

# LECTURES

## 生理学序説—『生理』をどう捉えるか— [1]

東京医科歯科大学  
神野耕太郎

### 要 旨

〈生理〉をどう捉えるか、〈生理〉学とは何だろうか、という問いかけは生理学を学び勉強するとき、教えるとき、研究するとき、いつもつきまどってくる命題である。それも、生理学とその関連領域の研究状況が激しく変貌したこんにち、とくに深刻な問い直しをつきつけられ、さらには、研究、教育をふくめて「生理学のありかた」にまで波及してきている。このLECTURESでは、そういう状況を念頭において、古典から現代に至る生理学の流れのなかからいくつかの事例をひろいあげて、通常の教科書での説明を補足する形でトレースし直しながら、できるだけevidenceに即して、〈生理〉、〈生理〉学について考えてみる。これは、おさらいでもあり、ネオ生理学入門でもあり、試論でもあり、問題提起でもある。

キーワード：生理，物理，現象，実体，メカニズム，階層性

### I. 古典にみる〈生理〉

#### 1. HarveyとDescartes [1, 2]

1628年、イギリスの医学者・生理学者、William Harvey (1578-1657) は有名な“Exercitatio anatomica de motu cordis et sanguinis in animalibus” (動物の心臓ならびに血液の運動に関する解剖学的研究) を著した。これはこんにちに至るまで読みつがれている生理学の古典のなかの古典である。Harveyはそれまで支配してきたGalenus流の教条主義的考え方に訣別して自分自身の観察と実験事実にもとづき「血液は循環している」ということを実証した。それは哲学的思弁でも観念論でもなく、人体解剖学、比較解剖学、など自らの実践によって体得した医学に関するすべての知識、知見に加え、血管結紮実験をはじめとするきわめて巧みに考案された生理学的、定量

的実験でなし逃げられたということに医学的ということと同時に現代的意義をふくんでいる。ここで注目すべきもう一つのことは毛細血管の存在が知られていなかった当時において『血液は、静脈→心臓→動脈へと一方向性に流れ、それを駆動しているのは心臓であり、血液の逆流を阻止しているのは静脈と心臓の弁である』というevidenceを軸にして可能な限りの観察と実験結果から『血液循環論』を外挿的に導きだしたことである。これは〈生理〉を捉える方法(technologyというだけでなくmethodology)のひとつの原点とみることができる。ちなみに、Marcello Marpighiが毛細血管を顕微鏡下に発見したのは33年後の1661年になってからである。一方Harveyの発見は、当時の医学には直接的影響を与えなかった。人が出血によって死んでしまうのを防ぐ方法をう

らづけたぐらいである。しかし、Harveyの研究は合理的な生理学を築く土台としてどうしてもなくてはならない役割を果たしている。

＜生理＞を捉える、という視点からのHarveyの血液循環論のもうひとつの側面は、その後に来た機械論的生理学とのつながり方である。その時代、機械論的自然観が背景にあり、「自然現象は‘機械的’に組みこまれた物質の運動として捉えることができ、その機械を分解し分析してそのなりたちを知ることによって、そこから生じてくる自然現象を理解することができる」という考え方（思想）が支配的であった。しかしながら、Harveyの研究には、機械論を意識したということは読みとれないし、また力学的考察もみられない。

機械論的立場から引き継ぐ形でHarveyの研究をとりあげたのはRené Descartes（デカルト）である。1637年、つまり、Harveyの血液循環論が出た9年後彼が著したこれまた有名な「方法序説」（Discours de la méthode）にHarveyの血液循環の研究を引用している。そのなかにデカルトはHarveyの血液循環論を「…心臓を通過したすべての血液が動脈に入るのに、なぜ動脈は血液で溢れることがないのかと訊ねられたならば、私はそれに答えるのにイギリスの一医師によって、すでに書かれているところをもってすればよい。われわれは、この方面において新しい見地を開拓し、動脈の末端に入り幾多の小通路が存在し、動脈が心臓から受けとった血液はそれを通して静脈の支管に入り、そこから再び心臓の方へ帰って行く、したがって、血液の流れは永続的な循環にほかならぬことを最初に教えたことに対して、この医師に賞讃を与えなければならない」（小場瀬卓三訳）と記している。また、実験上のいろいろな問題点も指摘している。しかしながら、Harveyの研究に対して、それを支持してはいるが、具体的な形での機械論的立場からの論評は行っていない。それについてはHarveyの研究を意識しながらもデカルト自身による実験と考察にもとづいた記述が、心臓の運動の機構を補完する形でなされている。

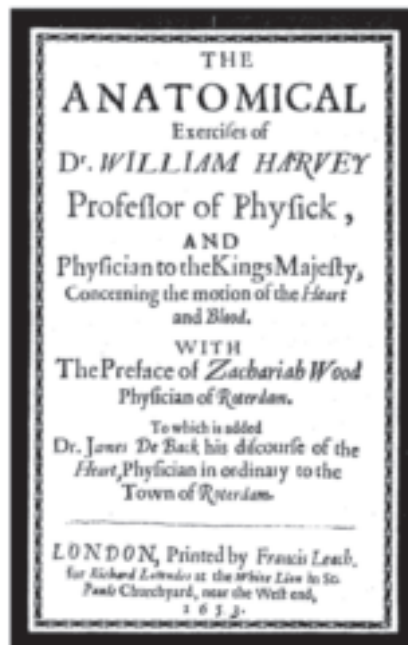


図1. Wiliam Harveyの血液循環論の英語版の表紙。『動物の心臓ならびに血液の運動に関する解剖学的研究』は1628年フランクフルトでラテン語版として刊行され、それに遅れること25年の1653年に英語版としてロンドンで刊行された。（東京医科歯科大学図書館蔵）

デカルトはその時代の機械論的自然観のもと、自らの自然学の体系化を構想している。つまり、それは宇宙から地球、そしてそこに存在する生物に至る壮大な階層的機械論という構想である。その体系に位置づけられる形として「機械論的生理学」の発想が出てくることになる。このlineにそってデカルトの心臓の運動はつぎのように説明されている：『血液は大きな水滴になって上・下大静脈から入ってくる。（したがって心臓は2個の水滴が同時に入ってくることになる。）そこでその水滴は心臓に入ると心臓の熱によって膨張し、それによって心臓全体がふくらむ。その結果、静脈の入口にある弁（5個の小さな扉と表現している：三尖弁と僧帽弁か？）を押しかえしてそれ以上の血液が心臓へ入りこんでくるのを妨げる（逆流を妨げるとはしていない）。そしてますますふくらんだ水滴は、心臓から動脈へ至る弁を開きそ

