

日本

生理学

雑誌

JOURNAL OF THE PHYSIOLOGICAL SOCIETY OF JAPAN

60巻 7・8号 1998

第76回日本生理学会大会案内（第2報）	
〔巻頭言〕 濱 清：形態と機能ということ	249
第75回日本生理学会大会を省みて	251
第75回日本生理学会大会記念写真	257
<i>INFORMATION</i>	259
<i>CALENDAR</i>	265
<i>RECORDS</i>	266
<i>PROFILE</i>	286
<i>OPINION</i>	287
実験技術講座	
シリーズ「生理学者のための分子生物学技術講座」	
児島伸彦・井ノ口馨：神経活動によって発現変化する遺伝子のクローニング法	301
小泉克久・池中一裕：ウイルスベクターを用いた遺伝子導入	319
シリーズ「データ処理法技術講座」	
伊藤憲一・金子健也・加藤宏司：パソコンによるニューロン活動の記録と解析	331
原 著	
与那正栄・室 増男・只野千茅・関 博之： 皮膚冷却による皮膚温の減少速度差が運動単位の閾値張力に及ぼす影響	341

ラット・マウスを使った行動実験ですか？
ノルダスのシステムにお任せください！



世界最新鋭のオランダ・ノルダス社がついに日本上陸です！

コンピュータによりラット（動くものなら何でも）の行動を完全自動追跡、解析するシステム「エソビジョン」は、圧倒的な安定性、どんな実験系にも対応するフレキシビリティ、200を越す多彩な解析パラメータ数をひっさげて、すでにヨーロッパでは学会を席巻しはじめています。

ノルダス社日本責任代理店：

ショーシンEM株式会社

〒444-0241 愛知県岡崎市赤浜町蔵西1-14

TEL：0564-54-1231

FAX：0564-54-3207

E-Mail：shoem@sun-inet.or.jp

Noldus

INFORMATION TECHNOLOGY

EthoVision

自動行動追跡・解析コンピュータ・ビジョン・システム

第76回日本生理学会大会案内（第2報）

第76回日本生理学会大会を下記の通り開催致します。多数ご参加下さいますようお願い致します。

当番幹事 小坂 光男 佐藤 俊英
相川 忠臣 松田 好弘

1. 会 期 1999年3月28日（日）～ 30日（火）

*なお、3月26日（金）に「市民向け講演会の夕べ」を予定しております。一部内容は、日本生理学会誌 第60巻第6号に掲載済みです。こちらの方にも奮ってご参加下さい。

2. 会 場 長崎大学 文教キャンパス（長崎市文教町1-14）

3. 申し込み〆切期限

参加・発表申し込み期限は、1998年11月7日（土）（必着）です。但し、郵便振込は6日（金）までですので、お気をつけ下さい。期日を厳守して下さいますようお願い致します。

4. 大会参加申し込み

1) 参加申し込みの書類として、青色の専用郵便払込取扱票【A-1】・大会用名簿【A-2】・受取通知書【A-3】が本号にはさみ込まれていますので、必要事項をご記入下さい。また、予稿集郵送用「ゆうパック」ラベルを入れてありますので、そのお届け先欄に貴教室（研究室）の住所をお書き下さい。以上の書類は、後述の書類【B-1, 2, 3】とともに教室（研究室）単位でまとめて手続きをして下さい。

2) 大会参加費は8,000円です。また英文校閲のための費用は一演題につき1,500円です。必要事項を参加申込書【A-1】にご記入の上、ご送金下さい。なお、事務手続上一旦納入された代金は返却に応じかねますので、ご了承下さい。

5. 写真申し込み

記念写真代は1枚1,000円です。参加申込書【A-1】にご記入の上、ご送金下さい。綴じ込みの大会用名簿【A-2】、記念写真郵送用ラベル【A-4】にも必要事項を記入して郵送して下さい。事務手続上一旦納入された代金は返却に応じかねますので、ご了承下さい。

6. 発表申し込み

1) 発表者（連名発表者を含む）は、日本生理学会の会員および臨時会員に限

ります。発表申し込み前に新規入会または臨時入会の手続きを必要とされる方は、綴じ込みの葉書に必要事項をご記入の上、本年度の会費（正会員8,000円、臨時会員4,000円、はさみ込みの郵便払込取扱票を使用）とともに、日本生理学会事務局宛（〒113-0033 東京都文京区本郷3-30-10 布施ビル Tel: 03-3815-1624、Fax: 03-5684-2539）にお送り下さい。学部学生および大学院生には会費の割引があります。詳しくは、日本生理学会事務局までお問い合わせ下さい。

- 2) 発表形式は、口演発表（OHPのみ）、ポスター展示およびシンポジウムです。発表演題数は制限しませんが、演者になれるのは一人一演題に限ります。
- 3) 綴じ込みの予稿集抄録用紙【B-1】、索引用氏名一覧表【B-2】、連絡書【B-3】に必要事項を書き込み【B-1, 2は記入例を参照】、予稿集抄録用紙【B-1】および索引用氏名一覧表【B-2】のコピー6部とともに、大会事務局（長崎大学熱帯医学研究所）にお送り下さい。予稿集抄録用紙【B-1】は、そのまま写真製版致しますので、必ず郵送して下さい。
- 4) 【B-1】および【B-2】に記入された内容をE-mailで大会事務局（physio76@ep.tm.nagasaki-u.ac.jp）にお送り下さい。E-mail送信の際は、添付書類にしないで下さい。また、フロッピーディスクでの登録も受け付けます。必ずテキストファイル形式で大会事務局（長崎大学熱帯医学研究所 環境生理内）にお送り下さい。なお、3.5インチのフロッピーディスクは各自でご用意下さい。ワープロ専用機の場合は、MS-DOSテキストファイル形式に変更する機能を利用して変換・保存して下さい。また、フロッピーディスクのラベルに、所属機関名・代表者名・使用コンピュータ名をお書き下さい（次ページ下図参照）。お送りいただいたデータはプログラム編集用に使用致します。いずれの場合でも予稿集抄録用紙【B-1】は印刷して、必ず郵送して下さい。

7. 発表形式

- 1) 口演またはポスターとします。口演（シンポジウムを含む）はすべてOHPを用いた発表とします。スライドは一切使用できませんのでご注意下さい。演題ごとに希望の発表形式を○で囲んで下さい（記入例参照）。ご希望に添えない場合もございますが、ご了承下さい。
- 2) 口演発表は、1題あたり15分（口演10分、討論5分）です。OHPの使用は1台とします。
- 3) ポスターは、縦160cm×横90cmの範囲に収まるようお願い致します。なお、演題番号は、大会事務局で枠外に掲示いたします（次ページ下図参照）。

8. シンポジウム・一般口演・ポスター発表の英文抄録

英文抄録は *Japanese Journal of Physiology* (JJP) に掲載致します。本号に綴じ込みの英文校閲用抄録原稿用紙【C-1】の注意事項および裏面の記載例に従って英文抄録原稿を作成し、発表当日会場の抄録受付にコピー1部と返信用封筒（角形2号：240mmX332mm）を添えてご提出下さい。日本生理学雑誌およびJJP編集委員会で英文校閲後、校閲済原稿とともに「清打用原稿用紙」をお送り致します。

9. 特別講演・シンポジウムについて

詳細は、後日お知らせ致します。

10. 宿泊・交通について

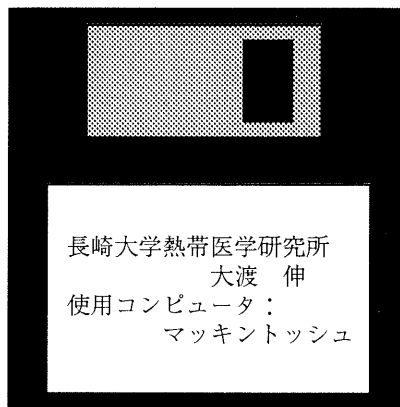
日本旅行長崎支店に斡旋を依頼致しましたので、別掲の旅行案内に従ってお申し込み下さい。

11. グループディナーについて

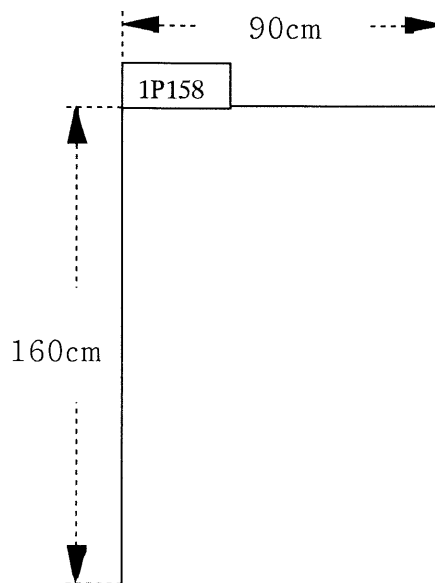
グループディナーは、29日夜を予定しています。開催予定の世話人の方は、**1998年10月30日（金）までに** 日本旅行長崎支店（担当；古森、吉田、神尾）へ参加予定者数・会費などをFAXにて連絡して下さい。会場等をお世話致します。

12. ホームページ

その他詳細は、第76回日本生理学会大会ホームページ (<http://www.tm.nagasaki-u.ac.jp/physiol.html/>) に、順次掲載いたしますのでご覧下さい。



フロッピーディスクのラベル記入例



ポスターの大きさ

OHPシートの作成要領

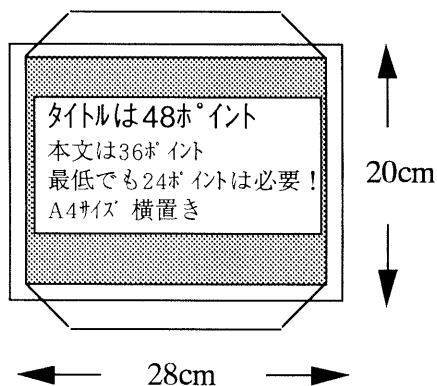
OHP（Over Head Projector）方式とは、透明なシートに描画・印刷されたものを透過光を利用してスクリーンに写し出す方式です。会場を暗くする必要がないので、容易にメモを取ることができ、実質的な討論を行う上で、さまざまなメリットがあります。最近では、顕微鏡写真像、ハーフトーンやカラーのOHPシートも簡単に作成できるようになっています。

1. OHPフィルムについて

OHPフィルム（TP：Transparencyとも言う）は、大別して5種類ほどが市販されています。その他にコピー機やプリンターの方式やインクに合わせて作られた専用のOHPシートもあります。

2. OHPシート作成上の注意

- 1) A4サイズ（21.0cmX29.5cm）のフィルムを使用して下さい。OHPで投影可能な範囲は、縦20cmX横28cmの枠内です（下図参照）。
- 2) 文字はできるだけ大きく、太く書き、会場後部の人にも読めるようにして下さい。
A4サイズ横置きの場合、タイトルは15mm画48ポイントの文字で、本文は8～12mm画24～36ポイントの文字で1行24字以内、1枚6～11行以内が適当です（下図参照）。
- 3) 論文の図は縦型が多く字も細かいので、参加者が見やすいように口頭発表用に描き改めて下さい。
- 4) カラーのスライドでは、背景色として暗い色がしばしば使われますが、OHPでは明るい色を背景色に使用した方がよいようです。
- 5) 水性ペン（水性インクも）の文字や図は汗や湿気で消えやすいので注意が必要です。



3. OHP映写上の注意

- 1) OHPの使用は1台です。また、同じものを繰り返し使用する場合は、その数だけOHPシートをご用意ください。枚数に制限はありません。
- 2) OHPシートの操作は、共同研究者のご協力により行って下さい。やむを得ぬ場合のみ大会本部からサポートしますので、サポートの必要な人は、当日事前に、会場係りに申し出て下さい。
- 3) データの指し示しは、スクリーン上で行って下さい。
- 4) 口演が終了しても、OHPのスイッチを切らないで下さい。
- 5) OHPシートが互いに接着しないように、間に紙などをはさみ、スムーズに提示できるよう配慮して下さい。
- 6) OHPに液晶パネルを載せてパソコンからの映像を映写する方法もありますが、本大会ではご遠慮下さい。液晶プロジェクターを用いてノート型パソコンからの出力を映写する方法もご遠慮下さい。

発表申込書類の記入要領

発表申込用に、予稿集抄録用紙【B-1】、索引用氏名一覧表【B-2】、連絡書【B-3】が綴じ込まれています。「記入例」を参考にして必要事項を記入して下さい。

1. 予稿集抄録用紙【B-1】：抄録原稿は、そのまま写真製版します。必ず郵送して下さい。

1) 演題名・所属・氏名および発表内容の要約（本文）を、予稿集抄録用紙【B-1】にワープロで枠からはみ出さないように印刷して下さい。まず「演題名」を書き、行を変えて「所属・氏名」を記入して下さい。次に、行を変え1行あけて抄録をお書き下さい。なお、演者名にはアンダーラインを引いて下さい。12ポイントの文字をお使い下さい。

2) 日本生理学雑誌と*Japanese Journal of Physiology*の分類は統一されています。下の〔表1〕に示した項目から第1および第2希望を選び、その分類番号を記入して下さい。

〔表1〕

1. Cellular & molecular physiology (細胞・分子生理)
2. Transport across cell membrane (膜輸送)
3. Heart & circulation (心臓・循環)
4. Respiration (呼吸)
5. Blood (血液)
6. Kidney & body fluids (腎・体液)
7. Gastrointestinal functions (消化・吸収)
8. Muscle physiology (筋)
9. Ionic channels & receptors (イオンチャンネル・リセプター)
10. Neurons & synaptic functions (ニューロン・シナプス)
11. Sensory functions (感覚)
12. Motor functions (運動機能)
13. Higher CNS functions (高次中枢機能)
14. Autonomic nervous functions (自律神経)
15. Behavior & biological rhythm (行動・生体リズム)
16. Neurochemistry (神経化学)
17. Endocrine glands & hormones (内分泌)
18. Reproductive physiology (生殖)
19. Development, growth & aging (発生・成長・老化)
20. Nutrition, energy metabolism & body temperature (栄養・代謝・体温)
21. Exercise physiology (体力)
22. Environmental physiology (環境)
23. Pathophysiology (病態生理)
24. Miscellaneous: modelling & simulation, methodology, history, etc. (その他：モデリング・研究法・歴史など)

- 3) 「キーワード」と「使用動物種」を記入して下さい。「キーワード」は3語以内（英語）を記入し、「使用動物種」は該当項目番号を○で囲んで下さい。
- 4) 発表形式の希望欄では「a. 口演発表」「b. ポスター発表」「c. どちらでも良い」のいずれかを選んで下さい。ただし、「a. 口演発表」の選択は原則として1教室（研究室）あたり1演題にして下さい。また、ご希望に添えない場合もありますので、発表形式（口演・ポスター）の決定は大会事務局にお任せ下さい。
- 5) 動物実験を日本生理学会の「生理学領域における動物実験に関する基本的指針」（日本生理学雑誌53（1）、1991）に沿って行ったことを確認するために、予稿集抄録用紙【B-1】の所定の欄に演者の署名をお願い致します。

2. 索引用氏名一覧表【B-2】

演者および連名発表者全員の氏名を英字と漢字にてご記入下さい。また、正会員・臨時会員のいずれか該当する方に○を付けて下さい。英字は半角を使用して下さい。

3. 連絡書【B-3】

演題名と演者名を該当欄に記入して下さい。大会プログラムが決まり次第、分類番号・演題番号・発表形式・発表日・会場・発表時刻をお知らせ致します。

4. プログラム編集用に、予稿集抄録用紙【B-1】と索引用氏名一覧表【B-2】の鮮明なコピーを6部お送り下さい。

5. 【B-1】および【B-2】に記入された内容をE-mailあるいはフロッピーディスクで送付する際には、分類番号（第1希望および第2希望）、抄録原稿、キーワード、使用動物種、索引用氏名一覧表の順にテキストファイル形式をお願い致します。分類番号、キーワード、索引用氏名一覧表はコンマ区切りで、また使用動物種は番号で記入して下さい。E-mailの場合はSubjectの欄にAbstractと表記してアドレス physio76@ep.tm.nagasaki-u.ac.jpまでお送り下さい。

書類の提出期限・提出方法一覧表

	書 類 名	提 出 期 限	提 出 方 法
A	①【A-1】郵便払込取扱票	平成10年11月6日	振 込
大会参加 申し込み	②【A-2】大会用名簿 ③【A-3】受取通知書 (切手を貼って下さい。)	平成10年11月7日 (必 着)	郵 送
記念写真 申し込み	④予稿集郵送用「ゆうパック」ラベル ⑤【A-4】記念写真郵送用ラベル		
B	⑥【B-1】予稿集抄録用紙	平成10年11月7日 (必 着)	郵 送
発 表 申し込み	⑦【B-2】索引用氏名一覧 ⑧【B-1】，【B-2】のコピー6部 ⑨【B-3】連絡書 (切手を貼って下さい。)		
	⑩予稿集抄録・キーワード・索引用氏名 一覧表をE-mailで送って下さい。 (フロッピーディスクでも可)		
C	⑪【C-1】英文校閲用抄録原稿用紙 (およびコピー1部)	発 表 当 日	受 付 へ
発 表 当 日	⑫校閲済原稿返信用封筒 (【C-1】の注意事項を参照して演者で ご用意下さい。切手を貼って下さい。)		

A欄の②～⑤、B欄の⑥～⑩は、一括して送って下さい。

送付先：〒852-8523

長崎市坂本1丁目12-4
長崎大学熱帯医学研究所 環境生理内
第76回日本生理学会大会事務局

TEL: 095-849-7819

FAX: 095-849-7821

E-mail : physio76@ep.tm.nagasaki-u.ac.jp

[記入例]

[B-1] 予稿集抄録用紙

(何も記入しないで下さい)

希望発表形式 (希望するものに○をつけて下さい)	分類番号 (記入要領・表1参照)	
a. 口演発表	第1希望	第2希望
b. ポスター発表		
c. どちらでも良い	11	9

ラット嗅細胞のCa²⁺誘発電流とIP₃誘発電流の比較
 長崎大学・歯・口腔生理¹、長崎大学・熱研・環境生理²
 岡田幸雄¹、藤山理恵¹、宮本武典¹、佐藤俊英¹、Thimoty Othman²、曹宇²

嗅細胞では、cAMPにより細胞内Ca²⁺濃度が上昇しCl⁻チャネルが活性化される。一方、IP₃もCa²⁺レベルを増加させるが、Cl⁻チャネルとの関係は明らかではない。本研究では、パッチ電極から細胞内へCa²⁺ (1 mM) 及びIP₃ (50 μM) を注入し、誘発される電流を比較した。電極内のCl⁻濃度を10mMとすると、Ca²⁺は確かにCl⁻チャネルを活性化したが、IP₃はCl⁻電流よりもカチオン電流を活性化する場合が多かった。

キーワード (英語・半角3語以内)	olfaction	Ca ²⁺	IP ₃
----------------------	-----------	------------------	-----------------

使用動物種 (○を付けて下さい)	1. ヒト 2. サル 3. イヌ 4. ネコ 5. ウシ 6. ウサギ 7. ラット 8. マウス 9. モルモット 10. ニワトリ 11. カエル 12. その他 (動物種を記入して下さい)
---------------------	--

動物の取り扱いは、日本生理学会の「生理学領域における動物実験に関する基本的指針」に沿っておこなった。

(演者自署)

←動物実験の場合のみ署名して下さい。

[B-2] 索引用氏名一覧表「会員」欄には、正会員は正、臨時会員は臨に○を付けてください。

	姓 (Family name)	名 (Forename)	会員		姓 (Family name)	名 (Forename)	会員
英字	Okada	Yukio	⓪正	英字	Cao	Yu	⓪正
漢字	岡田	幸雄	臨	漢字	曹	宇	臨
英字	Fujiyama	Rie	⓪正	英字			正
漢字	藤山	理恵	臨	漢字			臨
英字	Miyamoto	Takenori	⓪正	英字			正
漢字	宮本	武典	臨	漢字			臨
英字	Sato	Toshihide	⓪正	英字			正
漢字	佐藤	俊英	臨	漢字			臨
英字	Othman	Timothy	正	英字			正
漢字			⓪臨	漢字			臨

【B-1】 予稿集抄録用紙

(何も記入しないで下さい)

希望発表形式 (希望するものに○をつけて下さい)	分類番号 (記入要領・表1参照)	
a. 口演発表	第1希望	第2希望
b. ポスター発表		
c. どちらでも良い		

キーワード (英語・半角3語以内)			
----------------------	--	--	--

使用 動物種 (○を付けて 下さい)	1. ヒト 2. サル 3. イヌ 4. ネコ 5. ウシ 6. ウサギ
	7. ラット 8. マウス 9. モルモット 10. ニワトリ 11. カエル
	12. その他 (動物種を記入して下さい)

動物の取り扱いは、日本生理学会の「生理学領域における動物実験に関する基本的指針」に沿っておこなった。

(演者自署)

←動物実験の場合のみ
署名して下さい。

【B-2】 索引用氏名一覧表「会員」欄には、正会員は正、臨時会員は臨に○を付けてください。

	姓 (Family name)	名 (Forename)	会員		姓 (Family name)	名 (Forename)	会員
英字			正	英字			正
漢字			臨	漢字			臨
英字			正	英字			正
漢字			臨	漢字			臨
英字			正	英字			正
漢字			臨	漢字			臨
英字			正	英字			正
漢字			臨	漢字			臨
英字			正	英字			正
漢字			臨	漢字			臨

きりりと線

【A-2】

大会用名簿

研究 機関	教室名 部門名
〒 ー	
住所	
Tel	Fax
連絡 代表者	E-mail

名簿 (下記の注意事項に従って記入して下さい。)

① 氏名	② 大会参加	③ 正会員	④ 臨時会員	⑤ 非会員	⑥ 演者 一般 演題	⑦ 演者 シンポ ジウム ・ 特別 講演	⑧ 連名発表	⑨ 写真希望
⑩ 合計人数	A				B	C		D

- ①には、大会参加者の氏名および大会に不参加でも連名発表者になっている人の氏名をすべて記入して下さい。
- 大会に参加される方は、②に○印を記入して下さい。参加費 8,000円を納入して下さい。
- ③④⑤のいずれか該当する欄に○印を記入して下さい。
- ⑥⑦の演者は、該当する欄に○印をつけて下さい。
- ⑧には、演者としてではないが、連名で発表される方が○印をつけて下さい。
- ⑥⑦および⑧は、正会員または臨時会員である方に限ります。非会員で発表者（連名発表者を含む）である場合は、速やかに日本生理学会事務局（〒113-0033 東京都文京区本郷3-30-10 布施ビル Tel: 03-3815-1624, Fax: 03-5684-2539に、正会員または臨時会員の入会手続きをして下さい。
- ⑨には、記念写真を希望する方が○印を記入し、記念写真郵送用ラベル【A-4】を一緒にお送り下さい。また、写真代金1,000円を納入願います。
- ⑩のA, B, C, D欄は、参加申込書【A-1】と受取通知書【A-3】の同欄と一致した数字が入ります。ご確認下さい。
- 一旦納入された代金は事務手続き上返却に応じかねますので、ご了承下さい。
- 氏名の欄が足りない場合は、お手数ですがこの用紙をコピーしてご記入下さい。

【B-3】 連絡書

(*のところに記入して下さい。)

*演題名	
*演者名	

お申込の上記演題について、次のように決定しました。

分類番号	
演題番号	

(英文校閲用抄録用紙【C-1】には上記の演題番号を記入して下さい。)

日	会場	時	分

(口 演 ポ ス タ ー)

裏面に宛名を明記して
切手を貼って下さい。

第76回日本生理学会大会事務局

【A-3】 受取通知書

□内に必要な事項を記入して下さい。

所 属				
郵便振込【A-1】				
大会参加費・・・8,000円×	A	人=		円
JJP英文抄録(一般演題)				
校閲費・・・1,500円×	B	人=		円
JJP英文抄録(シンポジウム)				
校閲費・・・1,500円×	C	人=		円
記念写真代・・・1,000円×	D	人=		円
合計				円

大会用名簿【A-2】		枚
受取通知書【A-3】		枚
記念写真郵送用ラベル【A-4】		枚
「ゆうパック」ラベル		枚
予稿集抄録用紙【B-1】	【B-2】	枚
【B-1, B-2】のコピー(6部)		組
連絡書【B-3】		枚
フロッピーディスク		枚

上記確かに受領しました。

平成10年 月 日

第76回日本生理学会大会事務局

【A-4】 記念写真郵送用ラベル

〒 _____

住 所 _____

氏 名 _____

50円切手
を貼って
ください

郵便はがき

--	--	--	--	--	--	--

50円切手
を貼って
ください

郵便はがき

--	--	--	--	--	--	--

長崎市坂本一丁目十二ノ四
長崎大学熱帯医学研究所環境生理内
第76回 日本生理学会大会事務局

8528523

長崎市坂本一丁目十二ノ四
長崎大学熱帯医学研究所環境生理内
第76回 日本生理学会大会事務局

8528523

英文抄録を書く前にご一読下さい

Suggestion on the Writing of Scientific Abstracts

The object of an abstract is to tell the reader what you did, why you did it, and what you learned. The usual abstract represents much work, and so it is most important that it be written so as to convey as much information as possible.

Some specific comments and examples :

1. The first sentence should introduce the reader to the work : this is most easily done by relating something about the state of the field and why you did the experiments.

To determine whether growth hormone, which facilitates body growth in rats, also affects the nervous system, we investigated its actions on avoidance learning.

2. It helps the reader if there is a closing sentence summarizing the findings : The potentiation of avoidance learning in rats by growth hormone suggests that a development type process may underlie avoidance learning.

3. Long sentences ending with “respectively” are a bit clumsy ; instead of :

Injection of growth hormone increased the rates of oxygen consumption, carbon dioxide production, and respiration by 17%, 22% and 27%, respectively.

it is better to say :

Injection of growth hormone increased the rate of oxygen consumption by 17%, the rate of carbon dioxide production by 22%, and the respiration rate by 27%.

4. Verb tenses : the common practice is to express the work being described in the past tense :

The average weights of young rats injected with growth hormone were increased by about 15%.

and previously reported work is expressed in either the present or past tense :

Growth hormone is known to increase the rate of limb growth in young rats.

5. Adjectival phrases, that is phrases describing something, should be placed as close as possible to what they are describing ; instead of :

Measurements of the rates of maze learning showed a great increase in the dark.

it is better to say :

The rates of maze learning measured in the dark were greatly increased.

Note that the phrase “in the dark” describes the condition under which the rates of maze learning was measured.

I learned from the two writing workshops that I conducted in Japan that one's colleagues can frequently be very helpful. Therefore I recommend that people take advantage of their colleagues and ask them to read their abstract and comment on them.

Charles Edwards

Japanese Journal of Physiology
掲載英文抄録原稿 (英文校閲用) 作成様式

下記の記入例を参考にして、用紙の枠内に12ポイント、ダブルスペースで印刷してください。所属・住所と本文の間は1行あけて下さい。

Peripheral Sudomotor Mechanisms Responsible for Elevated post-exercise Sweating Response.

