

医学博士濱 清君の「神経系の機能形態学、特に超高压電子顕微鏡による定量的三次元構造解析」に対する授賞審査要旨

浜君は、我が国の電子顕微鏡研究開拓者の一人であるが、その業績の基盤となっている思想は、機能を考えない形態学はあり得ないということである。その研究は、「構造と機能の相関」と「三次元構造」への関心によって貫かれているが、現在までの業績を具体的に分類すると、「シナプス構造の解析」と「超高压電子顕微鏡による三次元構造の解析」の二つに大別することができよう。

1) シナプス構造の解析

浜君が最初に関心をもったのは、ニューロン間の情報伝達の場としてのシナプス構造であり、生理学的に解明された機能に対応する構造を探ろうというものであった。

このような立場から、生理学的に無脊椎動物巨大神経の構造解析を行い、ザリガニ巨大神経シナプスに代表される電気的シナプスに特徴的な構造として、神経形質膜の *close apposition* (後のギャップ結合) を化学的シナプスに対応するものとして、シナプス前部における小胞の集積、シナプス間隙の存在、及びシナプス後膜の裏打ち構造の存在を指摘した。前者はギャップ結合の発見として世界で最初のものである。

浜君が次に手がけたのは、中枢神経系のモデルとしての聴・側線系である。聴・側線系は、振動あるいは変位受容

器としての有毛細胞、シナプス結合を示す求心性及び遠心性神経、及びグリア細胞に相当する支持細胞とからなっているが、浜君は有毛細胞上にシナプス結合する神経終末の構造が、抑制系の遠心性神経と対応することを明らかにした。

なお、上記ギャップ結合の研究は浜君のライフワークの一つであるが、最近に至って免疫電子顕微鏡法を導入することによって大きな発展をとげた。即ち、ギャップ結合、GABA (抑制伝達物質) およびバルブルミン (カルシウム結合蛋白質) の三者が、大脳辺縁系の一部である海馬の速発火性の非錐体細胞に共存していることが明らかとなったのである。この業績は、形態学的追求が新しい機能ユニットの存在を明らかにしたという点において、機能形態学上画期的な発見といえることができる。

2) 超高压電子顕微鏡の神経科学への応用

中枢神経系を構成するニューロンとグリア細胞の絡まりあいは複雑微細に過ぎ、光学顕微鏡解像力の限界を越えるものであった。この欠陥は電子顕微鏡の導入により、その一部は克服されたが、高解像力を発揮するために50100 μ m厚程度の超薄切片を必要とし、立体構造的立場から見れば、光学顕微鏡よりも困難さが増大したともいえる。

このような状況下に浜君が着目したのが、5 μ m厚の切片を観察しうる超高压電子顕微鏡である。浜君は、この新しい機器の開発に、生物学者としての立場から理工学専門家に多くの提言を行い、また自身でも種々基礎実験を行った後、ニューロンとグリア細胞の三次元微細構造解析の仕事を開始した。

このような手法による微細構造の立体観察により、新しいタイプのニューロン、えりまき細胞 (ruffled cell) を初め

とし、種々の神経細胞の三次元微細構造などを明らかにすることができた。特に、小脳及び海馬歯状回においてグリア細胞（アストロサイト）の立体構造を解析した結果、従来の方法では到底知ることができなかった非常に薄いベール状、シート状の突起、あるいは木の葉様の小突起の拡がり、それらの突起とニューロンの細胞体、樹状突起との関係、シナプス結合部とグリア細胞突起との関係等が明らかとなった。しかし浜君は、このような定性的観察に満足する事なく、更に三次元の定量解析へと研究を進めた。

三次元における定量化のためには、試料傾斜角の正確なコントロール、特殊な試料ステージの開発、コンピュータによる立体像解析のためのプログラム等が要求される。このような一連の準備も、すべて浜君の指導の下に行われた。最初の応用問題として取り上げたのが、シナプス結合の場において重要な意義を有するスパイン（棘突起）の定量化である。スパインは、記憶や可塑性という観点から最近強い興味を持たれている構造であるが、本研究により従来の観察に基づく数の約一・六倍のスパインの存在が示され、樹状突起形質膜の表面積がスパインの存在によって、約二倍になっている事が判明した。

生命科学の中心の一つとしての脳科学研究には、脳機能の形態的基盤の確立が前提になる。浜君が發展させつつある定量的三次元的解析は、その最も有用な武器の一つとなるものと思われる。

