

医学博士富田恒男君の「網膜における情報処理機構の研究」に対する授賞審査要旨

富田恒男君の研究の対象である網膜は、眼底に張られた厚さ約 0.2 mmの透明な薄膜で、その中には数億の微細な細胞が機能別に三層（視細胞層・双極細胞層・神経節細胞層）に分かれて存在している。光を媒介とする外界の情報には先ず視細胞で受けとられ、次で双極細胞層及び神経節細胞層の複雑な神経回路網で処理されてパルスの形に変換された後、視神経を通過して脳に送られる。網膜は光の受容、色の受容、その他形態視、明暗順応などの複雑な情報処理機構を備えている。これらの機構を調べる方法として古くから心理学的方法があるが、これはヒトの主観を示標とするものであるため、視覚系の各レベルでの機構を分離して研究するには不適當である。他方において網膜研究の客観的示標として重用されて来たものに網膜活動電位（略してERG）がある。これは光照射に伴う網膜の弱い発電現象で、百年以上も前（一八六五）に Holmgren によって発見された。ERGは種類の違う何億という網膜細胞の活動に伴う電気変化の総和に他ならない。Grant（一九三三）は各種薬品や物理的諸条件のERGに及ぼす影響を詳細に調べた結果、ERGをI、II、IIIの三要素に分析した。その後これら三要素を網膜内の三層の細胞群の活動と関係づけるための多くの研究がなされたが、何れも定説に迄は至らなかった。

富田君の研究は、網膜内に微小電極を刺入することによって直接ERGの各要素の発生層を決めようとする、いわ

ゆる網膜内微小電極法の開発に始まる(一九五〇)。富田君は微小電極が網膜を貫通する間に現わす特異な電位変動を示標として網膜内における微小電極の先端位置を判定し、それに基ついて網膜内における電極の深さとERG波形との関係を求め、その結果P^Iは網膜の最深層に、またP^{II}とP^{III}は主として双極細胞層に由来すると結論した(但し後にP^{III}の一部は視細胞層に由来することが追加された)。間もなく多くの追試実験が各所で行われ、例えばSvaetichin等(一九五二)やBrindley(一九五六)はERGの三要素は悉く視細胞層に由来するとして富田君と対立し、数年に亘る激しい論争となった。しかし一九六〇年富田君は論争の根源が網膜の機能的な一様性を前提としたことにあり、事實はaging等による網膜機能の低下は一樣に進行するものでなく、非活性化が網膜上にモザイク状に拡がるものであることを実証し、富田君がFunctional non-uniformityと呼んだこの事実の上に対立は一挙に止揚され、論争に終止符が打たれるに至った。かくて富田君の結論は極めて苛酷な批判によく堪え、今日では定説として広く一般に認められている。また網膜内微小電極法のもたらした別の大きな成果として、網膜深層の細胞(視細胞、水平細胞、双極細胞)は放電活動を欠き、情報処理は専ら緩電位を媒介として行われるという事実の確立を挙げることができ

る。

一九六〇年代に入り、ERG論争の一段落と共に富田君の研究は更に発展し、網膜の個々の細胞の機能を明らかにする方向へと進んだ。微小電極の先端を 0.1μ 以下にまで細くし、更に細胞内への微小電極の刺入を助けるための「叩き込み」技術を創案、その適用により富田君は遂に網膜内の各種細胞からの細胞内記録を可能ならしめた。これによって幾多の重要な成果が得られたが、その中で代表的なものとして脊椎動物視細胞に関する研究が挙げられる。

従来、色覚機構についての心理学的研究の結果、Young-Helmholtzの三色説、Heringの反対色説、及びこれから派生した幾多の学説が現われたが、甲論乙駁で定説を見なかった。富田君は上述の「叩き込み」技術をユイ網膜の錐体細胞（視細胞の一種で明所で働き、色覚に関与する）に適用して単一錐体電位の細胞内記録を得、更に個々の錐体細胞の色光に対するスペクトル感度の測定に成功した。その結果、錐体細胞にはそれぞれ青、緑、赤の色光に最大感度を示す三種類が存在することを示し、三色説が視細胞のレベルで成立することを客観的に立証した。なお視細胞に続く水平細胞ではHeringの反対色説的過程が起こっていることは既にSwadlow等によって見出されていたが、富田君はこれを追試によって確認、かくて、網膜内では僅かに一層のシナプス網（外網状層）を経由する間に三色説的過程から反対色説的過程への変換が行われることを明らかにした。このような変換が視覚系のどこかある段階で起こっているかも知れないとの憶測は古く von Kries（一九〇五）や Schrödinger（一九二五）等によってなされ、段階説と呼ばれる。富田君の研究はこの段階説の立証と、段階の位置付けに成功した輝かしい業績といえる。

