

酒井敏夫先生を偲んで

東京慈恵会医科大学・学長 名誉教授
栗原 敏

酒井敏夫先生（東京慈恵会医科大学名誉教授、日本生理学会特別会員）は、平成24年5月23日、午前10時5分、ご逝去なさいました（享年91歳）。

酒井先生は大正9年6月21日、神奈川県茅ヶ崎市にお生まれになり、東京慈恵会医科大学を昭和21年にご卒業になりました。当時は、終戦直後で生活に困窮した日々でしたが、昭和23年、東京慈恵会医科大学生理学教室（浦本政三郎教授）に入られ、当初、体力医学の研究に従事されました。その後、脳波の測定などを手がけられた後、名取禮二先生が始められた筋生理学の研究に参画し、以来、筋生理学を専門とされました。

昭和26年から横浜国立大学学芸学部にて奉職され、運動生理学の教育を担当されました。昭和39年8月、東京慈恵会医科大学第二生理学教室・杉本良一教授が急逝されたのに伴い、昭和40年4月に酒井先生が杉本教授の後任として第二生理学教室を担当することになりました。

先生の研究主題は骨格筋の興奮収縮連関で、一連の研究は昭和33年、真島英信・元順天堂大学教授の後任としてロックフェラー大学に留学する機会を得たことが契機になっています。骨格筋線維に少量のカフェインを作用させると、微小な収縮波がランダムに生じることを顕微鏡下に観察しました。この収縮を抑制するには溶液の温度を低下させてはどうかと考え、低温にすると予想に反して強い収縮が生じ、そのメカニズムの解明に取り組まれたのであります。

蛙の骨格筋に収縮を生じさせないごく少量のカフェインを作用させておいて、溶液の温度を室温から4℃以下に急速に低下させると強縮と同等の強い収縮が起こり、これを急速減温拘縮（急速冷



却拘縮）（急冷拘縮）（rapid cooling contracture, RCC）と命名しました。急冷拘縮は、高濃度のKClを含む溶液中でもリンゲル氏液中と同様におこるので、膜電位に依存しない収縮です。また、グリセリン処理して横行小管（T管）を破壊した筋線維でも急冷拘縮は生じるので、細胞内小器官からのCa²⁺放出によって生じると考えられました。その後、筋小胞体の局在と機能が明らかになり、少量のカフェイン処理で筋小胞体のCa²⁺放出チャネルの開口を促しておいて急速冷却すると、大量のCa²⁺が放出されて収縮が誘起されることが分かりました。生筋で筋小胞体からのCa²⁺放出を測定する方法がなかった時代に、急冷拘縮は多くの筋生理学者の興味を惹き応用されました。

昭和43年には米国のMuscle Disease Instituteに短期滞在され、Excitation-Contraction Coupling

(興奮収縮連関) という概念を提唱された A. Sandow 博士とともに、急冷拘縮の研究を深められました。その後、生理学教室では Ca^{2+} 感受性発光蛋白イクオリンを用いて細胞内 Ca^{2+} 濃度測定が行われ、骨格筋の急冷拘縮時には細胞内 Ca^{2+} 濃度が 3 相に変化することが明らかにされました。また、急冷拘縮は心筋や平滑筋でも観察されることが分かりましたが、心筋の急冷拘縮は定性的にも、また定量的にも骨格筋と異なることが、サポニン処理したスキンド標本を用いた実験で明らかになりました。一時期、急冷拘縮は筋小胞体からの Ca^{2+} 放出を推定する方法として汎用されたのであります。

酒井先生は、医学教育に熱意を持って取り組みました。学生昼食会を開き多くの学生と昼食をともにしたり、一年間の生理学教育の要約を“Process”という小冊子にまとめて進級時に学生に配布するなどして、学生を啓発されました。また、我々教員も教育の重要性を自然に認識するようになりました。先生が横浜国立大学で医学部以外の教員と交流した経験が、先生の医学教育に対する姿勢に大きな影響を与えていたと感じます。先生を慕って学部学生が集まり、いわゆる学生班として多くの学生が教室に出入りするようになり、吉岡利忠・弘前学院大学学長、本間生夫・昭和大学医学部第二生理学講座教授、國分眞一朗・日本大学医学部第一生理学講座教授、小西真人・東京医科大学医学部細胞生理学講座教授、米本恭三・元東京都立保健科学大学学長など多くの人材を育成されました。また、体力科学分野で研究に興味を持っている若い人が集まり、多くの方が先生のもとで研鑽し、現在、様々な大学で学長や教授に就任して活躍しています。

