生体膜の不安定性と興奮性

井 上 勲*
小 島 陽之助*

1. はじめに

イカの巨大神経線維の細胞内灌流技術が確立され細胞内の溶液組成を自由に変えることが可能になり、神経の興奮過程は物理化学的問題として取り扱えるようになった。内部灌流法を適用して提出された実験結果の多くは、それまで一般に認められていた神経興奮に対するナトリウム説を支持するものではなかった。なかには Na 説とは定性的にすら合わない結果も得られ、細胞内に K^+ イオン外には Na^+ イオンが多く存在することを前提とした Na^+ 説の電気的等価回路のパラメーターはその物理的意味を考えなおさねばならなくなった。すなわち神経の興奮過程は Na^+ とか K^+ という特定のイオン種の動きにより発現されるものでなく、むしろ膜系におけるある種の相転移の電気的性質に対する反映とみなすのが妥当であると考えられるようになってきた。興奮に伴う神経の光学および熱的性質の一過性変化に対する最近の測定結果もこの見方を支持している。しかしながら現在までに機能中の膜の相転移を示す決定的な実験根拠は出されていない。それは膜系の電気的性質と膜自体の熱力学的性質の相関関係が明らかでないためであり、さらに膜の化学的、物理的構造も殆んど判っていないからである。

また膜現象は本質的に平衡系ではなく、膜の構造も機能も更に膜の形成過程も非平衡状態に置かれてはじめてあらわれている可能性があるからである。このような状況においては、膜の相転移を直接検出することはかなり困難であろう。そこで細胞膜の構造を追求する反面として、膜構造が相転移を起こせばどのような膜現象が観測可能かを予想して、モデル膜およびイ

カの神経を用いて検討した結果を述べることにする。生体膜とモデル膜の観測値の相異点を詳細に比較することにより、興奮過程で何が起きているか、また未解決の問題点はどこかということが多少でも浮彫りにできれば我々としては満足である。

2. モデル膜およびイカ巨大神経線維

本論に入る前に実験に用いた膜系について簡単な説明をしておく必要がある。詳しくは他の総説および原論文を参照されたい。

合成リン脂質類似物質の dioleoyl phosphate (DOPH) をミリポアフィルターに適量吸着させた DOPH-ミリポア膜は、KCl や NaCl などの塩溶液に浸すとある塩濃度 (C_0) で相転移を起こす。すなわちミリポア内の DOPH の集合状態は低濃度においては油状、高濃度ではある種のミセル状に濃度 C_0 を境にして変化する。膜電位は、膜が疎水性 (油状) のときは両側の塩濃度に対し理想値をとり、親水性 (ミセル状) になると固定荷電密度の低い荷電膜の値をとる。DOPH-ミリポア膜の両側溶液の塩濃度 C_1 と C_2 を丁度 C_0 の上下になるように ($C_1 < C_0 < C_2$) 選んでおくと、電流や圧力などの刺激により膜内の塩濃度が C_1 から C_2

図1 DOPH-ミリポア膜の圧力による電位興奮とそのときのインピーダンス変化。 $C_1=125$ mM KCl, $C_2=1$ mM KCl. 交流は 10 KHz. 閾値以下においてはインピーダンスの平衡はあまりずれないことに注意せよ。

Instability and Excitability of Living Membranes:

* Isao INOUE and Yonosuke KOBATAKE; (北海道大学薬学部) Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University, Sapporo.

図2 DOPH-ミリポア膜の圧力刺激による安定性。Aは閾値以下、Bは閾値で電位はどちらにも移行する。Cは興奮状態の安定性。C₁=125mM, C₂=1mMKCl, C_tは約40mM。温度25°C。

に入れ換わると膜内 DOPH の状態が変化し、それに伴って膜電位が不連続に変わる。図1に短い圧力刺激により生じた膜電位の一過性変化と、それに伴う膜のインピーダンス変化を示す。⁶⁾ 刺激の閾値の存在や閾値上下でのインピーダンスの変化状況等、神経の興奮過程において記録されるそれらと非常によく似ていることがわかった。

イカ巨大神経線維はその興奮性を失なうことなく、細胞内原形質を取り除き、勝手な一価陽イオンの塩溶液で灌流することができる。内液を適当な塩組成、たとえば希薄な CsF や NaF 溶液に置き換えても、外液に CaCl₂ 溶液が存在すると電気刺激に対し活動電位を発生する。その場合活動電位の持続時間は数秒～数十秒であり、自然状態における持続時間(1～2m秒)と比較してひどく長い。しかしこのような条件は興奮時における膜の状態を調べるには好都合といえる。また細胞内外の塩組成が定まり、しかも原形質内の代謝物質やコロイドも含まれていない単純な系なので、膜の物理化学的性質を調べるのに極めて都合がよい。

