligandの濃度(すなわち酸素分圧)をLとして、 $\log((1-\bar{Y})/\bar{Y})$ を $\log[L]$ に対してプロットする。これをHill plotとよぶ(図18)。このHill plotで得られる結合曲線の直線部分の勾配をHill係数(n)といい、

$$\log\left(\frac{\bar{Y}}{1-\bar{Y}}\right) = n \log P_{\text{O}_2} + \log K \quad (51)$$

で表される。

$n=1$ ではallosteric effectはゼロであり、 $n>1$ でそれが大きいほどallosteric効果(つまり、ligand間のco-operativity)は大きいということになる。ヒトのhemoglobinでは、 $n \approx 2.8$ である。[Hill係数はligandの数を表すparameterではないことに注意。]なお、 $n=1$ のとき、Hill plotはMichaelis-Menten型のkineticsに帰着する。[医学生への問題：それを証明してみよ。]

hemoglobinは可逆的に酸素と結合したり離れたりする。しかし、くりかえすが、これだけのことでhemoglobinが呼吸機能をもっている、というわけにはいかない。hemoglobinは血液の構成成

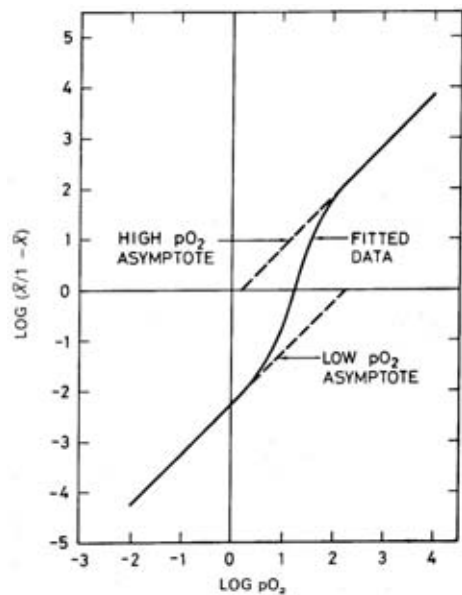
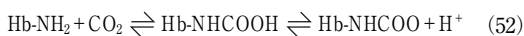


図18. Hillプロット。

分たる赤血球の中に閉じこめられて血流に乗って全身を循環する。その循環の過程で hemoglobin は酸素の結合⇌解離をくり返している。

それと関連して、hemoglobin のもうひとつの特性が 1904 年に C. Bohr, K.A. Hasselbalch, A. Krogh によってみつけられた[50]。すなわち血中の炭酸ガス (CO<sub>2</sub>) の存在が hemoglobin と酸素の結合に serious な影響を与える、という現象である。hemoglobin の酸素結合曲線 (解離曲線) は炭酸ガスの分圧 P<sub>CO<sub>2</sub></sub> が大きくなるにしたがって右側に移動 (P<sub>50</sub>が増加) する。これを<生理>という視点からみると、血液が動脈から毛細血管に流れこむと、その辺りには末梢組織の呼吸によって生じた炭酸ガスが多量に存在する。これが赤血球の中に入り、酸素が hemoglobin から解離されるのを促すというわけである。これがいわゆる古典的な意味での Bohr 効果 (Bohr effect) である。[ちなみに、Charles Bohr は II-3 で引用した Niels Bohr の父である。]

この Bohr 効果は<生理>を biochemical な dynamics という側面から捉えるという意味で教育的である。Bohr 効果が発見されて以来、酸素解離曲線の変化が P<sub>CO<sub>2</sub></sub> の増加にともなう pH の変動に帰されるのか、あるいは炭酸ガス (CO<sub>2</sub>) 自体が specific な作用をもつのか、という問題があった。これに対して、J.V. Kilmartin & L. Rossi-Bernardi は巧みな実験で得られた結果にもとづいて、「CO<sub>2</sub> はそれ自体、specific な作用をもち、その作用は CO<sub>2</sub> が α 鎖、β 鎖両方の N 末端 α-アミノ基の非解離型と



のように反応して、carbaminohemoglobin を形成すること、および CO<sub>2</sub> は酸素化 hemoglobin (hem と酸素の結合) よりも還元 hemoglobin に対して高い親和性を示すことにもとづいている」という説明を与えた[51]。これを現象から逆に読めば、「末梢組織で hem から酸素が放りだされると式 (52) の平衡は右へ傾いて CO<sub>2</sub> が結合し、肺で hem が酸素と結合すると平衡は左へ傾き hemoglobin から CO<sub>2</sub> が遊離する」ということになる。このよ

うな hem の酸素化と連結した現象を「oxygen-linked である」といい、これが J. Wyman の linked function につながる[52]。なお、CO<sub>2</sub> と α-アミノ基との結合は、β 鎖についての X 線解析法でも証明されている。

一方、pH が 7.4 から 9.1 へと上昇すると、酸素解離曲線は左へ移動する。これは hemoglobin の酸素親和性が増加したことを示している。逆に、pH が 6 以下では、pH の減少にともなって酸素親和性が増加する。この pH による酸素解離曲線の移動が、現在 Bohr 効果とよばれているもので、pH=6 付近を境にしてアルカリ性 Bohr 効果、および酸性 Bohr 効果とよばれる。生理的に意味があるのはアルカリ性 Bohr 効果である。したがって、古典的 Bohr 効果は、CO<sub>2</sub> の specific な作用と pH の影響の両方をふくんでいる、と理解できる。

しかし、ここまできても Bohr 効果の mechanism に立ち入ったとは言えない。まだ現象論といってよい。hemoglobin の酸素化型、還元型の滴定曲線の差 (示差滴定曲線) から、J. Wyman は、hemoglobin には hem が酸素と結合すると解離状態が変わる基が hem あたり 2 つあり、酸化によって 1 つは強い酸に、1 つはより弱い酸になると考えて、これらの基を oxygen-linked acid とよんだ。アルカリ性 Bohr 効果領域では、hem に酸素が結合すると oxygen-linked acid group の解離が進み、H<sup>+</sup> が放出される。これが Bohr プロトンである。逆に酸性となって H<sup>+</sup> が解離基に結合すると酸素が遊離して酸素飽和度が低下する、と考える。Wyman はこれを次のような関係式で表した。

$$\left[ \frac{\partial \log P}{\partial \text{pH}} \right]_Y = \left[ \frac{\partial \text{H}^+}{\partial Y} \right]_{\text{pH}} \quad (53)$$

もし、酸素解離曲線の形が pH によって変化しないとすれば、式 (53) は

$$\frac{\partial \log P_{50}}{\partial \text{pH}} = \text{H}^+_{\text{HbO}_2} - \text{H}^+_{\text{Hb}} = \Delta \text{H}^+ \quad (54)$$

と書き表される。ここで H<sup>+</sup><sub>HbO<sub>2</sub></sub>、H<sup>+</sup><sub>Hb</sub> はそれぞれ酸素化 hemoglobin、還元 hemoglobin に結合したプロトンの hem あたりの数である。これもまた現象論的定式化である。その実体的証明は構造生物学、構造生理学の問題であり、そして生物物理

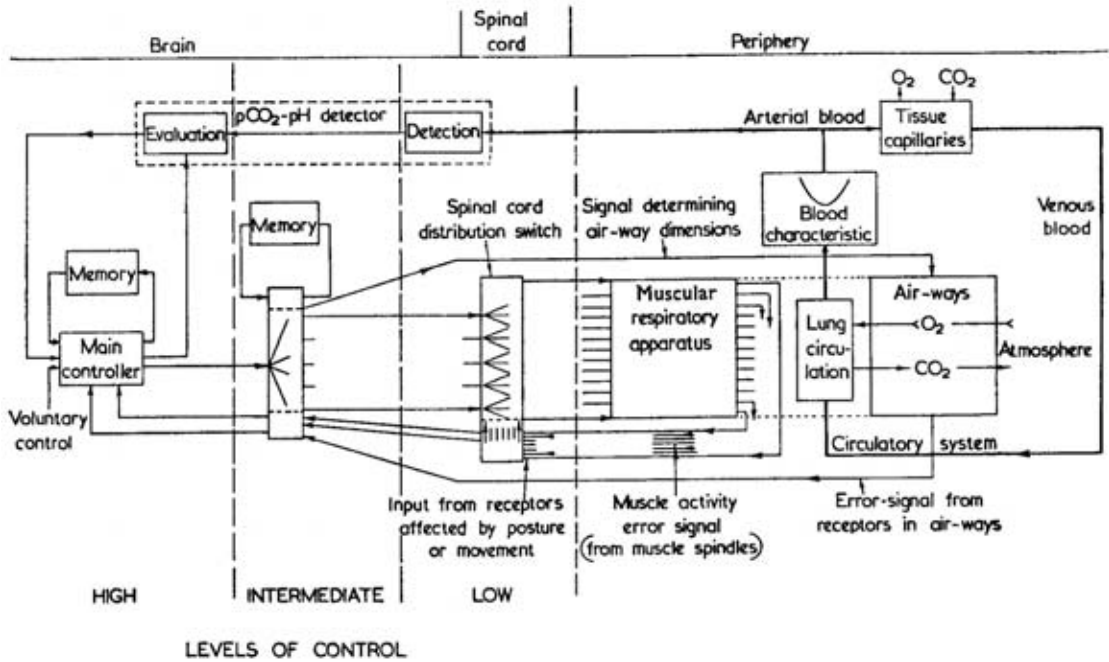


図 19. 呼吸の階層性制御システムの機能的構成. [53]

学の対象である。

以上, hemoglobin の挙動についてながながと述べた。それは, hemoglobin の特性, 挙動が呼吸という<生理>の階層性を考えるうえで core (1 次の階層・primary level とでもよぶべきか) になるということ, さらに, hemoglobin にも amino acid → module → タン白質 → Hb 分子という階層性があるということ, そしてそのそれぞれの階層からどのような機能が生じるか, ということを示したかったからである。hemoglobin の酸素結合における allosteric 効果と Bohr 効果は, いわゆる外呼吸 (external respiration) と内呼吸 (internal respiration)/細胞内呼吸 (cellular respiration) との境界域になる。つまり, 呼吸という<生理>機能は hemoglobin の機能を primary step として supracellular へ向っての階層性と subcellular へ向っての階層性に分かれている。subcellular での呼吸というのは hemoglobin から酸素を細胞内にとり入れ化学反応に供するという biochemical な process であり, エネルギー代謝というカテゴリーに入る。いわゆる biochemistry, bioenergetics である。