こから出て行く。そして心臓に残っている血液は再び冷却し、それにとまって心臓は収縮するのである。』というのである。『心臓はつねに身体のいかなる部分よりも熱がある』という考えを根拠にして、心臓を熱機関とみなして説明しているわけであるが、デカルトのこの論述からはポンプとしての心臓自体のはたらきはどこからも出てこない。すなわち、Harveyの「血液循環の駆動力は心臓である」ということを説明していない。デカルトは自ら動物の解剖をやっている、『解剖は11年以來私が行なった実験である。そして私ほど、それを自分の眼でじかに見た医師はあるまいと信じている』としながら、何故このような結論をひきだしたのか。解剖学（それもマクロ解剖学）から得た知識を立脚点としたというよりも、デカルトのmindが<生理>より<物理>へ偏向しすぎていたということだろう。デカルトにとって機械論はideologyだった。こういういき方は現代にあってもしばしばみられることである。一方、デカルトの機械論が現代生理学につながっている。生きものの中の「分子機械」という考え方もそのひとつである。

## 2. Galvani [3]

つぎにLuigi Galvani (1737-1798) をとりあげますが、まず、彼の実験の時代的背景となっている舞台裏を窺ってみる。1745年頃からライデンびん (Leiden jar) やコンデンサーのたくいの電気機器が手に入るようになっていて、動物組織の刺激実験にもちいられてるようになっていた。つまり電氣的刺激による生理学的実験がはじまっていたのである。じっさいGalvaniに先だってLeopoldo M.A. Caldani (イタリアの解剖学者) はライデンびんの放電が刺激となって骨格筋に強い収縮がおこることを観察している。また、髪にブラシを入れたり、髪を結んだりするとき、パチパチと音がして火花がとび散ったり、ピリッと電気（つまり静電気）を感じるということが一般的にも知られていた。これは体の中に内在している電気と考えられた。一方、Benjamin Franklinによって提唱された電気流体 (electric fluid) という概念もあって、その電気流体なるものが人間や動物の

体の中で何らかの形で関わっていると信じられるようになっていた。これが「動物電気」という認識のめばえとみてもよい。電気流体は、電場と強く相互作用する流体として規定され、静電誘導や遠隔作用の理論の先駆をなすもので、現在、電気流体力学 (electrohydrodynamics) として体系化されるに至っている。18世紀つまりGalvaniの時代の生体に関わる「電気流体」なるものを現代生理学的な実体として求めるならば「イオン電流」ということだろう。

このような状況のもとになされたのがLuigi Galvaniの実験である。しかし、Galvaniの観察や実験といっても、いろいろな事例が混在していて、その中から中核的な実験をひろいあげるのには容易ではないが、一応、つぎの2つにしぼられる。①よく引かれる観察であるが、カエルの後肢標本を真鍮で作った鉤に引っかけ庭の鉄格子につるしておいたとき、それが風にゆられて鉄格子の鉄線に触れるたびに筋が収縮するという現象を偶然見つけた。（これは1786年9月20日の出来事であったということがGalvaniの日記に記されているという。このことから、この日を電気生理学の誕生日というらしい。）Galvaniはこの現象を「筋はライデンびんのように電気をその中に蓄えていて、筋を金属でつないで回路をつくってやるとその筋の中の電気が放電し筋が刺激されて収縮した」と考えた。②これも偶然だったらしいが、カエルの筋（筋神経標本らしい）についた神経に金属製の外科用メスが触れたとき、それと同時にライデンびんに放電が起こったのを観察した。これらの観察（発見）からGalvaniは「動物電気」(animal electricity) を確信するに至ったという。この結論はライデンびんやコンデンサーとのanalogyで導き出されていることは注目すべきである。

ところがGalvaniの「動物電気」という考え方に対してイタリアの物理学者Alessandro Voltaは反論を唱え、Galvaniが見た筋収縮は異種金属の接触電気によると主張し、両者の間に激しい論争がひきおこされた。しかし、その論争はいずれに軍配をあげるかの問題をはなれ、その結果として、「動物電気」は電気生理学のルートにつなが

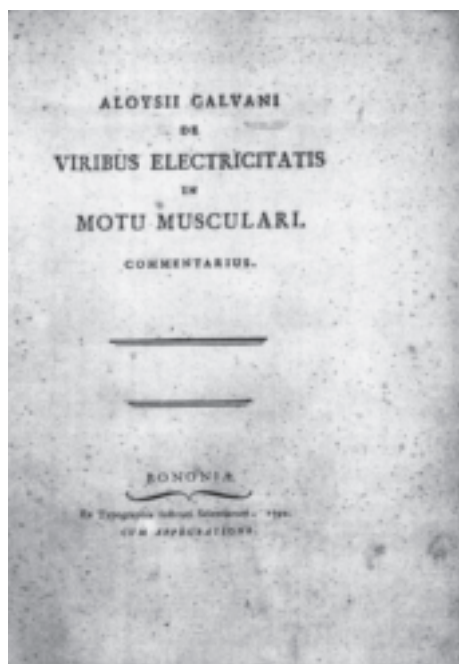


図2. Luigi (Aloysii) Galvaniによって著された生物電気についての最初の単行本の表紙 (1791). (Selected Reading in the History of Physiology. (2nd ed) compiled by Furton JF, 1966, Plate 50より引用)



図3. Claude Bernardの「実験医学序説」(1865)の表紙。(Yale Medical Libraryにて複写)

り, Voltaの主張は電池の発明を生みだすとともに電磁気学の発端となった。

### 3. Claude Bernard [4]

次にClaude Bernard (1813-1878)の「実験医学序説」(Introduction à l'étude de la médecine expérimentale)をとりあげる。これは、<生理>をどう捉えるか、というときとりあげざるを得ない名著である。これが出版されたのが1865年である。

この「実験医学序説」は第一編から第三編までの3つの部分で構成されているが、Bernardには「医学」は「生理学」である、という考えが根底にあるようで、その内容は「実験生理学序説」というのにふさわしく、まさしく<生理>をどう捉えるかという問題意識の上に成り立っている。

まず第一編には自然現象の研究における「観察」と「実験」の意義について論じている。「観察は示し、実験は教える」という表現でその二つを区

別し、それぞれを定義し、研究における両者の役割について述べている。それは、「まず現象をよく観察し、その様相を的確に検討し、その結果にもとづいた的確な実験をデザインし、それを行なうことによってその現象の奥に存在するその現象の成因を追及する」と要約される。これは現代の科学研究における methodology (方法論) と strategy (戦略) の概念と基本的に一致する。ただ現代ではそれを遂行するための観察や実験の technology (技術) が発達しているというだけのことである。第二編では「生きもの」を対象とするときの実験に関するいろいろな問題を取りあげている。そのなかで、最も重要な論点となっているのが生体现象におけるデテルミズム (determinism) と生体における内部環境 (milieu interior/internal environment) という2つの概念である。

そこで、Bernardが提唱するところのデテルミズムとはどういう意味をふくんでいるのかということになるが、かいつまんでいえば、『あるひと



つの現象が引き起こされるとき、それを引き起こす絶対的にしてただひとつの原因が存在する。このことは自然現象すべてにおいてあてはまることであり、生きものの現象といえどもその例外ではない。条件が一定に設定されるなら、ある一つの生理現象とそれに対応する一つの原因によって一意的に決定されるのである。確かに、無生物界の現象にくらべて、生きものに見られる現象は動揺しやすく不安定でかつ複雑を極め、そのことが生理的現象を把えることと、その原因を把えることを難しくしているだけなのである。その不安定性や複雑性は人為的には容易に調整できない生体の「内部環境」の条件に起因しているだけで、現象を引き起こす原因はつねに一定である』とする。これは Bernard の研究における哲学の核心であり、指導原理ともなっている。と同時に、当時、まだ燻っていた生氣論、さらには「生理学は観察と解剖学的演繹の科学であるべきである」とするキュヴィエ (Baron Georges Cuvier, 1769-1832) の主張に対する反論でもあった。