上述のような単純なモデル膜と単純な生体膜系を用いて以後の議論を進めてゆく。

3. 状態の安定性と興奮性^{6,7)}

平衡または非平衡状態に在る熱力学系が、ある状態から他の状態に移行する場合、転移前後の二つの状態(定常状態も含む)はそれぞれ安定である。状態の安定性は系に小さな摂動を与えることにより確かめられる。また外部条件がある程度転移点に近づくと、系は不安定になりわずかな揺動で転移したり、もとの状態に戻ったりする。神経膜の興奮過程が膜の転移であれば同じことが観測できる筈である。まず DOPH-ミリポア膜で状態の安定性と興奮性を確かめてみよう。

DOPH-ミリポア膜の両側の塩濃度 C₁ と C₂ を C₁ < C_t < C₂ とする。膜を始め低濃度溶液で調整しておいて疎水性にしておく。この状態では膜電位は前述のように理想値 $E = (RT/F) \ln(C_1/C_2)$ で与えられる。これをモデル膜の静止状態とよぶ。前に述べたように C₂ 側から圧力刺激を与えると膜内塩濃度は C₂ より高くなり膜は転移して親水性となる。この状態を興奮状態とよぶ。圧力刺激の大きさを覚えて膜電位の興奮性と安定性をしらべた一例を図2に示す。静止状態は小さな圧力刺激に対し安定であることがわかる。すなわち、圧力の摂動を取り除くと膜は速やかにもとの状態に戻る(図2-A)、しかし摂動が大きくなり臨界値に達すると膜の状態は不安定になり、同じ刺激に対しても興奮状態に移行するときも静止状態に戻ることもある(図2-B)。一旦転移して興奮状態になると再び圧力刺激に対し安定である(図2-C)。DOPH-ミリポア膜の各状態の安定性は、電流による摂動によってもしらべることができる。図3にその例を示す。静止状態も興奮状態も共に小さな電流刺激に対し安定であることがわかる。DOPH-ミリポアのモデル膜においては電流刺激の閾値が非常に大きく2 Volt 位外部電圧

図3 DOPH-ミリポア膜の静止状態および興奮状態の電流刺激による安定性の検討。条件は図2と同じ。

図4 イカ巨大神経の静止状態および興奮状態の電流刺激による安定性と興奮性の検討。内液は 15 mM NaF, 外液は 100 mM CaCl_2 , 温度 19°C.

をかけないと興奮状態へ移行しない。神経膜の閾値は、静止電位と興奮時の膜電位の中間にある。この相異は後に“ゆらぎ”の節で議論する。

神経膜の興奮性と各状態の安定性も、モデル膜と同様な方法により確かめることができる。図4に15mM NaF 溶液で内部灌流し、 CaCl_2 溶液に入れて活動電位の持続時間を非常に長くしたときの、各状態の電流刺激に対する安定性と興奮性をしらべた例を示す。モデル膜において述べたことがそのまま神経膜に対しても成り立っていることが判る。イカ巨大神経の静止、興奮両状態の安定性は別の種類の摂動、たとえば濃度変化によってもしらべることができる。図5にその一例を示す。細胞内液は図4と同じく 15 mM NaF, 外液は Ca^{2+} の濃度を一定に保ったまま一価陽イオン (K^+ または Na^+) 濃度を変化させて、外液中の一価と二価陽イオンの濃度比を変える。図5のA, Bは同一の神経線維から記録されたものであり、Aは Na^+ , B

は K^+ を外液中に加えた場合である。一価陽イオン濃度が低いときは、膜電位は少し脱分極するが、外液組成をもとに戻すと電位も戻る。すなわち静止状態は化学組成の摂動に対して安定である。しかし一価と二価陽イオンの濃度比がある値に達すると、膜電位は急激に脱分極して興奮状態に移行することがわかる。図5の例で注意すべきことは、 Na^+ イオンでも膜を興奮状態に移転させることができる点である。勿論脱分極する能力は K^+ の方がはるかに良い。興奮は膜の二価イオンと一価イオンに対するイオン交換特性の急激な変化によって起こることであり、 Na^+ や K^+ イオンの膜透過性の変化によるのではないということを再び強調しておこう。