一方, supracellular level における呼吸機能系は, 目的論的表現になるが, hemoglobin の allosteric 効果と Bohr 効果を効率的にはたかせるように構成された階層システムである, とみなせる。それは循環系, 呼吸運動系, ガス交換系というような複数の subsystems とそれらのはたかきを制御する呼吸中枢, 循環中枢が加わった大規模な統合的システムである。それをダイアグラム化して示したものが図 19 である [53]。さらにそれらの subsystems は分子から細胞, 組織, 複数の器官, さらに中枢神経系というレベルまでの機能が連なった複雑な階層構造でなりたっている。

ダイアグラムは地図である。呼吸生理について勉強するさいにも, 研究するさいにも, さらに臨床応用にさいしても, この地図をどう読み抜き, どういう問題点を浮かびあがらせ, それにどう対処していくか, ということが<生理>をどう捉えるか, ということにつながってくる。呼吸機能で, その根幹となるのは「酸素の流れ」である。その「酸素の流れ」は組織的 (organize された), 解剖学的構造を「場」として dynamic な「流れの構造」

をつくる。これが<生理>であり、この「流れの構造」を制御するしくみがまた<生理>である。そこに解剖学的構造と<生理>の共役 (conjugation: 2つの因子を切りはなして記述できないという意味でもちいている) がつくりだされ、<生理>の特徴的な階層構造がつくりだされている。[こんにち‘はやり’の再生医学・医療はその解剖学的構造の修復を目指す。次のstepには<生理>機能の再構築がある。]

ここで、酸素の流れを簡単に follow する。大気中の酸素は胸腔内圧の陰圧に引きこまれるかたちで鼻腔—気道を経て肺胞に流入する。すなわち吸息である。このとき酸素 (大気にふくまれた) の流れは<物理>の principle で記述できるが、その流れをつくるのは<生理>、つまり呼吸運動であり、気道特有の解剖学的構造と共役した「流れの構造」がつくられる。ここにも<物理>と<生理>の相補性が現れる。肺胞内に流入した酸素は肺胞壁—肺毛細血管—血液—赤血球膜を通過して赤血球内の hemoglobin と結合する。これと入れ換わるかたちで肺毛細血管の血液からは炭酸ガスが拡散によって肺胞へ放出される。これが肺胞におけるガス交換である。その process で gas の膜透過性に関わる。そのさいの拡散の駆動力は酸素、炭酸ガスそれぞれの分圧の勾配である。この拡散過程は、先に述べたように肺胞壁—毛細血管壁—血漿—赤血球膜を介しての4段階の制限拡散であるが、それらをひとまとめにした形で定義されるのが肺の拡散能力 (diffusion capacity of the lung:  $D_{L_{O_2}}$ ) である。それは、酸素の場合、次式で与えられる。

$$D_{L_{O_2}} = \frac{1 \text{ 分間の } O_2 \text{ 摂取量 (l/min)}}{\text{平均肺胞 } O_2 \text{ 分圧} - \text{平均毛細血管血液 } O_2 \text{ (mmHg)}}$$

$$= \frac{V_{O_2}}{P_{A_{O_2}} - P_{a_{O_2}}} \quad (55)$$

この  $D_{L_{O_2}}$  が臨床で問題になる。[医学生への問題：肺胞におけるガス交換にかかわる因子をあげ、それを考慮して酸素の拡散過程を記述せよ。]

赤血球内に入った酸素は allosteric 効果と Bohr 効果にしたがい hemoglobin に結合し、左心室から動脈内血流の血行力学的原理にしたがって移動

し、末梢 (毛細血管) でふたたび allosteric 効果と Bohr 効果にしたがって hemoglobin から酸素が放出される。この酸素のこれだけの流れにも階層性がみられる。ということは、呼吸機能システムというのは線形的なつながりではなく多数の機能的 elements, units, subsystems, systems が空間的・時間的な4次元の関係で連なった network 状の階層構造として捉えられる。そしてこの連なりに<生理>特有の logic がある。これまでの生理学はその描像を丹念に解き明かしてきた。しかし、まだ解き明かすべき問題も多い。とくに、呼吸リズム形成をふくむ呼吸中枢、循環中枢の機能構造と dynamics である。それは、おそらく集約機構とみるよりは自律分散システムとして捉えるべきであろう。新しいストラテジーと解析法が必要である。

結局のところ、呼吸の<生理>という階層構造は基本的には「hemoglobin の allosteric 効果, Bohr 効果という動的特性を維持するための機構である」といえる。

[補足] 自律分散システム [54]

呼吸中枢、循環中枢について「自律分散システム」というコトバをつかってコメントした。ここでその意味について補足的に註釈を加えておく。要素 (element) が結合して全体的な系を構成して、所定の性能のもとに機能を実現しているものをシステム (system) という。システムの機能および性能が空間的に分散しているシステムを分散システムという。

一方、「自律分散システム」というのは、「システム全体を統合する集約機構をもたず、システムを構成する各要素 (subsystem) が自立的に作動しながら互いに協調/干渉しあって全体的な性質を決めるシステム」と定義される。その構成に対して、次のような基本条件が与えられている。(a) システムを構成する多数の要素 (subsystem) があり、それらは空間的に分散している；(b) 各要素は機能的に代替可能である；(c) 各要素はそれ自体が自律的、自発的に作動する；(d) システムおよびそれを構成する要素は開放系である；(e) 各要素は全体の大域的規則性に従い、多数の要素の

協調（干渉）によってシステム全体の大域的秩序構造が形成され、維持される。そこには要素間の相互作用の「場」が存在する。しかし、その場合の各要素間の情報のやりとりは局所的である；(f) 各要素間の相互作用（連絡）はあらかじめ設定されたものではなく、システムの他の部分およびシステムの外部の状況に応じて随時変化する。すなわち、非決定性、自己組織化である；(g) 目的や環境に外乱があると、自らの構造（相互作用）を変えてそれに適応する。

以上は制御工学で定義されたものであるが、じっさいは「生体」のもつ制御機能に学び、そこから導きだされた概念である。それをもういちど「生体」にもどし、<生理>を捉えるうえでのひとつの指針となり得るのではないか、というわけである。さらに、この概念は、「複雑系の科学」でいうところの「複雑適合系」という概念につながってくることも指摘しておく[55]。複雑系についてはまたあとでふれる。

#### (ii) 骨格筋運動の制御[56]

対象を骨格筋運動の制御系へ移す。これは分子レベルから大脳・小脳などの高位中枢まで至る制御系が階層的に重畳したきわめて高度に進化したシステムである。骨格筋収縮の基本機構は sliding model で与えられることは先述した。もういちどくりかえす。myosin filament, actin filament そのものだけでは収縮機能はもっていない。それらが組みあわさってひとつの unit をつくった段階ではじめて収縮という機能が発現する。すなわち、myosin filaments と actin filaments の sliding である。しかし、これだけでは収縮の制御はおこなえない。myosin filaments と actin filaments に troponin と troponin が加わり、それに  $Ca^{2+}$  が結合するという system がつくられることによって分子レベルにおける収縮制御機能が形成される。次の step は興奮—収縮連関の過程における筋小胞体からの  $Ca^{2+}$  の遊離という機構である。そのひとつ上の level に神経筋接合部で運動神経終末の興奮→acetylcholine 放出→終板電位発生→筋細胞膜の興奮という process がある。それが神経筋運動単位をつくり運動ニューロンの活動と筋収縮

が連繋して骨格筋の運動をつくりだす。そして、骨格筋が骨格に張りついて身体運動の「骨組み」が構成される。

これについて、随意運動の制御という問題がでてくることになる。それはかなり複雑であるが、要約して概観する。それは分子レベルにつながっている一連のはたらきであるが、system としての神経性制御で最も低次の「系」は脊髄反射である。

脊髄反射でも最も単純な例として伸張反射をとりあげる。筋紡錘からでた知覚性の求心性神経線維（Ia 群線維）は脊髄内で単シナプス性に運動ニューロンに連結して単シナプス反射弓をつくる。これによって筋紡錘における受容器で筋の伸張状態をとらえ、それを feedback 機構で筋の収縮を制御している。これに加えて、筋紡錘の感度は  $\gamma$  運動ニューロンの活動によって調節されている。これは筋紡錘の錘内筋にも収縮性があり、 $\gamma$  運動ニューロンからやってくるインパルスによってこれが収縮し筋紡錘における伸張受容感度を調節しているということである。一方、運動ニューロン（ $\gamma$  運動ニューロンと区別するため  $\alpha$  運動ニューロンと名づける）は上位中枢からの指令信号を受けるが、その信号は同時に  $\gamma$  運動ニューロンを経由して筋紡錘に伝えられる。伸張反射について、きわめて単純化されたダイアグラムを図 20 に示す。これにもとづいて、数式の手をかりて脊髄反射の制御性について記述する。

$\alpha$  運動ニューロンには、筋紡錘からでる Ia 群線維、腱器官からの Ib 群線維、上位中枢からの入力線維が入ってくる（Ia 群からは骨格筋の伸張度、Ib 群からは筋の張力度の情報が入る）。いま、Ia 群線維、Ib 群線維、上位中枢からの入力線維のインパルス頻度を  $v_1, v_3, v_2$  とすると、それらがそれぞれ  $\alpha_1, \alpha_3, \alpha_2$  の重みを加えられた形で、 $\alpha$  運動ニューロンのインパルス頻度  $v$  は次のような関数  $\alpha$  で決まる。

$$v = \alpha (\alpha_1 v_1 + \alpha_2 v_2 - \alpha_3 v_3) \quad (56)$$

この運動ニューロンのインパルスによって筋が収縮し、張力  $f = \beta(v)$  が発生する。発生する張力  $f$  と筋線維の長さ  $y$  は、ラプラス変換で、

