

橋本虎六

「薬理学の回顧と展望」



まえがき

一九八九年五月一日～二日に開催された大塚製薬株式会社 第七回川内カンファレンスで、故、橋本虎六先生に招待講演をして頂いて間もなく七年目になろうとしています。川内カンファレンスとは一九七一年に大塚製薬株式会社に研究所が出来た五月一日を記念して、また現在の徳島研究所のある九階建ての三ツタワーという名称の研究棟が出来た年に第一回目が開催されました（一九八三年五月一日～二日）。大塚製薬の研究者が年に一度全国から一同に集まり議論をする会でもあります。最初は四〇〇名位でスタートしましたが現在では一二〇〇名を超えようとしています。なほ橋本虎六先生にはこの年の六月二十九日に行われた新しい研究棟三ツタワーの竣工式において頂き、御挨拶を頂戴致しました。奥様とのスペイン旅行の日程を調整して頂き、無理を言っておいで願った事が思い出されず。

その後第七回目の時に、我々の研究所も十五年以上に亘って橋本虎六先生には御指導頂き、一応の成果を上げる事が出来るようになってきましたので、是非川内カンファレンスに参加して頂き、研究者の活躍振りを見て頂くと同時に研究者に対して「薬理学の回顧と展望」というタイトルで招待講演をして頂きました。この時、もう一度スペインへ行きたいとの話があり、一九九〇年のアムステルダムの際薬理学会の前後に一緒に行く計画をたて、東京に行く毎にスペインの話聞かせてもらっていましたが、計画が果たせなかったのが残念で、昨日のように思い出されます。

一九九四年の十二月二十六日に山形大学の遠藤政夫教授、弘前大学の元村成教授、鳥取大学の佐藤慶祐

教授に研究所で話をして頂き、その折り川内カンファレンスでの橋本虎六先生の講演ビデオの話をしてい
るうちに何かまとまった本に出来ればという話になりました。早速、山梨医科大学の橋本敬太郎教授の御
賛同を得、ビデオから文章に致しました。後は全て先生のひとかたならぬ御尽力により立派な本が完成致
しました。私としましては、ほとんど何もせずに前書きを書けと言われて困っていましたが、締め切りが
せまって参りましたので恐縮しながらも本が出来るまでのプロセスの一部を前書きとして書かせて頂きま
した。

平成七年十二月

藪内洋一

橋本虎六講演 「薬理学の回顧と展望」

司会 大塚製薬 三輪英之部長

それではただいまより本日の招待講演を始めさせていただきます。

本日の招待講演は「薬理学の回顧と展望」と題しまして、東北大学教授を御退官後、現在食品薬品安全センターの理事長を勤められておられます橋本虎六先生にお願いいたしております。

橋本先生には大塚製薬の研究所が一九七一年にこの徳島に出来た直後からいろいろご指導いただきありがとうございます。今日もお見え頂いており、現在顧問をお願いしております大阪大学の田村先生のところからカルボスチールの骨格をいただき参りまして、「世界のベーター屋になるんだ」ということで若い研究者のみなさんが一生懸命はりきっていただいていた頃、いろいろご指導を賜ったわけでございます。橋本先生にはその後何度も徳島において頂いておりますが、川内カンファレンスでのご講演というのは今回が初めてでございます。すでにご存じの方も多いと思いますが、橋本先生のご経歴を簡単に紹介させていただきますと思います。先生は昭和六年に旧制二高を御卒業になっておられます。従いまして、その頃から仙台との縁というのがあるわけですが、昭和十二年に東京大学医学部を御卒業されまして、卒業と同時に薬理学教室に入っております。ただ途中臨床の経験を積むためということで、二年間程内科学に向向いておられたとお聞きしております。「実験的な水腎の研究」で学位をお受けになっておられるわけでございますが、昭和二三年

に東京大学医学部の講師に就任され、その頃から心筋代謝に関する先駆的な研究をいろいろ始められています。昭和三十年にはアメリカに留学されまして、そのころ血液循環犬、いわゆる Langendorf 標本に着手されまして、心筋代謝に対する生体活性物質の作用を分析中に、methoxamine が β 受容体遮断作用を持つているということを見いだしておられます。また、イヌの心筋代謝には β 作用だけであるけれども、冠血管には α 効果も関与しているというようなことも、いろいろと実証されているとお聞きしております。昭和三十二年には東京大学の助教授に就任され、その後、昭和三十七年に東北大学の教授として赴かれております。すでにもうご存じだと思いますが、東北大学時代は血液灌流標本を開発しつつ、非常に広範な心循環器系の生理・薬理的な研究を展開されておりました、この間に β 遮断薬、Ca 拮抗薬あるいは ACE 阻害薬などの開発にも取り組み、国際的に先駆的な役割をお果たしになつてるといふふうに私どもは受け取っております。近年、ここ十数年ぐらいは厚生省の要請で食品薬品安全センターの方に移られまして、現在、理事長をやっておられるわけですけれども、化学物質の安全性の研究に没頭されまして、反復投与の慢性薬理といいますが、反復投与による薬理的效果などの研究に専念されております。特に私どもは医薬品の開発ということで、安全性ということを非常に重要視しておりますが、その薬理効果と安全性ということを両方の面からずっとご研究になつてきておられます。このようなことを通じ、特にその重要性を痛感されております。そういうご経験の中から、本日、「薬理学の回顧と展望」ということで、特別講演をお願いしたいと思います。それでは橋本先生よろしくお願いいたします。

(橋本 虎六)

ご紹介を受けました橋本虎六でございます。まず謝っておきたいのはですね、私はもう年が七十八です。ですからこんなじい(爺)の話皆さんお聞きになつてですね、役に立つかということに対してです。まあこれは招待講演者の選択の過ちじゃないかと私は思うんですが、折角選択された以上は皆さまに一つの何かプレゼントをしたいとこういう願いで、藪内君から話がありましたとき、「よし引き受けた」と言つたんです。しかし、この日が近づくにしがつてだん／＼だん／＼ペシミスティックになつてですね、「ああやりたくないなあ、したくないなあ」と思つてましたら、昨晩夢を見ました。その夢をご紹介してみたいと思います。私が誰かと一緒に患者さんを治療しているんですね。私も一つのパートを受け持つてゐる。そうすると私のパートにしくじりがある、しくじりがあるんだけれども、みんなが一生懸命であつて、みんなの方はうまく行つてゐる。それで「私がしくじりをした」ということを言おうか言うまいか、そういう悪戦苦闘のところ目覚めました。「アー、私は今までの自分の姿を美しく話をしようと思つてゐる」内心、「そういう自分が嫌だなあ」と思う気持ちです、そういう夢になつたんだらうと思つてゐる。私は皆さんに、以前このホールが出来ました時にお話をうかがつた大前さんの様な有益な面白いお話はとでも出来ません。また、徳島研究所で今日うかがつて、社長及び所長それから皆さんのおやりになつてゐる仕事をうけたまわつて非常に感銘深く感じます。今日は、私が薬理学をやり、そして未だにまだやめられないというのは何故かということ、ひたすら正直に皆様に語りたい。これが一番皆さまに正直であると思つてゐる。私は家が医者でも何でもありません、実は親父はビール会社で一生を暮らした男

です。大日本麦酒におりましたですね、私の兄弟はみんな専門が違い、誰も親父の後を継ぐ奴がないので「おまえはビールをやれ」ところいうことで、ビールはドイツ語だから理科ではドイツ語の理科乙へ行けということになりました。で、高等学校を受けます時に仙台に行ったというのは、特に仙台を選んだ訳じゃないんです。私の兄貴がですね、この龍伍という政治家に成っちゃった兄貴が長年病氣、結核性の股関節炎で足が短くなっちゃってですね、びっこを引きながらも回復して、悪戦苦闘の末、五年も遅れて一高を受けるのが私と同時になっちゃったんですね。親父は私をつかまえて「おまえはぬくぬくと健康で育つてきて試験受けるのに、兄貴は苦勞して一高を受ける。おまえが一高受けるとはけしからん、どっかへ行け」ところ言う。それで私「そいじゃ仕方がない、二高へ行こう」。二高が仙台にあることも知りませんでした。それで試験受け、その仙台に三年間いましたが「もう嫌だ、嫌だ。もうどうしても東京に帰りた」と言いますと、親父は「医学部は四年だし、難しいそうだからきつと落っこちるだろう。浪人をすれば兄貴と差が出来る。よかろう、受けろ」ところ言うので、許してくれて東京に帰ってきたというわけです。幸いというか、東京に来て不覚にも結核の初感染をやりまして、二年程休学して遅れたもんですから長くなりました。私は兄貴がいるばかりにですね、始めから大器晩成っていうものを、もう宿命のようにされちゃった様な感じはするんです。兄貴の病氣も見、自分も病氣になった。さらに二年間臨床をやったんですが、いつも私の氣持ちの中に、死の床に臨んで助けを求めている患者の呼び声、「何かいい方法はなんでしょうか」という求めが喰いついてる。いつも目の前にある。そして亡くなった方、私が看取った方の声がいつも頭から離れません。で、その人のためになんか尽くすことが出来ればいいじゃないかと、こ

ういう気持ちがあるの中にいつも生きています。まあ死者が、病人が呼ぶとこう言ってもいいかと思えます。自分の学者としての、あるいは研究者としての興味、学者としての achievement そういふ様なものに喜びを感じるといふよりも先に病人が呼んで、助けを望んで、「何かやってくれ」といふ望む声があるので、その声が私をひつとらえて離さないといふことを、私はみなさんにお話ししたい。この一言一言が、みなさんのお薬を創られる、開発される気持ちに共感を呼び、「一緒に手を組んでやっつけましょう」といふ気持ちで皆様の前に起こすことが出来れば、もう私の今日の講演の目的は達します。いかにもつまらない、いかにもくだらないところから、私がそのやっていったといふことを一つお見せしたいですね。それでね、今我々がこういう医療の中で、「どういふところに自分がいるんだ」といふことを、確実に掴んでいるのと掴まないのでは大いに違います。そして回顧をしなくっちゃいけません。過去の歴史とか、先人がやられたもの、それから自分のやったものを回顧して、そうしてそれに反省を加えてですね、それから将来に向かつて、「どういふ方向に行きたいか」といふことを、また「自分はどこにいます」といふことをですね、これはいつでも、若い方でも、年取られた方でもなさる必要があります。そしてそれはですね、現役を辞めた時にそういうことをしてはいけません。現役を辞めたらもう黙ってる方がいいんです。やってる時に、自分がやってる時に振り返り、そして先を展望しなくっちゃいけません。ですから過去の歴史を振り返り、回顧して「こうゆう風に行くんだよ」と説教するのは、これはもう下の下です。これは一番私の好まないこと、そういう意味合いで今日はお話しておきたいと思えます。

大きな流れから言いますとですね、薬理学っていうのは何かって言うと、だいたい明治の中期の頃に

すね、今世紀のしよっぱなからその少し前ぐらいに Schmiedeberg が出て、薬理学としてまとめたわけですが、それまでは *Materia medica* だったんですね。「こういうものをやればこういうものに効きます」という、臨床的な治療の経験、そういう summary がもうやたらにあったわけです。ですから Schmiedeberg が薬理学をやった時の最初の目的はですね、*Materia medica* がどれだけ正しいか、そうしてそういうものを動物実験で確かめてみたいと、それをやろうとしようとして、Mackenzie とか、Claude Bernard とかそういう人と共通に、やっぱりそういう時代の空気、傾向があったと思います。そうして必然として薬理学なんていうのは一番最初からあっていいはずですが、そういう治療経験という経験的な知識がうんと強くてですね、それがどうしてか？ということをやると、もう経験の方が先に行ってる。それを実証していこうと、こういうのが Schmiedeberg のまとめであったわけですね。そこにイギリスから Cushny が来ますし、アメリカから Abel が行きます。日本から森島先生、林先生が留学なされた。そしてその人たちはみんな帰りましてですね、Cushny は英語で Cushny の textbook を書く、Abel は書きませんでした、それから森島先生も林先生も日本語で書かれたわけです。その当時の第一版のそういう書物を見ますと、やっぱり *Materia medica* の影響は非常に強くあるわけです。そうしてその古典的な薬理学っていうのは何かといますと、それを動物実験でやってみると、ほとんど薬理作用が分らないんですね。実証できない。分るのは毒性ばかり分っちゃう。Digitalis がそうです、nitroglycerin も作用機序がちつともわからない。それから quinine の抗不整脈作用、これもわからない。もう絶望的な姿で、しかしそれを着実に動物実験でやると、それはむしろ毒性実験の方に繋がっていつて

しまつたんですね。近年の薬理学の出発というものは、違つた所から出てきてると思ひます。Sir Henry Dale が開発したんですね。これはWellcomeの製薬会社の研究所から出てゐる。このDaleがWellcomeに入つたいきさつなどは「Adventure of Physiology」つて良い本がありますが、それに彼はもう正直に書いておられます。その頃のイギリスの生理学つていうのは、ものすごい立派な研究者がそろつてゐるんですね。もうそういう人の中に、そのさ中において薫陶を受け、StalingやBaylissとか、一日中、毎日実験室でやつて、自分の能力をですな、もうこれは「Academic circle にいたんじや、とても自分は浮かばれない」と、こういう絶望を感じまして、それでですね、Wellcomeの研究所から来ないかというのでWellcomeに入つたと、こういういきさつを克明に書いてあります。で、そういう事情をですな、私は日本薬理学雑誌に今印刷中でございますんで、だいたい今日の話のですね、筋書きはそこで書いてあるんです(日本薬理学雑誌93, 315-320, 1989)。別刷りが出来ましたらご希望の方にはさしあげます。しかし、日薬理誌に書いたんですから、あまりにどぎつく書くことをやめました。なるべくさらさらと書いてあります。事も無げに書いてありますが、その裏には、そういう事情があるんですね。私は卒業しまして、生理学をやりたいと思つたんです。生理学でも、神経とか何とかつていうのは私の教育を受けた時代は、治療なんてのは、外科がやることですね、内科は診断だけです。薬が無いんですよ。薬が無い。精神科に至つちやあもう、痙攣起こして、意識不明にさせて、どやしつけて、ぶん殴つて、滝の水に当てるのと同じですよ。それに近いような事しか出来ない。治療がないんです。神経系なんていうのはことさらそうだ。手術や治療の方法はない。それでも我々は医者になつたんだから、私は医者の家でも何でもないのに、医学を志したんだか

ら、なんかやはり治療が出来るような部門の生理学がやりたい。まあ循環器とか、いわゆる植物系生理の内臓とか、そういう方面のことを。ところが東大は橋田先生の一門で神経生理だけなんです。それでいくところがない、それで思い余って田村先生のところに行つたんです。田村先生は林先生の Schmiedeberg 流の薬理をやりまして、Cushny のところに行きました。それで Cushny のところで、糸球体の濾過、尿管での再吸収をやって、そのころは Cushny の仮説ですよ、これはもう疑う人は誰もいない theory を提唱したところなんです。それでそれに非常に興奮されて帰つて来られて、腎臓の研究をされておつたんです。それから東龍太郎先生は A.V. Hill, Sir Henry Dale のところに行つて帰つて来られた。いずれもですね、生理学の影響を強く持つて帰つてこられたので、私はその田村先生のところに行きまして「薬理の教室で生理学の勉強をさせていただけませんか」とこう言つたんですよ。そしたら「まあいいだろう、橋田君によく言つとくから思い切つてやりなさい」とこういうことで薬理の教室にはいった。で薬理の教室に入りますと、一年間薬理をやって、その後薬理をやる奴は二年間は臨床に行つて勉強してこい、実際の経験をしておいということでは不満でしたけれども、無理して生理をやらせてもらうんだから文句もいえないと思つて臨床にいったんですね。それに臨床を見るのも悪くないだろうと思つていた。これはあの戦争の前のお話でございますが、田村先生というのは working hypothesis が非常に明快で、そのパツとした天才的なひらめきでおやりになつていかれる方で、Cushny の説を聞きましてですね、糸球体の濾過膜がただその物理的な濾過膜じゃない。「あそこにはその生理的な要因、vital factor があるんだ」と、こういう考えをお持ちになりました、それを実証しようと思つてなすつたわけですね。そういうあまり強い

impetusがあるもんだから、教室に来て勉強して学位をとりに来た人はみんなそれにあわせてつきあっちゃったんですね。それほど腎臓の生理というものは「作ろうと思つintensionがあればこういう風になっちゃう」っていう返答をくれるような臓器でございまして、腎臓の研究っていうのは、やるときにですね、一つの考えを持って始めますとスッテンコロリンやられる臓器の一つであることだけは、これは皆さん良くお考えになっていた方がいいです。非常に複雑な機構を持っております。それですね、私はその田村先生のそういう行き方があつたところに、帰ってきましたんですよ。帰ってきましたらですね、その間にHomer Smithの本『Physiology of the Kidney』に接したら、そのところにclearanceの方法が紹介されておりました。皆さん、clearance こんなんもあつたり前の話でも、そのころはnew technique 一つのideaだったんですね。それでこの本を眺読しましてですね、「アーこれはもうすばらしい」と思つて、そうして臨床から帰ってきましたら、水銀による多尿の研究、ひどうなりますと多尿が起こるんです。その多尿のメカニズムをやつたらどうかと、これは利尿効果を見るのに役に立つからそれをやらされた、というか喜んでやつたわけです。それをやるときに私は、今度はそのclearanceを使つてやろうと思つてそれを踏襲してやつたところが、田村先生の言われるようなvital factorなんか認められることつてないんですね。全部negative に出してしまう。それで田村先生に「どうも先生の意見に合いません」と言つと、「それじゃブドウ糖の負荷をやつてみる」と、ブドウ糖を負荷すれば、やつぱりそういう選択性が出るんだらう、とこういうことですね、vital factor があるに違いないと。それでやるとますますもつて嘘なんです。そうすると教室で今までブーッとやつてきた糖尿の糖の出てくるメカニズムに対して真つ向から反対するよ

うな形になってしまいました。そこで私のその論文は、「その多尿の方はそれはまあ論文にしてもいいだろう。しかし糖の方は今までの教室にあまりにその影響がでかいから少し発表を控えてくれ」と、それで没になっちゃったんですね。私は正直に一生涯懸命やつてるのに没になるというのは非常に苦々しい思い出ですが、まあその頃の東大っていうのは林先生が帰って頑張っていて、田村先生と東先生と、こういう偉い方が頑張っちゃってるからですね、とても反抗してどうのこうのというわけにはいきませんので、「ワーヤめた。腎臓の研究やめた」とそれで腎臓の研究を当時止めちゃったんです。そうして戦争になり、ガタガタして教室に帰ってきましたが、空白があったので、「今度やるんだったら人のやらねえことやろう」と思っただけで心筋の代謝というものをやろうと思っただけです。心筋の代謝というのは、これはもう四十年前です。私は少なくとも五十年、いや六十年近い研究歴になりますんで、古い古いお話で、この徳島研究所が出来て二十年とすると、六十年とは随分古いですな。とにかく何にも出来ない。それで全部自分で切り開いていかななくちゃいけない時期でありました。それで心筋代謝をやろうと思っただけですね、この先達になる研究っていうのはカエルに関しては A. J. Clark の「The metabolism of the frog's heart」というのがありまして、それからもう一つは Stirling のところの Matsukawa さんという方が、Stirling と一緒にやられた基本的な心肺標本を使つての温血動物での研究があるわけですね。それだけがありまして、あと日本だけでもやつてる方もない。もちろん tissue slice で呼吸を計ったり何かする方はいろいろあるわけですよ。でも私の知りたいのは丸ごとの working heart べ、仕事をやる metabolism が高まる coronary flow がどう変わるとかいう違った dimension のものがどう繋がってるかと、そういう繋がりが見たいのと、そういう

うベルトですね、ベルトが外せるような薬があるのかどうかということが知りたかったわけです。そういうことをやろうとするとただ Warburg で振ってるんじゃない話になりません。どうしても動いてるものでつかまえてやりたいと。それでですね、その当時終戦後ですからもうひどいものですよ。食うのにも困るぐらゐの時ですから、ましてやその機械なんかありません。そのそういう中です。ね神田の闇市にいきましたと、陸軍の払い下げだとか、軍の払い下げだの、商店のカウンターの計算器のばらしたのなどが売ってました。真空管も買ってきたりなんかしましてですね、そしてまず出来そうなのはそのカエルの代謝だと。カエルの代謝っていうのは、これはですね、冠循環がございませぬ。ですから心筋の仕事とそれから酸素の metabolism と、それだけです。Coronary flow なんてないですから direct に繋がっているわけです。ね「Coronary flow なんて無いんだから、flow と同じ dimension がないんだからこれはもう簡単だ、ひとつずつをやってみよう」とこういう形でやっただけですが、A. J. Clark と同じことをやっただけじゃあ意味がないと。彼はリングルでやってるんです。それで私は heparin を、その頃日本に heparin なんかございませぬので、戦前に私の兄貴がアメリカに留学するときに heparin 買ってきてもらったんです。その heparin を使いましたですね、heparin でカエルの心臓を追いかけてきたんです。じゃあ、その私のだらしない研究、すなわち hypothesis なしにですね、自分のめがけてるところを set up して、その中から教わる以外にないんですから、教わってその先に進むという地べたをはいずるようにやってきた私の研究の経過をサラサラッとお見せしましょう。

スライド 1

これはカエルの心臓で右下に示すのが、八木式に灌流された heart で、食用ガエルを使っています。食用ガエルの心臓を分離する前に heparin をやりましてその血をとりまします。そしてこの回路に 2 cc の heparin 血を循環させて、そして心臓を含む回路と閉鎖系の Warburg の様な manometer の中に吊るしてですね、滴数で cardiac output を電氣的におさえる。炭酸ガスを計る。酸素は manometer で計るというような方法をとって、記録が図の左下の方にございます。一番上の curve は cardiac output 心拍出量ですね。それから二番目が oxygen consumption 酸素消費量ですね。横軸では output を増やすために回路内の血液の volume を増やしています。しかし、こういう風にやりますと酸素消費が途中で constant になる。ほとんど constant になってしまいます。これはですね、心臓が output を増すといふときの酸素消費の仕方です。これに対して、血圧を上げまして、圧負荷をかけて仕事を余計させますと、酸素消費が stabilize するというのがなくなってしまうって、一直線が増えていきますね。「このことは温血動物も冷血動物も同じだ」ということを私はこれで見たわけなんです。ところが、次のスライドいつてみましょう、どんどんいつてください。

STUDIES ON THE METABOLISM OF THE
 HEART OF *RANA CATESBIANA*

KOROKU HASHIMOTO¹ AND HIKARU NUKADA¹

Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, University of Tokyo
 and Biological Division of Iatrochemical Institute of Pharmacological Research Foundation

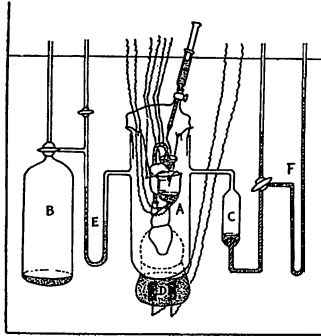


Fig. 1. Arrangement used to measure gaseous metabolism, cardiac output, and E.C.G.

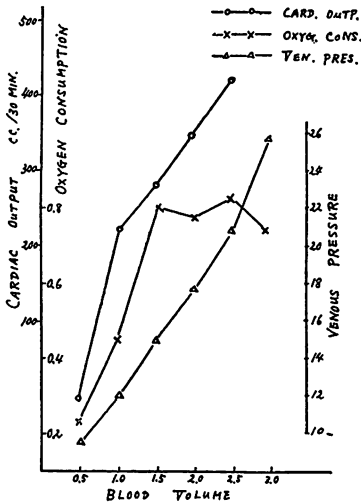


Fig. 4 (left). The influence of the amount of blood perfused on oxygen consumption and cardiac output of a heart at 20°C.