ここに示したいいくつかの実験結果から興奮は二つの安定状態間の転移であるといえよう。DOPH-ミリポア膜の実験は膜自体の相転移が興奮性発現の十分条件になっていることを示している。またイカの実験も、

興奮現象は膜のイオン交換特性など電気化学的性質に反映するある種の転移を伴っていることを示唆している。次節で述べる実験によりこの点はさらに明らかになる。

4. 温度による転移

興奮現象が膜自体の相転移を伴っているならば、温度の連続的かつ周期的変化に対して静止状態と興奮状態の間で可逆な転移を期待することができる。相転移を起こすことが明らかになっている DOPH-ミリポア膜についてまずしらべてみよう。膜両側の濃度を C_0 に対し適当に保ち系全体の温度を順次変化させたとき、膜電位の応答を図6に示す。溶液の温度は熱電対で計り、出力をシンクロスコープの横軸に入れ、縦軸には膜電位を入れる。溶液の温度を徐々に下げると、膜電位はゆっくりと上昇していく

図5 外液中の塩組成変化による静止状態の安定性と興奮性。Aは NaCl Bは KCl 濃度を変化したときの図で同一の神経線維である。温度 18°C.

図6 DOPH-ミリポア膜の温度変化による膜電位の急激な変化と履歴現象。 $C_1=1/8$, $MC_2=1/64$ MKCl.

(図中矢印A). 約8°Cまで温度が下がると膜電位が急激に上昇する。すなわち低温にすることにより膜は親水性の興奮状態に相転移した訳である。更に温度を下げて膜電位の急激な飛びは観測されない。次に温度を徐々に上げてゆくと、膜電位は矢印Cに従ってゆるやかに下降し、約34°Cにおいて疎水性の静止状態に

flip-back する。すなわち温度の連続変化に対して膜電位の履歴現象がみられる。

神経膜の場合はどうかであろうか、自然状態の神経では単に温度を下げて興奮はしない。しかし Keynes⁴⁾等は、興奮に伴う熱発生を観測して、興奮過程は発熱反応であることを示した。このことは、適当な条件下においては温度を下げることによって興奮し得ることを示唆している。細胞内外の塩組成を適当に選ぶと確かに温度を下げると興奮することが観測でき、周期的温度変化に対しモデル膜と全く同ような履歴現象もみられる。図7に代表的な二例を示す。細胞内外の塩組成は図中に示してある。外液の温度を20°Cから2°C位迄徐々に下げ再び20°Cに変化させるのに約3分間で行なう。もちろんこの時間は図に示した塩組成における活動電位の持続時間5~20秒に比較して十分長くしてある。図中矢印で示してあるようにはっきりした履歴現象を再現性よくくり返すが、外部からゆっくりした交流電場で振動を与えたとこの履歴現象は消滅する。モデル膜の実験と合わせ考えて、これらの実験は神経膜の興奮による相転移を強く示唆している。細胞膜の物理的性質や構造があまり判っていない以上、温度変化による興奮も未だ間接的証明でしかないが、興奮過程は膜の転移を伴っていると考えerことは十分正しいように思える。ただし神経の興奮過程を平衡系における熱力学的な相転移理論で考えることには大きな疑問がある。以下の節で、述べるように散逸過程が重要な役割りを演じているからである。

図7 イカ巨大神経における周期的温度変化による膜電位の履歴現象。実験条件は図中に示してある。

図8 DOPH-ミリポア膜に圧力差を与えた場合観測される電位の揺動と不連続な電位変化。実験条件は図2と同じ。

5. 膜の不安定性と揺動

熱平衡にある系でも非平衡系においても、系が転移点に近づくに従って物理量のゆらぎが大きくなり、転移直前にはそのゆらぎが巨視的レベルまで達する。これを *giant fluctuation* というが *Coalescence* などのもこの一例である。興奮性膜においては、膜電位の巨視的揺動として観測できる筈である。以下にその例を示そう。

DOPH-ミリポア膜をまず疎水性にしておき、膜両側の濃度は C_0 の上下にある系を考える。高濃度側よりかける圧力を順次大きくしたときの膜電位差の揺動を図8に示す。圧力差が臨界値に近づくに従い電位の揺動および不連続な電位変化がおこり、時には一過性

