

医学博士内蘭耕二君の「シナプスの機能と形態に関する研究」 に対する授賞審査要旨

内蘭耕二君の研究の対象であるシナプスは、中枢神経系における超顕微鏡的な超微構造で、その実体は電子顕微鏡によってようやく二〇年前に明らかにされたものである。

歴史的にも有名なスペインの解剖学者カハール（一八九〇）はゴルジ法を用いて中枢神経系について深く研究し、神経系はニューロンを構成単位とする不連続的組織であることを証明した。一方、著名な神経生理学者であるシェリントンは、カハールの唱えたニューロンの継ぎ目にシナプスの名称を与え、シナプスに重要な生理学的機能の存在することを提唱した（一八九七）。特にシェリントンは中枢神経系の基本的機能として、興奮性活動の外に抑制性活動のあることを主張した。約五〇年後に中枢神経系の中には、興奮性細胞と抑制性細胞の二種類の存在することを電気生理学的に証明したのは、シェリントンの弟子エックルスである（一九六一）。彼は細胞内電極によって、興奮性後シナプス電位（EPSP）と抑制性後シナプス電位（IPSP）を記録することに成功し、中枢神経系の神経細胞を興奮性ニューロンと抑制性ニューロンに区別した。この二種類の電位変化は相互にその極性が異り、前者は陽性、後者は陰性の一過性の電位変化である。この画期的なエックルスの発見によって、中枢神経系の電気生理学は驚くべき発展を遂げた。以上が内蘭君の研究の時代的背景である。

図1は一個のニューロンを支配する二つの入力を示している。今節前線維Aを刺激すると図に示すように上向きの電位変化がおこる。節前線維Bを刺激すると下向きの一過性電位変化がおこる。両者は電氣的極性が異なるのみでその大きさ、時間経過は極めてよく似ている。Aが興奮性ニューロン、Bが抑制性ニューロンである。内蘭君の研究の萌芽は同君が新潟大学在職中のイカの巨大線維に関する電気生理学的研究と超微細構造的研究とを同時に開始した時点に認めることができる(一九五〇)。同君はイカの巨大線維に細胞内電極を刺入してその活動電位を記録すると共に、電子顕微鏡によって興奮の発現する場の研究を行った。当時、形態学以外の分野に電子顕微鏡的研究をもちこむことは極めて困難であったが、同君は敢えてそのことに挑戦した。

その後同君はアメリカユタ州立ユタ大学生理学教室に二カ年間留学したが(一九五九—一九六二)、その間ワシントン州のワシントン大学解剖学教授H・S・ベネット教授に師事し、電子顕微鏡技術の修得につとめた。神経線維や神経細胞の興奮現象とその背景にある形態学的実体との相関関係を樹立しようとの魂胆からであった。

電気生理学的手法によって証明された二種類の異なった神経細胞の超微形態学的背景を探索する研究が直ちに開始された。エックルスの研究によると猫の小脳の皮質のニューロンのうち星状細胞、籠細胞とゴルジ細胞は抑制性のニューロンである。さらに伊藤(一九六〇)の研究により小脳の主要な神経細胞であるプルキンエ細胞も抑制性ニューロンであることが電気生理学的に証明された。一方、登上線維、苔線維および顆粒細胞は興奮性であることが同じくエックルスによって明らかにされた。(図2)

