

酒井敏夫先生が歩んだ道

栗 原 敏

東京慈恵会医科大学名誉教授

PROFESSOR SAKAI'S PERSONAL HISTORY AND WORKS AS A PHYSIOLOGIST

Satoshi KURIHARA

Professor Emeritus, The Jikei University School of Medicine

Professor Emeritus Toshio Sakai passed away on May 23, 2012, at the age of 91 years. He was a former professor of the Department of Physiology (II) (now, the Department of Cell Physiology) and was my mentor. He was born in Chigasaki City in Kanagawa Prefecture and graduated from The Jikei University School of Medicine in 1946. He then became a research assistant in the Department of Physiology. As a physiologist, he first did research in neuroscience but then became interested in muscle physiology, which Professor Reiji Natori had established as a new field of research in the department.

After working at Rockefeller University, Professor Sakai became interested in the effects of caffeine on skeletal muscle. He observed random contractions by the application of a low concentration of caffeine. He intended to inhibit the random contractions by lowering temperature but found instead that low temperature triggered large contractions. This phenomenon attracted his interest, and he began studying the mechanism of excitation-contraction coupling.

In skeletal muscle, rapid lowering of the solution temperature after treating the preparation with a low concentration of caffeine produced contracture, which is called rapid cooling contracture (RCC), without significant depolarization. This contracture can be produced, even in depolarized preparations, by a high concentration of KCl. The RCC of skeletal muscle was inhibited by procaine, an inhibitor of the Ca^{2+} -induced Ca^{2+} release mechanism. Because RCC could be observed in preparations with disrupted T-tubules, RCC was considered to be due to Ca^{2+} released from the sarcoplasmic reticulum (SR).

In smooth muscle, RCC was observed in depolarized preparations treated with a high concentration of KCl. However, the RCC in smooth muscle did not require treatment with caffeine. The cell membrane was significantly depolarized at low temperature; thus, the RCC of smooth muscle in physiological solution is partly induced by depolarization as well as being a direct effect of cooling on the Ca^{2+} release mechanism. However, the intracellular Ca^{2+} store was suggested to play an important role in smooth muscle contraction.

As in skeletal and smooth muscle, RCC was observed in amphibian and mammalian cardiac muscles. Caffeine was not required for the RCC of cardiac muscle, but the accumulation of Ca^{2+} in SR was essential (repetitive stimulation, replacement of Na^+ with other substituents) before rapid cooling.

The intracellular Ca^{2+} concentration was measured using the aequorin method in the RCC of frog skeletal muscle and ferret cardiac muscle. The change in intracellular Ca^{2+} concentration in the RCC of skeletal muscle showed 3 phases, and tension developed early in the 2nd phase. The 3rd phase was a large Ca^{2+} signal and was sensitive to procaine, suggesting Ca^{2+} -induced Ca^{2+} release. In mammalian cardiac muscle, the Ca^{2+} signal in RCC was transient, and the released Ca^{2+} was believed to be taken up by mitochondria even at low temperature. Rapid cooling released about 47% of the Ca^{2+} accumulated in the SR.

After retiring from The Jikei University School of Medicine, Professor Emeritus Sakai spent his time enjoying calligraphy and painting, at which he was quite skilled.

(Tokyo Jikeikai Medical Journal 2013;128:247-59)

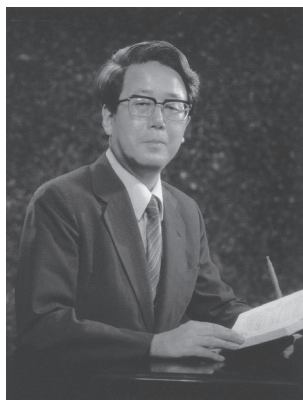
Key words: muscle, excitation-contraction coupling, rapid cooling contracture, caffeine, temperature

I. 緒言

酒井敏夫・東京慈恵会医科大学名誉教授（元第二生理学講座担当教授）は、平成24年5月23日、午前10時5分、ご逝去なされた。大正9年6月21日生まれの先生は、92歳を目前に他界された。平成24年12月22日に開催された“筋生理の集い”では、平成24年5月30日にご逝去なされたSir Andrew F. Huxley教授とともにお二人を偲ぶ講演が行われた。この小論は酒井敏夫先生が歩んだ道を振り返り、先生の生理学者としての歩みとともに、先生の多くの社会的活動の一部を取りまとめたものである（Fig. 1）。

II. 先生の生い立ち¹⁾

酒井敏夫先生は大正9年6月21日、酒井傳治郎、キクご夫妻の長男として、神奈川県茅ヶ崎市に生まれた。ご尊父は茅ヶ崎市で開業しており、地域医療に尽力していた。ご尊父からは中学入学前に、漢字の書き取りや歴史年表の作成など、厳しい指導を受けたようで、酒井先生はご尊父の期待に応じて神奈川県立第一中学校に入学した。その後、ご尊父の影響と思われるが、医師の道を志し、東京慈恵会医科大学（慈恵医大）に入学され医学を修め、昭和21年に卒業した。卒業時は終戦直後で生活に困窮していたが、昭和23年、東京慈恵会医科大学生理学教室（主任教授：浦本政三郎教授）に助手として入室し、生理学者としての第一歩を踏み出した。



酒井敏夫名誉教授
(本学 昭和21年卒)

III. 生理学者としての歩み

昭和26年から酒井先生は横浜国立大学学芸学部の助教授に就任し、運動生理学の教育を担当した。この頃、慈恵医大の非常勤講師も務め生理学教育に協力していた。昭和33年、ロックフェラー大学に留学中の真島英信・順天堂大学教授の推薦で、ロックフェラー大学に留学する機会を得た。この時、先生が生涯にわたって研究された興奮収縮連関の研究の素地が作られた。当時、外国に留学するのは容易ではなかった。とくに、外貨を持ち出すことが厳しく制限されていたが、樋口一成先生（第6代東京慈恵会医科大学学長）の特別の計らいによってニューヨークでの研究生活を始めることができたと同った。この留学中の研究で、少量のカフェインを骨格筋に作用させると微小な収縮波が不規則に発生することを顕微鏡下に観察し、この収縮波を抑制するために温度を低下させたところ、大きな収縮がおこることを見つけた²⁾。これが後の急速冷却拘縮（rapid cooling contraction, RCC）の研究へと発展したのである。

慈恵医大の生理学教室は、昭和20年5月、浦本政三郎教授の発案で二講座制になり、第一生理学教室は浦本政三郎教授、第二生理学教室は杉本良一教授が主宰することになった。しかし、第二生理学教室は解剖学教室の一部を間借りしており、教室としての形態は十分、整っていなかった。昭和24年、名取禮二先生の教授昇格に伴い、大学前棟2階は第一生理学教室が、1階は第二生理学教室が使うことになり二講座制が明確になった。

昭和39年、スポーツ医学を研究されていた杉本良一教授は、東京オリンピックに万全の体調で臨みたいと考え、オリンピック開催前に胃潰瘍の手術を受けられた。しかし、術後の腎不全で8月22日に急逝された。第二生理学教室の教授選考が行われ、酒井敏夫先生が選任され、昭和40年4月に教授に就任した。

酒井先生は教育に熱心に取り組み、学生昼食会、学生研究班、教室旅行の学生参加、一年間の

Fig. 1. A photograph of Professor Emeritus Toshio Sakai. He graduated from The Jikei University School of Medicine in 1946. His major area of research was excitation-contraction coupling in muscle.