Lee, J-B.¹, Matsumoto, T.², Othman, T.¹, Yamauchi, M.¹, Taimura, A.¹, and Kosaka, M.¹. Department of Environmental Physiology, Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University¹, Nagasaki 852-8523, Japan; Department of Physiology, Aichi Medical University², Nagoya 480-1103, Japan

Increases of sweating during post-exercise has been attributed to increases in both central and peripheral sudomotor mechanisms. To elucidate the peripheral mechanisms of this increase sweating responses to acetylcholine (ACh), a primary transmitter of the sudomotor activity, were compared during rest (pre-exercise) and 60 minutes after bicycle ergometer exercise (120W, 30min) in a thermoneutral condition (post-exercise).

【C-1】 英文校閲用抄録原稿用紙

分類番号	演題番号	連絡先
	Tel:	
	Fax:	
	E-mail:	

注意事項

- 1) 裏面の「作成様式」を参照して、この用紙にご記入下さい。
- 2) 大会当日に、この「英文校閲用抄録原稿用紙」と校閲後の返却のための**返信用封筒（角形2号：240mm×332mm）切手120円（50gまで）を貼付**したものを発表当日会場の抄録受付にコピー1部を添えて提出して下さい。なお、返信用封筒には、演者の氏名・郵便番号・住所を記入し、封筒の左下に演題番号（連絡書【B-3】を参照）を**朱書**して下さい。
- 3) *Japanese Journal of Physiology* 掲載用の清打用原稿用紙は、校閲済み「英文校閲用抄録原稿用紙」とともにお送り致します。

50円切手
を貼って
ください

郵便はがき

1 1 3 0 0 3 3

日本生理学会御中

東京都文京区本郷三十三丁目
布施ビル

--	--	--	--	--	--

50円切手
を貼って
ください

郵便はがき

1 1 3 0 0 3 3

日本生理学会御中

東京都文京区本郷三十三丁目
布施ビル

--	--	--	--	--	--

第76回 日本生理学会大会

宿泊・航空券・観光のご案内

このたび、標記学会および関連事業が平成11年3月26日(金)～30日(火)の5日間、長崎市(会場・長崎大学本部、文教キャンパス)で開催されることになり、日本旅行長崎支店では、ご出席される皆様方の宿泊券等のお世話をさせていただくことになりました。本大会のご成功をお祈り申し上げると共に、混雑が予想されますので、お早めにお申込み下さいませようご案内申し上げます。

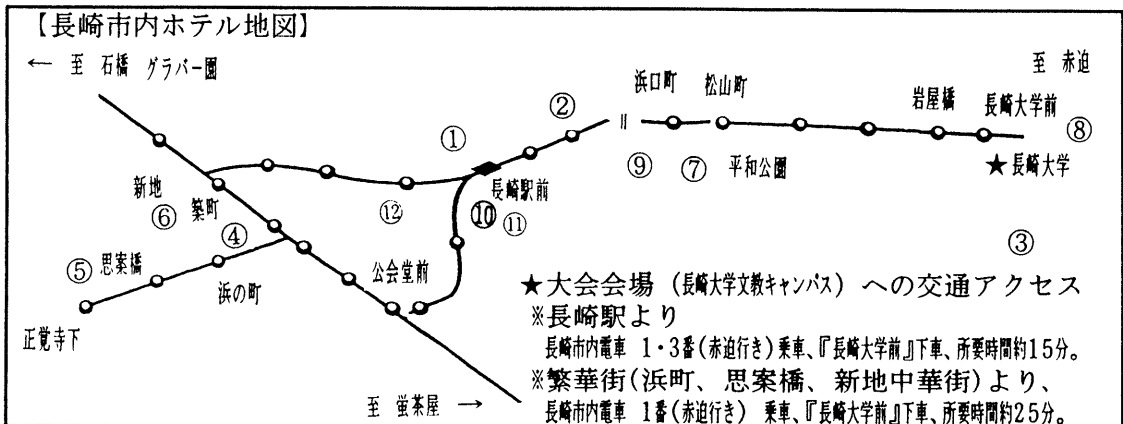
日本旅行 長崎支店

【宿泊のご案内】

【宿泊期間】平成11年3月26日(金)～30日(火)の5泊をご用意致しました。
 【宿泊条件】1泊朝食付き、税金・サービス料込み(お一人様料金)

ランク	地図番号	ホテル名	お申し込み番号	条件	大人お一人様一泊料金
A	①	ホテルニュー長崎	A-1	お1人様1室利用	※ 18,000円
	②	長崎プリンスホテル	A-2	お2人様1室利用	12,000円
B	③	ホテルグランメール長崎	B-1	お1人様1室利用	9,500円
	④	ホリデーイン長崎			～11,000円
	⑤	ハミルトン長崎	B-2	お2人様1室利用	9,000円
⑥	ホテルJALシティ長崎 又は同等クラス	～10,000円			
C	⑦	パークサイドホテル	C-1	お1人様1室利用	7,000円
	⑧	シーボルトホテル			～8,500円
	⑨	ニュー浦上ホテル	C-2	お2人様1室利用	6,000円
⑩	長崎シティホテルアネックス 又は同等クラス	～8,000円			
D	⑪	あじさいイン1号店	D-1	お1人様1室利用	6,000円
	⑫	ビジネスホテルいけだ 又は同等クラス			～7,000円
			D-2	お2人様1室利用	5,000円
					～6,000円

- ① 宿泊ホテルは人数に制限がございます。満室になりましたら希望タイプ以外のホテルに変更させていただく場合がございますのでご了承ください。尚、先着順の受付となっておりますので、申込書には必ず第二希望までご記入下さい。
- ② 上記以外のお部屋タイプ(3名様1室利用、和室など)をご希望の場合は、お気軽にお問合せ下さい。
 ※ Aクラスのホテルは、シングルのお部屋がございませんのでお一人様1室利用の場合、ツイン又はダブルのシングルユースとなります。
 (Aクラスは朝食なしをご希望でしたら、2,000円の割安になりますので、事前にお申し出下さい。現地ではご返金致しません。)



【航空券のご案内】

(学会用設定便一覧)

申込NO	設定日	区 間	出発時間	申込NO	設定日	区 間	出発時間
1	3月27日	東京→長崎	16:30~18:00	7	3月30日	長崎→東京	16:30~18:00
2	3月28日	”	09:00~10:00	8	3月31日	”	13:30~16:30
3	3月27日	大阪→長崎	16:30~18:00	9	3月30日	長崎→大阪	16:30~18:00
4	3月28日	”	09:00~10:00	10	3月31日	”	15:00~16:30
5	3月27日	名古屋→長崎	16:00~17:00	11	3月30日	長崎→名古屋	16:00~17:00
6	3月28日	”	08:00頃	12	3月31日	”	16:00~17:00

(航空券割引料金一覧表)

区 間	通常料金	特別割引料金(片道)	所要時間
東京～長崎	29,450	18,000(23,550)	長崎～東京線、約1時間40分
大阪～長崎	19,200	11,600(15,350)	長崎～大阪線、約1時間10分
名古屋～長崎	23,800	14,500(19,050)	長崎～名古屋線、約1時間20分

- ①各設定便のご利用人数が15名以下の場合および設定便以外をご利用の場合は()内の運賃にてご利用いただきます。又は早割り等のご案内をいたします。
- ②設定便以外をご利用の方は、申込書備考欄に搭乗日/便名/区間をご記入下さい。ご利用人数が15名以上の場合、特別割引運賃にてご案内いたします。
- ③上記便以外でも早期購入割引(早割)をご希望の場合はお申し付け下さい。(1名様から受け付けます。)
- ④出発時間の表記時刻は前年の10月を基準といたしておりますので、変更になることもございます。(特に名古屋便は変更が多いので、ご利用の方は2～3カ月前にご連絡致します。)
- ⑤万一、団体席が満席の場合は、ご連絡いたします。

【観光（エキスカッション）のご案内】

A コース（ハウステンボスフリープラン）◎2名様より3/27~3/31の毎日催行

	行 程	宿 泊 地
1日目	長崎駅⇄⇄⇄⇄ハウステンボス 約1時間	ハウステンボス JR全日空ホテル又は 日航ハウステンボス
2日目	終日フリータイム--▲▲--ハウステンボス⇄⇄⇄長崎	1泊朝食付き

◎大人お一人様（税込）JR全日空ホテル利用29,000円より、日航ハウステンボス利用20,000円より

※長崎〜ハウステンボス往復JR券と、1日フリーパスポート付きです。1名様、3名様でのご利用を希望される方、ハウステンボス内のホテルをご希望の方は、お問い合わせください。宿泊のみのご利用もできます。

B コース（雲仙、島原コース）◎3/30（火）出発

	行 程	宿 泊 地
3/30 (火)	長崎大学本部--㊦--雲仙 17:00頃発 18:30頃	雲 仙 1泊3食付き
3/31 (水)	ホテル--㊦--仁田峠--㊦--水無川、島原城--㊦--長崎空港--㊦--JR長崎駅 8:00 (昼食) 14:30頃 16:00頃	食 事 夕、朝、昼、3食付き

◎最少催行30名様 大人お一人様（税込）29,000円 ※宿泊のみご希望の方は、料金等お問い合わせください。

C コース（長崎市内観光コース）観光タクシー利用（ドライバーガイド）モデルコース（約4時間）

所要時間	2時間	3時間	4時間
小型料金	7,120円から	10,680円から	14,240円から

長崎市内=大浦天主堂、

グラバー園=孔子廟（中国歴史博物館）

眼鏡橋=平和公園=国際文化会館=長崎市内

*一台の料金です。中型、大型をご希望の方はお問い合わせ下さい。

D コース（五島コース2日間）2名様より毎日出発、添乗員は無。延泊もできますので、料金はお問合せ下さい。

1日目	長崎港~~~~福江港（到着後フリータイム） ジェットホイル又はフェリー（オプションツアーでお楽しみ下さい）	福江泊 五島コンカナ王国	*往復フェリー：14,000円より ジェットホイル&フェリー：17,000円より
2日目	出発までフリータイム ジェットホイル又はフェリー 長崎港~~~~福江港	又は同等クラス 1泊2食付き	往復ジェットホイル：20,000円より *お部屋タイプによって料金が異なります。

E コース（日帰り観光コース）観光タクシー利用（ドライバーガイド）、お食事代及び入場料金は含まれておりません。

E-1：島原・雲仙普賢岳見学コース（小型1台）42,000円

E-2：有田焼窯元めぐりコース（小型1台）45,000円

*4名様までお乗りになれます。中型、大型バス、その他ご希望の方はお問い合わせ下さい。

【お申込のご案内】

- ①申込方法／別紙の申込書に必要事項をご記入の上、FAX又は郵送にてお申込下さい。
- ②回答／予約確認書および請求書は3月上旬を目安に送付申し上げます。
- ③申込先／〒850-0036 長崎市五島町5-48 (株)日本旅行 長崎支店
第76回日本生理学会 担当 古森、吉田、神尾
FAX095(825)8552 (終日受付可) TEL095(824)5416(平日10:00~19:00)
- ④振込み先／九州銀行長崎支店 普通預金NO.0297810 (口座名) 株式会社 日本旅行
- ⑤手配通信料としてお一人様700円いただきますのでご了承ください。
- ⑥振込み手数料はお客様負担にてお願いします。
- ⑦お申込締切日／平成11年2月26日(金)

【お取消のご案内】

- ①宿泊、観光については下記取消料を適用させていただきます。

取消日	15日前～7日前まで	6日前～2日前まで	前日	当日(不泊、開始後)
宿泊	1,000円	2,000円	宿泊料の50%	全額
観光	旅行代金の20%	旅行代金の30%	旅行代金の40%	全額

- ②団体航空券につきましては下記の原則を適用させていただきます。

取消時刻		
区間運賃	13日前から4日前まで	出発の3日前以降
10,000円～20,000円	2,000円	4,000円
10,000円～20,000円	3,000円	6,000円

※この他航空券1枚につき420円
(払戻手数料)を申し受けます。

- ③早割にて購入の場合、所定の取消料がかかりますのでお問合せ下さい。
- ④お取消し、変更は必ずFAXにてお知らせください。お電話での取消し等は、一切受付致しません。
- ⑤お取消後のご返金は、上記取消手数料ならびに郵送料の実費を差引き、学会終了後、ご精算しご送金いたします。

第 7 6 回 日 本 生 理 学 会 (長 崎)
宿 泊 ・ 航 空 ・ 観 光 ・ 申 込 書

★ご参加者名の欄が足りない場合はお手数ですが
この用紙をコピーしてご利用下さい。

ふりがな	ふりがな	
所属先	ご担当者名	
書類送付先	(〒)	(市、郡) TEL ()
住 所	(都、道、府、県)	FAX ()

【お申込・お問合せ先】
日 本 旅 行 長 崎 支 店
〒850-0036 長崎市長崎町5-48
☎095(824)5416
営業日(平日10:00~19:00)
FAX095(825)8552
担当:古森(ごもり)、吉田、神尾

No.	ふりがな 参加者名 なまき たらう 長崎 太郎	性 別	年 齢	第一希望宿泊日			第二希望宿泊日			航空第1希望 往路	航空第2希望 往路	観 望 出発日	光 コース番号	【備考欄】											
				3/26	3/27	3/28	3/29	3/30	3/26						3/27	3/28	3/29	3/30							
例		男	30	X	A-2	A-2	A-2	A-2	A-2	X	B-2	B-2	B-2	B-2	1	7	2	8	3/30	A					
1		男																							
2		女																							
3		男																							
4		女																							
5		男																							

- お申込は必ず、FAX又は、郵送にてご連絡下さい。電話によるお申込はお受け出来ません。
- お二人様以上の同室をご希望の場合は必ず、同室希望者名をご記入下さい。
- 上記取扱以外にご宿泊のご希望は備考欄にご記入下さい。
- 上記取扱期間以外にご宿泊又は設定便以外の航空券のご希望の方は備考欄にご記入下さい。
- グループディナー開催予定の世話人の方は別途、参加予定者数・会費などを、10月30日(金)までにFAX下さい。会場等をお世話致します。

目 次

第76回日本生理学会大会案内 (第2報)

〔巻頭言〕 形態と機能ということ (濱 清) 249

第75回日本生理学会大会を省みて..... 251

第75回日本生理学会大会記念写真..... 257

INFORMATION

第53回日本体力医学会大会開催要綱..... 259

第53回日本体力医学会大会講演会(公開)のお知らせ..... 259

第3回酸素ダイナミクス研究会..... 260

第14回臨床神経生理学東京談話会..... 261

第3回グリア研究会..... 261

1999年度「女性科学者に明るい未来をの会・猿橋賞」の受賞候補者
及び研究助成候補者の推薦依頼について..... 261

日本医学会だより..... 262

CALENDAR

主な学会開催日程..... 265

RECORDS

日本生理学会平成10年度第1回常任幹事会議事録..... 266

日本生理学会平成10年度評議員会・総会議事録..... 272

平成9年度第3回日本生理学会教育委員会議事録..... 279

会員消息..... 279

第75回日本生理学会大会教育シンポジウム

「医学教育の新しい動向」について (高田明和)..... 280

医学教育の新しい動向 (高久史磨) 281

「学士入学—東京大学における決定まで」(脊山洋右) 282

「修士課程の導入」(金子章道) 284

PROFILE

- 「生理学者群像」(福島菊郎) 286

OPINION

- システムの認識と統合 5 (今井雄介) 287

実験技術講座

シリーズ「生理学者のための分子生物学技術講座」

- 児島伸彦・井ノ口馨：神経活動によって発現変化する遺伝子のクローニング法..... 301

- 小泉克久・池中一裕：ウイルスベクターを用いた遺伝子導入..... 319

シリーズ「データ処理法技術講座」

- 伊藤憲一・金子健也・加藤宏司：パソコンによるニューロン活動の記録と解析..... 331

原 著

与那正栄・室 増男・只野千茅・関 博之：

- 皮膚冷却による皮膚温の減少速度差が運動単位の閾値張力に及ぼす影響..... 341

巻頭言

形態と機能ということ

岡崎国立共同研究機構長

濱 清

生体の機能には個体のレベルから分子のレベルに到るまで必ず構造の裏付けがあり、物質の変化が伴っています。生理学は本来この三つの面を統合した学問なのですが、生体機能に関わる物質の知識と理解が不十分であった時代には機能と形態が主な柱となっていたようです。1948年に私が解剖学の教室に入った時、私の先生は19世紀までは組織学は生理学の一部だったのだよと言っておられました。50年代はじめに電子顕微鏡が導入され細胞微細構造の研究によって細胞の生理機能解明が飛躍的に進みました。H. Huxley が電顕像をふまえながら横紋筋収縮のモデルを提唱した1957年の学会での感動を忘れることが出来ません。これは物質と形態と機能の当時として最高の情報が結合された見事な成果だったと思っています。それから40年、その間に分子生物学の手法が広く生理学に取り入れられ、生理機能を支える分子機構の理解は驚くべき進歩を遂げました。解剖学の分野も同じ途をたどりましたので、現在ではどちらの学会に出ても同じようなアプローチを用いた同じようなテーマの発表が行われています。学問の分野に境界はなく、また共に大きな進歩を遂げているのですから、それ自身は結構なことですが、この分野では生理学者も、解剖学者も共に分子以上の生体構造の視点を失ったかに見えることがあります。しかも示されている形態の多くはコンピューターで抽出処理された画像か、グラフィックスで合成されたモデルで、大変カラフルで分かりやすいのですが、想像の域を出ないのは寂しいことです。生体機能を分子レベルで理解するためには、生体内で働いている分子の姿を細胞構造の中で直接観察することが必要です。電子顕微鏡をはじめ、水中で原子レベルの分解能を保証するトンネル顕微鏡、原子力間顕微鏡などもすべて細胞内での分子の機能的な動態をリアルタイムに近い時間分解能で観察することができないという欠点を持っているのでモデルに頼らざるを得ないのです。他のシグナルを用いると、ピコ秒、ヘムト秒での解析さえ可能となった現在、これは高分解能形態学の致命的とも言える欠点です。

一方、分子機構の理解がここまで進んだ現在、分子、細胞の機能から個体の機能へと統合的な視点で機能と構造を重ね合わせて理解を進めて行くことの必要性が再認識されています。この方向の研究は現有の研究手段で行うことができるのですが、多くの時間をかけた努力とトレーニングが必要なために生理学の分野でも解剖学分野でも手を付けようとする人が少なく、指導する人さえも乏しくなっているのが現実の姿で、これも頭の痛い問題

です。

然し、暗い寂しい話題だけではありません。光学顕微鏡法、物質の標識およびモニター技術の進歩によって、生体機能と構造の研究は1950年代と同様に全く新しい時代を迎えました。細胞内の機能分子の動態をリアルタイムで操作観察できる時代がひらけて来たのです。生命科学にたずさわる者にとって新しい時代の幕開けと言えます。このことは、ただ、生体内の分子が見え、操作できるという時間および空間分解能の向上だけの問題ではありません。細胞体がバルクとして持っている機能情報には量り知れない大きな意味があります。それを細胞全体の中で捕らえ、解析することができれば開けてくる世界は小宇宙とも言うべき大きな拡がりがあります。そして細胞の機能は個体機能へと統合されていくわけですから夢には限りがありません。細胞生物学者の父と敬われた故 Keith R. Porter 教授は、生物電子顕微鏡学の幕開けの時代、1956年に、For those of us who are fortunate to be part of this new development, these are days of great interest and opportunity. と書かれています。40年後の今、新しいアイデアと夢を持った研究者によって骨太い生理学が展開されることを期待します。ただ、ひとつ付け加えたいのは生理学の基本は、自然と命に対する尊敬と愛にあるということです。

第75回日本生理学会大会を省みて

第75回日本生理学会大会(金沢大学)

当番幹事 永坂 鉄夫・東田 陽博・加藤 聖

第75回日本生理学会大会は、平成10年3月27日より29日の3日間ににわたり、金沢経済大学(金沢市御所町丑10番地)を会場として開催された。1,702名の大会参加登録者があり、シンポジウムを含めた演題総数も904演題にのぼった。この時期天候の不良なことが多い北陸地方での大会としては、大会第1日目以外は、各種委員会、常任幹事会が開催された前日を含めて比較的天候にも恵まれ、大きなトラブルもなく、無事盛会裡に大会を終了することができた。これも大会に参加された会員ならびに大会関係者の皆様、金沢大学、石川県、金沢市、会場をお貸しいただいた金沢経済大学、金沢コンベンションビューローその他たいへん多くの方々のご協力の賜物であり、心から御礼申し上げたい。

今回の金沢での大会は、第75回大会という区切りのよい大会であったことに加え、昭和33年に第35回大会が金沢で行われてからちょうど40年ぶりの金沢開催ということもあって、当番幹事をはじめ大会をお世話した金沢大学医学部生理学関連講座に所属する各位の大会開催にたいする思い入れも強く、いろいろ新しい試みを盛り込もうとした。そのため、準備の途中で会場の変更や発表形式の変更などをお願いすることになり、会員の皆様にいささかのご迷惑をおかけする結果となったことをお詫びする。

今回の大会の特徴は、シンポジウムを含め口演をすべて OHP による発表としたことである。これは生理学会始まって以来の試みであるため、うっかりスライドを用意してこられる会員もあるやと思ひ、広報に努めるとともに、スライドから OHP シートを作成する機器も会場に用意したが、実際にそれを使用する必要もなく、きわめてスムーズに発表が行われた。すでに会員の皆様には OHP による発表に慣れておられる様子で、今回の OHP による学会発表についても評判がよく、種々の利点を考えてあえて今回の発表形式を OHP によるものとした私ども主催者側を安堵させた。

大会の準備は、過去の大会の調査からはじめた



が、とくに前々回の福井大会、前回の浜松大会の当番幹事をはじめ実行委員の方々からご教示をいただいた大会準備と運営に関しての貴重なご意見はたいへん参考になった。この紙上を借りて厚く御礼したい。

金沢には参加者2,000人規模の学会を同一の建物内で行えるような施設が少ない。金沢大学には、角間キャンパスに教養教育棟や文系の学部があるので、その講義室を使用すれば一応生理学会の規模の大会は開催できる。しかしそこには今大会で要求したような適当な広さの講義室が少なく、かつ会場への往復についてはかなり不便であるため、当初は市中心部の兼六園に近い本多町周辺の複数の公共の建物施設を会場とする予定で案内をさしあげていた。しかし、それでは自動車の交通が特に多い県道や市道を横切って建物間を移動しなくてはならず、危険でもあり、なにかと不便であったので、金沢経済大学の建物が改築されたのを機に、急遽そこを会場とすべく変更した。この変更については、運営委員の中にも多少の異論があったが、会場としての建物施設が改築直後できれいであり、文系の私学であるため講義室等をふくめて大学内の諸施設が広くゆったり配置され、かつ市内とくに金沢駅などからも近く、市中心部からの北陸鉄道とJRのバス便も比較的多いことなど幾つかの利点があり、そのように変更させていただいた。交通も、第2日目と3日目だけは、週末であることにも鑑み、北陸鉄道の臨時バ

ス便を朝の2時間、3日目には経済大学から金沢駅行きの臨時便を昼の2時間運行したが、とにかく大方の皆様にはこの会場についてはご満足をいただけたものと思う。

今回の生理学会大会を金沢経済大学において開催するに際しては、稲置学園の稲置美弥子理事長、山村勝郎学長をはじめとして同大学職員の皆様から、種々の面でご便宜を図っていただいた。大会の成功もそれに負うところがきわめて大きく、あらためて厚く御礼申し上げる。

大会の行事では、内外の招待講師による特別講演3題を1,260人収容できる稲置講堂で、教育講演とシンポジウム、一般口演は稲置記念館と本館のそれぞれの講義室で行った。ポスター会場は、3か月前に竣工したばかりの体育館の1階と3階を使って行った。体育館の1階では、機器展示を取り巻くような形でポスターパネルを設置したため、ポスター発表にも機器展示にもきわめて多くの方に参加していただいた。また、本館3階にある情報処理センターの設備を大会用に貸していただき、学会員が情報処理設備を自由に使えるようにしていただいたこと、学会員にたいする各種情報を各階のロビーと学生会館にあるテレビモニターで提示していただいたこと、動物実験シンポジウムのように大会間近になって当初のプログラムにはなかったセッションが開催できたのも、施設面で十分対応できた金沢経済大学であったればこそと考える。また、大会前日に開催された各種委員会と常任幹事も同大学内の施設で行われた。会場の周辺には金沢経済大学の駐車場が複数あり、大会に自家用車で参加された方々には便利であったと思う。年々自家用車で大会に参加される方の数が増えており、会場によっては路上駐車が問題になったこともあるが、今回はそのようなこ



とはまったくなく、自家用車でこられた会員の要求をある程度は満たしたのではないかと考える。

学生会館では、図書展示と石川県物産館の出店による金沢の名物の展示即売会を催した。また、稲置記念館1階のロビーでも弁当を販売し、500人を収容できる会場の一つを昼食時間中だけ食事のできる場所として開放した。その他食堂とカフェテリア、コンビニエンスストアや郵便局なども開かれており、多くの方が利用された。ただし、第2日目と3日目は土曜日、日曜日にあたり、郵便局や銀行のキャッシュコーナーなどが利用できなかったことはお詫びする次第である。

最近多くの学会で演題の申込などを電子メールで受け付けるようになってきた。生理学会大会でも、前々回の福井大会からフロッピーディスクと電子メールによる発表申込を受け付けるようになり、今回もそれを採用した。それらをデータベース化し、プログラム、各種索引などの作成には重宝した。その意味でこれは今後も継続されるようお勧めする。

しかし、許された予算の範囲内で現在のような冊子形式の予稿集を作るかぎり、もっとも重要なものは指定された用紙に清打された原稿であって、その点フロッピーディスクや電子メールによるものはあくまでも補助であった。今回電子メールで登録を送れば清打抄録原稿[B-1]は送らなくてよいように勝手に解釈された方もあって、予稿集の印刷業務が開始されてから、極端な場合は予稿集が会員の手元に届いてから、自分の演題が理由なく取り消されているという抗議があったり、大会事務局との間で多少のトラブルが生じた。また、電子メールで内容を送ってこられた方の中には、清打原稿用紙にしわだらけの原稿を貼りつけたものなどもあって、改めて大会本部でそれを作り直すなどの手間もあった。

冊子形式の予稿集は永年の生理学会の知恵が集積された結果であって、これを変更する場合にはたいへんな論議が必要であろう。それに対して、抄録のフロッピー化、電子メール化については歴史が浅く、まだ情報処理の能力が学会員の間できわめてまちまちである現在のような状況で、それだけで予稿集を作成することには無理であろう。やがては電子メールの演題申込のみで予稿集が作られる、あるいはそれを予稿とする時期が来るであろうと思うが、現在はまだ従来のような予稿集の製作方法をとらざる