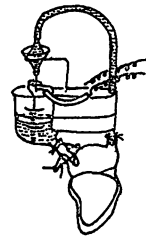


Fig. 2

スライド2

実験をやってみますと、この表中に入っている oxygen consumption のコントロール値が夏と冬とではうんと違います。温度は同じ20℃で、他も全部同じ condition なんですが、こんなに違います。そのときの血液成分を並べてありますが、つまり乳酸も glucose もカエルのことですから、両方とも多いですよ。糖は少ないですよ。糖は少ないですが乳酸は多いです。こういうような環境なんですね。それで酸素の消費量と glucose と乳酸がどれだけあるかっていうと、もう冬の値とこんなに違うんですね。こうなってきますよね、これはやっぱり研究はしにくいです。はい、次いってみましょう。

STUDIES ON THE METABOLISM OF THE HEART OF *RANA CATESBIANA*

KOROKU HASHIMOTO¹ AND HIKARU NUKADA²

*Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, University of Tokyo
and Biological Division of Iatrochemical Institute of Pharmacological Research Foundation*

Table 1

	Number of animals	Cardiac output. (cc/30 min.)	Oxygen consump. (cc/g/h.)	Blood Lactic acid (mg/dl.)	Glucose (mg/dl.)
Spring	5	232	0.825	26.4	29.4
Summer	8	336	1.216	52.2	40.5
Autumn	3	318	0.995	29.0	17.6
Winter	11	297	0.654	23.0	18.0
Animals, kept in 20°C. waterbath, for one or two days, in winter	11	366	1.038	52.0	33.0

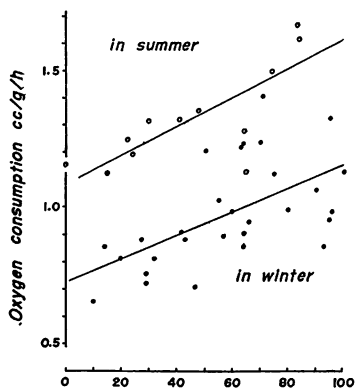


FIG. 5. $\frac{\text{Lactate uptake} \times 100}{\text{Glucose and lactate uptake}}$ (%)

スライド 2 (Hashimoto K, Nukada H, Jpn. J. Physiol. 1:332-338, 1951, Hashimoto K, Morita Y, Matsuyama S, Jpn. J. Physiol. 8:148-154, 1958)

スライド 3

もつと冷血動物でひどいのはですね、この metabolic inhibitor 代謝阻害薬を使った実験で分かります。右の図ではモノフッ化酢酸FACで代謝を、TCA cycle を止めてやろうとしたわけです。止めますと温血動物の場合はジワ〜ジワ〜酸素消費量が下がっていくんですが、カエルの場合はですね、入れたとたんに酸素を吸わなくなっちゃうんです。つまりこの glycolysis 解糖素である無酸素呼吸と、酸素呼吸というものが並列にいつてまして、どっちかが悪いと、片っぱに交えちゃうわけです。もし酸素の方を止めますと、スパッと無酸素呼吸の方で全部いっちゃう。左の図は NaHCO_3 フッ化ナトリウムですが、そのときはもう酸素に切り替えちゃって、今度、有酸素代謝が増えて、じわ〜と増えてまいります。 NaHCO_3 には特別な作用がありまして、こう心臓が小さく収縮して参りますんで仕事も減りますが、要するに切り替えちゃうわけです。両方の代謝系を持つて、自分の好きなように切り替えちゃう能力があります。こういう能力は、温血動物には無いわけですね。そうなってきましたと、いくら冷血動物で仕事をやっても「これはあかん」と思いました。どちらにしろ、人間の助けにならない。こうなると、もう「どうしてもイヌの心肺標本を習いに行きたい」と、それで Krayer 先生のところに行きました。はい、次いきましょう。

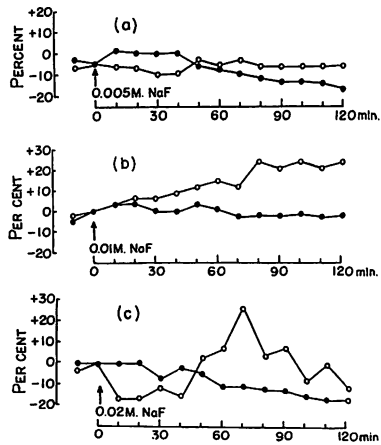


FIG. 2. Effect of sod. fluoride (a) 0.005 M, (b) 0.01 M and (c) 0.02 M. The heart rate, 20/min; the temperature, 20°C. The oxygen uptake before drug administration; 1.604 in (a), 0.992 in (b) and 1.560 ml/g/h in (c). The cardiac out; 2674 in (a), 1360 in (B) and 1910 ml/g/h in (c). Clear circles represent the oxygen uptake; filled circles, the cardiac output.

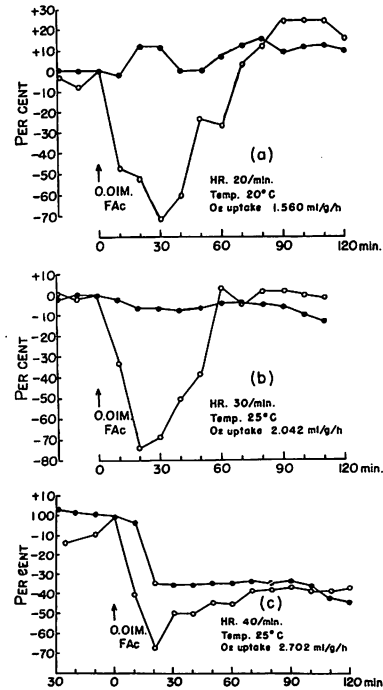


FIG. 3. Effect of 0.01 M sod. fluoroacetate. The heart rate, 20/min. in (a), 30/min in (b) and 40/min in (c). The temperature, 20°C in (a) and 25°C in (b) and (c). The oxygen uptake before drug administration, 1.560 in (a), 2.042 in (b) and 2.702 ml/g/h in (c). The cardiac output, 1910 in (a), 2320 in (b) and 2302 ml/g/h in (c). Clear circles represent the oxygen uptake, filled circles, the cardiac output.

スライド 4

これはですね、Starlingの本に書いてある心肺標本です。これはもう簡単に書いてありましてですね、心肺標本をどう作っていいかわかんないですよ、実際には。そしてJournalにもみんなそれぞれのpolicyがございまして、「Methodologyなんて簡単にして事実だけを大事にしろ」というわけです。ですからこの心肺標本、このStarlingの心肺標本をStarlingの教室に行って習えばすぐ分ることですけども、そうだなきゃこれを見てですね、どうしていいか分らないですよ。それでも私は往生して「どうしてもこの作り方を教わりたい」と思いました。その頃に心肺標本をHarvardのKramer先生がやっておられたわけなんです。はい、次いってください。

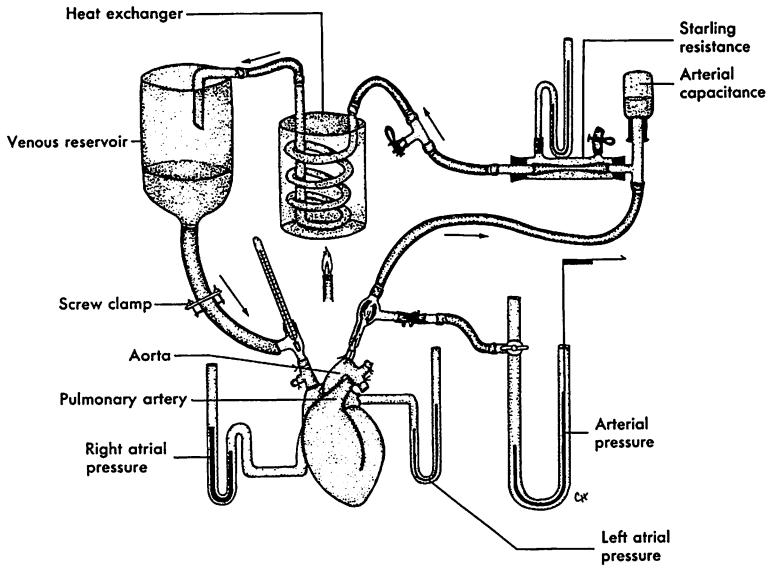


Fig. 8-10. Heart-lung preparation. (Redrawn from Patterson, S. W., and Starling, E. H.: J. Physiol. [London] 48:357, 1914.)

これは、さつきカエルの心臓で output を増やしてやるときの酸素消費の具合というものをお見せしましたが、それとよく似た具合なんです。これは二例でやってますけれども、左の図の様に output がうんと増えていくような仕事量の時には、酸素消費はこんな様なジワジワとした増加なんです。ところが抵抗値です。ね心臓に負荷をかけてやりますと、右の図の様に酸素消費の増加は仕事量の変化と parallel です。グーとあげればグーとあがる。つまり心臓に仕事をさせます時に、output を増やす際にはそう大して酸素の消費量は多くはならないけれども抵抗値の pressure を増加させていきますと、それはものすごい負荷になるということが分かります。ここに Matsuoka さんって名前書いてあるでしょ。Evans and Matsuoka っていうのは Evans が Starling の弟子で、この Matsuoka さんっていう方はどういう方だかどうもよく分からない。木村栄一君に聞いたら「分かった」て、こう言いましたけど、教えてやるってことを聞いてるうちに彼死んじゃったもんだから、また闇の中に入っちゃったです。Matsuoka さんをご存知だったら教えて頂きたいし、follow up したい。この方、これだけやっていながら日本に全然その影響を与えた様子が無い。これはですね、いけないのはね、何故これだけやったものを、伝えなかつたかということ。それを influence のあるように伝えていかないと財産になりませんよ。ですから科学者の責任は、持つたものももうドン／＼／＼と与えて、与えていくというのは、これ責任ですね。はい。

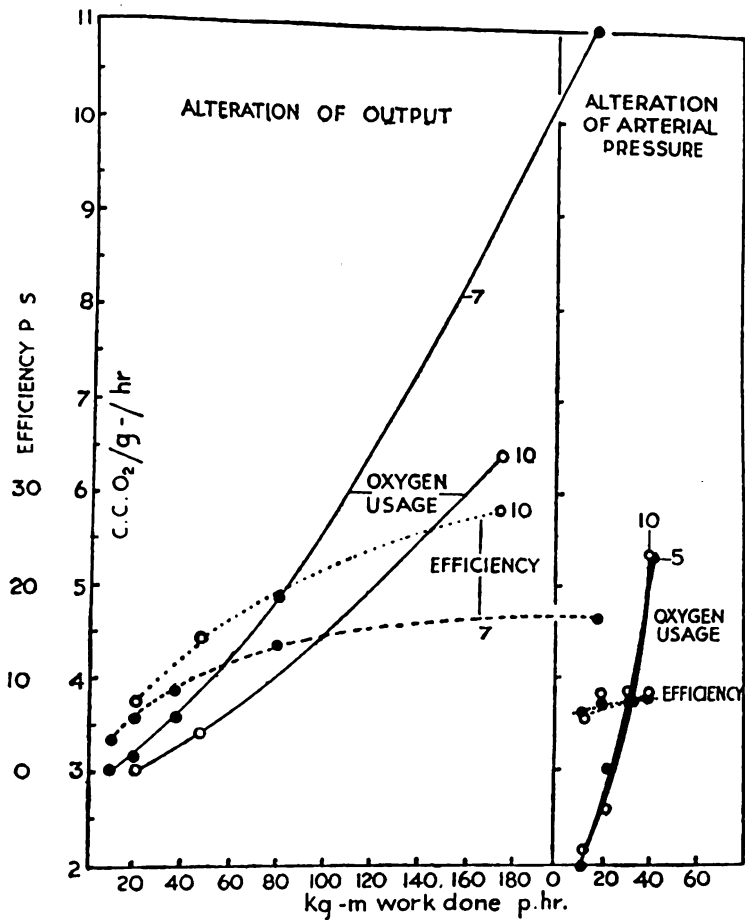


FIG. 17.—Showing effect on oxygen usage (continuous curves), and on mechanical efficiency (dotted curves), of changing the work done by alteration of output of the heart (left-hand curves), and of arterial pressure (right-hand curves). The numbers on the curves refer to the experiments in the original paper. (Redrawn from Evans and Matsuoka, 1915.)

スライド 6

これは digitalis ですが、最初お話ししました digitalis というものは臨床の方では、もう本当に立派な仕事があるわけなんです。しかし強心作用を実際に動物実験で証明してみようと思うと全部失敗して、Schmiedeberg も失敗して、これを Krayer 先生が初めて成功されたのが心肺標本ですね、barbiturate をやりまして、弱らした心臓に対して digitalis をやると効くということの実証なんですよね。ですから Krayer 先生の仕事というものは心不全の状態に digitalis が効きますよという Schmiedeberg の本来の希望がですね、健康動物ではどうしても出なかったが、それをある condition に持って行って示すことができた。これは、つまり、その血液循環量を増やす venous return の量を増やして心臓を上げてやりますと output が増えてきます。820 から 1000 ないし 1500 ml/min になっていますが、相対的に静脈圧 (RVD) が上らないですね。こんな風には上がりません。そんな風に対応していくことが出来る、これが正常な心筋です。はい次いきましよう。

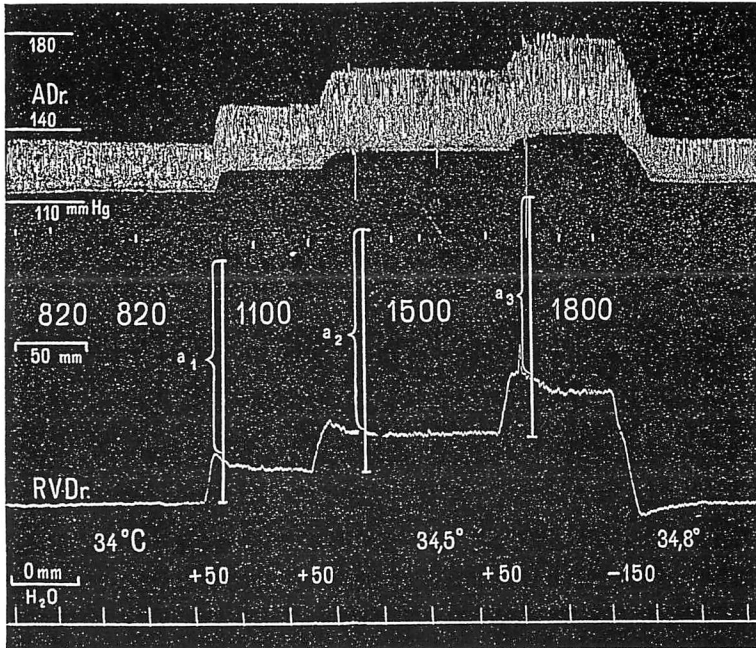


Abb. 2. Hund, 9,2 kg Gewicht. (Chloralose 0,075 g pro kg.) Herz-Lungenpräparat. 13. I. 1931. Zuflußhöhe 75 mm. Arterieller Widerstand 85 mm Hg. *ADr* = Arterieller Druck in mm Hg. *RVDr* = Druck im rechten Vorhof in mm Wasser. + 50 = Erhöhung des Zuflußniveaus um 50 mm. Zahlen zwischen den Druckkurven = Minutenvolumen in ccm. Zeit = 1 Minute. a_1, a_2, a_3 = Zuwachs an Zuflußgefälle.

スライド7

これは弱らした心臓であります。そうしますと、静脈圧が初めのうちは対応して上昇しませんが、あるところから対応ができなくなりました。つまり、**output** も始まりのときは **normal** の時の **790 ml/min** として同じ様に変化させると **1000** 位まで上がるけれども、後は **1300** 位まで **1500 ml/min** 位まで上がったのに比べ対応が出来なくなってしまう。はい、次いきましょう。

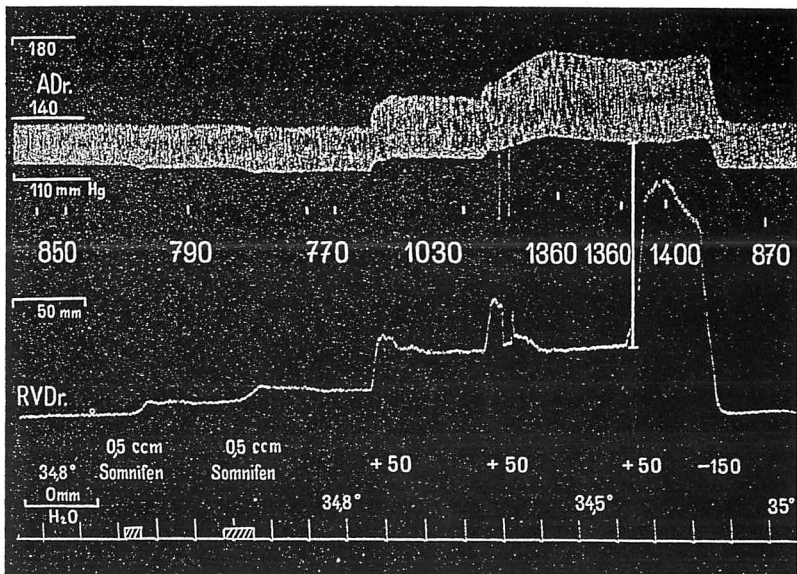



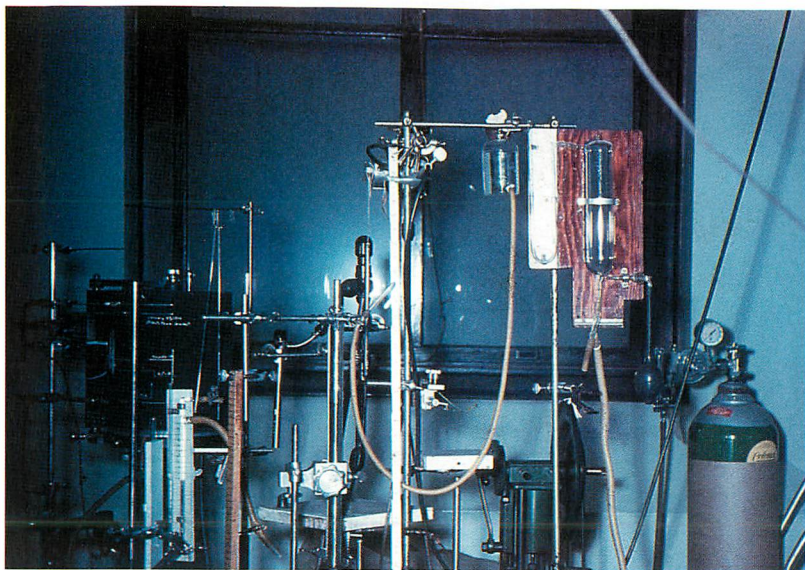
Abb. 3. Fortsetzung von Abb. 2. Bei den Zeichen  wurde jeweils 0,5 ccm Somnifen zur Durchströmungsflüssigkeit zugesetzt.

スライド 8

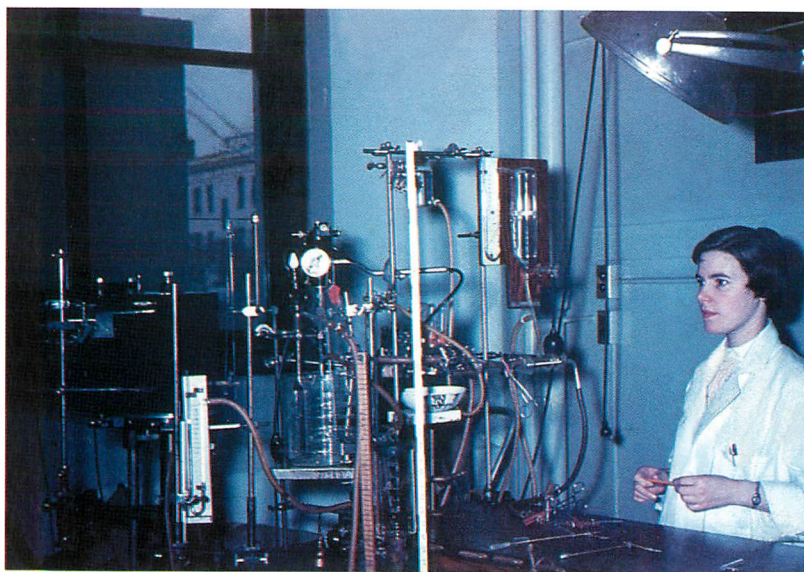
こういう標本ですね、digitalisをやりますと、対応の出来る心臓に返すことが出来るはずですね。それをみて、私はHarvardに習いに行きたくてしょうがなくなりました。この時四十を過ぎておりました。四十才、皆さんが外国に行かれるような年ではありません。私四十四位でしたよ。そうなると大学も行かないですね、日米会話学園に朝から晩まで、それこそもう私、決めたらもう大学なんて行かないです。誰が何と言っても朝から晩まで、十時頃までその会話学園に通いまして、そしてMcKoyさんという方に、Rockefeller財団を通して行かしてくれて頼みましたら、「おまえは英語が全然しゃべれねーからダメだ」とこう言われました。それで、三ヶ月通ってから今度行きましたら、「あら、こんなにimproveしたか」と言って、それで紹介状を書いてもらって、China Medical Boardの奨学金をもらったわけです。そのときにですね。はい。

スライド 9

アメリカでは、Cornell大学のCattell先生の所に行つてから、Krayeさんの居られたHarvardに行つて心臓標本を見せてもらいました。そうしてもう、ありとあらゆる物をゲージで計る、なんでも測る。もう全部丸写しです。朝から晩まで。これ、私のやり方です。食らいついたらはなさない、何でも。この彼女は「今度来た奴はとんでもねえ野郎だ」と、こういうことをHarvard大学の薬理学教室で言つてたんでしょ。はい。



スライド 8



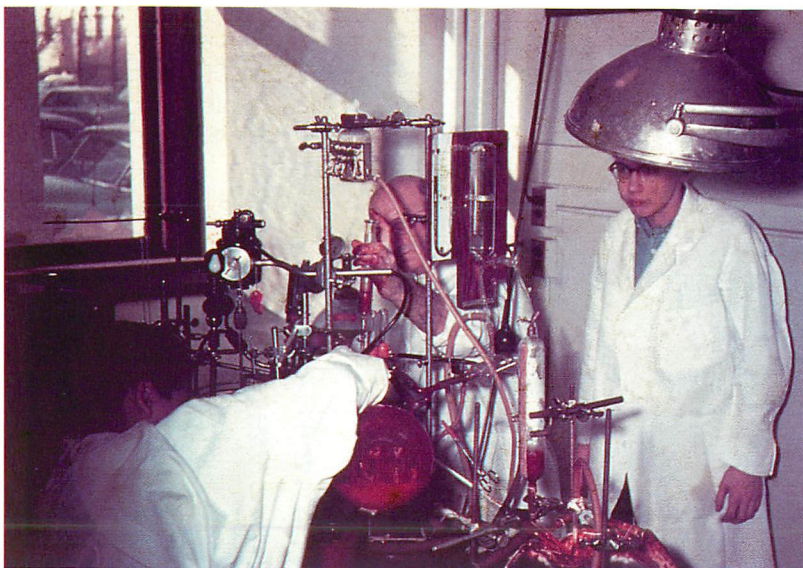
スライド 9

スライド 10

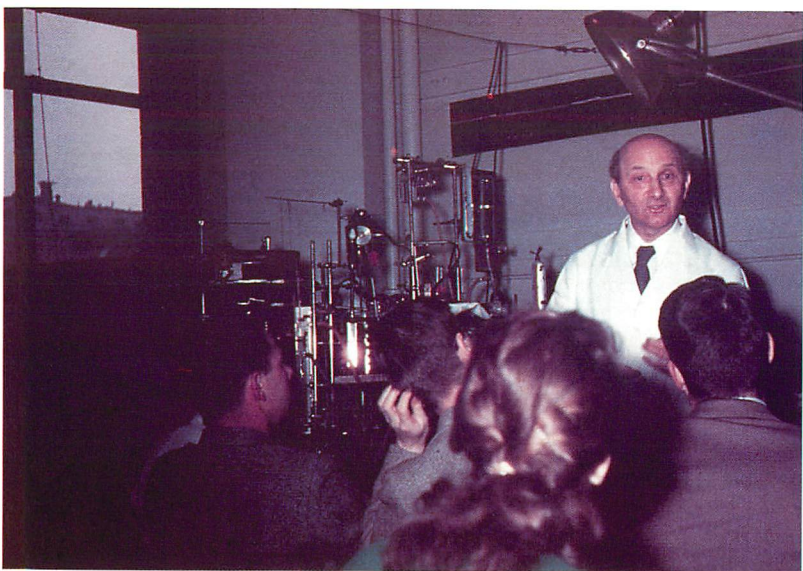
これは、Kayer先生のところに行ってる時の写真で、これは助手の人なんです。窓から中庭の向こうの方が見えますね。はい。次。