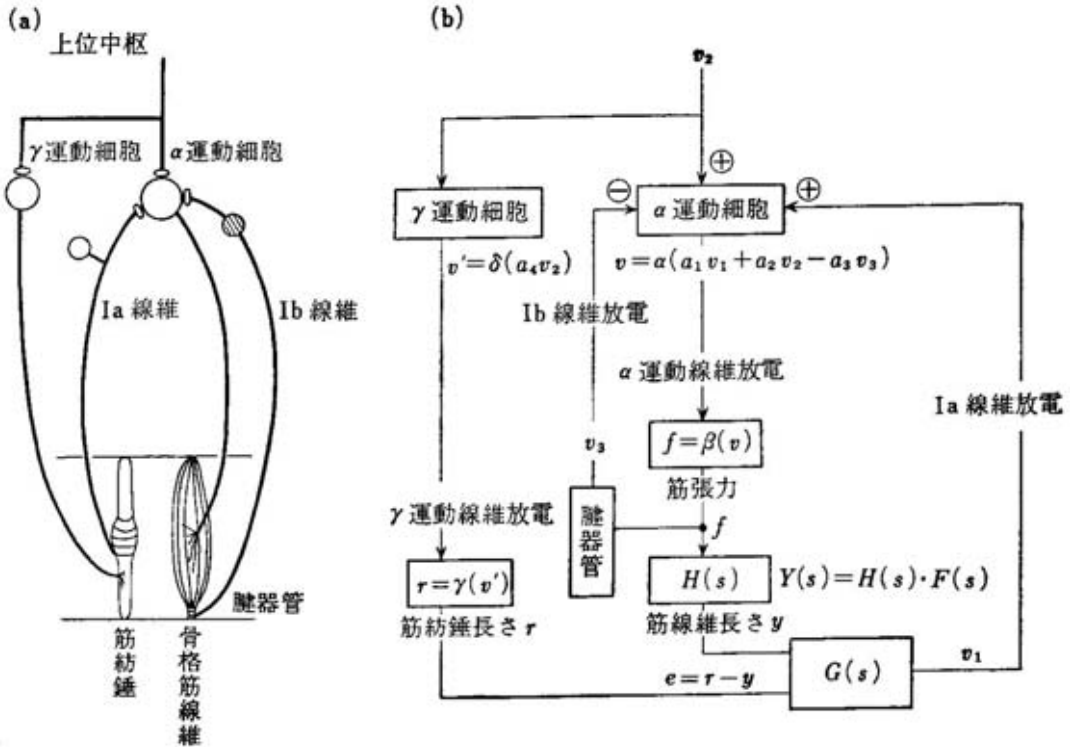


図 20. 筋収縮制御系の構成. (a) 筋受容器をふくむサーボプール, (b) サーボプールの作動系. (塚原[56])

$$Y(s) = H(s) \cdot F(s) \quad (57)$$

という形で表される. ここで  $s$  はラプラス演算子である. [ラプラス変換については数学のテキストを見よ.]

一方,  $\gamma$  運動ニューロンには, 上位中枢からの入力  $v_2$  が加えられて, ( $\gamma$  運動ニューロンは) インパルス頻度  $v' = \delta(\alpha_4 v_2)$  で発火する. これによって, 筋紡錘の長さ  $r = \gamma(v')$  が決まる.

その結果生じた筋紡錘の長さ  $r$  と骨格筋の長さ  $y$  の差  $e = r - y$  が筋紡錘への入力となり, これが変換されて Ia 群線維のインパルスの頻度  $v_1$  を決める. [ここで,  $r < y$  であるから,  $e = r - y < 0$  となる. ということは筋紡錘への入力は「負の度合」つまり骨格筋の「張力の度合い」でなく「伸張の度合い」で与えられる, ということになる. 逆に腱器管への入力は骨格筋の「張力の度合い」で与えられる.] いま,  $v_1 = ce$  に変換されるとすれば,

$\alpha, \beta, \gamma, \delta$ , それぞれの関数は 1 次関数で表され, それぞれの入力に比例して出力を出すことになり,

$$\begin{aligned} F &= \alpha_1 v_1 + \alpha_2 v_2 - \alpha_3 v_3 \\ &= \alpha_1 c (r - y) + \alpha_2 v_2 - \alpha_3 v_3 \end{aligned} \quad (58)$$

$$\frac{Y}{H} = \alpha_1 c (\alpha_4 v_2 - Y) + \alpha_2 v_2 - \alpha_3 v_3 \quad (59)$$

と表される. そこで  $v_3 = 0$  とおいて腱器管からの入力を無視すると,

$$Y = \frac{(\alpha_1 \alpha_4 c + \alpha_2) H}{1 + \alpha_1 c H} v_2 \quad (60)$$

さらにここで  $\alpha_1$  が大きいとすれば,

$$Y \approx \alpha_4 v_2 \quad (61)$$

となり, 筋の長さは  $\alpha$ - $\gamma$  連関で  $\gamma$  運動ニューロンを介して筋紡錘へ入る上位中枢からの指令によって制御されることになる. すなわち筋の長さの随意運動性制御である. [これで随意運動における

$\alpha$ - $\gamma$  連関の意味も理解できる.] つまり伸張反射は筋の長さ ( $y$ ) を一定に保つように筋の張力 ( $f$ ) を制御するシステムと捉えることができる。

脊髄反射のひとつである伸張反射が  $\alpha$ - $\gamma$  連関を介して上位中枢によって制御されるということを示したが、これは随意運動制御の階層構造の最下層に位置する。この上にまたいくつかの機能的階層が重なって随意運動の制御系が完成されることになる。その最高位に運動の認知的制御がある。そこには運動をうながし制御する情報のいくすじもの流れがある。その枠組みをダイアグラムで示したのが図 21 である。その詳細な説明こそが physiologist に課された問題である。そこには <生理> と <心理> の対応性までふくまれることになる。おそらく <生理> と <心理> の関係は、究極的には <生理> と <心理> の対応原理を捉えるということになるのではないか。現在はその primary な対応を枚挙的に探している段階といえる。さらに <物理> — <生理> — <心理> の共役的“つながり”も求められる。ここに <数理> がどう噛みあってくるか。computational physiology の課題である。

(iii) 二、三の補足的コメント

以上、呼吸機能、骨格筋運動を例にして、<生理> の制御構造についてみてきた。そのいずれもきわめて複雑な重層構造を示している。一方、これに解剖学的構造が対応することになるが、それもまた細胞→組織→器官→器官系というような monotonous な階層構造としては捉えられない。すなわち、生体は単純な積木細工で捉えられるほど単純ではない。

そこに生体の複雑性という問題がある。そして、その複雑性にも階層がある。「生体」、とりわけ「生理機能」からみたとき、その複雑性には 2 つのカテゴリがある。ひとつは「いろいろな要素がこみ入った <複雑性>」で “complicacy” であり、もうひとつが「いろいろな要素がこんがらかった <複雑性>」で “complexity” である。これを <生理> の階層性に対応させると、その階層が低次から高次へ移るにしたがって complicacy から complexity へ移行する。complicacy は丹念に

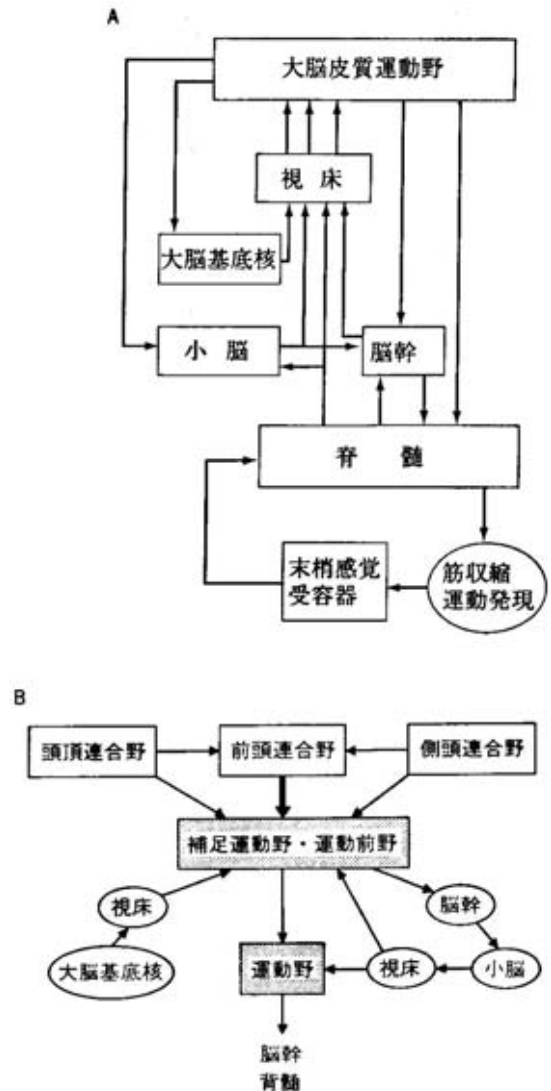


図 21. (A) 運動制御の階層性の primary framework を示す。(B) 運動発現と制御に関与する脳の回路。(Bのみ丹治 [56])

根気よくほどいていけば「解ける」対象である。一方、complexity はやっかいな対象である。これは「丹念」と「根気」だけではほどけない。それに対応した方法論が必要である。『もつれ糸ほどけぬうちに又絡む』これは読売新聞 (2006 年 3 月 31 日) に掲載された野口慶一さん (行田市) の句である。“complexity” がみごとに詠みこまれている。とりわけ, *in vivo*, *in situ* で中枢神経系の研究

でこういう経験をしている人は多いだろう。]

先にもあげた呼吸中枢、循環中枢をふくめた中枢神経機能にそれが内在する。これからの physiology における大きな問題はそこにある、と占ってもよいだろう。そしてまた、その complexityこそが、これまでの physiology が向い合ってきた問題でもある。それを解く手がかりを求めてその要素過程をさぐるという方向へ向って研究はすすめられてきたともいえる。その要素過程がだんだん明らかにされてきたいま、それを base として<生理>の complexity へもどろろというわけである。

この line 上で、最近提唱されている概念が physiome である[57]。physiome というのはまだ popular なコトバにはなっていないが、次のような意味が与えられている：『the term ‘physiome’ comes from ‘physio’ (life) and ‘ome’ (as a whole) and is intended to convey a quantitative description of physiological dynamics and functional behaviour of intact organism』(E.J. Crampin et al, 2004)；『The physiome is quantitative description of the functional organism in normal and pathophysiological states. The human physiome can be regarded as the virtual human. It is built upon the morphome, the quantitative description of anatomical structure, chemical and biochemical composition, and material properties of intact organism, including its genome, proteome, cell, tissue, and organ structures up to those of the whole intact being.』(J.B. Bassingthwaite, 2000)。これを敷衍して書きかえると、『「ヒト」を超えて、「人間」を対象とするとき、その“まるごと”の個体について生存から行動に至るまでの総体的な function を分子（さらには分子下）、細胞のレベルから情動、認識、精神までを integratively にかつ quantitatively に“まるごと”の状態で捉えること』ということになる。

一方、細胞を primary な機能要素とした<生理>の階層構造は、生理特有の統合的な「エネルギー変換システム」と「情報変換・処理システム」をつくっている、とみなせる。したがって、<生

理>の階層間をつないでいるのは、「情報」と「エネルギー」ということになる。本来、「エネルギー」と「情報」は共役関係にある。これは骨格筋の運動が、代謝エネルギーから機械的エネルギーへの変換と、神経系を介しての情報伝達（変換）が共役しているということからもわかる。ということは、<生理>の階層システムを制御するためには「情報」が必要であるということである。問題はその「情報」の担い手は何であるか、階層間でどのように変換されているか、ということをも具体的な「描像」として捉えること、その情報を quantitatively にどう表すかである。それにひとつの手がかり与えてきたのは Nobert Wiener の cybernetics の理論[58]である。とくにそのなかでも feedback 機構の概念は physiology に、定性的にはあるが、広く適用されている。これを補完するというかたちででてきたのが先にあげた自律分散システムと自己組織化という概念である。一方、情報という概念はやっかいである。その principle は C.E. Shannon の情報理論[59]であろうが、それを適用して<生理>における情報を定量化して記述することは容易でない[60]。

