

研究の歴史

自律神経系とは

末梢神経系のうち、内臓機能を調節する部分は**自律神経系** autonomic nervous system とよばれる。自律神経系は平滑筋、心筋および腺を支配し、呼吸・循環・消化・代謝・分泌・体温維持・排泄・生殖など、生体にとって最も基本的な機能の調節を担う。自律神経系の特徴は随意的な制御を受けないことである。このため**植物神経系** vegetative nervous system または**不随意神経系** involuntary nervous system とよばれ、随意的な制御を受ける体性神経系と対比して考えられる。

自律神経系が随意的な制御を受けずに機能していることは、昔から知らず知らずのうちに生活に取り入れられている。以下は時実利彦著『脳と保育』¹⁾に記されている内容である。歌舞伎の「壇之浦兜軍記」では、名判官畠山庄司重忠が平景清の愛人である阿古屋に景清の居場所を問いただすシーンがある。阿古屋は何も知らない。彼女は琴の名手である。そこで、畠山判官は阿古屋を拷問にかけずに琴を奏でさせる。琴の音はあまりに美しく、判官は彼女に嘘偽りのないことを知り、そのまま彼女を無罪放免したという。邪心があれば琴をいかにうまく奏でようにも音は必ず乱れる、自律神経系の調節を古の判官は知っていたのである(図 1-1)。西鶴の書によると、江戸時代には犯罪者を拷問にかけ代わりに、医師を法廷に呼んで脈を計らせる手段もあったという。

好いた人が現れると胸は高鳴り、隠したくても顔が赤らむ。嘘をつく時は鼓動が聞こえるようだ。医師や看護師の前に座ると緊張して血圧も上がってしまう。誰もこんな経験をしたことがあるだろう。ベテラン看護師はこのことを心得ていて、身体に影響する患者の気持ちを考慮するよう



図 1-1 阿古屋の琴責²⁾

である。自律神経系はまさに現代でいう嘘発見器としての一面を持っている。

自律神経系は、生体の**内部環境の恒常性の維持**に重要な役割を果たす。内部環境の恒常性とは Claude Bernard (仏、表 1-1 の写真)によって 1860~70 年代に打ち出された概念である。我々の体の内部にあつて無数の細胞を取り囲む環境のことを、体の外部の環境に対して「内部環境」とよび、その内部の環境が「一定」に保たれていることを初めて唱えたのである。

自著『実験医学序説』³⁾あるいは平野・新島著の『脳とストレス』⁴⁾によれば、Bernard はブドウ作りの農家に生まれている。少年時代、勉強はできなかったが、多くの友人を作ったという⁵⁾。決められた勉強よりは文学や芸術、哲学に傾倒し、ついには劇作家を志して自作の台本を評論家に見せている。ところがその評論家に医学を学ぶように勧められてしまう。体よく断られたのである。21 歳で医学部に入学するが成績は相変わらずふるわず、卒業時の試験は 29 人中 26 番目だったという。臨床家になることもあきらめ 25 歳で研究活

動を始めるが、ここに至ってようやく非凡の才能を発揮していく。たとえば、1848年には腭液に脂肪を分解する働きがあることを見出す。同年、肝臓から糖が分泌されることを明らかにして“内分泌”という用語を初めて使っている。1851年にはウサギの耳の神経（現在の頸部交感神経）を切ると、血管が開いて耳が温くなる現象を見つけている。こうした身体内部の働きを追い求めるにあたり、Bernardは実験を基礎とした事実を重要とした。「事実は最も美しい学説よりもなお美しい」——彼の残した言葉である。

Bernardは真実を探るに際して、無知であることの重要性をも説いている。Appleの創始者Steve Jobsは若い世代に向かって「Stay hungry, stay foolish」と激励したが、常識にとらわれず、子供のように頭が純粹であることは科学の分野においても重要である。Bernardは1865年に『実験医学序説』を出版、1876年にそれまで得られた実験結果に基づいて「内部環境の恒常性の維持こそ、生命維持の基本である」という概念を打ち出した。亡くなるわずか2年前のことであった。存命中、彼の研究に対する援助は少なく、晩年は家族の理解も得られず孤独のうちに亡くなった。求めてやまない探求心の一生であったといわれる。

Bernardの内部環境の恒常性という概念をもう少し深く掘り下げたのがWalter Bradford Cannon(米、表1-1の写真)であり、彼は1920年代にホメオスタシス homeostasis という言葉を編み出した。Homeo stasisはもともとギリシア語で「似たような状態」という意味を持つが、Cannonはこれを生体の内部環境に当てはめ、次のように解釈している。

「The word does not imply something set and immobile, a stagnation. It means a condition—a condition which may vary, but which is relatively constant.」