スライド 11

これはKayer先生が学生に教えてるんです。次。



スライド 10



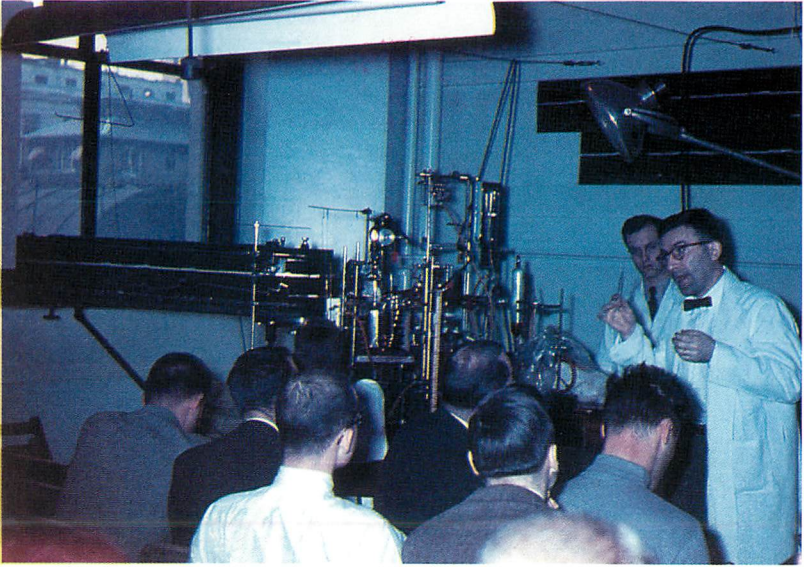
スライド 11

スライド 12

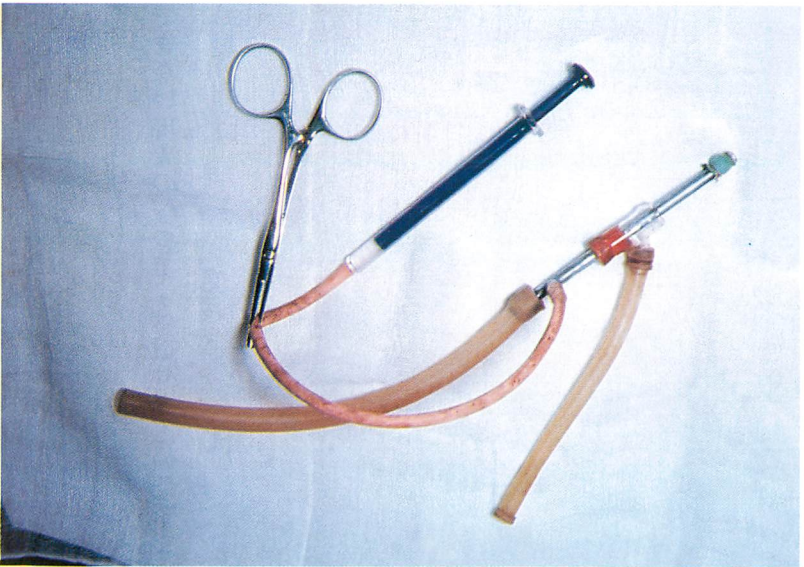
この前の人は *assistant* ですね。心肺標本で教えてるんですね。学生に教えてるんですよ。うらやましいですね。はい。

スライド 13

これが *coronary sinus* から血液をとりまします *Morabitz* のカニューレです。これなんかすっかりそのまま真似て、そのままを持ってきたんですね。はい。



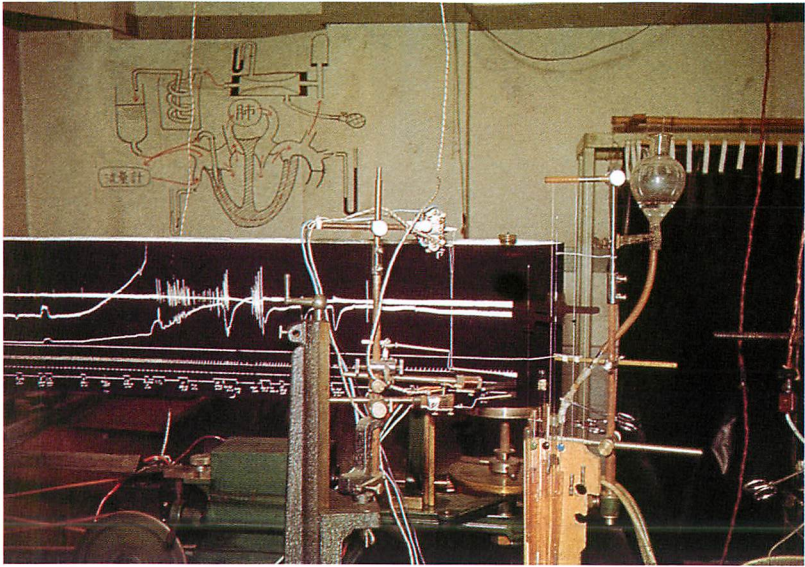
スライド 12



スライド 13

スライド 14

これが、私が日本に帰って来まして、私の実験室でコピーを作った姿であります。これは、モノフッ化酢酸の実験をしているときのものですが、モノフッ化酢酸で心不全を起こしたときは、*digitalis* がどうしても効かないということで、これは、私がまだ良く理解できない現象の一つです。重井さんの仕事です。はい、次いきましよう。



スライド 14

スライド 15

これが digitalis の効果である。そして、pentobarbital (PB) で心臓をへばらしておきます。Adrenaline (Ep), isoprenaline (Ispr) などの catecholamine によっても効きますね。右心房圧 (RAP) が元のレベルに帰りませんが、こうやって、非常に心不全になっても digitalis (Ouab) をやりますと、ジワジワジワジワ下がっていった元のレベルに帰ると、こういうことで digitalis が効くということが示されます。はい、次いきましよう。

スライド 15 (Shigei T, Hashimoto K, Jpn. J. Pharmacol. 9:109-122, 1960)

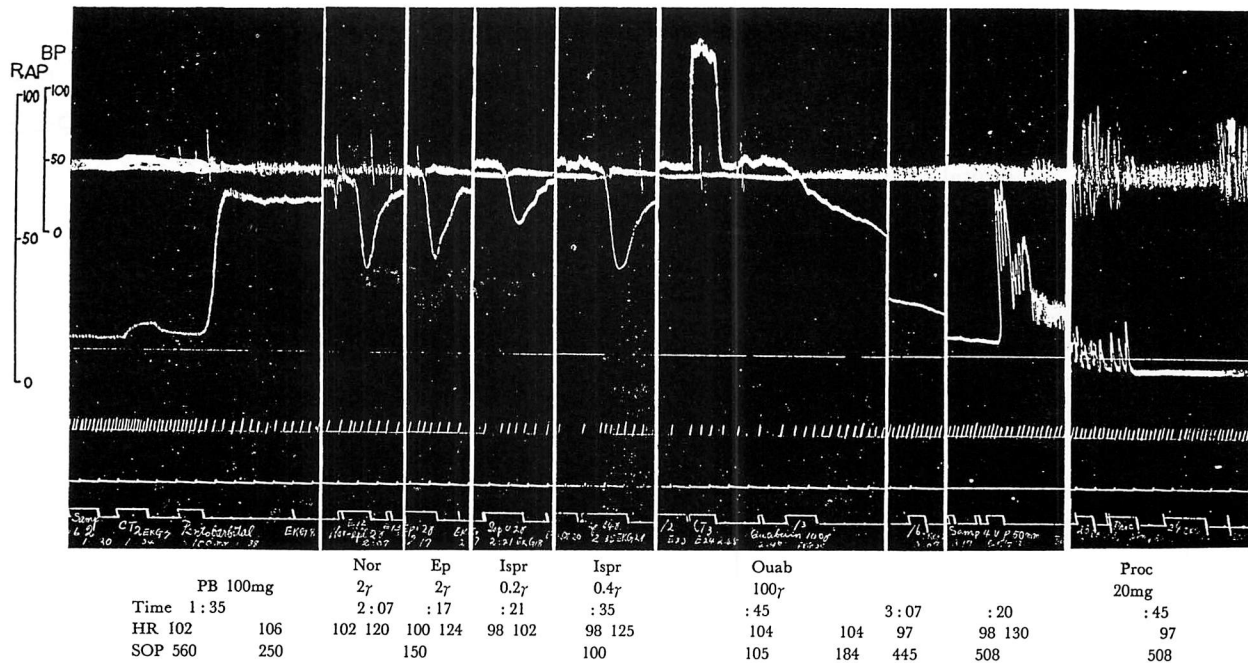


FIG. 2. An example of PB-induced failure and effects of drugs on it. Recordings from above downwards: Arterial pressure, right atrial pressure, base line, systemic output recorded with a Weese flowmeter, time in 1 min interval, signal mark. Symbols: BP=arterial pressure in mm Hg. RAP=right atrial pressure in mm H₂O, SOP=systemic output in ml/min, HR=heart rate/min.

スライド 16

ところがですね、モノフッ化酢酸 (FA) をやりますと、arrhythmia 不整脈が非常に起こりやすくなります。ところがですね、arrhythmia がうんと起こってしまつて記録が見えなくなつてしまう時はダメですが、これは割合で arrhythmia が少なかつた場合でございます。こういう状況でも catecholamine で起こす強心作用はきれいに出来ますが、digitalis (Ouab) はいくらやっても元のレベルに返さない。はい、次いきましょう。

スライド 16 (Shigei T., Hashimoto K., Jpn. J. Pharmacol. 9:109-122, 1960)

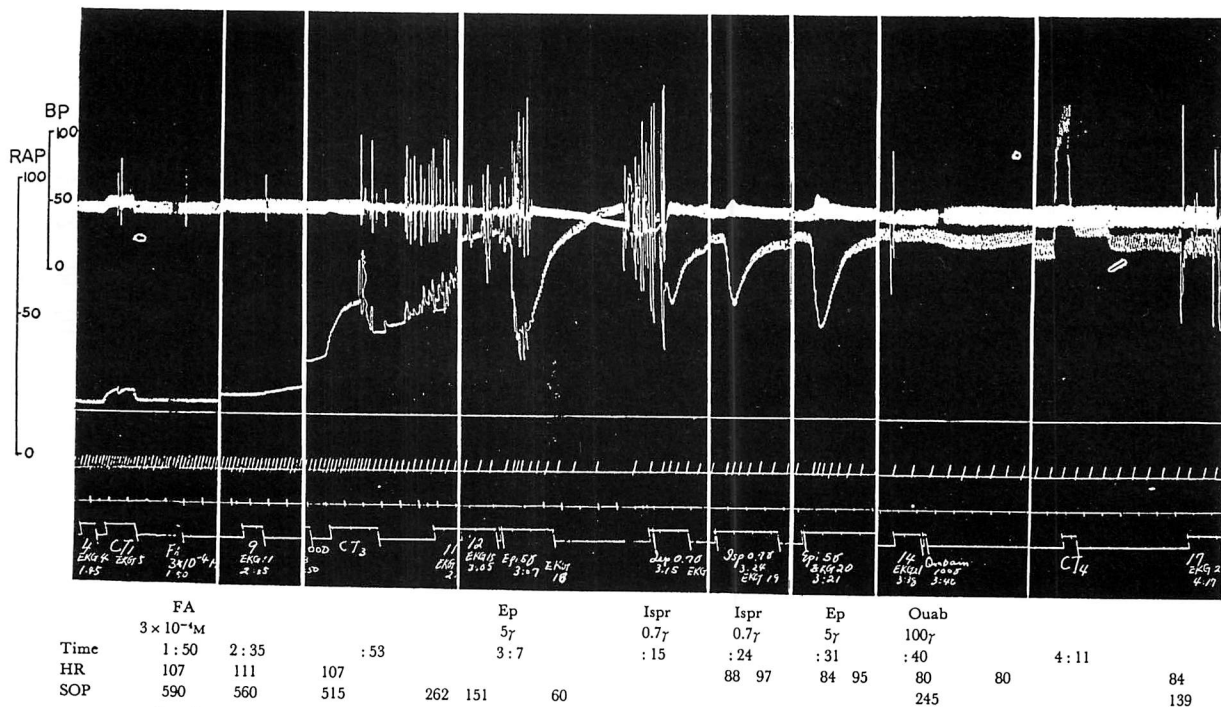


FIG. 4. Record showing an FA-induced failure in which the spontaneous arrhythmia disappeared early in the experiment.

これは dinitrophenol(DNP) の例です。Dinitrophenol の場合にはですね、ブドウ糖を加えないでいきますと、いつまでたつても心不全になりません。ブドウ糖を加えていきますと、ブドウ糖をたくさん加えていきますと、こういう風に心不全になりまして、digitalis(Ouab) をやると元にダダーと返ってくる、こういうことでございます。こういう事をやりましたんですが、これは重井さんの Tiel Arbeit ですが、重井さんも、もう定年で、名古屋大学の名誉教授になっちゃったんです。彼と一緒にやった学位論文で、心不全という場合に代謝障害がどういう風に関係して、そのときに digitalis が効く場合にどういう風に関係するかということ、これで分かると思うんですけど、分からないですね。事実だけがあつて、説明が出来ないで、未だにまだ出来ないでいるわけです。はい、次。

スズキ T, 氏 17 (Shigei T, Hashimoto K, Jpn. J. Pharmacol. 9:109-122, 1960)

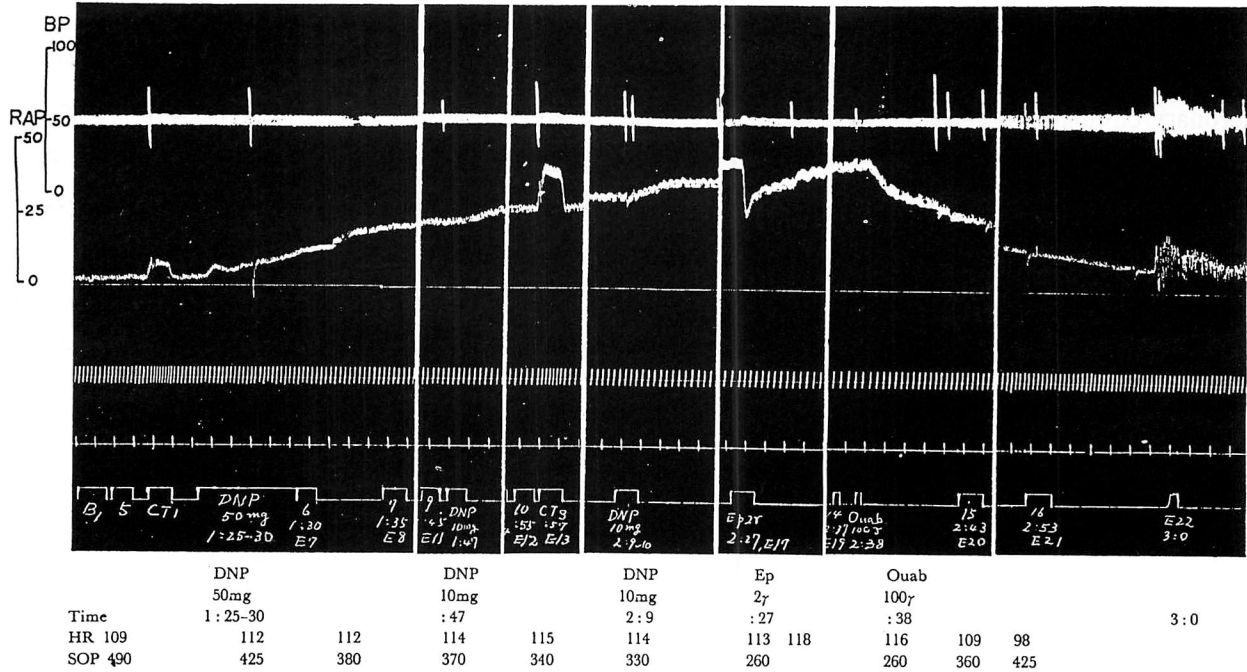


FIG. 5. A DNP-induced failure in which glucose was added and ouabain was effective.

それですね、私はこういうことをやってるうちに、「やはり、もう心筋代謝といってもその心不全とかの方ではもうとてもダメだ」と、「とてももうだつが上がらない」と思ひまして、私は先を考えまして「coronary circulation」、冠循環をやりたい、「冠循環と代謝との関係をみよう」と思ひました。こういう供血犬を使つてですね、心臓を灌流するという方法を心肺標本作製の途中から切り替えていくやり方です。ですから、あんなに苦勞してアメリカに行つて、習つてきた心筋標本をそのまま使うことを止めまして、こういう Langendorff 標本での coronary flow の研究の方に転換をしてしまつたんです。そのときには flow meter、今、電磁流量計で皆さんきちんとしてやっておられますが、その時には何にもありませんので、こういう風に丸めてですね蛇管を作り、この上流から空気をプツと入れます。入れてこの目盛のところからサーッと流して、かかる時間を stopwatch で測るわけです。そういうやり方で流量をはかる。これがなかなか正確です。慣れてきますと非常に正確なものがあります。こういうものでやりますと、はい。

*From the Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, University of Tokyo,
and Iatrochemical Institute of the Pharmacological Research Foundation, Tokyo.*

**Studies on the coronary flow and the oxygen consumption of the isolated dog heart
in ventricular fibrillation and the effects of epinephrine, levarterenol,
isoproterenol, acetylcholine, 5-hydroxytryptamine, ATP, theophyllin-
ethylendiamine, nitroglycerin and papaverine on it**

By

KOROKU HASHIMOTO,

(Received for Publication, July 1, 1957)

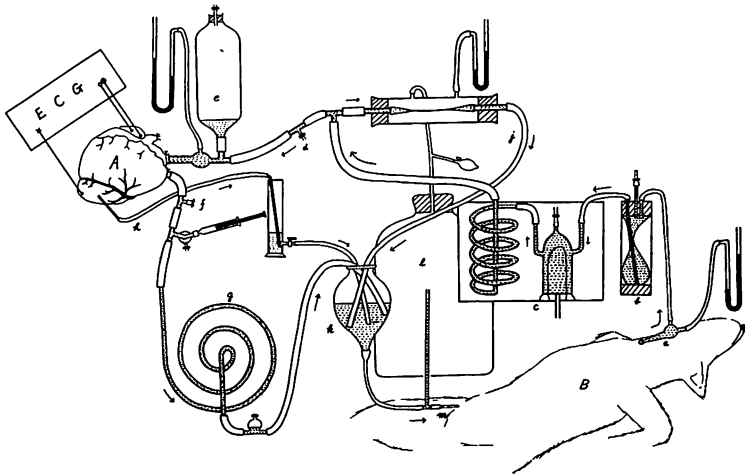


Fig. 1 Diagram of the modified Langendorff dog preparation. A. isolated heart, B. donor dog, a. arterial cannula, b. blood reservoir on the arterial side, c. Dale-Schuster type perfusion pump, d. outlet for sampling the arterial blood, e. air-cushion, f. three-way cock for sampling the coronary venous blood, g. bubble flow meter, h. drain from l. ventricular cavity, i. pneumatic resistance, j. side way, k. blood reservoir on the venous side, l. air tank, m. venous cannula.

それじゃあ何をやるうか、どういう条件でやるうか、と factor を動かしますと、心臓では mechanical ないろんなことが関係してて coronary flow と代謝との関係を見るのができないので、思い切って心室細動 fibrillation にして、心臓はもう仕事が出来ない様にしてしまつて、それで関係を見ようと思ひ立ちました。Fibrillation にしますと、上の図の点線の様にジワ〜ジワ〜 coronary flow が増してくる。棒グラフの酸素消費も増してきまして、約 1 時間経ちますと stabilize してきます。心室細動にしますと、下の心電図の様に、頻度の高い心室細動がずっと続きます、これはもう何時間でも続きます。そして、その心臓に counter shock をやりますと、また元に戻すことが出来ます。ですから生理的なこういう状況に持つてきて非常に stabilize をさせます。この様に、一時間、二時間、三時間、四時間と coronary flow は非常に stabilize します。この状況で薬剤を打ちあてたら、何かその分かるであらう。Coronary flow に対する薬理作用が分かるであらう。こういうことで、それじゃあここで何をやるうかと。はい、次。

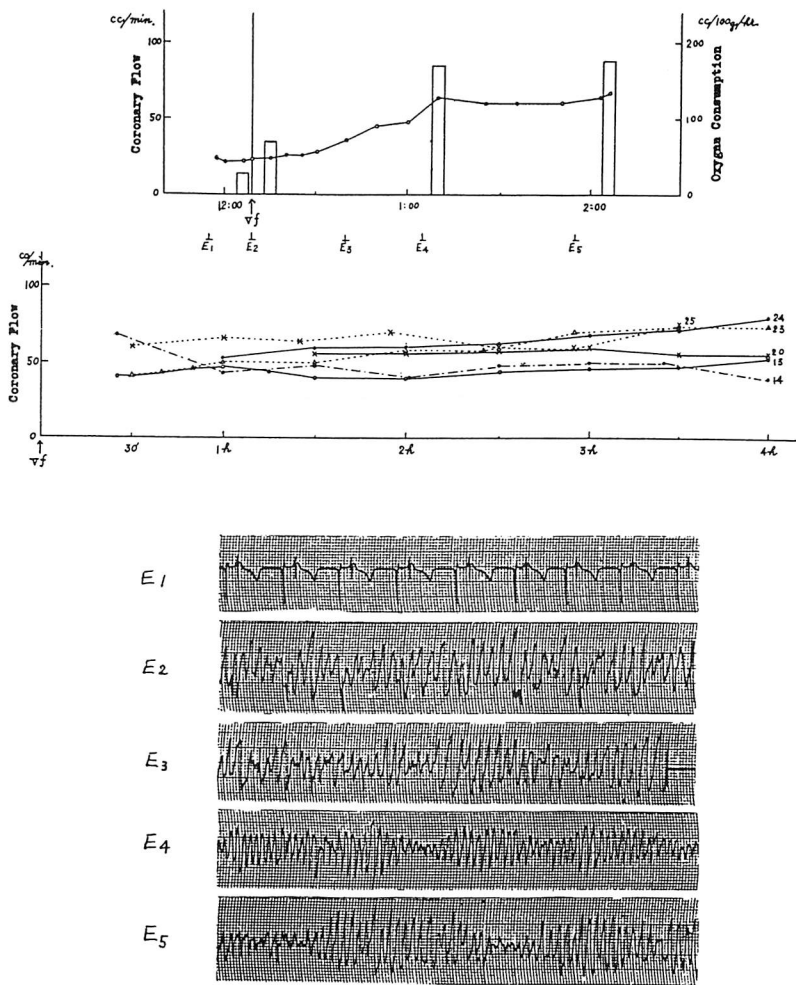


Fig. 2 The coronary flow and oxygen consumption of 6 control experiments.