脊椎動物視細胞からの細胞内記録の成功がもたらしたもう一つの大きな成果はその光応答が過分極性であることの発見である。即ちその視細胞は暗所で脱分極状態（これは興奮状態と考えられる）にあり、光が当たると過分極状態（これは抑制状態と考えられる）に移るといふ極めて異例なもので、無脊椎動物視細胞や一般の感覚受容細胞が刺激で脱分極（即ち興奮）するのと較べて全く対照的である。この事実が判明するに及んで、これまでERGの分析上の謎とされていた幾つかの疑問点に明快な解答が与えられる結果となったが、富田君は更にこの脊椎動物視細胞の異例な光応答のイオン機構を研究した結果、その視細胞外節（光受容の起こる部位）の形質膜は暗所でNa⁺イオンに対する

透過性が高く、従って Na^+ イオン濃度の高い外液から細胞内へ向う Na^+ イオン流が暗所で続いており（暗電流）、これによって視細胞は暗所で脱分極状態に保たれるが、光の照射によってこの膜の Na^+ イオンに対する透過性が減少し、その為に暗電流が抑えられて過分極が起こることをつきとめた。これは脊椎動物視細胞と較べて明暗の關係が完全に逆転していることを立証したもので、同一の刺激（この場合は光）が受容膜の如何によって Na^+ イオンの透過性を増加させる場合と減少させる場合とがあることを示す重要な新発見である。網膜は中枢の一部であり、網膜で観察される現象は中枢でも存在する可能性が大きいことが考えられ、富田君によるこの発見は網膜のみならず中枢神経系の今後の研究に対しても示唆する所が極めて大きいと思われる。

以上富田君の二十五年間に亘る研究の主流についてその概略を述べたが、富田君が上述の研究達成のために開発した同芯型微小電極法も広く神経生理学研究上の有力な技術として重用されている。また富田君が比較研究の為に用いた無脊椎動物の視細胞についての実験からも幾つかの重要な寄与を挙げることができる。例えばカブトガニの複眼で見られる側方抑制の機序が色々論じられていた時、富田君は光の代りに視神経から逆方向性インパルスを送っても側方抑制が同様に惹起されることを示して、この現象がインパルスにより媒介されるものであることを立証、またタコの眼の視細胞は受光部位の微細構造が互に直角な二群の視細胞が規則正しくモザイク状に配列していることが分っているが、富田君はそれらからの細胞内記録によってこの二群が偏光感度最大角が互に直交する二群と対応することを立証した。

富田君の業績は国内は勿論、国際的にも極めて高く評価され、多くの国際学会での特別講演やシンポジウムに招待

され、日本の神経生理学の声価を高めている。特に一九七一年七月西独ミュンヘンで開かれた第二十五回国際生理科学連合会議には特別講演者として招かれて研究の現況を述べたが、同年九月には独逸自然科学学士院の会員に推され、同年十月東独ハルレで開かれた同同学士院年次総会の席上で学士院会員証書を授与された。なお諸外国の数多くの大学、研究所へは招聘されて學術の国際交流に貢献、一九七一年以降は米國 Yale 大学訪問教授、また一九七四年からは正教授として毎年定期的に同大学を訪ねて現在も大いに活躍している。更に最近富田君は米國視覚眼科学會 (Association for Research in Vision and Ophthalmology) から一九七五年度最高功勞賞 (Proctor Award) の受賞者に指名され、今春フロリダ州サラソタ市で開かれる同学会總會における授賞式並に受賞講演 (Proctor Lecture) の正式招待を受けている。富田君はこの分野において常に世界の学界をリードし、その研究は直接門下の教室員のみならず、国の内外から富田君の門をたたいた多くの研究者によって受継がれて目覚ましい發展を示しつつある。富田君の研究は日本の生理学が世界に誇る優れた業績である。

一、主要な論文目録

I 和文論文 (視覚関係の主な一〇篇)

- (1) 富田恒男、光受容器にみられる興奮と制止。生体の科学、六、二三一—三二一 (一九五四)
- (2) 富田恒男、微小電極。医学エレクトロニクス、南山堂、九五—一〇一 (一九五六)
- (3) 富田恒男、細胞内外同時誘導法によるカプトガニ視器の活動機序に関する研究。微小電極法の手引き、金芳堂、一七三—一八五 (一九五七)
- (4) 富田恒男、微小電極法による網膜の生理。慶応医学、三五、二二—三二 (一九五八)

(5) 富田恒男、金子章道、細胞内ペンシル型微小電極、その製法と応用。医用電子と生体工学、二、一〇五—一一〇 (一九六四)

(6) 富田恒男、視覚の網膜機序。生物物理学講座、一〇、神経の生物物理学、吉岡書店、三五七—四〇七 (一九六六)

(7) 富田恒男、色覚の網膜機序。生体の科学、一八、一一四—一二五 (一九六七)

(8) 富田恒男、三色説と反対色説—網膜における色覚機序—。心理学評論、一一、一—一七 (一九六八)

(9) 富田恒男、脊椎動物の光受容器の電気活動。生体の科学、二一、二—二四 (一九七〇)

(10) 富田恒男、網膜の研究—その回顧と展望—。脳と神経、二六、一三一—三二 (一九七四)

II 英文論文

1) T. Tomita: Studies on the intraretinal action potential. Part I. Relation between the localization of micro-pipette in the retina and the shape of the intraretinal action potential. Jap. J. Physiol., 1, 110-117 (1950).