に興奮状態に移転してもとに戻ることもある(図8-C参照)。

細胞内を希薄な CsF または NaF で灌流したイカ巨大神経においても、転移直前に膜電位の巨視的揺動が観測される。図9に内液を 25 mM の CsF 溶液で灌流し 100 mM CaCl_2 , 60 mM NaCl を含む溶液に浸し外液の Na^+ 濃度を順次増加したときの電位揺動を示す。 Na^+ 濃度と共に電位の揺動を増し転移直前には電位の揺動が同調し巨視的レベルに達している。この同調した巨視的揺動は、ある程度一定の周期をもつ。細胞内を 25 mM CsF 溶液で灌流した神経では、この周期は 1~2 秒であった。また興奮状態から静止状態に flip-back する直前にも膜電位の大きな揺動およびその同調が観測される。自然状態、または一般に

図9 イカ巨大神経において外液中の NaCl 濃度を順次上げたとき観測された膜電位の揺動。条件は図中に示してある。温度 19°C。

1 m秒前後の短い持続時間の活動電位を出す状態では、興奮直前においても大きな電位揺動を観測することは困難である。しかしこれは揺動が存在しないことを意味している訳ではなく、電位の揺動が同調しないだけである。以下の実験で示すように、外部から摂動を与えて揺動の位相を揃えてやると、同調した巨視的揺動を観測することができる。

神経細胞内を 60 mM KF 溶液で灌流し、外液は、はじめ 40 mM CaCl_2 , 400 mM NaCl 溶液にしておく。次に外液中に 400 mM NaCl 溶液を連続的に加えて Ca^{2+} の濃度を下げてゆく。この過程において、内向きの短く弱い電流パルスを毎秒 2 回神経膜に与える。刺激は内向きであるから、この摂動により膜が興

図10 一定間隔の弱い内向き電流摂動 (2回/秒) によって生じた膜電位の同調振動現象、内液 60 mM KF, 外液は Na/Ca 濃度比を次第に増加した。温度 19°C。

奮することはなく、単に電位揺動の位相を揃えるだけである。図10にその結果を示す。外液の Na^+ と Ca^{2+} の濃度比が小さいときは、電流刺激を切った後膜電位は指数函数的にもとの状態に戻る。外液の Ca^{2+} 濃度が下がるに従って、電流刺激後に膜電位の減衰振動があらわれる。更に Ca^{2+} 濃度を下げると減衰率は小さくなり、臨界点では同調発振してその後膜全体が反復興奮する。このとき振動周期は約 10 m秒で、外液の塩組成が変化してもあまり変わらない。この場合見られる膜電位の巨視的揺動は図 9 の場合より更によく同調し、ほとんど完全な sine 波を示している。すなわち電気回路における典型的 RLC 発振に相当している。振動の周期は細胞内液の塩組成に関係している。CsF で灌流した場合は約 1 Hz, KF のときは約 100 Hz であり、明らかに活動電位の持続時間と相関しているようである。また図10に示したように外液の塩組成が変わっても振動周期はそれほど影響を受けない。また転移前の電位揺動およびその同調による巨大な揺動は転移を完了すると消える。これは静止状態から興奮状態に移行するときも、また逆の転移のときも同じである。さらに興奮性を失なったり、まして死んだ膜では勿論観測できない。これらの実験事実を考え合わせると、膜の電位揺動は熱雑音的なものも含まれているかもしれないが、もっと積極的に興奮性膜の転移に対する重要な情報を与えていると考えるべきである。次節ではこれに対する考察を進めてみよう。

6. 膜の不均一性と局所電流

前節までは相転移を起こすモデル膜と、内部灌流したイカの神経を用いた実験を比較することによって、興奮過程がある種の転移と考えてよいことを明らかにしてきた。議論はあくまで現象論であり膜構造との相関にはふれなかった。しかし上述の実験結果にもとづいてある程度膜内に起こっている分子過程について定性的ではあるが理解することができる。

図 8 と図 9 を比較して DOPH-ミリポア膜とイカ巨大神経膜には大きな相異点があることに気がつく。すなわち神経膜では転移直前に同調した巨大な揺動が観測されたが、モデル膜では揺動に同調が認められない。膜電位のゆらぎは静止状態の膜面に小さな興奮点が現われたり消えたりしている状態を反映していると考えてよい。膜という三次元構造があって、その表面で空間的に起電力の異なる静止領域と興奮領域が生じ、しかもその二つの領域は電気抵抗が 100 倍異なってい