## V. 要素機能に対応したシステム機能を捉える

<生理>の階層性というのは、結局、機能要素が機能単位をつくり、その機能単位が organize されて機能的システムをつくり、それらがさらに organize されて高次の機能システムをつくっている、ということである。となると、その階層間の機能的な連繫 (functional linkage) をどのようにして捉えるか、ということになる。これが現代の生理学につきつけられている問題である。それは要素還元論的方法の方向を逆向きにすればよいというものではない。

方法論的な視点からいえば<生理>の階層には高低の階級があって、高級な階級から低級な階級の<生理>を捉えるには分解的手段でいけた。しかし、低級な階級から高級な階級の<生理>を捉えるためには分解的操作とはまったくちがった操作を要する。[ここで、高級、低級、という表現に違和感があるなら、高次、低次、としてもよい。]

いまのところ、それに対して、決定的な方法が確立されているとはいえない。結局は、それぞれの階層における機能を現象論的に整理し、そのなかに潜む規則性なり法則性なりを抽出して、要素的機能とのつながりを見出す作業を行なうしかない。それを次に具体的に見ていく。

### 1. 心室の収縮能

要素としての心筋の特性はシステム (primary system) としての心室の機能にどのようなかたちで現れるか。心室は myofibrils を要素として組織化された myocardium でつくられた袋であり、それが心臓という system の primary system として機能している。したがって、心室は myofibrils の収縮特性にもとづいて拍動する、ということになる。しかし、これだけでは myofibrils の収縮特性がどのような「形」(現象形態) で心室の収縮特性をつくりだしているのか、ということについては満足できるような説明にはならない。つまり、myofibrils から myocardium、そして心室への機能的連繋性の logic が掴みきれないもどかしさがある。

心臓は収縮⇔弛緩という cycle をくり返す。すなわち心周期 (cardiac cycle) である。この cycle にともなって、左心室はその容積と内圧が共役して変化し、その関係はひとつの loop を描く (図 22 A)。この loop は①血液の流入にともない容積が拡張し、内圧がゆるやかに増大する<流入期>→②心室の容積は一定に保たれたまま内圧が急激に増大する<等容性収縮期>→③大動脈弁が開いて心室が収縮し、容積が急激に減少し血液が大動脈へ押しだされる<駆出期>→④心室は弛緩し容積は一定に保たれたままの状態内で内圧が急激に下降する<等容性弛緩期>、の4相からなる。

Suga, Sagawa & Shoukas (1973) はイヌ心臓について巧妙な実験で、心室の心周期 loop から graphical な処方によって心室の収縮特性を表す方法を示した [61]。それを要約して述べる。心拍出量を固定して後負荷を実験的に変えたとき心周期における左心室の容積—圧変化の loop がどのように変動するかを調べた。[心臓にかかる前負荷 (preload)、後負荷 (afterload) いずれによっても

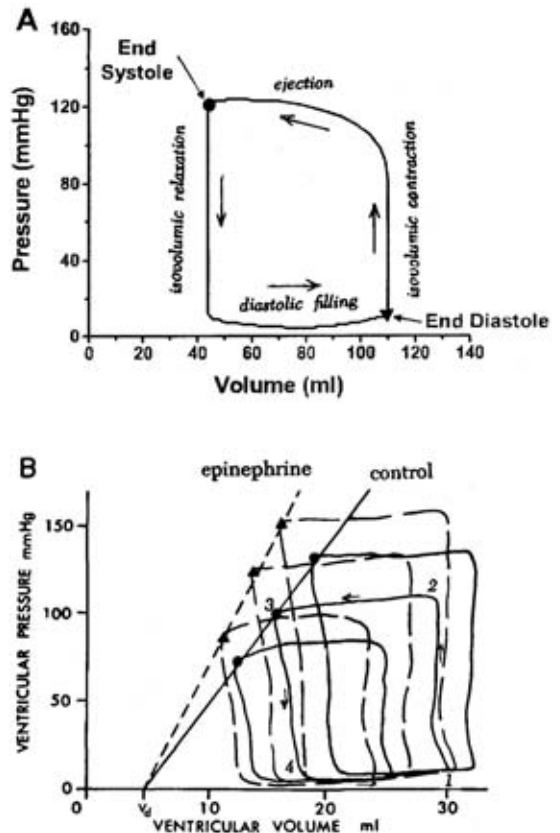


図 22. (A) 左心室の圧—容積ループの心周期 1 cycle における 4 相: isovolumic contraction stage → ejection stage → isovolumic relaxation stage → diastolic filling. (Burkhoff D, Mirsky I & Suga H: Am J Physiol (Heart Circ Physiol) 90:H502, 2006) (B) イヌ摘出心標本で左心室からの拍出量をを固定し、後負荷 (大動脈圧) を 3 段階に変化させたときの圧—容積ループの cycle 間変動。実線は対照実験、破線は adrenaline (epinephrine) 静注で得られたループ。いずれの場合も収縮期末の時点をつなぐと直線が得られ、それらは横軸 (容積軸) 上の  $V_d$  で交わる。(N. Suga ら [61])

心室の収縮性は変化しない。]この処方で心室容積を大きくすると内圧の変動幅は大きく、cycle の loop は全体として右側に移動し、心室容積を小さくすると内圧の変動幅も小さくなり、loop は左側へ移動する。そこで得られた loop 群のそれぞれの cycle の収縮期末の点 (図 22B の ● 印で示される) を結ぶと直線が得られる。adrenaline (epineph-

rine) を静注して (実験では  $2\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{min}$ ) 同じ実験を行ない同じように収縮期終末を結ぶとやはり直線が得られる。これは cycle の変動のなかにひとつの規則性があることを示しているということになる。対照実験および adrenaline 投与の条件での実験、それぞれから得られた2つの直線を V 軸 (容積軸) に外挿すると V 軸上の1点で交わる。いまその点を Vd とすると、

$$\frac{\text{収縮期終末における内圧}}{\text{収縮期終末における容積} - Vd} = k \quad (62)$$

という関係が成立し、得られた直線の勾配は  $k$  ということになり、この  $k$  が adrenaline 静注によって大きくなったことを示す。ここで、心筋に対する adrenaline の薬理学的効果を考慮すればこの  $k$ 、すなわち勾配は心室の収縮性を表している、という結論が引きだせる。これは、心室の収縮特性に関する規則性を graphical な処方で現象論的に捉えたものとして方法論的にも大きな意義がある。と同時に、これは <myofibrils という要素の収縮特性>—<Frank-Starling mechanism>—<心室というシステムの心周期にともなう収縮特性>の間の機能的繋がり (functional linkage) を示している。まさしく <生理> を捉える方法の提示である。ここに学ぶべきことが多い。

これによって、心臓に対する交感神経活動の陽性変力作用も、分子・細胞レベルから心室レベルを通して integratively に記述ができるようになった。菅弘之先生は上式 (62) で与えられた  $k$  を  $E_{\text{max}}$  とおき、心室収縮性の指標として、これを心活動におけるエネルギー変換の解析に適用している [62]。なお、臨床では  $E_{\text{max}}$  は心臓カテーテル検査で求めうる指標である。

## 2. その拡張的意義

以上述べた処方は、cycle 間の変動を人為的に設定した実験から導いたものであるが、*in situ* の実験 (測定) でも、cardiac cycle の描く軌跡はまったく同じではなく loop の形状は保たれたまま変動すること (cycle-to-cycle variation) が予想される。上記の菅弘之先生らによって開発された処方と考え方はこういう cycle-to-cycle variation (いかなれば複雑なカオス現象である) の解析にも適用

しうる。これまでくり返して述べてきたが、複雑なふるまい (現象) のなかに潜む規則性、法則性をどのようにして探しだすか、ということがシステム機能を解析するとき重要となる。生体システムは精密工学的に構成されていないが故に、である。

もうひとつ、心臓で要素とシステムの機能的つながりの例として心電図がある。心電図は心筋細胞の自発性活動電位を機能的要素過程とはしているが、それだけの特性で心電図を説明することはできない。心電図は心筋細胞の活動の単純な足し算としても得られない。ということは gap junction を介しての機能的合胞体というシステムと刺激伝導系を基盤にして心電図が機能的構造を示しているということである。[機能的合胞体というのは <生理> を捉えるというとき、きわめて意味深長な concept である。] したがって、例えば、先天性 QT 延長症候群もこのような心電図の機能構造としてのなり立ちを base にして、遺伝子からその病態の発現までの過程を捉えるべきである、ということになる。遺伝子には心電図は書きこまれていないし、遺伝子は心電図を動かしていない。しかし先天性 QT 延長症候群は遺伝性疾患なのである。[この禅問答様のなかに <生理> を捉える鍵が隠されていないか。]

## 3. ニューロン集団のとり扱い例 [63]

中枢神経系の神経回路や神経網を表示するとき通常はニューロン間の連結を単線で描くことが多い。しかし、じっさいは多数個のニューロンからなるニューロン群 (集団) に起始するおびただしい数の軸索とそれを受け入れるニューロン群の連鎖である。したがって、そのような神経回路、神経網のニューロンの活動を考えるとき、多数個のニューロンのなかのひとつのニューロン活動の特性というより、神経回路なり神経網を構成している多数のニューロンのうちどれぐらいのニューロンが興奮 (活動) しているかということ解析することになる。この問題については脊髄の運動ニューロン群 (ニューロンプール) に入力する筋紡錘からの知覚線維でつくられる反射弓について調べられている。筋を支配する神経に刺激電極を

おき知覚線維を刺激して、脊髄前根から興奮（活動電位）の細胞外記録を行えば単シナプス反射を記録できることになる。脊髄内の運動ニューロンプールで興奮したニューロンの指標として単シナプス反射（前根の興奮）の振幅、運動ニューロンプールへの入力の大さの指標として脊髄後根における求心性線維の活動電位の振幅、をもちいれば、運動ニューロンプールにおける入出力特性を調べることができる。求心性線維の活動電位の振幅（入力の集合電位）に対して単シナプス反射の振幅（出力の集合電位）をプロットするとS字状の曲線関係が得られる（図23b）。

この入出力関係は、このニューロンプールの結合にある仮定をおくと、数学的に導くことができる。いま、ニューロンプールは  $N$  個のニューロンによって構成され、1 個のニューロンには  $C$  個のシナプスの収束があるとす。このニューロンプールへは  $M$  個の知覚線維（Ia 群線維）が入力として入り、これが適当に分枝して  $N$  個のニューロンと at random に結合しているとす（図23a）。