というところで Bernard のこの思想は一体どこから出てきたのかということになるが、おそらく「性質のわかった力のもとでの物体の運動は、その初期条件を与えることによって一意的に決定され、逆に運動を決定するには初期条件を与えねばならない」とするニュートン力学、すなわち「決定論」とのアナロジーによって導きだされた、と考えることができる。じっさい、Bernard が物理学、とりわけ力学や運動学に通暁していたらしいことは「実験医学序説」の行間にじゅうぶんに読みとることができる。また、先に述べた研究は「観察」から「実験」による実証へとすすむべきであるとする考え方にも、「天体観察」から落体の「実験」的検証、そしてニュートン力学の形成へとという物理学の流れに範をとりながらの考察をすすめたことを窺うことができる。ここにも<生理>と<物理>の絡みあいが見えかくれしている。

もうひとつの概念として Bernard が提示した「生体における内部環境」であるが、これは現在われわれがもっている「内部環境」の概念とはい

くぶんちがっていて、体内の温度、水分、酸素含有というような物理化学的な内部環境として捉えている。しかし、「実験医学序説」の中ではそれがどのようにして制御されるのか、という問題にはふれていない。(その後の Lectures で「physiological liquid」, 「autoregulation」, 「physiological regulation」ということばが使われているという [5]。おそらく、これはその後の体内における熱発生に関する研究からでてきたと考えられる。)

これらの概念に加えて Bernard を特徴づけているのは実験をすすめるときの指向性である。すなわち、『物理学者や化学者が行なっているように、生理学者も分析的な方法をもって、生物にみられるあらゆる現象を、一定の器官の働き、さらにそれを一定の組織または細胞の作用まで追及しなければならぬ』という主張である。要素還元論的な考え方である。と同時に『有機的化合物は、いかにその性質が確立していても、生理的現象の積極的単位とはなり得ない。生理学者にとって真の積極的単位は細胞である』としている。ここには<生理>という面が積極的な形で表現されていることになる。

これらにつづいて、第三編では『いかなる研究も偶然見つけた現象の観察か、あるいはきっちりと考え抜かれた理論を出発点としなければならない』とも述べている。

## II. <生理>と<物理>の相補性

### 1. まえおき

<生理>と<物理>の絡み合いは古典的には生氣論に対する機械論、身体の動きの力学というような形で表れているが、現代の生理学でも<物理>を抜きにして<生理>を論じ、それを的確に記述することはほとんど不可能であるということは生理学のテキストをめぐっただけでもわかる。これが生理学をとっつきにくい科目とする原因ともなるが、physiology が背負いこんだ宿命的なものである。

ここで、この問題について考え、問題の整理を試みる。そのまえに厳密な定義ではないが、通念的概念の範囲で、『<物理>を追求する science

が物理学で、〈生理〉を追求する science が生理学である』ということ的前提としてはなしをすすめる。

先ず〈物理〉から入る。朝永振一郎先生は晩年(1979年)に名著「物理学とは何だろうか」(上・下)を著し [6]、その冒頭で、物理学について次のように述べている。(少し長くなるがそのまま引用する。)『…物理学の定義はできないにしても、その対象やゲームのおおよそのルールや守備範囲ぐらいは規定しておかねばならないでしょう。これもだんだん変ることを予想しつつ、先ずさしあたりのところでは、「われわれをとりかこむ自然界に生起するもろもろの現象—ただし主として無生物に関するもの—の奥に存在する法則を、観察事実と拠りどころを求めつつ追求すること」これが物理学である、としておきましょう。ここで「無生物」といいきらず「主に」という語をいれましたのは、ご承知のように、現在、生物物理といったものがあるからです。』そして物理学の展開していくプロセスをトレースしながら、観察事実に加えて『人間がわから積極的に自然に働きかけて引き出した「実験事実」を含める』とし、『物理学は実証科学である以外に論証科学である』ということをつけ足している。そこで論証科学というのは『自然の法則を数学的に表現すること、そして個々の法則をばらばらに発見するだけでなく、そのなかから最も基本的なものをいくつか選び出し、それから他の法則が導き出されるような体系をつくること』とする。

また、Richard Feynman は『物理法則はすべて数学的であるという法則がある』といいきっており [7]、Walter Heitler も『物理学の諸法則は時間および空間について例外なく微分法則的である』としている [8]。

このような物理学の定義にてらしあわせて生理学をどう定義するか。「物理学とは何だろうか」で述べられている『われわれをとりかこむ自然界に生起するもろもろの現象』というところを「われわれ“生きもの”の体のなかに生起するもろもろの現象」で置き換えると生理学ということになる。「観察事実、実験事実と拠りどころを求めな

がら追求する」という点では生理学も物理学と何ら変ることはない。問題は「法則を数学的に表現する」ということと「論証科学」であるということになると、経験的には、であるが生理学はそこからはみだしてしまう部分も多くふくんでいるように見える。すくなくとも現時点で、部分的には可能であるとしても〈生理〉のすべてにわたって数学的に表現できる法則を見出せるという見通しも保証もない。また生理学は確かに実証科学ではあるが、論証科学であるかという点、そうともいいきれない。だからといって〈物理〉と〈生理〉を clear cut に分断してしまうこともできそうにない [9]。Denis Noble [10] も指摘しているように「physiology is the logic of life」である。問題はそれをどう捉えるか、である。

現実的には、生理学では、物理学的な概念、物理学的に定義された単位が通常用いられ、生理学の実験の多くが〈物理〉系からなる装置を用いており、それによって得られる測定量(値)、や観測される像もまた〈物理〉系である。すなわち、われわれは、測定、観察を通してまず〈生理〉を〈物理〉系に変換したうえで、それを〈生理〉にもどす、という操作をくり返しているともいえる。そのような視点を念頭において、次に3つの例をとりあげて通常の教科書とは少しちがったいき方で、おさらいをする。

## 2. 例

### (1) 静止膜電位

生体に発現する現象、機能の素過程で、細胞の膜電位が関与しているということから、それは現代生理学では基本的な〈生理〉的概念のひとつになっている。その概念はどのようにして捉えられたか。

細胞の内側と外側の間には細胞膜を介してイオンの濃度勾配と細胞内を負とする電位差が存在している。つまり電気化学的勾配である。これは〈物理〉的 evidence であり〈生理〉的 profile である。そのイオン濃度は物理化学的な方法で測定され、電位は電極を用いて電気化学的方法で測定される。それらはいずれも〈物理〉的な方法である。細胞内外のイオン濃度に実験的なゆさぶりを