スライド 20

いろんなものをやりましたのをいっただお見せします。なぜこのとき vasopressin, pitressin (pituitin) ですね、vasopressin を選択したかという点ですが、acetylcholine とか、coronary flow を増やすのをまずいろんなものをやっています。Histamine なんかをやりますと、何にもやらない前に対し、血流増加という reaction が出る。Pitressin で収縮させているところをやりますと、この様に同じような作用が出て、つまり、たいした antagonistic な作用はないと、こういうのをいろいろ確かめておきます。ところが acetylcholine をやりますと、こんなに大きな flow の増加がですね、きれいなさっぱり抑えられてしまって出てきません。それで私は catecholamine の adrenaline, noradrenaline (levarterenol), isoprenaline (isoproterenol) とそれから acetylcholine と pitressin やいごの時に methoxamine を一々使ったんです。Methoxamine は α -agonist という点があったものですがそれを使ってみたんです。はい、次。

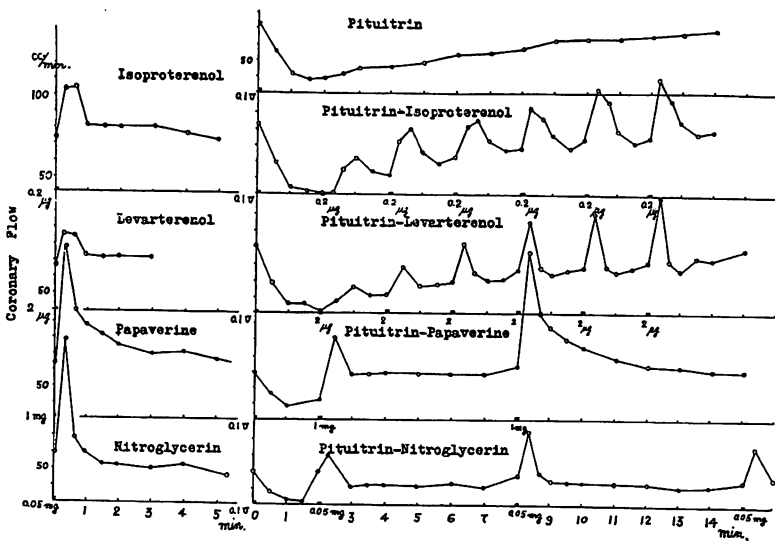


Fig. 5 (c)

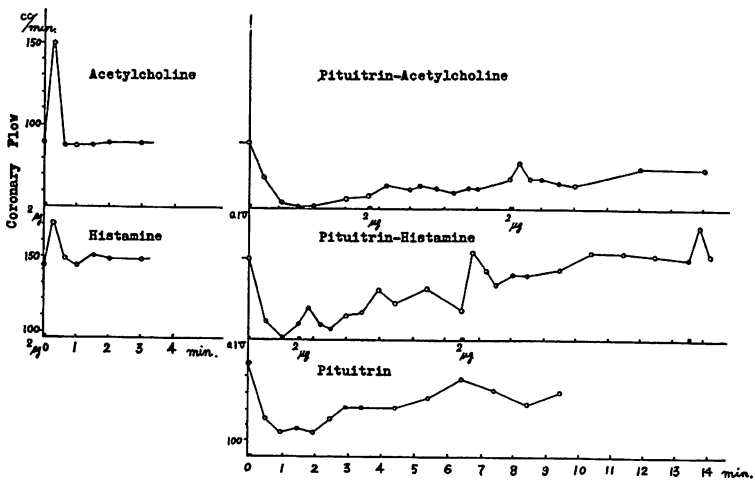


Fig. 5 (d)

スライド 20 (Hashimoto K, Shigei T, Imai S, Saito Y, Yago N, Uei I, Clark RE, Am. J. Physiol. 198:965-970, 1960)

これがですね『Oxygen consumption and coronary vascular tone in the isolated fibrillating dog heart』の論文で、この仕事をやりました、この時、一九六〇年にようやく印刷になったんですが、前の仕事が一九五七年です。カエルの仕事をやってたのが一九五一年の初めの論文ですから、一九四五年の終戦後ずっとカエルをやってきた。そしてついぶん暇が掛かりながら、カエルの心臓に教わりながらたどりついて、ここでようやくと出来たわけですが、その当時日本の研究室から外国の英文雑誌に投稿するなんてのはもう rare で誰もいない。やる奴いなかったですね。それでまあその当時 Richard E. Clark、彼は今 Bethesda で、あの Bethesda の大塚の研究所に行きました時に大塚製薬に御紹介をした男です。Clark は今その heart surgery の head をしていますが、当時 Clark は Cornell 大学の学生でして、私共の家に一夏やってきて一緒に実験し、また彼に英語に直してもらってようやくと出たんですね。これは私の一生の中でやっぱり外国の雑誌に出した方がいいと思い、やったことです。Circulation という雑誌に key reference っていうのがありまして、大事な古典的な論文として引用しなさいと専門家がリストアップしておりますが、coronary artery のまあ冒頭に近いところにこの論文が引かれているんですから、classic な論文になっていくわけですけど、まあこういうのをやっていますと、その時代に、もうこれをやったんだということですね。いつまでも顔が広いんですね。はい、次いきましょう。

Oxygen consumption and coronary vascular tone in the isolated fibrillating dog heart

KOROKU HASHIMOTO, TATAURO SHIGEI, SHOICHI
IMAI, YOSHIHARU SAITO, NAGATAKA YAGO, IWAO
UEI AND RICHARD E. CLARK¹

*Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, University of Tokyo; and
Iatrochemical Institute, Pharmacological Research Foundation, Inc., Japan*

HASHIMOTO, KOROKU, TATAURO SHIGEI, SHOICHI IMAI,
YOSHIHARU SAITO, NAGATAKA YAGO, IWAO UEI AND RICHARD
E. CLARK. *Oxygen consumption and coronary vascular tone in the
isolated fibrillating dog heart.* Am. J. Physiol. 198(5): 965-970.
1960.—An improved method of determining the coronary
flow and myocardial oxygen consumption of the Langendorff
dog heart preparation with ventricular fibrillation is described.

スライド 22

これはOPEと一緒に行った先程の実験と同じことです。はい次いきましよう。

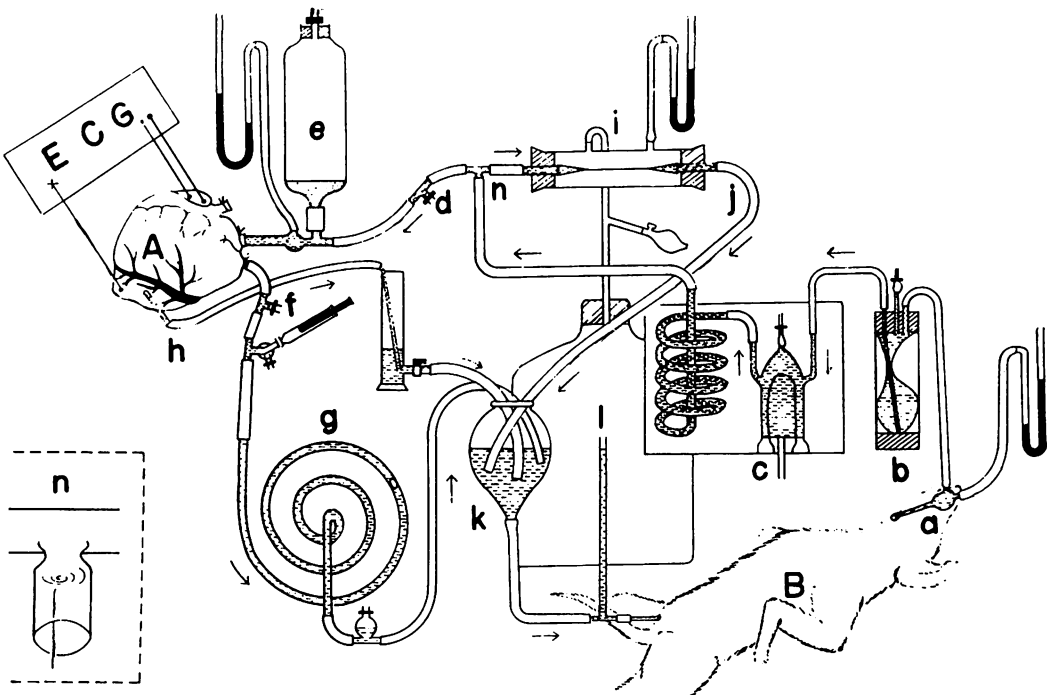


FIG. 1. Diagram of the modified Langendorff dog heart preparation. *A*, isolated heart; *B*, donor dog; *a*, arterial cannula; *b*, blood reservoir on the arterial side; *c*, Dale-Schuster type perfusion pump; *d*, outlet for sampling the arterial blood; *e*, air cushion; *f*,

three-way cock for sampling the coronary venous blood; *g*, bubble flowmeter; *h*, drain from left ventricular cavity; *i*, pneumatic resistance; *j*, shunt; *k*, blood reservoir on the venous side; *l*, air tank; *n*, filter.

スライド 23

それで酸素消費 (oxygen consumption) と冠血流量 (coronary flow) との関係を示しますが、一つ一つの黒点が一つ一つの測定結果です。それを合わせてみましても、そういう多心臓のもので並べてみましても、だいたいこういう風に相関するんですね。一つの心臓でやりますともっと直線的にいけますが、多数のやつをやっても、こういう風にきれいな関係があるということがわかります。はい、次いきたいと思います。

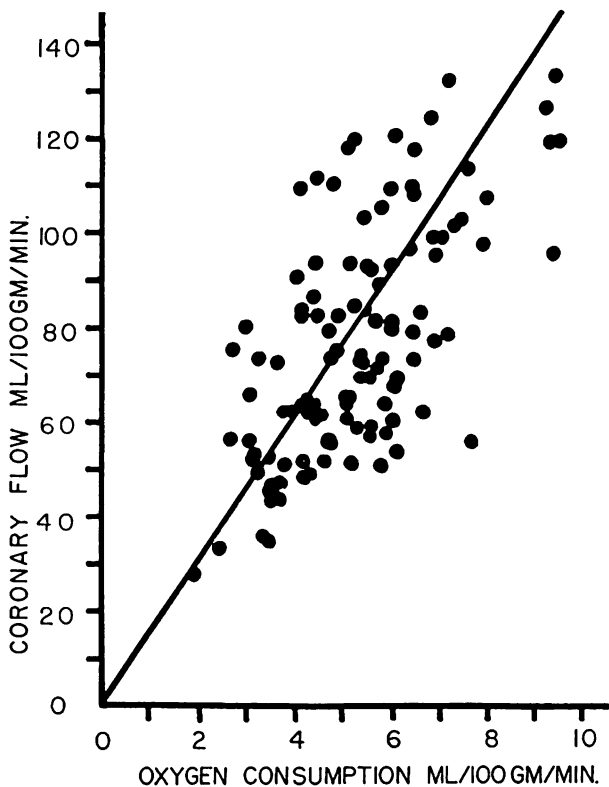


FIG. 2. Correlation between the coronary flow and myocardial oxygen consumption in 122 determinations in 62 experiments after fibrillation was induced.

スライド 23 (Hashimoto K, Shigei T, Imai S, Saito Y, Yago N, Uei I, Clark RE, Am. J. Physiol. 198:965-970, 1960)

スライド 24

横軸が oxygen consumption、酸素消費量です。縦軸が flow でもおいて isoprenaline (isoproterenol) をやりますと酸素消費の%変化と冠血流量の%変化が等しく、一度その関係が 45% のところになります。Adrenaline (epinephrine) は少し酸素消費の方が増してですね、coronary flow があまり増加しない。Noradrenaline (levarterenol) だと更に curve が寝てしまいます。Acetylcholine はターッと開くだけで酸素消費量はちっとも高めませんし、pitressin は酸素消費はちっとも減らしませんけれども coronary flow を下げます。おかしいことに methoxamine をやってみましたら、ちやうど isoprenaline と逆のところにいくわけですね。両方下げてしまう。これから私はその isoprenaline と methoxamine が拮抗するんだらうと、こういう考えを持ったんです。はい、次いってみましょう。

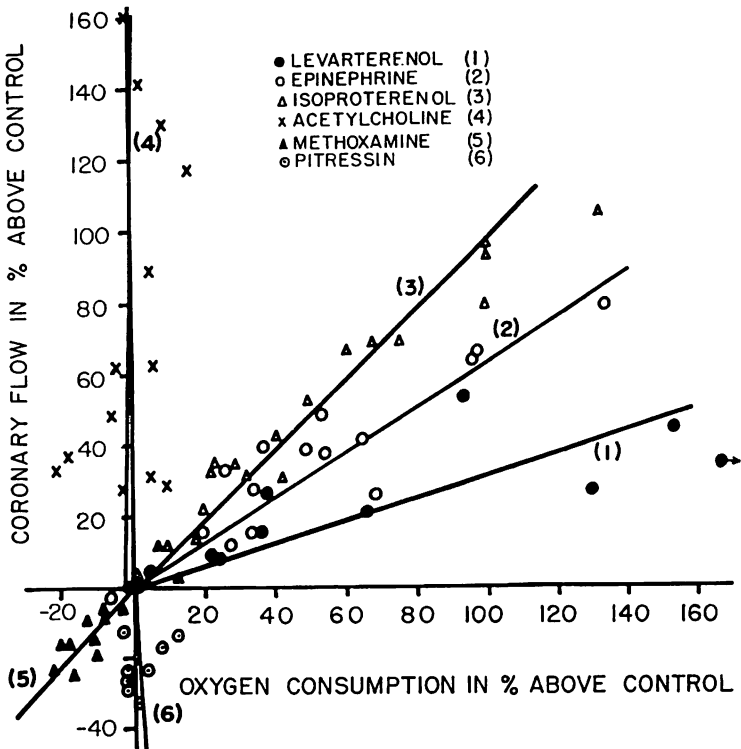


FIG. 3. Changes in the coronary flow and myocardial oxygen consumption after administration of drugs. 1-6 indicate regression lines.

スライド 25

そのうちにその論文を書いて送ったんですよ、Cornell大学に。そうしますとCornellの私の仲間のJ. Robertsというしつかりとしたやつが、今 gerontologyの教授で一生懸命やっています、彼が見てくれたんですよ「お前 dichloroisoproterenol (DCI)を知らねえのか」という言つてそれを教えてくれましたですね、それをやってみろよと言われましてDCI(Dichloro analog)をもらいまして、そしてやってみるとみんな直線がピチャっところ寄っちゃうんですよ。それから酸素消費の増加がなくなっちゃうんですよ。ジルクジルクジルクと中心に固まっちゃうんですよ。それから α 遮断剤の phenoxybenzamine (dibenzylamine)をやった後で見ますとこの curve がですね、みんな集まってしまう。これで私は coronary artery にはやはり β 作用で拡がる影響が強いけれども、その陰に α 収縮作用があるんだということをこれで結論したわけです。はい、次。

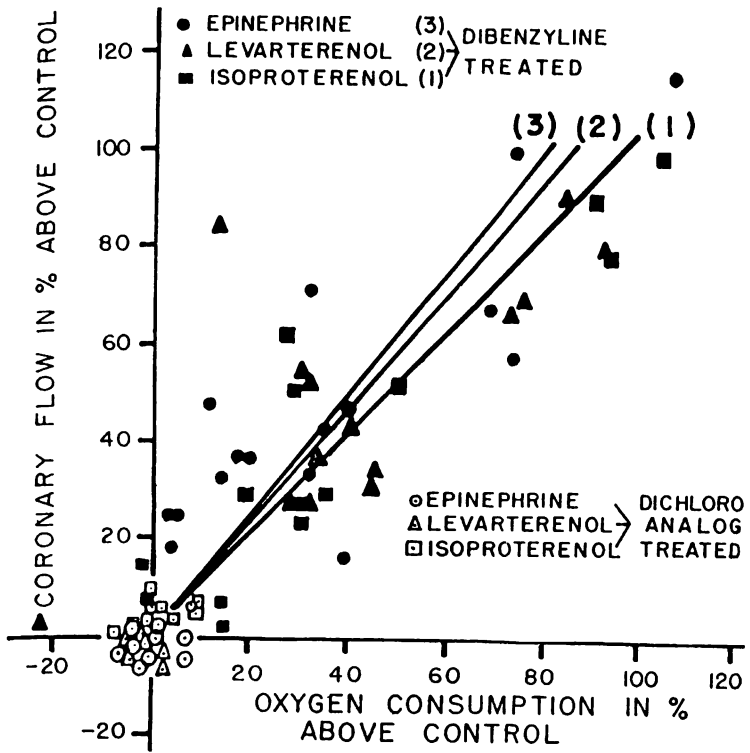


FIG. 4. Changes in the coronary flow and myocardial oxygen consumption of Dibenzyline and dichloroanalogue of isoproterenol treated animals with sympathomimetic amines.

スライド
26

それでこれやってみますと、まあ dichloroisoproterenol の後ですと(縦に三、四列目)収縮しか出てこないという。わずかですよ。わずかですが収縮しか出てこないということでもあります。はい、次いきます。

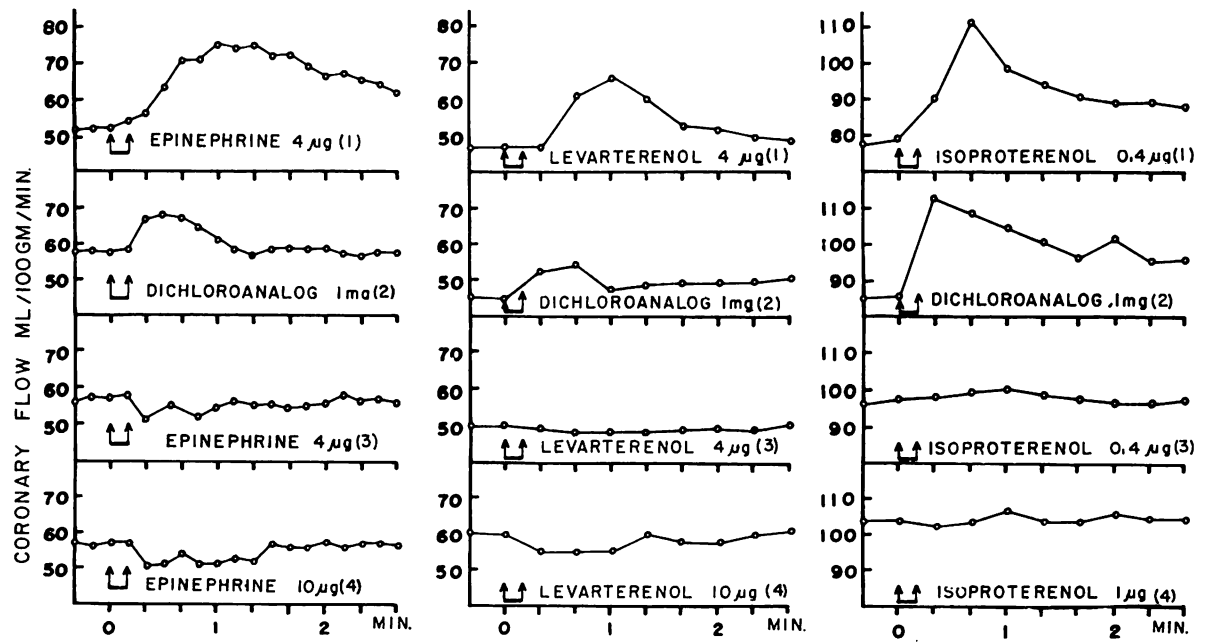


FIG. 5. Changes of coronary flow with epinephrine, levarterenol and isoproterenol before and after dichloroanalogue of isoproterenol treatment.

スライド 27

それで methoxamine をやっつて論文の題名に「with special reference to its antagonistic action to epinephrine」と付けたんですね。これ新潟の今井君にやっってもらって重井君と私に加わったんです。この論文を書きましてですねえ、Kraye先生のところへ送って、そして「J.P.E.T.」に載せてもらいたいと先生のところへ送ったんですよ。そして半年も先生の手元にあっつていつまでも返ってこないんですね。それで返ってきたのは一年近く、一年とはいいいません七、八ヶ月経ってから返ってきて「英語は良く書けてるけどおもしろくねえ」とこう言う。これが癩にさわってですねえ、癩にさわって私は DCI が β -antagonist という表現をとっていますので、癩にさわってこういう表現に変えて、それで Circulation Research に転送したわけです。返ってきたら、すぐそのまま OK です。したら、はい。これ一九六〇何年かです。次いつてください。次いつてください。スライド代えてください。

Reprinted from CIRCULATION RESEARCH
Vol. IX, No. 3, May, 1961
Part One
Printed in U.S.A.

Cardiac Actions of Methoxamine

With Special Reference to Its Antagonistic Action to Epinephrine

By SHOICHI IMAI, M.D., TATSURO SHIGEI, M.D., PH.D., AND
KOROKU HASHIMOTO, M.D., PH.D.

これがそうです。現実の仕事は heart rate が見たんです。Adrenaline (Adr) は heart rate を増します。それが methoxamine をやるにグググッと抑える。Heart rate は、今度は adrenaline の量を増やしていきますとまたそれに拮抗する。両方からいって methoxamine は β 遮断薬である。このことをですね、日本の薬理学会でいくら喋っても何とも、うんともすんとも全然反応無しですね。日本の薬理学会、全然無反応。それでこの methoxamine はもうダメだし、日本では無反応だし、Krayet 先生に言ったら「こんな面白い」と言われたのもうがっかりしちゃって、もう β 遮断作用なんてどうせそんなもの薬にならんと思ったものですから「いや、もうやめちゃえ」ってやめちゃったんです。止めたらアメリカで methoxamine からさらに butoxamine を発展させましてねえ。これは β antagonist としてその後ずつと使われたんですが、この仕事は幸いに Goodman and Gilman の本に載せてくれたんですよ。それに附言があるんです。それで次の年ですね、Atlantic City の Federation Meeting に何ともはや Krayet 先生のお弟子さん、真弟子の今 Mayor Clinic の大学にいます Blinks がですね、同じことをやってそれを発表しちゃった。つまりね、私の論文を面白くないと言っておいて Blinks にやらせちゃった。そっくりのことを。Blinks はそれを知ってか知らないのか知りませんけど、それを Federation Meeting に。だから心痛むんでしょう。彼、いつも、「あれは橋本がやったんだ」とこういうことを彼が他の学会で言っていましたんで、まあいいんですが、ハア。日本から苦労して行って、そして苦労の挙げ句にこういうものを発見していったのを、「可愛がって育ててやろう」っていうんじゃないつまみ食いして、自分の弟子にやらせてやったなんて腹立つんですよ、こちらはね。こんなアメリカすごいね。Krayet 先生って本当神様みたいないい人ですよ。その人がこういうことをやるアメリカの体制というものが我慢できない。はい、次。

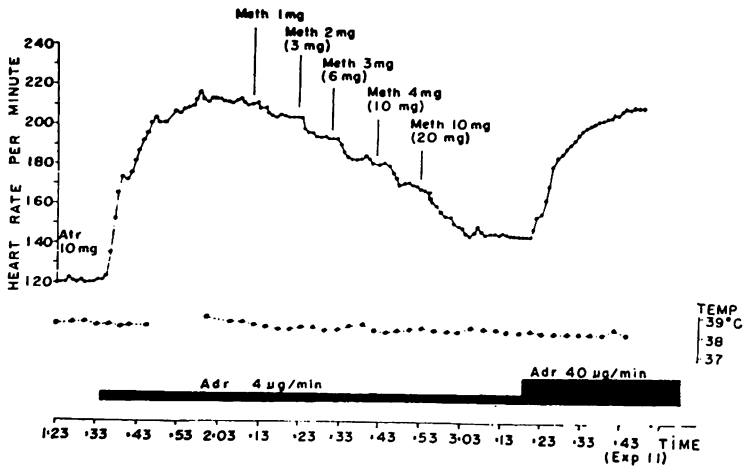


Figure 3

The inhibitory effect of graded doses of methoxamine on the cardioacceleration caused by continuous infusion of epinephrine. Dog, male, 9 Kg. (exp. 11). Mean arterial pressure 99 mm. Hg, systemic output 450 ml./min. Total blood volume at the beginning was about 1,440 ml. Temperature was 38.1 ± 0.3 C. Methoxamine was administered in increasing doses as indicated. The doses in parentheses represent the total amounts of methoxamine administered up to the time of the respective signals. Atropine (Atr), epinephrine (Adr), methoxamine (Meth), temperature (Temp).

スライド 29

これがその Japanese Heart Journal に巻頭言 editorial 書けといっただ、Competition and collaboration て editorial を私書いたんです。ここんどこにね。私ズケズケ書いて、「その投稿してもね、それは publication 掲載になるのは半年から一年かかる。その間に保証が全然ない。ことに日本人は英語が下手なのでひどい目にあっちゃう。そんなことしたらねえ、collaboration どころか、competition も collaboration もへったくれもあるか」とこう言って怒った論文書いたんですよ。こういうものはねえ、グズグズしててもダメです。もう機会があつたらそういうところでガガガッってその場で言わないとですね、向こうの人に通用しないでね。これをちゃんと見てまして、McKoyさんが「あつ、そうか。そういうことでこれ書いたのか」と、「お前の言うことが分かった」と言った。そういう competition って、「このやろう、盗んだな、こん畜生」っていう priority, priority とった奴に食いつく様なのがアメリカ人好きなんです。蹴っ飛ばして、ポンとおとなしくなるような奴は好きではないんですよ。それでそれが、その態度で Krayer さんはますます私に incline しちゃったんですね。まあ Krayer 先生を「このやろう」と思っていたんですが、だんだんと和解してゆく姿がここにでてきますよ。はい、次いきましよう。

Editorial

Jap. Heart J.
January, 1964

Competition and Collaboration

Koroku HASHIMOTO, M.D.*

The publication of a scientific paper is one of the most practical steps for advancing medical science. As long as the publication business stays as a human task, it creates competition and collaboration among scientists, either in a good sense or a bad sense. Nowadays the publication takes time, at least six months and sometimes one year according to circumstances after the manuscripts were delivered to the editors. Up to the date of publication the reporters are not sufficiently protected from a risk of losing the priority. Unfortunately, the Japanese scientists are troubled with a severe language barrier. As a matter of fact, to write in a foreign language is an extra burden for them. When they make a contribution to a foreign Journal or Journals written in foreign languages, a longer delay for publication is common because of necessary revision of inadequate use of words and style of expression. In other words, the Japanese scientists must pass longer periods without guarantee of the priority of the work than those who are used to prepare the paper with their own language even in the modern age of increasing pressure of competition. I have had both kinds of experiences in the past: in some cases being kindly helped in publishing our work in English and in other cases losing our priority on account of the delayed publication. This circumstance makes difficult to realize in practice the original humanistic idea of medical science.