つまり、体内の環境は「一定」というよりは「ある範囲の状態」にゆらぎを持って保たれている、と言及したのである。

たとえば、我々の体温は寒い日でも暑い日でも

だいたい37°Cに保たれているが、決して37.0°Cというピンポイントに定まっているわけではない。1日のうちでも早朝の睡眠中には最も低く、その後少しずつ上昇して夕方にピークを示す。その差は1°C程度である。体内の水分や塩分、糖分の濃度や量、あるいは血圧もこのようなサーカディアンリズムを示しながら「ある範囲内」に保たれており、その範囲を逸脱しなければ危険な状態に陥ることはない。ホメオスタシスという働きが備わっているために、人は北極でも砂漠でも生きていける。生理学の研究の歴史を辿ると、さまざまな要因からなる内部環境が、どのように一定に保たれているのかを解明してきたといっても過言ではない。その意味でBernardとCannon両者の業績は特筆すべきものである。

Cannonは自著『からだの知恵』⁶⁾で、末梢神経系を内作動性と外作動性の神経系に分類し、自律神経系を内作動性のものと位置づけている。それは自律神経系の働きかけが体の内側である内臓に向けられたものであり、主として内部環境の恒常性の維持、あるいはホメオスタシスの調節を担っているためである。Cannonは我々が健康に生きていられるのは理性や知性によってではなく、体が本来持っている「からだの知恵」によってもたらされるものだとして記している。「からだの知恵」を理解することによって人々は病気や苦痛をも乗り越えられるだろう。「からだの知恵」——それはとりもなおさず自律神経系の働きを意味している。

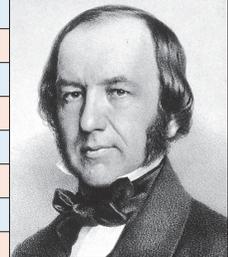
研究の歴史

自律神経系の学問はほかの分野と同様、長い年月をかけた多数の研究の積み重ねにより確立されてきた。主な歴史を表1-1に列記する。自律神経系の研究が、医学上の重要な発見のきっかけとなっていることに気づく。

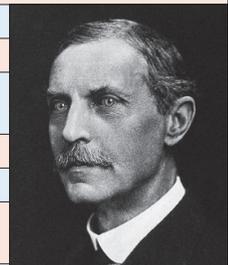
自律神経系を最初に解剖したのは古代ギリシアの医学者Galenosといわれる。彼は動物の解剖を忠実に行い、得られた知識を「医学要説」など多くの著書にまとめた。彼の描いた図にはすでに自律神経節などが記載されており、彼が命名した

表 1-1 自律神経系に関する主な研究の歴史^{A)}

Galenos	129~199	自律神経系の最初の解剖, 主な自律神経節を記載
Estienne C	1545	交感神経と迷走神経を識別
Eustachio B	1552	自律神経系の詳細な解剖図. 交感神経幹を外転神経の枝とみなす
Vesalius A, Vidius V	1555, 1626	交感神経幹を第VI脳神経の枝とみなす
Willis T	1664	交感神経幹を肋間神経とよぶ. 毛様体神経節発見 不随意運動という概念と随意運動とを区別
du Petit F-P	1727	交感神経幹は脳神経の枝ではなく脊髄と連絡. 緊張性活動を示唆
Winslow JB	1732	Willisの肋間神経を大交感神経とよぶ
Meckel JF	1749, 1751	翼口蓋神経節, 顎下神経節発見
Johnstone J	1764	交感神経系の途中に神経節存在, 神経節性神経系とよぶ
Bichat M-F-X	1800~1802	生体機能において内臓性機能と体性機能を区別
Reil JC	1807	植物神経系という名称を使用
Arnold F, Brachet JL	1827, 1837	耳神経節発見
Ehrenberg CG, Remak R	1833, 1838	顕微鏡を用いた解剖, 自律神経の有髄線維と無髄線維を識別
Weber E & Weber EH	1845	迷走神経の心臓抑制作用の発見
Beck TS	1846	白交通枝と灰白交通枝を区別
Henle FG, von Kölliker A	1843, 1848	動脈壁の平滑筋層発見
Johannes Müller	1848	虹彩, 胃腸管, 膀胱, 子宮の平滑筋層の発見
Meissner G	1852	腸管の粘膜下神経叢の発見
Claude Bernard, Brown-Séguard C-E	1852	自律神経の vasomotor action の発見
Raynaud AGM	1862	Raynaud 病を報告
Auerbach L	1864	腸管の筋層間神経叢の発見
Cyon E & Ludwig C	1866	減圧反射の発見
Du Bois-Reymond E, Cyon M & Cyon E	1866	心臓促進神経の発見
Horner JF	1869	Horner 症候群を報告
Argyll Robertson DMCL	1869	Argyll Robertson 瞳孔を報告
Schiff M	1870	交感神経中の立毛筋支配神経の発見
Goltz F ら, Luchsinger B	1875, 1876	交感神経中の汗腺支配神経の発見
Ludwig C 一派	1870年代	緊張性および反射性昇圧中枢が延髄に存在することを発見
Lange C, Head H, Mackenzie J	1870~90年代	関連痛の起こる機序の説明を提唱
Claude Bernard	1878	内部環境の恒常性の概念を提唱
Gaskell WH	1886	節前線維は有髄, 節後線維は無髄を解明
Hirschsprung H	1886	Hirschsprung 病を報告
Edgeworth FH, Langley JN	1892	迷走神経中の有髄求心性線維の存在を報告
Oliver G & Schäfer EA	1895	副腎髄質抽出物の交感神経刺激類似作用を解明
Langley JN	1898	自律神経系という名称を使用
高峰讓吉, Aldrich TB	1901	アドレナリンの抽出結晶化
Elliott TR	1904	交感神経末端からアドレナリン様物質放出を示唆
Langley JN	1905	自律神経を交感および副交感神経系に分類, 受容体の概念導入
Sherrington CS	1906	脊髄動物における昇圧反射を証明
Dixon WE	1906~1907	迷走神経刺激とムスカリンの効果の類似性を解明
Aschner B	1908	Aschner 反射発見
Dale HH	1914	アセチルコリンと副交感神経刺激の効果の類似性を解明 ムスカリン様作用とニコチン様作用を区別