かけると電位差は変化する。これは何らかの形で電位差は細胞内外のイオン濃度に依存しているらしい。ならば、その間にはどのような関係があり、その関係からその電位差はどのように定義されるのか、ということになる。

しかし、それは実験だけで決められるものではない。そこには理論的な取り扱いが必要である。ここで、〈物理〉的な測定につづいて〈物理〉的な理論と数式の手 [11] をかりないわけにはいかない。

濃度勾配と電場がある溶液の中でイオンはじっとしていることなく移動する。そのイオン群の移動が流束 (flux) で、単位断面積を単位時間に移動する量で表される。ではその流束はどのように生じるか、それを生じさせる力は濃度勾配による拡散力と電場の強さ (つまり電位勾配) である。ここで、流速を  $J$ 、濃度勾配を  $\frac{dc}{dx}$ 、電位勾配を  $\frac{d\phi}{dx}$  とすると、

$$J = -D \frac{dc}{dx} - uc_z F \frac{d\phi}{dx} \quad (1)$$

で表される。  $u$  はモル移動度 ( $\text{mol cm}^2 \text{J}^{-1} \text{s}^{-1}$ )、  $c$  は濃度 ( $\text{mol cm}^{-3}$ )、  $D$  は拡散係数 ( $\text{cm} \cdot \text{s}^{-1}$ )、  $x$  は移動する距離 (cm) である。

拡散係数は  $D = uRT$  (Einstein の関係という) で表され、数学的に、  $\frac{dc}{dx} = c \cdot \frac{d}{dx} \ln c$ 、 これをもちいて式 (1) は

$$J = -ucRT \frac{d \ln c}{dx} - uc_z F \frac{d\phi}{dx} \quad (2)$$

と書きなおされる。これが流束に関する Nernst-Planck の基礎方程式で、1種類のイオン群に拡散力と電気力がはたらいたときの流束を表しており、イオン群の移動を理論的に扱うさいの出発点となる式である。

この式を積分して解けば電位差と濃度勾配の関係が得られる。しかし、この式は  $\frac{dc}{dx} \left( \frac{d \ln c}{dx} \right)$ 、  $\frac{d\phi}{dx}$  の微分型をふくんでいて非線形の微分方程式であるため簡単に解くことができない。そこで、D.E. Goldman [12] は、

$$\frac{d\phi}{dx} = \frac{\Delta\phi}{d} = \frac{\phi_a - \phi_o}{d} = \text{const} \quad (3)$$

と仮定した。ここで  $d$  は膜の厚さである。これは数学的手続きであると同時に厚さ  $d$  の膜を介しての電位勾配が一定という「構造」が組み入れられたもので、定電場仮説とよばれている。[微分方程式は構造をもつ。] このような仮定のもとに式 (2) を解くと、

$$J = \frac{zF u \Delta\phi}{d} \cdot \left[ c_a - c_o \exp\left(-\frac{zF}{RT} \Delta\phi\right) \right] / \left[ \exp\left(-\frac{zF}{RT} \Delta\phi\right) - 1 \right] \quad (4)$$

が得られる。これが流束についての Goldman の式である。さらに、NaCl のような 1-1 型電解質に適用して、  $J=0$  とおいて  $\Delta\phi$  を求めると、

$$\Delta\phi = -\frac{RT}{F} \ln \frac{u_+ c_a + u_- c_o}{u_+ c_o + u_- c_a} \quad (5)$$

が求められ、これを Goldman の拡散電位の式という。

さて、ここまでは濃度勾配と電位勾配がつくる〈物理〉的な「場」でのイオンの動きを数学的に記述してはいるが、まだ〈生理〉は表現されていない。これから細胞膜の膜電位をひきだす作業は A.L. Hodgkin と B. Katz [13] によってなされた。

Goldman の拡散電位の式を用いても、そのままでは細胞の膜電位を的確に記述できない。そこで Hodgkin と Katz は、Goldman の取り扱いをさらに発展させて、細胞の膜電位をうまく表せる式を導いた。

その式を導くにあたって、彼らはまず次のような基本的仮定をおいた。教育的なので原文のまま記す。

① Ions in the membrane move under the influence of diffusion and the electric field in a manner which is essentially similar to that in free solution. ② The electric field may be regarded as constant throughout the membrane. ③ The concentrations of ions at the edge of the membrane are directly proportional to those in

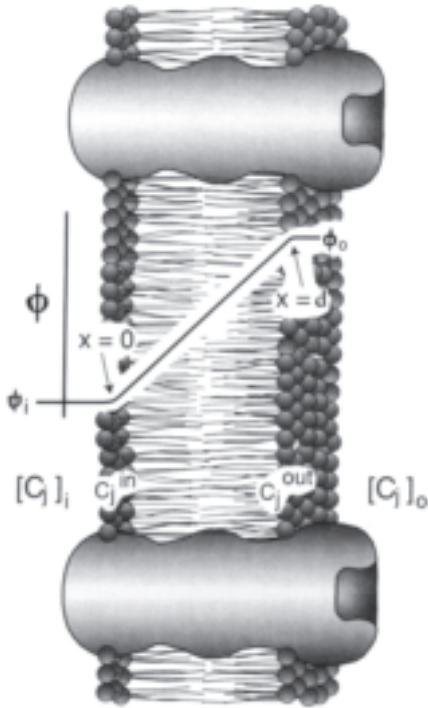


図4. Goldman-Hodgkin-Katzの式を導くにあたっての基本的仮定を示す模式図。(Fain GL: Molecular and Cellular Physiology of Neurons, Harvard Univ Press, p 73, 1999から引用)

the aqueous solutions bounding the membrane.

④ The membrane is homogeneous.

ここではじめて(細胞)膜というbiologicalな実体構造が導入される。この細胞膜を介する膜電位に関与するイオンの主役は $K^+$ ,  $Na^+$ であるという実験的事実にもとづいて、これらのイオンと対イオンである $Cl^-$ の流束をイオン電流,  $I_K$ ,  $I_{Na}$ ,  $I_{Cl}$ で置き換え,  $\Delta\phi = E$ とおいてNernst-Planckの式を導いたのと同じ手続きで,

$$\left. \begin{aligned} -I_K &= P_K \frac{F^2 E}{RT} \cdot \frac{[K]_o - [K]_i \exp(-EF/RT)}{1 - \exp(-EF/RT)} \\ -I_{Na} &= P_{Na} \frac{F^2 E}{RT} \cdot \frac{[Na]_o - [Na]_i \exp(-EF/RT)}{1 - \exp(-EF/RT)} \\ -I_{Cl} &= P_{Cl} \frac{F^2 E}{RT} \cdot \frac{[Cl]_i - [Cl]_o \exp(-EF/RT)}{1 - \exp(-EF/RT)} \end{aligned} \right\} (6)$$