教育の歩みを“Process”という小冊子にまとめて配布するなどして、学生に対して開かれた教室運営を行った。第二生理学教室は学生から人気のある教室の一つとなり、多くの学生が先生を慕って集まった。当時の在籍者や学生がその後、他大学の生理学講座や体育学部などの教授に就任するなど、教室発展の礎が築かれた。とくに、昼食会は学生に人気があり、昼飯代に困った学生が複数回来るなど、今でも卒業生から感謝の声を聞く。

酒井先生は杉本先生の研究の流れを継承して、体力医学の研究を目指す若手研究者の育成にも努め、東京学芸大学、日本体育大学、東京教育大学（現、筑波大学）などから多くの若手研究者が集い、体力医学研究の発展に尽力した。

先生は昭和53年に日本生理学会の常任幹事に就任して以来、15年間の長きにわたり日本生理学会の発展に尽力された。編集幹事、用語委員会委員長、生理学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した。とくに日本生理学雑誌の編集に尽力し、編集委員長を12年間務められ一人で校正をやっていたことを思い出す。また、中断していた日本生理学教室史の編纂に積極的に取り組み、委員長として全国の生理学教室に原稿執筆を依頼し、上巻を上梓した後、下巻の編集も手掛けた。その結果、日本の生理学教室の歴史が記録として残るようになった。教育委員会の活動にも熱心に取り組み、生理学実習書の改訂に積極的に参画した。昭和54年には、第56回日本生理学会大会を、第一生理学教室の増田允教授とともに大会長として慈恵医大で開催した。このような日本生理学会に対する貢献が認められ、平成6年に日本生理学会特別会員に推挙された。

また、昭和51年、日本体力医学会の理事に就任し、15年7ヵ月の長きにわたり、機関誌“体力科学”の編集委員長としてほとんど一人で編集作業をやっていた。日本体力医学会への貢献が認められ、平成3年10月名誉会員に推挙された。学外では、財団法人明治安田厚生事業団健康医科学研究助成選考委員（昭和59年10月から平成20年3月）や、公益財団法人石本記念デサントスポーツ科学振興財団学術委員（昭和54年から昭和62年）を歴任された。また、平成6年には日本宇宙航空

環境医学会の名誉会員に推挙された。このように先生の活動を振り返ると、先生が慈恵医大の伝統を継承して多様な分野で足跡を残したことが分かる。これらの功績によって、平成6年、勲三等瑞宝章を受章した。

先生は、昭和27年から名取禮二先生によって始められた“筋生理の集い”という、筋の研究者が集い自由に発表・討論する会の世話人を長年にわたり務めた。この会は60年以上継承され今日に至っており、現在、若い研究者の参加が増えつつある（筋生理の集いが正式に発足する以前、昭和24年頃から都内の一部の生理学者が集まって談話会を開催していたようで、これが母体となったという名取禮二先生の記録がある）。

昭和61年3月、慈恵医大を定年退職するのに伴い、名誉教授の称号が授与された。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、それまでの経験を活かし研究指導にあたった。

先生は若い時から書に優れ、書は先生の趣味でもあった。助手時代、浦本先生から手紙の宛名書きをやらされたのが、書の上達につながったと伺ったことがある。ご定年後は、書に加えて絵画を嗜まれるようになり、絵画でも画集を出版したり個展を開いたりして、才能を発揮し楽しまれていた。

平成24年3月24日、私の教授退任を記念して東京慈恵会医科大学細胞生理学講座（旧第二生理学教室）の主催で退任記念会が開催され、酒井先生は乾杯の音頭を取ったが、これが最後の公式の席となった。

平成24年5月23日朝、先生はご自宅で安眠されていたと想像し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た。先生は生前から献体したいと仰っていたので、ご家族の同意を得て献体され、最後まで、教育者としての姿勢を示した。

開かれた教室を目指された先生の薫陶を受けた多くの方が、医学部生理学講座や体育学部、教育学部などで活躍し先生の教えを継承している。

IV. 筋生理学者としての酒井敏夫先生

1. 骨格筋の急冷拘縮

酒井敏夫先生は生理学教室に入った直後は、脳波の測定など中枢神経系の研究や疲労に関する研究に従事されていた³⁾⁻⁶⁾。その後、名取禮二先生が始められた筋生理学の研究に参画するようになった。昭和33年3月、真島英信教授（順天堂大学生理学教室）の後任としてロックフェラー大学に留学し、その折、摘出した骨格筋線維を顕微鏡下で観察し、少量のカフェインを作用させると、微小な収縮波が起こることを見出した²⁾。当時、カフェインは多様な薬理作用を有し作用機序は明らかでなかった。酒井先生は低温にすれば収縮が減弱すると考え、液温を低下させると収縮波は大きくなった。この現象に興味を持ち、帰国後は、骨格筋に対するカフェインと温度の効果について研究を進めた。

1) 急冷拘縮と膜電位変化

カエルの下肢から縫工筋や長趾伸筋を摘出して、カフェイン拘縮を生じない程度の低濃度カフェインを作用させてから、溶液の温度を急速に4℃以下に低下させると拘縮が生じることを発見し、この拘縮は後に急速冷却拘縮(急冷拘縮)(rapid cooling contracture, RCC)と命名された⁷⁾。骨格筋の急冷拘縮発生中に膜電位を測定すると、脱分極は数mVで閾膜電位には到達していないことが分かったので、この拘縮は脱分極によるものではない

急冷拘縮と膜電位変化

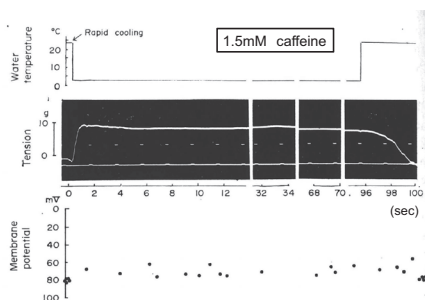


Fig. 2. The membrane potential change of skeletal muscle in rapid cooling contracture (RCC). Rapid cooling did not significantly affect the membrane potential (lower graph) but did produce a large degree of tension (middle trace). The solution contains 1.5 mM caffeine⁸⁾.