酒井先生は、日本生理学会の常任幹事を昭和 53 年から 15 年間お務めになり、その間、編集幹事、用語委員会委員長、教室史編集委員会委員長、学術研究委員会委員、教育委員会委員などを歴任されました。特に、日本生理学雑誌の編集に尽力され、編集委員長を 12 年間務められ一人で黙々と校正をやられていたことを思い出します。人がやらないのであれば自分がやるという強い気持ちで編

集に取り組みれていました。また、日本生理学会の念願であった日本生理学教室史の編集に委員長としてあたられました。今やらなければ、日本の生理学教室の歴史が分からなくなると考え、全国の生理学教室に原稿の執筆を依頼し編集に取り組みました。生理学教室の教授は年々代わって行く中で、記憶が薄れないうちにそれぞれの教室の歴史を書ける方の協力を得て編集したいと考えられていたのです。上巻を上梓した後、下巻の編集にも取り組み、その結果、日本の生理学教室の歴史と現状が分かるようになりました。

また、教育委員会の活動にも熱心に取り組みました。当時、教育委員会の委員は国公私立大学、大学の所在地などを考慮して委員が選出され、偏りのない委員会として、生理学教育の改善に取り組んでおり、活動費が特別に配慮されていました。日本生理学会が教育を重んじていたという姿勢の現われでした。酒井先生は、生理学実習書の改訂などにも積極的に係っておられました。また、昭和 54 年には、第 56 回日本生理学会大会を、当番幹事として増田允教授（旧第一生理学教室教授）とともに東京慈恵会医科大学で開催しました。このような日本生理学会へのご貢献によって、平成 6 年には日本生理学会特別会員に推挙されました。また、同年、勲三等瑞宝章を受章されました。

“筋生理の集い”という筋研究者の集いが、昭和 24 年頃から名取先生を中心に東京慈恵会医科大学で始められ、今日に至るまで 50 年以上の長きにわたり続けられており、毎年、開催されています。この“集い”は自由に時間に縛られることなく発表討論できる会ですが、酒井先生は“筋生理の集い”に必ずと言っていいほど出席され、皆さんと会うのを楽しみにされていました。

昭和 61 年 3 月 31 日で東京慈恵会医科大学を、定年によって退任されると同時に、名誉教授の称号が授与されました。ご退任後は、東京慈恵会総合医学研究センター長、大正製薬株式会社技術顧問、日本航空株式会社特別医学研究顧問などを歴任されるとともに、書や絵画に親しまれそれぞれの個展を開くなどして過ごされていました。

平成 24 年 3 月 24 日、私の定年退任を機に東京

慈恵会医科大学細胞生理学講座（旧第二生理学教室）の懇親会が行われ、酒井先生もご出席になりました。乾杯の音頭をとられ出席者と歓談されたのが、最後の公式の席となりました。

平成24年5月23日、朝、ご自宅で安眠されていたと思っていたところ、安らかにご逝去なさっていることが、ご家族によって確認されました。先生は生前から献体を希望されており、ご家族もそのご遺志を尊重して東京慈恵会医科大学に献体なさいました。最後まで教育者としての姿勢を示して下さいましたのであります。

私は学生時代を含めると45年間の長きにわたり、先生から公私に渡りご指導を受けたことになります。先生に接し教えを受けた多くの方の心の中に、先生はいつまでも生き続けることでしょう。心から哀悼の意を表します。

略歴

大正9年6月21日 神奈川県茅ヶ崎市に出生

昭和21年9月

昭和23年4月

昭和26年11月

昭和33年3月

昭和35年3月

昭和40年4月

昭和58年1月

昭和61年4月

平成3年10月

平成6年3月

平成16年11月

平成24年6月19日

東京慈恵会医科大学卒業
東京慈恵会医科大学生理学
教室助手

横浜国立大学学芸学部助教
授

ロックフェラー大学留学
横浜国立大学学芸学部教授
東京慈恵会医科大学第二生
理学教室教授

学校法人慈恵大学理事
東京慈恵会医科大学名誉教
授

日本体力医学会名誉会員
日本生理学会特別会員、勲
三等瑞宝章受章

宇宙航空環境医学会名誉会
員

正五位に叙せられる

中山 沃（そそぐ）先生への追悼の言葉

奈良県立医科大学生理学第二講座名誉教授
高木 都

日本生理学会名誉会員・中山 沃先生（岡山大学医学部名誉教授）は、平成24年5月24日膀胱癌にて87歳にて逝去されました。葬儀は、ご自身が第15世住職を務められた名塩御坊教行寺にて、5月31日、仏式にてしめやかに執り行われました。