カハールは形態学的研究にもとづき、小脳のプルキンエ細胞の細胞体は独占的に籠細胞の軸索終末によってとりか

図2 (上) は極めて規則正しい構造を示す小脳皮質を示す。

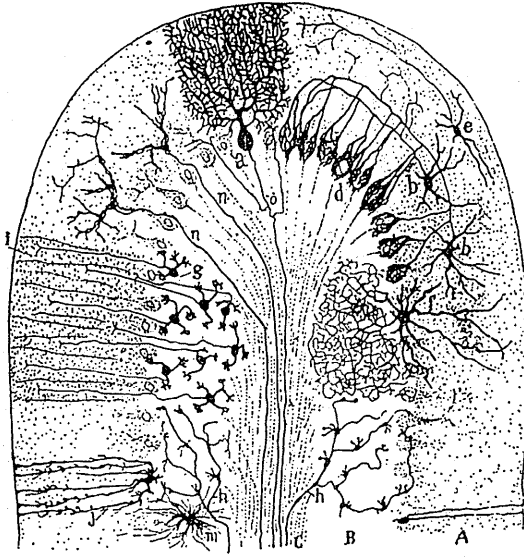
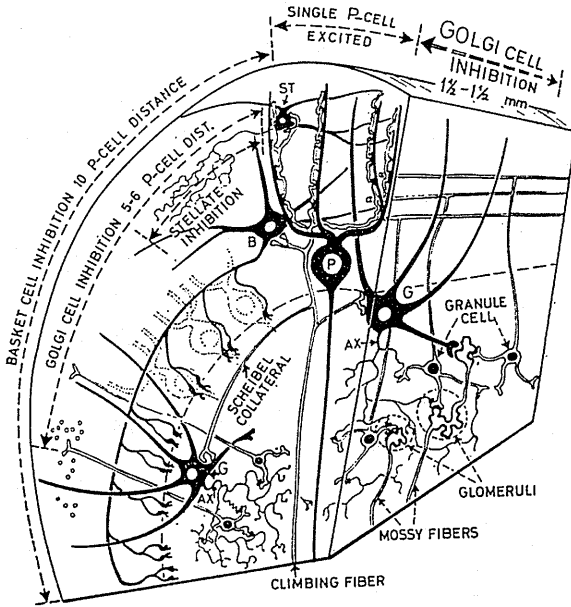
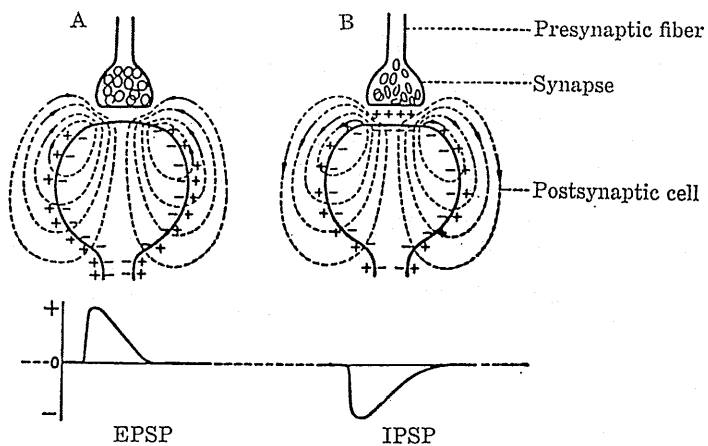


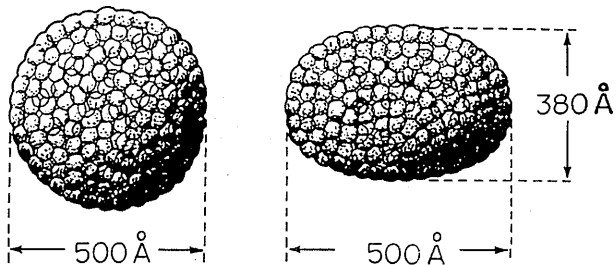
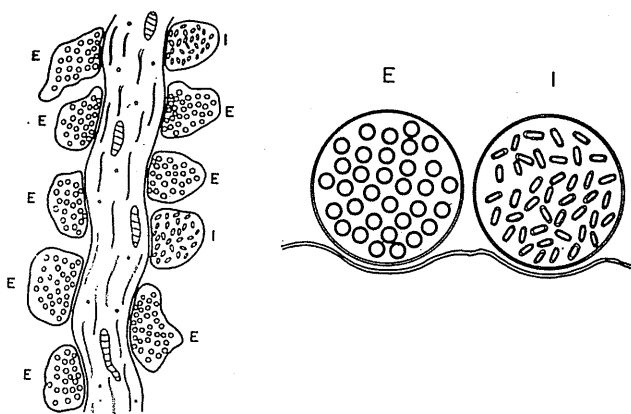
図2 (下) は小脳皮質の各種神経要素を示し、黒が抑制性、白が興奮性である。



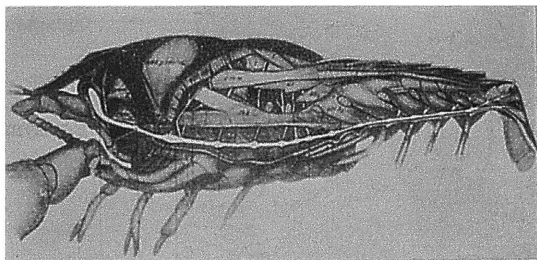
[図 2]