いことが明らかになった (Fig. 2)⁸⁾。細胞膜の脱分極が収縮を誘起すると考えられていたときに、膜電位変化を伴わずに収縮を繰り返し誘起出来る急冷拘縮は、多くの筋生理学者の興味を惹いた。他のグループは、低温にしておいてから少量のカフェインを作用させると拘縮がおこることを見出し、急冷拘縮が確かめられ報告された⁹⁾。

骨格筋の急冷拘縮は、高濃度塩化カリウム(KCl)を含む溶液中でも観察でき、膜電位変化によらない拘縮であることが確かめられた (Fig. 3)⁸⁾。しかし、その後の研究で、溶液中のKCl濃度を変えて膜電位と急冷拘縮の関係を調べると、-58 mVに膜を脱分極させるKClを含む溶液中では急冷拘縮は減弱し、さらにKCl濃度を上昇させて膜電位を0 mVに近づけるようにすると、急冷拘縮高は-90 mVのときと同じようになり、膜電位依存性を示すことが明らかにされた (Fig. 4)¹⁰⁾。この現象の詳細は調べられていない。レビューに結果が報告されているだけである。

2) 急冷拘縮を起こす条件

骨格筋で急冷拘縮を誘起するには、拘縮を起こさない程度の低濃度 (1-3 mM程度で筋の種類などで多少異なる) カフェインによる前処置が必要なこと、温度を急速に室温から4℃ (閾温度) 以下に低下させないと最大収縮が得られないことが報告された (Fig. 5)¹⁰⁾。緩徐な温度低下では十分な拘縮を誘起出来ない¹¹⁾。その後の研究で、心筋や平滑筋ではカフェインの前処置が必要でないこ

急冷拘縮 (rapid cooling contracture) と caffeine 濃度

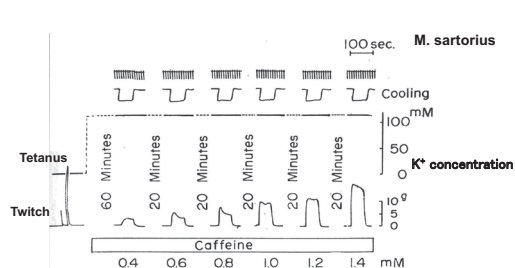


Fig. 3. The effects of rapid cooling and caffeine on depolarized skeletal muscle immersed in a solution containing a high concentration of KCl. Rapid cooling produced contracture in the presence of caffeine. RCC showed a dependence on the caffeine concentration (0.4-1.4 mM)⁸⁾.

と、急冷時に4℃以下というはっきりした温度閾値がないことが明らかにされた。

3) T管の関与

膜電位と急冷拘縮の関係は、横行小管(T-tubule)破壊筋でも調べられた。400 mMグリセロールを加えた液中に骨格筋を浸漬した後、グリセロールを除去すると骨格筋は電気刺激に応答しなくなる。しかし、高濃度カフェインを作用させるとカフェイン拘縮は生じる。高濃度グリセロール処理はT管を破壊して、興奮収縮連関が阻害されると考えられた。このようなグリセロール処理筋でも急冷拘縮は生じるので、急冷拘縮を誘起する細胞内Ca²⁺は筋小胞体由来のものと考えられた(Fig. 6)^{7) 10)}。しかし、前述のようにT管を破壊していない筋では、KCl濃度が-58 mVに相当するところで急冷拘縮は最少となり、KCl濃度をさらに上昇させると急冷拘縮は再び増高する。T管破壊筋ではこのような急冷拘縮のKCl濃度依存性(膜電位依存性)が観察されないことが分かった(Fig. 4)¹⁰⁾。このことは、急冷拘縮における筋小胞体からのCa²⁺放出はT管による何らかの制御を受けていることを示唆している。これに関する研究はその後、進められなかったが、T管と筋小胞体のCa²⁺放出チャネルの関係を考える上で興味深い。

昭和43年、先生は米国のMuscle Disease Instituteに短期滞在され、興奮収縮連関(Excitation-Contraction Coupling)の概念を提唱されたA. Sandow博士とともに、T管破壊筋の急冷拘縮に関する論文をAmerican Journal of Physiologyに発表した⁷⁾。

4) 急冷拘縮に対するプロカインの効果

急冷拘縮に対する局所麻酔薬の効果が調べられた(Fig. 7)¹²⁾。局所麻酔薬は膜の興奮を抑制するので、局所麻酔薬で膜の興奮を抑制した状態でも急冷拘縮が誘起されるのか検証された。プロカインは急冷拘縮を抑制するが、コカインは抑制しなかった。また、膜電位が0 mVになるように溶液中のKCl濃度を高めて活動電位が発生しない条件下(脱分極)でも急冷拘縮を誘起できるが、プロカインは脱分極筋の急冷拘縮を抑制した(Fig. 8)。この結果は、その後の研究で、プロカインは脱分極によるCa²⁺放出(生理的なCa²⁺放出機構)を抑

制しないが、Ca²⁺誘発性Ca²⁺放出(Ca²⁺-induced Ca²⁺ release)(CICR)を特異的に抑制することが報告され¹³⁾、急冷拘縮はCICRの促進で説明できるという考えが提案された¹⁴⁾。しかし、急冷拘縮時の細胞内Ca²⁺濃度測定によって、急冷拘縮が単純にCICRだけでは説明できないことが、その後の実験で示された。

5) 急冷拘縮の細胞内機序

急冷拘縮時の細胞内微細形態の変化が、電子顕微鏡を用いて調べられた。当時、教室に電子顕微鏡はなかったので、電頭の切片を作成するマイクロトームが導入され、日本電子の酒井俊男氏の協力を得て研究が行われた。その結果、急冷拘縮中に筋小胞体は膨潤するが、T管の構造には変化がないことが示された^{15) 16)}。このような微細形態変化は、急冷拘縮の原因ではなくCa²⁺が筋小胞体から放出され、イオンの移動が筋小胞体膜を介して起こり、それに伴って水が移動した結果と考えられるようになった。

また、筋小胞体を遠心分離して、筋小胞体のATPase活性とCa²⁺取り込みを測定することが試みられ、低温下、とくに4℃以下ではATPase活性とCa²⁺取り込みが顕著に抑制されることが確かめられた^{17) 18)}。

6) 急冷拘縮に関する種々の研究

急冷拘縮はカフェイン処理筋だけでなく、チモール(thymol)処理筋などでも生じることが報告され^{19) 20)}、thymol-RCCなどと命名された。また、急冷拘縮に対する、Mn²⁺²¹⁾や悪性高熱症を抑制するダントロレン(dantrolene)²²⁾の効果が試され、その作用機序が論じられた。

7) 急冷拘縮時の細胞内Ca²⁺濃度変化の測定

筋収縮は細胞内Ca²⁺によって調節されているというCa²⁺説が提唱され²³⁾、急冷拘縮時の細胞内Ca²⁺濃度変化は興味を惹いた。発光蛋白イクオリン(aequorin)を単一骨格筋線維内に注入して、張力と発光を同時測定した。カエルの前脛骨筋の単一筋線維を用いて、細胞内Ca²⁺濃度と張力を同時記録して急冷時の細胞内Ca²⁺濃度変化を測定した(Fig. 9)²⁴⁾。低濃度カフェイン(0.4 mM)を作用させてから、液温を18℃から4℃以下に急速に低下させると、細胞内Ca²⁺濃度は一過性に増加・減少したが、収縮は起こらなかった。カフェイン