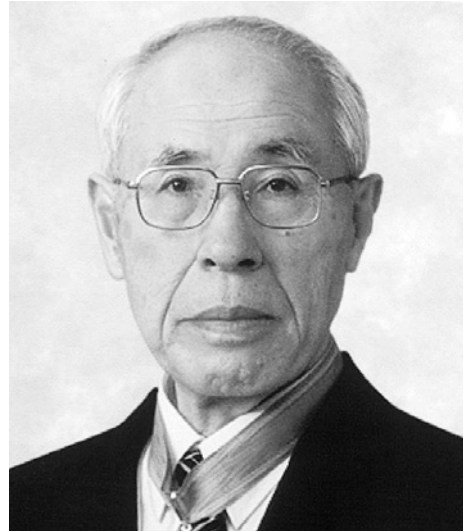
中山先生は、昭和24年新潟医科大学をご卒業後、直ちに生理学領域の研究を志して、米子医科大学の福原武教授の生理学教室に助手として就任し、昭和26年4月からは鳥取大学医学部の助手として福原武教授と共に移動し、講師、助教授に昇任され、福原武教授が岡山大学の教授になられた後、昭和32年に、中山先生も福原教授の教室の助教授として岡山に移られました。

昭和37年には、文部省の在外研究員として、ドイツ、ゲッティンゲン大学の生理学教室に留学され呼吸中枢の生理学的研究をされてきました。この研究は、呼吸中枢として、吸息ニューロンと呼息ニューロンの延髄内の局在部位を同定され、両ニューロンの相互抑制が脊髄へ投射する機構を電気生理学的に証明された先駆的研究ときいています。

昭和45年福原武教授の定年退官後、その後任として、岡山大学医学部生理学第二講座教授を主宰され、平成3年3月に定年退官されるまで、43年間の長きに亘って生理学の教育・研究に貢献されたこととなります。

この間、特筆すべきことは、平成元年4月5日—7日には、岡山大学の津島キャンパスで第66回日本生理学会大会を、歯学部口腔生理学講座、医学部生理学第一講座と協力して開催したことです。会場が大変広く、走り回ったことしか記憶には残ってはいませんが、盛会であったように思います。

中山先生の主な研究業績は、前述の呼吸運動の調節に関する研究と消化管運動の調節機構に関する



る研究と先生の研究業績目録に書かれています。しかし、教授に御就任以降は消化管や胆道系の運動の調節機構の解明に関する研究を精力的に行われました。

胃腸運動において腸の壁内神経を介する腸内反射は、粘膜内反射と筋内反射の二つから構成されている事を発見され、この粘膜内反射が蠕動運動を引き起こすこと、又、壁内神経が欠如すると、その部の狭窄を起こし、通過傷害を起こすことを実験的に証明されています。

さらに、

1. 粘膜内反射、嚥下反射、排便反射などの反射経路の解析
2. 腸運動の神経性、ホルモン性調節機構の解析
3. 胆道系の運動に関してはOddi括約筋の運動に関する研究（イルカからハムスターまで）など、すばらしい業績をあげておられます。

特に、Oddi括約筋の運動を記録するための馬蹄形のトランスデューサは、中山先生の考案で、教室の渡辺技官の特製で、世界で一つしかないユニークなものでした。このトランスデューサは、後年、内肛門括約筋の記録にも多に活躍しました。

中山先生は、また医学史の研究にも意欲的に取り組まれ、数々の業績を残しておられます。(一例として岡山文庫 42 岡山の医学)特に定年退職後は、医学史の研究をライフワークとして全力を挙げて取り組まれておられたようです。

私が、中山先生に助手として採用されたのは昭和48年で、中山先生が教授に就任されて3年目でした。京都大学薬学部の恩師である高木博司先生が、私の故郷である岡山の大学であるということで、中山先生の教室を紹介して下さったという経緯です。その当時、中山先生の面接を受けた後、「私は、高木博司先生に男性の研究者を推薦してくれと頼んだのに、女性の貴方が来たが、推薦書に男と同じように扱っても大丈夫だからと書いてあるので採用することにする」といわれ、採用が決まりました。