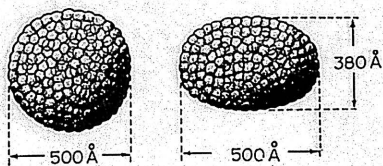
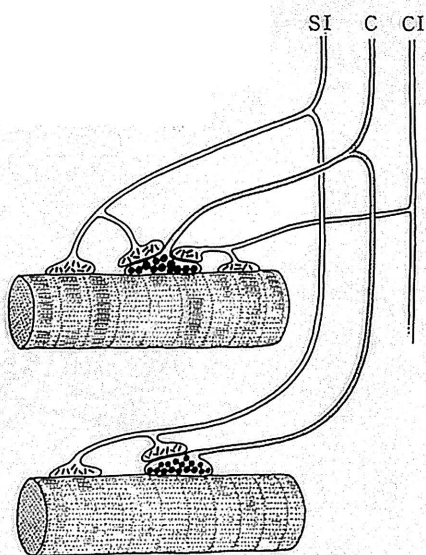
[图 1]



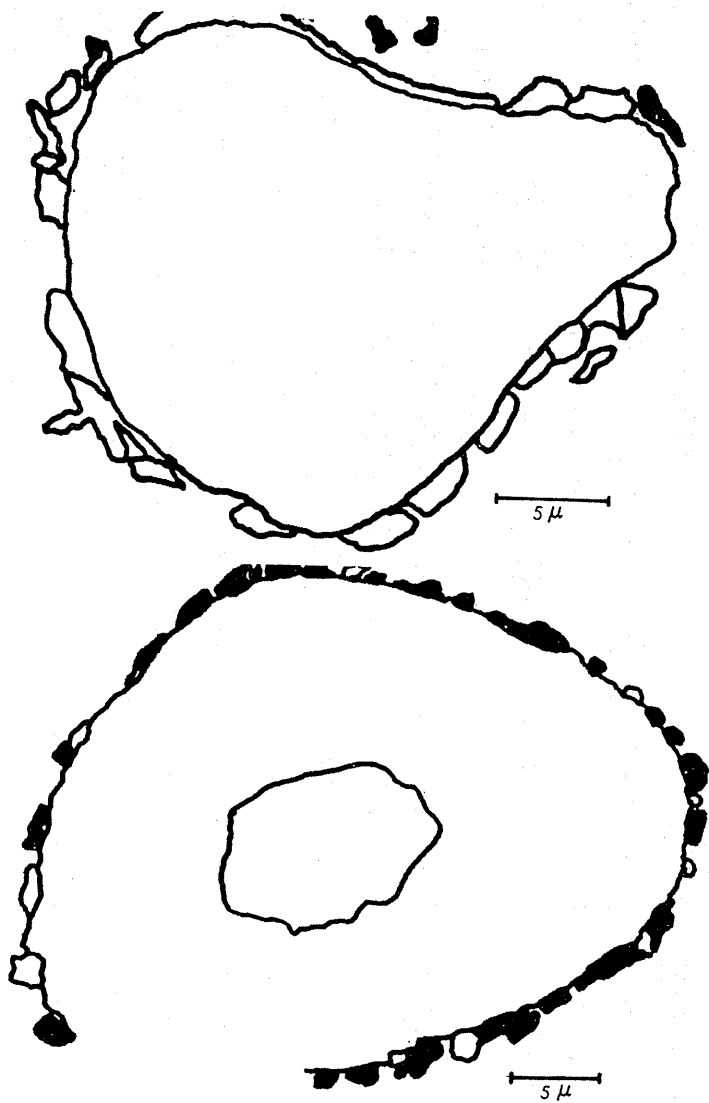
[图 3]



ザリガニ(上)の歩脚の神経・筋接合部にF型とS型シナプスの直列にならぶ二重シナプスが発見され(中)、ここにもS・F仮説が適用される。F型は抑制性、S型は興奮性である。(下)



[図 5]



[图 4]