急冷拘縮の膜電位
依存性
(T管破壊筋との比較)

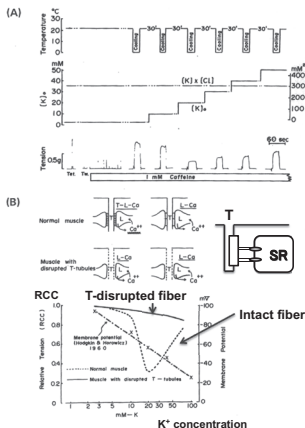


Fig. 4. Dependence of RCC in skeletal muscle on the K^+ concentration. The RCC in a solution containing various concentrations of K^+ (with $[K^+]x[Cl^-]$ being constant). RCC showed a dependence on the K^+ concentration, suggesting a dependence on the membrane potential. However, the dependence of RCC on the K^+ concentration disappeared with T-tubule disruption. RCC showed a minimal peak at a K^+ concentration of about 25 mM, which corresponds to a -58 mV membrane potential¹⁰⁾.

急速冷却拘縮
(骨格筋)

critical temperature
(10°C)

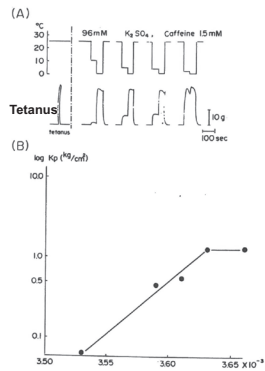


Fig. 5. The temperature dependence of RCC. Rapid cooling of the solution from room temperature to various low temperatures. Rapid cooling to a temperature of less than 4°C produced maximal tension. The lower graph shows the relation between temperature in rapid cooling and peak tension. The temperature is expressed as a reciprocal of the absolute temperature¹⁰⁾.

T管破壊筋の
急冷拘縮

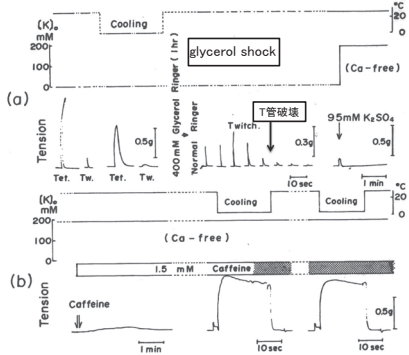


Fig. 6. RCC in T-tubule-disrupted skeletal muscle fiber. The T-tubules were disrupted by treatment with 400 mM glycerol. After the T-tubules were disrupted, the preparation did not respond to electrical stimulation. Then, the preparation was immersed in a solution with 95 mM K_2SO_4 and without Ca^{2+} . In the presence of 1.5 mM caffeine, rapid cooling produced contracture in the absence of Ca^{2+} ¹⁰⁾.

急冷拘縮(RCC)に対するprocaineの効果

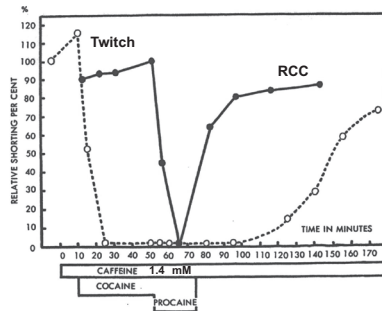


Fig. 7. Effects of procaine and cocaine on the RCC of skeletal muscle in Ringer's solution. Procaine and cocaine inhibited the twitch response. Cocaine did not inhibit RCC, but procaine inhibited RCC in normal Ringer's solution¹²⁾.

濃度を上げると、急冷によって細胞内Ca²⁺濃度は一過性に増加・減少した後、ゆっくりと持続的に増加した。持続的な細胞内Ca²⁺濃度増加が生じる前に、収縮張力は最大値に達した。張力が最大値に達した後も、細胞内Ca²⁺濃度は上昇し続け、その後、あるレベルに達すると急激に増加した。このように細胞内Ca²⁺濃度変化は3相を示した。第1相は一過性のCa²⁺濃度変化、第2相はゆっくりとした持続的なCa²⁺濃度上昇、第3相は急激で大きなCa²⁺濃度変化で、収縮は第2相の初期で最大に達した²⁴⁾。

カフェイン存在下でプロカインを加えると、低濃度プロカインはまず第3相を抑制し、プロカイン濃度を上昇させるにしたがって、第2相、第1相が抑制された²⁴⁾。これらの結果から、骨格筋の急速冷却拘縮には低濃度カフェイン処理が必要で、カフェインによってCa²⁺放出チャネルの開口を促しておいてから急冷すると、チャネルの開口が促進されCa²⁺放出が生じる。しかし、Ca²⁺ポンプによってCa²⁺は再び筋小胞体に取り込まれるので、一過性のCa²⁺濃度上昇にとどまる。カフェイン濃度をさらに増加すると、Ca²⁺放出は一層促進され持続的にCa²⁺濃度が上昇し、Ca²⁺ポンプによるCa²⁺取り込みと拮抗するが、ある一定の濃度に達すると、Ca²⁺放出がさらに促進されて第3相が

出現する。プロカインの効果と合わせて考えると、第3相はCa²⁺誘発性Ca²⁺放出 (Ca²⁺-induced Ca²⁺ release, CICR) で、第2相はCICRとCa²⁺ポンプによるCa²⁺取り込みとが拮抗している相、第1相は温度変化が主な要因となってCa²⁺放出チャネルが開くものと推察される。急冷拘縮の張力は第2相の初期で最大に達しているのので、急冷拘縮そのものは低濃度カフェインと急冷によって放出されたわずかなCa²⁺で誘起され、第3相のようなCa²⁺誘発性Ca²⁺放出 (CICR) と考えられるCa²⁺放出が主体となって生じる大量のCa²⁺によるものではないことが分かった (Fig. 10)。

単一骨格筋線維の急冷拘縮

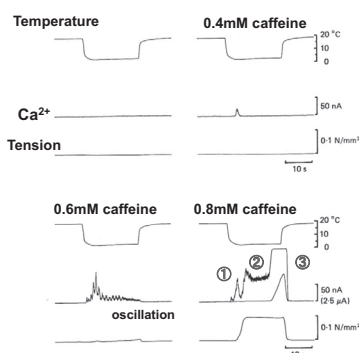


Fig. 9. Changes in intracellular Ca²⁺ concentration in RCC of a single skeletal muscle fiber measured with aequorin. The intracellular Ca²⁺ concentration in RCC increased with an increase in the caffeine concentration and showed 3 phases at a higher caffeine concentration (0.8 mM). The tension of RCC reached a peak early in the 2nd phase. The 3rd phase is a large increase in Ca²⁺ concentration regardless of tension development²⁴⁾.