2) T. Tomita, A. Funaiishi and H. Shino: Studies on the intraretinal action potential. Part II. Effects of some chemical agents upon it. Jap. J. Physiol., 2, 147-153 (1951).

3) T. Tomita, A. Funaiishi: Studies on intraretinal action potential with low-resistance microelectrode. J. Neurophysiol., 15, 75-84 (1952).

4) T. Tomita, H. Mizuno and T. Ida: Studies on the intraretinal action potential. Part III. Intraretinal negative potential as compared with b-wave in the ERG. Jap. J. Physiol., 2, 171-176 (1952).

5) T. Tomita, A. Funaiishi and H. Mizuno: Some properties of slow negative component in bullfrog's intraretinal action potential. Proc. 19th Int. Congr. Physiol. Sci., 829-830, Montreal (1953).

6) H.K. Hartline, H.G. Wagner and T. Tomita: Mutual inhibition among the receptors of the eye of *Limulus*. Proc. 19th Int. Congr. Physiol. Sci., 441-442, Montreal (1953).

7) T. Tomita: The nature of action potentials in the lateral eye of the horseshoe crab as revealed by sim-

- ultaneous intra-and extracellular recording. Jap. J. Physiol., 6, 327-340 (1956).
- 8) T. Tomita and Y. Torihama: Further study on the intraretinal action potentials and on the site of ERG generation. Jap. J. Physiol., 6, 118-136 (1956).
 - 9) T. Tomita: A study on the origin of intraretinal action potential of the cyprinid fish by means of pencil-type microelectrode. Jap. J. Physiol., 7, 80-85 (1957).
 - 10) T. Tomita: Peripheral mechanism of nervous activity in lateral eye of horseshoe crab. J. Neurophysiol., 20, 245-254 (1957).
 - 11) T. Tomita: Mechanism of lateral inhibition in eye of *Limulus*. J. Neurophysiol., 21, 419-429 (1958).
 - 12) T. Tomita, T. Tosaka, K. Watanabe and Y. Sato: The fish EIRG in response to different types of illumination. Jap. J. Physiol., 8, 41-50 (1958).
 - 13) T. Tomita: Study on electrical activities in the retina with penetrating microelectrodes. Proc. 21st Int. Congr. Physiol. Sci., Symposia and Special Lectures, 245-248, Buenos Aires (1959).
 - 14) T. Tomita, M. Murakami, Y. Sato and Y. Hashimoto: Further study on the origin of the so-called cone action potential (S-potential). Its histological determination. Jap. J. Physiol., 9, 63-68 (1959).
 - 15) T. Tomita, R. Kikuchi and I. Tanaka: Excitation and inhibition in lateral eye of horseshoe crab. In "Electrical Activity of Single Cells" (ed. Y. Katsuki), Igakushoin, Tokyo, pp. 11-23 (1960).
 - 16) T. Tomita, M. Murakami and Y. Hashimoto: On the R membrane in the frog's eye: Its localization, and relation to the retinal action potential. J. Gen. Physiol., 43, Pt. 2, 81-94 (1960).
 - 17) T. Tomita, M. Murakami, Y. Hashimoto and Y. Sasaki: Electrical activity of single neurons in the frog's retina. In "The Visual System: Neurophysiology and Psychophysics" (eds. R. Jung and H. Kornhuber), Springer, Berlin, pp. 24-30 (1961).