をえないので、このあたりのことを会員に十分徹底させておく必要があると感じた。さもないと、会員個人による勝手な判断が入って、例えば電子メールで抄録を送ってあるから改めて紙の上に清打した原稿は不必要であるとかの混乱が生じよう。近い将来を見越し、電子メールなどによる抄録集作りについては毎年の大会当番幹事だけが勝手に考えるのではなく、生理学会として討議し、毎年の登録手続に大幅な違いのないように、しかるべき規定ないしは取り決めを作っていたが、会員への利便を計っていただきたいというのが偽りない感想である。

今回も一般の研究発表は口演とポスター発表に分けたが、従来通り口演発表は1研究単位について1題とした。しかし果たしてそれでよかったかどうか。現在のように研究単位についての考えと実情がだいぶ変わってきている時、昔のように1生理学講座だけを1単位と考えるとよいのかどうか、たいへん悩んだところであった。生理学講座を研究単位とすると、医学部・医科大学以外のいわゆる傍系の研究機関に属する人あるいは個人の資格で学会に参加している人などは常に口頭発表の場から締め出されることにもなる。この点、教室には所属しない名誉教授でまだ活発に研究活動を続けておられる方などのご心配はかなり大きいものがある。また、大講座制をとっている大学あるいは研究者人口のきわめて多い研究室の方には逆の意味での不利も生じる。このあたりについても常任幹事会などで一度検討をお願いしたい。

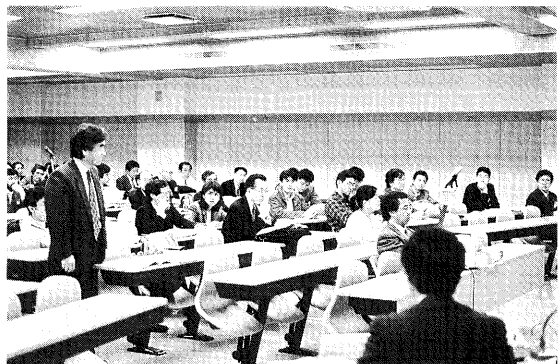
生理学会大会は日本生理学雑誌やJJPの発行と並んで生理学会の行うべきたいへん大きな行事であるが、その運営は当番幹事の意向に全面的に任せられている。これは生理学会がその発足当時から維持してきた自由主義的な考えの現れであるが、その利点を十二分に使った大会運営はなかなか難しい。今回は、キャバナック教授の特別講演の時間を10分間拝借し、金沢コンベンションビューローからアトラクション補助を受けてソプラノ歌手によるリサイタルをさせていただいた。会員の皆様の評価はともかく、それとて計画した側にはかなりの勇気の要ることであった。そのようなイベント以外に、せっかく経済大学の情報処理センターを大会期間中学会員に開放していただいたのであるから、生理学の研究、教育における情報処理の問題などをテーマとした、ある

いは前述の電子メールによる演題の申込などについての意見交換の場などとしてそれを利用していただけでもよかったと思う。その他にも利用できる講義室が多数あって自由に使えたのであるから、その事についてあらかじめもっと広報に努めるべきであったというのが私どもの反省である。

ちょうど40年前に金沢で第35回日本生理学会大会が開催されたが、その時の記念写真にはずいぶん多くの方が写っておられる。しかし、年々記念撮影に参加する人の数が減って、この頃ではせいぜい数十人しか写真に収まらない。今回は、特別講演の直後にその会場で記念撮影を行ったが、それでも写真に収まった方の数はそれほど多くなかった。

学会の大会は、研究の発表ばかりではなく、会員の懇親あるいは情報交換の場としても利用されるべきで、大会の主催者側としては会員にそのような場を提供する義務があると考えている。予稿集の表紙に金沢出身の生理・化学者高峰譲吉の生家の一部を印刷し、高峰の業績を通路の壁に展示したのも、また昭和33年に行われた生理学会金沢大会の写真や1923年のエジンバラでの国際生理学会大会の記念写真を展示したのも、多少なりとも生理学と生理学会の歴史について話題を提供し、それらをきっかけにして将来の生理学会の在り方などについて会員相互で話し合っていたく機会を作りたいと考えてのことであった。幸い会員各位にはその意図を十分汲んでいただいたやに思われ感謝申し上げます。

今回の大会では、大会案内(第2報)が8月中に会員の手元に届くよう原稿を作成していたが、案内が掲載されるべき生理学雑誌の発行が大幅に遅れたため、各生理学講座宛に、案内が届き次第参加・発表申込をしていただけるようあらかじめの準備をお願いする手紙を発送した。これもいわゆる研究単位へ



の通知となったため、前述のようなそれに該当しない会員には連絡が届かなかった恐れがあった。したがって、第2報にうたった参加・発表申込の期限を1週間延期した。大部分の方はその期日内に申込を完了していただいたが、中にはそれを大幅に超過して申込まれる方もあって、プログラムの編集業務に多少の障害となった。そのようなことはなにも今回に限ったことではなからうかと思うが、響響をかうことをあえて覚悟して申せば、定められた期限を守るということはマナーの問題であり、研究だけではなく、教育にもたずさわられるわれわれ会員が常に心掛けねばならぬ大切な点であると思う。

日本生理学会雑誌での大会案内(第2報)が予定より遅れることの多いのは、それが掲載される7・8合併号に原著論文が載るためではなからうかと思う。その場合、もしその校正が遅れると、会員4,000人近くに送られるべき案内が遅れることになって、各方面に迷惑がおよぶ。今後大会案内(第2報)の掲載は8月以前に発行されるオフセット版の号の一つを大会特集号にしてそれに綴りこむようにしたらいかがであろう。そのためにはおそろくながしかの経費が必要にならうが、案内の遅れを心配する気苦労を考えたら、そんな出費など僅かなものではなからうか。

特別講演は海外から Michel Cabanac (カナダ)、David A. Brown (イギリス)の2名の教授、国内から中西重忠(京都大)教授にお願いし、稲置講堂でそれぞれ1時間にわたり、発熱の系統発生から情緒と意識の研究、ムスカリン受容体と神経生理学、グルタミン酸受容体と脳生理学についての講演をいただいた。いずれの講演にもたいへん多数の会員の出席があり、好評であった。今回は学会員以外からも話題を提供していただく目的で、金沢大学医学部動物実験施設の早川純一郎教授に動物実験反対のもたらしもの—動物実験支持の立場から—と題して、同薬学部辻 彰教授に薬物消化管吸収の分子機構と題して、それぞれのご専門の立場で教育講演をお願いした。これも会場に溢れんばかりの出席者があってたいへん好評であった。

教育シンポジウムは、手落ちがあって大会予稿集にそのプログラムが掲載されておらず、たいへん迷惑をおかけした。急遽生理学会大会のホームページでそれを追加するとともに、大会当日種々の方法で

大会参加者にそれを周知すべく手配した。大会開催日より前に発行になるはずの生理学雑誌60巻1号(1998)にもそれを挟み込んだが、その発送が大会期日ぎりぎりであったため、中には金沢大会から帰られてからそれを目にされた方もあったかもしれない、これまたお詫びを申し上げる。教育シンポジウムのテーマは「医学教育の新しい動向」であったが、この問題に対する会員の関心は高くきわめて盛会であった。

動物実験シンポジウムは前述のように当初のプログラムにはなかったものであるが、最近の国内外での動物実験反対キャンペーンはますます激しく、生理学者としてそれにどう対処していくかを討議するために必要不可欠なシンポジウムであり、急遽「生理学教育で動物実験をどう教えるか」のテーマで開催されたものである。これもホームページで案内するとともに、会場で種々の方法でアナウンスを行った。前日に行われた早川教授の教育講演の内容とも併せ、白熱した討論が行われ、たいへん実り多いシンポジウムであった。

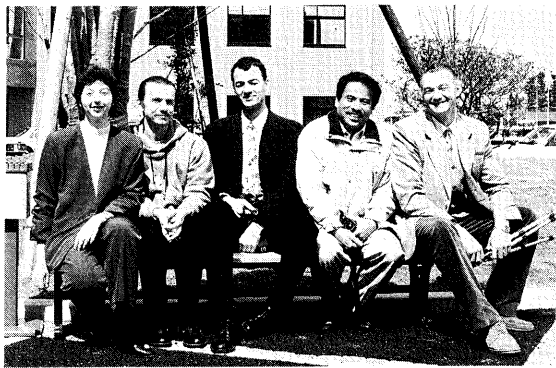
グループディナーは、大会前日26日～初日27日にかけて10グループが1年ぶりの旧交を温め合い、各会場とも当日参加もいる程の盛況であった。また金沢近郊の温泉での泊まりがけのグループもあり一晩中飲み語り合ったということであり、グループディナーの設立の主旨などから考えても、よろこばしいかぎりであった。

大会関連行事

サテライトシンポジウム「slow synaptic responses and modulation」を主催して
東田陽博

1997年5月、第75回日本生理学会大会の3人の当番幹事で、特別講演者の一人にロンドン大学薬理学教室のD. A. Brown教授を迎えることに決めてから、このサテライトシンポジウムの企画を考え始めた。

Brown教授はカエルの交感神経節を使った研究で、ことにMカリウム電流を発見したことで、つとに有名である。私もマウス交感神経節原発の神経腫瘍細胞を使っていることもあり、この末梢神経節細胞の生理学を中心にシンポジウムを開くことを考えた。交感神経節の生理学では、久留米医大の瀧名



誉教授を中心とする業績は世界に誇ってよいものの一つであると常々考えていたところであり、この分野の今日の発展をまとめたいと考えた。またその年の始め、偉大な神経生理学者である Eccles 先生が亡くなられたことでもあり、Eccles 先生のもとに留学されていた頼瀨先生を、Keynote lecturer にすることも時になつてきていると考えた。

実行するにあたっては、頼瀨先生の同門である、名古屋大学の久場先生に全面的に協力していただくことにした。特に、3年前の名古屋大会の日英シンポジウムにおいて、久場先生は Ca シグナリングで大変すばらしい会を主催されたこともあり、その流れを続けることにした。ただし、名古屋大会では豪華な顔ぶれで行われたのに、各演者 1 人 1 ページのプロシーディングしか残されていないことを残念に思っていたので、今回のシンポジウムでは、本を出版することをミーティングに続く第二の大きな目標に据えることにした。

久場先生と協議の末、シンポジウムのタイトルを表記のようにし、招待講演者を募った。本の出版に多大の費用の要ることも考え、招待に伴う費用を少なめにしたにもかかわらず、最終的に、イギリスから 2 名、ノルウェーから 1 名、カナダから 1 名と 4 名の海外講演者を確保でき、国内からは約 20 名の参加の承諾を得た。さらに、本シンポジウムに、学術振興会の未来開拓事業の吉岡プロジェクトに中間研究発表会を兼ねてもらふことにし、フランスおよび米国から各 1 名を含む 4 名の発表者を加えることにした。最終的にはポスター発表 27 を含め、98 名の参加となった。プログラムは、頼瀨先生による「小さな脳・神経節神経細胞の生理学」に引き続き、M 電流に関しては 4 題、K 電流ムスカリン受容体による制御について 4 題、Ca 流入によるプレシナプス性

制御 5 題、最後に発達とプラスティシティー 5 題を加え、元金沢大学におられた現大阪大学の津本教授および、本年 4 月 1 日から金沢大学に来られた狩野教授に講演していただき第 1 日目を締めくくった。後、ディナーに移り金沢学院大学の学生による加賀宝生流の能舞を披露してもらい、海外からの講演者に、日本の文化の紹介も忘れなかった。第 2 日目は、Ca による Ca 遊離 CICR や Ca 流入による制御について 5 題、分泌のメカニズム 3 題、グルタミン酸を含む種々の受容体機能についての講演が 6 題行われた。発表は、30 分のうち 5 分以上の discussion をもうけた。テーマがそれぞれ近いせいか、どの講演にも活発な討論があったのは驚きであった。これなら、このテーマでゴードン会議を日本で開催できると考えた次第であった(ちなみにゴードンでは 30 分講演、30 分質疑)。

会議に先立ち行ったレセプションも、ワインを仲立ちに、同じことを研究する仲間の交流が大層盛り上がった。また、長崎大の榎山夫妻、東大の高橋智幸教授、早稲田の小島博士等、東田、Brown Dolphin を加えて University College London の同窓会ともなった。

教室員、名大のスタッフや、アルバイトに使った大学生(実は私の子供達)、皆それぞれの役目をよく果たして運営上困ることはなかった。ただ、コーヒー屋さんが葬式で準備に来なくて、最初のコーヒープレイクが、コーヒーナしでやらねばならないかと心配したこと、会場の金沢大学医学部記念館が(口演発表会場は割と豪華で雰囲気はよかったが)、古い建物であったためトイレが男子用、女子用と分れておらず、女性からクレームがついてセクハラになってはいけなかったので大変慌てたことぐらいであった。

Ca チャンネルの仕事で元気いっぱいロンドン大学の Dolphin 博士が I enjoyed my stay and was very impressed by the standard of presentations and level of discussion at the conference especially as it all took place in English と感謝の手紙を送ってくれた。最後に、このシンポジウムの後、Brown 教授に金沢大学との交流が 10 年になり、金沢大学の international presence を高めたことを表彰して、金沢大学名誉博士号が贈られたことを付記しておく。

サテライトシンポジウム「Physiology and pathophysiology of sweating

on the brow」について

永坂鉄夫

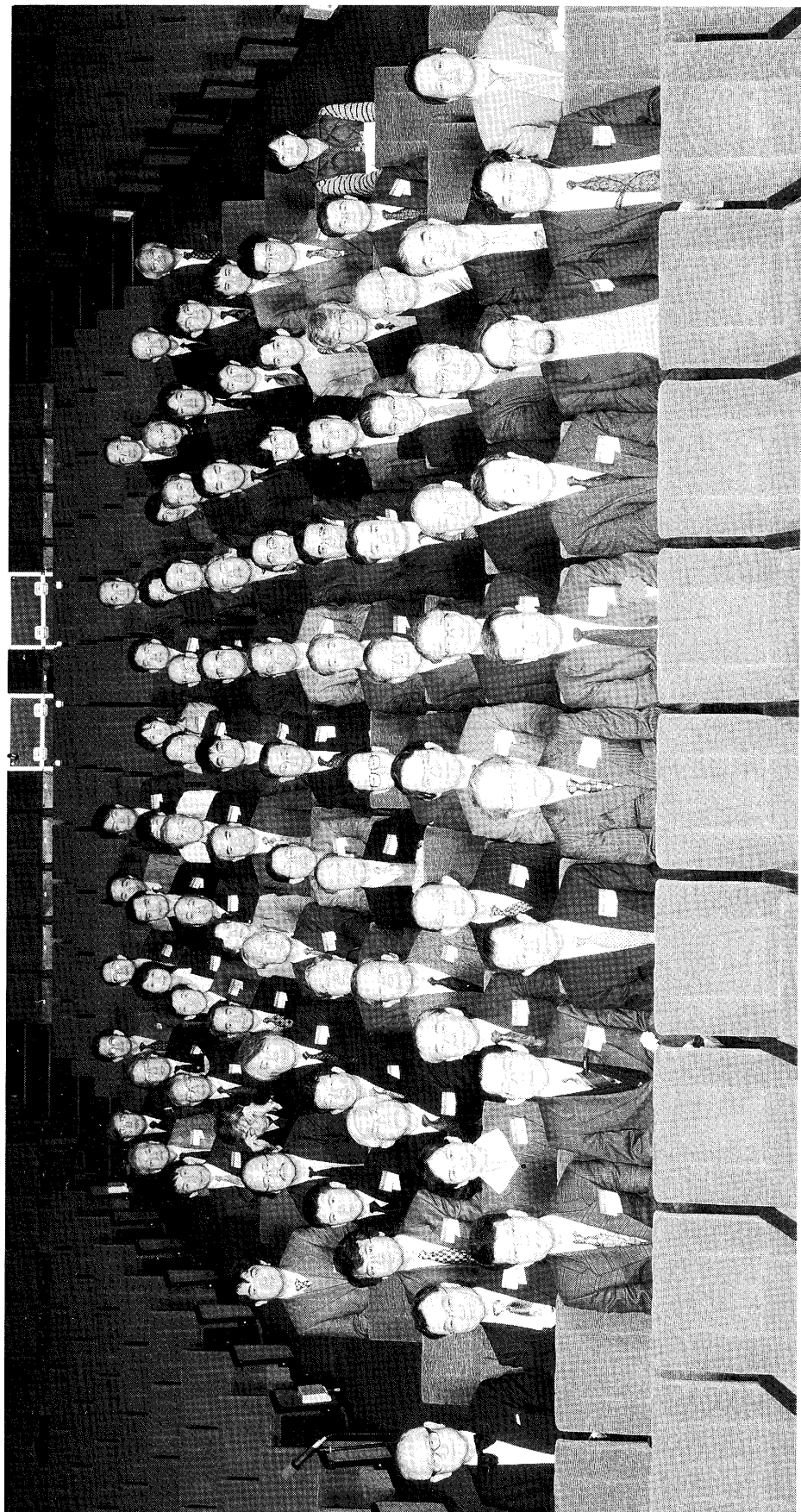
第75回日本生理学会大会では、特別講演の講師の一人としてカナダから M. Cabanac 教授(Laval 大学)を招待しており、この機会に、ヒトの選択的脳冷却について文字通り世界の第一人者である同教授とその愛弟子である H. Brinnet 博士(フランス)にも参加してもらい、3月29日午後3時から6時まで、金沢シテイモンドホテルのホールで、このシンポジウムを開催した。またこのシンポジウムはこのテーマを含めたヒトの体温調節の研究をしてきた私が今春をもって金沢大学を停年退職するのを記念する意味での企画でもあって、その企画・実行にお骨折りいただいた小川徳雄愛知医大名誉教授、平田耕造神戸女子大教授に感謝する。

シンポジウムでは、Cabanac 教授の「はじめに」からはじまって8名の演者による講演が行われた。

公用語は broken English、またシンポジウムの開始前と休憩時間中には Brinnet 博士がこのシンポジウムのためにわざわざフランスから運んだボルドーワインなどのサービスも行われ、和気あいあいのうちにぎっくばらんな討議が持たれ、実り多いシンポジウムであった。

第6回懇親テニス大会

第75回日本生理学会大会終了後の3月29日午後1時半から、会員の親睦を図るために、恒例の懇親テニス大会を行った。好天に恵まれ、金沢経済大学テニスコート4面を使って、総勢20数名の参加をえて、その腕を奮っていただいた。開催日が雨天の場合には、ポスター会場となった体育館のコートを使用する予定であったため、体育館の現状復帰を関係各方面に急がせたが、それも杞憂に終わったことは喜ばしいことであった。この大会の準備、開催にあたってご協力をえた金沢大学、金沢経済大学の関係者の皆様にこの紙面を借りて厚く御礼いたしたい。



第75回 日本生理学会大会

平成10年3月27日～29日 於 金沢経済大学

INFORMATION

第53回 日本体力医学会大会 開催要綱 第53回国民体育大会 平成10年 かながわ・ゆめ国体

日本体力医学会大会は国民体育大会の趣旨を踏まえて開催されてきたもので、本大会も第53回国民体育大会(かながわ・ゆめ国体)の関連行事として開催するものであります。

1. 主 催

- ・日本体力医学会(日本医学会第39回分科会)
- ・第53回日本体力医学会事務局

2. 後 援

- ・文部省
- ・神奈川県
- ・横浜市
- ・川崎市
- ・神奈川県教育委員会
- ・神奈川県医師会
- ・神奈川県体育協会

3. 目 的

本大会は国民の健康維持・増進や競技力の向上を図るため、体力医学、スポーツ医学、健康科学等の分野において次の事業を目的とし、開催するものである。

1. 市民スポーツないしは健康スポーツにおける健康・体力増進に関する医学的研究
2. オリンピックを始めとする競技スポーツの成績向上に関する医学的研究
3. 生体における実験・研究姿勢としてのモラルの確立
4. 体育やスポーツ現場での指導者に対する資質向上のための教育的指導

4. 日 程

平成10年 9月16日(水)・17日(木)・18日(金)

5. 場 所

〒220-0012 神奈川県横浜市西区みなとみらい1-1
パシフィコ横浜会議センター

TEL 045-221-2121 FAX 045-221-2136

6. 連絡先

〒216-8511 神奈川県川崎市宮前区菅生2-16-1
聖マリアンナ医科大学生理学2内
第53回日本体力医学会大会事務局
TEL & FAX 044-975-0577
e-mail : seiri2@marianna-u.ac.jp

第53回国民体育大会 かながわ・ゆめ国体 第53回日本体力医学会大会講演会(公開)のお知らせ

開催期間：平成10年 9月16日(水)、17日(木)、18日(金)

1. 記念講演会

「鼎談：トップアスリートへの道程」

松岡修造(プロテニスプレーヤー)

原辰徳(元プロ野球選手)

奥野史子(バルセロナオリンピック・シンクロ銅メダリスト)

9月16日(水) 午後6時30分～8時00分

2. 「臨床スポーツ医学の現状と将来」

高澤晴夫(横浜市スポーツ医科学センター室長)

9月16日(水) 午後2時30分～3時30分

3. 「高齢者の筋トレーニング」

勝田茂(筑波大学 教授)

9月18日(金) 午後1時30分～2時30分

4. 「熱と体力・健康」

山村雅一(東海大学教授)

「発想の転換が記録を伸ばす」

秋山仁(東海大学 教授)

9月17日(木) 午後3時30分～6時00分

5. 「画像で生体を観る」
鈴木直樹(東京慈恵会医科大学 助教授)
「ゾウの時間, ネズミの時間, 運動の時間」
本川達雄(東京工業大学 教授)
9月18日(金) 午後2時30分～5時00分
6. シンポジウム I 「国民体育大会のメディカル
チェックの現状と将来」
9月17日(木) 午後3時30分～6時00分
7. シンポジウム II 「測れる体力・健康, 測れない
体力・健康」
9月18日(金) 午後2時30分～5時00分
- 会場: パシフィコ横浜会議センター
横浜市西区みなとみらい1-1
TEL 045-221-2155

参加費: 無料

申込方法:

- ① 往復はがきを1人1枚使用.
- ② 往信用の裏に, 参加希望講演番号(1～7, 複数可)と住所, 氏名を記入.
返信用の表に住所, 氏名を記入.
- ③ 締め切りは平成10年8月15日(応募者多数の場合は抽選)

申込・問い合わせ先:

〒216-8511 川崎市宮前区菅生2-16-1
聖マリアンナ医科大学 生理学 2
第53回日本体力医学会大会事務局
TEL & FAX 044-975-0577

第3回酸素ダイナミクス研究会

酸素ダイナミクス研究会は, 生体における酸素輸送・代謝のメカニズムを, 基礎医学・臨床医学・生物学・理工学等の幅広い視点から, 多角かつ横断的に議論する場です.

以下の要領で第3回の研究会を開催します.

日時: 1998年9月19日(土)
場所: 東京医科大学病院 6階会議室
(東京都新宿区西新宿6-7-1)

プログラム(順不同):

1. 特別講演:(演題未定) Britton Chance,
Department of Biochemistry/Biophysics,
University of Pennsylvania
2. 血管内皮細胞の低酸素応答
山地亮一¹, 高橋佐江子¹, 長尾香里¹, 村上智
嘉子², 梶本五郎², 乾 博¹, 中野長久¹(¹大阪
府立大学・農学部・応用生物化学, ²神戸学院
大学・栄養学部・食品栄養学)
3. 一酸化窒素の組織・細胞の酸素・栄養飢餓適応
反応における役割
江角浩安(国立がんセンター研究所支所)
4. NO吸入と酸素運搬
公文啓二(国立循環器病センター・外科系集中
治療科)

5. 100%酸素吸入高酸素血下の賦活応答脳血流量
の増強
菅野 巖, 藤田英明, 畑澤 順(秋田県立脳血
管研究センター)
6. 体外循環下の脳内酸素ダイナミクスと神経
学的予後
垣花泰之(鹿児島大学医学部付属病院集中治療
部)
7. ニボウ式高速共焦点顕微鏡による蛍光観察一心
筋細胞内 Ca^{2+} 動態について—
石田英之(東海大学医学部生理科学)
8. 運動時の局所血流調整と骨格筋の酸素需給バラ
ンス

加賀谷淳子(日本女子体育大学・基礎体力研究所)

連絡先: 〒990-9585

山形市飯田西2-2山形大学医学部第1生理

酸素ダイナミクス研究会事務局

TEL 023-633-1122 内線5213

FAX 023-628-5215

電子メール eiji@med.id.yamagata-u.ac.jp

研究会ホームページ

http://133.24.136.253/OxygenDynamics/
OxygenDynamics.html

第14回 臨床神経生理学東京談話会

日時：1998年11月21日(土) 14:00～18:00

場所：リバーサイド読売ビル14階

協和発酵第一会議室

(TEL 03-5641-8615)

〒103東京都中央区日本橋箱崎町36-2

(営団地下鉄半蔵門線「水天宮前駅」より
徒歩5分)

営団地下鉄日比谷線・都営浅草線

「人形町駅」より徒歩10分)

会費：2,000円(会場整理費・通信連絡費)

テーマ：「脳機能の非侵襲的計測：機能画像

(fMRI, PET, 近赤外光画像, MEG)の現状」

プログラム：

1. 「fMRIによる運動制御機構の解析」

東京大学神経内科 坂井克之

2. 「PETによる脳機能・代謝～脳一分子一心の研究へ」

(財)大阪バイオサイエンス研究所 渡辺恭良

3. 「光を用いた脳機能計測—現状と将来」

北海道大学電子科学研究所 田村守

4. 「人間の脳の高次機能メカニズム理解の試み：
脳磁界による計測と解析」

NTT基礎研究所 今田俊明

連絡先：〒156-8585 東京都世田谷区上北沢2-1-8

臨床神経生理学東京談話会事務局

東京都精神医学総合研究所 精神生理 橋本勲

TEL 03-3304-5701・FAX 03-3329-8035

e-mail ihashi@prit.go.jp

第3回 グリア研究会

日時：平成10年11月28日(土)

10:00～17:00(予定)

会場：大阪大学医学部講義棟

大阪府吹田市山田丘2-2

会長：関西労災病院 院長 早川 徹

演題応募締め切り：平成10年9月10日

研究会事務局：大阪大学医学部脳神経外科

担当 吉峰俊樹・甲村英二

TEL：06-879-3652 FAX：06-879-3659

E-mail：glia3@nsurg.med.osaka-u.ac.jp

共催：グリア研究会

田辺製薬株式会社

演題の応募等お問い合わせは研究会事務局までお
願い致します。なお、応募演題多数の際にはポスター
による発表もございますので、予めご了承下さい。

1999年度「女性科学者に明るい未来をの会・猿橋賞」の受賞候補者 及び研究助成候補者の推薦依頼について

「女性科学者に明るい未来をの会」(1980年創立)は、自然科学の分野で、顕著な研究業績を収めた女性科学者に、毎年、賞(猿橋賞)を贈呈してまいりました。

1990年度からは、さらに、海外のシンポジウム等
に出席し、論文を発表する若手の女性研究者にたい

し、研究助成することいたしました。

賞金と助成金は、本会を母体として新設された、
公益信託(1990年3月13日文部省認可)「女性自然科学
者研究支援基金」(受託者 東洋信託銀行株式会
社)から支出されます。