その後、私の所はですね、何でも習おう、「こういうことをやりたい」というと「よし、やりなさい」って言います。これは心臓外科の木本さんのところから研究室へ cardiac arrest 後の心筋保護への影響を見たいと、そういうものはいったいどういう影響があるかということをですね。これは冠循環遮断五分間、冠血流 coronary を、今述べた preparation ですね、五分間止めてやりますと、この棒グラフが酸素消費量です。上の線が coronary flow ですね。これは reactive hyperemia 反応性充血と言います。この遮断をしまして、あと開きますとグーッと増えてきます。それから黒三角の線の心拍数 (heart rate) がずっとこんなラインに沿って行くわけですね。Heart rate は一つの indicator になります。この時の棒グラフの酸素消費は、今はオキシメーターがありますから楽ですが、これは Van Slyke で振ったんですよ。動脈血、静脈血五 cc づつ採りまして Van Slyke でガタ／＼ガタ／＼、一つ振るのに二十分ぐらいかかります、いい data 出すのに。ですからこれ左の図で一、二、三、四、五、六、これ七でしょ。すると大変ですよ、この後の始末が。実験を終えた後、嘔みついてやるわけですけど「こん畜生」と思いながらやるんです。これを繰り返しますと、注意していただきたいのは右の図の様に coronary flow も元に返らなくなります。それからこういう oxygen consumption もずっと元に返っていくのが、なかなか返らないで元のレベルに返らないことになっちゃうわけですね。はい、次いきましょう。

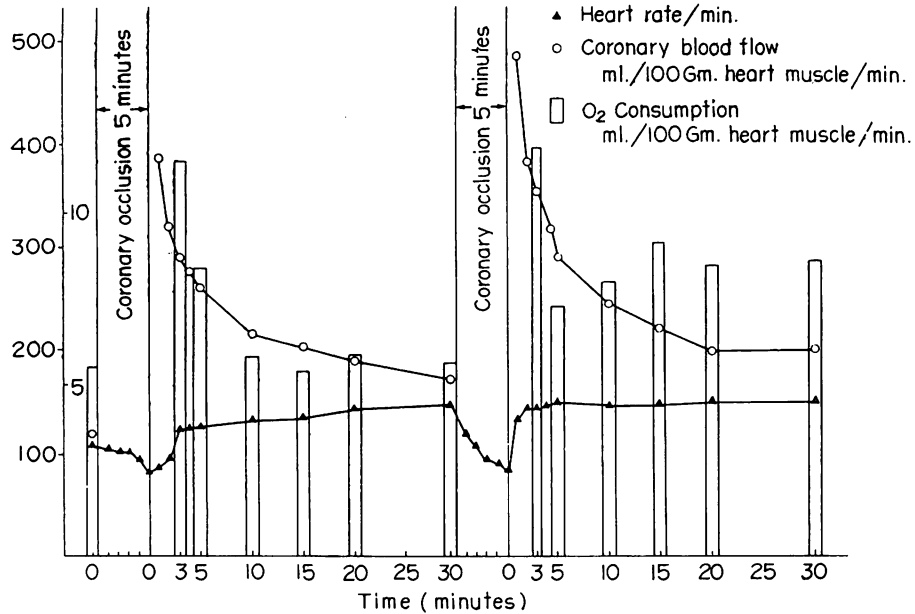


Fig. 7. Changes of heart rate, coronary blood flow and myocardial O₂ consumption in the case of repeated 5 minutes coronary occlusion with interruption of 15 minutes perfusion.

ここに三十分の虚血をとりまして、この棒グラフは酸素消費です。そうすると reactive hyperemia が少し抑えられてきますが、酸素消費の方はけっして元に戻らないでこう上がってしまうわけですね。これですね、今 free radical の問題があつて心筋障害が起る。まあ Ca entry が起るとか何とかかんとかありますけど。あとで histology も見ましたが、いろんな histology の変化をね。だから oxygen consumption をみておけばですね、そこまでのいかないうちに damage がわかるんですね。ですから今この大塚の研究所で腎臓における scavenger とか free radical とかいうようなものの非常にきれいな data が出されているわけですけども、この酸素消費の変化で観る方法は、今はもう oxygen consumption とるのが楽ですから reactive hyperemia の抑え方がきつと indicate していると思ふんですね。私、その当時、これを元に帰すような方法が一番いいんだと、こういつていくつかの心停止液の試みをしました。はい、次。

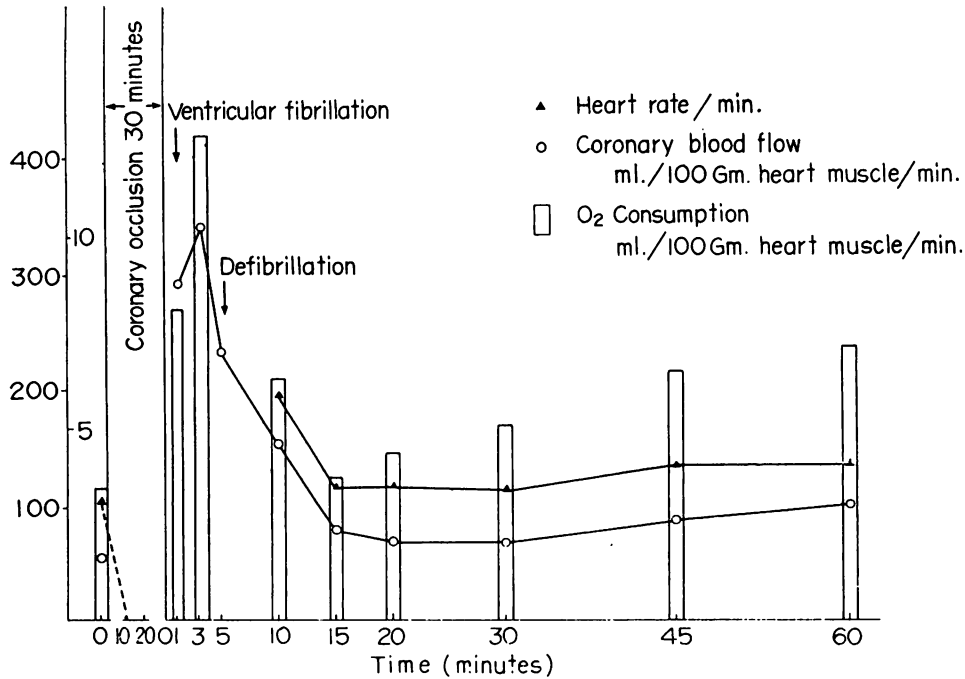


Fig. 9. Changes of heart rate, coronary blood flow and myocardial O₂ consumption in the case of 30 minutes coronary occlusion.

スライド 32

これは citrate (クエン酸) で心臓拍動を止めるんです。Youngの液というのがありまして、citrate (クエン酸) にマグズル ($MgSO_4$) などを加えて心停止させるのが一般的ですが、その citrate と K^+ だけで心停止させて血流遮断をしていった場合にですね、reactive hyperemia はまるで無くなっちゃったんですね。ほんの少しだけ認められますね。酸素消費はこんな風な形です。これはどうも異常ですね。ちょっとおかしいと、これは三十分遮断してるんですよ。はい、次。

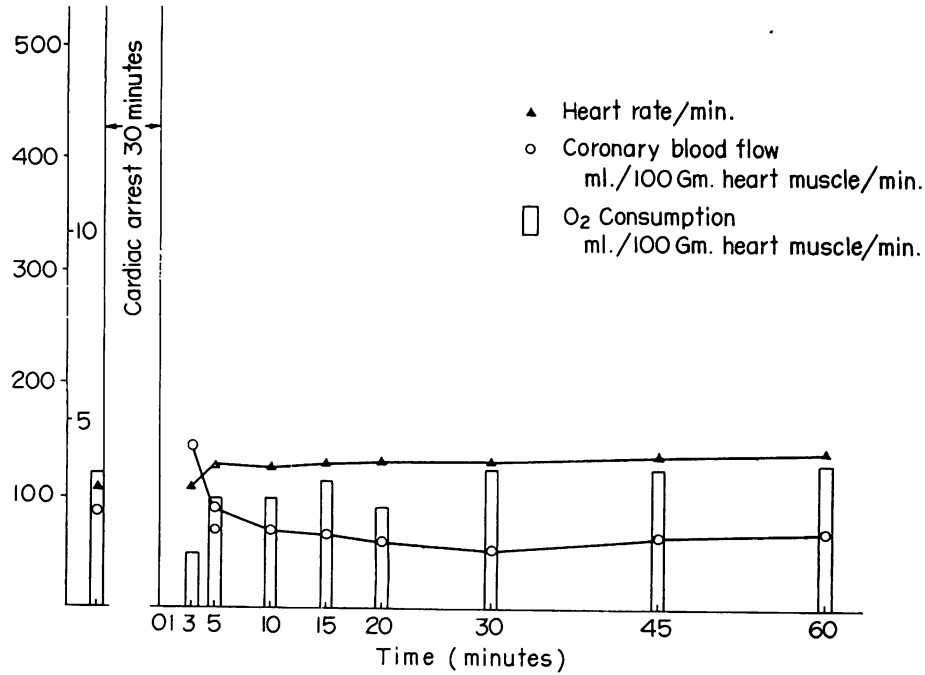


Fig. 11. Changes of heart rate, coronary blood flow and myocardial O₂ consumption in the case of cardiac arrest induced by 2.5% potassium citrate.

スライド 33

それで私のその時の答えは glucose と insulin を使ったんです。Glucose と insulin をやりますとまだいくらか元の方に帰りやすい。これは Japan Heart Journal に載せたんですが、反響があんまりないなあと思っていたら、New England Journal に glucose と insulin を入れて cardiac arrest にする方法が後の機能の回復が良いっていう報告が出ました。僕の方が先だったんだと思うんですよ。だけどその時はまだ Japan Heart Journal が New England Journal と喧嘩するほどの力がなかったということじゃあないでしょうか。はい、次いきましよう。

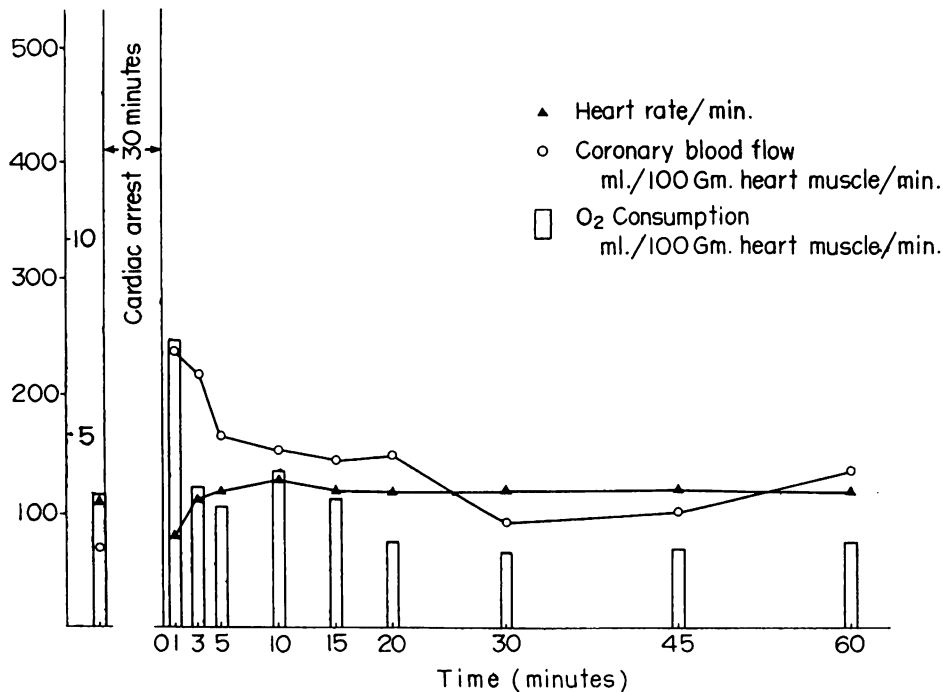


Fig. 14. Changes of heart rate, coronary blood flow and myocardial O₂ consumption in the case of cardiac arrest induced by 2.5% potassium citrate with glucose and insulin.

スライド
34

これはこれですね、もう一完の終わりっていうか、頭の隅に入れまして、更に気になってたのは、いったい coronary artery に cholinergic な影響があるかどうかで、それを見たいと思っても、vagus を刺激したんじゃあダメなんですねえ。交感神経も一緒に刺激しちゃうんですよね。それで次、はい。

Carotid chemoreceptor reflex effects on coronary flow and heart rate¹

K. HASHIMOTO, S. IGARASHI, I. UEI,
AND S. KUMAKURA

*Department of Pharmacology, Tohoku University School of Medicine,
Sendai, Japan*

HASHIMOTO, K., S. IGARASHI, I. UEI, AND S. KUMAKURA.
Carotid chemoreceptor reflex effects on coronary flow and heart rate.
Am. J. Physiol. 206(3): 536-540. 1964.

Received for publication 16 August 1963.

¹This work was carried out with aid of grants from the Pharmacological Research Foundation and the Adult Disease Institute of the Asahi Health Insurance Company.

スライド 35

こういう芸当をしたんです。イヌを三匹使うんですよ。灌流回路に血が必要ですから、予備のイヌも必要ですので、四匹のイヌを殺しちゃうわけですねえ。そして頭の方は片方のイヌ、心臓の方は別のイヌでやって、そしてお腹の中は全部 *viscerate* して血流遮断してしまう。おなかの方を残しますと、こっちの頭に入ったやつがみんなお腹に入っちゃう。ですから頭の方は頭の方、そして頭の方で反射を起こさせて様子を見ました。はい、次。

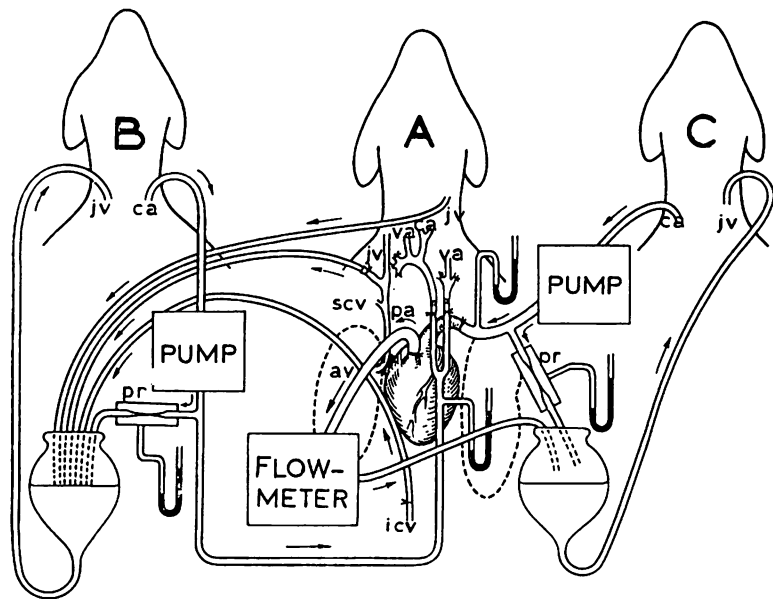
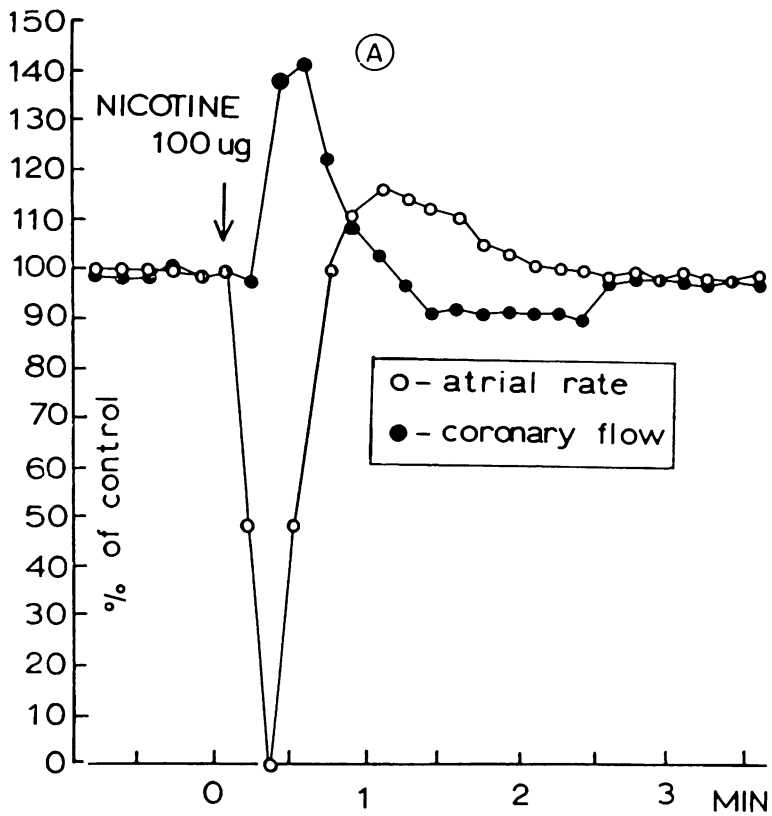


FIG. 1. Diagram of perfusion system. *A*: recipient; *B*: donor for the head perfusion; *C*: donor for the heart perfusion. *va*, vertebral artery; *ca*, common carotid artery; *pa*, pulmonary artery; *jv*, jugular vein; *scv*, superior caval vein; *icv*, inferior caval vein; *av*, azygos vein; *pr*, pneumatic resistance.

スライド 36

そうしますと、この白丸の心拍数は反射で変化しますが、頭の方のvagusがある側にnicotineを打ちますと黒丸のcoronary flowは増大します。これは末梢の心臓の方には流れてまいりませんです。頭に対する反射だけでこういふふうになりますよ。それでacetylcholineをやりましても、chemoreceptor reflexを起させれば同じ反応になりますので、やはりvagusの方は冠動脈はdilatationであることとどういふことですか。これもアメリカの生理学雑誌に載せまして、key referenceになり載っておるわけですから、これもそれなりに価値が認められたんだらうと思います。はい、次。



スライド 36 (Hashimoto K, Igarashi S, Uei I, Kumakura S, Am. J. Physiol. 206:536-540, 1964)

スライド 37

うちでは大量に必要な heparin にうんと困りまして、自分で heparin を調達したいと思いました。鯨の heparin が、鯨の腸管の内にたくさんあるんですよ。それで大洋漁業の柴田さんのところで作り出してもらって、それを自分の実験に使おうというわけです。それがなかなか有効なんですよ。ビーフのものよりも有効なんです。Heparin の追加をちょっと忘れてても平気で凝固しないで続いてくれる。これを Roche の研究所で講演しろというんで Roche に行つて話をしたんです。だけど幸いなことにもう鯨がとれなくなっちゃったんで、そのあとはそのままになり、disturb されませんでしたけど、この鯨の heparin だいたい実験が助かりました。はい、次いきます。

A Dextrorotatory Polysaccharide of Very High Anticoagulant Activity Newly Isolated From the Whale's Lung and Intestine

By

Koroku Hashimoto*, Masao Matsuno*, Zensaku Yosizawa**
and Tetsuo Shibata***

*Department of Pharmacology**, *Department of Biochemistry***, *Tohoku University School of Medicine, Sendai* and *Laboratory of Taiyo Fishery Company, Yokosuka****

(Received for publication, September 25, 1963)

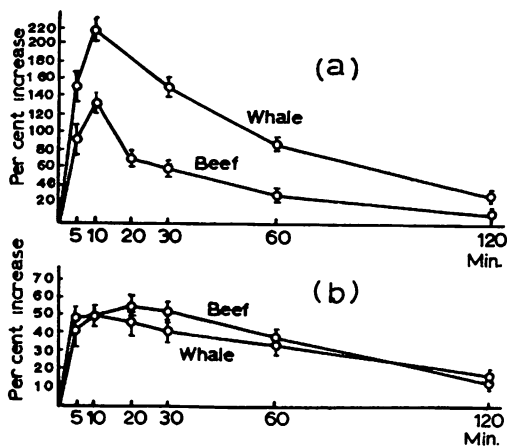


Fig. 2. Comparison of anticoagulant and lipolytic activities after i.v. administration of 1 mg per kg of drugs in dogs:

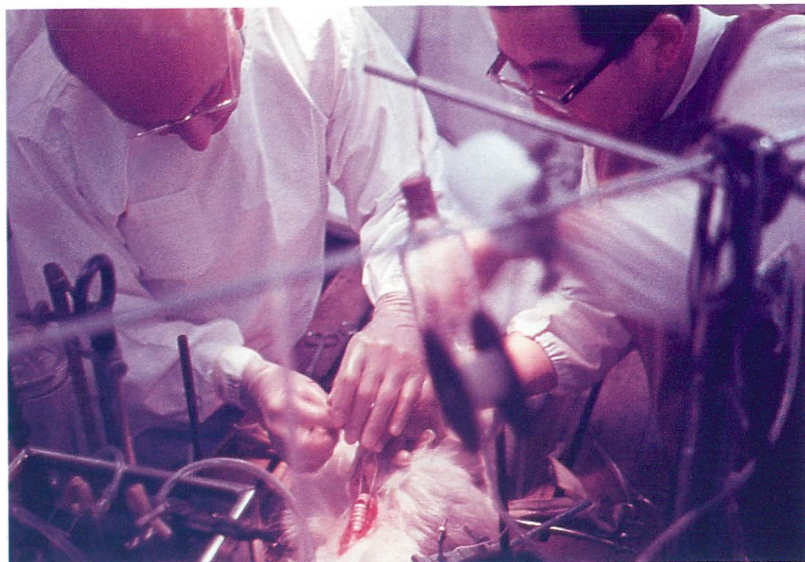
a) Changes of clotting time in per cent of control; b) changes of the lipolytic activity in per cent of control. Each point represents the mean of 10 determinations \pm one standard error. Anticoagulant units of beef heparin and this substance are 115 and 220 I.U./mg (B.P. 1958) respectively.

それで、これがKrajer先生(左から3人目)、その奥さん(4人目)、家内(5人目)がいて私です。これは私の secretary (2人目)で、大塚製薬の池田君がこの secretary に「カルテオロールやってください」と言うつたんです。ちよつとした美人ですよ。この女性いくら池田君を断つても、また池田君が来るつて、もう堪忍できないので、会つてやつてくださいつていうので、私が会つてそれでカルテオロールをやつたきつかけになつたわけです。彼女は彼女で、池田君は彼女を泣き落とすためにボンカレーをたくさんくれちゃつたわけですね。彼女、家に持つてつて食つちやつたらうまくつてねえ。もう断りきれなくなつちやつたのが本当の話ですよ。だから彼女の写真をここに載せました。まあ私もまだ若かつた。Krajer先生は、そういう喧嘩をしたKrajer先生は奥さんと一緒に訪ねてきてくださつて、これ仙台での写真です。それでKrajer先生が定年になります時に私にHarvardでセミナーをやれとお呼びだしをいただきました。「私はアメリカですらこんな苦しんだのだからヨーロッパなんか行きとやうない」と思つてたんですが、その前に von Eulerさん、ノーベル賞をもらつたスウェーデンの方と知り合つたものですから、Krajer先生の所へ行く途中でそこに寄るといふことにして、それでカロリンスカで講演したんです。そのきつかけで、ヨーロッパで七回講演しアメリカで七回講演して、講演すると良い講演といふのですかねえ。お金くれるんですね。それから宿屋に泊めてチャージを払つてくれる。家内と二人で武者修行に行くみたいだつたから、「ああ、向こうでお金を払つてくれるんだつたらもつといい物食つときゃよかつた」とこつち思うんですが、その日は非常に良い食事をし、次の日私達が自分たちでやるときには貧しい物食いながらボシヨボシヨと、



スライド 38

上がったりがつたりを家内と一緒にやっただすねえ。アメリカに行きますと、少しは横柄になれますが、帰ってきましたらHarvardに呼ばれた出費を上回る稼ぎを持って帰ってきたんですねえ。その当時、「国内ではトラベラーズチェックは使えないから帰ってきたら返せ」と言うんですが、トラベラーズチェックやドルは使えませんが稼いできたドルを返したら「あんた稼いできたなあ。稼いできたなんてちよつと見たことありません」なんて言われましたが、とにかくHarvardにセミナーに呼ばれるということの価値ですね。まあ喧嘩するんだつたらやっぱり、下の者と喧嘩したらダメですよ。上の者と喧嘩する。そうして上の者が、「うん」といったら下の者が勝ちですよ。その喧嘩相手がKray先生だったわけです。このいきさつは日薬理誌の別冊をお読みくださると分るんです。はい、次です。



スライド 39

スライド 39

この写真は仙台に来て先生が学生にデモンストレーションをやつて、この私が助手をしているところです。「もう君は出来るだろう」「そうじゃないんです。先生がやり、私が助手をして、お返しをしたことを学生に知らせたいんだ」とこう言いましたら、快く仙台で心肺標本作つてくれた。この写真は奥さん大変不満なんです。「うちの旦那はこんなひどいハゲじゃない」というわけ。向こうの奥さんは亭主のハゲを非常に気にするんですね。「三十才のときはお前と同じように毛があった」と言っていて、これは非常に不満なんです。まあこういう写真があります。はい、次いきます。

STUDY ON THE PERIPHERAL CIRCULATION

1. Physiological approach
 - Load test
 - Reactive hyperemia
 - Pressure-flow curve
2. Pharmacological approach
 - Effect on metabolism
 - Effect on vascular resistance
3. Biochemical approach
 - Determination of mediator substance

スライド 40

スライド 40

それですね、仙台に移りまして、これからどうするかということでは、とにかく coronary flow というものを知るためには、これはゆさぶりをかけてやらなくちゃいけません。ゆすつてやるときにはいろいろな load をかけるとか、反応性充血をみるとか、pressure-flow curve とか、こういうものを検討するとその血管系の性状が自分に教えてくれるんですね。それから pharmacological に metabolism に対する影響をやつたり、vascular resistance に smooth muscle 自体に働く薬をやつてみたらどうなるかということでは pharmacological に血管系というものはどんな性格があるかと、それから biochemical にいろんな mediator や、substance を determination すると、こういう方法がござりますわね。もう使えるものなら何でもいいや、やりましょうと。それで仙台に行きましてそこに来る人達にその全部、そういうのを一緒にやりながら、「こりゃ面白そうだ、君これやれ、あれやれ」という形でやつてったんです。これからは仲間の仕事をさらっと紹介します。はい、次いつてください。

それでこうやってみますとですね、いろんな反応で coronary, renal, femoral, mesenteric artery と全部のところで dilatation するのがあるかと思つて renal だけ収縮しちゃうのがある。Renal と mesenteric artery が収縮してほかの血管が弛緩するもの、こういうものはいろいろもう手当たり次第そこらにあるやつをザクザクやりまして、血管系の pharmacological feature というものをガーガーガーやってつたんです。この表で腎臓の血管だけ収縮しちゃう adenosine があるんですね。ATP や ADP なんていうものは全部の血管を開いちゃうのに、adenosine は腎臓の血管だけ収縮するんですね。この時は今でも思い出しますが生化学教室に「ATP くれなにか、ADP くれなにか」って言ったら、菊池(吾郎)君、今、日本医大の学長ですが、「なに橋本さん、そんなATPなんかやるんですか、あんなもの membrane を介して、何の薬理作用もありやしませんよ、エヘヘ」なんて笑われたもんで「このヤロー」と思つて、お前なんかから貰ってくれるか、なんてやったら adenosine がこんなおかしな作用するということが分かつて、そしたら adenosine と catecholamine との interaction というのが後になってガサガサガサ出て参るわけですね。とにかくやってみなくちゃダメなんです。やってみなくちゃ。はい、はい。

THE PHARMACOLOGICAL FEATURES OF THE
CORONARY, RENAL, MESENTERIC
AND FEMORAL ARTERIES

Koroku HASHIMOTO AND Seiji KUMAKURA

Department of Pharmacology, Tohoku University School of
Medicine, Sendai, Japan

TABLE 2.
Classification of vasoactive compounds on the difference of reaction
in the coronary, renal, mesenteric and femoral arteries.