Claude Bernard
(1813~1878, 仏)



John Newport Langley
(1852~1925, 英)

(次頁へ)

表 1-1 つづき

Barrington FJF	1914	排尿反射の解明		
Gaskell WH	1916	不随意神経系という名称を使用		
Ranson SW & Billingsley PR	1916	延髄の血圧調節部位の発見		
Loewi O	1921	迷走神経からの心臓抑制物質 (Vagusstoff) としてアセチルコリンを解明		
Hering HE	1924	頸動脈洞神経の役割を解明		
Bradbury S & Eggleston C	1925	進行性自律神経障害 (PAF) を報告		
Pavlov IP	1927	唾液分泌の条件反射の発見		
Heymans C	1927	動脈化学受容器による呼吸促進反射の発見		
Cannon WB	1929	ホメオスタシスの概念を提唱		
Cannon WB & Bacq ZM	1931	交感神経刺激様物質 sympathin を提唱		
Cannon WB & Rosenbluth A	1933	アドレナリン作動性受容物質 (受容体) として sympathin E と I を提唱		
呉 建 & 沖中重雄	1931~1934	脊髄後根内の血管拡張性遠心性線維の存在を提唱		Walter Bradford Cannon (1871~1945, 米)
Adie WJ	1931	Adie 症候群を報告		
Adrian ED & Bronk DW ら	1932	交感神経の緊張性電気活動を初めて記録		
Reilly J	1932	Reilly 現象を報告		
Dale HH	1933	コリン作動性およびアドレナリン作動性神経という名称を使用		
久野 寧	1934	精神性発汗と温熱性発汗の区別		
Hess WR	1936	自律神経機能を統合する視床下部の働きを発見		
Papez JW	1937	情動発現における視床下部・辺縁系の重要性を解明		
von Euler US	1946	アドレナリン作動性神経からのノルアドレナリン放出を解明		
Alexander RS	1946	延髄の昇圧野, 降圧野を解明		
Ahlquist RP	1948	α 受容体と β 受容体の区別		
MacLean PD	1949	大脳辺縁系を内臓脳とよぶ		
黒津敏行 & 伴 忠康	1949~1951	自律機能の調節における視床下部の重要性を指摘		
高木健太郎	1950	皮膚圧反射の発見		
Levi-Montalcini R	1951, 1953	マウス肉腫より交感神経節細胞の成長を促す神経成長因子の発見		
小池上春芳ら	1952~1954	自律機能の調節における大脳辺縁系の重要性を指摘		
Eccles RM	1955	交感神経節細胞より細胞内電位を初めて記録		
久留 勝ら	1956~1962	排尿調節に関する求心路の脊髄内上行路の解明		
Uvnäs B ら, Folkow B ら	1956, 1965	防衛反応の中枢内経路の解明		
Axelrod J	1957	カテコールアミン合成酵素の 1 つ (カテコール-O-メチル基転移酵素) を発見		
Schaefer H ら	1958	延髄性の体性-交感神経反射を証明		
Shy GM & Drager GA	1960	Shy-Drager 症候群を報告		
Falck B & Hillarp N-Å	1962	ホルムアルデヒド蛍光組織化学法を開発		
Young RR ら	1969	acute pandysautonomia を報告		
Burnstock G ら	1970~1981	非コリン作動性-非アドレナリン作動性のプリン作動性神経を解明		
Gershon MD	1970, 1981	非コリン作動性-非アドレナリン作動性のセロトニン作動性神経を解明		
Hökfelt T ら, Sundler F ら, Furness JB & Costa M	1980	非コリン作動性-非アドレナリン作動性のペプチド作動性神経を解明		
沼 正作ら	1983, 1986	アセチルコリンのニコチン様およびムスカリン様受容体の一次構造の決定		