中山先生には、それから18年間の長きに亘って(留学期間も含めて)、ご指導を頂きましたが、余り細かいことはいわれないので、おおらかに仕事が出来たように思います。岡山大学第二生理学講座の懸案であった腸壁内神経の電気生理学的研究を勉強してきたアメリカ留学から帰ってからは、さらに自由に研究をさせて頂いたと思います。心から、感謝をしております。

私の赴任当初は、教室には、先輩の禰屋俊昭先生や福田博之先生がおられ、色々のご指導いただきながら、中山先生から頂いた研究テーマを進めていきました。並行して、教室員全員で取り組む大動物での実験研究もありました。当時、岡山大学第二生理学講座は消化管運動研究のメッカといわれ、大動物から小動物の消化管運動の記録では日本随一というレベルでした。また、平滑筋の筋電図の記録でも日本随一で、他大学から秘訣をならいにこられることもありました。

私が、平成9年に、奈良県立医科大学教授とし

て赴任してから中山先生にお願いして、医学史の特別講義にも来ていただきました。本物の資料(古文書)を学生に見せながら講義を楽しまれているようでした。平成17年4月には瑞宝中綬賞を授与され、そのお祝いの席での喜びに満ちた笑顔は忘れられません。

平成21、22年頃から、体調が思わしくないようなことをいわれていましたが、それでも医学史の研究は精力的に続けられていました。しかし、昨年、膀胱癌の手術を受けられてからは、頂いたお手紙の文面からは、先生がだんだんと気弱になられていくご様子が伺われ、心配しておりました。先輩の禰屋先生が4月にお見舞いに行かれた時にはまだお元気だったご様子で、こんなに早く永遠のお別れがくるとは思ってもいませんでした。

最後に、生理学と医学史をこよなく愛し、また、名塩御坊教行寺第15世住職を努められた、中山沃先生のご冥福を謹んでお祈り申し上げます。

なお、追悼文の写真は平成17年4月に瑞宝中綬賞を授与された時のお写真で、ご自身もお気に入りで、葬儀の時の遺影にも使われたものです。

略歴

| | |
|------------|------------------------|
| 大正14年5月16日 | 新潟市に生まれる |
| 昭和24年3月 | 新潟医科大学卒業 |
| 昭和24年3月 | 米子医科大学助手(生理学) |
| 昭和26年4月 | 鳥取大学医学部助手(生理学) |
| 昭和28年6月 | 鳥取大学医学部講師(生理学) |
| 昭和29年11月 | 鳥取大学医学部助教授(生理学) |
| 昭和32年1月 | 岡山大学医学部助教授(生理学) |
| 昭和37年11月 | 文部省在外研究員(ドイツ、ゲッチンゲン大学) |
| 昭和45年4月 | 岡山大学医学部教授(生理学) |
| 昭和56年2月 | 日本生理学会常任幹事 |
| 昭和59年8月 | 日本平滑筋学会理事 |
| 昭和60年4月 | 岡山大学評議員 |
| 昭和61年4月 | 中国吉林省延辺医学院名誉教授(第一号) |
| 平成元年4月 | 岡山大学付属図書館鹿田分館長 |
| 平成3年3月 | 岡山大学教授を定年退官 |
| 平成17年4月 | 瑞宝中綬賞を授与される |

Sir Andrew Huxley を悼む

滋賀医科大学名誉教授
北里 宏

神経線維における活動電位の発生機構および筋収縮ならびに EC-coupling の機構について偉大な業績を残された Andrew Huxley 先生は5月30日、英国 Cambridgeshire の Grantchester にあるご自宅で94歳のご生涯を閉ざされました。謹んで哀悼の意を捧げます。私がカロリンスカ研究所に滞在していた頃のこと、Frankenhaeuser 研究室の tea room の壁に Hodgkin 先生の写真と並んで Huxley 先生の快活な写真が懸けられていたことを思い出しながら、ここに先生の研究の軌跡を辿り、励みとさせて頂くことにする。

Andrew Huxley (先生とお呼びすべきところ、敬意を抱きながらも、以下、Huxley と呼ばせていただく) は Alan L Hodgkin (同様に、Hodgkin と呼ばせていただく) の指導の許に初めて神経線維の細胞内電位を直接測定することに成功された。戦争終結後、Hodgkin との共同実験を再開し、イカ巨大神経線維について様々な実験条件のもとに膜電位固定実験を行い、得られた膜電流記録から Na 電流と K 電流を分離することに成功し、更に、各膜電位におけるそれらのイオン電流の時間的変化ならびに定常値を解析することによって神経線維膜に膜電位依存性ゲートを持つ Na チャネルと K チャネルが存在することを予見された (1952)。この結論に到達したのは、選択性イオンチャネルがその存在すら想像もされなかった時代のことである。綿密な実験と数々の物理化学的推論および膨大な計算がもたらしたこの予見は、その後、生理学の様々な分野の研究に明確な方向性を与え、生理学の発展に大きく寄与した。この業績に対して1963年、Hodgkin と Huxley にノーベル医学・生理学賞が与えられた (このノーベル賞は Sir J