そこで、ある時刻で、 $M$  個の入力線維のうち  $m$  個が興奮したとき、このニューロンプールのなかの、あるニューロンの  $C$  個のシナプスのうち、 $x$  個が興奮している確率  $P(x:m)$  は

$$P(x:m) = \binom{C}{x} \left(\frac{m}{M}\right)^x \left(1 - \frac{m}{M}\right)^{C-x} \quad (63)$$

に従うはずである。そこで、このニューロンプールで興奮したニューロンの数を  $n$  とすると、その全体に対する割合（比）は次式で表される。

$$\frac{n}{N} = \sum_{x=n_0}^c \frac{C!}{x!(C-x)!} \left(\frac{m}{M}\right)^x \left(\frac{M-m}{M}\right)^{C-x} \quad (64)$$

ここで  $n_0$  は、このニューロンプールのニューロンの閾値である（じっさいは、全てのニューロンの閾値が等しいとはかぎらないが）。したがって  $c$  および  $n_0$  の値を与えれば、このニューロンプールの入出力関係は求められる。また、 $c$  と  $n_0$  は実験で求めることができる。  $c=50, n_0=35$  としたときの入力・出力関係の graph が図23bである。ここで述べたとり扱いはニューロン群（集団）についてのかかなり単純な例であるが、このような入出力関

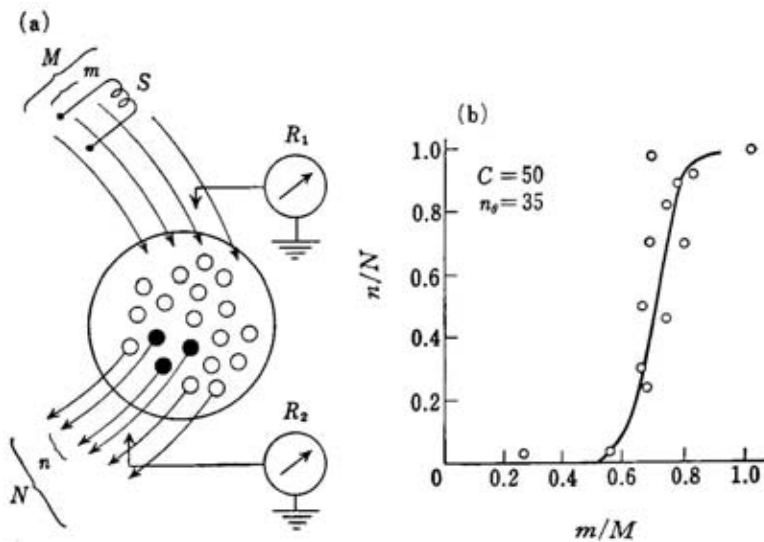


図23. (a) ニューロンプールに入力する線維数  $M$  本（そのうち  $m$  本が興奮している）と、出力線維数  $N$  本（そのうち  $n$  本が興奮している）のときの回路模式図。  $m/M$  に比例した振幅をもつ集合電位を  $R_1$  で記録し、  $n/N$  に比例した集合電位を  $R_2$  で記録する。  $m/M$  の値は刺激  $S$  の強さを調節することによって変える。(b)  $m/M \sim n/N$  関係。  $\circ$ 印は実験値、実践は  $C=50, n_0=35$  として、式 (64) から得た曲線。（塚原 [63]）

係を示すニューロン層をいく重か重ねることによって、そこを信号が通過する多重 network について解析することができる。じっさいは中枢神経機能がこれだけで解けるはずもないが、ひとつの手がかりにはなりそうである。ほどけるところからほどいていくしかない。そのためには、まず現象の枠組みを捉えることである。配線図からこういう取り扱いを経て次の step へとすすむことになる。

## VI. <生理>機能の個体発生

### 1. まえおき

「生きもの」特有の構造から「生きもの」特有の機能がつくりだされる。つまり<生理>機能の発現である。さらに「生きもの」の構造には階層性があり、それぞれの階層に応じてそれぞれ特有の機能が生じ、それらが統合 (integrate) されて個体は生きており、活動している。現代的生命観に立てば、生命は分子に直結している。広い意味では生命現象は分子によって行なわれている。遺伝情報の保持機能はまさに DNA 分子にある。「生きもの」の構造は primarily にはその DNA に組み込まれている設計図にしたがってつくられるというのは現代では常識である。かといって、<生理>機能がそれだけで捉えられたというわけにはいかない。その上にどのような<生理>機能が発現するかである。つまり、DNA→RNA→…→タンパク質→…→細胞→組織→…へと階層があがるとき、どの階層でどのような<構造>がつけられて、その<構造>からどのような<生理>が発現(創発)するか、そしてその機能はどのように organize されるか、ということになる。すなわち、<生理>の発生と、その階層構造の構築である。

これに対して、そのなりたちの「からくり」を解く論理は、<生きもの>の論理のなかにあるのではないか、という発想から、<生理>機能形成への個体発生学的アプローチという strategy がでてくる。そのねらいは、個体発生の過程で、<生理>の個体発生学的起原を探り、胚 (embryo) における形態形成にともなって<生理>機能がどのように形成されるかを追跡することであ

る。それは『The ontogenetic approach to generation of physiological events during natural development could be a useful and powerful strategy to study heart and central nervous system : it would allow us to analyze progressively the complicated (and complex) organization and architecture of both cardiac and nervous systems in a manner reminiscent of expansion of a complex function in a power series.』(K. Kamino : Jpn J Physiol 40 : 443, 1990) と言い表すことができる。そこで、その研究例として「心機能の発生」をあげる。

### 2. 心機能の発生 [64]

#### (1) いとぐち

個体発生の過程で、心臓は最初に<生理>機能が発現する器官である [65]。ならば<生理>の階層性のなりたちを発生学的・胎生学的な視点から追跡するには、まず、心臓を対象として選ぶべきではないか：それによって<生理>機能の発生・形成の基本的パターン、うまくいけばその principle が掴まるかもしれない。これが「心機能の発生」をとりあげた理由である。

まずニワトリ胚を例にして簡単に心臓発生のおさらいをする。ふ卵 30 時間ぐらいまでに管状の primitive な心臓が形成されてくる。ところが、この発生段階では経時的には胚の発達には著しい個体差がみられ、物理的な絶対時間をもって心臓の発達段階を一意的に決めることができない。一方、ふ卵 20~24 時間ごろになると、短い頭褶期という時期を経て、胚の正中線の左右に一对の体節 (somite) があらわれてくる。この時期を発生学では 1 体節期という。この時期から 13 番目の体節があらわれる 13 体節期までの段階が神経胚形成期である。この発生初期の期間では体節の数と胚の発達の程度がよく一致する。[こういうところに「生きもの」の妙味がある。] そういうことから、発生学では体節の数をもって胚の初期段階のもの指しとする [66]。[生物時計のひとつともいえる。]そこで以後、心臓の発育段階をその体節期をもちいて記述する。まず 4 体節期になると中胚葉細胞層として形成される左右一对の心臓原基が形

成されてくる。この原基は6体節期から7体節期の初期にかけて、内面の内皮性の心内膜層(endocardium)と外膜である心筋層(epi-myocardium)とからなるきわめてデリケートな一対の管状の心臓原基(cardiac primordia)となり、前腸門(anterior intestinal portal)の両側に位置するようになる。[あとで述べるが、この時期に<生理>機能が発現する。]

この左右一対の心臓原基は胚の正中線へ向って寄ってきて、just 7体節期中期になるとおたがいに前方から後方へ向って融合しはじめ8体節期にはひとつの管状のprimitiveな心室が形成される。つづいて、10体節期に心房、21体節期までには静脈洞の部位が融合して単一な管状心の形成が完了する。この過程は体節の数を指標として記述するかぎりまったく個体差がみられない。「おどろくべき」というしかない「できごと」である。このことは心臓の形態形成と機能形成を論じるとき、きわめて重要となる。

心機能というとき対象となるのは、自発興奮能(すなわち心電活動)、心リズム、心筋の収縮能と興奮-収縮連関、心拍動、である。心臓という器官の<生理>の基礎となるこれらの機能が、発生初期段階のどの時期に、どの部位に、そしてどのような「かたち」で発生/発現してくるのか、そして、それらにともなってpacemaking area、興奮伝播、心筋の収縮波の伝播、はどのようなパターンでどのように形成されてくるのか、ということが先ず問題になる。

## (2) 自発興奮・リズム・pacemaking area

これらのなかで、心拍動(beat)とそのリズムの発生的研究は1860年代から1940年代にかけて(なんと1世紀近くである)なされ、多くの知見が集積した[67]。これが心機能発生研究のprimary stageである。一方、心臓の形態発生、形態形成の研究がすすんできて、1960年代ぐらいまでにはほとんど(遺伝子とのからみは残しながらも)解きあかされ、「発生的」という意味では体系化された[68]。これは<機能>の発生、形成、の研究にとって重要である。というのは、先にも指摘したように『「生きもの」の機能は「生きもの」

特有の構造から発現してくる』が故にである。構造を抜きにした機能の研究も理解もありえない。

ところが、心機能の導火線ともいえるべき自発性興奮(自発性活動電位)についての研究は1950年代から電気生理学、とくに微小電極法による研究がその発生的起原(embryonic origin)を求めて激しい競争のもとに試みられてきたが、ひとつの壁にさえぎられて14体節期(ふ卵後約35時間ぐらい)以前の初期胚の心臓については解明されないままであった。それはどうしてだったかという、心原基やprimitiveな管状心の細胞は微小(径5 $\mu\text{m}$ 以下)、かつ構造が脆弱で微小電極が刺入できない。すなわち微小電極をもちいる通常の電気生理学の実験手法が適用できないという方法的制約のためであった。[<生理>の研究が実験、計測技術の制約が壁になり、その進展が阻まれている例は多い。それを破るのが研究である、といってもいいかも知れない。すなわちbreak throughである。]

壁につきあたっていた心筋機能の発生的研究にbreak throughがもたらされたのは1978年になってからである。それはvoltage-sensitive dyesをもちいた細胞電位活動の光学的計測法[43]の導入によってであった。といってもその時期、その計測法は確立されたものでもなく、計測装置も市販されているわけでもなく、心筋細胞に最適なvoltage-sensitive dyesのdesignと合成、計測装置の設計と自作組み立てをすすめながら研究は開始された[69]。これをもって、心電活動の初期発生に関する研究は一挙にすすみ、それまで空白状態であった心機能形成の初期過程は解決されることになる。