つきましては、下記の要領により受賞候補者と研

究助成候補者の推薦をお願いいたします。

記

猿橋賞

1. 本賞は自然科学の分野で、顕著な研究業績を収めた女性科学者(ただし、下記の推薦締切日で50才未満)に贈呈します。
2. 本賞は賞状とし、副賞として賞金(30万円)をそえます。
3. 本賞の贈呈は1年1件(1名)です。
4. 所定の用紙に受賞候補者の推薦対象となる研究題目、推薦理由(400字程度)、略歴、主な業績リスト、主な論文別刷10編程度、及び推薦者氏名・肩書きを、本会事務所までお送り下さい。
5. 締切りは1998年11月30日(必着)。
6. 第19回の賞贈呈式は、1999年5月、東京において行なう予定です。

なお、最近3年間の猿橋賞受賞者は次の通りです。

猿橋賞受賞者

第16回(1996)理化学研究所主任研究員

川合真紀博士

「固体表面における化学反応の基礎研究」

第17回(1997)名古屋大学生物分子応答研究センター

助教授 高倍鉄子博士

「植物耐塩性の分子機構に関する研究」

第18回(1998)千葉大学大学院自然科学研究科教授

西川恵子博士

「超臨界流体の研究」

研究助成

1. 海外のシンポジウム等に出席し、論文を発表する女性研究者に対し、研究助成をいたします。
2. 助成金は1件10万円とし、年に数件とします。
3. 所定の用紙に推薦対象者(各締切日において満40才未満)の略歴、研究業績、国際会議名(主催団体、開催場所、年月日)、発表論文題目、推薦理由等、及び推薦者氏名・肩書きを記入して、本会事務所までお送りください。
4. 締切は1998年11月末日と、1999年4月末日の2回。

女性科学者に明るい未来をの会

〒166-0002 東京都杉並区高円寺北4-29-2-217

電話 03-3330-2455(FAX 兼用)

日本医学会だより

1998年5月 No. 19

第25回日本医学会総会

第25回日本医学会総会(高久史磨会頭)は、基本理念、「社会とともにあゆむ医学—開かれた医療の世紀へ—」の下に、学術講演、医学展示の準備を進めている。開会講演は伊藤正男氏に、閉会講演は立花隆氏に決定した。

学術講演の日程は平成11年4月2日(金)～4日(日)、会場については東京国際フォーラム、東京国際展示場、グランパシフィック東京を予定している。医学展示は3月30日(火)～4月8日(木)、東京国際展示場で行われる。

展示は、一般市民にも開かれた「生命(いのち)の博覧会」とし、第1館：人と病気の闘い、第2館：病院探検、第3館：安全都市・在宅ケア、第4館：世界に広がる医療、第5館：市民の広場という構想

の下に展開される。

日医ニュースに第25回日本医学会総会ガイドを発行するなど、広報活動も活発である。

登録は、平成10年3月1日より事前登録の受付を開始した。登録料は据え置きとし、新たに団体割引制度を設けた。クレジットカードでの支払いもできるように便宜を図っている。

総会のホームページのアドレスは、<http://bube.umin.u-tokyo.ac.jp/isoukai/>。また日本医師会ホームページの<http://www.med.or.jp/>ともリンクしているの、ご覧いただきたい。

第65回日本医学会定例評議員会

標記評議員会を、平成10年2月24日(火)に開催した。森日本医学会長の挨拶として「日本医学会は、この1年間、比較的平穏であった。しかし、世の中では、

医学・医療の問題を含めてさまざまな出来事があり、そうした際に、日本医学会の意見を求められたことも少なくない。日本医学会としては、今後、政府、社会からのどのような協力依頼にも応えうるように、みずからの力を養い、実力をつけて期待に副いたいと考えている」と述べた。

同日に日本医学会役員改選が行われ、会長に森亘現会長が再選、副会長は基礎系に伊藤正男理化学研究所脳化学総合研究センター所長が新たに選出され、社会系に小泉明産業医科大学学長、臨床系に高久史麿自治医科大学学長がそれぞれ再選された。任期は、平成10年4月1日から平成12年3月31日迄。

また、2003年に開催予定の第26回日本医学会総会の開催地が福岡に、会頭には杉岡洋一九州大学総長が決定した。

日本医学会に新たに加盟する分科会として、日本疫学会が決定した。これで日本医学会を構成する分科会は92を数えることとなった。

第110回日本医学会シンポジウム

「生活習慣と慢性疾患」が、平成10年6月26日(金、10:00~17:00)に日本医師会館大講堂で開催される。本シンポジウムの組織委員は、田中平三、小林修平、古野純典の3氏である。参加希望者は、日本医学会あてに葉書で申し込まれたい。参加費は無料、また本シンポジウム記録集は、刊行時、希望者に贈呈の予定。

プログラムの概要は、下記のとおり。

I. 生活習慣と健康

1. 食事と健康／香川靖雄(女子栄養大) 2. 運動と健康／佐藤祐造(名大・総合保健体育科学センター) 3. ストレス、社会生活と健康／森本兼囊(阪大・環境医学) 4. 成長期から生涯を展望した生活習慣と健康／村田光範(東女医大・小児科学)

II. 生活習慣とがん予防

5. 喫煙関連がんの最近の知見／本荘哲(防衛医大・公衆衛生学) 6. 飲酒とがん／田島和雄(愛知がんセンター・疫学部) 7. 運動とがん予防／徳留信寛(名市大・公衆衛生学) 8. 食物・栄養とがんの1次予防／津金昌一郎(国立がんセンター・臨床疫学)

III. 生活習慣の改善と臨床医

9. 高血圧／久代登志男(日大・内科学) 10. 高

脂血症／板倉弘重(国立健康・栄養研究所) 11. 肥満／嶋本喬(筑波大・地域医療学) 12. 糖尿病／清野裕(京大・病態代謝栄養学)

日本医学会の加盟申請

平成10年度の加盟申請の公示は、平成10年5月15日に行い、7月31日で申請を締切る予定。

審査は新規加盟審査委員会で審議検討した結果を、協議会、幹事会の議を経て評議員会で審議し、最終的に決定される。ちなみに平成9年度の新規加盟は1学会のみであった。なお、加盟の申請書は、日本医学会あて請求されたい。

医学用語管理事業

医学用語管理委員会は、委員9名(草間悟委員長)により構成。「日本医学会医学用語辞典」、「医学用語標準化の調査研究」、「診療科別標準傷病名集」の実績を基礎として、医学用語辞典 英和 第2版(全面改訂)にむけて作業を開始した。まず各分科会に対し、現在の日本医学会医学用語辞典(第1版第2刷)に関し追加、訂正、削除したい用語の希望提出方を昨年5月に依頼した結果、12月末日までに65学会から回答を得た。分科会からのこれらの要望は、委員会で整理し、改訂版には、分科会用語委員の意向を十分に反映したいとしている。英和辞典第2版の刊行は、2001年3月を目指している。

医学賞・医学研究助成費

医学賞・医学研究助成費の選考は、日本医師会から日本医学会に委任されている。医学賞・医学研究助成費についての候補者の推薦は、4月下旬に日本医学会各分科会長、全国大学医学部長・医科大学長、その他諸関係機関長に依頼した。各要項の概略は、下記のとおり。

医学賞要項 1. 日本医師会医学賞は、日本医師会会員で、医学上重要な業績をあげたものに授与する。2. 本賞は、毎年1回、基礎医学・社会医学・臨床医学を通じ3名に授与する(副賞は1名500万円)。

医学研究助成費要項 1. 日本医師会医学研究助成費は、日本医師会会員で、医学上将来性に富む研究を行っているものに授与する。2. 本助成費は、毎年1回、基礎医学・社会医学・臨床医学を通じ15

件に授与する(1件150万円).

各機関長からの推薦は, 医学賞は各部門1名, 助成費は各部門を通じ3件以内.

認定医制についての三者懇談会

第20回懇談会において, 学会認定医制協議会から, 「学会認定医制協議会会報第2号」を発行したとの報告があり, その中には協議会の現状, 医療提

供体制の抜本的改革案, 認定医の表示を目指した調整と整備等の状況が掲載されている.

1996年度には外科関連の学会による認定・専門医制度の再編成案が提示されたが, これに呼応して今年度, 内科関連学会でも再編の動きがみられ, その報告が詳細に行われた.

これらが順調に整備されれば, 学会主導型の専門医制の整合が一層進捗することになるろう.

CALENDAR

主な学会開催日程

開催日 (演題縮切)	名 称	会 場	連 絡 先
98. 8. 2- 8 (98. 5. 1)	第3回バイオメカニクス世界会議	札幌：北海道大学	大阪大学大学院基礎工科学システム 人間系機会科学 FAX：06-850-6171 E-MAIL：office@wcb98.me.es.osaka-u.ac.jp URT：http://wcb98.me.es.osaka-u.ac.jp/
98. 8.29	第13回北海道臨床体温研究会	札幌：ホテルニューオー タニ札幌	札幌医大 麻酔「臨床体温編集事務局」並木 ☎011-611-2111(3568) FAX：011-631-9683
98. 8.29	第6回日本発汗研究会総会	長野：看護総合センター ながの(松本市)	信州大 医 第一生理 伊古美 ☎0263-37-2597 FAX：0263-36-5149
98. 9.15 (98. 7.31)	第14回疲労研究会	横浜：パシフィコ横浜 5 F	聖マリアンナ医科大学 第二生理 ☎ & FAX：044-977-3915
98.10. 8-10 (98. 6.15)	第18回産業医科大学 国際シンポジウム	福岡：産業医科大学 ラマツイーニホール	産業医大 第一生理 山下 ☎093-603-0815 FAX：093-603-0731
98.10.11-16 (98. 6.15)	第4回国際神経内分泌学会議	福岡：北九州国際会議場	産業医大 第一生理 山下 ☎093-691-7420 FAX：093-692-1711
98.10.19-21	第7回日本バイオイメージング 学会学術集会	浜松：アクトシティ浜松	浜松医大 光量子医学研究センター 寺川 ☎053-435-2092 FAX：053-435-2092 E-mail：takker@hama-med.ac.jp URL：http://www.hama-med.ac.jp/w3a/photobioimage.html
98.11. 6- 7	第11回日本体力医学会スポーツ医学研修会 第3回スポーツ外傷・障害コース	東京：東京慈恵会医科大学 高木会館	(財)日本学会事務センター内 日本体力医学会 ☎03-5814-5800 FAX：03-5814-5823
98.11. 6	第50回日本生理学会 中国四国地方会	愛媛：エスポアール 愛媛文教會館	愛媛大 医 第二生理 田中 ☎089-960-5245 FAX：089-960-5246 E-mail：jtaraka@m.ehime-u.ac.jp
99. 3.28-30 (98.11. 7)	第76回日本生理学大会	長崎：長崎大 文教キャンパス	長崎大 熱帯医研環境生理 ☎095-849-7820 FAX：095-849-7821
99. 8.22-25	第4回頭・頸部運動制御 国際シンポジウム	東京：東京医大 臨床講堂	JCS：日本コンベンションサービス(株) ☎03-3508-1214 FAX：03-3508-0820 E-mail：ishns@convension.co.jp
99. 8.24-28	The 1 st International Conference on Control & Diseases of Sodium Dependent Transport Proteins & Channels	静岡：コンベンション アーツセンター	静岡県立大 薬 祐田 ☎054-264-5673 FAX：054-564-5672 E-mail：suketa@ys.shizuoka-ken.ac.jp

* INFORMATION この欄への記載をご希望の方は開催日の3ヶ月前までに事務局宛お送り下さい。

RECORDS

日本生理学会平成10年度第1回常任幹事会議事録

会 期：平成10年3月26日(木) 午後1時30分～5時

会 場：金沢経済大学

出席者：相川忠臣(次期当番幹事)，有田 眞，伊藤正男，入來正躬，植村慶一，小澤壽司，小野武年，加藤 聖(当番幹事)，金子章道，熊澤孝朗，熊田 衛，栗原 敏，黒島晨汎，小坂光男(次期当番幹事)，佐藤昭夫，佐藤 誠，菅 弘之，瀬山一正，高田明和(教育委員会委員長)，高橋國太郎，丹治 順，津本忠治，富田忠雄，中島祥夫，東田陽博(当番幹事)，福田 淳，堀 哲郎，本郷利憲，本間研一，三浦光彦，森本武利，山下 博

欠席者：工藤典雄，久保田 競(動物実験委員会委員長)，畠瀬修，松尾理

議 長：永坂鉄夫(常任・当番幹事)

<報告>

1. 庶務報告(本郷庶務幹事)：会員について，平成9年10月～10年3月の入会98名，退会69名，自然消滅144名，現在の会員数3,555名(一般会員3,271名，特別会員30名，名誉会員6名，準会員181名，賛助会員33名，寄贈交換34件)であることが報告された。

山田科学振興財団研究援助の候補者に本間さと氏(北大)と山岡薫氏(広島大)を推薦したと報告があった。

(財)神奈川科学アカデミー平成10年度第I期教育講座，第5回アジア学術会議—科学者フォーラム—(1998. 3. 11～13)，乗物環境シンポジウム(1998. 4. 3)，1st ICSDT (International Conference on Control & Diseases of Sodium Dependent Transport Proteins & Ion Channels 1998. 8. 24～28)，日本膜学会第20年会(1998. 5. 14～15)の各集会に対する協賛または後援の要請に対して応諾した旨報告された。

産業雇用安定センターより，職業情報として「生理学研究者」の映像ソフトを製作するための協力依頼があったことが報告された。

2. 会計報告(栗原会計幹事)：平成9年1月1日～12月31日の会計決算報告がなされた。一般会員・臨時会員会費は90%以上の納入率でほぼ順調であること，論文表題集は掲載申し込み研究機関数が減ると同時に購入申し込み数も減ったため収入が減少し

たこと，日生誌の発行形態の変更と第4種郵便(学術刊行物)の認可に伴い大幅な経費の軽減があったこと，委員会活動費からは教育委員会に20万円補助をしたがその他の委員会からは申し出がなかったこと，電子メール等の利用により郵送料金が軽減したこと，通常は常任幹事会と同日開催の教育委員会が1回別の日に開催されたため会合費と旅費が微増したこと，来年度発行予定の名簿印刷等のために100万円を積み立てたこと，賛助会費の収入180万円は別会計とする，との報告がされた。

植村会計監事より，高橋監事とともに平成9年度の会計を監査し，会計は適切に行われている旨の報告があり，提出された報告内容の通り，平成9年度の会計決算報告が承認された。

3. 日本生理学雑誌編集委員会報告(金子編集幹事)：日生誌59巻(平成9年度)の編集実績について報告され，60巻については，昨年同様製本4冊，ニューズレター形式7冊の発行形態を進めること，編集は現在60巻5号まで完了しており，1号は発送手続きを完了，2号も近日中に発送，3号，4号は製作中であるとの報告があった。

60巻1号の発行が遅れたが，それは多数の地方会抄録を掲載するため題字の肩マークの統一などの作業に時間を要したのが原因であると説明され，また地方会抄録はファイルでの提出が増加しているので

省力のため改めて細かい校正をしないこととする、よって今後は臨時会員などのチェックを地方会レベルで確実に行って欲しいとの要請があった。

平成10年1月に名簿用データの蒐集を開始し、今年度中の完成を目標に名簿の編集作業に入ったこと、60巻1号に折り込んだ登録用紙に記入返送をお願いすること、ホームページにも掲載して各自データを入力・送信できるようにしてあるので、省力のためできるだけこの方式で登録して欲しいこと、名簿の掲載内容を氏名、研究機関、研究機関の住所、電話番号、Fax番号、E-mailとし、従来の自宅住所は原則非公開とするよう変更したこと、研究の専門領域も生理学会の24分類に従って数字で記載するよう検討すること、が報告された。編集委員会としては、完成した名簿はホームページ上で公開しない方針であるが、会員の要望によっては今後公開も検討する旨述べられた。教育委員会の協力により実験技術法に関する講座「生理学者のための分子生物学技術講座」および「データ処理法技術講座」を連載中であること、ホームページを充実し、これまで日生誌に掲載された巻頭言などを掲載したこと、生理学ホームページのメンテナンスを担当している滋賀医大 小山なつ氏が編集委員として加わったことが報告された。

編集委員会の見直しを検討中であり、その骨子は、東京および関東地区の委員は雑誌の製作を担当し、地方委員には編集顧問として査読などを担当してもらう、現在の委員数では生理学会の24の専門領域のうち13領域をカバーするにとどまるので、それ以外の領域を担当し得るよう委員数を増やす、この専門領域の委員の選出は編集幹事の推薦と常任幹事会の承認を得て行う、編集委員の任期は3年間とする、等である旨報告された。

4. JJP 編集委員会報告(菅委員長)：編集委員会は平成9年11月8日(第152回)と平成10年3月7日(第153回)に開催されたこと、平成9年3月～平成10年2月の新規投稿論文数は82編(内総説6編、短報14編)、却下27(内短報5編、却下率33%)でその内訳は却下が19編、著者取り下げが9編であったこと、現在審査中の原稿は25編(内短報4編)であること、今年度刊行実績(97年4月47巻2号～48巻1号、および大会抄録 Suppl)は800頁で、文部省からの刊行補助条件の896頁の最低85%を超えて89%を達成

したが、今後も投稿論文数の増加を地方会などの機会を捉えて会員に働きかけること、が報告された。レビューの原稿提出が遅れ気味であるが、毎号の発行日、年間の総ページ数にも影響を与えるので締切日を厳守するよう要請があった。

入澤賞(日本生理学会入澤記念 JJP 優秀論文賞)の選考を選考委員会(JJP 編集委員と編集、会計、庶務幹事より成る14名)で行い、47巻5号に掲載の Functional organization of chromaffin cells and cholinergic synaptic transmission in rat adrenal medulla. Riichi KAJIWARA, Olav SAND, Yoshiaki KIDOKORO, Michael E. BARISH, and Toshio IJIMA を入澤賞受賞論文に決定したこと、その際入澤賞は若手の研究奨励の意義があるので2位にも受賞の機会を与える方向が望ましいということで審議したが、今回は1、2位間の得票差が大きく、2、3位間の差が少ないので1件のみとしたことが報告された。入澤賞の原資の目減りを防ぐ必要性や方策が検討され、会員から寄付を募る案も出たが継続審議となったこと、入澤賞を少しでも会員に知ってもらい、すぐれた論文をJJPに投稿してもらえよう、日生誌で受賞者の顔写真をつけて受賞論文に関する研究などを紹介することで金子編集幹事から了承が得られたこと、が報告された。

JJP のインパクトファクターの低下防止のため、大会抄録以外のサテライトシンポジウム論文を掲載する Suppl 号は今後は日生誌の Suppl 号として発行することにし、JJP 掲載論文の引用についても検討したこと、投稿論文のスタイルの著者用チェックリストを毎号 JJP に掲載するとともに学会のホームページにも掲載すること、JJP の PR のためホームページに JJP の表紙図を載せること、JJP 購読促進のためサンプル誌を FAOPS 開催時などに展示すること、が報告された。

表紙にロゴとして JJP の文字を表紙左上角に印刷することとし、JJP の論文抄録が速やかに Medline に載るために指定された形式で刊行センターから送るようにしたこと、論文中の慣用でない略語の説明表を投稿時添付してもらって論文に印刷することにし、そのための投稿規程とスタイルのチェックリストの改定案を検討し近く掲載すること、大会発表英文抄録の JJP Suppl 号への掲載漏れを防ぐため刊行センターから大会当番幹事並びに原稿未着著者に確

認を取ることにし、75回大会当番幹事に連絡済みであること、が報告された。現在年4回の編集委員会を2回に減じ、審査・編集状況などを頻回にE-mailで連絡し合って審査編集の効率化を図ることにし、平成10年3月9日～13日および平成10年3月17日～19日に臨時 on-line 編集委員会を開催したことが報告された。

JJPの平成9年度決算(見込)ならびに平成10年度予算案の資料による報告があった。

5. 評議員選考委員会報告(高橋委員長):平成10年3月13日に評議員選考委員会を開催し、平成10年度評議員候補者について検討し、常任幹事に推薦すべき候補者46名を決定したとの報告があった。

6. 会則委員会報告(熊田委員長):会則の変更が必要な課題がなく開催しなかったとの報告があった。

7. 教育委員会報告(高田委員長):平成9年12月20日および平成10年3月26日に教育委員会を開催したこと、日本生理学会奨励賞の設置について検討したこと(議題5参照)、生理学会員へのアンケートは生理研連のアンケートと同時期になるため送付の時期などを検討したいこと、技術講座「生理学者のための分子モニタリング技術講座」について野村(埼玉医大)、加藤(横浜市大)、中原(浜松医大)の3氏に案を出していただき日生誌に掲載する予定であることが報告された。

8. 研究費委員会報告(森本委員長):平成9年11月1日および平成10年3月26日に研究費委員会を開催したこと、日生誌60巻第1号に平成9年度の文部省科学研究費補助金の生理学関係の配分の結果を掲載したが、生理学一般、環境生理学、神経科学一般、神経筋肉生理学のいずれの領域も2億円を超えたこと、各省庁の基礎研究推進制度実施機関の住所、ホームページなどを日生誌に掲載したので利用して欲しいこと、生理学会員の研究費の充足状況やインフラの整備状況を検討してはどうか、科学研究費の審査員に研究費申請に関するアドバイスを日生誌に載せてもらってはどうかなど討議したこと、が報告された。また研究費についてのアンケート調査を実施する予定であることが述べられた。

9. 動物実験に関する委員会報告(委員長代理中島委員):平成10年3月26日に動物実験に関する委員会を開催したこと、平成10年度も世界各国で動物実験をどのように教えているか情報収集を継続し検

討すること、第75回大会第2日目(平成10年3月28日)に久保田委員長を司会者として“生理学教育で動物実験をどう教えるか”と題するシンポジウムを開催すること、およびそのシンポジウムの内容が報告された。動物実験シンポジウムに関して、現在実験をやっている若手の研究者に参加してもらうため、一般演題などとは別の時間帯にシンポジウムを組んでほしいとの要望があった。

永坂当番幹事から、第75回大会では第1日目に国立動物実験協議会で長年尽力されている早川教授に教育講演「A cat or a brave soldier-Which must die? 動物実験反対のもたらすもの—動物実験支援の立場から—」をお願いしたことが、報告された。

10. 生理学用語委員会報告(植村委員長):平成9年12月20日に委員会を開催し、平成10年4月に刊行予定の「生理学用語集」について最終的な討議を行ったこと、本の体裁、序文、本文、索引、付録など全般に亘るチェックを行い3月末の生理学会に間に合うよう刊行に努力したが、一部遅れがあり6月に刊行される予定となったことが報告された。定価4,700円で10%の印税は生理学会の収入になるので広く購入していただきたい旨要望があった。委員会の目的である用語集の改訂版は完成し刊行の目処が立ったが、後1年間は委員会を継続し、事後に対応することとなったことが報告された。

11. 国際交流委員会報告(金子委員長):平成10年3月26日に開催したこと、1998年9月27日～10月1日に開催されるオーストラリア・ブリスベンでのFAOPS(アジア・オセアニア生理科学連合)大会とFAONS(アジア・オセアニア神経科学連合)大会に日本からも多くの演者が予定されていることが報告され、多数の方の参加の要請があった。今回のFAOPS大会はFAOPS、FAONS、オーストラリアとニュージーランド生理学会大会の4つの大会の合同開催であることが報告された。(この大会に出席する代議員の選出については議題6参照)

第34回IUPS大会(2001年、ニュージーランド)について、ニュージーランドのDr. Paul Hill(Executive Secretary)から連絡があり、第76回大会(長崎)に出席して参加勧誘の挨拶を行いたい旨申し入れがあったこと、大会の準備状況を知らせるニュースが届いたので近く日生誌に載せること、IUPS大会のホームページに学会のホームページからアクセスできる

ようリンクしたので見て欲しいこと、が報告された。

生理学会会員で IUPS コミッションの委員を務めておられる10人程度の方に、生理学会員のためにコミッションの紹介、活動記事などを書いてもらうことにしたこと、Clinical Physiology コミッションの九大 加藤先生の後任について病態生理学会などと相談して決定したい旨の報告があった。

日本カナダ合同生理学会を2,000年1月19日～23日にカナダアルバータ州の Lake Louise において開催すべく準備中であることが報告された。

12. 将来計画委員会報告(松尾委員長代理栗原委員)：生理学会常任幹事会の専門委員会の一つとして将来計画委員会を、委員長 松尾理、委員 岡田泰伸、金子章道、栗原敏、曾我部正博、高木都、高松研、本間研一、前田信治、水村和枝、宮下保司の11名で発足し、早速活動を開始する旨説明があり、了承された。

13. 日本医学会評議員会報告(植村幹事)：1998年2月24日第65回日本医学会評議員会が開催され、1999年4月に東京で行われる第25回医学会総会の準備状況と1997年度日本医学会年次報告についての報告があった。1998年度日本医学会事業計画として、第25回日本医学会総会(東京、高久会頭、1999年4月2日～4月4日学術講演、3月30日～4月8日展示)、医学シンポジウム第110回(6月6日)「生活習慣と慢性疾患」および第111回(8月21日～23日)「再生医学—基礎と治療への応用」の開催、医学用語管理事業、日本医師会医学賞と医学研究助成費の選考について、1997年度日本医学会新規加盟学会は審査の結果日本疫学会が加盟することになったこと、日本医学会長、副会長、幹事選挙の結果、会長に森亘氏、副会長に基礎：伊藤正男氏、社会：小泉明氏、臨床：高久文麿氏、日本生理学会の所属する第1部会幹事に中尾真氏が決定したこと、第26回日本医学会総会は2003年九州福岡地区で杉岡洋一(九大)会頭により開催されることとなったこと、が報告された。

14. 日本学術会議第7部生理学研究連絡委員会報告(本郷委員長)：第17期生理学研究連絡委員会の委員会および役員会は、平成9年12月18日(第1回委員会)、平成10年2月18日(第1回役員会)、平成10年3月4日(第2回委員会)に開催され、委員長に本郷利憲、幹事に岡田泰伸、玄番央恵、本間生夫を選出したこと、第17期の活動方針として、第16期に作

成した報告書「生理学の動向と展望「生命への統合」」(日生誌上にも掲載)についてアンケート調査を実施すること、できれば上記報告書の趣旨に沿って、生理学の重要な問題に焦点を当てたシンポジウムを企画、実施すること、一般向け教育において生理学に求められるものを討議し、生理学教育のすそ野を広げる方策を検討すること、臨床医学との連携を強める企画を検討すること、が取り上げられたこと、実際には上記のうちアンケート調査(案)作成の作業をほぼ終わり、実施に向けて準備を進めていること、が報告された。日本生理学会对しこのアンケート調査に必要な経費の一部負担の要請があり、その支出が了承された。