脱分極筋のRCCに対するprocaïneとcocaineの作用

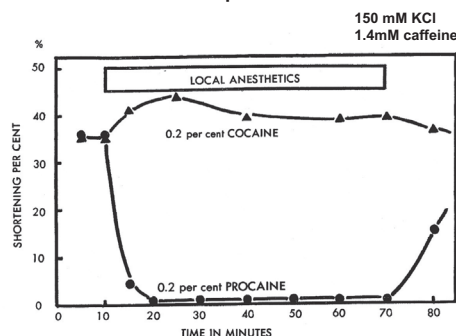


Fig. 8. Inhibition of RCC by procaine in depolarized skeletal muscle fibers. Procaine inhibited RCC in muscle depolarized with a high concentration of KCl (150 mM), but cocaine did not inhibit RCC¹²⁾.

単一骨格筋線維の急冷拘縮とプロカインの抑制効果

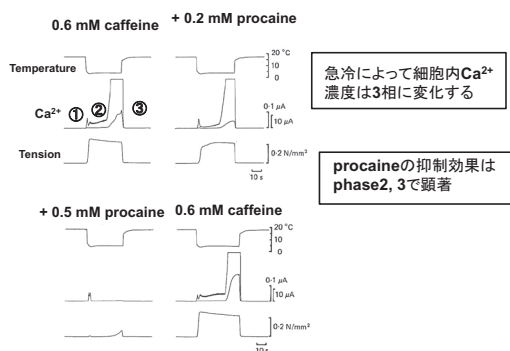


Fig. 10. The inhibitory effect of procaine on the change in the intracellular Ca²⁺ concentration in skeletal muscle RCC. Procaine preferentially inhibited the 3rd phase and then the 2nd phase. The 1st phase was insensitive to procaine²⁴⁾.

8) カフェインの収縮増強作用

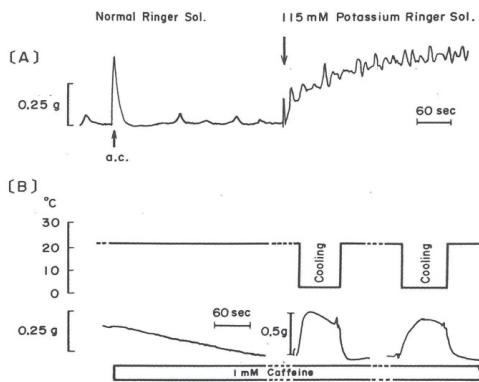
骨格筋の急冷拘縮はカフェインを必要とするので、骨格筋に対するカフェインの効果が細胞内 Ca^{2+} 濃度測定によって調べられた²⁵⁾。カエルの前脛骨筋から単一筋線維を摘出して、細胞内にイクトリンを圧注入した後、 Ca^{2+} 信号と張力を同時記録した。カフェイン拘縮がおこらない低濃度のカフェインを作用させると単収縮張力は増大し Ca^{2+} 信号はわずかに増加した。さらにカフェイン濃度を上げると、単収縮張力は増加したが Ca^{2+} 信号のピークはコントロールよりむしろ低下し、 Ca^{2+} 信号の下降相が延長した。カフェインは Ca^{2+} 誘発性 Ca^{2+} 放出を促進し、プロカインが抑制することが知られているので、カフェイン存在下でプロカインを与えてみると、 Ca^{2+} 信号のピークは増大し収縮張力もわずかに増大した。また、張力の下降相が延長した。

光信号検出器(光電子増倍管)の感度を上げて、刺激を与えていない静止時の細胞内 Ca^{2+} 濃度を測定した。少量のカフェインは細胞内 Ca^{2+} 濃度を上昇させ、プロカインはこれを抑制した。静止時細胞内 Ca^{2+} 濃度に対するカフェインの効果はプロカインによって抑制されるが、カフェインが単収縮を増強する効果は、 Ca^{2+} 信号の増大だけでは説明できず、むしろ、カフェインが静止時細胞内 Ca^{2+} 濃度を上昇させる効果とよい関係があるものと考えられた²⁵⁾。また、プロカインの効果もこの考え

を支持している。このように、カフェインの単収縮増強作用は筋小胞体からの Ca^{2+} 放出量の増加によるものと考えられていたが、その効果はわずかで、むしろ、静止時細胞内 Ca^{2+} 濃度を全体的に上昇させる効果と深い関係があるものと考えられた。

2. 平滑筋の急冷拘縮

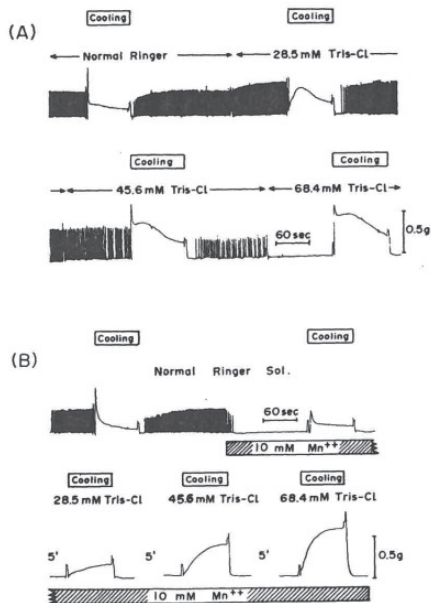
平滑筋でも急冷拘縮を観察することができる。先生はガマの膀胱は薄いので熱伝導が速いと考え、ガマ膀胱平滑筋で急冷拘縮を試みた(Fig. 11)。ガマ膀胱平滑筋でも急冷によって拘縮が生じる²⁶⁾²⁷⁾。急冷拘縮は高濃度KClを加えた溶液中でも誘起できるので、膜が脱分極していても急冷は拘縮を誘起することがガマ膀胱平滑筋でも示された。しかし、モルモット膀胱平滑筋では、正常なKCl濃度の溶液中では、急冷によって K^+ コンダクタンスが低下して脱分極することが示され



ガマ膀胱平滑筋の急冷拘縮

Fig. 11. RCC in toad urinary bladder smooth muscle.

Rapid cooling produced contracture even in a solution with a high KCl concentration and 1 mM caffeine²⁶⁾.



ガマ心房筋の急冷拘縮

Fig. 12. Effect of rapid cooling on the auricular muscle of the toad.

Rapid cooling produced phasic and tonic contraction in normal Ringer's solution. The replacement of NaCl with Tris-Cl augmented the tonic phase of RCC and suppressed the phasic phase. Even in the presence of Mn^{2+} , a Ca^{2+} -channel blocker, RCC was observed³⁰⁾.