こまれていることを明らかにした。この籠細胞が抑制性であることはエックルスによって証明されている。内蘆君はこの特異なニューロンの相互関係に深く着目した。

エックルスの研究では神経細胞が興奮性か抑制性かの判別はすべてシナプス電位の極性によってきめられている。内蘆君の研究は電子顕微鏡によって小脳のプルキンエ細胞の細胞体表面のモニター写真を構築することによって本格的に開始された。カハールの形態学的研究とエックルスの電気生理学的研究によって、この部分の神経終末に重大な特徴の存在することが強く示唆されていたからである。同君の予測は見事に適中し、籠細胞の神経終末とプルキンエ細胞の細胞体との間に形成されるシナプスは、これまでに報告されているものと著しく異なっていることが明らかにされた。従来、シナプスには、球形のシナプス小胞が含有されるものと漠然と考えられており、シナプス小胞の形態に注目する研究は皆無であった。しかし内蘆君の研究は籠細胞の神経終末のつくるシナプス小胞はいちじるしく扁平で、これまでに報告されたことのないものであることを示した。扁平なシナプス小胞はF型と呼ばれる。Fは *Flat or flattened* を意味する。

一方、小脳皮質の分子層のシナプスは大部分のものが球形のシナプス小胞を含有し、F型シナプス小胞を含有するものは極めて僅少であることも明らかにされた。球形のシナプス小胞はS型と呼ばれる。Sは *spheroid* を意味する。これらのS型シナプスは興奮性ニューロンとして同定されている小脳の顆粒細胞、登上線維、苔線維の神経終末にぞくするものである。先に述べたように抑制性ニューロンとして同定されている籠細胞や星状細胞、ゴルジ細胞の神経終末はF型シナプスを形成することが証明され、これらの事実を総合して内蘆君は興奮性ニューロンはS型シナ

プスを、抑制性ニューロンはF型シナプスを形成するという一般的な結論をひきだした。

図3 (上) は小脳皮質分子層中の二種類のシナプスEとIを示し、図3 (下) はそれぞれのシナプス中に含有される個々のシナプス小胞の形状を模式的に示したものである。この結論は数千枚に及ぶ電子顕微鏡写真の観察にもとづくものである。今、神経細胞の表面の興奮性シナプスを黒で、抑制性シナプスを白で示せば、プルキンエ細胞(上)とグイテルス核ニューロン(下)のシナプス分布に顕著な特長の存在することが明瞭である(図4)。これら一連の研究は一般に興奮性ニューロンのシナプスはS型シナプス小胞を、抑制性ニューロンはF型シナプス小胞を含有するとの原則を強く示唆するものである。その結果は直ちにNATURE, 207, 642-643, 1965に発表された。興奮性シナプスはS型シナプス小胞を、抑制性シナプスはF型シナプス小胞を含有し、ニューロンの興奮性が抑制性かはシナプス小胞のS型かF型かによって判別可能であるという学説を内菌君はシナプスのS・F仮説とよび、左記

英文単行本

EXCITATION AND INHIBITION: SYNAPTIC MORPHOLOGY;

Igakushoin, Tokyo, 1974; Elsevier, Amsterdam, 1975

として世に問うている。この仮説は神経系における機能と形態の見事な相関関係を示唆する類稀な学説である。この仮説は哺乳動物の小脳のみならず、その他の中枢神経系にも適用されることが、その後の内外の学者の研究によって次第に明らかにされつつある。米国の著名な解剖学者ボヂアン教授もその後、猫や猿の脊髄において同様の所見を得内菌君のS・F仮説を支持している(一九六六)。シナプスの分類をI型、II型とし形態学的にのみ区別していたロン

ドン大学の解剖学者グレイ教授も、S型シナプスとF型シナプスの機能的意義を認め、S・F仮説を支持している(一九六九)。

内菌君がこの仮説を始めて発表した当時、国の内外に大きな波紋をまきおこし、賛成あり、反対あり多くの批判を呼んだ。内菌君の得た所見は新しい灌流固定法によってのみ得られたので、反対派は従来の方法でS・F仮説の主張するような結果の得られないことをもって、かたくなにこの仮説を受入れようとはしなかった。しかしその後アルデヒド基をもつ固定液による生体灌流固定法が広く世界的に採用されるようになり、世界のいたる所でS・F仮説の主張するような結果が得られるようになった。S・F仮説が一般的に受入れられるようになるのに十年以上の年月を必要とした。