注) 外国の研究者名は、原則として first name をイニシアルとしたが、first name がポピュラーな場合は full name で記載した。

ganglion (神経節) といった用語は現在でも広く使用されている。一方で、現在には通用しない理論も記されている。たとえば、人体のすべての構造はある目的を持って神によって作られているという。心臓は精気を肺から吸い込んで熱を産生する場所であり、血液は心室中隔の穴を通して右心室から左心室に流れ込むとも説明している。こうした Galenos の見解は 1000 年以上もの間信奉され続けたが、中世に入ると印刷術が発明され、Galenos の翻訳本が普及するようになった。そうすると、Galenos の説に異を唱える人も出てきた。そのうちの一人 Leonardo da Vinci (伊, 1452~1519) は非常に厳密に人間の姿を描き、Galenos の見解に改良を加えていった⁷⁾。

Eustachio (伊, 1552) は自律神経系の詳細な図版を残している。その図版は蔵に眠り、彼の死後 140 年して日の目を見るところとなった。そこには初めて交感神経幹が迷走神経と区別して描かれている。Vesalius (ベルギー, 1555) が残した『ファブリカ』は、極めて美しい木版に富んだ美術書のような解剖学書で、人体の真の構造を明らかにしたとして名高い。Vesalius は交感神経幹を脳神経の枝とみなし、Willis (英, 1664) はそれを肋間神経とよんだ。Petit (仏, 1727) はその肋間神経(交感神経幹)が脊髄とつながっていることを突きとめ、Winslow (デンマーク, 1732) は肋間神経の代わりに大交感神経という言葉を用いて、この神経が種々の内臓器官に作用を及ぼすことを示唆した。副交感神経に関する研究は交感神経よりは遅れ、Weber 兄弟(独)が 1845 年に迷走神経による心臓抑制作用を発見したのをきっかけに進められるようになった。

Bichat (仏, 1800) は内臓性機能を調節する神経を臓器性神経、体性機能を調節する神経を動物神経と命名した。Bichat は膨大な病理解剖を行い、その屍に感染して 31 歳で亡くなった。Reil (独, 1807) は Bichat のいう臓器性神経を、動物神経系に対して**植物神経系**とした。おそらく内臓機能が動物的な移動や捕捉よりも、植物的な栄養などに関係しているためであろう。その後 Müller (独, 1848) は、内臓機能を調節する神経系を生

命神経系、体性機能を調節する神経系を環境神経系という名でよんでいる。これは、内臓機能が個体の周囲を取り巻く環境よりも、生命の維持に関わっているという考えに基づいている。

Valenstein の記述⁸⁾に基づけば、近代自律神経研究の幕開けは 19 世紀末、場所は英国の Cambridge 大学にある生理学研究室である。ここで神経系の構造に興味を持っていた Gaskell (英, 1886) は、染色を施して多くの神経線維を調べていくうちに、内臓を支配する神経が運動神経のように 1 本につながったものではなく、節前線維と節後線維からなることを突きとめた。さらに、節前線維が有髄線維、節後線維が無髄線維であることも示した。彼はあらゆる内臓器官が相反する働きを持つ 2 種類の神経系に支配されると考え、これら内臓器官を支配する神経系に**不随意神経系**という総称を与えた。体性神経系(随意神経系)が随意筋である骨格筋を支配するのに対して、内臓を支配する神経系が不随意筋である平滑筋に作用するためである。Gaskell と共に仕事をしていた Langley (英, 1898, 表 1-1 の写真) は、神経系の構造よりは機能に興味を持ち、不随意神経系に代わる名称として**自律神経系**という用語を生み出した。自律神経系が脳の指示によらず、独立して働くとの意味合いである。Langley は 1905 年、Gaskell の唱えた拮抗支配の考え方を基に自律神経系の遠心路を**交感神経系**(Winslow の命名に基づく)と**副交感神経系**に二分し、この分類が現在に通じている。

20 世紀初頭、神経系の情報伝達は電気を介するものと信じられていた(図 1-2A)が、Langley に師事し、自律神経系の情報伝達機構について取り組む若者たちが現れるようになる。その一人 Sherrington (英, 1906) は、神経と神経の間に空隙があることを認め、この特殊な構造を「シナプス」とよんで、ここで情報の伝達が行われるのではないかと考えた。もう一人 Elliott (英, 1904) は「交感神経の作用は、その終末から放出されるアドレナリン様の物質によって効果器に伝えられる」という化学物質による情報伝達の考えを初め