たので²⁸⁾、正常液中の急冷拘縮の一部は脱分極による Ca^{2+} 放出が関与しているものと考えられる。平滑筋で急冷拘縮が誘起できることは、細胞内に Ca^{2+} 放出源があることを示唆しており、まだ、平滑筋における筋小胞体の存在と役割が十分解明されていない時代に興味を惹いた。

3. 心筋の急冷拘縮

急冷は心筋でも試みられた。酒井先生はガマの心房筋、心室筋を用いて急冷拘縮が誘起できることを示した²⁹⁾ ³⁰⁾。ガマの心房筋や心室筋の急冷拘縮は2相性を示す (Fig. 12)。溶液中のNaClとKClを置換してKCl濃度を上げていくと、第1相が減弱し第2相が次第に大きくなる。心筋では Na^+ - Ca^{2+} 交換が発達しており、NaClをKClで置換すると細胞内に Ca^{2+} が蓄積しその Ca^{2+} が急冷によって筋小胞体から放出されるものと考えられた。

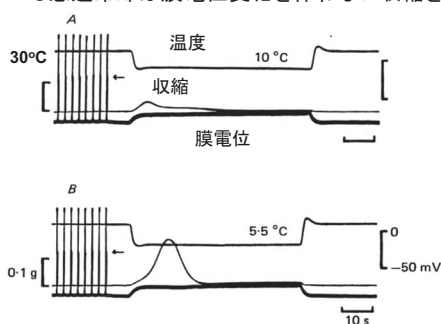
モルモット心室筋でも急冷拘縮を誘起できることが分かった³¹⁾。モルモット心室筋では、急冷前に細胞内に Ca^{2+} を蓄積させる処理をしておかないと急冷拘縮を誘起することができない。たとえば、急冷前に頻回の電気刺激を与えておく、NaCl濃度をKClやLiClなどで置換しておくなどしてから

急冷すると拘縮が生じる。急冷によるモルモット乳頭筋細胞の膜電位変化を測定すると、脱分極は10 mV以下で閾膜電位には達していなかった (Fig. 13)。ただし、これは乳頭筋を用いた実験結果で、多細胞標本では多くの細胞が同時に同じように温度変化の影響を受けることが難しいので(とくに、表層細胞とその下層の細胞とでは温度変化を受ける時間差がある)、膜電位を測定している細胞が脱分極しても、周囲の細胞の膜電位がそれほど変化しなければ、急冷による脱分極の程度はわずかなることとなることが考えられる。単一心筋細胞では周囲の細胞の影響が無いので、膜電位を測定している細胞は温度変化の影響を直接受けることになる。我々は、ごく細い肉柱では急冷によって一過性に大きな単収縮様の収縮が発生することをしばしば観察しており、このような収縮は、急冷による Ca^{2+} 放出効果と脱分極による Ca^{2+} 放出効果の相乗効果によるものと考えられる。

イクオリンを用いて急冷時の心筋細胞内 Ca^{2+} 濃度変化が測定された³²⁾。フェレットの右室乳頭筋の表層細胞内にイクオリンを圧注入した後、張力と Ca^{2+} 信号を同時記録し、頻回刺激(たとえば、1 Hz)を行ってから刺激を中止した後、液温を30℃

モルモット右室乳頭筋の急速冷却拘縮

●急速冷却は膜電位変化を伴わない収縮を起こす



心筋の急冷拘縮は細胞内蓄積 Ca^{2+} を反映していると考えた

Fig. 13. RCC in the right ventricular papillary muscle of the guinea pig.

The membrane potential was measured by means of a microelectrode method with tension. Rapid cooling from 30°C to 10°C or 5°C depolarized the membrane slightly, and no action potential was observed. Contracture was produced even though caffeine was not used. Before rapid cooling, the preparation was stimulated at 1 Hz, and after cessation of stimulation, the temperature was rapidly lowered from 30°C to 10°C and 5.5°C. RCC was observed and showed temperature-dependence. The lower the temperature, the higher the peak of RCC. The membrane was slightly depolarized but did not reach a potential of -58 mV, the threshold membrane potential for triggering an action potential. The arrow indicates the peak of twitch tension, which overlaps the action potential with a large peak³¹⁾.

から4℃以下に急速に低下させると、Ca²⁺濃度の増加・減少が観察され急冷拘縮が生じた。心筋の急冷拘縮はカフェインを必要としないが、正常液中では頻回刺激が必要である。また、急冷の程度(何度まで温度を低下させるか)によって、Ca²⁺信号の振幅と張力の大きさが変化した(Fig. 14)。4℃以下に急冷した時のCa²⁺信号のピークは約1.5 μMであった。急冷が持続していてもCa²⁺濃度は減少するので、いくつかの抑制剤を用いて低温下におけるCa²⁺除去機序を調べた。その結果、低温下では細胞内に増加したCa²⁺の大部分は、ミトコンドリアに取り込まれることが明らかになった³³⁾。

また、筋小胞体のCa²⁺含有量の何%くらいが急速冷却によって放出されるのか、サポニン処理したスキンド標本を用いて測定した³⁴⁾。筋小胞体に十分Ca²⁺を取り込ませておいてから、筋小胞体周囲のCa²⁺を除去し、Ca²⁺ポンプを止めて急冷によってCa²⁺を放出させた後、筋小胞体内に残ったCa²⁺を高濃度カフェインで放出させ、急冷によって放出されるCa²⁺量を算出した。筋小胞体内に蓄積されているCa²⁺の約47%のCa²⁺が急冷によって放出されることが明らかになった³⁴⁾。Bersらは単一心筋細胞を用いて急冷によって小胞体内の全てのCa²⁺が放出されることを前提にして細胞内Ca²⁺動態を推論しているが³⁵⁾、定量的に問題があ

ると考えられた。

V. 酒井先生のその他の研究業績

先生の指導で、本間生夫助手(現、東京有明医療大学副学長)は、入室当時から呼吸生理学に興味をもち^{36) 37)}、その研究が発展して振動反射に関する研究が行われた^{38) 39)}。また、先生は体力医学の分野でも後進の育成に努められ、東京学芸大学、日本体育大学、筑波大学などを卒業した方を指導された。体力医学分野では、運動と栄養、とくに脂質代謝に関する研究、遊離脂肪酸と不整脈の関係、筋力測定に関する研究などを行い多数の業績を残された^{40) -45)}。

ご退任後は、日本航空株式会社特別研究顧問として、時差の研究などに自らが被験者となって太平洋をまたにかけて研究を推進された⁴⁶⁾。また、大正製薬株式会社技術顧問としても活躍された。

先生は書道に優れ、私の学長就任時に書いて頂いた書(Fig. 15)、先生が90歳を迎えられた時に書かれた書(Fig. 16)は今でも私の部屋にあり、私を励ましてくれている。Fig. 15の“穆として清風の如し”は、よい教えは春風が万物を養うように世の中の風俗を養い穏やかに育てる、という意味がある。穆は学祖・高木兼寛先生の生誕の地で

急冷による心筋細胞内Ca²⁺濃度変化の温度依存性

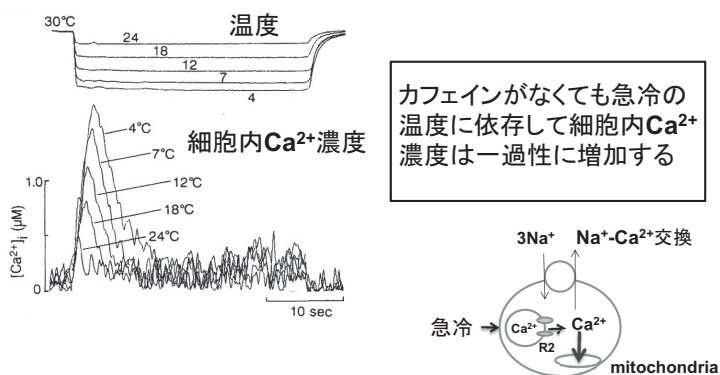


Fig. 14. The change in the intracellular Ca²⁺ concentration measured with aequorin in RCC of a ferret right ventricular papillary muscle.