内菌君の仮説は一九六六年ストックホルムで行われた第四回国際神経生物学者会議でとり上げられ、同君はこの会議に招待された。その時の討論の様子は英文単行本

STRUCTURE AND FUNCTION OF INHIBITORY NEURONAL MECHANISMS,

Pergamon Press, 1968

に収められている。また同じく一九六九年には「小脳の進化と發育」に関する第一回国際シンポジウム(シカゴ)にも招待され、彼の新しい学説を発表した。その成果は単行本

NEUROBIOLOGY OF CEREBELLAR EVOLUTION AND DEVELOPMENT,

American Medical Association, 1969

に収録されている。さらに一九七一年第25回国際生理学学会（ミュンヘン）において、同君は「中枢神経系における抑制のメカニズム」に関するシンポジウムの座長を依頼され、自らシンポジウムを組織しこれを運営した。ここにおいて同君のシナプスに関するS・F仮説は一層確実なものとして、世界に広く認められるようになった。

特筆すべきことは、この仮説が高等哺乳動物のみならず、魚類、爬虫類、両生類の外、甲殻類にも適用されることである。甲殻類では一般に興奮性神経線維と抑制性神経線維が混合することなく独立に走行して末梢の筋肉に達している。S・F仮説の当否は甲殻類にぞくするザリガニの神経系によって検証可能であることは、この方面の専門家のいづれもが等しく指摘する所であった。内菌君はいち早くこの問題にとりくみ、ザリガニの神経・筋接合部のシナプスにS・F仮説が完全に適用されることを極めて明確に証明した。すなわちここでも興奮性神経終末はS型シナプスを、抑制性神経終末はF型シナプスを形成することを、電子顕微鏡によって明確にした（一九六七）。ここにおいてS・F仮説に対する反論はいちじるしく減退した。

魚類のシナプスについてもS・F仮説の適用されることを前記のロンドン大学教授グレイ博士が証明している（一九六九）。

さらにエックルスは特殊な中枢神経の抑制機構の存在することを猫の脊髄において証明し、これをシナプス前抑制と呼んだ。この未知の抑制機構では二つのシナプスが直列にならぶ事を、電気生理学的所見から推論するものである。内菌君は多数の電子顕微鏡写真の観察から、F型シナプスとS型シナプスが直列にならび二重シナプスを形成するのがシナプス前抑制であると結論した（一九七四）（図5）。このシナプス前抑制の機構はハーバード大学のクフラー

教授やミュンヘン大学のドゥーデル教授によって想定されていたものである。ここにおいて電気生理学と超微形態学との緊密な連関が樹立されたのである。

このようにしてS・F仮説は一九六五年の内菌君の最初の発表以来、世界の各地で広く検証され、その適用範囲も次第に明確にされつつある。S・F仮説は生理学と形態学との境界領域に誕生した一つの仮説として内外の学者の注目を浴びている。同君はこの問題をめぐって殆んど毎年内外の学会に招待されている。昨年（一九七六年）九月ソ連キエフにおいて行われた「シナプスの機能と形態」に関する国際シンポジウムには座長として招待され、S・F仮説に関する綜説を行った。

勿論この仮説は唯一つの例外をも許さぬ程厳密なものではない。例えば自律神経系にはこの仮説は単純には適用されない。

その後の研究により内菌君はシナプスのS・F仮説と化学伝達物質との相関関係をも明らかにした。例えばアセチルコリンやグルタメートを伝達物質とする興奮性シナプスはS型シナプスに対応し、グリシンやガンマ・アミノ・酪酸を伝達物質とする抑制性シナプスはF型シナプスに対応する。一次求心性ニューロンは興奮性神経細胞と考えられるが、そのシナプスはS型を示す。なお、このニューロンの伝達物質はサブスタンスPとして同定されつつあるが、この化学伝達物質もS型にぞくする（次頁表）。細胞内電極法は電気生理学に測り知れない進歩をもたらしたが、この電極の到達し難い深部脳に対しては、無力である。S・F仮説はこのような深部脳のニューロンの機能の興奮性が抑制性かの予測をも可能とならしめるものである。このように内菌君の多面的アプローチによって、ニューロンの機

Function	Excitation	Inhibition
Structure	S-type	F-type
Chemistry	Ach Glutamate Substance P	GABA Glycine