Eccles と共同授賞となっている)。彼らによるこの予見はチャネル蛋白の精製という新たな研究分野を開き、更にその後の分子生物学の発展に伴って、今では多様なイオン・チャネル分子のアミノ酸配列が決定されると共に、パッチクランプ法が確立されたことによって単一チャネル電流の記録が可能となり、細胞の様々な機能および病態が膜蛋白構造のレベルで次々と明らかにされるに至っている。

活動電位発生の機構解明に関する Hodgkin との共同研究が一段落した後、Huxley は筋収縮機構の解明に取り掛られた。まず、収縮に伴う細胞内構造の変化を観察・記録するために、独自の顕微鏡を作製することから始められ、自作の偏光干渉顕微鏡を用いて収縮に伴う横紋の変化を観察し、Niedergerke と共に筋細胞内の細い線維から成る領域に太い線維が滑り込むことを示す像の撮影に成功された。1954年には Cavendish 研究室の電子顕微鏡学者 Hugh Huxley と期せずして同時に“Sliding Theory”を提唱された。更に、筋表面に開口する Triad に局所的に与えられた脱分極が T 管を介して細胞内に伝えられることを発見された。これに関連して、遠藤先生が Huxley の研究室において、細胞外の蛍光色素が Triad を通過し細管に拡散することを示されている。これらの業績は江橋先生による relaxing factor の発見、また更に troponin complex の発見といった業績と共に、筋の弛緩と収縮および EC-coupling の機構の解明に大きく貢献したものである。

Huxley の研究においては、活動電位発生機構に関する Hodgkin との共同研究の占める比重は大きく、特に、膜電位固定実験はこの研究において

大きな役割を果たしているのです、この研究の進展過程をやや詳しく述べることにしよう。この実験法は単なる思い付きから始まったものではなかった。ここに至るまでに社会状況の変化に従って不本意なことであったろうが、多くの時間が流れて行った。しかし、それは必ずしも無駄ではなかったようである。

Huxley は元来物理学と数学が好きであったとのことである。Huxley が入学した Trinity College, Cambridge では、後期過程（2年間）において、指導者のもとに何らかの実験研究を行うことが課せられていた。1938 年は血液ガスの分析で有名な Jack Roughton の研究室で過ごし、そこには Briton Chance もいたとのことである。Undergraduate 最後の年、研究課題の選択にあたって、その頃 Junior Research Fellow になったばかりの Hodgkin から一緒に研究しようとの誘いがあった。Huxley は Hodgkin との実験研究を選択した。物理学と数学の知識が生かされると思ったからというのがその理由の一つであろうが、その背景には Huxley が Trinity College に入学したとき Hodgkin は最上級生であったことから個人的にも良く知っていたという事情があったのであろう。1939 年夏、Hodgkin との研究において最初に Huxley にまかされた実験は、垂直に吊り下げられたイカ巨大神経線維内に水銀の小滴を滴下して水銀小滴の落下速度から axoplasm の粘度を測定するというものであったが、この実験は成功しなかった。そこで Hodgkin は膜電位を直接測定する実験に直ちに切り替えた。それまで講義においては、活動電位は細胞内外の電位差が消失する現象であると説明されていたが、細胞内外の電位差を直接測定した報告はなかった。垂直に吊り下げられた神経線維に非分極性の電極を挿入し、入力部分に cathode-follower 回路を持つ Hodgkin 自作の直結増幅器を用いて静止電位と活動電位を記録した。Hodgkin はこれまでに行ったカニおよびロブスターの神経線維の細胞外記録実験から、活動電位の頂点においては細胞内電位が正になると既に予想していた。直接測定の結果は、Hodgkin の予想通り活動電位のピークにおいては細胞内電位が