が導かれた。ここで細胞膜に直接関わる新しいパ

ラメータとして透過係数という $P_j$  ( $j$ は $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Cl^-$ )と細胞内外のイオン濃度 ( $[C_j]_i$ ,  $[C_j]_o$ )が式に組み入れられた。ここで $P_j = \frac{u_j \beta_j RT}{d}$ で表され,  $u_j$ はイオンの膜内における移動度,  $\beta_j$ はイオンの水相・膜相間での分配係数,  $d$ は膜の厚さである。膜を流れるイオン電流の合計は $I = I_K + I_{Na} + I_{Cl}$ で, 定常状態(平衡状態)では $I = 0$ である。このときの $E$ が細胞の膜電位で,

$$E = -\frac{RT}{F} \cdot \ln \frac{P_K [K]_i + P_{Na} [Na]_i + P_{Cl} [Cl]_o}{P_K [K]_o + P_{Na} [Na]_o + P_{Cl} [Cl]_i} \quad (7)$$

で表される。すなわち教科書でおなじみのGoldman-Hodgkin-Katzの式で, そこには<生理>的profileが組みこまれている。<物理>的, 数学的取り扱いを経て<生理>につながったというわけである。ここで, 数式や数学的操作の<物理>的, そして<生理>の意味がよく考えられていることを学ぶことが重要である。

この式は細胞膜の膜電位が細胞内外の $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Cl^-$ の濃度差とそれぞれの膜透過性のちがいによって生じることを示している。ところでそのイオン濃度差はどのように維持されているのか, という問題がこの。その機構がドナン平衡と細胞に特有の能動輸送である。これも生物特有の構造を「場」として発現する。そこにも<生理>と<物理>の相補性的絡みがみられる。

さて, ここまでくると, 細胞における膜電位の形成は<生理>か<物理>かということになる。結局, 細胞の膜電位は生きもの特有の細胞膜という構造を介して細胞内外のイオン分布の非対称性と, 細胞膜のイオン透過の特異性を成因として形成された電場である。結局, Goldman-Hodgkin-Katzの式は膜電位の形成が<生理>と<物理>の相補性的関係をふくんだ形で表されていることになる。ここから, 次のstepで, イオン透過性, 能動輸送の実体構造とメカニズムの解明にすすむことになるが, そこでもまた, <生理>と<物理>の相補性的関係がでてくる。

(2) 血圧—流体力学から血圧へ

次にテーマを変えて血圧をとりあげる。血圧とは何か, と問われるとき, それに的確に答えるの



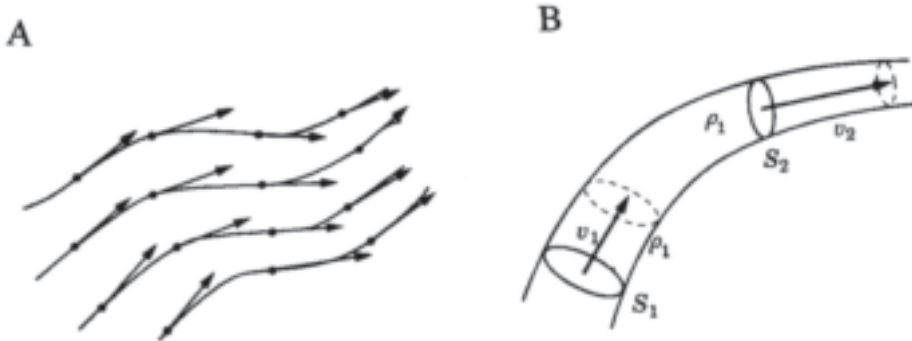


図5. 流線 (A) と流管 (B). 流線を多数束ねた管状の集りを流管という.

は容易なことではない。『血液が循環している状態では、血管内には血流によって生じる圧があり、その圧の勾配に従って血液が流れている。この圧を血圧という。血圧は血管の部位によって異なり、一般に、心臓に近い部位ほど高く、毛細血管、静脈と次第に低くなっていく。普通、血圧というときは上腕動脈で測定される血圧を指し、収縮期圧（最高血圧）が約120mmHg、弛緩期圧（最低血圧）が約80mmHgぐらいである』、これは血圧についてのある標準的な生理学のテキストでの記述である。しかし、このままでは、そこに述べられている「圧」の正体は掴みきれない。「血圧」という概念もはっきりしない。そこで、この「圧」、「血圧」についてもうひとつつっこんだ考察が必要となる。

血液は流体であり、それが血管の中を流れている。となると、血液の血管内流動も流体力学的に取り扱えるはずである。これは<物理>的発想である。そこから、生理学に血行力学 (hemodynamics) というジャンルが形成された [14]。

流体の運動には二つの記述法がある。そのひとつは質点系の力学を適用するラグランジェ (Lagrange) の方法、もうひとつは、各瞬間における流体の各点での速度、密度、圧力などをしらべるオイラー (Euler) の方法である。

いま、ある瞬間における流体の各点での流れの速度ベクトルを結んだ曲線を考える。この曲線を流線という。流線は交わったり分岐したりしない。

流線は多数集まって管状の流線群をつくる。これを流管という。流線が層状で流れているとき層流 (laminar flow) といい、その流れが時間とともに変化しないとき定常流 (stationary flow: 線形流 linear flow ともいう) という。このような定常流ではオイラーの方法を適用するほうが扱いやすい。

一つの細い流管では、その任意の直交断面  $S$  で、密度 ( $\rho$ ) が一定のとき、流体が流れる速度を  $v$  とすると、

$$vS = \text{一定} \quad (8)$$

がなり立つ。これが連続の式である。これは<生理>学でも意味をもつことを予告しておく。

一般に、静止した流体では任意の面での応力 (そこにかかる力) は接線成分をもたず、法線方向の圧力だけをもつ。しかし、流体がある面を境界として異なる速度で運動するとき、その速度差を小さくしようとするような接線応力がはたらく。この性質が粘性である。したがって、粘性は流体が流れているときでしか定義できない。実在の流体では多かれ少なかれ粘性がある。流体力学で理論的な取り扱いをするとき、簡単にするため粘性のない仮想的な流体 (これを完全流体という) について考える。これが通常物理学的方法の処方のひとつである。

そこで、完全流体が流れているとき、一つの流線の任意の一点での圧を  $p$ 、流速を  $v$ 、流体の密度を  $\rho$ 、高さを  $h$  とすると、定常流では、

$$p + \frac{1}{2} \rho v^2 + \rho gh = \text{一定} \quad (9)$$

という式が成立する。これが、生理学の教科書でよく出てくるBernoulliの定理である。ここで $p$ というのは流体にかかっている圧力、 $\frac{1}{2} \rho v^2$ は運動エネルギー（単位体積当りの）、 $\rho gh$ は流線上の所定の点の位置でのポテンシャルエネルギー（位置エネルギー）である。つまり、Bernoulliの式(9)は流体が流れているときのエネルギー保存則に相当しており、外からかかる圧力と運動エネルギーと位置エネルギーの総和が流線上のすべての点（位置）で同じ値を保持しながら流れ続けることを意味している。