	Group a	Group b	Group c	Group d	Group e	Group f
Coronary art.	Dil.	Dil.	Dil.	Const.	Dil.	Const.
Renal art.	Dil.	Const.	Const.	Const.	Const.	Const.
Mesenteric art.	Dil.	Dil.	Const.	Dil.	Const.	Const.
Femoral art.	Dil.	Dil.	Dil.	Dil.	Const.	Const.
	ATP ADP UTP	AMP adenosine DPN	benzyl- imidazoline nicotine	procaine TEA	epinephrine norepine- phrine ephedrine	UMP
	bradykinin kallikrein	UDP dipyridamol morphine*	lobeline DMPP hydralazine		5-hydroxy- tryptamine	angiotensin vasopressin
	acetylcholine histamine isoproterenol					methoxamine
	papaverine nitroglycerin aminophylline					ergotamine ouabain** strosipeside**

* No effect in the coronary, mesenteric and femoral arteries.

** No effect in the mesenteric and femoral arteries.

スライド
42

それらこれは「Pharmacological approach to the nature of the autoregulation of the renal blood flow」という論文です。これは今、私の後を継いで小野（宏）君が所長になりましたが、彼の実験で腎血管が自動調節ということをやっている。これは flow と pressure の curve を描きます。はい、次いきましょう。どんどん行っちゃいましょう。

The Japanese Journal of Physiology
16, pp. 625-634, 1966

A PHARMACOLOGICAL APPROACH TO THE
NATURE OF THE AUTOREGULATION
OF THE RENAL BLOOD FLOW

Hiroshi ONO, Kiyoshi INAGAKI
AND Koroku HASHIMOTO

*Department of Pharmacology, Tohoku University
School of Medicine, Sendai, Japan*

スライド 43

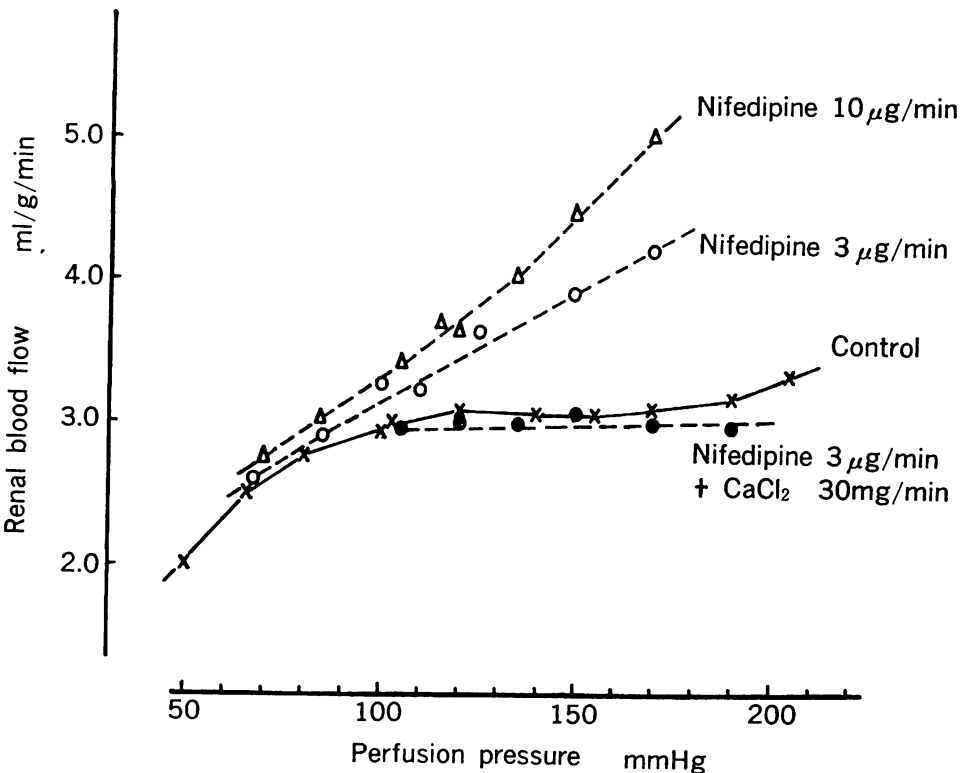
これは上のカーブの pressure を上げていきましても下の flow はちょっと増えますけど元の値になり、また元に戻してもまた同じ値になり、いつも constant に保ちます。Spasmus を起こして余計な血流で腎臓に負荷を与えさせない、というね。はい、次いきましょう。



FIG. 2. One of the typical records of the autoregulatory response of the renal blood flow (lower curve) to sudden changes of the perfusion pressure (upper curve).

スライド 44

こういう実験はすぐ応用が出来ます。これは正常の control の curve としますと、これに対して、Ca-antagonist の nifedipine がこの自己調節の領域を無くしてしまいます。ですから C_a が腎臓で autoregulation に関係があるというところで、verapamil でも diltiazem でも同じようにしてしまいます。そして C_a を負荷してやりますと、また元に回復します。それで、こういうものをやりますといたるところでこういうものを応用することが出来ますね。はい、次いってみましょう。



エライチ 44 (Hashimoto K, Taira N, Ono H, Chiba S, Hashimoto K, Endoh M, Kokubun M, Kokubun H, Iijima T, Kimura T, Kubota K, Oguro K, 1st International Nifedipine "Adalat" Symposium 11-25, 1975)

スライド 45

それから、これは『Potentiation of reactive hyperemia in the coronary and femoral circulation by the selective use of 2,6-bis-... (化学名)』で、これは Persantin じゃ。Persantin が adenosine の potentiator 増強薬だということをやった実験でありまして、これはちょうど今井君が Berne の所へ行つて帰ってきて私を訪ねてきて、「あ、先生、そういうこと知ってたんですか」、「知ってたんじゃない、こつやったらこういう反応が出ちゃったんだ」といって。今井君は Berne のところ行ってそれを biochemical に一生懸命やってきて、計らずも一緒になったんですね。はい。

» ARZNEIMITTEL-FORSCHUNG «

»Drug Research«

Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 17, 976—979 (1967)

Editio Cantor KG, Aulendorf i. W. (Western Germany)

From the Department of Pharmacology,

Tohoku University School of Medicine, Sendai (Japan)

**Potentialiation of Reactive Hyperemia in the
Coronary and Femoral Circulation by the
Selective Use of 2,6-Bis(diethanolamino)-4,8-
dipiperidino-pyrimido[5,4-d]pyrimidine**

By Mamoru Miura, Shiro Tomimaga and
Koroku Hashimoto

スライド 46

これは腎臓の方でやりますと adenosine は reactive hyperemia じゃなくて、reactive な ischemia 虚血になります。血流を一定にして、灌流圧で測っています。Pressure で測っていますので、圧の上昇が収縮になってますね。それが Persantin(dipyridamole) やりますと、こんなに強くなります。それで adenosine の作用っていうものは下のカーブのこの間とこの間でグンとこう potentiate します、ね。ですからもう、こういう反応をつかまえてしまいますと、どうでも利用できるし、いろんな薬のスクリーニングに使えるわけですね。はい。

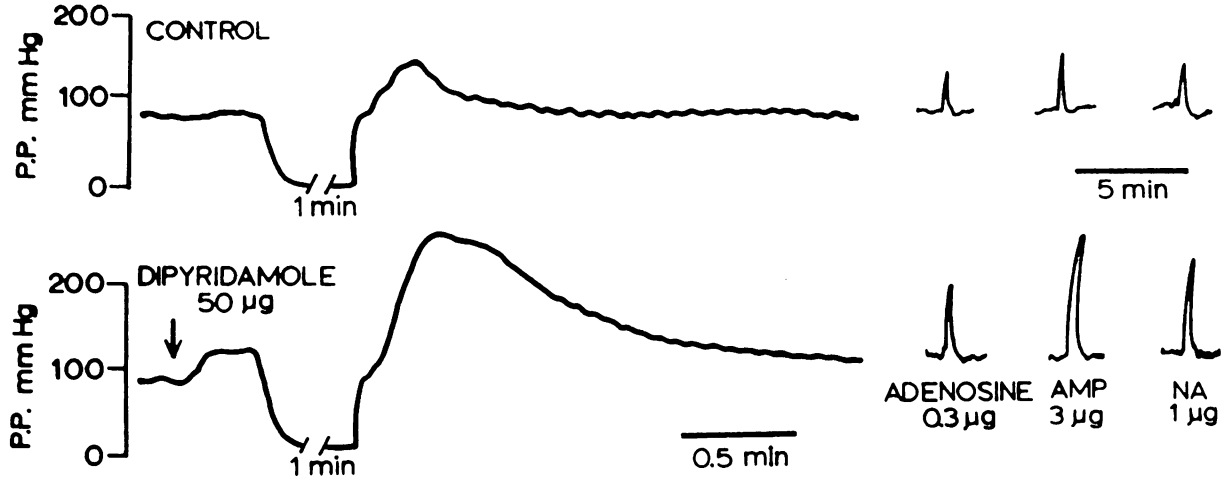


FIG. 7. Potentiation of the reactive ischemia and effects of adenosine, AMP and noradrenaline (NA) by dipyridamole treatment.

スライド 47

そのうちにですね、Jamesという、いまアメリカの南部の方にいますが James 君がまた Henry Ford Hospitalの心電図の係をしているときに、sinus node arteryこれは洞房結節の中心動脈であって、これに薬だのを入れるとどうのこうのという論文を出したんですね。それで私はもうJamesに会いたくて、もうただそのJamesに会うだけのことですね、彼のところに行ったわけです。私は思いたったらもう行っちゃうんです。それで、これはJamesがくれた写真です。これを御覧ください。もう大分前の話ですよ、二十年、もつと前、二五年くらい前、これコダックのフィルムです。色変わらないですよ。やっぱりフジフィルムとコダックのフィルムとは出来たときは同じなんですけど、二十年も経ちますとね、コダックの方が持ちがいいです。これだけは本当なんでね。やっぱり、そういうこともどつかの隅にいれといてくださいよ。はい。



スライド 47

それでこれは仙台でやった研究で、*Responses of the sinus node artery to change in pressure*、*sinus node artery* 洞房結節動脈の灌流圧を変えますと *heart rate* 心拍数がいろいろ変わることを田中君という心臓外科から勉強に来た人にやってみてもらったんです。こりゃはじめてその *sinus node artery*。これ、毛筋のような血管ですから、ちよつとハサミをいれるとピューと小さくなつて見えなくなつちゃう。それでもここにカニユーレを挿入するという、彼入れるというからやつてみるというわけだが、いくらやつても旨くいかない。もうやけくそになつて音楽かけて、アーてやつてるうちにスパッと、こう、なんか演歌と一緒にやつたらパツと入つちやつた、ということ。心臓がブクブクこう動きますからね、細いところだから、なかなかなかなか入らない。で、それで一度その音楽の助けで難しいことを乗りこなすと、もう音楽なしでもですねブス〜ブス〜入るようになります。で、これで一つの堰が切れたようにですね、「なんでもやれー」、ということになつちやつたんですね。はい、次いきますよ。

Responses of the Sino-atrial Node to Change in Pressure in the Sinus Node Artery

By Koroku Hashimoto, M.D., Shigeo Tanaka, M.D., Minoru Hirata, Ph.D., and Shigeotoshi Chiba, M.D.

ABSTRACT

The sino-atrial node area was perfused selectively through the right atrial artery in 76 dogs. The relationship between changes in the blood pressure in this artery and sinus node rhythmicity was studied in 56 hearts in which the major blood supply to the sinus node artery came from the right atrial artery. A reciprocal relation was observed between changes of blood pressure in the sinus node artery and the sinus rate. Some characteristics were: (1) The negative chronotropic effect induced by raising the blood pressure was linearly related to the degree of pressure change and more prominent than the positive chronotropic effect induced by reducing the pressure. (2) This relationship was most prominent in a limited range between 20 and 100 mm Hg. (3) Dichloroisoproterenol, atropine, hexamethonium, reserpine and vagotomy did not modify these responses. It is concluded that this localized mechano-sensitivity of the sinus node to changes in arterial pressure may be responsible for the regulation of the heart rate in the lower range of blood pressure and that complete regulation of the heart rate is achieved physiologically in combination with the reflexes through the carotid and aortic nerves.

Drs. Tanaka and Chiba are research fellows in pharmacology and cardiac surgery. Dr. Hirata is a candidate for an M.D. in science.

Accepted for publication July 10, 1967.

スライド 49

これは、この sinus node artery の解剖図で、小さいやつ、毛筋のようなやつです。やってみますと、右冠動脈のほうから分枝するのと、後ろの後中隔動脈の方からいくのがあり、後ろの方からいくやつはこりやもう入らないです。右の方からいくやつは71%まあ七割近くで、それでは成功しますけれども、後ろからのやつは成功しないですよ、心臓開けてもうまくいかないっていう。はい。

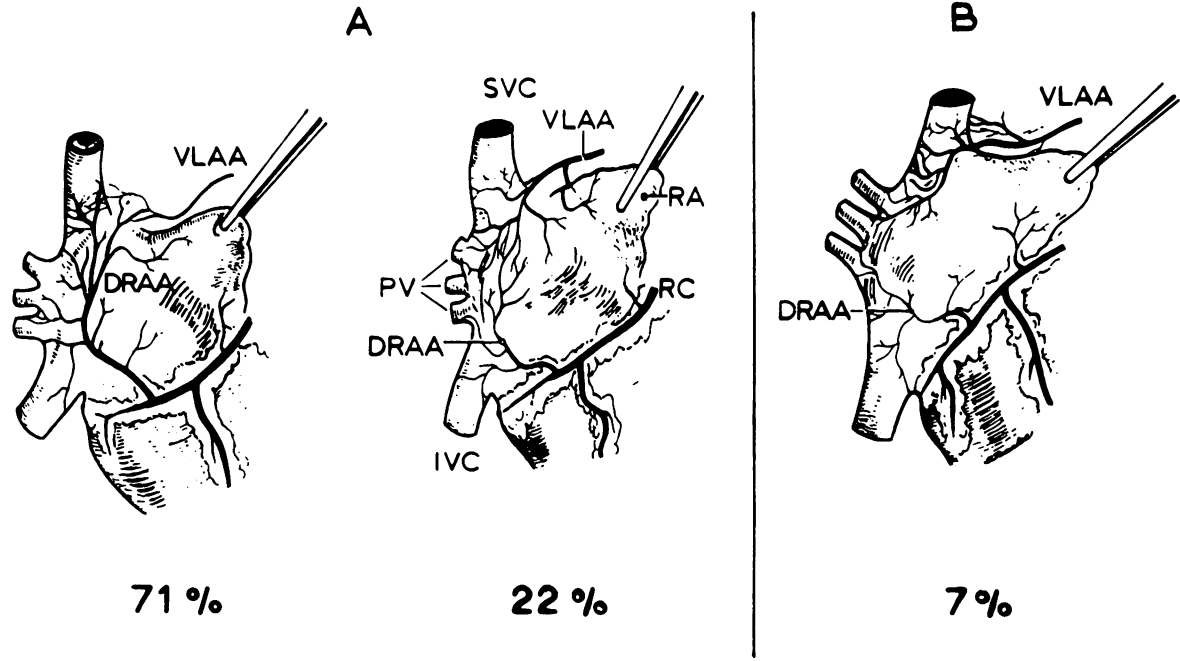


FIGURE 2

Patterns of the blood supply to the sinus node. Abbreviations as in Figure 1.

スライド 50

それで、まあこれはそういう `sinus node` をここで研究していきましよう。実験の回路図です。はい、次いきましよう。

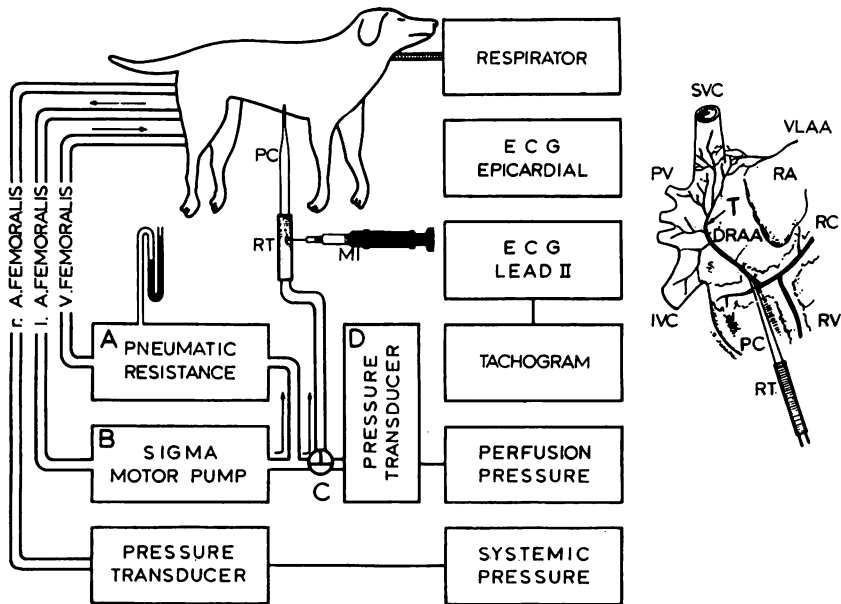


FIGURE 1

Diagram of the sinus node perfusion. A, pneumatic resistance; B, Sigma motor pump (T8); C, three-way stopcock; D, pressure transducer for measuring the pressure in the perfusion system; PC, polyethylene cannula; RT, rubber tube; MI, micrometer syringe; SVC, superior vena cava; PV, pulmonary vein; IVC, inferior vena cava; VLAA, ventral left atrial artery; RA, right atrium; T, the position of the tip of cannula; DRAA, dorsal right atrial artery; RC, right coronary artery; RV, right ventricle.

(それで、これは灌流圧(横軸)で、それに応じてheart rate(縦軸)がこう上がったり下がったりする、そういう影響を見た。で、これをCirculation Researchに載せて、仙台に行きまして外国の雑誌に載せた最初だったんで、載ったっていう手紙をもらいました時に、「仙台へ来てようやく外国の雑誌に載せることが出来た」と思ってホッとしましたですね。ところが、仙台に行きましたときに、住んだ部屋はですね、机なんかありませんよ。食卓しかないんで、皆が押しかけてくると畳の上にあぐらをかいて、そこで酒盛りをする状況でした。「何とかしてきれいなものを欲しいな」とこう思って日頃大学へ行く途中、家具屋の前にきれいなテーブルがあったんでそれを買おうかなと、それを買いました。そこへ買いに行ったら、変な杉板で出来たようなサイドボードが、四五〇〇円と書いてあったと思うんですが、それでこのレポート載ったら嬉しくって、昼飯食ったついでにシューッとやってきて「それが欲しい」とこう言ったら、「ああこりゃいい、こりゃチークでなんだかんだ」と言って、「ロシア大使館に納めた奴の片割れだ」とこう言う。それで私は五千円出して釣り銭貰おうと思ったら内金と書いてあつたですね、よくよく見たら四万五千円。「こりゃーしくじった」。女房がいたらこの窮地を救ってくれると思つたんですが、もう買うと言つちやつたものを具合が悪いから、今度はケチつけてやれつて思つて、「この表面にキズ付いてるな」つて言う、「いや、それ直しときます」と言うことで、とうとう買わされちゃつたですね、そのサイドボードは今でもあります。それ位印象深いものなんです。

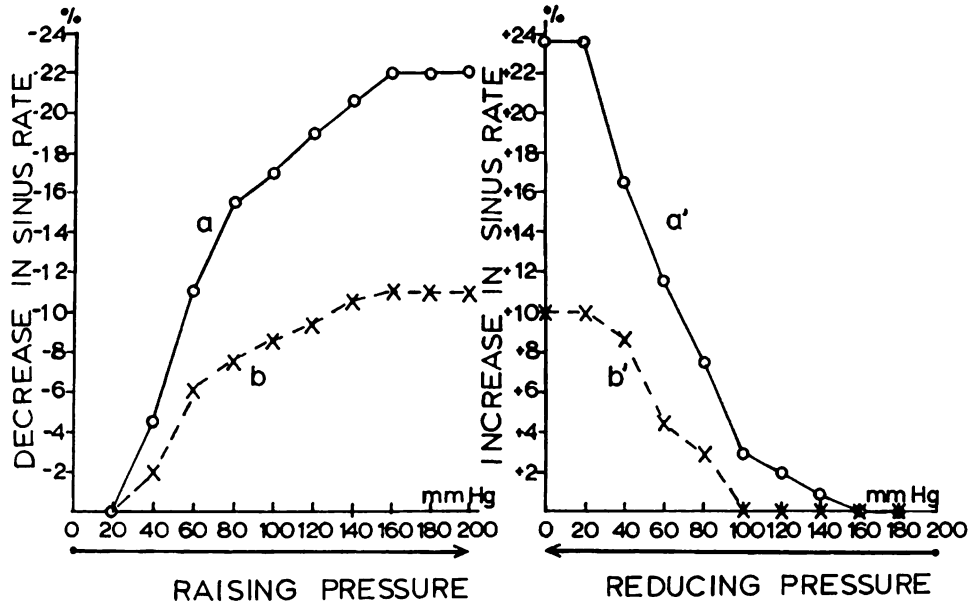


FIGURE 6

Effects of successive changes of pressure in the perfusion system to increments (a and b) and decrements (a' and b') of 20 mm Hg on the rhythmicity of the sinus node. The range was between 0 and 200 mm Hg. Ordinate = per cent change of the sinus rate; abscissa = changes of pressure in the perfusion system (mm Hg).