図11 興奮点と静止領域間に流れる局所電流。

るので必然的に二つの領域の間に電氣的相互作用が生じる。すなわち膜面に生じた興奮点とまわりの静止状態の間には図11のような局所電流が流れる筈である。電流の方向は興奮点は内向き、静止領域は外向きである。この電流の向きは興奮点を静止状態に戻し、静止領域を興奮させる傾向をもつ。局所電流による相互作用は遠達力であり、生体膜の興奮現象を考える場合これを無視してはならない。DOPH・ミリポアのモデル膜の相転移においては局所電流の効果を考えなくてもよい。転移した部分としない場所の起電力が異なっても、疎水性部分の膜抵抗が $10^7 \Omega \cdot \text{cm}^2$ と極めて高いこと、および電流刺激による興奮の閾値が活動電位の振幅より大きく静止電位と活動電位の間に無いからである。したがってこのモデル膜においては局所電流は膜の状態を部分的にでも変えるには小さ過ぎ、電位揺動の同調も生じないことが理解できよう。

神経膜の場合には電気抵抗は比較的小さく、(静止時で約 $10^3 \Omega \cdot \text{cm}^2$ 、興奮時には $10 \sim 10^2 \Omega \cdot \text{cm}^2$ また興奮の閾値も活動電位の振幅に比較しずっと低い(普通約 10 mV)。したがって局所電流により膜の一部が静止状態から興奮状態に転移を起こすことが十分考えられる。有髄神経の跳躍伝導で明らかのように、局所電流は実際に静止状態を興奮状態に移行させるのに十分な力をもっている。また興奮点においては大きな内向きの電流が流れるためにすぐ静止状態に戻るのである。ところが外部の塩環境、温度、外向きの電流刺激などにより膜中に、ある程度以上の興奮領域が同時に現われると静止領域における外向き電流密度が高くなり逆に興奮領域での内向き電流密度は小さくなって膜は全体として不安定になる。更に興奮領域が増加して静止状態の外向き電流密度が臨界値を越えると膜全体が興奮状態に移行する。局所電流という遠達力の入った一種の協同現象と考えてよい。生体膜において観測された転移現象は局所電流というエネルギー散逸過程を含みながら協同現象が起こったのであり、平衡熱力学系における相転移と同じに考えては間違いないであろう。

図10に示した内向き微小電流による膜電位の同調発振現象も、局所電流による相互作用が無視できないこ

とを物語っている。またこの実験は揺動が同調するためには興奮領域がある程度の空間的大きさが必要であることを示唆している。自然状態の神経膜のように興奮点の寿命が 1 msec と短い状態では同時にある領域が興奮する確率が小さく、しかも興奮点が全体としても少ないために、局所電流による相互作用も小さな部分にとどまり膜は全体としては均一に見える。しかし内向き電流パルスによりゆらぎの位相を揃えることは、ある領域を同時に興奮させることと等価である。膜全体としては外部環境により静止状態の方が安定であればまとまった揺動がしばらくふらついてもとに戻っていく。塩組成などの外部環境を変えて、膜中にある程度以上の興奮領域が数多く現われて、局所電流の相互作用による静止状態と興奮状態間の遷移確率が等しくなったとき、膜電位の同調発振現象が観測されることがよいであろう。一方細胞内を Cs 塩や Na 塩で灌流した場合に膜電位の巨視的揺動とその同調が自発的に生ずることは、膜中に発生する興奮点の寿命が長いために興奮点の数が増したとき、ある空間的大きさをもつ興奮領域が現われる確率が大きくなると考えれば定性的に理解できる。

前節で述べたように、図10の同調発振の現象は電気回路における典型的な RLC 発振に対応している。C を膜の電気容量 ($1 \mu\text{F}/\text{cm}^2$) として L を計算すると約 $2 \text{ H} \cdot \text{cm}^2$ となる。この値は Cole がイカ巨大神経のインピーダンス測定から得た膜の誘導リアクタンスの値に近い¹⁰⁾。Cole が指摘した通り、誘導リアクタンスの起源は膜の電磁的性質から来ると考えるのは困難である。いいかえると誘導リアクタンスに相当する性質が見かけ上膜に存在すると考えるべきである。局所電流による相互作用で膜中に興奮点が現われたり消えたりし、しかも興奮点が多くなったときその空間的・時間的分布状態が変化して見掛け上誘導リアクタンスになる可能性は大変大きい。イオンの動きによる局所電流と、膜構造からくる興奮点の all-or-none 的な転移の緩和時間には大きな差があるからである。