15. 国際生理科学連合(IUPS)(金子理事)：国際交流委員会からの報告(報告11参照)事項として報告済みである。

16. アジア大洋州生理科学連合(FAOPS)(伊藤会長)：1997年6月29日、7月1日にセントピーターズバーグで開催された執行委員会および臨時理事会において、1998年ブリスベン大会などについて議したこと、新たに出版委員会が設けられ委員長に Chumpol Pholpramool 氏が就任したこと、1998年2月3～4日来訪のオーストラリアの McLachlan 教授からブリスベン大会の準備状況について説明があり、アジアの研究者の参加のための基金の醸出を要請されたこと、最終サーキュラーは4月初め配布の予定であること、が報告された。FAOPSの次期理事、役員については、指名委員会(伊藤正男委員長)の案がまとまったので、近日中にFAOPS傘下の各国生理学会に回覧される予定であること、わが国からは金子章道幹事が庶務理事に予定されていること、が報告された。さらに審議事項として、ブリスベン FAOPS 総会への派遣代表を任命して欲しい、FAOPS 大会へのアジア諸国若手研究の参加助成のため50万円醸出して欲しい、2006年 FAOPS 大会を招致するか検討して欲しい、との提案がなされた(議題6参照)。

17. 第76回(平成11年)日本生理学大会の準備状況報告(小坂当番幹事)：佐藤、相川、松田の3当番幹事と共に開催にあたること、日生誌60巻2号で大会案内(第1報)をしたこと、会期は平成11年3月28日(日)～30日(火)とし、長崎大学文教キャンパスにて開催する予定であること、常任幹事会は3月27日(土)開

催予定であること、が報告された。一般演題は口演、ポスター発表とし、演題申し込みの締め切りは平成10年11月7日とすること、12~13題の一般シンポジウムを公募するとともに教育シンポジウム、特別講演3題(外国人講師2名,国内講師1名)を行うこと、詳細(第2報)は日生誌60巻7号で案内する予定であること、の報告があった。さらに前々日に長崎の若い市民を対象とする講演の夕べ「21世紀への提言」の開催を予定していることが述べられた。

18. 第75回(平成10年)日本生理学会大会報告(東田,加藤当番幹事):平成10年3月27日~29日金沢経済大学の同一キャンパスを会場として大会行事のすべてを行うことにしたこと、事前登録者は1,470名であること、特別講演3題,教育講演2題,一般シンポジウム10題,特別シンポジウム2題,一般口頭発表287題(内取り消し1題),ポスター発表554題(内取り消し2題)が行われる予定であること、近年の生理学会大会内容を踏襲した編成であること、各グループディナーは第1日目の夕方市内のホテルで開催されること、が報告された。

本大会終了後、3月30日~31日に金沢大学医学部記念館においてサテライトシンポジウム1「Slow Synaptic Responses and Modulation」オーガナイザー 東田陽博(金沢大学医学部)・久場健司(名古屋大学医学部)、3月29日に金沢シティモンドホテルにおいてサテライトシンポジウム2「Physiology and Pathophysiology of Sweating on the Brow」オーガナイザー 小川徳雄(愛知医科大学名誉教授)・永坂鉄夫(金沢大学医学部)を開催すること、が報告された。

<議題>

1. 前回議事録の承認(本郷庶務幹事):前回の常任幹事会議事録(案)が示され、1カ所記載を訂正して承認された。

2. 平成10年度予算について(栗原会計幹事):平成9年度の会計決算に基づいて平成10年度予算案が提出され、承認された。

審議の中で、予備費より支出予定の生理学研究所講習会費は従来教育委員会費から支出していたが、生理学研究所のトレーニング実施方法の変更により今後は生理学会から直接支出することになった、新しく生理学用語集が出版されるのでその分印税収入

の増加が見込まれる、との説明がなされた。論文表題集の提出原稿数の減少のため減収が見込まれるとの説明に対し、金子編集幹事より、対策として論文表題集原稿提出の案内を各研究室宛てに郵送することを考える旨の発言があった。論文表題集そのものを電子化しホームページに載せることも話題になり、日生誌編集委員会で検討するとの発言があった。

3. 賛助会員について(栗原会計幹事):前回の常任幹事会での審議に基づいた賛助会員関係文書の改定案が示され、「日本生理学会賛助会員募集趣意書」の内容は変更せず、「日本生理学会賛助会員募集要項」と「入会申込書」に年会費を会費あるいは寄付として納入する2つの方法があることを明記し、賛助会員の選択に任すことにしたこと、募集要項に賛助会員は特典として日本生理学会会員と同等の権利が与えられる旨を明記したこと、が説明され、改定案が了承された。栗原会計幹事より、賛助会員数は現在33団体/個人、39口であるが、さらなる増員を計るべく協力依頼があった。

賛助会費の入金方式について協議されたが、当分現行の方式を続けることとした。

4. 評議員の推薦について(高橋委員長):評議員選考委員会から評議員候補者として推薦のあった46名を評議員会において評議員に推薦することが承認された。

5. 若手奨励賞について(高田教育委員長):高田委員長から、教育委員会を中心に審議してきた若手奨励賞について説明があり、実施決定後は日生誌などで会員に周知し、応募は10月末を締め切りとし、教育委員会の委員15名に常任幹事5名を加えた20名の選考委員会で論文・書類審査して4名を選出し、生理学会大会で口頭発表してもらって1名を最優秀者とする4名の受賞者を最終決定する、当初はこの方法で若手奨励賞をスタートさせ、選考方法等について必要な場合は適宜修正を加えていく、という試案が述べられた。これに対し、若手奨励賞を設けることは賛成多数ですでに決定しており反対はなかったが、選考の基準とプロセスの明確化、大会での口頭発表を審査対象にすることの是非、異なる分野の扱い、選考委員の構成、など具体的な選考方法についてさまざまな意見が出された。協議の結果、今回は決定を延ばすこととし、教育委員会に、奨励賞の目的と理念、選考の方針・方法・プロセス、選考委員

会の構成などを成文化し、文書の形にして次回の常任幹事会に再提案するよう依頼することになった。

6. 1998年の FAOPS/FAONS 大会に関して(本郷庶務幹事, 伊藤会長): ブリスパーンの FAOPS 大会組織委員会から, アジア諸国より60名の若手研究者を大会に招聘するため, 日本生理学学会に対して50万円の醸金依頼があったことについて審議した。金子国際交流委員長より委員会では国際協力の趣旨に則って認めていただきたいという結論であった旨述べられ, 栗原会計幹事からも会計的に問題ないとの発言があって, その支出を了承した。この寄付金は国際脳研究機構(200万円), 日本神経科学会(50万円), ブレインサイエンス振興財団(300万円)と併せて600万円になること, 招聘される若手研究者の中には, 日本からも11名が予定されていること, 募集は最終サーキュラーに掲載され大会組織委員会で申込者の中から選考される, との説明があった。

ブリスパーンの FAOPS 総会への派遣代表について(本郷庶務幹事): 派遣代表者を伊藤正男, 金子章道, 栗原敏, 熊澤孝朗, 野間昭典の各氏とする旨説明があり, 了承された。なお, 伊藤氏は会長であり日本側代表から外れる場合には, さらに一名の代表

者の選出を行うが, その選出については伊藤, 金子, 本郷の関係幹事に一任することが了承された。

2006年に開催される FAOPS 大会の日本への招致については, 国際交流委員会の討議の大意が金子委員長から報告され, 協議の結果, アジアの諸事情に鑑み, またアジアの若手研究者の参加の便などを考慮して, 積極的な招致はせず, 伊藤会長と派遣代表者に一任することとした。

7. 第77回(平成12年)日本生理学学会大会開催地について(本郷庶務幹事): 第77回日本生理学学会大会の当番幹事を慶応義塾大学の植村慶一氏, 金子章道氏に依頼したい旨説明があり, 賛成多数で了承された。それに基づき, 植村, 金子両幹事から快諾の意思表示があり, 大会のあり方について振返るとともに広く意見を募って第77回大会組織委員会を編成したいとの発言があった。それを受けて本郷庶務幹事から, 生理学学会は当番幹事に一任し自由な発想で運営して頂くという生理学学会の良い伝統を大切に, 一方学会の活性化と発展のための新しい方策を探って, 伝統と新しさの両方を生かして頂きたいとの要望があった。

日本生理学会平成10年度評議員会・総会議事録

日 時：平成10年3月28日(土) 午後4時50分～5時50分
 場 所：金沢経済大学稲置記念館稲置講堂
 議 長：永坂鉄夫(当番幹事)

1. 平成10年度第1回常任幹事会報告(永坂当番幹事)

常任幹事会は平成10年3月26日午後1時30分から5時まで開催され、以下に報告することの審議決定をしたこと、平成9年度に生理学会常任幹事会の専門委員会の一つとして将来計画委員会が発足し活動を開始したことが報告された。

2. 庶務報告(本郷庶務幹事)

一般会員3,389名、特別会員30名、名誉会員6名、準会員169名、寄贈及び交換34件の計3,628名(平成9年12月末現在)であることが報告された。

3. 特別会員の推薦について(本郷庶務幹事)

日本生理学会特別会員として宮崎医科大学名誉教授石河延貞氏が推薦され、河南教授(宮崎医科大学)より推薦理由が述べられたのち、総会で承認された。

4. 会計決算報告および次年度予算案について(栗原会計幹事)

平成9年度の会計決算報告書が提出され、収入合計額38,554,675円、支出合計額31,681,326円、平成10年度への繰越金は6,873,349円になること、来年度発行予定の名簿印刷等のために100万円を積み立てたこと、賛助会費として180万円の別会計収入があったことが報告され、植村会計監事より、高橋監事とともに会計監査をした結果、適切な会計である旨の報告があり、提出された決算書の通り会計決算報告が承認された。

平成10年度予算案が提出され、収入見込額および支出見込額は39,842,849円であることが説明され、提出された予算案の通り承認された。

賛助会員数は現在33団体/個人、39口であることが報告され、さらなる増員に対する協力依頼があった。

5. 日本生理学雑誌編集委員会報告(金子編集委員長)

第59巻(平成9年度)の編集結果は製本4冊、ニュースレター形式7冊で発行11回、総ページ数477ペー

日本生理学会庶務報告

(平成9年12月末現在)

会 員		
一般会員		3,389名
特別会員		30名
名誉会員		6名
準会員		
学校図書館		101部
研究所・書店		68部
寄贈及び交換		
外 国		21部
国 内		・13部
合 計		3,628
特別会員(35名)		
井上 章	伊藤 真次	市岡 正道
岩瀬 善彦	岩間 吉也	内 藪 耕二
及川 俊彦	大村 裕	岡本 彰祐
河村 洋二郎	後藤 昌義	纈 纈 教三
酒井 敏夫	須田 勇	杉 靖三郎
鈴木 達二	銭場 武彦	中馬 一郎
塚田 裕三	問田 直幹	名取 禮二
中村 治雄	中山 沃	永井 寅男
長嶋 長節	西田 勇	古河 太郎
本間 三郎	松下 宏	望月 政司
名誉会員(6名)		
Ichiji Takaki	Akira Arimura	
Charles Edwards	Eckhart Simon	
Edward R. Perl	Robert F. Schmidt	

ジであったこと、編集は現在60巻5号まで完了しており、1号は発送手続きを完了、2号も近日中に発送、3号、4号は製作中であること、今後地方会の抄録原稿の校正は著者の責任とすること、生理学会ホームページを充実し多くの情報を掲載できるようにしたことが報告された。

今年度中の完成を目標に名簿の編集作業を開始したこと、60巻1号に折り込んだ登録用紙に必要事項を記入、あるいはホームページに掲載の同形式に入

日本生理学会平成8年度決算報告

(自平成9年1月1日 至平成9年12月31日)

		収 入			
		9年度予算	9年度決算	差 額	備 考
A	前年度繰越金	7,161,711円	7,161,711円		
B	平成9年度収入	32,107,250	31,392,964		
	(内 訳)				
	会 費	24,540,000	24,504,000	36,000円	一般会員・臨時会員
	購 読 料	1,667,250	1,672,000	-4,750	準会員(研究所・図書館等)
	論 文 掲 載 料	250,000	112,583	137,417	
	広 告 料	2,700,000	2,749,550	-49,550	
	会 誌 分 冊 売	10,000	4,860	5,140	
	預 金 利 子	40,000	7,787	32,213	
	日本医学会奨励金	200,000	200,000	0	
	印 税	100,000	154,754	-54,754	用語集・実習書・MCQ
	論 文 表 題 集	2,500,000	1,960,000	540,000	
	雑 収 入	100,000	27,430	72,570	
	A+B 合 計	39,268,961	38,554,675	714,286	
		支 出			
		9年度予算	9年度決算	差 額	備 考
	(内 訳)				
	会 誌 印 刷 代	11,500,000円	11,149,996円	350,000円	58.10~59.9 サプリメント
	会 誌 発 送 代	3,000,000	2,732,562	267,438	同 上
	編 集 会 議 費	100,000	18,075	81,925	日本生理学雑誌
	校 正 料	120,000	54,432	65,568	同 上
	原 稿 料	50,000	20,000	30,000	同 上
	委 員 会 活 動 費	400,000	200,000	200,000	教育委員会他
	大 会 援 助 費	900,000	900,000	0	金沢大学
	事 務 室 使 用 料	2,795,025	2,795,025	0	
	事 務 室 光 熱 費	307,000	305,628	1,372	
	通 信 費	1,000,000	780,597	219,43	
	事 務 費	1,000,000	838,232	161,768	
	備 品	100,000	218,415	-118,415	椅子, MO, スキャナー
	合 費	330,000	358,416	-28,416	幹事会, 委員会
	旅 費	1,500,000	1,514,135	-14,135	同 上
	人 件 費	5,300,000	5,050,453	249,547	含(アルバイト)
	社 会 保 険	500,000	484,978	15,022	
	職 員 退 職 金 積 立	120,000	120,000	0	
	名 簿 積 立 費	1,000,000	1,000,000	0	
	論 文 表 題 集	2,300,000	1,806,328	493,672	
	国 際 交 流 基 金	250,000	250,000	0	
	I U P S大会準備金	250,000	250,000	0	
	F A O P S会費	400,000	352,000	48,000	
	雑 費	180,000	191,854	-11,854	献花, 清掃, 会費返金他
	予 備 費	5,866,936	290,200	5,576,736	生理研実験技トレーニング他
	合 計	39,268,961	31,681,326	7,587,635	
	平成9年度繰越金		6,873,349		

日本生理学会平成10年度予算

(自 平成10年1月1日 至 平成10年12月31日)

		収	入	備	考
		10年度予算			
A	前年度繰越金	6,873,349円			
B	平成10年度収入	32,969,500			
(内 訳)					
会	費	25,880,000		一般会員・臨時会員	
購	読	1,624,500		準会費(研究所・図書館等)	
論	文	200,000			
掲	載				
料					
廣	告	2,700,000			
料					
会	誌	5,000			
分	冊				
売					
預	金	10,000			
利	子				
日	本	200,000			
医	学				
会	奨				
励	金				
印	税	300,000		用語集・実習書・MCQ	
論	文	2,000,000			
表	題				
集					
雑	収	50,000			
入					
A + B	合 計	39,842,849			

		支	出	備	考
(内 訳)					
会	誌	11,600,000円		59巻10号～60巻9号, サプリメント	
印	刷				
代					
会	誌	2,700,000		同 上	
送	代				
費					
編	集	50,000		日本生理学雑誌	
会	議				
費					
校	正	100,000		同 上	
料					
原	稿	50,000		同 上	
料					
委	員	400,000		教育委員会他	
会	活				
動	費				
大	会	900,000		長崎大学	
援	助				
費					
事	務	2,784,000			
室	使				
用	料				
事	務	330,000			
室	光				
熱	費				
通	信	900,000			
費					
事	務	900,000			
費					
備	品	50,000			
合	費	380,000		幹事会, 委員会	
旅	費	1,550,000		同 上	
人	件	5,500,000		含(アルバイト)	
社	会	550,000			
保	險				
職	員	120,000			
退	職				
金	積				
立					
名	簿	1,000,000			
積	立				
論	文	2,000,000			
表	題				
集					
国	際	250,000			
交	流				
基	金				
I	U	250,000			
P	S				
大	会				
準	備				
金					
F	A	400,000			
O	P				
S	会				
費					
雑	費	180,000		献花, 清掃, 他	
予	備	6,898,849		生理研講習会	
費					
合	計	39,842,849			

日本生理学会雑誌第59巻(平成9年度)編集報告

59巻1～12号(7・8号合併)発行11回

59巻総ページ数 477ページ

<内 訳>	編
巻 頭 言	11
NEWS	3
INFORMATION	93
CALENDAR	11
RECORDS	19
PROFILE	8
OPINION	13
BOK REVIEWS	2
追 悼	2
生理学実験技術法講座	10
総 説	1
原 著	2
学 会 抄 録	7

尚, 業績表題集は別冊として刊行

J J P 論文投稿状況

(1998年3月1日現在)

月	新規投稿数	掲 載 数	返 却 数
平成9年3月	5(0)	Vol. 47-2	3(0) a
4	7(1)	7 + Rv 2	1(0) b
5	6(2)	Vol. 47-3	1(0) c
6	8(1)	9	4(0) d
7	9(2)	Vol. 47-4	1(1) e
8	8(2)	9	2(1) f
9	3(0)	Vol. 47-5	4(0) g
10	8(1)	8 + Rv 2	0(0)
11	5(1)	Vol. 47-6	6(2) h
12	7(1)	8 + Rv 2	2(0) i
平成10年1月	12(2)	Vol. 48-1	2(1) j
2	4(1)	13	1(0) k
3	0	Vol. 48-2:4	1(0) l
合計(97.3-98.2)	82(14)	54 + Rv 6	27(5)

審査中原稿数: 25(4)

却下率33%

()内は Short Communication + Technical Note 数

【返却理由: R, reiect; W, withdraw・数字は原稿数】

a: W3; b: R1; c: R1; d: R3, W1; e: R1; f: R2; g: R4, h: R2, W4; i: R2; j: R1, W1; k: R1; l: R1

【1997年度の刊行実績】

47-2: 94 p

47-3: 76 p

47-4: 68 p

47-5: 102 p

48-1: 98 p

Suppl: 260 p

800 pp. (=89% of 896 pp.)

力し, 返送をお願いするとの発言があった。

論文表題集掲載原稿の提出(4月末日締切)について要請があった。

6. JJP 編集委員会報告(菅委員長)

新規投稿論文数は82編, 却下率は30%強であった。今年度刊行実績(47巻1号～6号および Suppl)は800頁で, 文部省からの刊行補助条件をかりうじて達成している現状で, 多数の論文の投稿の要請があった。学会抄録以外のサテライトシンポジウム論文は日生誌の Suppl 号に掲載すること, 表紙にロゴとして JJP を印刷すること, JJP 論文抄録が Medline に可及的迅速に掲載されるよう指定の形式で先方に刊行センターから送ることが報告された。論文中の慣用でない略語説明表を投稿時に添付すること, 生理学大会発表英文抄録の JJP Suppl 号掲載用清打原稿の刊行センターへの締切日を厳守することが要請された。

入澤賞(日本生理学会入澤記念 JJP 優秀論文賞)の受賞論文を決定した(22の報告参照)ことが報告された。

7. 評議員選考委員会報告(高橋委員長)

評議員選考委員会の審議に基づき, 平成10年度評議員候補者46名が推薦され, 評議員会で承認された。

8. 選挙管理委員会報告(佐藤委員長代理永坂議長)

平成10年度文部省科学研究費審査委員候補者の選挙の結果, 第一段審査委員候補者として, 生理学一般: 大森治紀, 亀山正樹, 瀬山一正, 曾我部正博, 松尾 理, 松田博子, 丸山芳夫, 宮崎俊一, 環境生理学: 彼末一之, 佐久間康夫, 神経筋肉生理学: 城所良明, 篠田義一, 津本忠治, 西野仁雄(50音順)の各氏が, 第二段審査委員候補者として, 生理: 大地陸男, 菅 弘之の両氏が選出され, 学術会議に庶務幹事より推薦した旨報告された。

9. 教育委員会報告(高田委員長)

大会第2日目に教育委員会主催の“医学教育の新しい動向”と題するシンポジウムを開催したこと、日生誌に技術講座「生理学者のための分子モニタリング技術講座」を掲載する予定であること、生理学会員を対象に生理学教育に関するアンケート調査を実施することが報告され、協力依頼があった。

日本生理学会若手奨励賞について、その目的と理念、選考委員会の構成メンバー、賞の選考方針・方法について具体的かつ明確に成文化された規定案を作成し、それを平成10年度第2回常任幹事会に諮り、平成11年度第1回常任幹事会で承認を得る方向で作業を進めることになったことが報告された。

10. 研究費委員会報告(森本委員長)

日生誌60巻第1号に平成9年度の文部省科学研究費補助金、生理学関係の配分の結果を掲載したこと、生理学一般、環境生理学、神経科学一般、神経筋肉生理学ともに前年度に比較し配分額は増加したこと、各省庁実施の基礎研究推進制度の名称、予算規模、連絡先等のデータを日生誌上およびホームページに案内として掲載したことが報告された。研究費についてのアンケート調査を実施する予定であることが述べられた。

11. 動物実験に関する委員会報告(久保田委員長代理永坂議長)

海外における動物実験に関する情報の収集を各委員に依頼し、文書による委員会活動を継続していること、大会第2日目久保田委員長を司会者として“生理学教育で動物実験をどう教えるか”と題するシンポジウムを開催したこと、第1日目に金沢大学早川教授による教育講演「A cat or a brave soldier-Which must die? 動物実験反対のもたらすもの—動物実験支援の立場から—」を開催したことが報告された。

12. 生理学用語委員会報告(植村委員長)

改訂版「生理学用語集」は平成10年6月に定価4,700円で南江堂より刊行予定であることが報告された。

13. 日本医学会評議員会報告(植村評議員)

1998年2月24日第65回日本医学会評議員会が開催され、1999年4月に東京で行われる第25回医学会総会の準備状況と1997年度日本医学会年次報告があった。1998年度日本医学会事業計画として、第25回日

本医学会総会(東京、高久会頭、1999年4月2日～4月4日学術講演、3月30日～4月8日展示)、第110回医学シンポジウム(6月6日)「生活習慣と慢性疾患」および同第111回(8月21日～23日)「再生医学—基礎と治療への応用」の開催、医学用語管理事業、日本医師会医学賞と医学研究助成費の選考について、1997年度日本医学会新規加盟学会の審査の結果日本疫学会が加盟することになったこと、日本医学会長、副会長、幹事選挙の結果、会長に森 亘氏、副会長に基礎:伊藤正男氏、社会:小泉明氏、臨床:高久文麿氏、日本生理学会の所属する第1部会幹事に中尾 真氏が決定したこと、第26回日本医学会総会は2003年九州福岡地区で杉岡洋一(九大)会頭により開催されることとなったことが報告された。

14. 日本学術会議生理研連委員会報告(本郷委員長)

第17期生理研連の活動方針について討議し、前期に作成した報告書「生理学の動向と展望「生命への統合」」についてアンケート調査を実施しすることを決め、現在アンケート用紙(案)作成の作業をほぼ終わり実施に向け準備を進めているとの報告があった。

15. 国際交流委員会報告(金子委員長)

4名の名誉会員を常任幹事会、総会に推薦した(18の議題参照)。

日本カナダ合同生理学会を2000年1月19日～23日カナダアルバータ州の Lake Louise において開催すべく準備中であることが報告された。

16. アジア・大洋州生理科学連合(伊藤 FAOPS 会長代理金子幹事)

1998年9月27日～10月1日にオーストラリア・ブリスベンで FAOPS (アジア・オセアニア生理科学連合)、FAONS (アジア・オセアニア神経科学連合)、オーストラリアとニュージーランド生理学会の4つの組織で合同開催する大会の準備状況について報告があった。

ブリスベンの FAOPS 大会組織委員会からの要請により、アジア諸国より60名の若手研究者の大会参加を助成するために日本生理学会も50万円の醸金をすること、その中には日本人11名が予定されていること、この募集は4月配布予定の最終サーキュラーに掲載されることが報告された。

平成10年度日本生理学会新評議員名簿

(敬称略)

氏名	勤務・職名	氏名	勤務・職名
井福裕俊	熊本大 教育助教授	田辺秀	中外製薬(株)主任研究員
上野照子	富山医薬大技官	坪川宏	自治医大 第一生理助手
小野寺昇	川崎医療福祉大教授	外山寛	金沢大 医 国際医療保健学助教授
尾野恭一	秋田大 医 薬理助教授	富永真琴	生理学研究所助手
大石康晴	熊本大 教育助教授	中村浩二	岐阜大 医 第二生理助手
太田明	藤田保衛大 医 第一生理教授	新関久一	山形大 工 電子情報工学助教授
岡田泰昌	慶應大月ヶ瀬リハビリテーションセンター 内科講師	挾間章博	生理学研究所 機能協関助手
奥谷文乃	高知医大 第一生理助手	花城和彦	琉球大 医 第一生理助手
加計正文	鹿児島大 医 第一内科講師	林知也	岐阜大 医 第二生理助手
笠原多佳子	昭和大学助教授	平下政美	金沢経済大学教授
木村文隆	大阪大 医 バイオメディカルセンター助手	藤島和孝	九州大 健康科学センター教授
北一郎	東京都立大 体育助教授	藤原勝夫	金沢大 医助教授
金城紀代彦	琉球大 医 第一生理助手	細野剛良	大阪大学 医 保健助手
倉田康孝	金沢医大 第二生理講師	松下正之	岡山大 医 第一生理助手
小阪淳	大阪大 医 第二生理助手	三好博史	広島大 医 産婦人科助手
小林茂夫	京成大 総合人間学部教授	美和千尋	名古屋大 医 保健助手
近藤保彦	日本医大 第一生理助手	森正弘	神戸大学 医 第一生理助手
佐藤孝雄	昭和大 医 第一生理講師	八重樫和宏	京都府立医大 第一生理助手
柴田宏	群馬大 生体調節研助教授	山崎文夫	産業医大 産業保健講師
白崎哲哉	関西医大 第一生理講師	山田圭	久留米大 医 第二生理
杉本直俊	金沢大 医 第一生理助手	渡邊昭彦	札幌医大 第二生理助手
瀬尾芳輝	京都府立医大 第一生理講師	渡部真三	愛知県コロニー 発達障害研主任研究員
田中潤也	愛媛大 医 第二生理助教授	李憲	岐阜大 医 第一生理助教授

FAOPS の次期理事・役員の改選があり、役員候補者の指名委員会(伊藤正男委員長)の案がまとまったので、近日中に FAOPS 傘下の各国生理学会に回覧される予定であること、わが国からは金子章道幹事が庶務理事に予定されていることが報告された。

17. 国際生理科学連合報告(金子 IUPS 理事)