スライド
52

そういう式ですね、今度は腸管をやれということ、これは平さんがやりました。

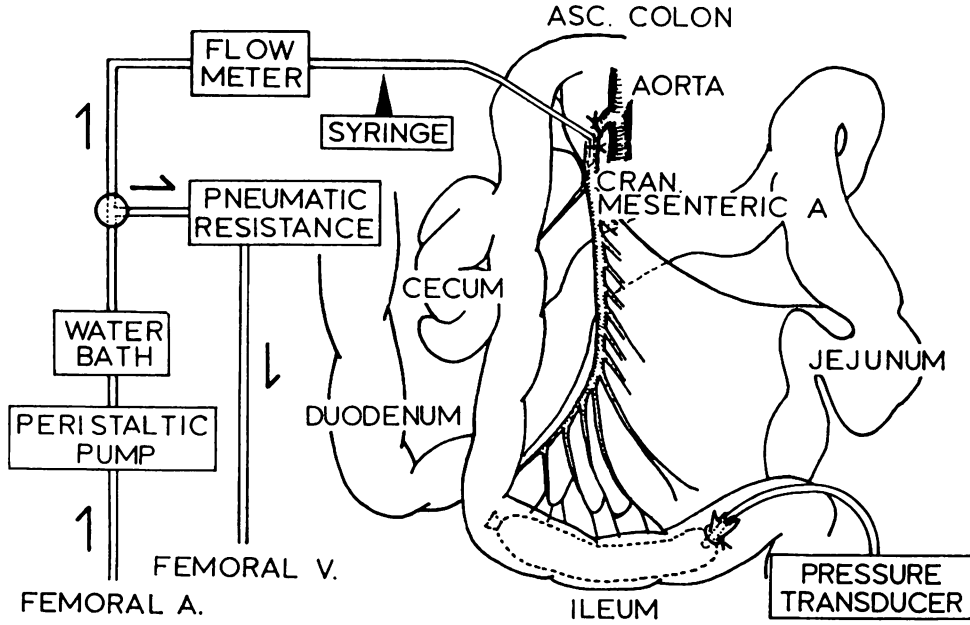


FIG. 1. Diagram for constant pressure perfusion of the cranial mesenteric artery and measurements of its flow rate and intraluminal pressure of the intestine.

スライド 53

はい、これは pancreas 膵臓の灌流です。これは外科から来た人にやってもらいました。

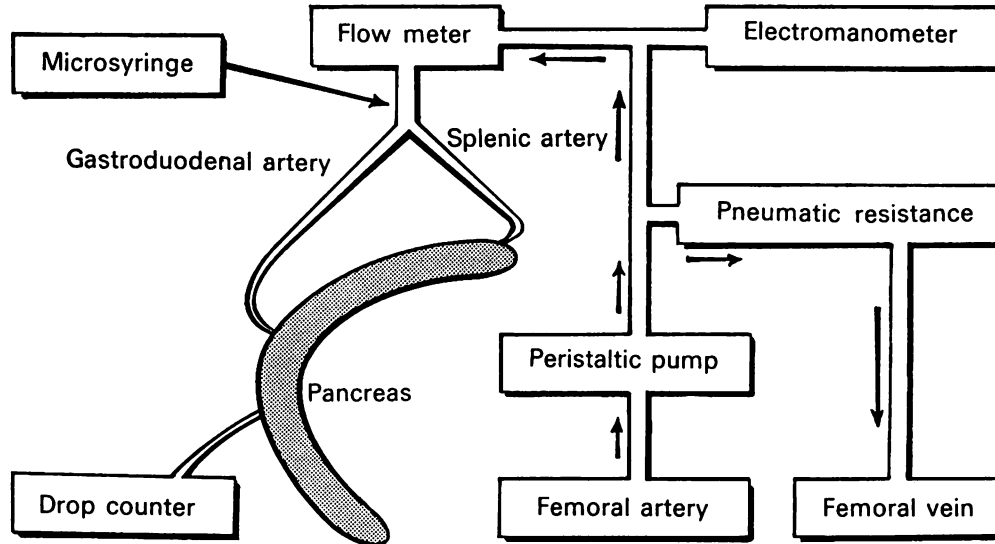


FIG. 2.—Diagram of circuit for constant pressure perfusion of the gastroduodenal and splenic arteries with blood from the femoral artery.

スライド 54

これは膀胱の灌流実験です、これも平さんがやった膀胱の実験で、Annual Review に載りました。平さんは、「なんだお前は、心臓の方も始めちゃってるのか」と言われ、一時平さんは膀胱の先生と思われていた。「ひどい目に会いましたよ」って言っていました。はい、次。

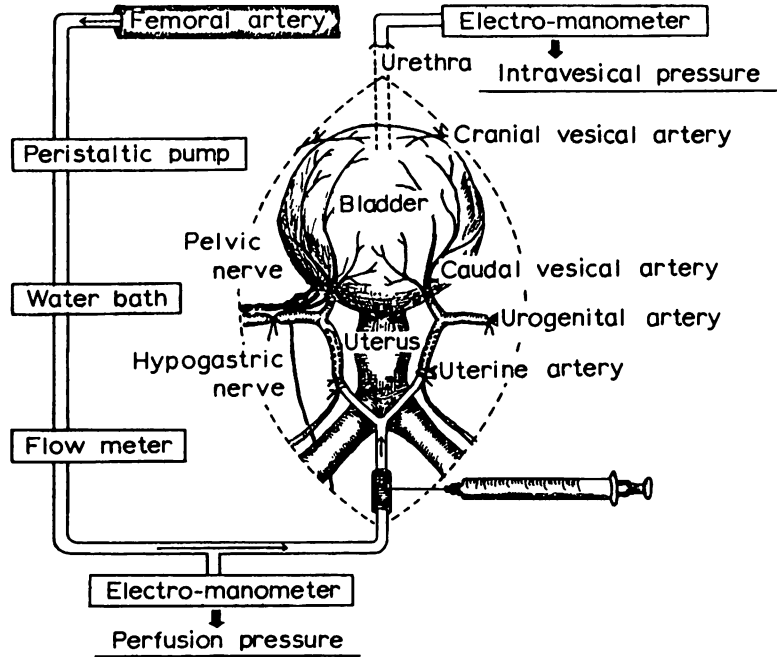


Fig. 1. Diagram for constant flow perfusion of the caudal vesical arteries with blood from the femoral artery and measurements of perfusion pressure and of intravesical pressure.

スライド
55

これは gall bladder 胆嚢、この circulation は、この血管だけで行くわけですね、はい、次。

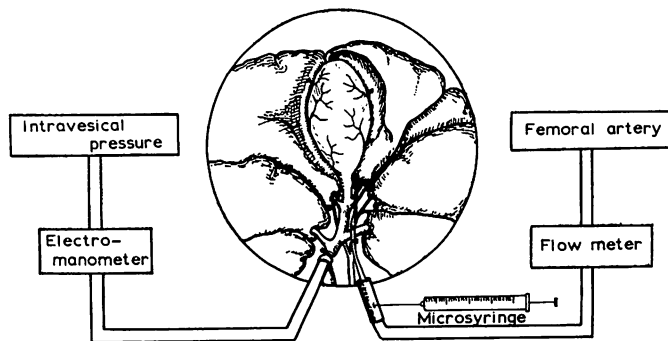


Fig. 1. Diagram for perfusion of the cholecystic artery, and measurements of cholecystic blood flow and of intravesical pressure of the gall bladder.

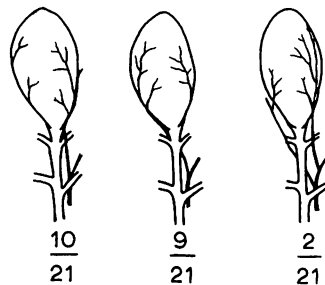


Fig. 2. Anatomical differences in blood supply to the gall bladder.

スライド 56

これ脾臓で、脾臓の時はこの様に reactive hyperemia が、こんなふうな形をとっていますね。

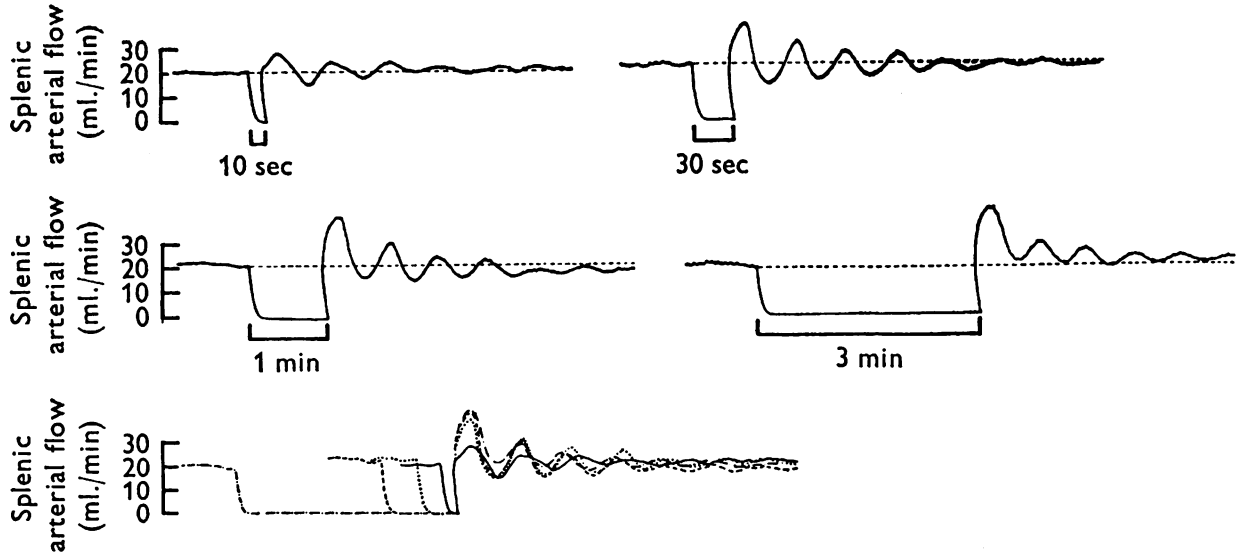


Fig. 2. Typical records of post-occlusive oscillatory responses of the splenic artery with special reference to the length of the occlusion period. The traces at the bottom represent the superimposed curves of these responses.

スライド 57

はい、これは面白いんです。これは British Journal of Pharmacology に載りましたが、pancreas で dopamine がこんな secretion をパッと高める。Noradrenaline などは何の作用もない。これはもうイヌ特有です。「人間にもあるだろう」と言って外国の人がやってくれた。人間では全然出てこないって話です。はい。

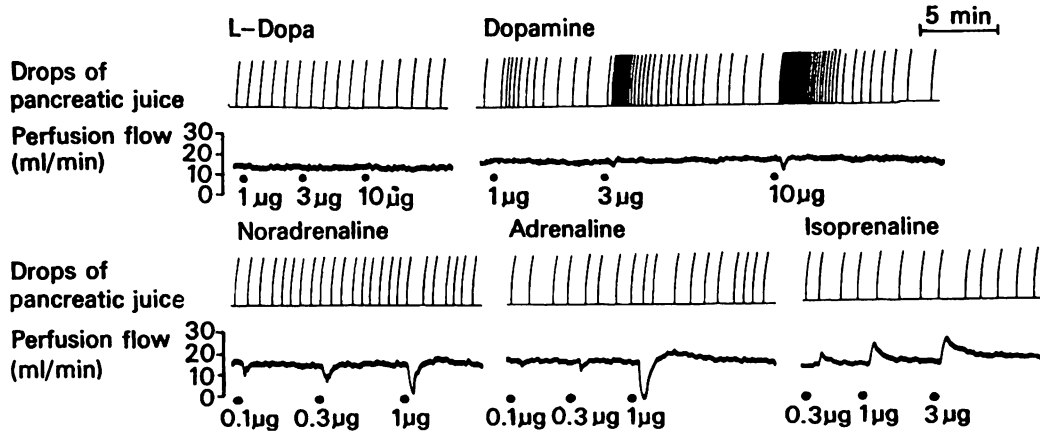


FIG. 6. Effects of catecholamines on pancreatic blood flow and secretion. Drugs are injected intra-arterially. Note that dopamine increases the pancreatic secretion while noradrenaline, adrenaline and isoprenaline have almost no effect.

スライド 58

ここでは下肢にいろいろな薬を入れました。下肢の動脈に注射するとイヌが鳴きだすわけですよ。ここに示すいろんなものを打つと皆鳴くんですよ。で、salicylate, sodium salicylate をやりますと、あるいは aspirin を入れますと鳴きが止まっちゃうんです。そうすると、今までこういう鎮痛剤は中枢だと思ってたから末梢で効いちゃうことが分つたんですね。で、痛みの実験というのは論文を作り始めても動物倫理の問題で accept してくれないですよ。それで平さんも随分やっただけですけども、もういやだって。はい、次。

The Japanese Journal of Physiology
14, pp. 299-308, 1964

VASCULAR REFLEX RESPONSES INDUCED BY AN
INTRAARTERIAL INJECTION OF AZAAZEPINO-
PHENOTHIAZINE, ANDROMEDOTOXIN,
VERATRIDINE, BRADYKININ AND
KALLIKREIN AND BLOCKING
ACTION OF SODIUM
SALICYLATE

Koroku HASHIMOTO, Seiji KUMAKURA
AND Norio TAIRA*

*Department of Pharmacology, Tohoku University School of Medicine,
Sendai, Japan*

スライド 59

これが痛みの実験の引き金となったもので、三共の松井さんという人がRPP201というやつを持ってきて、これやってくれと言って、やったらキーキー鳴くんですよ。それで、痛みの実験が始まっちゃったんです。はい。

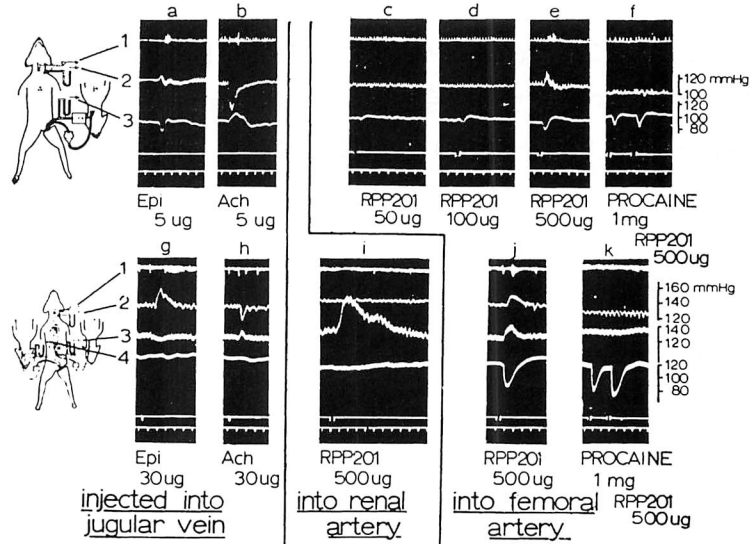


FIG. 4. Reflex response induced by RPP 201 given into the femoral artery in the blood pressure and the respiration.

Upper row: Uppermost curve, respiratory movement; second, systemic blood pressure; third, perfusion pressure of the hindlimb preparation; time marks at 30 seconds intervals. Lower row: Uppermost curve, respiratory movement; second, systemic blood pressure; third, perfusion pressure of the kidney preparation, fourth, perfusion pressure of the hindlimb preparation.

スライド 60

これは Persantin の仕事ですが、Persantin をつけた後、ATP、ADP、AMP、adenosine の血圧降下作用がこんなに、前は示してませんが、ちっほけな反応がですね、Persantin をやると同じな大きな反応に。だから、adenosine の potentiator だっつて、こののがきれたら出てる。これは Arzneimittel-Forschung に出しました。はい。

From the Department of Pharmacology,
 Tohoku University, School of medicine, Sendai (Japan)

Mode of action of adenine, uridine and
 cytidine nucleotides and 2,6-bis(diethanol-
 amino)-4,8-dipiperidino-pyrimidino(5,4-d)
 pyrimidine on the coronary, renal and
 femoral arteries

By Koroku Hashimoto, Seiji Kumakura and
 Iwami Tanemura

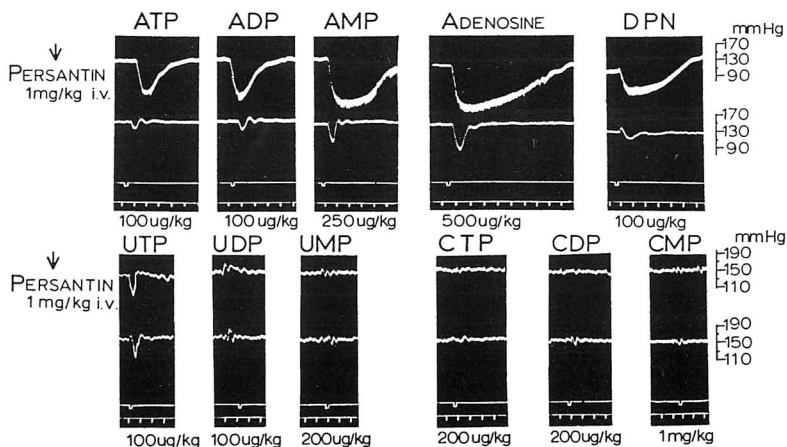


Fig. 4: Potentiation of action of adenine nucleotide derivatives by preceding administration of Persantin. Upper curve, after intravenous administration of 1 mg per kg Persantin; lower curve, before administration of Persantin; time marks at 30 seconds intervals.

スライド 62

ですから、この局所灌流でもやむ。AV node 房室結節の perfusion は必ず、この示す anterior septal artery, posterior septal artery, right coronary artery 二つを灌流してやってみてください。だめです。この房室結節領域は二つの血の流れで灌流されているために、なかなか面白いことができます。analysis がはい。

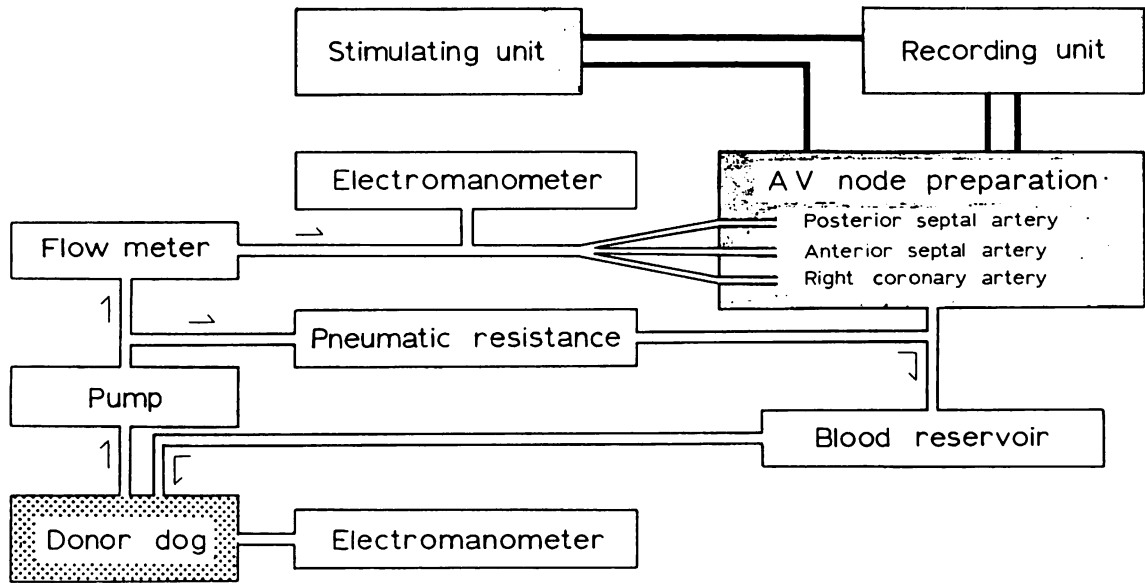


Fig. 2. Diagram of cross-circulation of the AV node preparation of the dog.

スライド 63

これも平さんの仕事です。これは AV node の preparation も、sinus node の preparation も同時にやっています。両方にですね。供血動物に薬物をやりますと、動脈血から摘出標本に行きますので、この donor の response と、摘出標本の response が同時に見られます。

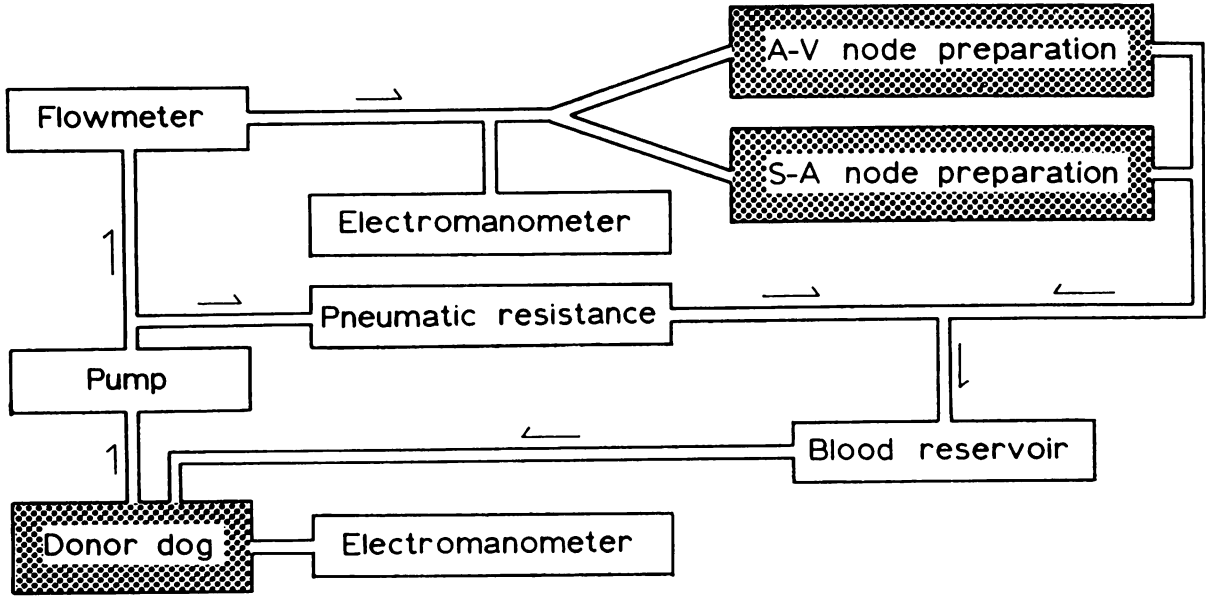


FIG. 1. Circulation diagram of the isolated and cross-circulated S-A node and A-V node preparations. Arrows indicate the direction of blood flow.

スライド 64

それで、これはイヌの右室乳頭筋 *papillary muscle* で、これは山形の遠藤政夫君がやって以来、遠藤君は収縮屋になっちゃった。はい。

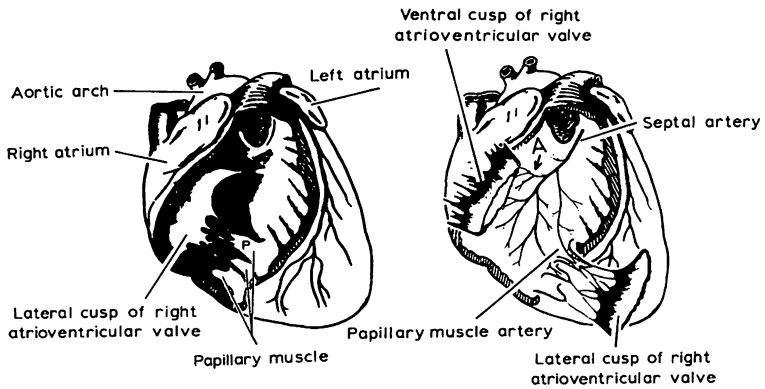


FIG. 1. Schematic representation of the anterior papillary muscle and anterior septal artery. A: a branch of the septal artery which runs superficially in the right ventricular septum, and P: anterior papillary muscle.

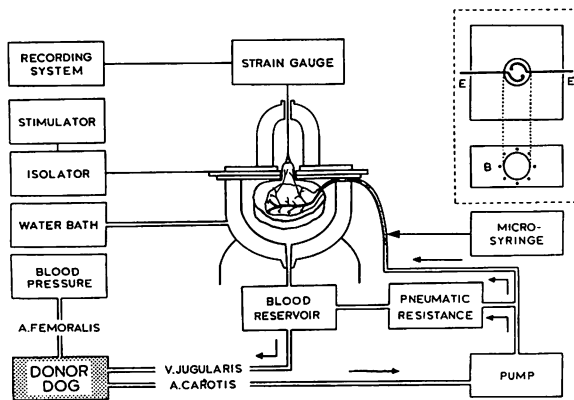


FIG. 2. Diagram of the papillary muscle with cross-circulation. B: acrylic resin board for fixing the base of the muscle, and E: platinum electrodes attached to another board.