細胞外電位より遥に正になるというものであった。引き続き研究を暫く続ける積りであったが、戦争が今にも始まろうとする気配が濃くなり、実験の結果を急いで短報にまとめて、直ちに臨床コースに進むことにした。しかし、University College Hospital in London における臨床教育は、1940 年、ロンドンが爆撃されたことにより中止となり、Huxley は、AV Hill の息子および Sir W Bayliss の息子と共に、対空司令部の作戦研究部門に移動させられた。物理・数学を専攻する研究者・学生の多くが動員されていたとのことである。Hodgkin はその頃、航空機に搭載するレーダーの改良に従事していた。当時のレーダーから得られる曖昧なデータを基に、如何にして効率良く砲弾を敵の航空機に命中させるかが Huxley に課せられた仕事であった。Huxley はここで統計学と多数の微分方程式から成る系の解を数値計算的に求める方法を会得したとのことである。

戦争が終わり 1946 年初めに Huxley が Cambridge に戻ったとき、Hodgkin は既に研究室に戻っていた。Na 透過性の上昇が活動電位発生をもたらすのではないかという“Na 仮説”をイオン透過性の観点から Hodgkin と共に Huxley は熱心に検討し始めた。当時、静止時の細胞膜は K に対する選択的透過性を持ち、いわゆる“興奮”はその選択性が消失することであると説明されていた。イオンに対する透過性について、水和した K イオンが水和した Na イオンより小さいので細胞膜は K イオンを選択的に通すのであり、水和 K イオンより大きい水和 Na イオンのみが細胞膜を通過することは有りえないと考えられていた。このような状況から、Na に対する選択性を説明し得る様々な担体モデルを検討した。1947 年、戦争中の爆撃によって破壊された Plymouth の研究所が修復されると、Hodgkin は Katz と共に直ちに膜電位測定実験を開始したが、Huxley はこの実験には参加しなかった。この頃は、戦勝国の英国でも食料とエネルギーが不足しており、室内は非常に寒く、Huxley は手袋をはめて手回し計算機を廻していたとのことである。Hodgkin と Katz の実験の結果は、活動電位の頂点が Na 平衡電位変化に

従って移動すること、細胞外 K 濃度の高い領域では静止電位が K 平衡電位にほぼ一致することを示すものであった。このことは、静止時には細胞膜の K 透過性が高く、活動電位発生時には Na 透過性が高いことを意味するものである。つまり、活動電位発生は Na イオンの流入によることを示すものである。なお、イオンの移動をもたらす駆動力をそのイオンの電気化学ポテンシャル勾配で表すと、各部位におけるイオン流の大きさはイオンの電気化学ポテンシャル勾配と拡散係数に似た係数との積で以って表されることになる。細胞内外液中のイオン濃度および膜電位の関数としての膜を貫くイオン流の大きさは、溶液・膜間に電位差が無いと仮定すると、上の式を膜の厚さ全体にわたって積分することによって得られる。イオン間の干渉が無く膜内の電位勾配が一定である場合には、膜のイオン透過性を示す係数は膜の中におけるイオンの拡散係数と溶液膜間のイオン分配係数との積を膜の厚さで割ったものとなり、この係数は“透過係数”と呼ばれる。この“透過係数”を用いると、膜電位は所謂 Goldman-Hodgkin-Katz 式で表され、細胞外 K 濃度の低い領域で静止電位が K 平衡電位からずれる現象はこの式によって説明される。ただし、イオン電流をこの透過係数を用いて表すと、I-V 関係は直線にならない。例を挙げると、正常の細胞が通常の細胞外液に浸っている状況下では、K 電流が殆どゼロである領域、すなわち膜電位が K 平衡電位に近い領域では、外向きに K 電流が流れる領域における値より K コンダクタンスの値は小さくなる。内向きに K 電流が流れる領域では K コンダクタンスは更に小さくなる。これは細胞内外液間にイオン濃度差がある場合には電流の流れる方向に従って膜内のイオン平均濃度が変化することに由来する現象である。イオン透過性の変化を“透過係数”の変化で以って説明しようとするれば、イオン分配係数あるいは膜内における拡散係数の変化を想像しなければならない。このような変化の実体は何か。これが次に解かなければならぬ厄介な問題として浮かびあがってくる。後に膜電位固定実験から得られた膜電流の解析にあたって、Huxley と

Hodgkin は Goldman-Hodgkin-Katz 式の“透過係数”が持つこの問題には触れずに、イオン透過性を電気的なコンダクタンスで表し、“コンダクタンスは開いているチャンネルの密度に比例する”，すなわちチャンネルの密度と 1 個のチャンネルの開確率との積に比例するという直感的に理解しやすい形に単純化した。このことがその後の解析の成功に大きく寄与している。