ここで述べた定性的な議論からは、ゆらぎの同調条件や興奮領域の大きさを決定することはできない。今後の問題である。しかし今迄判っている電気化学的性質および、ここで示した揺動現象から consistent にいえることは、膜は決して均一な状態にあるものではなく、電氣的相互作用および熱揺動を含めて興奮点が現われたり消えたりしている動的な状態にあるということである。⁹⁾¹¹⁾¹²⁾

6. 今後の問題点

以上に述べてきたように興奮過程はたしかに膜系のある種の転移を含んでいると考えてよさそうである。事実膜自体の構造変化をする DOPH-ミリポア膜で興奮現象を再現することも可能であった。ところがモデル膜と神経膜の明瞭な相異点があった。それは前述のように局所電流の影響がどのようにあらわれるかという点である。

局所電流は拡散によるエネルギー散逸と異なって内向きに流れても外向きに流れるのも散逸過程として考えなくてはならない。しかも電流の総和は零なのである。またこの電流によって明らかに膜面に動的構造が作られているし、さらに協同現象をおこす遠達力にもなっている。膜の相転移を考えるにしてもこれらのことを積極的に考慮に入れて理論を進めない限り片手落ちになる。

一方 Teorell が実験的に示したように、膜自体が絶対に相転移を起こさないガラスフィルターを用いても、適当な外部条件を与えれば電流刺激に対し活動電位的な電位応答を出すことは可能である。¹³⁾ この場合は非線型非平衡状態においてはじめて観測できる散逸構造による“広い意味の転移”として理解できる。もっとも一つの定常状態から別の定常状態へ移行する広義の転移現象は、どのような原理によって起こるのかということ¹⁴⁾は物理学において一般論としては未解決の問題である。¹⁵⁾

生体膜において非常に明らかなことは、機能状態においては必ず細胞内外が非対称な条件になっている。すなわち非平衡条件におかれて始めて機能を出しているといえる。膜の両側を同じ条件にすると同時に膜機能を永久的に出さなくなることが多い。これは生

体膜の形成過程をしらべても同じことが言える。¹⁶⁾大きな落差の非平衡条件に置かれてはじめて機能膜が作られていると言っても過言ではないようである。言いかえると膜構造自体もその形成過程も散逸構造によると判断してよい部分が非常に多い。

膜の構造を決定する場合も、モデル膜によるアプローチをする場合も、また理論的研究を進めるときも、以上の諸事実を充分考慮に入れて研究を進めるべきである。

文 献

- 1) I. Tasaki; "Nerve Excitation" Charles C. Thomas, Springfield, Illinois, (1968)
- 2) Hodgkin A. L. and A. F. Huxley; *J. Physiol.*, 117, 500 (1952)
- 3) Cohen, L.B., R.D. Keynes and B. Hill; *Nature*, 218, 438 (1968)
- 4) Howarth, J.V., R. D. Keynes and J. M. Ritchie; *J. Physiol.*, 194 745 (1968)
- 5) 小島陽之助, 吉田瑞子; 「生物物理」12, 19 (1972)
- 6) Inoue, I., M. Yoshida and Y. Kobatake; *J. Memb. Biol.*, to be published.
- 7) Inoue, I., Y. Kobatake and I. Tasaki; *Biochim. Biophys. Acta.*, in press.
- 8) 吉岡亨, 浅井博; 「生物物理」11, 257 (1971)
- 9) Kobatake, Y., I. Tasaki and A. Watanabe; *Adv. Biophys.*, 2, 1 (1971)
- 10) Cole K. S.; 「膜, イオン, インパルス」岸本卯一郎, 向畑恭男訳, 吉岡書店 (1970) p. 96
- 11) 小島陽之助, 井上勲; 「化学の領域」26, 554 (1972)
- 12) 小島陽之助; 「蛋白質, 核酸, 酵素」15, 140 (1970)
- 13) Teorell, T.; *J. Gen. Physiol.*, 42, 831, 847 (1959)
- 14) Kobatake, Y.; *Physica*, 48, 301 (1970)
- 15) Glansdorff, P. and I. Prigogine; "Thermodynamic Theory of Structure, Stability and Fluctuations" Wiley Interscience, London, New York (1971)
- 16) Inoue, I., T. Ueda and Y. Kobatake; *Biochim. Biophys. Acta.*, 298, 653 (1973)