そこで、このBernoulliの定理を血液の血管内流動に適用して血流の流体力学的なprofileを引き出そうというわけである。そのさい、完全流体でなりたつBernoulliの定理が粘性流体である血液の流れに適用できるのか、ということが問題になる。一般的に粘性流動の場合、流れにともなってエネルギーが失われる。すなわち損失エネルギーである。これは理論的、実験的に、流速、粘性に依存することがわかっている。ところが、血液の粘性はそれほど大きくはなく、末梢動脈内での血流速度は20cm/sec以下で比較的小さい。このことを考慮すると中等大の血管内における血流で損失エネルギーはそれほど大きくはなく、かつ近似的に定常流とみなせば、Bernoulliの定理が適用できると考えてよい。[この世の中で、完全な形でBernoulliの定理を適用できる流体はない。すべて近似的な適用である。]

一方、Bernoulliの式で $p$ を静圧、 $\frac{1}{2} \rho v^2$ を動圧、 $p + \frac{1}{2} \rho v^2$ を総圧というが、静圧はピトー（Pitot）静圧管を用いて流れに対する法線成分（すなわち側圧）として、総圧はピトー管を用いて接線成分として測定される。血圧は静圧に相当する。この静圧はパスカルの原理でどの方向にもはたらくが、側圧として測定可能（observable）ということになる。したがって、血流をつくり出す圧の勾配というのは流れの方向にはたらく「静圧の勾配」である。すなわち「血圧の差」に相当する。教科

書でよく見かける「血圧は側圧である」という記述は「血圧は血管にかかる側圧として測定される静圧である」あるいは「血圧は血管にかかる側圧と等価である」という意味であることに留意すべきであることを指摘しておく。また、直立している人の各部位での血圧は、心臓部位の位置を基準にとり、運動エネルギーを一定とすると、位置エネルギーを考慮することによって心臓部位の血圧から推定できる。あおむけで寝ている状態では位置エネルギーはゼロになる。[医学生への問題：ヒトが直立の姿勢をとったとき、頭部、下肢の血圧はどう表されるか。]

さらに、流管では式(8)、すなわち連続の式から、定常流では速度は断面積に反比例する。したがって、管が細い領域では動圧が大きくなるため静圧が小さくなる。血管が心臓から末梢にいくにしたがって、血圧が次第に小さくなっていくことは流体力学的（血行力学的）にこれで説明される。これに粘性によるエネルギー散逸が加わることになる。

これで、血圧の概念について<物理>的うらづけができたが、それはどのようにつくり出されるのか？まだそれを<生理>につなぐところまでにはいっていない。そのつなぎの役割りをするのがWindkessel modelである [13]。

左心室の収縮によって押し出された血液は大動脈に入る。大動脈は血管壁の弾性線維により弾性的挙動を示し、そこに血液が流入してくるとゴムの管のように伸展して押し広げられる。E.H. Weber (1850) がこれがポンプの空気留め槽（Windkessel）に似ていることを指摘したのを端緒にして、E.H. Weber自身 (1834)、O. Frank (1899) らによってWindkessel model (theory) として発展してきた。

いま、血液が流れこんできて大動脈内の内圧が $\Delta P$ だけの变化によって容積が $\Delta V$ だけ変化したとき

$$C = \frac{\Delta V}{\Delta P} \quad (10)$$

と表し、 $C$ をコンプライアンス（compliance）と

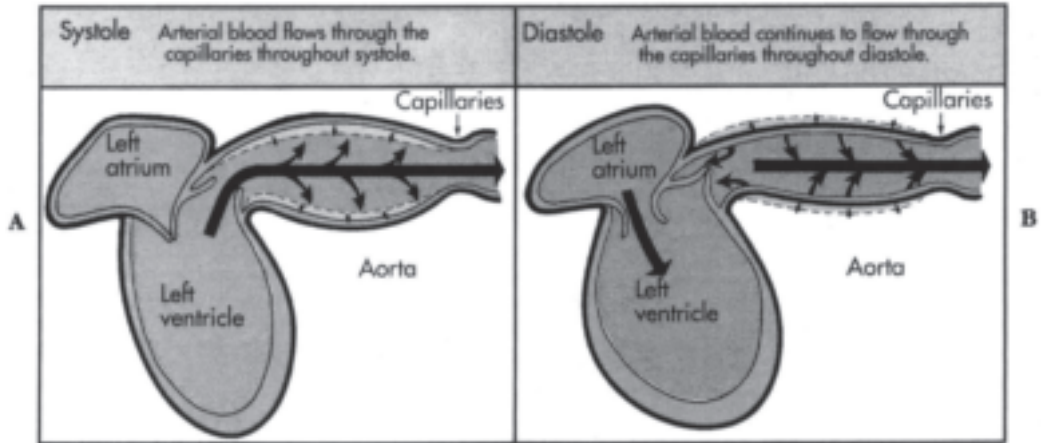


図6. Windkessel model. A. 心室が収縮して血液が大動脈に送り出されると大動脈は弾力的にたわみ（これがcompliance）、動脈がふくらみそこに拍出された血液を貯めこむ。B. 続いて心室が拡張期に入ると大動脈弁は閉じると同時に大動脈の弾力的な収縮によって大動脈内の血液は末梢に送り出される。（Berne RM & Levy MN : Physiology, p 454から引用）

いう。これは大動脈壁の伸び易さを表す係数ということになる。

いま心臓の収縮期のある時点 ( $t$ ) で、 $dt$  の間に左心室から大動脈に拍出された血液量を  $Qdt$ 、その時間に大動脈から末梢へ流れ去った血液量を  $Q'dt$  とすると、その間に大動脈で増加した血液量  $\Delta V$  は

$$\Delta V = C \cdot \Delta P = Qdt - Q'dt \quad (11)$$

で与えられる。この時点 ( $t$ ) で大動脈内の圧を  $P$ 、末梢血管の圧を  $P_s$ 、末梢血管の抵抗を  $R$  とすると、末梢へ流れる血液量は圧の差に比例し、抵抗に逆比例することから

$$Q'dt = \frac{P - P_s}{R} dt \quad (12)$$

と表される。これを式 (11) に代入すると、

$$C \frac{dP}{dt} + \frac{P}{R} = Q \quad (13)$$

が得られる。ここで  $Q$  は時間  $t$  の関数で与えられ、時間によって変化するが、その関数形を一意的に決めることはできない。こういうところに <生理> 現象の複雑性がでてくる。そこで、経験

的に、 $P \gg P_s$  としてよいから、 $s$  を収縮期の期間として、近似的に  $0 \leq t \leq s$  では  $Q = Q_0$ 、 $s \leq t$  では  $Q = 0$  とおき、さらに  $t = s$  のとき  $P = P_s$ 、 $t = 0$  のとき  $P = P_d$  という初期条件のもとにこの微分方程式 (13) を解くと

$$P = R \left[ Q_0 - \left( Q_0 - \frac{P_d}{R} \right) \exp(-t/RC) \right], \quad 0 \leq t \leq s \quad (14)$$

$$P = P_s \cdot \exp(-(t-s)/RC), \quad s \leq t \quad (15)$$

が得られる。ここで  $P_s$  は収縮期圧、 $P_d$  は拡張期圧に相当する。

式 (15) では  $s = t$  のとき  $P = P_s$  となるから、式 (14) に  $t = s$ 、 $P = P_s$  を入れてやると、

$$P_s = R \left[ Q_0 - \left( Q_0 - \frac{P_d}{R} \right) \exp(-s/RC) \right] \quad (16)$$