スライド 65

これは静脈還流 venous return の実験で、venous return というのはものすごく難しいことで、概念的にも非常に難しいことなんです。venous return に働く薬の analysis は、こんなものでいいんです。Right atrial pressure を測り、それから output をです。pulmonary artery の flow を測り、静脈血流量を測るということで見ていきますと判ります。これは molsidomine をです。武田薬品から頼まれてやったのがきっかけで、それは molsidomine の降圧作用というのは判らんと言ってきたのでやったんです。Capacitance vessel 容量血管、静脈を拡げる作用なんですってことを証明しました。これ、武田は molsidomine というものに対して自分の会社で作っていながら、まるでまます扱いにしていじめちゃってですね、日本でダメにしちゃった。それでドイツに持ってってヘキストが開発して偉く自慢してますよ。やっぱり武田の首脳陣がみんな手下がやってる物を馬鹿にして、外国のものにだけ頭突っ込んで、こういう始末になっちゃった。ま、そういうことになります。はい次。

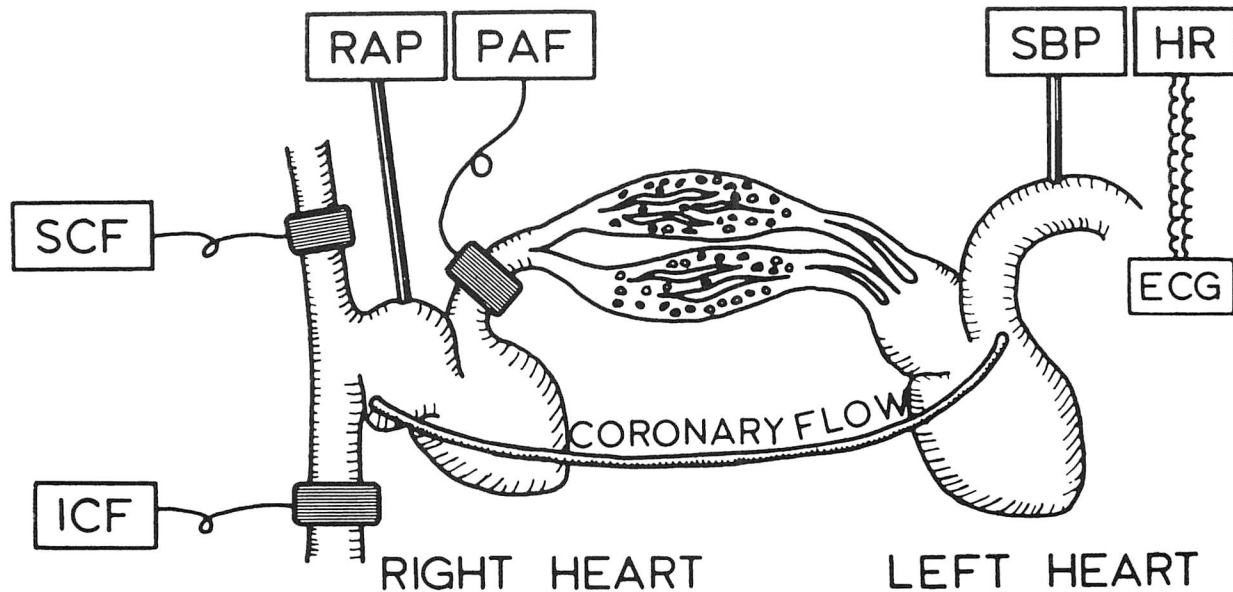


Fig. 1. Schematic representation of experiment measuring the following 6 parameters in the open-chest dog. SBP: systemic blood pressure, HR: heart rate, RAP: right atrial pressure, PAF: pulmonary arterial flow, SCF: superior caval flow, ICF: inferior caval flow.

スライド 66

これはdataですが、 molsidomine(SIN-1)で capacitance flow(大静脈(IVC)および上大静脈(SVC)血流量、 right atrial pressure)が下がりますよ。そして血圧が下がる、これが元の心臓に帰る血流量が下がるために下がる。これはもう非常に面白いユニークな薬だと思います。この種の薬物はまだ開発の余地がありますよ。はい。

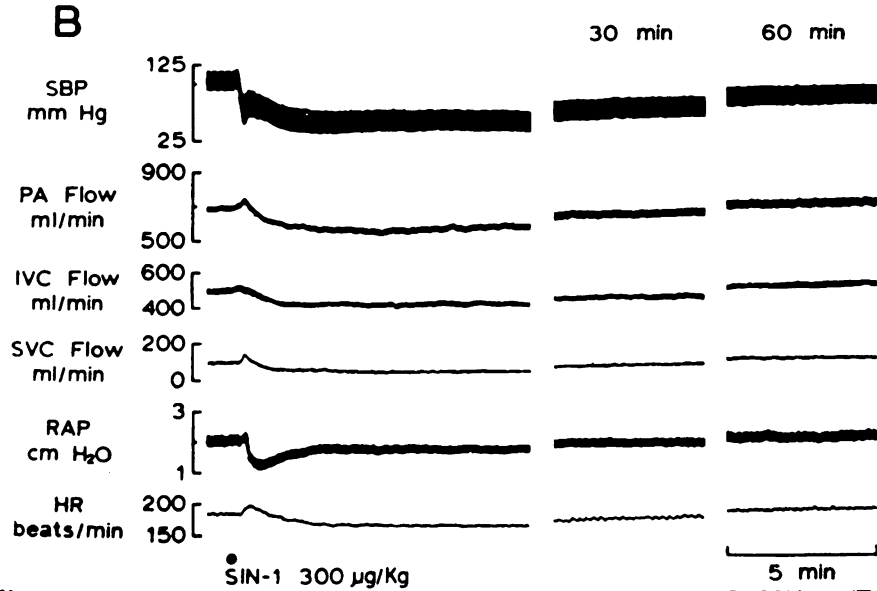


Fig. 8: Cardiohemodynamic effects of SIN-1A (A) and SIN-1 (B). PA: blood flow in the pulmonary artery; IVC: blood flow in the inferior vena cava; SVC: blood flow in the superior vena cava; RAP: right atrial pressure. For further abbreviations cf. Fig. 1.

スライド 67

これが nifedipine を持っただけの実験ですが、これが二列目のカーブが flow です。これが、Ca antagonist は心筋抑制がありますけれども、そんなものに比べてですね、coronary flow の response は非常に長いと聞いたようなことが判ると思います。それで、これは donor の方に与えているやつだと思いますけど、coronary flow はこんなですね。そして、その時の心筋の収縮はこんなものだと、はいはい、長いことお話しして、少し行きます。先に進みますが、こういうものでもすぐ判っちゃう。はい、次行きます。

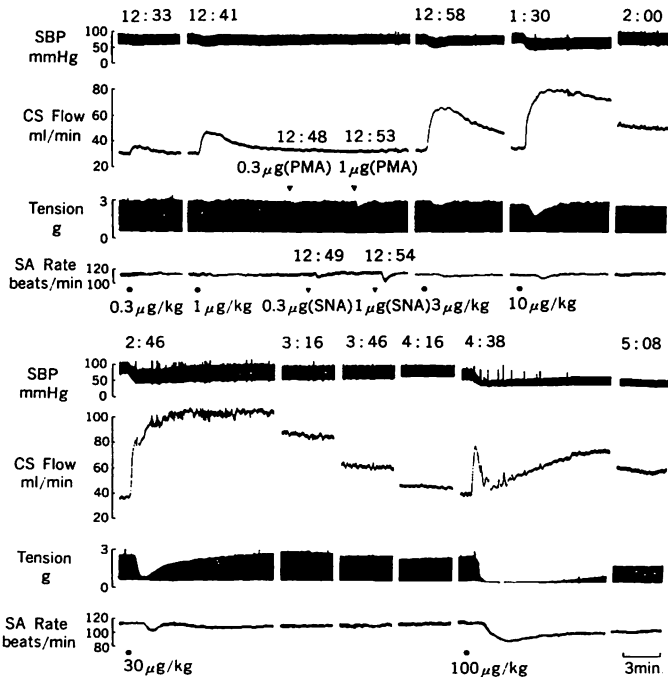


FIG. 2. Effects of nifedipine on the systemic blood pressure (SBP) and the coronary sinus flow (CS Flow) of a donor dog, and on tension developed by the papillary muscle and on the S-A rate of the S-A node preparation, both of which were cross-circulated with the donor. Nifedipine was injected intravenously at solid circles into the donor and given individually at solid triangles into the isolated preparations via intra-arterial routes. The papillary muscle preparation was stimulated with rectangular electric pulses of twice the threshold voltage in 1-msec duration at 120 pulses/min.⁶⁾

スライド 67 (Hashimoto K, Taira N, Chiba S, Hashimoto KJr, Endoh M, Kokubun M, Kokubun H, Iijima T, Kimura T, Kubota K, Oguro K, Arzneim. Forsch. 22:15-21, 1972)

スライド 68

ここに紹介するのは Anne Weber (左側) です。江橋君と同じ様に心筋の筋肉の生化学をやった。これは Krayser 先生の奥さん (中央)。これは先生の所に、二月に心肺標本を習いに行きまして、それからヨーロッパに行かれる時に、New York の波止場に送りに行ったときに、私の写真機をとって Krayser 先生が写してくれました。このとき面白い話もあります。はい。仲良くなったということをこれで見せたいんです。ただ今、早くやめてくれと言われたんですが、ちよつと、もう少しください。



スライド 68

スライド 69

これは今、毒性をやるようになってですね、心筋の変性を見ます。で、この切り方があります。切り方がありますが、初めの時期に fibrosis がある。Myocardiac fibrosis が起ります。こうして A, B, C, D, とう grade—さ、次、行きますよ。

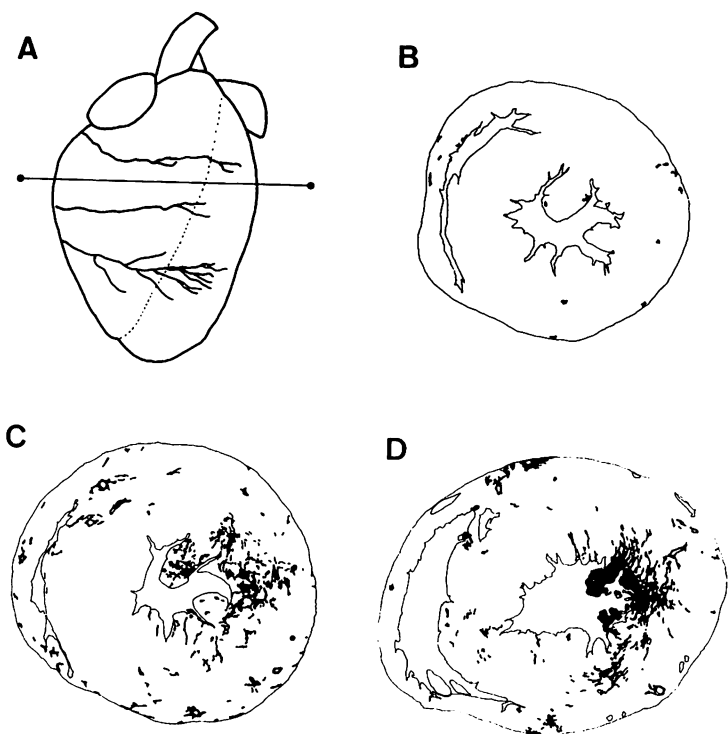


Fig. 1. Grade of fibrosis.

A, Level of transverse section of ventricles (•—•); B, grade II fibrosis ;
 C, grade III fibrosis ; D, grade IV fibrosis.

スライド 70

これは昨年よりやっとする気になって、 β 遮断剤を投与していきますと、はい。

Tohoku J. exp. Med., 1988, 155, 327-333

Role of Endogenous Beta-Adrenergic Mechanism in the Pathogenesis of Spontaneous Myocardial Fibrosis in Rats

SHINSUKE YOSHIMURA and KOROKU HASHIMOTO

*Hatano Research Institute, Food and Drug Safety Center,
Hadano 257*

スライド 71

ご覧のように control の値に比べましてですね、 β -アドレナリン遮断剤をやりますと、これは control です。こういうところのものがですね、 β 遮断剤を長期にやっていると、ご覧のように fibrosis がうんと強くなります。ね、 β 遮断剤をやると fibrosis が強くなる。はい、次。

TABLE 1. *Effects of long-term blocking of endogenous beta-adrenergic activation by atenolol on spontaneous myocardial fibrosis in rats*

Sex	Dose (mg/kg/ day)	Number of animals		Grades of fibrosis					Statistical analysis <i>p</i> <
		Initial	Survived	0	I	II	III	IV	
M	Control	16	16	5	4	7	0	0	
	20	16	14 ^{a,b}	4	4	7	1	0	n.s.
	80	16	15 ^c	0	1	13	2	0	0.01
	320	16	15 ^d	0	3	10	3	0	0.05
F	Control	16	16	7	6	3	0	0	
	20	16	15 ^e	10	5	1	0	0	n.s.
	80	16	15 ^f	10	4	1	1	0	n.s.
	320	16	16	11	3	2	0	0	n.s.

^a. Fibrosarcoma of the heart.

^b. Nephroblastoma with metastases to the lung.

^c. Congestion of the liver and lung.

^d. Right ventricular fibrosis and pulmonary edema.

^e. Pituitary adenoma.

^f. Fibrosarcoma of the subcutaneous with metastases to the heart, adrenal and bone marrow. Nephroblastoma.

n.s., not significant.

スライド 72

これは captopril です。これ、今最新号に出ています。

Tohoku J. Exp. Med., 1989, 157, 241-249

**Role of Renin-Angiotensin System in the
Pathogenesis of Spontaneous
Myocardial Fibrosis in Sprague-Dawley
Rats : Effect of Long-Term
Administration of Captopril**

SHINSUKE YOSHIMURA, KIYOSHI IMAI, YUZO HAYASHI* and
KOROKU HASHIMOTO

*Hatano Research Institute, Food and Drug Safety Center,
Hadano 257, *Division of Pathology, Biological Safety
Research Center, National Institute of Hygienic Sciences,
Tokyo 158*

スライド 73

ご覧のようにですね、これは COMPTON でこれ位ありますのがピタリと抑える、ネ。はい、これで終わりたいと思いますが、この後に一つスライドがあるんですがやめときます。いや、やってもいいですよ。僕は急いでない。はい。

TABLE 2. *Effects of long-term administration of captopril on spontaneous myocardial fibrosis in rats*

Sex	Dose (mg/kg /day)	Number of animals		Grades of fibrosis					Statistical analysis <i>p</i> <
		Initial	Survived	0	I	II	III	IV	
Male	Control	12	12	3	1	8	0	0	
	30	12	12	5	7	0	0	0	0.05
	100	12	12	5	7	0	0	0	0.05
Female	Control	12	12	10	0	2	0	0	
	30	12	12	11	1	0	0	0	n.s.
	100	12	12	10	1	1	0	0	n.s.

n.s., not significant.

スライド 74

これはですね、tissue culture の中の必要な moment (成分) なんです。Ringer と blood perfuse 血液灌流の違いは何かという、それはですね、Ringer でやっているときは tissue が生き延びている、死んでいくのが生き延びているというだけなんです。で、血液が流れているときは、その細胞が develop できる。増えることができる。そういう状況なんです。で、私の力はありませんが、どこかにおるときに、やっぱり tissue culture には私はうんとその中に必要なですね、insulin とか growth factor とかいろんなものがあります。そういうものが入った Magnus で実験をやられると、血液循環の標本に非常に近いところに行くんじゃないだろうかという、私の prospect ですね。

表1 各種細胞系増殖に必要な無血清培養液添加物¹⁾

	添加物	濃度	細胞系
ホ ル モ ン	insulin	0.1~10 $\mu\text{g/ml}$	全細胞系
	glucagon	0.05~5 $\mu\text{g/ml}$	ヒト結腸癌 HC 84S, ヒト肺類上皮癌 HLE 222
	follicle stimulating hormone	0.05~0.5 $\mu\text{g/ml}$	マウスメラノーマ M 2 R, マウス嚔丸 (Sertoli 細胞) TM 4
	growth hormone	0.05~0.5 $\mu\text{g/ml}$	TM 4
	somatomedin C or MSA ^{a)}	1~100 ng/ml	ラット脳下垂体癌 GH ₃ , TM 4
	epidermal growth factor	1~100 ng/ml	ヒト子宮癌 HeLa, ヒト乳癌 MCF-7, TM4, HC 84S, HLE 222, ハムスター腎 BHK
	fibroblast growth factor	1~10 ng/ml	GH ₃ , HeLa, ラットグリオーマ C6, ヒト乳癌 2R-75-1, BHK
	nerve growth factor	1~10 ng/ml	M 2 R
	parathyroid hormone	1~10 ng/ml	GH ₃
	thyrotropin releasing hormone	1~10 ng/ml	GH ₃
	lutetizing hormone releasing hormone	1~10 ng/ml	M 2 R
	prostaglandin F _{2a}	1~100 ng/ml	MCF-7
	prostaglandin E ₁	1~100 ng/ml	イス腎 MDCK
	triiodothyronine	1~100 pM	GH ₃ , MDCK, 2R-75-1, HC84S
hydrocortisone	10~100 nM	HeLa, MDCK, 2R-75-1, ラット卵巣 RF-1, ラット筋芽細胞 L6	
progesterone	1~100 nM	ラット神経芽腫 B104	
testosterone	1~10 nM	M 2 R	
estradiol	1~10 nM	2R-75-1	
結合蛋白	transferrin	0.5~100 $\mu\text{g/ml}$	L6 以外全細胞系
	fatty-acid-free albumin ^{b)}	0.5~2 mg/ml	SV-3T3, C6
接着因子	cold-insoluble globulin	0.5~5 $\mu\text{g/ml}$	B104, MCF-7, RF-1, マウス胎仔癌 F9, HLE222, BHK, SV 3T3
	serum spreading factor	0.5~5 $\mu\text{g/ml}$	MCF-7, C6
	fetuin	1 mg/ml	L6

a: multiplication stimulating activity, b: ヲノール酸 (3~5 $\mu\text{g/ml}$) の担体として使用

スライド結構です

それで今日も研究所でいろんな scavenger のお話がありました。こういうものを慢性毒性、これからお入りになるとういう。ネ、慢性毒性を心臓でおやりになってみてですね、きっと抑制が、scavenger によって起こるんだらうと私は思います。腎臓の方での抑制もあつたし、それから胃の壁でもあつた。この慢性実験をやるときに、この process でおやりになると心臓はきつとですね、monocyte infiltration and fibrosis — その process に抑制的に良い効果があるんじゃないかなかうかと私は期待しますんですよ。ですから私、毒性実験でものを Schantelle (陰部)、良くないところを持つていかないで、毒性実験というものは慢性投与の中の宝庫ですから、その中から将来薬になるもの、長期に与えていきますと fibrosis を prevent するもの、そういうものをそこから教わつていくんだと思います。時間を超過しまして申し訳ありませんが、私、もう、ある意味で私の遺言です。再び諸君の前でお話する気は毛頭ありません。毛頭ありません。だからもう一度繰り返し返して申し上げたいのは、やはり、そこに患者がいてですね、助けてくださいという声にかすかな声に、必死なすがる様な声に、耳を傾ける気持をお持ちくださいれば、この退屈なお話しを無理に私が聞かせたのは、無理にでもその気持を伝えたいと思うからです。どうもご静聴有難うございました。

(大塚製菓、三輪部長)

それではこれで招待講演、橋本虎六先生の「薬理学の回顧と展望」を終わらせていただきます。どうも橋本先生、お忙しいところを本当に有難うございました。先生最後におっしゃいました、「病人が助けを求め呼んでいる声が自分をはなさない」という言葉を、私共も一人一人が心に持ちまして本当に病人のためになる研究をやっていきたいと、肝に命じてお話しを聞かせていただきました。本当に今日は有難うございました。また今後とも宜しくご指導のほどをお願い申し上げます。もう一度橋本先生に盛大な拍手をお願いいたします。



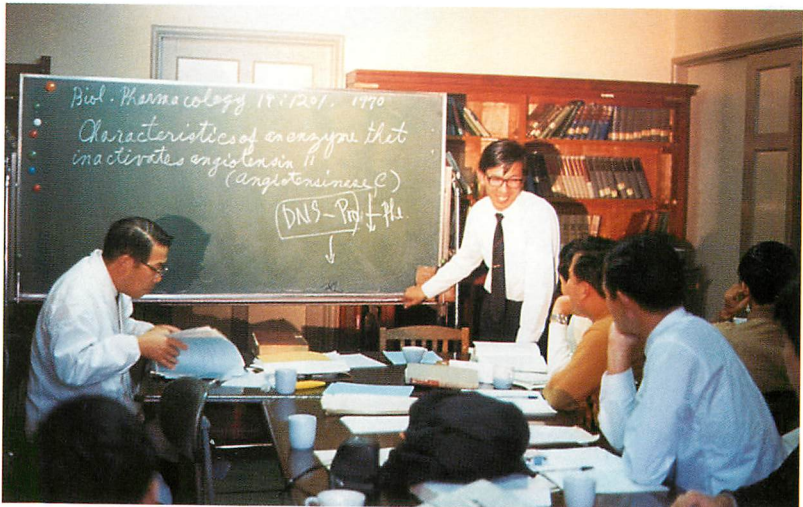
1990年 フィリピンにて



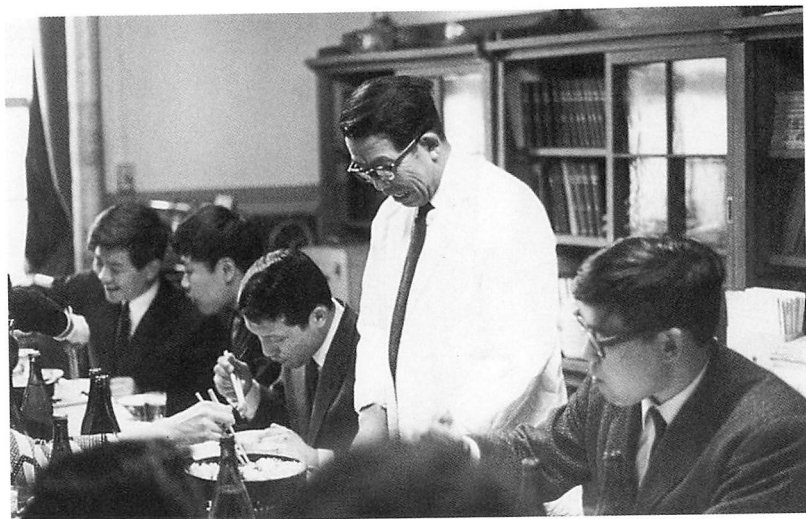
1989年 川内カンファレンス（徳島）



1989年 北京にて (第5回東南アジア・西太平洋薬理学会)



1970年 薬理図書室にて



薬理学教室にて



1972年 仙台

あとがき

父が亡くなって早いもので七回忌を迎えることになりました。家族にとつては今でも嘘のような急逝でしたが、多くの医学関係者、研究仲間の方々が今でも折にふれ父のことを思いだしてくださり、また母に何かと声をかけてくださることを感謝しております。平成七年十一月の第七回東南アジア・西太平洋薬理学会でも、山形大学の遠藤政夫教授や、オーストラリアのランド教授の御尽力で橋本虎六賞が設定され、母も出席して受賞式が行なわれ、次回の台北での第八回の大会でも贈呈されることが決まりました。この様に未だ多くの方の心に生き残っている父の心情、学問に対する情熱を今回、大塚製薬の藪内洋一氏が提供された川内カンファレンスの講演ビデオを読み物にしたことによって皆様に思い出していただけのではないかと思います。講演の録音を文章にしていたいたのまでは藪内氏にお世話になり、その後は私が少しでも内容が伝わり易い様に手を入れ、また出来るだけスライドとして用いた文献から引用した図は、オリジナルから作り直しました。おやじ節がなるべく損なわれないようにしたつもりですし、また信州大学の千葉茂俊教授、遠藤政夫氏、弘前大学の元村成君などに手を入れていただき、写真の提供をしていただきましたが、父の遺言と受け取っていただけるのではないかと思います。この様な立派な本形で印刷出来たのは、藪内氏の有り難い申し出によるものでした。ここで感謝申し上げますと共に、多くの皆様に父の励ましと読んでいただけたら藪内氏の師を思う気持ちを分かち合えるのではないかと思います。

平成八年一月

橋本 敬太郎

一九九六年（平成八年三月）

橋本虎六

「薬理学の回顧と展望」

非売品

発行者

大塚製薬株式会社

〒771-01 徳島市川内町加賀須野六三一〇
電話 ○八八六一六五―二二六番代

印刷者

株式会社 アド井上

〒409-38 山梨県中巨摩郡田富町流通団地三十四―五
電話 ○五五二一七三―六一四一番