第34回 IUPS 大会(2001年, ニュージーランド)の開催準備状況について報告があった。日本生理学会のホームページから第34回大会のホームページにアクセスできるようリンクしたこと、第34回 IUPS 大会の準備状況についてニュージーランドの Dr. Paul Hill から連絡があり、第76回大会(長崎)で誘致の挨拶を行いたい旨申し入れがあったことが報告された。

18. 名誉会員の推薦について(金子国際交流委員会委員長)

国際交流委員会および常任幹事会の審議結果に基づき、Trautwein 教授(ドイツ)、Noble 教授(UK)、Bolton 教授(UK)、小泉教授(USA)の4名を名誉会員に推薦することが提案され、総会で承認された。

19. 第77回(平成12年)日本生理学会大会の当番幹事について(本郷庶務幹事)

第77回日本生理学会大会の当番幹事を慶応義塾大学の植村慶一氏、金子章道氏とすることが常任幹事会で決定されたと報告があり、これを総会で承認した。それに基づき、植村幹事から快諾の意思表示と協力依頼の挨拶があった。

20. 第76回(平成11年)日本生理学会大会の準備状況報告(小坂当番幹事)

佐藤、相川、松田の3当番幹事と共に開催にあた

ること、日生誌60巻2号で大会案内(第1報)をしたこと、会期は平成11年3月28日～30日とし、長崎大学文教キャンパスにて開催する予定であることが報告された。一般演題は口演、ポスター発表とし、演題申し込みの締め切りは平成10年11月7日とすること、12～13題の一般シンポジウムを公募するとともに教育シンポジウムを行うこと、特別講演3題(外国人講師2名、国内講師1名)で、詳細(第2報)は日生誌60巻7号にて案内をする予定との報告があった。さらに前々日に市民を対象とする講演の夕べ「21世紀への提言」の開催を予定していることが述べられた。

21. 第75回(平成10年)日本生理学会大会報告(東田当番幹事)

平成10年3月27日～29日金沢経済大学の同一キャンパスを会場として大会行事のすべてが行われていること、事前登録者は1,470名、当日参加登録者217名(28日午前中まで)であること、特別講演3題、教育講演2題、一般シンポジウム10題、特別シンポジウム2題、一般口頭発表287題(内取り消し1題)、ポスター発表554題(内取り消し2題)が行われ、近

年の生理学会大会内容を踏襲した編成であることが報告された。

本大会終了後、3月30日～31日金沢大学医学部記念館においてサテライトシンポジウム1「Slow Synaptic Responses and Modulation」、3月29日金沢シテイモンドホテルにおいてサテライトシンポジウム2「Physiology and Pathophysiology of Sweating on the Brow」を開催することが報告された。

22. JJP 平成9年度優秀論文賞(入澤賞)表彰

47巻5号掲載の原著 Functional organization of chromaffin cells and cholinergic synaptic transmission in rat adrenal medulla. Riichi KAJIWARA, Olav SAND, Yoshiaki KIDOKORO, Michael E. BARISH, and Toshio IJIMA を平成9年度の入澤記念 JJP 優秀論文賞授賞論文に選び、梶原利一氏に賞状、賞金を授与した。

23. 謝辞

森田之大、高田明和、寺川進第74回生理学会大会当番幹事から、永坂鉄夫、東田陽博、加藤聖第75回生理学会大会当番幹事への、学会主催に対する謝辞が述べられた。

平成9年度第3回日本生理学会教育委員会議事録

平成9年度第3回日本生理学会教育委員会議事録

日 時：平成10年3月26日(木) 午前11時～

場 所：金沢経済大学

出席者：高田(浜松医大), 本間(北海道大), 佐久間(日本医大), 宮崎(東京女子医大), 栗原(慈恵医大), 本間(昭和大), 西野(名古屋市大), 富田(藤田保衛大), 松田(関西医大), 瀬山(広島大), 赤須(久留米大), 有田(大分医大), 今永(福岡大)

議 題

1. 第75回日本生理学会大会における教育シンポジウムについて

大会第2日目午後には司会高田, 佐久間で予定通り行われる。

2. 生理学者のための技術講座について

「生理学者のための分子生物学技術講座」を現在連載中であり, 新しく開始する「生理学者のための分子モニタリング技術講座」に14人の執筆者を予定している。

3. 生理学会員に対するアンケートについて

1) 医学部, 歯学部でアンケートをとり, 他の学部, 施設のアンケートは次年度に調査する。

2) アンケートの集計は高田教育委員長のところ

で行う。

3) 出身学部, 研究費の出所等も調査項目に入れる。

4) 内容の分析の役割分担は7月の次回委員会で決定する。

4. 生理学会若手奨励賞について

1) 教育委員会から常任幹事に提出するための最終案が検討された。

2) 選考委員会は教育委員会からの提案として20名の委員を各分野から選出することを常任幹事に提出する。

3) 詳細については7月の次回教育委員会でさらに検討する。

会 員 消 息

<転 勤・異 動>

氏 名	勤務先名・部署名	勤 務 先(TEL・FAX)	E-MAIL ADDRESS
飯野 正 昭	千葉工業大学 工学部 精密機械工学科	0474-78-0515	
蒲生 修 治	明治薬科大学 薬理学	03-3424-1001(412)・03-3424-5040	gamoshu@my-pharm.ac.jp
河瀬 雅 夫			
喜多 弘	川崎医療福祉大学 医療技術学部 感覚矯正	086-462-1111(4961)・086-464-1109	
久保川 学	岩手医科大学 第二生理		ph2003@art.osaka-med.ac.jp
田端 俊 英	金沢大学 医学部 第二生理	076-265-2172・076-234-4224	ttabata@med.kanazawa-u.ac.jp
高橋 裕 美	岩手県立大学 看護学部	019-694-2228	
成田 和 広	昭和大学病院 第二外科	03-3784-8541	
西村 茂 人			
橋本 眞 明	旭川医科大学 第一生理	0166-68-2321・0166-68-2329	mhashi@asahikawa-med.ac.jp
福田 敦 夫	浜松医科大学 第一生理	053-435-2244	
古川 覚	東京電機大学 工学部	0476-46-8045	
増田 敦 子	東京医科歯科大学 医学部 保健衛生		
滝 潤 一 郎	千葉大学 医学部 第二生理		
原 裕 子	産業医科大学 第一生理	093-691-7420・093-692-1711	

第75回日本生理学会大会教育シンポジウム

「医学教育の新しい動向」について

日本生理学会教育委員会委員長 高田明和

第75回日本生理学会大会の第二日目の午後、恒例の教育シンポジウムを開催した。今回は「医学教育の新しい動向」と題して、最近変革がおこなわれたり、企画されたりしている教育制度のうちでも特に医学に関係する分野での動向について討議することにした。

また昨年の第33回国際生理学会の教育ワークショップに参加された佐久間教授にその報告もしていただいた。

さて高久学長は現在医学教育の方向について、文部省などにも大きな影響力をもつ方であり、その意見を聞くことは生理学会員にとっても重要なことと考えられた。また基礎医学の大学院制度と相いれないのではないかとと思われる卒業研修の義務化問題の現状についてもお聞きした。

さらに新聞でも報道された東大医学部の学士入学についてその任にあられた一人であられる脊山教授に、東大における医学部進学の実態と何故学士入学に踏み切ったかの決定までの議論をお聞きした。

さらに阪大などでは以前から医学の修士課程をもっているが、慶應のような私学での修士課程の設置について、慶應の金子教授に体験をまじえてお話し頂いた。

現在多くの大学で医学教育の改革が行われている。また文部省も改革をおこない、点検評価を定期的におこなう大学、学部には積極的に予算をつける方針とも言われ、大学は改革を強制されている感もある。しかしこのような改革は本当に正しい方向に向かっているのだろうか。またその改革の結果についての結論が出ないうちにさらに教育制度が変更させられたりしている。それでよいのだろうか。

生理学者のみでなく多くの大学関係者は疑問をもちながら、その疑問を誰に糾すことも、誰とも議論できずに日をおくっている感がある。また変革の責任者は誰なのか、だれに訊ねれば、改革の大きな流れについての回答がえられるのかも分からずじまい

というのが現状であろう。

今回このような改革の提案者となることもあり、またその意見が改革の方向性に大きな影響をもつと思われる高久学長をお招き出来たことは会員一同にとって大変幸運であったのではないかとと思われる。実際先生の発表の後、さらに総合討論でも多くの重要な質疑がなされた。

一方私達一般会員は東京大学の医学部進学までの実情を全く知らないのが普通である。入学者の組成、つまり現役浪人の比率、学卒者の率、さらに高度の教育を受けた者の比率はどうか、また教養課程の教育はどのようになっているのか、またいわゆる理Ⅲに入学した人以外にどのような学生が医学部に進学するのかなど謎に包まれていたといってもよい。今回脊山教授はこの辺の事情を明確に説明して下さい、何故東大で学士入学を決めたのかの決定までの経過をお話しくださった。

さて阪大などで以前から施行されていた医学の修士であるが、他の大学でも検討を始めている。たとえば私の所属する浜松医大でも検討項目になっている。そこで私学のように授業料が高額であるというような不利な条件のもとで修士課程を導入された慶應大学の現状と体験を金子教授に話して頂き、これも現在修士課程の導入を検討している大学には大変参考になったと思われる。修士をどのような職場に就職させるのかということは、卒業生の就職といった問題には不慣れた医学部教官にとっては問題になるのではないかと思われた。

最後にペテルスブルクの国際生理学会の教育ワークショップに参加された教育委員会副委員長の佐久間教授が会場のスライドを用いて、報告をされた。

医学教育は医学の実践、研究の将来にとって非常に重要な課題であり、誰も無関心ではおられない。今後の教育シンポジウムにも一層のご協力と参加をお願いしたい。

医学教育の新しい動向

自治医科大学学長 高久史磨

1) 学士入学

文部省の21世紀医学・医療懇談会(浅田敏雄会長)の報告の中で期待される医師の育成方法の一つとして、4年制のメディカルスクール制の導入があげられている。4年制のメディカルスクールの制度に関しては、既に大阪大学医学部、東海大学医学部では学士入学の形で他学部卒業生を医学部の3年生或いは2年生に編入する形で以前から行われてきた。大阪大学医学部が学士入学制度を採用したのは、学士入学者が将来医学の研究者となることを期待したからであるが、現実には卒業後臨床の方に進んだ学士入学者が多かったとのことである。

学士入学制を採用することを最近文部省の医学教育課でも奨励しているが、学士入学者の一般的な特徴として、他の入学者に比べて精神的に成長しており、又医師になるために勉強するという意欲がはっきりしていることがあげられている。高等学校を卒業した段階で、自分の将来の職業を決定する事は学生によっては問題があり、医学部入学後医師になる意欲を失って進路を変更し、他学部を受験し直す医学生が少なくない事は周知の通りである。又この事が4年生メディカルスクール構想或いは学士入学制の採用を促進する大きな動機になっている。

学士入学制の問題点として、医師になるまでの期間が実質的に2年間延長されること、私立医科大学の場合、実質的な定員減(2年間)となり、経営に影響すること、アメリカの様なりベラルアーツ型の教育を行っている大学や学部が日本にないため、学士入学を行うことが幅広い教養を持った医師の育成につながらないこと等があげられる。

2) 初期研修の義務化

医学部の基礎系の大学院生、教員の確保の問題と関連する問題として、医学部卒業後の初期臨床研修の必修化の問題があげられる。初期臨床研修の必修化の考えは、現在の学部での臨床教育の実情から、“臨床医となるものは学部卒業後も必ず一定期間臨床のトレーニングを受けるべきだ”，と言う考えに

基づいたものである。この考えは以前から日本学術会議、日本医師会、臨床研修研究会などの組織から厚生省に提案されており、厚生省でも既に数年前に臨床研修の義務化という方向を打ち出した。しかし義務化のために必要な500~700億円といわれる財源を何処から出すのか(財源がないまま義務化すると過去のインターン制の二の舞になる)、という問題や、義務化された場合基礎医学の方向に進む医学部卒の学生が益々少なくなるのではないか、というような問題点が医学部長、病院長会議などから指摘され、未だ実現にはいたっていない。しかし最近厚生省が公表した医療保険制度改革案の中にも臨床研修の義務化が明示されており、この改革案に対する日本医師会の意見や、上記改革案を参考にしてつくられた与党3党の医療改革案の中にも研修の義務化が書かれているので、財源の問題(これが最も問題である)が解決されれば初期臨床研修は義務化されるであろう。

その場合、卒業後に大学院生などの形で基礎の研究室に入った医学部卒業生は臨床研修を受けていないため、将来臨床の方に移ることが出来ないとなると、基礎系の大学院生や教員の確保に重大な支障が生じる。現在文部省と厚生省とで合同の委員会をつくって臨床研修の義務化につながる色々な問題を検討しているので、これらの問題はいづれ解決されるのではないかと期待される。

3) 医学教育の将来展望

今後の我が国の医学教育の動きとして、思いつくままに順不同で述べると、1) 医学生の定数削減、2) 学士入学者の増加、3) チュートリアル教育の重視、4) 臨床教育特にベットのサイド教育の重視、5) 大学院重点化大学の出現に伴う医科大学の役割分担、等があげられる。最後の大学院重点化大学に関連して、大学院重点化大学を大学院大学にしてはという意見がある。医学研究の世界的な競争の中で、日本がリーダーシップをとるためには研究に特化した大学院をつくる必要があるのではないかとい

う発想である。その場合、他の医科大学(医学部)の大学院をどうするのか、大学院大学の臨床部門をどうするのか、等の問題が起こるが、医療経済を取り

巻く環境が今後一段と厳しくなれば、医科大学が将来抜本的な変革をしなければならぬ時代がくるであろう。

「学士入学—東京大学における決定まで」

東京大学医学部・代謝生理化学 脊山洋右

1. 学士入学制度導入の目的

東京大学医学部では平成8年に出された21世紀医学・医療懇談会第1次報告に基づき、学士入学制度導入の検討に入った。

本学医学部の学生の10%前後が他大学或いは本学他学部を卒業した学士であるという現状をふまえ、4年制大学で医学以外の学問を修める過程で医学への強力な動機付けがなされ、かつ優秀な人材に門戸を開放することは、医学部の学生全体に活性を与えることになるという判断である。

学士号を有する者に対して再び前期課程を履修させるのは、既に一般教育科目を含めた学習に優秀な実績のある学生を採用することから不必要である。

2. 東京大学医学部学生の進学経路

東京大学の入学制度では、学生は教養学部に入學して一般教育科目からなる前期課程を修了した上で2年度の9月に行われる「進学振分け」によって後期課程への進路が決まることになっている。現状では理科三類90名、理科二類から10名、理科一類から

1名の合計101名が医学部に進学して4年間にわたる後期課程を学んでいる(図1)。

理科三類に入學した者でも、制度上は医学部以外の学部に進学することは可能であり、「進学振分け」で内定してはじめて医学部への途が開かれることになっている。

3. 東京大学教養学部前期課程の教育内容

東京大学に入學した理科三類の学生は一つの集団をつくって教育されるのではなくて、理科二類の学生と一緒に語学履修のクラス編成が行われ、その履修内容も両者は全く同等である。前期課程の4学期になって初めて医学部進学内定者のクラスが編成されて10月から翌年の3月まで週に3日ほどの医学部向けの講義が行われている。

従って前期課程は一般教育科目を履修するという観点から理科三類と理科二類の学生は平等に教育されているといえよう。

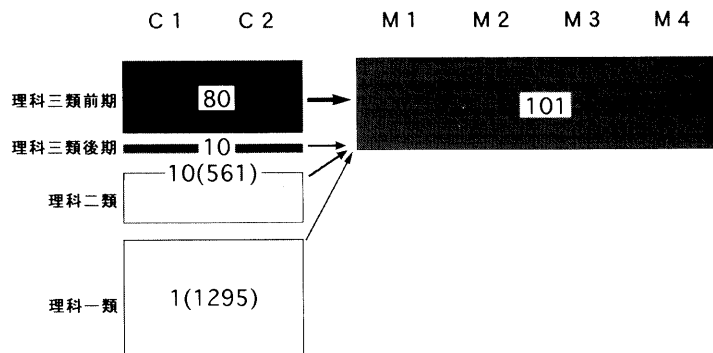


図1. 現在の医学部学生の進学経路
C1, C2: 教養学部1, 2年
M1~M4: 医学部1~4年

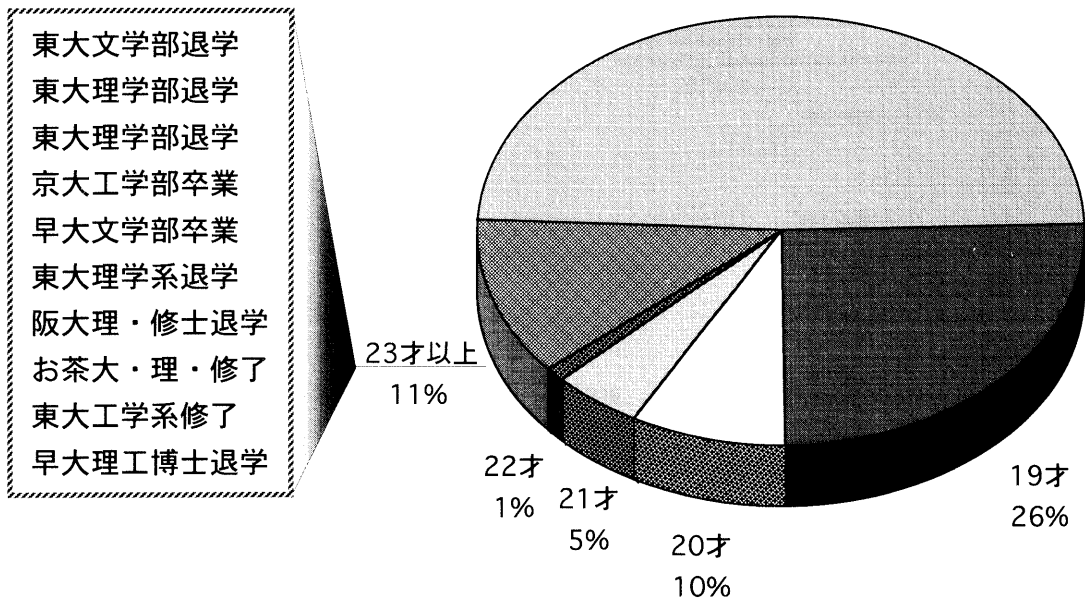


図2. 医学部学生の大学入学時の状況
平成7年に医学部に進学した学生

4. 東京大学医学部学生の構成

本学医学部を目指す受験生は理科三類或いは理科二類の前期日程試験または後期日程試験の何れかに合格しなければならない。理科一類からは1,300名中1名しか医学部進学できないので、最初からこのルートを目指して医学部を志望する者はいない。

平成7年に医学部に進学してきた学生の教養学部入学時の年齢を調べてみると、現役が47%、一浪が26%、二浪が10%、三浪が5%であることがわかる(図2)。

入学時に23才以上であった12名について履歴を調べてみると、10名は学士号を有するか学士課程を中退して、教養学部の前期課程を再履修してきたことが判明した。博士課程の途中まで進んでから志を医学に転じた学生も存在していた。

これらの学生には一般教育は不必要であり、一刻も早く医学教育を受けてほしいというのが学士入学制度導入の本意である。

5. 学士入学制度導入の概要

学士入学そのものは前期課程の入学試験制度とは異なり学部の判断で実施できることになっている。

そこで、理科三類後期日程試験による進学者が10名、理科二類からの進学者が10名いるという現状を維持した上で、前述した10名前後の実質的な学士を持った学生が医学部で学んでいる実体を勘案して5名の学士入学者枠が適当であると判断した。

実施の時期は医学部の学生定員101名の枠内で行うという位置付けから、2年先行して理科三類前期日程試験入学者の定員を75名(現行80名)とする必要がある(図3)。

現在、東京大学では理科三類前期日程試験に面接試験を平成11年度から実施する方向で検討しているので、「学士入学制度の導入」は平成13年度から実施するのが妥当であるという判断に至った。

6. 学士入学制度導入に伴う問題点

学士入学定員を5名としたことで、前期課程の入学者定員が5名減員となる。このことは教養学部の教官定員に影響するのではないかと心配されたが、学生数9名以下の減員は問題とならない。

教養学部ではリベラルアーツ型の教育が行われていて、医学部独自の専門教育の前倒しが行われていないことが幸いして、学士号を有する優秀な学生が

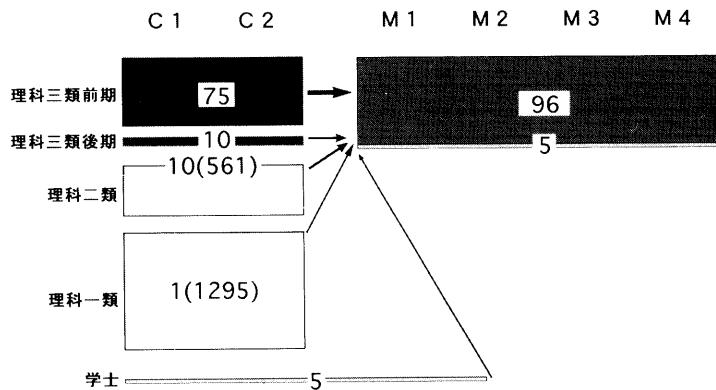


図3. 学士入学導入後の医学部学生の進路

この課程をスキップしても大きな問題はない。教養の4学期で行われている医学部進学内定者向けの教育や骨学実習・放射性同位元素取り扱い実習が履修できないことが問題となるが、5名の者に対して特別なコースを短期間組むことによって解決は可能である。

そのほか、既に学士入学制度を実施している大阪大学医学部や、平成10年度から導入する群馬大学医学部、鳥根医科大学の経験を踏まえ、幾つかの問題点が挙がってくるのが予想されるが、今後1～2年をかけて検討していくことになる。

「修士課程の導入」

慶應義塾大学医学部 金子章道

最近の急速な科学技術の進歩は医学・医療の分野にも及び、関連自然科学領域の高度の知識と技術が研究・教育活動のみならず、実践的な医療においても必要となってきた。また、21世紀にかけての医療には先端的な診断・治療法の開発のみならず、健康増進のための研究や、医学研究の成果を広めるための国内外における幅広い活動が必要となって来た。さらに、病めるヒトの「Quality of Life」をどう維持するかも重要な課題である。

このためには、医師・看護婦、臨床検査技師などの従来の職種に加えて広く、人文、社会科学系の知識や経験を備えた研究者や専門職が求められている。以上の観点に立てば、自然科学、人文・社会科学を学んできた大学卒業生に医学、医療の場において研鑽する機会を与え、医学研究および医療への深い認識を有する研究者および高度の職業人を育成・養成することは極めて重要である。

これらの人材は大学や研究所での基礎的な医学研

究の担い手としてばかりではなく、広く医学・医療と関連の深い研究分野、例えば製薬会社、人工臓器、ME 機器、遺伝子工学関連企業などでの開発的研究にも極めて有用である。さらに、国際医療協力コーディネーター、移植コーディネーター、医療カウンセラー、スポーツトレーナーなど幅広い分野で、その活躍が期待される。

このような見地から、慶應義塾大学大学院医学研究科では21世紀に向けて医学・医療に求められる医師以外の医学研究者と高度な職業人の養成を図ることが急務であると考え、平成6年度に医学研究科修士課程(医科学専攻)を開設した。

修士課程における方針と教育目標

- 1) 医学部以外の出身者を対象に、医学・医療に関連した高度の専門家、あるいは研究者として、卒業後に自ら学習により成長していくことが可能となるような基礎知識と能力を涵養させること。

- 2) 各人の目指す専門職種と最も関連の深い医学・医療分野の現状と今後の展望を把握させること。
- 3) 可能な範囲で病める人々、その家族、さらにこれに対応する様々な職種の医療スタッフと接し、医療に関する諸問題を実体験させること。

研究の具体的方法

個々の学生に指導教授を定め、履修指導とともに修士学位論文の指導にあたる。

定員と選抜方法

定員は学年あたり20名。9月に行われる選抜では外国語(英語)と自然科学の基礎知識を問い、また願書に志望理由を書かせてこれも選抜の資料としている。一次試験(筆記)の合格者は面接し最終合格者を決定している。

カリキュラム等の大略と特徴

- 1) 医学・医療に対する理解を深めるため、入学直後に医学の基本となる生物学の講義と医療の現場を体験する“Immigration program”を設けた。
- 2) 医学・医療に携わる上での基本として、生命倫理学、人体構造学、人体機能学、分子医学、病理・病態学、臨床医学概論、社会医学の計7科目(14

単位)を設け、これらを必修とした。

- 3) 多彩なニーズ、多様な進路に対応するため5群30科目よりなる選択科目を設け、また必要に応じて医学部ならびに他研究科の設置科目を聴講できるよう考慮した。学生は上記30科目等より、その志望・進路に最適と考えられる個別の学習計画に応じて16単位(6～8科目程度)以上を履修する。
- 4) 学生の多様な要求に応えられるよう、基礎系・臨床系を含む約40人の教授、助教授、講師からなる授業科目担当教員を置き、学生の志望に応じてマン・ツー・マンの教育と指導を行っている。さらに独自性を育てるために指導教授の下で研究に従事させ、学生はその結果を学位論文として提出する。
- 6) 臨床医学汎論・特論・概論等において、患者ならびに患者に直接対応する医療スタッフに密接した実体験をできるだけ多く持たせるように指導している。

修了後の進路

開設後まだ日が浅いが、3期生までで47名が修了し、その内8名が博士課程へ進学、残りの多くは就職している。

PROFILE

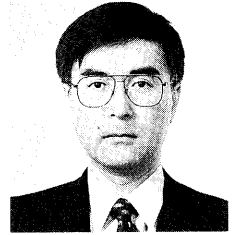
「生理学者群像」

福島 菊郎 君

北海道大学医学部統合生理学講座認知行動学分野

(旧生理学第二講座)教授

1996年8月16日就任



北海道大学医学部は昨年開講75周年目を迎え、今年の4月から大学院重点化が年次で進むことになりました。私が1年半程前から担当している生理学第二講座はこの重点化に伴い、生理学第一講座と一緒に統合生理学講座を構成し、そのなかで私どもの教室は分野名を認知行動学と変え、新たなスタートをきることになりました。この節目に日本生理学会の皆様へ書面を借りましてご挨拶申し上げます。

当講座は伝統的に個体としての脳の機能を電気生理学的手法を用いて調べてきました。私が大学院生のころご指導を受けた教室の先輩やその後の後輩には、第一線で活躍されている教授の方々が多数おられます。生理研の森茂美教授、札幌医大の青木藩教授、東北大の丹治順教授、京都大霊長研の三上章允教授、弘前大の蔵田潔教授、北大医療短大の福島順子教授です。