これまで、いくつかの例で、<生理>を捉えるうえで実践的(practical)に重要なことは実験・計測のtechnologyであるということを目指した。じっさい研究の新しい局面は新しい実験あるいは計測法の開発導入によって拓かれてきている。という視点から、ここで補足的に細胞膜電位活動の光学的計測法導入の意義について簡単にふれておく。

細胞の電位活動は、1950年代から通常、微小電

極をもちいた細胞内記録法によって研究されてきている。この方法によって、neuron や心筋細胞をはじめとして単一の細胞レベルでの電気生理学的研究はすすめられてきた。しかし、この方法にも、微小な細胞には適用できない、多数個の細胞や多数領域からの電位活動を同時記録できない、という制約がある。これを補完するかたちで開発、導入されたのが、voltage-sensitive dyes を probe とし、photodiode array を検出 device としてもちいた多数部位同時計測 (multiple-site optical recording) 法である。これによって微小細胞の電位活動の記録に加えて、多数領域 (部位) の電位活動の同時記録が可能となったが、これが、心機能の発生研究にとっても強力な手段となった。また、この同時計測法がこんにちの imaging 法につながってきている。

以下、ニワトリの6体節期から9体節期の初期

胚における心機能の発生、機能形成について要約的にまとめる。心機能の発生で、先ず問題になるのは、心筋の興奮が始まるのはいつか、である。光学的シグナルに変換された自発性の活動電位がはじめて記録されるのは6体節期のまだ融合していない心臓原基からである (図24)。[これから述べる活動電位というのはすべて光学的シグナルに変換されて記録されたものであることに注意。] その活動電位はきわめて小さいながらも、しっかりとリズムをもっている。これは、心筋の自発興奮能 (spontaneous excitability) とリズム能 (rhythmicity) は共役して形成されるということの意味している。その最初の自発性活動電位は左心臓原基か右心臓原基のいずれか一側性にその全域で同期して発現するが、左右心臓原基で時を同じくして現れることはない (図24)。つまり、心臓原基は左右が並行して形成されるが、リズム性の

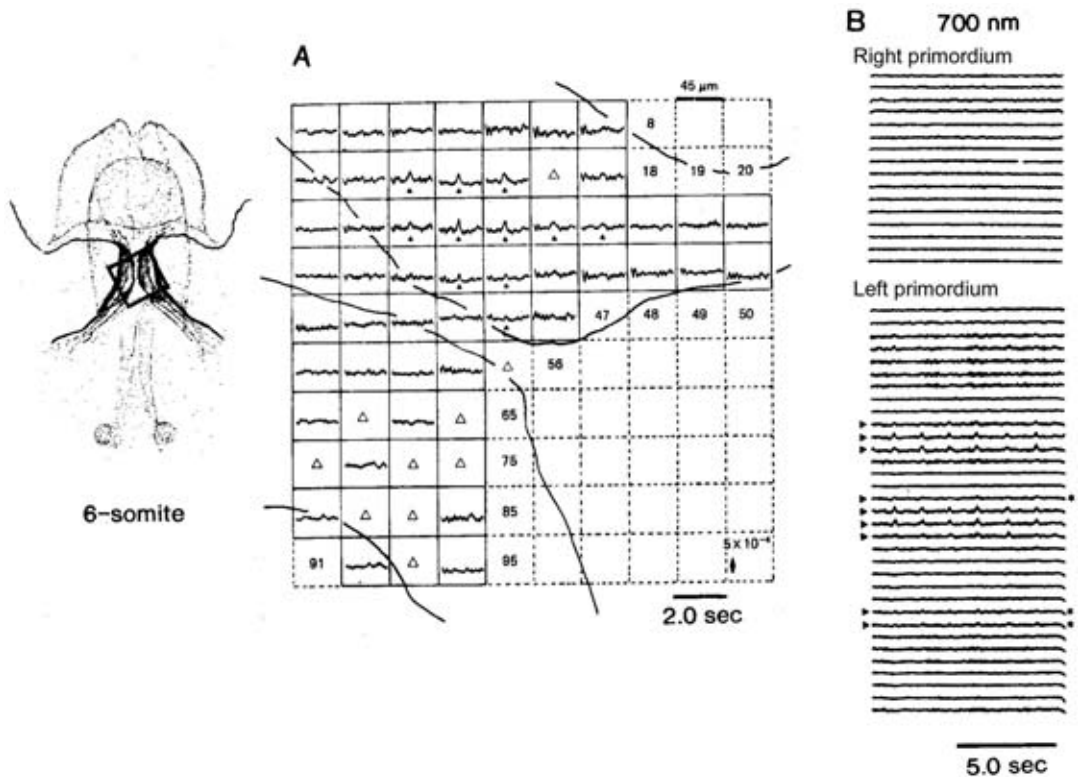


図24. A. 6体節期ニワトリ胚の融合以前の心臓原基から光学 (吸光) シグナルとして記録された自発性活動電位。シグナルが検出された部位に対応させて display している。B. そのシグナルと同調性を示す。

自発興奮能は左右心臓原基で時間軸に関しては非対称である。その優位性が左側か右側かという点では標本ごとに variation があって一意的には決

まらない。これは phenotype の形態形成と機能形成はかならずしも一致しないという例のひとつである。ひとつの形態が形成されたとき、そこ

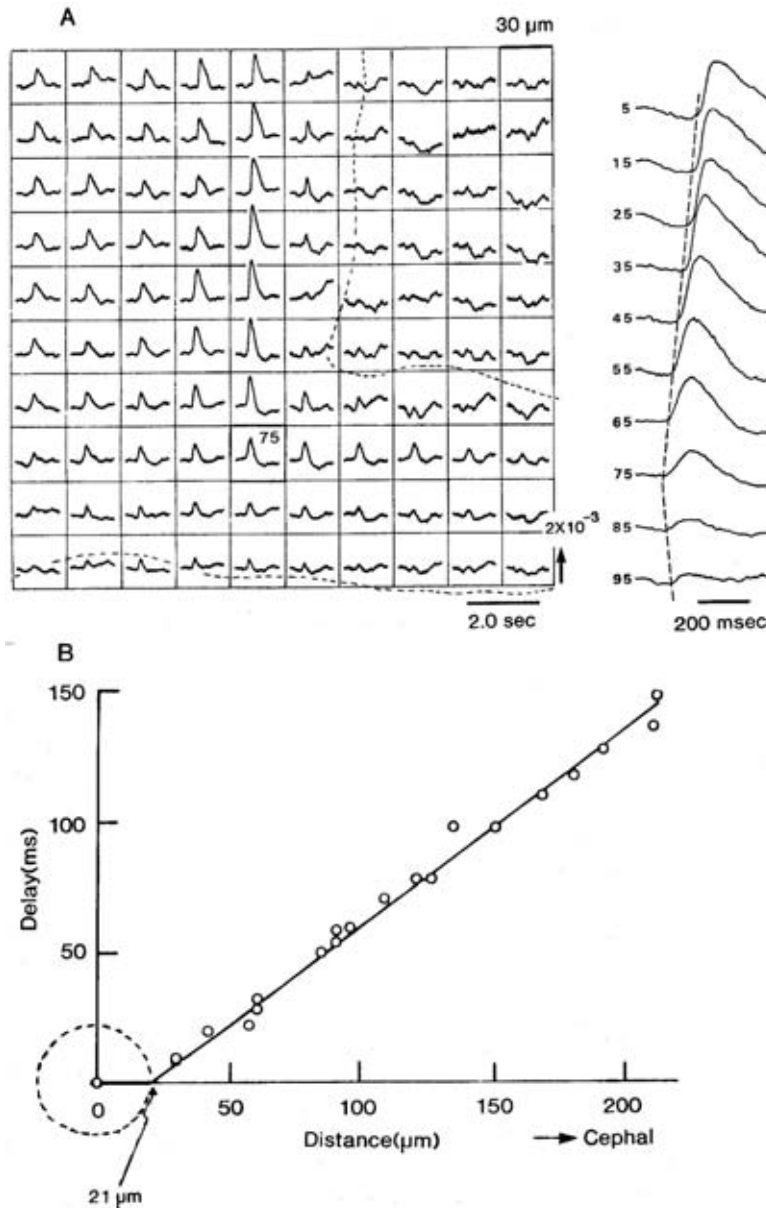


図 25. A. 9 体節期（初期で心筋収縮開始直前とみなせる）のニワトリ胚心臓における自発性活動電位の多部位同時記録。シグナルが検出された位置にあわせて display（左側）；部位間における活動電位の立ち上りの遅れ（delay）を示す（右側）。B. 活動電位が最初に発現した位置 75 からの距離に対して活動電位の時間的遅れをプロットして作成したグラフ。

にく生理>機能をつくりだすどのような cellular あるいは subcellular な構造がつくられたか、が問題となる。おそらく、細胞膜における ion channels の形成だろう。あるいはそれ以外の因子かもしれない。しかし、いまのところ、それらをあばきだす手だてではない。心臓原基細胞は patch clamp 法をうけつけないからである。ここでそれを捉えるための新しい方法の開発が必要である。

左右心臓原基の形成→左右心臓原基の融合→primitive な管状心の形成、と心臓形成がすすんでくると管状心の全域からリズムカルな自発性活動電位が記録される。図 25A は 9 体節期 (初期) のニワトリ胚の心臓の自発的活動電位を光学シグナルに変換して 100 ヶ所の分画領域から同時記録している。最初の興奮は領域 75 から記録され、心臓全域に伝播している。さらに、領域 75 から記録された活動電位と他の領域から記録された活動電位の間には立ち上りに遅れがみられる。そこで、その遅れを領域 75 からの直線距離に対してプロットする (図 25B)。するときれいな直線関係が得られる。ここで、この直線を横軸に外挿すると直線は横軸の  $21\mu\text{m}$  のところで交わっている。この切片を半径として原点を中心とする円を描くことができる。この円で囲まれた領域が pacemaking area に相当することになる。この graphical な処方を適用して、心臓形成期における pacemaking area は円形状で面積が  $1200\sim 3000\mu\text{m}^2$  ぐらいであることが示された [70]。[この方法は機能的微小測量法と名づけられた。]

図 25B のプロットは、pacemaking area に発生した興奮が心臓全体に等速度で同心円状に伝播することを示している。直線の勾配の逆数からその伝播速度として約  $1.3\text{mm}/\text{sec}$  が得られる。この値は成体心に比べて非常に小さい。これはこの時期の活動電位には fast Na spike が欠如していることに加えて、gap junction の形成が未発達 (数が少ない) であることを示している。と同時に伝播パターンが同心円状ということは gap junction が心臓全域で均一に形成されていると考えられる。ということは、この段階では、まだ特殊な刺激伝導系は形成されていないことを示している。それ