- 18) Y. Hashimoto, M. Murakami and T. Tomita: Localization of the ERG by aid of histological method. *Jap. J. Physiol.*, **11**, 62-69 (1961).
- 19) M. Murakami, K. Watanabe and T. Tomita: Effect of impalement with a micropipette on the local cell membrane. Study by simultaneous intra- and extracellular recording from the muscle fibre and giant axon. *Jap. J. Physiol.*, **11**, 80-88 (1961).
- 20) T. Tomita: A compensation circuit for coaxial and double-barrelled microelectrodes. IRE, *Trans. Bio-Med. Electron.*, **9**, 138-141 (1962).
- 21) T. Tomita: Single cell activities in the vertebrate retina, with special reference to the ERG. *Proc. 22nd Int. Congr. Physiol. Sci., Lectures and Symposia, 477-480*, Leiden (1962).
- 22) T. Tomita: Microelectrode study of electrical activity in the retina. *Abstr. 16th Gen. Assembly Jap. Med. Congr.*, 68-69, Osaka (1963).
- 23) T. Tomita: Electrical activity in the vertebrate retina. *J. Opt. Soc. Amer.*, **53**, 49-57 (1963).
- 24) T. Tomita: Mechanisms subserving color coding in the vertebrate retina. *Abstr. II, cIII, 1*, IOPAB, *Int. Biophys. Meeting*, 105-110, Paris-Orsay (1964).
- 25) T. Tomita: Electrophysiological study of the mechanisms subserving color coding in the fish retina. *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.*, **30**, 559-566 (1965).
- 26) T. Tomita and A. Kaneko: An intracellular coaxial microelectrode. Its construction and application. *Med. Electron. Biol. Engng.*, **3**, 367-376 (1965).
- 27) T. Tomita, A. Kaneko, M. Murakami and E.L. Pautler: Spectral response curves of single cones in the carp. *Vision Res.*, **7**, 519-531 (1967).
- 28) T. Tomita: Electrical response of single photoreceptors. *Proc. IEEE*, **56**, 1015-1023 (1968).

- 29) J. Toyoda, H. Nosaki and T. Tomita : Light-induced resistance changes in single photoreceptors of *Necturus* and *Gekko*. *Vision Res.*, **9**, 453-463 (1969).
- 30) A.J. Sillman, H. Ito and T. Tomita : Studies on the mass receptor potential of the isolated frog retina. I. General properties of the response. *Vision Res.*, **9**, 1435-1442 (1969).
- 31) A.J. Sillman, H. Ito and T. Tomita : Studies on the mass receptor potential of the isolated frog retina. II. On the basis of the ionic mechanism. *Vision Res.*, **9**, 1443-1451 (1969).
- 32) T. Tomita : Single and coaxial microelectrodes in the study of the retina. In "Glass Microelectrodes" (eds. O.F. Schanne and N.C. Hebert), John Wiley & Sons, New York, pp. 124-153 (1969).
- 33) T. Tomita : Electrical activity of vertebrate photoreceptors. *Quart. Rev. Biophys.*, **3**, 179-222 (1970).
- 34) J. Toyoda, H. Hashimoto, H. Anno and T. Tomita : The rod response in the frog as studied by intracellular recording. *Vision Res.*, **10**, 1093-1100 (1970).
- 35) K. Sugawara, Y. Katagiri and T. Tomita : Polarized light responses from octopus single reticular cells. *J. Facul. Sci., Hokkaido Univ., Ser. 6, Zool.*, **17**, 581-586 (1971).
- 36) T. Tomita : Genesis of photoreceptor potential. IUPS-ISCEERG Symp. Paper 9, *Vision Res.*, **11** 1195 (1971).
- 37) T. Tomita : Vision : Electrophysiology of the retina. In "Fish Physiology", Vol. 5 (eds. W.S. Hoar and D.J. Randall), Academic Press, New York-London, pp. 33-57 (1971).
- 38) T. Tomita : The light-induced response in vertebrate photoreceptors and postsynaptic neurons. *Proc. 25th Int. Congr. Physiol. Sci., Lectures and Symposia*, 112-113, Munich (1971).
- 39) T. Tomita : Light-induced potential and resistance changes in vertebrate photoreceptors. Chapter in : "Handbook of Sensory Physiology". Vol. VIII/2, pp. 483-509, Springer, Heidelberg (1972).

- 40) T. Tomita: The electroretinogram, as analyzed by microelectrode studies. Chapter in: "Handbook of Sensory Physiology". Vol. VII/2, pp. 635-662, Springer, Heidelberg (1972).
- 41) T. Tomita: Electrophysiology of the receptors and postsynaptic neurons in the vertebrate retina. *Nova Acta Leopoldina*, 37/2, 13-30 (1973).
- 42) T. Tomita, W.H. Miller, Y. Hashimoto and T. Saito: Electrical response of retinal cells as a sign of transport. *Exp. Eye Res.*, 16, 327-341 (1973).
- 43) W.H. Miller, Y. Hashimoto, T. Saito and T. Tomita: Physiological and morphological identification of L- and C-type S-potentials in the turtle retina. *Vision Res.*, 13, 443-447 (1973).
- 44) Y. Hashimoto, T. Saito, W.H. Miller and T. Tomita: Morphological and physiological identification of retinal cells in the turtle. *In* "Intracellular Staining in Neurobiology" (eds. S.B. Kater and C. Nicholson), Springer, Heidelberg (1973).
- 45) T. Saito, W.H. Miller and T. Tomita: C- and L-type horizontal cells in the turtle retina. *Vision Res.*, 14, 119-123 (1974).