私自身もこの教室の伝統を継承し、脳が感覚情報をどのようにして適切な運動情報に変換するか、その変換機構をネコを用い前庭眼球運動系に焦点を絞って調べてきました。87年の総説で中脳カハール間質核と前庭神経核との機能結合が、眼球運動におけるいわゆる神経積分器の垂直成分の主要構成要素であることを述べてその多くを明らかにし、さらに、93年から垂直神経積分回路には小脳片葉も含まれることを示しました。

前庭情報は脳幹反射としてだけでなく、私どもが3次元空間内で生活する際の種々の認知行動過程に必要です。私が特に興味を持っているのは滑動性追跡眼球運動との干渉により生ずる視線速度信号の形成機構で、さらにこのような干渉が繰り返されることによる適応学習機構です。滑動性眼球運動は霊長類になって初めて高度に発達し、予測と適応学習も備えた随意性眼球運動です。ネコでは調べられないので、動物実験縮小の立場に逆行することは承知し

ながら3年前より実験動物をネコからサルに完全に変えました。解析部位から研究を3グループに分け、大脳前頭葉眼球運動関連領野、脳幹、小脳片葉領域と虫部について、同様な眼球運動課題を訓練したサルのこれら領域の信号とそれら領域の化学的不活性化効果を比較解析することにより、視線信号の形成と維持に個々の領域がどのような役割を果たすかを調べています。またこの系を用いて運動の予測と適応学習にそれぞれがどのように関わるかも調べています。更に、臨床部門の協力を得て、脳機能或いは器質障害を伴う患者を対象とし、動物実験から得られる解釈がヒトにも応用可能かどうか、また障害される眼球運動の機構解明を目指しています。さらにこの4月からfMRIが当医学部で研究専用として使用可能になりましたので、こちらの実験も視覚及び眼球運動課題を用いて正常人で軌道に乗せたいと考えています。

現在、当教室には、20代から30代の若い教官及び大学院生がfull timeで活発に実験をやっており、ロシアからのコンピュータープログラミングの専門家を招聘して、適切な視覚刺激とデータ取り込み及び解析用の専用のプログラムを作らせて、実験の能率と精度をあげています。教室の雰囲気も明るく、学部学生も数名常時出入りしています。その中から脳科学に興味ある若い研究者がさらに育つことを期待しています。どうぞこのような若い教室員に対し皆様のご助言ご支援をよろしくお願いいたします。

略 歴

- 1971年 北海道大学医学部卒
- 1975年 北海道大学大学院医学研究科修了
- 1975年 北海道大学医学部助手
- 1982年 北海道大学医学部講師
- 1987年 北海道大学医学部助教授
- 1996年 北海道大学医学部教授

OPINION

システムの認識と統合 5

大阪医科大学生理学第1講座

今井雄介

第5章 上皮膜輸送のシミュレーション

5. 1 段階的モデル化

生体膜は環境との障壁として機能し、また物質輸送の機能をも持っている。生体膜は決して均質なのではなく各種の輸送機構が並列に埋め込まれたモザイク的なものである。それに対して人工膜は基本的に均質である。生体膜を人工膜を比較した場合、生体膜は複雑であり、人工膜は単純であるともいえる。並列複合膜の例としては、前章で水と溶質を同時に透す輸送経路(ポアー)と水のみを透す輸送経路とが並列に存在する系を紹介した。このような並列複合膜の理論的取扱についてはすでに1963年に Kedem-Katchalsky が報告している[41]。しかし生体膜はさらに多種多数のチャネル、キャリアー、ポアー、能動輸送酵素等のトランスポーターを存在させている不均質な並列複合膜である。またこのことが細胞が均質な環境下にあっても成分の取り込みと放出を可能としている。今回導入した回路網熱力学によれば、こうした複雑な複合膜の取扱が可能となることを述べる。

前章の細胞モデル(図4—6)で定常状態や環境変化に対する応答をシミュレートすることができる。例えば膵臓の内分泌機構も持つランゲルハンス島と呼ばれる組織の β 細胞の挙動を Miwa と Imai[42] はシミュレートしている。

β 細胞は血糖に応じてインシュリンを放出する。インシュリンの放出時に、この細胞はスパイクバーストと呼ばれる膜電位変化と細胞内のCa濃度のゆっくりした振動が実験的に見られる。この現象についての Kitasato らは次の作業仮説を立てている[43]。 β 細胞は糖流入によって糖代謝が促進し、これによって細胞内のATP濃度が上昇する。ATP濃度上昇はATP sensitive K^+ チャネルを閉鎖す

る。これによって緩徐な脱分極が起こる。脱分極は膜電位依存性のCaチャネルとKチャネルを次々と開き、膜電位のスパイクバーストを起こす。同時にインシュリンが放出される。Caチャネルが開くため細胞内Ca濃度は上昇する。上昇したCaは膜にあるNa-Ca交換ポンプにより細胞外へ、Naは細胞内へ輸送される。細胞へ入ったNaはNa-K-ATPポンプを活性化してNaを細胞外へ、Kは細胞内へと輸送し、ATPを消費する。その結果細胞内のATP濃度は減少して膜電位は過分極し元の条件になる。しかしまた糖代謝促進によりATP濃度が上昇して上記のサイクルを繰り返すことになる。

この Kitasato ら[43]の作業仮説を結合枝グラフ法で回路化すると図5—1となる。ここでは容積流回路はないものとして省略してある。また幾つかの略式記号を用いている。回路からは数学モデルを導くことができるのでシミュレートできる。このシミュレーション結果が実験結果を忠実に再現するものであったことから Kitasato らの仮説の妥当性が示されたと考えている[42]。

しかし結合枝グラフ表現はシステムが大きくなると極めて煩雑なものになっていく。これは当然のことであって、システムは物理的にそれ以下の全ての下位システムを含むものであり、基本エネルギー過程から大きなシステムを描き上げていくことは、あたかも小さい単位の地図を繋ぎ合わせて大きな単位の地図を作ることと同等になる。したがって、結合枝グラフを階層化して単純化する段階的モデル化法を工夫する必要がある[44]。ここで膜輸送回路モデルは直感に訴える階層化表現法を考える。

単純表現のために膜輸送および区画過程の各々を結合枝グラフでモジュール化する[31,44]。膜および区画の各々をモジュールで表現する。膜は散逸的な輸送とパワー連結輸送の起こす場であるので、抵

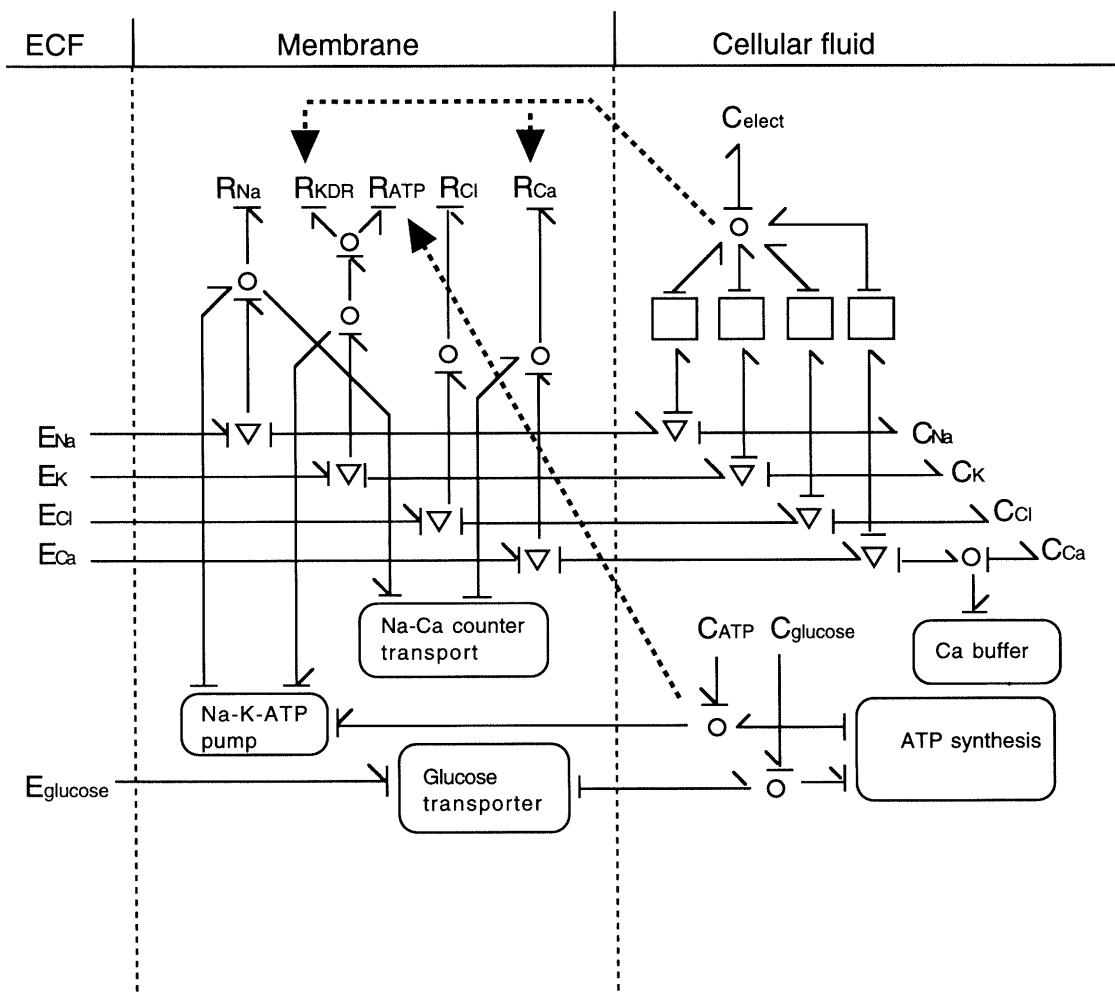


Fig. 5-1. Bond graph representation of pancreatic β cell.

抗的モジュール (Resistive Module :RM) で表現する。膜モジュールは数個の抵抗体と変換体で描き上げることができ、抵抗関係を表現する連立輸送方程式を導き出すものである。

溶液区画モジュールは数個の容量体と変換体で描き上げることができ、そこでの数種の成分の流れが成分ポテンシャルを変化させる過程を記述するもので、容量的性質を持つモジュールであり容量的モジュール (Capacitive Module :CM) で表現する。これらモジュールを段階的に組み上げて大きなモデルとする。

結合枝グラフで作った回路モデルからはシミュレーションに必要な連立微分方程式が導出できる。このモデルはコンピュータ上でシミュレートでき、

現実のシステムのように挙動する。各種の実験条件をコンピュータ上で課して現実を再現することを可能とする。またモデルが正しければ実験の予想も可能となる。

図4—6および図5—1の膜区画は抵抗的モジュールの一例である。図4—6の抵抗的モジュールの結合枝グラフ表現を図5—2 a)の中央に示した。抵抗的モジュールが導出する方程式は数組の連立輸送方程式である。この抵抗的モジュールから出てくる連立輸送方程式は数組の力変数が各流を決定する抵抗関係になる。(5-1)式1番目は前章でも紹介した。ここで膜面積を A 、膜内酵素濃度を $[E]$ としている。Na-K-ATP pump 反応速度 J_R は膜面積、酵素濃度、反応基質濃度、内外のイオン濃度、電位

差の関数として表現される。2番目の共輸送速度 J_c はやはり膜面積，酵素濃度と内外のイオン濃度の関数として表現される。3番目以降はさらに具体的に抵抗的モジュールから導かれている。

$$\begin{aligned}
 J_R &= f(A, [E], [ATP]_i, [ADP]_i, [Pi]_i, [Na]_o, \\
 &\quad [Na]_i, [K]_o, [K]_i, \Delta\Psi) \\
 J_c &= f(A, [E], [Na]_o, [Na]_i, [K]_o, [K]_i, [Cl]_o, [Cl]_i) \\
 J_V &= AL_P(\Delta p - \Delta\pi + \sum_i (1 - \sigma_i) c_i (\Delta\mu_i + z_i F \Delta\Psi)) \\
 J_{Na} &= (1 - \sigma_{Na}) c_{Na} J_V + A \omega_{Na} c_{Na} (\Delta\mu_{Na} + F \Delta\Psi) - 3J_R + J_c \\
 J_K &= (1 - \sigma_K) c_K J_V + A \omega_K c_K (\Delta\mu_K + F \Delta\Psi) + 2J_R + J_c \\
 J_{Cl} &= (1 - \sigma_{Cl}) c_{Cl} J_V + A \omega_{Cl} c_{Cl} (\Delta\mu_{Cl} - F \Delta\Psi) + 2J_c \\
 I &= \sum_i z_i F J_i \tag{5-1}
 \end{aligned}$$

グラフから導かれる輸送方程式は流れ J が駆動力 X の関数になっているので，全ての式を駆動力または力変数で表現して，一般的な相反性を持つ Onsager の現象論的方程式とすることができる [23]。

$$J = LX \tag{5-2}$$

ここで，抵抗的モジュールの流変数や駆動力変数はそれぞれベクトルであって，抵抗的モジュール関係はその逆行列であるコンダクタンス行列で示される。

$$J = \begin{bmatrix} J_1 \\ J_2 \\ \dots \\ J_n \end{bmatrix}$$

$$X = [X_1 \ X_2 \ \dots \ X_n]$$

$$L = \begin{bmatrix} L_{11} & L_{12} & \dots & L_{1n} \\ L_{21} & L_{22} & \dots & L_{2n} \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ L_{n1} & L_{n2} & \dots & L_{nn} \end{bmatrix}$$

区画モジュールの容量関係を表現する結合枝グラフは連立ポテンシャル変化速度式を導き出す。前章図4—6の右側の細胞区画は容量的モジュールの一例であり，同じものを図5—2a)の右端に示した。容量的モジュール CM からでてくる方程式は幾組かの流変数が力変数変化を決定する連立ポテンシ

ヤル変化速度式である。ここで容量的モジュールに入りする抵抗体流 J の総和を正味容量体流 f としている。

$$\begin{aligned}
 d(p - \pi)/dt &= f_V (1/k - \sum \pi_i/V) + \sum f_i RT/V \\
 d\mu_{Na}/dt &= f_{Na} RT/n_{Na} - f_V RT/V \\
 d\mu_K/dt &= f_K RT/n_K - f_V RT/V \\
 d\mu_{Cl}/dt &= f_{Cl} RT/n_{Cl} - f_V RT/V \\
 d\Psi/dt &= \sum_i z_i F J_i / C_m \tag{5-3}
 \end{aligned}$$

ポテンシャル変化速度 de/dt が容量体流 f の関数になり，一般化容量体を C で示せば結合枝グラフから次のように一般的なポテンシャル変化速度式が導かれる。

$$de/dt = Sf \tag{5-4}$$

ここでポテンシャル変数の変化速度，容量体流変数はそれぞれベクトルであって容量的モジュール関係はその逆行列であるサセプタンス行列となる。

$$de/dt = \begin{bmatrix} de_1/dt \\ de_2/dt \\ \dots \\ de_n/dt \end{bmatrix}$$

$$f = [f_1 \ f_2 \ \dots \ f_n]$$

$$S = \begin{bmatrix} 1/C_{11} & 1/C_{12} & \dots & 1/C_{1n} \\ 1/C_{21} & 1/C_{22} & \dots & 1/C_{2n} \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ 1/C_{n1} & 1/C_{n2} & \dots & 1/C_{nn} \end{bmatrix}$$

したがって，

$$e = e + de \tag{5-5}$$

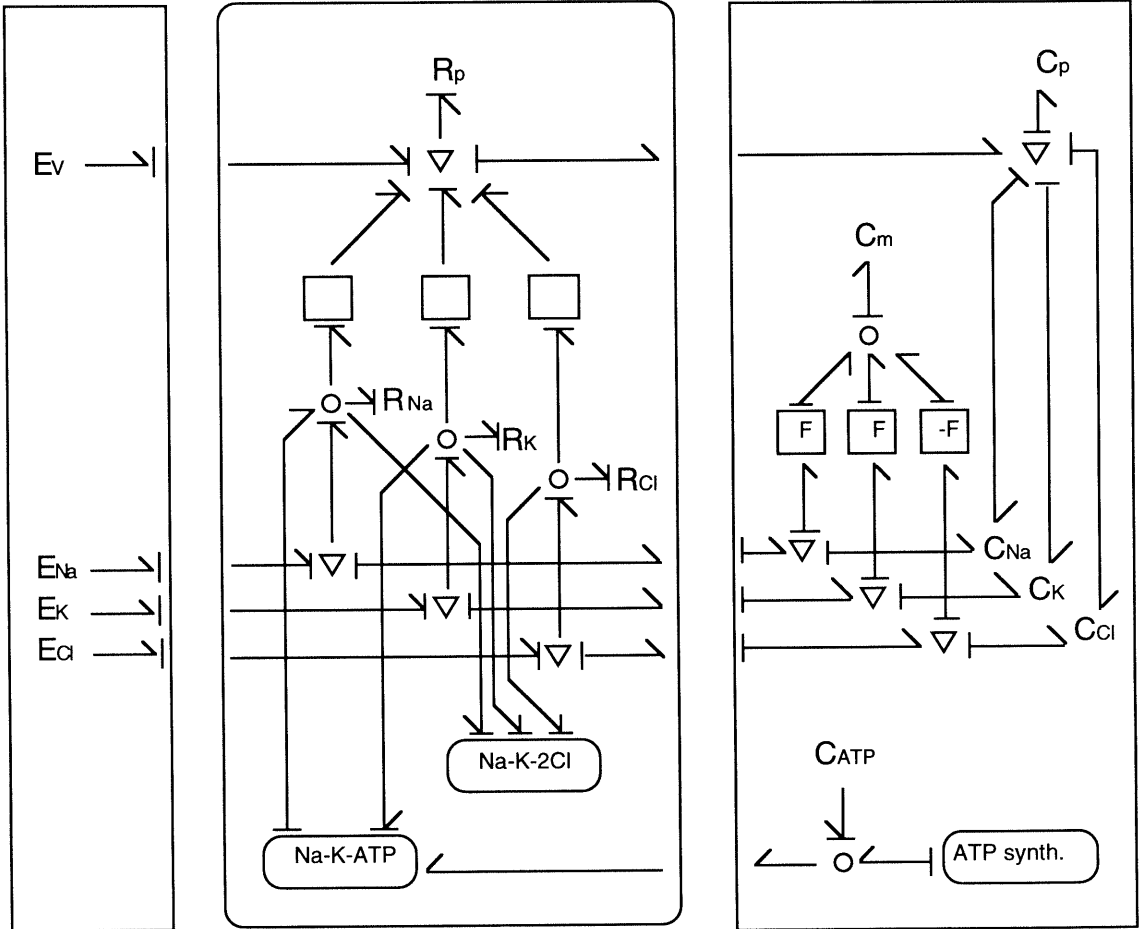
$$X = \Delta e \tag{5-6}$$

結合枝グラフ法で内容を記述した抵抗的モジュールからは，単一の流れと単一の力の関係ではなく，流れの集合と力の集合の関係である成分輸送過程を示す連立方程式の集合が導出できる。容量的モジュールからは，容量体流変数の集合がポテンシャル変数の変化過程の集合を決定するという連立常微分方程式が導出できる [30]。

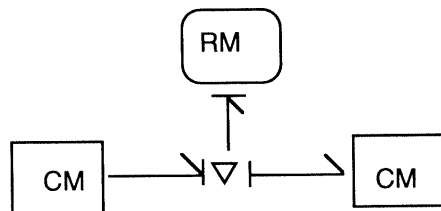
ECF module

membrane module : RM

fluid module : CM



a.



b.

Fig. 5-2. Bond graph representation of modules; middle is a resistive module of membrane, right is a capacitive module of cellular compartment and left is a compartment module having constant force variables.

抵抗的モジュールの駆動力ベクトル, 抵抗流ベクトル, および容量的モジュールのポテンシャルベクトルおよび容量体流ベクトルから過程を記述する連立方程式群が得られた. これら連立微分方程式をシミュレーションで時間積分することにより状態を見ることができる. すなわち(5-1)と(5-3), または(5-2)と(5-4), および(5-5)と(5-6)式を繰り返し計算できることになる. シミュレーションでは step by step に Euler 法または Runge-Kutta 法による数値計算して行くことで求められる.

細胞モデルを容量的モジュールと抵抗的モジュールおよび容量的モジュールの直列接続で示すと図5-2b)のように単純なものとなる. 抵抗的および容量的モジュールの結合枝グラフができるとその組み合わせで上位のモデルが検討可能となる. これが段階的モデル化である. RM-CMモジュールの繋ぎ合わせる手段としても結合枝グラフの接続表現を用いている. ここでの一本の結合枝は数種のパワーに対応するものである.

5. 2 上皮膜組織

動物の体表を覆う上皮膜組織は表面に位置する膜状の組織で, 内界と外界を仕切る障壁の機能を持つ. 上皮膜組織は基本的には一層の細胞が平面上に接合したものであり, また細胞間隙は僅かながらに輸送する. この上皮膜細胞層は障壁機能と同時に吸収または分泌といったある種の成分輸送機能を持つ. すなわち目的論的に言えば, 必要なものは透すが, 不必要なものは通さないという機能を持つ. こうした合目的な機能はどのような機構で可能となっているものであろうか?

上皮膜は表層液, 細胞内液および組織液でその組成は異なり, 細胞の基底側方細胞膜と表層細胞膜および細胞間隙で成分輸送機能が異なる. すなわち3つの輸送経路と3つの蓄積区画があり, それぞれに数種の成分の輸送過程が関係する. すなわち数十の相互作用する輸送と蓄積の過程の刻々の変化を考えることになる. こうした複雑なシステムはシステムとして認識し, またシステムとして統合する対象にふさわしい. この輸送上皮の機能と機構を回路網熱力学によって表現し, シミュレートすることを考える.

まず表層細胞膜モジュール, 基底側方細胞膜モ

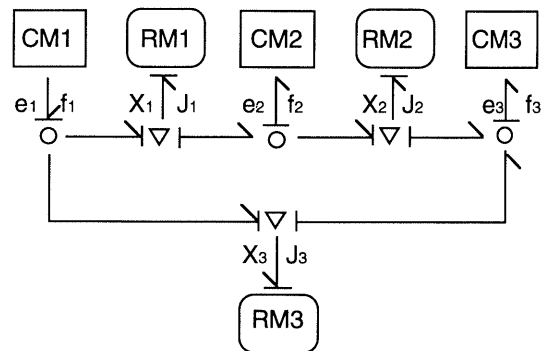


Fig. 5-3. Graded model for epithelial transport system using modules. Three resistive modules and three capacitive modules are connected in series and parallel.

ジュール, 細胞間隙経路モジュールおよび細胞内液, 組織液, 表層液の区画モジュールを作る [44]. 上皮膜輸送モデルを RM-CM モジュール群を用いて段階的モデルを表現すると図5-3になる. 各モジュールは過程を連立方程式で記述するものであり, 組合せもまた過程を連立方程式の集合で記述するものになる. 並列, 直列接続素子の各々についても数種の成分のパワーに対応するものになる. 図5-3の上皮膜輸送の一般的モデルは, そのモジュールの内容によって次章の蛙皮上皮膜のモデルになり, また唾液腺の腺房細胞のモデルにもなる.

図5-3において容量体モジュールへ出入りする正味流 f は抵抗体モジュールからの流れ J の総和になる ($f = \sum J$; an example $f_2 = J_1 - J_2$). パラメータおよび初期値としての結合枝グラフの抵抗値, 容量値, 変換値には実験的に得られている値, または推定値を入れる. 素子は一般に非線形であって, その非線形性は(5-5)式の中のコンダクタンス行列, および式(5-6)のサセプタンス行列の中の素子パラメータに刻々と変化する平均濃度または濃度として組み込む.

シミュレーションの妥当性は異なる二つの手段で検討する. 一方は言うまでもなくモデルが各種条件付加時の現実の現象を忠実に再現するかどうかにある. 他方はシステムのパワーの消費速度(ATP消費速度)または抵抗体でのパワー散逸がモデルと実験とで一致するかどうかを検討することにある.

上皮膜輸送システムは数十の過程の複合現象であり, システム論的に考えて始めてよく理解できる. これを回路網熱力学の応用例として述べる. 具体的

に蛙皮イオン輸送と唾液腺腺房分泌について結合枝グラフで回路モデルを作り検討した。モデルには制御情報を記入することで各種の実験条件を検討し、輸送を調節する仮想的な上皮膜となることを示す。またコンピュータ上での仮想実験を実験事実と対応させて検討した。

モデル化とそのシミュレーションのためにはまず内部機構を熟知する必要がある。そのため多くの分析的実験成果が必要である。さらに妥当な作業仮説も必要とする。まず対象とする蛙皮のイオン輸送現象の実験成果と作業仮説について述べる。

5. 3 蛙皮のイオン輸送現象

水中脊椎動物は体液のイオン環境および浸透圧を維持するため各種の機構を持っている。海水硬骨魚類は鰓から NaCl を能動的に放出する機構を持っている。淡水硬骨魚類は鰓から NaCl を能動的に取り込む機構を持っている。同じく淡水に棲む両生類の幼生(おたまじゃくし)は鰓から NaCl を能動的に取り込む機構を持っている。しかし幼生期を過ぎた蛙では鰓はなくなり、その代わり蛙の皮膚が淡水から体内に能動的に NaCl を取り込む機能を持つようになる。したがって蛙の皮膚は非常に特殊な上皮膜であるが、イオン輸送の原理の研究に適している[45,46]。蛙皮でイオン流束を直接測定する方法としてはラジオアイソトープの利用があり、また電気現象から輸送動態を検討することもできる。

Ussing による蛙皮での電氣的能動輸送測定法を紹介する[45,46,47]。蛙の皮膚を剥離し試料とする。蛙皮を Ussing Chamber (透明アクリルの二つの液槽でできたもの)の間に挟み込む。両側の Chambers に Ringer 溶液を入れる。蛙皮を介する両液は常に同組成のものを用いる。両液槽には電位測定用と通電用の電極計四本を寒天橋を通じて接続する。一組で蛙皮膜電位を、他組で通電電流を記録する(図5-4)。

正常 Ringer 液による実験で、開放条件(通電しない条件)での膜電位(E_m)の測定する。これは体液側を正とする数十ミリボルトの電位が見られる。膜を介する安定な膜電位は膜を介するイオン荷電の片寄りがあってそれが維持されていることを示している。安定な膜電位の存在はイオン荷電の片寄りを示し、荷電の片寄りは濃度差があって膜を介する持続

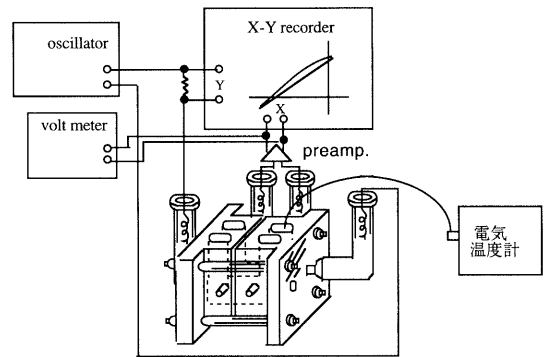


Fig. 5-4. Ussing chamber and circuit connection.