なお、浜君はその研究歴からも明らかのように、常に新しい機器と、それによって展開してゆく次代の機能形態学に深い関心を抱いており、X線顕微鏡、レーザー顕微鏡、トンネル顕微鏡等について、物理工学専門家と提携、その実用化について模索を続けている。

以上、浜君の業績は、電子顕微鏡学者として比類ないものであるが、殊に超高圧電顕研究においては、我が国において断然擢んでた存在であることは勿論、国際的にもその右に出る者はない。その研究は常に自身のイニシアティブによって始められ、その展開は独自の思想乃至哲学で貫かれて来た。浜君はまさに碩学という言葉が相応しい人物であり、国の内外から深い尊敬が寄せられている。

これらの業績により、日本電子顕微鏡学会瀬藤賞（昭和三八年）、日本医師会奨励賞（昭和四十年）、ワックスマン財団賞（昭和四十年及び四六年）、風戸賞（昭和四八年）、紫綬褒章（昭和六二年）を受賞し、また、米国解剖学会名誉会員（昭和五八年）にも選ばれている。

主要な論文目録

(1) シナプス構造の解析

1. K. Hama. Some observations on the fine structure of the giant nerve fibers of the earthworm, *Eisenia foetida*. J. Biophys. Biochem. Cytol. 6 : 61-66, 1959.
2. K. Hama. Some observations on the fine structure of the giant fibers of the crayfishes (*Cambarus viridulus* and *Cambarus clarkei*) with special reference to the submicroscopic organization of the synapses. Anat. Rec. 141 : 275-293, 1961.
3. K. Hama. Some observations on the fine structure of the giant synapse in the stellate ganglion of the squid, *Doryteuthis bleekeri*. Z. Zellforsch. 56 : 437-444, 1962.

4. Y. Yamada and K. Hama. Fine structure of the lateral-line organ of the common eel, *Anguilla japonica*. *Z. Zellforsch.* 124 : 454-464, 1972.
5. K. Hama and K. Saito. Tubular network in the sensory hair cell of the saccular macula of the goldfish: A hypothesis on the regulatory mechanism in the turnover of the synaptic vesicle membrane. Nerve and Its Secretory properties, Gunma Symposia on Endocrinology 11 : 15-18, 1974.
6. K. Hama and K. Saito. Some observations on the fine structure of the subsurface cistern in the hair cells of guinea pig cochlea. *J. Electron Microsc.* 24 : 186-187, 1975.
7. K. Hama and K. Saito. Rectangular arrays of intramembranous particles at the zonula adherens in the guinea pig organ of Corti. *J. Electron Microsc.* 25 : 299-302, 1976.
8. K. Hama and Y. Yamada: Fine structure of the ordinary lateral line organ. II. The lateral line canal organ of spotted shark, *Mustelus Manazo*. *Cell Tissue Res.* 176 : 23-36, 1977.
9. K. Hama and K. Saito. Gap junctions between the supporting cells in some acoustico-vestibular receptors. *J. Neurocytol.* 6 : 1-12, 1977.
10. K. Hama and K. Saito. Fine structure of the afferent synapse of the hair cells in the saccular macula of the goldfish, with special reference to the anastomosing tubules. *J. Neurocytol.* 6 : 361-373, 1977.
11. K. Hama. Gap junctions between hair cells and supporting cells in the goldfish saccular macula. A freeze fracture study. *Nagoya J. Med. Sci.* 42 : 69-72, 1980.
12. K. Hama. Fine structure of the afferent synapses and gap junctions on the sensory hair cell in the saccular macula of goldfish. A freeze-fracture study. *J. Neurocytol.* 9 : 845-860, 1980.

13. K. Saito and K. Hanna. Structural diversity of microtubules in the supporting cells of the sensory epithelium of guinea pig organ of corti. *J. Electron Microsc.* 31 : 278-281, 1982.
14. K. Saito and K. Hanna. A freeze-fracture study of afferent and efferent synapses of hair cells in the sensory epithelium of the organ of Corti in the guinea pig. *Cell Tissue Res.* 238 : 437-446, 1984.
15. T. Kosaka and K. Hanna. Gap junctions between non-pyramidal cell dendrites in the rat hippocampus (CA1 and CA3 regions): A combined Golgi electron microscopy study. *J. Comp. Neurol.* 231 : 150-161, 1985.
16. K. Hanna. Fine-structural and morphometrical studies on the segmental septum of the giant fibers in the earthworm, *Eisenia foetida*. *Cell Tissue Res.* 249 : 565-575, 1987.
17. Y. Kawaguchi and K. Hanna. Two subtypes of non-pyramidal cells in rat hippocampal formation identified by intracellular recording and HRP injection. *Brain Res.* 411 : 190-195, 1987.
18. H. Katsumaru, T. Kosaka, C.W. Heizmann and K. Hanna. Immunocytochemical study of GABAergic neurons containing the calcium-binding protein parvalbumin in the rat hippocampus. *Exp. Brain Res.* 72 : 347-362, 1988.
19. K. Katsumaru, T. Kosaka, C.W. Heizmann and K. Hanna. Gap Junctions on GABAergic neurons containing the calcium-binding protein parvalbumin in the rat hippocampus (CA1 region). *Exp. Brain Res.* 72 : 363-370, 1988.