はもっとあとになる。

この pacemaking area は 8 体節期初期～中期では場所的に移りやすく、その位置が左右で揺れているが、8 体節期終末期から 9 体節期には次第に安定してきて左心房原基 (まだ未融合) の位置に局在化するようになる。11 体節期になるとそれは静脈洞原基の位置に移動する。発生段階がさらにすすむと、心臓各部の配置や立体的変形をとめないながら、成体心でみられるように洞房結節の位置に定着する。

このような形成初期における心臓は心内膜層と幼弱な心筋細胞が一層に並んだ心筋層 (epimyocardium) だけからなり、その間は cardiac jelly とよばれる物質で満たされている。この心筋層から活動電位由来の光学シグナルを検出しているので、2次元平面層から電位活動を記録しているとしてよい。一方、電子顕微鏡像から心臓形成初期の心筋細胞は直径が約  $5\mu\text{m}$  の球状をしていることがわかっている。したがって、この時期における pacemaking area は  $60\sim 150$  個ぐらいの細胞群であり、それらが同期して pacemaker 機能を形成していることになる。成体心でも pacemaker 部位では 100 個ぐらいの細胞が同期していることが示されている [71]。したがって、pacemaking area は心臓の発達とともに形成されてくる、というより、primitive な管状心ですでに 'cell-population' としての原型がつくられる、といえる。

そこで、このような pacemaking area はどのようにして形成されてくるのか、という問題になる。8 体節期～9 体節初期の pre-contractile [6 体節期からこの発生段階までには電氣的興奮のみで、筋収縮はまだない。]の管状心から記録される活動電位の光学的シグナルではその第 4 相に slow diastolic depolarization を識別できる。そして、その傾きは pacemaking area で最も大きくそこを離れるにしたがって序々に小さくなる [72]。さらにこの場所的勾配は 8 体節初期～中期では小さくかつ変動して揺れており、それにとまって pacemaking area は場所的に変動する。8 体節期中期から 9 体節期へすすむにしたがって pacemaking

area の活動電位シグナルの第4相の傾きは大きくなり、それに併せて場所的勾配は大きくなっていき、pacemaking area の位置も安定してくる。以上の evidence に加えて、もうひとつの実験結果をあげる。9 体節期の心臓にメスをいれて正中線で左右に切り離してみると、左側にも右側にもリズムミカルな自発活動はこのころが、左側、すなわち pacemaking area が存在する側のリズムが速い。同じようにして、心室を頭尾方向に切り離すと頭側にも尾側にもリズムをもつ活動電位が記録される。この場合にも pacemaking area をふくむ尾側がリズムは速い。そして、どの場合にも、切り離す前のリズムは切り離したあとの左側あるいは尾側のリズムとほとんど同じである。ということは、9 体節期で心臓全体のリズムは、左尾側のリズムに支配されていることを意味する。これは先に述べた pacemaking area の位置に一致する。さらに 5~7 体節期で心臓原基を微小外科的手技で 4 個、6 個、8 個の部分に切断して胚培養すると 4 個、6 個、8 個の心臓片(多重心)をもつ胚ができる。そのような心臓片の間にもリズムに差がみられ、そのなかで、最も速いリズムは左心房原基に相当するところにみられる[73]。そこが 9 体節期での pacemaking area が位置する場所になる。ここで、この pacemaking area の局在化のからくりの問題がでてくる。それは pacemaker cells の移動としては考えにくい。そこには、おそらく、pacemaker cells の分化、発達と細胞死と併せて心室における固有筋の分化、発達、増殖が時間的、場所的に絡み合った process と考えられる。

pacemaker cells の分化、発達と関わる evidence として、リズムの発達がある。6 体節期における心臓原基に発現する自発性興奮のリズムは非常にゆっくりして遅いが、心臓形成がすすむにしたがって、それは dramatic に速くなっていく。その増加は 10 体節期以降もつづいていく。ところが、ふ卵 11 日ごろになると、そのリズムの速さが急に遅くなる。この時期に pacemaking area に副交感神経(vagus nerve)が接続しリズムに抑制がかかるようになったことを意味する。すなわち神経性制御機能の形成である。さらに、pacemaking

area の形成は自己組織化(self-organization)としてみなせる: すなわち、構成要素である pacemaker cells の相互作用(電気的 coupling)によって系全体(pacemaking area)の性質が決まり、それがまた構成要素(pacemaker cells)の相互作用(電気的 coupling)に還元されるというシステムである。そして、それは時間的な契機と場所的な契機が共役してなりたっている。

### (3) 興奮—収縮連関・筋収縮・心拍動[75]

次の問題は、心筋収縮・心拍動である。ニワトリ初期胚で 9 体節初期までは自発性の活動電位は発生するものの、心筋の収縮はまだ発現していない。心拍動は心筋収縮を要素過程とするシステム機能であるが、光散乱(light scattering)シグナルの顕微計測で心筋細胞にきわめて微小な収縮が記録できるのは just 9 体節期中期である。その微小な収縮はまず管状心室の右辺縁部に局限して発現する。

心筋の収縮活動の発現は、それまでに筋細胞膜に形成されている自発性の電気的興奮能と筋の収縮能がつながったこと、すなわち興奮—収縮連関が形成されたことである。成体では心筋の興奮—収縮連関には筋小胞体が関与する。しかし、形成初期の心筋細胞には筋小胞体は観察されない。ということはこの時期における心筋細胞の興奮—収縮連関のシステムは未完成で、筋小胞体を介さない primitive な興奮—収縮連関といえる。一方、この時期の心筋細胞の活動電位は Ca-依存性である。したがってその Ca-依存性の活動電位にともなって細胞内に入る  $Ca^{2+}$  が myofibrils に直接はたらきかけて心筋の収縮を引き起こすと考えられる。これは、哺乳動物よりカエルの心筋の興奮—収縮連関の様式に近い。ということは、この形成初期の心筋における興奮—収縮連関の様式はその進化を考えるうえで意味がありそうである。

一方、9 体節期における収縮能の発現と併せて、収縮系の構造の形成を電子顕微鏡で観察すると収縮の発現と actin・myosin filaments から構成される myofibrils の形成が一致する。このとき、はっきりとした Z 線とそれとつながった actin fila-

ments と myosin filaments の配列構造を観察することができる[75]. これに Ca-依存性の活動電位ということ を考慮すると, 当然 troponin, troponomyosin の機能構造も形成されていると考えてよい. なお, myofibrils の構造形成は管状心室の右辺縁部から始まることが示された. これは心筋収縮が最初に発現する部位と対応づけることができる. いわゆる「構造」と「機能」の連関の形成である.

9 体節期中期における心筋収縮能の形成について 10 体節期以降になると心拍動が開始する. 心室右辺縁部の微小な心筋収縮から心拍動への発達 は, 光散乱変化の複雑な波形の変化として捉えられる. さらに 9~17 体節期の心室の拍動パターンは video-imaging 法をもちいて, 心室辺縁の画像化で示された (Sakai et al [74]). 血液の流動パターンも解析されている[76]. hemodynamics 機能すなわちシステム機能の「発生」と「形成」である. [これで, 心機能発生の secondary stage には終止符が打たれた. 心機能発生研究の primary stage を総括した B.M. Patten の Physiol. Rev. (1949 [67]) からその secondary stage をまとめた K. Kamino の Physiol. Rev. (1991 [64]) まで 42 年が経過している. これについて, third stage

はアメリカのいくつかの groups ではじめられている. (Novartis Foundation Symposium 250 on "Development of Cardiac Conduction System", London, 2002)]

#### (4) 補足的コメント

以上の 'できごと' を発生段階ごとに表したものが図 26 である. ここで指摘できることは, 先にもふれたが体節 (somite) の数と形態, 構造の形成時期との間に直接的な対応性がみられ, それに対応して機能も発現していることである. これには個体差がまったくみられない. これは遺伝子レベルから機能発生・形成が何らかの 'かたち' で link していることを示している. これに, (genomics) — (morphogenesis) — (functiogenesis) 連関という表現を与えておく. [これもまた <生理> である.] この遺伝子レベルで考えられるのはおそらく *hox* gene ではないか. 事実 *hox* gene と心臓の形態形成との関係については研究がはじまっている. しかし, somite, さらには「機能形成」(functiogenesis) との関連についてはまだ取りあげられていない.

もうひとつは, 形態形成, 構造形成と機能形成の 3 つ組み共役 (triple conjugation) である. これも先にもふれたが, 心臓形成の初期 (6 体節期~9

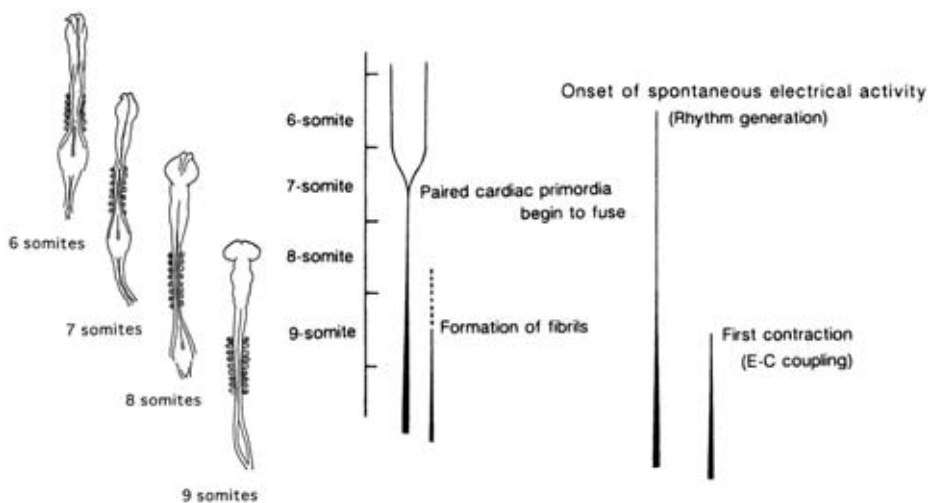
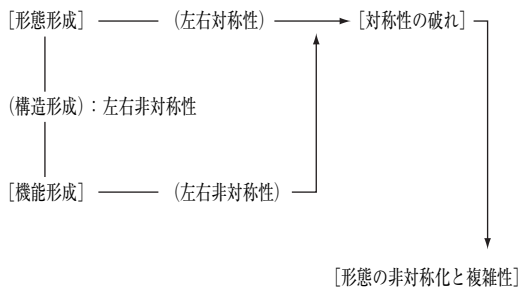


図 26. 初期胚 (ニワトリ) における体節 (somite) の数と形態形成および機能形成の対応性.