The preparation was stimulated at 1 Hz in normal Tyrode's solution, after which the temperature of the solution was rapidly decreased from 30℃ to various temperatures. Rapid cooling transiently increased the intracellular Ca²⁺ concentration depending on the degree of cooling. The peak of the intracellular Ca²⁺ concentration showed temperature-dependence. No critical temperature was observed³²⁾.

ある宮崎県高岡町穆佐村を思い出させ、高木先生のおおらかな精神を表しているようで、私の好きな書である。高木先生の御母堂は園様で、高木先生は書に“穆園”という号を使われていた。Fig. 16の慈雲は、先生が最後に医家書道展に出品されたものである。

VI. 結 語

平成24年5月23日にご逝去なされた酒井敏夫名誉教授の個人史と研究業績をとりまとめた。先生は自ら進んで大学、学会の仕事をされた。また、常に教育者としての視点を大切にされ、多くの方を指導された。個人的には大学3年生の時に、生理学の講義で先生に出会って以来、45年間の歳月をともに過ごさせて頂いた (Fig. 17)。第二生理学教室での研究と学生教育、教室運営、私の留学など、公私にわたり先生との思い出は尽きない。時代が変わっても先生と私との関係は変わっていないのではないかと感じる。多くの方の心の中に先生は今も生き続けている。

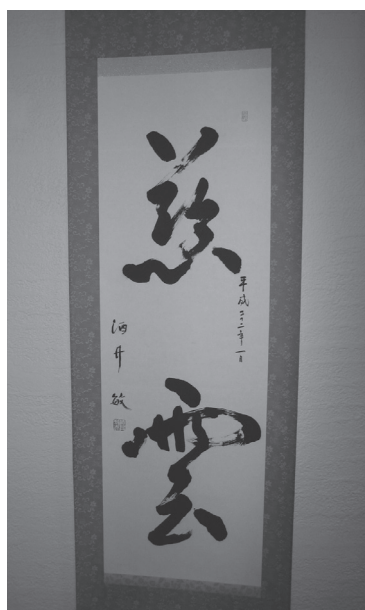
酒井敏夫名誉教授略歴

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	東京慈恵会医科大学卒業
昭和 23 年 4 月	東京慈恵会医科大学生理学 教室助手
昭和 26 年 11 月	横浜国立大学学芸学部助教 授
昭和 33 年 3 月	ロックフェラー大学留学 (真島英信教授の推薦)
昭和 35 年 3 月	横浜国立大学学芸学部教授
昭和 40 年 4 月	東京慈恵会医科大学第二生 理学教室教授 (現、細胞生 理学講座)
昭和 58 年 1 月	学校法人慈恵大学理事
昭和 61 年 4 月	東京慈恵会医科大学名誉教授 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
平成 3 年 10 月	日本体力医学会名誉会員
平成 6 年 3 月	日本生理学会特別会員 勲三等瑞宝章受章



平成13年の時の書

Fig. 15. Japanese calligraphy by Professor Emeritus Sakai from when I was appointed president of the university (2001). The first character expresses the birthplace of Kanehiro Takaki (founder of our university). The meaning of the writing is that a good precept influences people as the spring wind thaws everything.



90歳の時の書
平成22年1月

Fig. 16. The last Japanese calligraphy by Professor Emeritus Sakai. This is the last Japanese calligraphy by Emeritus Professor Sakai, written when he was 90 years old.

平成16年11月 日本宇宙航空環境医学会名誉
会員
平成24年5月23日 逝去
平成24年6月19日 正五位に叙せられる
平成24年7月13日 酒井敏夫先生を偲ぶ会が行
われる（東京會館）

謝辞：小西真人教授（東京医科大学・細胞生理
学講座）から貴重な助言をいただいた。深甚の
謝意を表す。

著者の利益相反（conflict of interest: COI）開示：
本論文の研究内容に関連して特に申告なし。

文 献

- 1) 酒井敏夫. 慈恵の庭にありて. 鶴岡: 鶴岡印刷; 1986.
- 2) Conway D, Sakai T. Caffeine contracture. *Pro Nat Acad Sci.* 1960; 46: 897-903.
- 3) 酒井敏夫. 大脳皮質興奮系に関する研究. *成医会雑誌.* 1950; 65: 101-6.
- 4) 酒井敏夫. 大脳皮質興奮系に関する研究 — 大脳皮質
周期興奮の準位について. *成医会雑誌.* 1950; 65: 107-
10.

- 5) 名取禮二, 酒井敏夫, 増田允. 連続反応時測定装置に
ついて. *成医会雑誌.* 1950; 65: 98-100.
- 6) 酒井敏夫, 椎原秀一, 山本善三, 高橋清. 反応時並びに
精神電流現象よりみた精神緊張の特徴. *慈恵医大誌.*
1953; 67: 16-21.
- 7) Sakai T, Geffner ES, Sandow A. Caffeine contracture in
muscle with disrupted transverse tubules. *Am J Physiol.*
1971; 220: 712-7.
- 8) Sakai T. The effects of temperature and caffeine on
activation of the contractile mechanism in the striated
muscle fibres. *Jikeikai Med J.* 1965; 12: 88-102.
- 9) Lüttgau HC, Oetliker H. The action of caffeine on the
activation of the contractile mechanism in striated muscle
fibres. *J Physiol.* 1968; 194: 51-74.
- 10) Sakai T, Kurihara S. A study on rapid cooling contracture
from the viewpoint of excitation-contraction coupling.
Jikeikai Med J. 1974; 21: 47-88.
- 11) Sakai T, Shimode H. The effect of rapid cooling and
retarded cooling on the striated muscle fibres. *Jikeikai Med
J.* 1965; 12: 222-32.
- 12) Sakai T. Action of the local anesthetics on the mechanical
response of the caffeinized muscle by rapid cooling.
Jikeikai Med J. 1963; 10: 113-20.
- 13) Thorens S, Endo M. Calcium-induced calcium release and
"depolarization"-induced calcium release: their
physiological significance. *Pro Japan Acad.* 1975; 51:
473-78.
- 14) Horiuti K. Mechanism of contracture on cooling of



平成24年1月11日（学長室で）
（その後、3月24日、退任記念会に出席した）

Fig. 17. A photograph of Professor Emeritus Sakai and me.