② 鰻鮪の嗅覚細胞の電圧染色による観察

1. F. Nagata, K. Hama and K.R. Porter. Three-dimensional observation of biological specimen with high voltage electron microscope. *J. Electron Microsc.* 18 : 106-109, 1969.
2. K. Hama and K.R. Porter. An application of high voltage electron microscopy to the study of biological materials. *High voltage electron microscopy*. *J. de Microscopie* 8 : 149-158, 1969.
3. K. Hama. Three-dimensional observation of the cellular fine structure by means of high voltage electron microscopy. *Recent Progress in Electron Microscopy of Cells and Tissues* (ed. by E. Yamada, et al.). Igaku Shoin Ltd, 1976.
4. K. Hama and T. Kosaka. Three dimensional observations of neurons and glia cells by means of the high voltage electron microscopy. *Integrative Control Functions of the Brain* (ed. M. Ito). 1 : 26-29, 1978.
5. K. Hama and T. Kosaka. Purkinje cell and related neurons and glia cells under high-voltage electron microscopy. *Progress in Neuropathology* 4 : 61-77, 1979 (ed. by H.M. Zimmerman), Raven Press, N. Y.
6. T. Kosaka and K. Hama. Ruffed cell: A new type of neuron with a distinctive initial unmyelinated portion of the axon in the olfactory bulb of the goldfish (*Carassius auratus*). I. Golgi impregnation and serial thin sectioning studies. *J. Comp. Neurol.* 186 : 301-320, 1979.
7. T. Kosaka and K. Hama. Presence of the ruffed cell in the olfactory bulb of the catfish, *Parrasilurus asotus*, and the sea eel, *Conger myriaster*. *J. Comp. Neurol.* 193 : 107-117, 1980.

8. K. Hama and T. Kosaka. Neurobiological applications of high voltage electron microscopy. Trends in Neurosciences 4 : 193-196, 1981.
9. T. Kosaka and K. Hama. Ruffed cell: A new type of neuron with a distinctive initial unmyelinated portion of the axon in the olfactory bulb of the goldfish (*Carrasius auratus*). III. Three-dimensional structure of the ruffed cell dendrite. J. Comp. Neurol. 201 : 571-587, 1981.
10. T. Kosaka and K. Hama. Structure of the mitral cell in the olfactory bulb of the goldfish (*Carrasius auratus*). J. Comp. Neurol. 212 : 365-384, 1982.
11. S. Nakamura, J. Asai and K. Hama. The transverse tubular system of rat myocardium: Its morphology and morphometry in the developing and adult animal. Anat. Embryol. 173 : 307-315, 1986.
12. K. Hama and T. Arii and S. Nakamura. Three dimensional image analysis using HVEM stereo pair pictures of thick biological specimens. Proceeding of the High Voltage Electron Microscopy International Symposium, 18-20, 1986.
13. K. Hama and T. Arii. Three dimensional image analysis of HVEM tilt images of thick biological specimens. Proc. Xith Int. Cong. on Electron Microscopy, Kyoto, 1161-1166, 1986.
14. K. Hama and T. Arii. Three-dimensional analysis of high voltage electron microscope tilt images: Methods and problems. J. Electron Microscope Technique 6 : 185-192, 1987.
15. T. Arii and K. Hama. Method of extracting three-dimensional information from HVEM stereo images of biological materials. J. Electron Microsc. 36 : 177-195, 1987.
16. K. Hama, T. Arii and T. Kosaka. Three-dimensional morphometrical study of dendritic spines of the

- granule cell in the rat dentate gyrus with HVEM stereo images. *J. Electron Microsc. Tech.* 12 : 80-87, 1989.
17. K. Hama. Biological application of high voltage electron microscopy. *J. Electron Microsc. 38; Suppl.* S156-162, 1989.