能と形態と伝達物質の三者間の相関関係が確立されつつあることは、まことに画期的なことといわなくてはならない。

一方、内蘆君は生化学者と協力し、大量の脳のホモジネートを原料とする超速心機分画法によつて、S型シナプス小胞とF型シナプス小胞を分画することに成功し（一九七五）、これらのシナプス小胞の生化学的特性の研究に取組んでいる。

このようにシナプスのS・F仮説は形態学、生理学、生化学、およびこれらの境界領域における一つの指導概念を提供したものであり、世界に誇るべき日本人の業績として高く評価されるべきであろう。

さらにここに追記すべき内蘆君の最近の研究にふれたい。同君はシナプスの研究をライフワークとする研究者であるが、数年前から脳の活性物質の抽出・分離・精製・合成のプロジェクト研究を開始し、注目すべき成果をあげつつある。この研究は生理学者（東大と東京都老人総合研究所）、動物学者（東京医科歯科大学）生化学者（東京都老人総合研究所）および有機化学者（東京医科歯科大学）より成るプロジェクトチームによつて強力に進められており、同君はこの研究においてリーダーの役割を果している。すでに一万匹に垂んとする奪眠ラットの脳幹のホモジネートの水溶性成分の中に、睡眠を促進する物質を発見し、粗製物中の活性物質の生物検定を行つており、内外の学者の注目を浴びている。すでに一九七四年の国際生理学会（ニューデリー）においてその成果を発表し、一九七五年には第四回アメリカペプタイドシンポジウム（ニューヨーク）に招待された。さら

に同年、この成果は第六回国際神経化学会議（バルセロナ）においても発表された。睡眠物質の研究は内齒君のグループの外、米国のハーバード大学のハッペンハイマー教授グループ、スイスのバーゼル大学のモニエ教授グループの二グループがあり、この三研究グループ間で激しい競争が行われている。最近の米国の科学雑誌 SCIENTIFIC AMERICAN (August, 1976) におびつハッペンハイマー教授から内齒君のグループの研究を紹介している。

主要な論文目録

1. K. Uchizono: Characteristics of Excitatory and Inhibitory Synapses in the Central Nervous System of the Cat. *Nature* 207, 4997, 642-643 (1965).
2. K. Uchizono: Excitatory and Inhibitory Synapses in the Cat Spinal Cord. *Jap. J. Physiology* 16, 5, 507-575 (1966).
3. K. Uchizono: Inhibitory Synapses on the Stretch Receptor Neuron of the Crayfish. *Nature* 214, 5090, 833-834 (1967).
4. K. Uchizono: Synaptic Organization of Purkinje Cells in the Cerebellum of the Cat. *Exp. Brain Res.* 4, 97-113 (1967).
5. K. Uchizono: Inhibitory and Excitatory Synapses in Vertebrate and Invertebrate Animals. Fourth International Meeting of Neurobiologists held in Stockholm, 1966 (Pergamon press 1968).
6. K. Uchizono: Axon Identification in the Cerebellar Cortex of the Cat. *Arch. histol. jap.* 29, 4, 399-424 (1968).
7. K. Uchizono: Analysis of Interneurons Based on Their Synaptic Organization in the Cerebellar Cortex of the Cat. *Arch. histol. jap.* 30, 4, 329-351 (1969).

8. K. Uchizono: Synaptic Organization of the Mammalian Cerebellum. American Medical Association Education & Research Foundation Chicago (1969).
 9. K. Uchizono: Structural and Chemical Considerations on the Presynaptic Inhibitory Synapses. Proc. Jap. Acad. 49, 569-574 (1973).
 10. K. Uchizono: The Presence of a Sleep-promoting Material in the Brain of Sleep-deprived Rats. Proc. Jap. Acad. 50, 241-246 (1974).
 11. K. Ohsawa and K. Uchizono: New Fractionation Method of Synaptic Vesicles in the Brain. Proc. Jap. Acad. 51, 202-207 (1975).
 12. K. Uchizono: Fine Structure of the Synaptic Membrane in the Central Nervous System, in Recent Progress in Electron Microscopy of Cells and Tissues. Igakushoin, Tokyo (1976).
- Monograph:
- K. Uchizono: Excitation and Inhibition; Synaptic Morphology: Igakushoin Tokyo, 1974; Elsevier, Amsterdam 1975