体節中期)では、心原基から primitive な管状心に至る形態形成は体軸に関して左右対称である。これに対応して、6~7 体節期での自発興奮機能、リズム機能の発現も左右対称性である。ところが、8 体節末期を過ぎるとリズム能には場所的勾配を生じ、それは 9 体節期における左右非対称性の pacemaking area の形成と左心房原基部への局在化につながってくる。さらに、9 体節期における myofibrils の形成も左右非対称で、これに応じて心筋の収縮性も非対称に現れ、心拍動パターンの非対称性が作りだされる。10 体節末期以降になると、primitive な管状心の形態の対称性は破れ、それにつづいて立体的に複雑な形がつくられていく。これには、形態、構造、機能の発生・形成が共役し、形態形成に機能形成が自己無撞着的に関係することを示している。これはまた自己組織化へのルートである。さらに、11 体節期以降における心臓の stereological な「形」の形成には血液流動が関与しているにちがいない。この流れを応急的に次のような図式で表しておく。



ここで、遺伝子情報と環境因子の絡みがある。これは心臓に限ったことではない。たとえば[77].

## VII. Prognosis

以上、この LECTURES でとりあげた事例はわたくしがこれまでの 40 年間に実習、講義、そして実験・研究で関わってきた項目のなかから、<生理>をどう捉えるか、という stance で選んだ。したがって、やや寄せ鍋的になっているが、それが<生理学>であるという認識：すなわち、<生理>は論証的に扱えないにしても、「一つ」であり、研究領域ごとに別々に動いているわけではない、さらには、分子・細胞とシステムズが別々に動い

ているのではない、ということをも主張したかったからである。なお、とりあげた事例は比較的ふるいところから選んだ。これは<生理>を捉える、という意味で<physiology>を勉強するとき、教授するとき、それが体系化されてきた背景を的確に読み抜くことの必要性、重要性を語りたかったからである。そしてこれは、自分自身の研究が生理学（あるいは科学）の流れに、どう位置づけられ、<physiology>の体系の中にどう組み入れられるか、という認識にもつながる。

まだ、とりあげるべき事例、論じるべき問題は多い。それらは宿題として、ひとまず、この LECTURES に幕を降ろす。これが契機となって議論がよびおこされたら幸いである。もういちどくりかえすが、<生理>は閉じた論理でなく開かれた論理である。

## 謝辞

おわりに本稿執筆をすすめてくれた学生時代からの畏友、そして日生誌の前編集委員長、岡田泰伸教授（生理学研究所）に感謝する。さらに、原稿の整理、推敲にあたって多くの貴重な comments を寄せ、そして原稿の仕上げに献身的に協力してくれた酒井哲郎教授（琉球大学医学部）にお礼申し上げる。そしてまた文献の収集でお世話になった佐藤勝重講師（東京医科歯科大学大学院）に合わせて謝意を表する。

## 文献 (IV—VII)

46. 忽那恵三：<階層>理論の基礎的枠組み。：「エビステーマー」第1号（1985年8月），朝日出版社，pp 376-399, 1985 (Hartmann の原著論文もこの中に引用されている。)
47. von Bertalanffy L: Das biologische Weltbild I—Die Stellung des Lebens in Natur und Wissenschaft, A. Francke, AG Verlag, Bern, 1949. 飯島 衛，長野 敬訳：生命—生命論の考察—，みすず書房，1954；von Bertalanffy L: General System Theory—Foundation, Development, Application—, George Braziller, New York, 1968. 長野 敬，太田邦昌訳：一般システム理論—その基礎，発展，応用—，みすず書房，1973
48. Perutz MF: Stereochemistry of cooperative aspects in hemoglobin. Nature **228**: 726-739, 1970
49. Garby L & Meldon J: The Respiratory Functions of

- Blood. Plenum Medical Book Company, New York & London, 1977
50. Bohr C, Hasselbalch K & Krogh A: Über einen in biologischen Beziehung wichtigen Einfluss, den die Kohlen-sauerspannung des Blutes auf dessen Sauerstoffbindung übt. *Skand Arch Physiol* **15**: 401-412, 1904
  51. Kilmartin JV & Rossi-Bernardi L: Inhibition of CO<sub>2</sub> combination and reduction of the Bohr effect in haemoglobin chemically modified at its  $\alpha$ -amino groups. *Nature* **222**: 1243-1246, 1969
  52. Wyman J: Linked functions and reciprocal effects in hemoglobin: a second look. *Adv Prot Chem* **19**: 223-286, 1964
  53. Priban IP & Fincham WF: Self-adaptive control and respiratory system. *Nature* **208**: 339-343, 1965
  54. 文部省科学研究費補助金(重点領域研究)平成2年度—4年度:課題番号204,「自律分散システム」研究成果報告書(領域代表者:伊藤正美),1994;伊藤正美:自律分散システムと自己組織化.別冊・数理学—脳科学の前線(数理モデルを中心にして)—,サイエンス社,pp88-92,1997
  55. Waldrop MM: COMPLEXITY—The Emerging Science at the Edge of Order and Chaos—. A Touchstone Book, Simon & Schuster, New York, London, Tront, Sydney, Tokyo, Singapore, 1992
  56. Kandel ER, Schwartz JH & Jessel TM (eds): Principle of Neural Science (Third Edition), Appled & Lange, East Norwalk, 1991; Purves D, Augustine G, Fitzpatrick D, Katz LC, LaMantia A-S & McNamara JO (eds): Neuroscience, Sinauer Associates, Sunderland, 2001; 伊藤正男: 脳の設計図(自然選書), 中央公論社, 1980; 塚原伸晃: 脊椎動物の制御システムと高次制御中枢, 「神経回路と生体制御」(大沢文夫ほか編)—生物科学講座6, 第4章—, 朝倉書店, pp 213-272, 1976; 丹治 順: 運動の認知的制御, 科学 **61** (特集・脳の高次機能): 271-278, 1991
  57. Basingthwaighte JB: Strategies for the physiome project. *Ann Biomed Eng* **28**: 1043-1058, 2000; Hunter PJ & Borg TK: Integration from proteins to organs: The physiome project. *Nature Rev Mol Cell Biol* **4**: 237-243, 2003; Crampin EJ, Halstead M, Hunter P, Nielsen P, Noble D, Smith N & Tawhai M: Computational physiology and the physiome project. *Exp Physiol* **89**: 1-26, 2004
  58. Wiener N: Cybernetics—Control and Communication in the Animal and the Machine (2nd ed.). John Wiley & Sons, 1961; 池原止戈夫ほか訳: サイバネティックス—動物と機械における制御と通信—, 岩波書店, 1962
  59. Shanon CE & Weaver W: The Mathematical Theory of Communication. Univ of Illinois Press, 1949
  60. 寺本 英: 秩序とネグントロピー, 「生命の物理」(大沢文夫, 寺本 英編)岩波講座・現代物理学の基礎9, 第9章, 1972 が参考になる.
  61. Suga H, Sagawa K & Shoukas AA: Load independence of the instantaneous pressure-volume ratio of the canine left ventricle and effects of epinephrine and heart rate on the ratio. *Circ Res* **32**: 314-322, 1973
  62. Suga H: Ventricular energetics. *Physiol Rev* **70**: 247-277, 1990; 菅 弘之: 教育講座「心機能」3回シリーズ. 日生誌 **65**: 167-176, 204-216, 260-276, 2003; 菅弘之: 心筋の Mechano-Energio-Informatics. 生体の科学 **55** (特集・心筋研究の最新線): 291-295, 2004
  63. 塚原伸晃: シナプス, 神経回路, 神経網. 「神経回路と生体制御」(大沢文夫ほか編)—生物科学講座6, 第2章—, 朝倉書店, pp 66-136, 1976
  64. Kamino K: Optical approaches to ontogeny of electrical activity and related functional organization during early embryonic heart development. *Physiol Rev* **71**: 53-91, 1991; Kamino K, Hirota A & Fujii S: Localization of pacemaking activity in early embryonic heart monitored using voltage-sensitive dye. *Nature* **290**: 595-597, 1981; 神野耕太郎: 心臓の発生と調律の発現. 心電図 **18**(suppl 2): 32-54, 1998; 神野耕太郎: 心機能の初期発生. 科学 **55**: 290-299, 1985
  65. アリストテレス全集—動物誌下・動物部分論—(島崎三郎訳), 岩波書店, pp 335-341, 1969; Boyd JD: Development of the heart. In: Handbook of Physiology. vol 3 Circulation sec 2, pp 2511-2543, 1965
  66. Hamburger V & Hamilton HL: A series of normal stage in the development of the chick embryo. *J Morphol* **88**: 49-92, 1951
  67. Patten BM: Initiation and early changes in the character of the heart beat in vertebrate embryos. *Physiol Rev* **29**: 31-47, 1949
  68. Patten BM: Early Embryology of the Chick, McGraw-Hill, New York, 1971
  69. 神野耕太郎: 膜電位のうごきを顕微鏡で見る—研究の個人的回想—. *Olympus Microscope Review (OMR)* **24**: 4-13, 1995
  70. Kamino K, Komuro H, Sakai T & Hirota A: Functional pacemaking area in the early embryonic chick heart assessed by simultaneous multiple-site optical recording of spontaneous action potentials. *J Gen Physiol* **91**: 573-591, 1988
  71. 入沢 宏: 心臓の生理学, 岩波書店, pp 137-139, 1982
  72. Kamino K, Komuro H & Sakai T: Regional gradient of pacemaker activity in the early embryonic chick heart. *J Physiol (Lond)* **402**: 301-314, 1988
  73. Sakai T, Yada T, Hirota A, Komuro H & Kamino K: A regional gradient of cardiac intrinsic rhythmicity depicted in embryonic cultured multiple heart. *Pflügers*

- Arch-Eur J Physiol **437** : 61–69, 1998
74. Kamino K, Hirota A & Komuro H : Optical indications of electrical activity and excitation—contraction coupling in the early embryonic heart. *Adv Biophys* **25** : 45–93, 1989 ; Hirota A, Kamino K, Komuro H & Sakai T : Optical studies of excitation—contraction coupling in the early embryonic chick heart. *J Physiol (Lond)* **366** : 89–106, 1985 ; Sakai T, Hirota A & Kamino K : Video-imaging assessment of initial beating patterns of the early embryonic chick heart. *Jpn J Physiol* **46** : 465–472, 1996
75. Hiruma T & Hirakow R : An ultrastructural topographical study on myofibrillogenesis in the heart of the chick embryo during pulsation onset period. *Anat Embryol* **172** : 325–29, 1985
76. Sakai T : Video-imaging visualization of blood flow dynamics in early chick embryo. *Jpn J Physiol* **53** : 385–388, 2003
77. Momose-Sato Y, Sato K & Kamino K : Optical approaches to embryonic development of neural functions in the brain stem. *Prog Neurobiol* **63** : 151–197, 2001