一方、心臓の拡張期の時間を  $D$  とすると、 $t = s + D$  では  $P = P_d$  とおける。これを式 (15) に入れると、

$$P_d = P_s \cdot \exp(-D/RC) \quad (17)$$

が得られる。

式 (16) と式 (17)、すなわち連立方程式を解

いて

$$P_s = RQ_0 \{ [1 - \exp(-s/RC)] / [1 - \exp(-t/RC)] \} \quad (18)$$

$$P_d = RQ_0 \{ [\exp(-D/RC) - \exp(-t/RC)] / [1 - \exp(-t/RC)] \} \quad (19)$$

が求まる。

これが Windkessel model から求めた収縮期血圧、拡張期血圧を表す式である。これから収縮期血圧、拡張期血圧を決める因子はともに末梢血管抵抗 ( $R$ )、大動脈の compliance ( $C$ )、心拍出量 ( $Q_0$ ) であり、さらに拡張期血圧は拡張期の長さ ( $D$ )、すなわち心拍数にも依存することが示される。しかし、末梢血管抵抗の中身はまだ black box のままである。それを具体的な形で表したが、次の Hagen-Poiseuille の法則である。

流体の運動方程式に粘性の効果を取り入れる試みは C.L.M.H. Navier (1785-1836) と G.G. Stokes (1819-1903) によって始められ、こんにち、粘性流体についての Navier-Stokes の方程式として確立されている。しかし、その方程式は簡単に解けず、特別な例を除いてその厳密解は求められていない。[古典物理学でも解けない問題がある.]

一方、フランスの生理学者 J.L.M. Poiseuille (1799-1869) は細い円管を流れる粘性流体について実験式、

$$Q = \frac{\pi R^4 (P_A - P_B)}{8\eta L} \quad (20)$$

を導いた [Poiseuille の研究は 1837 年ごろから発表されはじめ、1846 年にまとめられたようである]。ここで  $R$  は円管の断面の半径、 $L$  は長さ、 $\eta$  は粘性係数 (粘度) で  $P_A - P_B$  は圧の勾配である。G.H.L. Hagen (1797-1884) もまた理論的にこれと同じ式を導いた (1840)。ということから式 (20) は Hagen-Poiseuille の法則 (式) とよばれる (通常は Poiseuille の式とよばれる)。この式は流量は圧差に比例し、円管の長さが一定ならば抵抗は円管の断面の半径の 4 乗に逆比例し、流体の粘度に比例することを示している。これを血管内の血液流動に適用すると、抵抗を決める要因は血管径 (半径) と血液の粘度であるということに相

当する。ここではじめて血管内の血流における抵抗の<生理>的実体構造が示されたことになる。

以上述べた Bernoulli の定理、Windkessel model、そして Hagen-Poiseuille の定式化で「血圧」と「血流」の基本的な framework は与えられたことになる。ここで、指摘できることは、Bernoulli の定理は確かに<物理>的に導かれ、それが血流に適用されたものであるが、Windkessel model も<生理>を<物理>的モデルで取り扱っており、Hagen-Poiseuille の式は<生理>の中に<物理>をとりこんでいるともいえる。やはり、その3つとも、<生理>と<物理>は相補性的な関係として捉えられる、としてよいだろう。そのようにして定義された「血圧」が、次のステップでは<物理>的因子がどのようなからくりで<生理>的に制御されるかという問題につながっていくことになる。その全体像が循環<生理>学であり、システム<生理>を捉える原点ともなる。

### (3) ネコの立ち直り反射

<物理>と<生理>の関係を考えるうえで、もうひとつ、おもしろい例をあげる。ネコを逆さにして空中から落とすと、ネコはまず首 (頸部) をひねって顔を水平に動かし、続いて前肢、胴体、後肢が正しく立っている位置にもどったあと、トンとみごとに着地する (図7)。つまり、ネコは屈伸とひねりを使ったほぼ1サイクルの変形運動をすることによって空中で180度向きを変えてうまく着地する。<物理>ではこれは「落下ネコ」問題 (“falling cat” problem) として知られ、角運動量がゼロの条件下でも物体は変形運動のみによって向きを変え得ることをなす例として注目されている [14]。

角運動量というのは物体が原点 (ある点) のまわりを回転しているときの運動量のモーメントとして求められ、原点のまわりの回転の激しさを表す量と考えられる。ネコの落下ではこの角運動量がゼロというわけである。「ネコの落下」という現象を見る限りではたしかに<物理>であり、それを角運動量ゼロという条件での回転として問題を捉える限り<物理>学である。じっさい、その



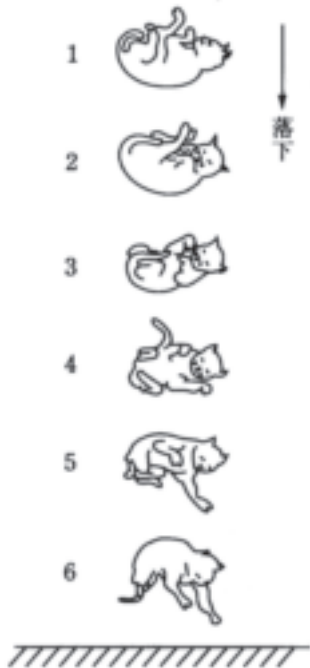


図7. ネコの宙返り.

方向での研究がすすめられている。しかし、そこからは<生理>は出てこない。

一方、「ネコが姿勢（形）を変えることによって」ということになると<生理>である。つまり、<生理>的なのはたつきによって角運動量ゼロという条件での回転という<物理>がつくりだされた、というわけである。落下中のネコの動きはいくつかの<生理>的な反射が一定の順序で組み合わせられたもので、つまり①三半規管で頭の位置が検出されて頭位を反射的に水平位置に変える→②頭部と体幹の相対位置の情報が姿勢反射中枢へ伝えられて体位を変える→③視覚情報によって体位が調整されて立ち直りが起きる、というプロセスが考えられる。ところが、このプロセスを解析していこうとすると三半規管内におけるリンパの動きだとか、有毛細胞のゆらぎとかいうことなどで<物理>が関与してくる。結局は<生理>のなかに<物理>が‘相補的な絡み’でふくまれている。それを研究する、ということが physiology のひとつの特徴的側面である。

ここで述べたのは2～3の例に過ぎないが、このほか、外部あるいは体内からの<物理>的刺激を<生理>へ変換する感覚系、機械的刺激の分子機構と細胞応答 [15] など<生理>と<物理>の相補性的関係の典型的な例を見ることができる。