The photograph was taken in my office on January 11, 2012. On March 24, 2012, Professor Emeritus Sakai attended my retirement party and proposed a toast, which was his last opportunity to meet with the members of the Department of Cell Physiology.

- caffeine-treated frog skeletal muscle fibres. *J Physiol.* 1988; 398: 131-48.
- 15) Fujii K, Sakai T. Electron microscopic studies on "Rapid Cooling Contraction". *Jikeikai Med J.* 1969; 16: 75-84.
- 16) 藤井和明. Caffeine処理筋に於ける"Rapid Cooling Contraction"の電子顕微鏡学的研究. *慈恵医大誌.* 1969; 84: 1-7.
- 17) Ogawa Y. Some properties of frog fragmented sarcoplasmic reticulum with particular reference to its response to caffeine. *J Biochem.* 1970; 67: 667-83.
- 18) 西島博明, 米本恭三, 酒井敏夫. *日生理誌.* 1972; 34: 28-39.
- 19) Sakai T, Fujii K, Takemoto, N. Thymol contracture and rapid cooling contraction of the thymol-treated muscle fibres. *Jikeikai Med J.* 1967; 14: 164-76.
- 20) Sakai T, Fujii K, Shimizu R. The "Rapid Cooling Contraction" of the thymol-treated muscle fibres. *Jikeikai Med J.* 1968; 15: 187-201.
- 21) Sakai T, Kurihara S, Yoshioka T. Action of manganese ions on excitation-contraction coupling of frog skeletal muscle fibres. *Jap J Physiol.* 1974; 24: 513-30.
- 22) Homma I, Kurihara S, Sakai T. Effect of dantrolene sodium on excitation-contraction coupling of frog toe muscle. *Jap J Physiol.* 1976; 26: 53-61.
- 23) Ebashi S, Endo M. Ca ion and muscle contraction. *Prog Biophys Mol Biol.* 1968; 18: 123-83.
- 24) Konishi M, Kurihara S, Sakai T. Change in intracellular calcium ion concentration induced by caffeine and rapid cooling in frog skeletal muscle fibres. *J Physiol.* 1985; 365: 131-46.
- 25) Konishi M, Kurihara S. Effects of caffeine on intracellular calcium concentration in frog skeletal muscle fibres. *J Physiol.* 1987; 383: 269-83.
- 26) Sakai T, Iizuka T. The effect of caffeine and rapid cooling on smooth muscle. *Jap J Physiol.* 1972; 22: 135-45.
- 27) Sakai T, Iizuka T. The mechanical responses of the smooth muscle produced by rapid cooling and rewarming. *Jikeikai Med J.* 1973; 20: 159-70.
- 28) Kurihara S, Kuriyama H, Magaribuchi T. Effects of rapid cooling on the electrical properties of the smooth muscles of the guinea-pig urinary bladder. *J Physiol.* 1974; 238: 413-26.
- 29) Sakai T, Kurihara S. Rapid cooling contracture of cardiac muscle. *J Physiol. Soc. Japan.* 1973; 35: 77-8.
- 30) Sakai T, Kurihara S. The rapid cooling contracture of toad cardiac muscles. *Jap J Physiol.* 1974; 24: 649-66.
- 31) Kurihara S, Sakai T. Effects of rapid cooling on mechanical and electrical responses in ventricular muscle of guinea-pig. *J Physiol.* 1985; 361: 361-78.
- 32) Tanaka E. Ca²⁺ release induced by rapid cooling and caffeine in ferret ventricular muscles. *Jpn J Physiol.* 1997; 47: 263-72.
- 33) Tanaka E, Kurihara S. Contribution of mitochondria to the removal of intracellular Ca²⁺ induced by caffeine and rapid cooling at low temperatures in ferret ventricular muscles. *Jpn J Physiol.* 1997; 47: 251-62.
- 34) Tanaka E, Konishi M, Kurihara S. Role of Ca²⁺ in the rapid cooling-induced Ca²⁺ release from sarcoplasmic reticulum in ferret cardiac muscles. *J Physiol Sci.* 2012; 62: 241-50.
- 35) Bers DM, Bridge JHB, Spitzer KW. Intracellular Ca²⁺ transients during rapid cooling contractures in guinea-pig ventricular myocytes. *J Physiol.* 1989; 417: 537-53.
- 36) Homma I, Kageyama S, Nagai T, Taniguchi I, Sakai T, Abe M. Chemosensitivity in patients with diabetic neuropathy. *Clin Sci.* 1981; 61: 599-603.
- 37) Homma I, Nagai T, Sakai T, Ohashi M, Beppu M, Yonemoto K. Effect of chest wall vibration on ventilation in patients with spinal cord lesion. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol.* 1981; 50: 107-11.
- 38) Homma I, Endo Y, Sakai T. Inhibitory effect of acupuncture on the vibration-induced finger flexion in man. *Neurosci Lett.* 1980; 19: 209-12.
- 39) Endo Y, Homma I, Koizumi H, Marumo E, Sakai T. Characteristics of vibration-induced finger flexion reflex and its clinical applications. *Jikeikai Med J.* 1981; 28: 187-92.
- 40) 酒井敏夫, 栗原敏, 小林啓三, 渡辺雅之. 不整脈発生誘因としての血中遊離脂肪酸の作用機構に関する研究. *デサントスポーツ科.* 1983; 4: 20-34.
- 41) 酒井敏夫, 栗原敏, 松根洋右, 小林啓三, 渡辺雅之. 不整脈発生誘因としての血中遊離脂肪酸の作用機構に関する研究 (II). *デサントスポーツ科.* 1984; 5: 2-12.
- 42) 原田邦彦, 酒井敏夫. 基礎代謝に及ぼす反復運動負荷の影響 (1) ラットの加齢と生涯に亘る長期中等度運動負荷について. *日生理誌.* 1985; 47: 207-12.
- 43) 原田邦彦, 酒井敏夫. ラットの基礎代謝に及ぼす中等度な強度による持続的反復運動負荷の影響. *日生理誌.* 1985; 47: 213-18.
- 44) 小林啓三, 小西真人, 宮崎美憲, 川村武, 酒井敏夫. 発育期における背筋力の解析. *体力科学.* 1985; 34 Suppl: 1-7.
- 45) 碓井外幸, 勝木道夫, 栗原敏, 小林康孝, 酒井敏夫. グリップトルク計による振り動作時の把持力およびトルクの解析. *体力科学.* 1985; 34 Suppl: 9-22.
- 46) Ohkoshi H, Asukata I, Tajima N, Yamamoto K, Sasaki M, Hokari H, Sakai T. The Influence of transmeridian flight on human circulating lymphocytes. *Aviation Space Environ Med.* 1991; 62: 14-9.