Hodgkin と Katz とが膜電位測定実験に従事しているとき、Huxley は手回しの計算機を用いて様々なイオン透過モデルを用いて膜電位変化を計算していたが、まだ膜電位依存性のチャンネルについては考えが及ばなかった。イオン透過性が膜電位に従って変化するのであれば、膜電位を任意の値に固定して膜電流を測定しなければならない。これが最も重要な実験である。Hodgkin は通電による分極を避ける為に通電用の電極を細胞内電位測定用の電極とは別に挿入することが不可欠であると考えていた。1947 年、Hodgkin は膜電位固定装置を作製し、Huxley および Katz と共に膜電位固定実験を開始した。細胞外 Na 濃度を変えて膜電流を測定することにより、膜電流から Na 電流成分と K 電流成分を分離した。膜電位を突然脱分極方向に変化させると、K 電流は S 字状に増加し、やがて定常的な値に達する。この現象に関して、1 つの K チャンネルに複数個のゲートがあり、1 つのゲートの開確率の変化は膜電位に依存する α および β という 2 つの速度係数を持つ 1 階の微分方程式で表せると仮定すると、脱分極後 S 字状に緩やかに増加する K コンダクタンスの上昇は 1 つの K チャンネルに 4 個のゲートが独立して存在すれば説明され得る現象であることに気付いた。

Na 電流は、膜電位を脱分極方向に変化させると、一旦増加した後、ほぼ指数関数的に減少する。2 段階に膜電位を変化させる膜電位固定実験から、Na チャンネルには脱分極と共に開く“活性化”のゲートの他に脱分極に従って閉じる“不活性化”のゲートがあると考えられる。Na コンダクタンスの時間的变化は、1 つの Na チャンネルに複数の独立した活性化ゲートと不活性化のゲートがあり、各ゲートの開確率の時間的变化は 1 階の微分方程式

でもって表されると仮定すると、1つのNaチャンネルに3個の独立した活性化ゲートと1個の不活性化ゲートが在るとすることによって説明され得ることを知った。多数の実験結果から様々な膜電位における各微分方程式の速度係数の値を求め、速度係数の膜電位依存性を表す実験式を導き出すことに成功した。この実験式はチャンネル蛋白内の極性基の位置を推定する上で、非常に有用なものである。

速度係数の膜電位依存性を示す実験式が得られると、静止状態から僅かに膜電位を変化させたときの速度係数の変化分をそれぞれの微分方程式に当てはめることによって各ゲートの開確率の新しい値が求まる。各ゲートの開確率の新しい値が決まると、単位面積あたりのNaコンダクタンスおよびKコンダクタンスが定まり、膜電位変化後の微小時間内に膜を貫いて流れる電流の大きさが決まる。膜電流の大きさが決まると、この微小時間内に起こる膜電位変化の大きさが決まる。新しい膜電位が決まると、またその膜電位における各ゲートの開確率が決まり、次の微小時間に流れる電流の大きさが決まり、この微小時間に起こる膜電位変化の大きさが決まる。このように以上の手続きを次々と繰り返していけば、膜電位変化の全経過が求められる。すなわち、活動電位の形を描くことができる。電子計算機がまだ研究室において使えなかった時代に、この途方もなく手間のかかる数値計算をHuxleyとHodgkinは手回しの卓上の計算機を用いて行ったのである。活動電位を再構成する際に、微小な時間変化ごとにかかる膜電位変化を多数の微分方程式から数値計算するにあたって、戦時中に対空司令部の作戦研究部門で習得した経験が役に立ったとのことである。なお、この計算結果は、活動電位が僅かに膜電位を脱分極方向に変化させることによって引き起こされる現象であることを明らかに示すものである。

以上の計算は、神経線維の全長にわたって一様に膜電位が変化する場合のものであるが、HodgkinとHuxleyは更に伝導していく活動電位についても、伝導速度が線維の全長にわたって一様である場合について計算し、無髄神経線維では

伝導速度が直径の平方根に比例することを示している。

膜電位固定法を用いて得られたイオン電流の解析からイオンチャンネルの各ゲートの開閉に関する速度係数の膜電位依存性を示す実験式を導き出し、実験式の示す値を微分方程式に代入して次々と数値計算を行って再構成した活動電位は、実験において実際に記録された活動電位と完全に一致した。また、この計算の正しさは、後に為された数々の電子計算機を用いた計算によって立証されている。