### 3. 相補性ということ [16]

これまで、「相補性」ということばをつかってきた。これは量子力学における「相補性原理」の「相補性」との analogy から「私流」に用いた。しかし、それは量子力学でいうところの「相補性」とまったく同じということではない。生体機能において<生理>と<物理>との関わり合いというとき、それは「対立的」でもなく「二面性」ということばでも表現し難い。さらには<生理>を<物理>学の応用問題として解く、というような関係でもない。ということから「相補性」という概念で結びつけることはできないか、できたらその principle を見つけたい、と考えたわけである。

その意を汲んでもらうため、量子力学における「相補性」について、註釈的にかいつまんで述べる。量子力学で相補性という概念を導入したのは Niels Bohr である (1928)。物理現象を把握するためには、古典力学では「時空間的記述」と「因果的記述」という二つの記述様式が同時に実現可能である（ここで“記述”を“追跡”としてもよい）。ところが量子力学では、粒子（光子や電子）の運動を時空間的に記述しようとするると因果的経過を追跡できなくなってしまうという問題が生じる（不確定性原理である）。Bohr は量子力学がもつこのような属性を「時空間的記述と因果性的記述は相補的である」という概念で規定した。また、光子や電子の波動性と粒子性という二重性や、一方を定めると他方が不定になるような二つの変数も相補性であるといわれる。Bohr はこのような相補性を量子力学の範囲に限ることなく広く適用しようとした。<生命>や<意識>などの問題に現れるとしたのもそのひとつである。

量子力学におけるこのような概念からヒントを得て、<生理>と<物理>の絡み合いを考えてみようというわけである。まだ明確な形で表現した

わけではないが、いまのところは『生体现象・生理機能の構造は<生理>的内容と<物理>的内容を内包していて、その二つは、相補的に絡みあっている。<物理>を厳密に追及すれば<生理>が逃げ、<生理>だけを追求しようとするれば<物理>が逃げ、遂には<生理>を追及するための「手だて」まで消え、<生理>まで掴まらなくなる』、とでしか表現できない。相補性の principle を個々の cases において具体的な形で吟味する必要がある。

以上のような視点で、いわゆる生理学領域での研究の流れを follow すると、<生理>と<物理>の相補性を具体的な形で捉えた研究が breakthrough をもたらしめているようにみえる。von Bekesy の聴覚機構、Hodgkin と Huxley の神経興奮のイオン機構、del Castillo と Katz の運動神経終末におけるアセチルコリン放出の素量単位仮説 (quantum theory)、Hubel と Wiesel の視覚野における情報処理機構、Neher と Sakmann の patch clamp などはその典型的な例である。それらの研究はいずれもノーベル賞を授与されている。このほかいくつもの例をあげることができる。そこには観察や実験技術の開発もふくまれる。上記の patch clamp 法はもちろん、fMRI や光イメージング法の開発導入は<物理>と<生理>の相補性的組み立てである。

と、ここまでくると「化学は？」と問いかげがなされるかも知れない。生体を組み立てている素材は化学物質であり、生体内の代謝やエネルギー変換は化学原理にもとづいた反応である。ということは化学は<生理>の“なりたち”そのものなかに内在し、<生理>の構成要素である。ATP 合成に関する P.D. Mitchell の化学浸透説、J.C. Skow による  $\text{Na}^+\text{-K}^+$  pump の機構、P. Agre による水チャネル、の研究にノーベル化学賞が授けられたことは、このあたりの事情をよく映して示唆的である。<生理>における化学についてはまたあとで立ちもどる。(to be continued)

#### 文 献 (I-II)

1. ウイリアム・ハーベイ著・暉峻義等訳：「動物の心臓

- ならびに血液の運動に関する解剖学的研究」(岩波文庫)、岩波書店、1961
2. デカルト著・小場瀬卓三訳：「方法序説」(角川文庫)、角川書店、1951
  3. Galvaniの原典が入手困難なため、次の文献に拠った。Selected Readings in the History of Physiology (2nd ed), compiled by Fulton JF, completed by Wilson LG, Charles C Thomas Publisher, Springfield, Illinois, USA, p 203, pp 225-226, 1966 ; Originals of Neuroscience-A History of Explanations into Brain Function, Ed. Finger S, Oxford University Press, New York, Oxford, pp429-440, 1994 ; Rothsuh KE : History of Physiology, Robert E Krieger Publishing Company, New York, pp 132-149, 1973
  4. クロード・ベルナル著・三浦岱栄訳：「実験医学序説」(岩波文庫)、岩波書店、1986
  5. Rothsuh KE : History of Physiology, Robert E Krieger Publishing Company, New York, pp 264-275, 1973
  6. 朝永振一郎：「物理学とは何だろうか」上・下 (岩波新書)、岩波書店、1979
  7. R.P.ファインマン著・江沢洋訳：「物理法則はいかにして発見されたか」、ダイヤモンド社、1968
  8. Heitler W : Naturphilosophische Streifzüge, Friedr Vieweg+Sohn Gmb H, Verlag, Braunschweig, 1970
  9. 大沢文夫：講座：生物物理—生物を物理に、そして再び生物に一、丸善、1998 (生物と物理の絡み合いについてのわかりやすい解説)
  10. Noble D : Commentary : Physiology is the logic of life. Jpn J Physiol **54** : 509-510, 2004
  11. 花井哲也：膜とイオン—物質移動の理論と計算—, 化学同人、1978 (膜とイオンについてのわかりやすい解説)
  12. Goldman DE : Potential, impedance, and rectification in membrane. J Gen Physiol **68** : 37-60, 1943
  13. Hodgkin AL & Katz B : The effect of sodium ions on the electrical activity of the giant axon of the squid. J Physiol (Lond) **108** : 37-77, 1948 (静止電位の定式化は Appendix に記載されている。)
  14. Milnor WR : Hemodynamics (2nd ed.), Williams & Wilkins, Baltimore, 1982.; 神野耕太郎：ヘモレオロジーと血行力学の基礎 I—VI. 病態生理 **11** (No.1-6), 1992
  15. Berne RM & Levy MN : The arterial system (chapter 27), In : Physiology (3rd ed.) Ed. Berne RM & Levy MN, Mosby Year Book, St. Louis, Baltimore, Boston, Chicago, London, Philadelphia, Sydney, Tronto, pp 453-464, 1983 ; Kenner T : Models of the arterial system. In : The Arterial System, Ed. Bauer RD & Busse R, Springer Verlag, pp 80-83, 1978 ; Burkhoff D, Alexander J Jr & Schipke J : Assessment of Windkessel as a model of aortic input impedance. Am J

- Physiol **255**: H742-H753, 1988 ; 鈴木泰三, 田崎京二, 星 猛編, 一般生理学入門, 南山堂, pp 326-328, 1979
16. 柳尾朋洋: ネコの宙返りと形空間のリーマン幾何学—分子の構造転移運動への応用—. 生物物理 **45**: 66-71. 2005
17. 「生体の科学」**51** (No.6) [特集] 機械的刺激受容の分子機構と細胞応答, 2000 ; Mechanoreception by the vascular wall. ed. by Rubanyi GM. Futura Publishing, Mount Kisco NY, 1993
18. ニールス・ボーア著・井上 健訳: 原子物理と自然記述, みすず書房, 1990