もう一つ、表面電位の存在に関する推論にHuxleyが貢献した事を付け加えておかなければならない。1960年代には、K濃度の低い等張蔗糖溶液(Na濃度も低い)でイカ巨大神経線維の細胞内を灌流すると、静止電位は浅いにもかかわらず活動電位を発生させることができるとの報告が幾つかの研究室から出された。通常、静止電位が浅いと、神経線維は不活性の状態になる。すなわち、活動電位が発生しなくなる。ところがK濃度の低い等張蔗糖で灌流した場合には活動電位を発生させることが出来る。このことはイオン説に対する反証であるというのである。この現象に関して、Hodgkinは若い共同研究者と共に他研究室から報告されているものと同様の実験を行ってその事実を確認し、さらにゲート開閉の速度係数と膜電位との関係を示す曲線が膜電位軸に沿って正方向に移動していることを明らかにした上で、表面電位の値が変化しても、K平衡電位およびNa平衡電位の値が細胞内外のそれぞれのイオン濃度に依存することに変化はないことから、細胞内を低イオン強度溶液で還流した場合にみられる上記の現象はgatingの状態が変化した結果であると報告している。すなわち、細胞膜表面には電氣的に負の極性基が露出していることから、膜から離れたbulkの細胞内溶液の電位に対して膜表面に接する溶液の電位(表面電位)は負であり、その程度が細胞内灌流液のイオン強度の低下に従って大きくなる結果、同じ膜電位であっても膜内の電位勾配はあたかも膜電位が負方向に変化した(過分極した)かのように変化する。いいかえると、ゲー

ト開閉の速度係数と細胞内外液間の電位差である膜電位との関係を示す曲線は、細胞内側表面電位の変化分に負号をつけた大きさだけ膜電位軸に沿ってシフトするというものである。Hodgkinらの報告において、この解析はHuxleyの提案に基づくものであると述べておられる(Huxleyはこの実験には参加していないことから、共同研究者にはなっていない)。

Huxleyは、イカ巨大神経線維を用いる膜電位固定実験に先立って、1947年にvon Muraltに紹介されてBernからHodgkinの許にきたR Stämpfliと一緒に単一有髄神経線維について実験を行い、田崎先生が戦争中の1941年と1942年にPflüg Archに発表された有髄神経線維における跳躍伝導を確認し、ランヴィエ絞輪において発生する活動電位も細胞外Na濃度に依存することを明らかにされている。また、1963年にはFrankenhaeuserとその共同研究者による有髄神経の膜電位固定実験から得られたデータを解析し、活動電位を計算によって再構成されている。1968年には、古河先生が電氣的シナプスの存在を明らかにされた金魚のMauthner細胞に関して、GABAおよびL-glutamate受容体の分布およびその特性を報告されている。

Huxleyが臨床教育を受けた期間は一年に過ぎなかったが、この間に、臨床家と基礎医学者との違いを知ったとのことである。臨床家にはごく僅かな心許ない所見であってもそれに基づいて直ちに結論を下すことが要求されるが、基礎医学者には無限の時間があると述べておられる。このことは、基礎医学者は実験を繰り返しその精度を上げることにも努め、速断を避け、物事の本質を自然の

法則に則して執拗に考え続けなければならないと言っておられるのであろう。

戦後20年頃まで、研究者は自分で旋盤を回し、あるいはフライス盤をまわして実験装置の少なくとも主要な部分は自分で作っていた。また自分の実験に必要な電子制御装置も自分で作っていた。これらは今では懐かしい思い出である。時代は急速に変化し、電子計算機は小型化する一方、計算速度は上昇し、記憶容量は飛躍的に増大した。今や、かなり大きな計算でも卓上のPCに計算させることが可能となった。DNA鎖の塩基配列決定の速度は100倍以上も上昇し、分子構造の推定も容易になっている。こういった時代であっても、物事の本質を考える主体は研究者自身であることには変りはない。しかも人間が考える速さは変わらない。装置の進化によって生じた時間を無駄に費やさないように祈るのみである。過ぎし日の故人のためまじい努力の跡を偲び、ここにご冥福をお祈りします。

Huxley先生(1917—2012)は1960年から1983年までUniversity College Londonの生理学主任教授を務められ、そのうち1969年からRoyal Society Research Professorであった。1974年にはKnightに叙せられ、1980年から1985年までRoyal SocietyのPresidentを務められた。1984年にはTrinity College, CambridgeのMaster(学長)をHodgkin先生から引き継がれ、1990年まで務められた。また、1983年にOrder of Merit勲章が与えられ、1995年には、わが国から瑞宝大綬章が贈られている。