的なイオンの受動輸送により維持されるものか、または能動輸送により維持されるもののいずれかと考えられる。イオンに対する透過性は異なる膜であっても、膜を介する両側の溶液組成はまったく同じものとする、受動輸送はなく膜電位差は0となる筈である。この実験装置では膜を介するイオン濃度差をなくしているから受動的輸送を起す原因はない。したがって、蛙皮での能動的なイオン輸送が膜電位発生の原因であると結論できる。表皮液側がマイナスになっているので、体表側から体液側に能動的に陰イオンが出てくるかのいずれかである。我々は蛙皮が NaCl 吸収機能を持っていることを知っている、吸収方向の能動的 Na 輸送が膜電位発生の原因であると結論できる。

次に通電電極から直流電流を流して蛙皮膜電位を零とする。このときの電流値を短絡電流 (Short Circuit Current: I_{sc}) と呼ぶ。このために通電電極に 0.1 Hz 以下の低周波発振器を接続して通電する。蛙皮を介する電位と通電電流は XY レコーダーで同時に測定記録する[47]。通電電流が零のときの電位は先の開放条件の膜電位である。また電位差が零となるときの電流値は短絡電流である。

この電位差零の短絡条件では、両液槽に同一溶液を用い、静水圧を揃えている。またあらゆるイオンに対して濃度差が零とし、浸透圧差も零、また静水圧差も零、さらに電位も零となっている。したがって受動的なイオン駆動力は存在しない。すなわちすべてのイオンに対して電気化学拡散および対流(溶媒牽引)がない条件であるので、短絡電流として測定されるイオン流は能動的なイオン輸送となる。実際ラジオアイソトープを利用すると Na イオンの能

動輸送と短絡電流として測定されるイオン流は一致することが知られている。Na イオンのない条件、および Na イオンの輸送されない条件では短絡電流は零になる。

Ussing Chamber 実験でイオン置換の効果を見ることも容易である。Na-free 液にすると膜電位、短絡電流および膜コンダクタンスは減少し、ことに短絡電流は零になる。Cl-free 液では短絡電流に変化はないが、膜電位は上昇し、膜コンダクタンスが減少する。また薬物効果もみることができる。表層細胞膜での Na のチャネルを阻害するアミロライドを添加したときの効果や、基底側方膜にある Na-K pump を阻害するウワバイン効果を検討することができる [45,46]。アミロライド添加では急激な膜電位減少と膜コンダクタンス減少が見られ、短絡電流は零になる。この現象は可逆的であってアミロライドを除くと正常に復帰する。ウワバイン添加では緩徐な経過で膜電位および短絡電流が減少していき、1 時間程で消失する。この経過は細胞内イオン組成の変化を伴い不可逆的である。さらに Ringer 液の温度を変えてイオン輸送に対する温度の影響を見ることができる。

Keofoed-Johnsen Ussing [45] はこの蛙皮イオン輸送機構について巧妙な作業仮説を作った (図 5—5 a 参照)。蛙皮は上皮細胞が直列かつ並列に平面状に並んでいる上皮膜組織であって、最表層の並列に並んだ細胞は相互に強固に接着されていて外液と内液を仕切っている。蛙皮上皮細胞の表層細胞膜には Na を透過させるチャネルがあり、Na の電気化学ポテンシャル差があって Na チャネルによる拡散 Na 流入がある。Na チャネルはアミロライドで抑制される。また基底側方細胞膜に Na-K ATPase 反応による Na-K pump 機構と K チャネルがある。Na-K pump は基底側方細胞膜で Na を放出して K を細胞内に取り込んでいる。基底側方膜では K のポンプとリークが釣合って細胞内高 K 条件となり、細胞内低 Na 条件となっている。Cl は電気化学拡散で受動的に輸送される。

この仮説にしたがって回路モデルを組み立てていく。原理的に三つの抵抗的モジュールと、三つの容量的モジュールからなる蛙皮輸送のモデルを用いてシミュレートする (図 5—3)。または溶液区画は大きくて濃度変化は無視できるとすれば三つの抵抗的

モジュールと、細胞区画の一つの容量的モジュールを用いてシミュレートできる。

まず蛙皮上皮膜細胞の基底側方細胞膜モジュールと細胞内液モジュールの結合枝グラフ表現を紹介する。基底側方膜の膜モジュールの結合枝グラフ表現は図 5—2 a 中央の Na-K-2Cl 輸送装置を省略したものとなる。ここでは体積流と Na, K, Cl の電気化学拡散の連結輸送過程がある。またそれと並列に ATP 反応で駆動される Na-K pump が存在する。Na-K pump は ATP 反応親和力 A_{ATP} とイオンの電気化学ポテンシャル $\Delta\mu_i$ の総和といった駆動力変数によって速度が決まる。

ここで図 5—2 a の結合枝グラフ表現上から、蛙皮上皮膜輸送系における 1 要素である Na イオンの役割を考えて見る。Na イオンは膜輸送系の電気化学的拡散に関係し、浸透圧を介して容積流に関係し、さらに Na-K-ATP 反応と関係するといった複数のサブシステムの要素となっている。他の成分についても同様に格子状の網目構造の関係が結合枝グラフで良く表現されていることが解る。

膜モジュールの結合枝グラフより基底側方細胞膜での輸送と反応の連立方程式が導かれる。表層細胞膜や細胞間隙経路の表現には水—イオン拡散の連結輸送のみがある結合枝グラフになり、各々から各種成分の輸送方程式が導かれる。

図 5—2 a の左側は細胞内溶液区画モジュールの結合枝グラフ表現である。ここには Na-K pump を駆動する ATP 反応を維持する容量反応体を書き加えている。ここで ATP 反応親和力は一定であるとしている。細胞内溶液区画には基底側方細胞膜と表層細胞膜を介して体積流、Na, K, Cl 出入りがあり、それぞれ細胞体積、イオンの電気化学ポテンシャルを刻々と変化させるがその回路網構造を結合枝グラフが良く表現している。

すなわち体積流により区画の浸透圧、静水圧、各種イオンの化学ポテンシャルが変化し、また各種イオン流が区画の電位、化学ポテンシャルおよび水ポテンシャルである浸透圧を変化させる過程を表現している。溶液区画でのポテンシャルまたは濃度変化を示す連立常微分方程式が (5-3) 式または (5-6) 式のように導かれる。組織液および表層液の区画モジュールについても同様の結合枝グラフ表現を用いる。

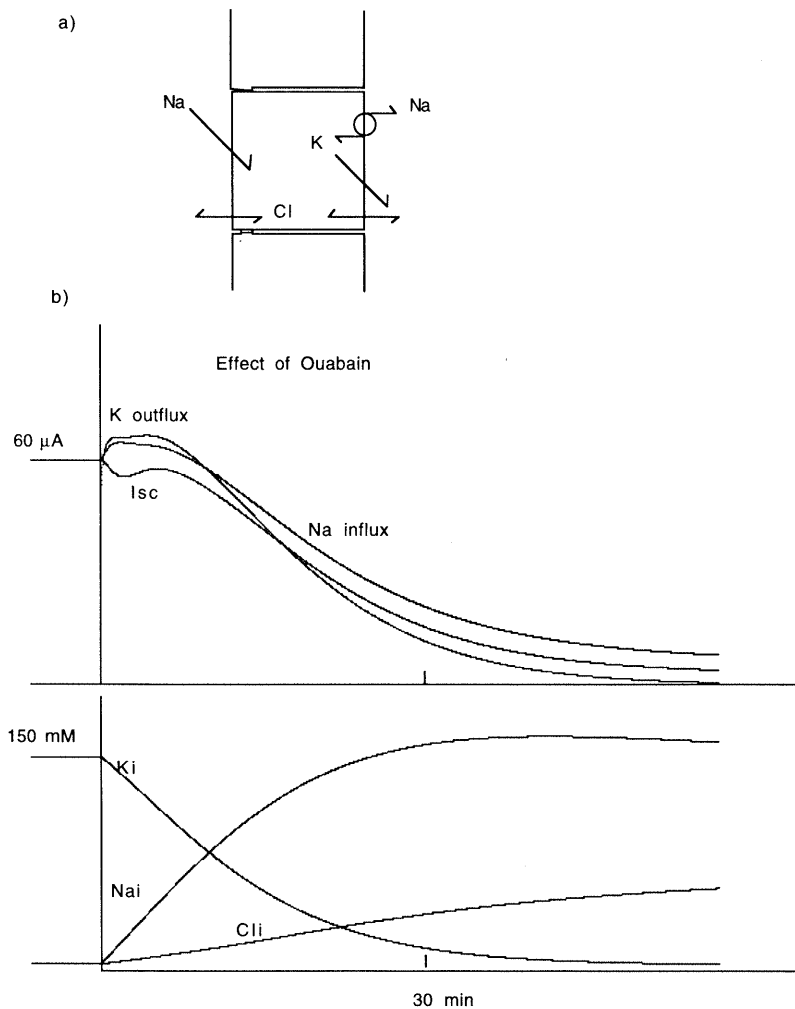


Fig. 5-5. a) Keofed-Johnsen Ussing hypothesis for ion transport system across the frog skin. b) Effect of ouabain on short circuit current and cellular ionic concentration by simulation.

蛙皮輸送モデルのシミュレーションにおいて、細胞内液定常状態の維持に必要とされる代謝パワーはATP反応から供給される。全体としてのパワー散逸はこのATP反応速度から求められる。シミュレーションでは、ウバイン効果、すなわち代謝反応(ATP反応)の停止でNa-K pumpが直ちに停止するが、このとき短絡電流は緩徐な経過で減少する[46]。シミュレーションでは反応速度定数を零にする。この条件は生物学的に死である。したがってこの残留する短絡電流はNaの表層膜からの流入とKの基底側方膜からの受動的な流出によるものであり、いずれ平衡条件に至る。このATP反応停止後の非常条件におけるパワー供給源は細胞のイオンの電気化学的ポテンシャルエネルギーであり、この

非常条件での短絡電流は能動輸送と無関係であることが理解できる(図5-5b)。

代謝反応の停止は不可逆過程であるが、シミュレーションでは反応速度定数を元に戻すだけで元の定常条件が再現できる。これは死んでいるシステムを生き返らせることに相当する。生体システムの熱力学的な死とは平衡になることであり、熱力学的な生とは有効エネルギーの流の中で各種ポテンシャルエネルギーを高く維持していることであることが理解できる。

アミロライド効果、すなわち急激な表層膜Naコンダクタンスの低下とかその他各種の条件を課することが可能である。蛙皮は能動的なNa輸送システムとして捉えることができるが複合システムのどの過

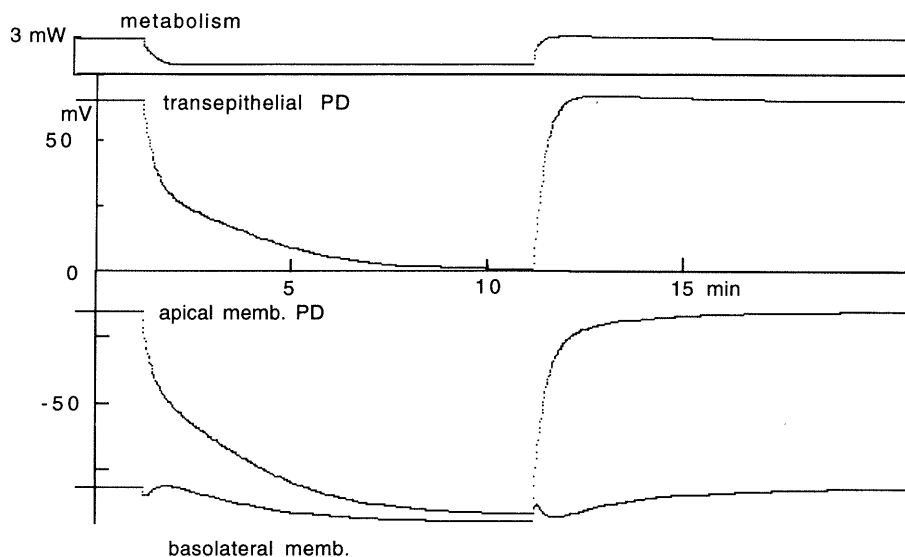


Fig. 5-6. Effect of amiloride on membrane potentials of open circuit condition and ATP metabolism of the frog skin.

程が全体の速度制限因子になるのであろうか？ このことはモデル化とシミュレーションにおいて検討することが可能となる。アミロライド効果で膜電位変化と代謝抑制を惹き起こすという実験結果をコンピュータ上に再現することができる(図5-6)。

図5-6では開放条件での表層膜 Na コンダクタンスの減少が経皮電位差の減少，細胞内への Na 流入減少を引き起こし，Na-K pump 速度が低下して代謝を抑制する状況，さらに表層細胞膜電位差の過分極，比較的安定な基底側方膜電位差がシミュレートされている。このことから Na コンダクタンスは速度制限因子の一つであることが解る。

5. 4 腺の分泌現象

哺乳類の唾液腺は分泌を行う上皮膜器官であって，刺激に応じて大量の水溶液を体内液側から体外液側に輸送する。麻酔下の犬の唾液腺の導管に垂直に立てたポリエチレン管を接続し，分泌神経を刺激すると，唾液は垂直の管中を上昇し，その高さは3.5メートルにも達することを著者らは報告してきた[48]。この静水圧に逆らった能動的な溶液輸送現象のモデル化とそのシミュレーションを対象とする。

唾液腺は腺房および導管からなり，いずれも上皮膜組織であって分泌と吸収を行う上皮膜輸送系である。腺房組織で原唾液を分泌し，これが主導管に至

る線条部導管組織を通過するときイオンが再吸収される。原唾液はやや高張液か等張液であるが最終唾液は低張液となる。腺房組織での分泌現象についての作業仮説(図5-7)は分泌刺激によってイオンが組織液から腺房細胞を介して腺腔へ輸送され，このイオン輸送に水輸送が浸透現象として伴い，分泌が起こるとしている[48,49]。

分泌時の腺房細胞のイオン輸送はまず基底側方細胞膜で組織液から細胞内に2次能動輸送によって

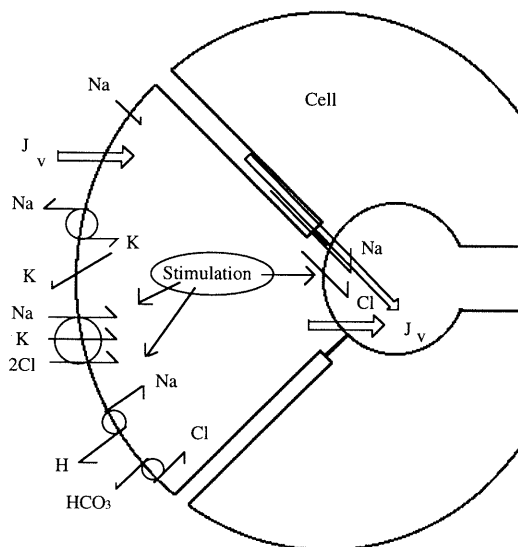


Fig. 5-7. Working hypothesis on acinar secretion of saliva.

Cl を取込み、腺腔側膜を介して腺腔内へ Cl は電気化学拡散力で放出する。基底側方膜を介しての Cl の輸送には Na-K pump による Na のポテンシャル差を用いる。すなわち Na-K-2Cl 共輸送機構と Cl-HCO₃ 交換輸送機構による 2 次能動輸送による取込み機構がある(図 5—7)。さらに細胞基底側方膜にある Cl-HCO₃ 交換輸送機構と Na-H 交換輸送機構が対になって働き Cl と Na を取込む。

分泌刺激は細胞内情報伝達系としての細胞内 Ca を上昇させ、基底側方細胞膜の K 透過性を上げる。これは膜電位を過分極させ、K は基底側方細胞膜を介して組織液にでてその濃度を上げる。分泌刺激は細胞基底側方膜にある Na-K-2Cl 共輸送機構を活性化し、Na, K, 2Cl を細胞内に取り込む。これを駆動する Na のポテンシャル差は Na-K pump によって組織液側に Na を放出することで維持される。組織液の K は Na-K-2Cl 共輸送機構を促進する。K は Na-K pump によって細胞内に取り込まれる。

細胞内に取り込んだ Na は Na-K pump を活性化し、ATP の消費を増大させる。この作業仮説によれば、Na-K-2Cl 共輸送、Na-H, Cl-HCO₃ 交換輸送およびイオンの電気化学ポテンシャル、イオン透過性等によって、静止時および分泌時の Na-K pump の速度(ATP 代謝)に依存する代謝速度が決定される。電気化学拡散力で細胞から腺腔内へ放出された Cl は、Na を細胞間隙を介して腺腔内に取り込むのに役立つと考えられている。この腺腔内の NaCl が浸透圧成分として体積流を引き起こす。

今回はこの作業仮説、すなわち基底側方膜に共存する Na-K-2Cl 共輸送と一対となった Na-H, Cl-HCO₃ 交換輸送、Na-K-ATP ase pump, 各種イオン透過性をいれた基底側方膜回路網モデルを用いて検討する。上皮膜細胞は組織液に接する基底側方細胞膜、腺腔内液に接する腺腔側細胞膜、および細胞間隙を三つの抵抗的モジュールと、組織液、細胞内液と腺腔内液の三つの溶液区画を容量的モジュールで表現する。すなわち図 5—3 の上皮膜モデルのモジュールの内容を結合枝グラフで書き換えることで腺房分泌に対して用いられる。シミュレーションに必要な連立輸送方程式群は結合枝グラフ表現を持つモジュール群から導かれる。

腺房分泌のシミュレーションにおいて再現されね

ばならない分泌に関する実験の現象は、Na, K, Cl 輸送、体積流および代謝に関連するものに限って箇条書にすると少なくとも次の 20 項目になる。

静止状態については、1) 分泌はなく、2) 2～3 mW/g の ATP 代謝があり、3) 一定の細胞容積を維持して、4) 細胞内で K が高く、Na は低い、Cl も存在する。5) また腺房細胞膜電位は -40～-60 mV の範囲にある。

分泌状態については、6) 分泌刺激が腺房を介する分泌(水輸送)を起し、7) その量は 1 分当りの腺細胞重量の数%になる。8) 分泌は 2 相性で、高分泌速度の初期分泌と速度の低い定常分泌がある。9) このとき腺房細胞の容積は 70～80% まで収縮する。10) 分泌液のイオン組成は主として NaCl の溶液であり、わずかに K, HCO₃ を含む。11) 原分泌液はやや高張か、ほぼ等張である。12) エネルギー代謝は静止時の数倍から十数倍となる。13) 腺房細胞の膜電位は過分極する。14) 腺房細胞は K イオンを分泌液中のみならず、組織液中にも放出する。15) 腺房細胞内のイオン組成は分泌時に変化する。

回復期については、16) 分泌刺激を停止すると分泌は停止し、17) 腺房細胞の膜電位は静止時のレベルに復帰し、18) 腺房細胞のイオン組成も静止時のレベルに復帰する。19) また腺房細胞の容積は静止時のレベルに復帰する。20) 腺房細胞の代謝も静止時のレベルに復帰する。回路モデルを用いてこれら腺房細胞の静止状態、分泌過程および復帰過程についての以上 20 項目の現象をシミュレートすることを試みる。

分泌レスポンスとして分泌の発現と持続、代謝の増大、過分極電位、腺細胞収縮を考える。このため刺激条件として、腺腔側の Cl 透過性増大と基底側方膜での K 透過性増大および 2 次能動輸送による Cl 輸送の増大が必須となる。シミュレーションで基底側方膜の K 透過性を数十倍、共輸送または対交換輸送を数倍上昇させ、腺腔側膜の Cl の透過性を 10 倍上昇させた。それにより代謝増大を含む分泌レスポンスを再現することができた。シミュレーションにおいても実験と同様に分泌時にエネルギー代謝は静止時の十数倍になる(図 5—8)。すなわち腺の分泌速度制限因子としては K 透過性、Cl 透過性および共輸送または対交換輸送の複数の変化が必要であるように見える。

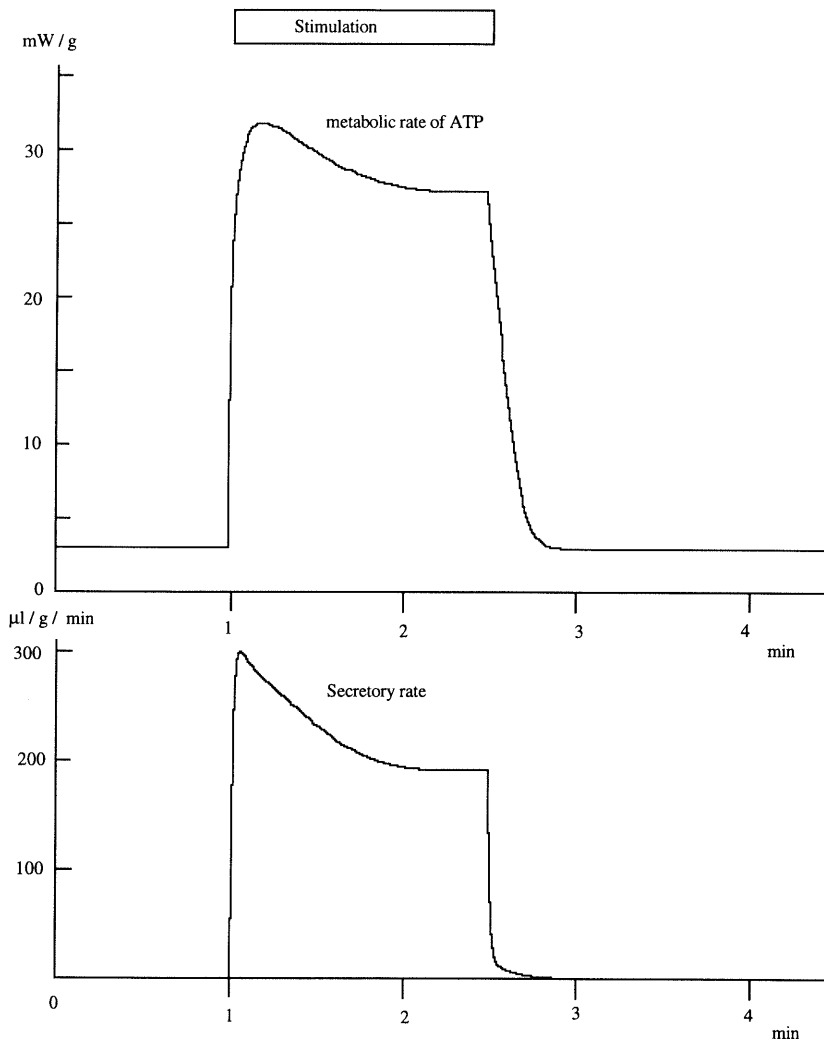


Fig. 5-8. Simulation of salivary secretion; upper is the change of ATP metabolism and lower is the change of volume flow by stimulation.

シミュレーションにおいて分泌の増大と持続，腺房細胞の基底側方膜電位の 20~30 mV 程度過分極が再現される。腺房の原分泌液の組成は NaCl を主とするやや高張な液となる。分泌初期に組織液中への K 脱出が見られ，さらに分泌時に腺細胞は実験に見られるように収縮する(図 5-9)。

唾液腺の分泌条件を停止し，パラメータを静止時の値に戻すとシミュレーションの腺細胞は静止状態に復帰する。すなわちコンピューター上で分泌は停止し，膜電位は元のレベルに戻り，同時にイオン組成も細胞容積も代謝も元のレベルに復帰するシミュレーションができた。このシミュレーションから分泌刺激が共輸送または対交換輸送を上昇させること

が予測されたが，最近唾液腺腺房細胞の Na-K-2Cl 共輸送が刺激で活性化されるとの実験結果が報告された[50]。

以上の回路網手段はその他の上皮膜輸送にも応用が可能である。膵臓は消化液を分泌する外分泌腺である。膵臓の腺房上皮組織と腺導管上皮組織からなり，腺房は消化酵素を多く含む液を分泌し，導管は重炭酸イオンを多く分泌する。腺導管分泌機構について現在までに数多くの実験が行われ，腺導管上皮細胞の基底側方膜には Na-H 交換輸送および Na-HCO₃ 共輸送の装置があり，これらによって細胞内に重炭酸イオンが取り込まれ，腺腔側膜にある Cl-HCO₃ 交換輸送装置によって腺腔内へと輸送さ

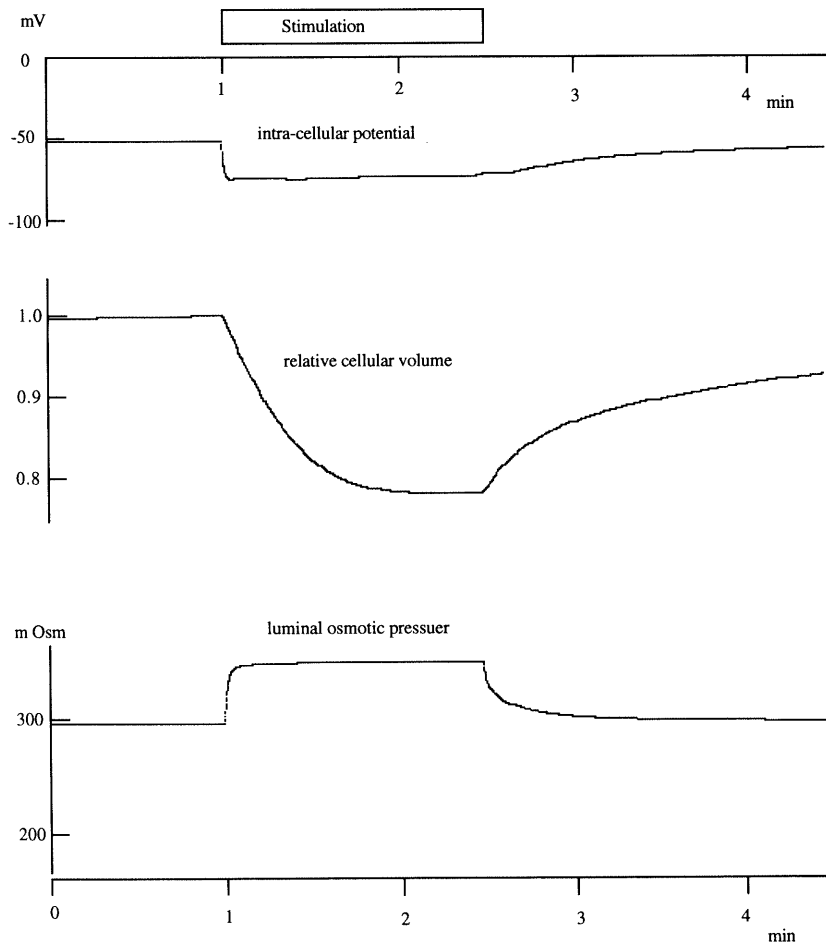


Fig. 5-9. Simulation of salivary secretion; upper is the change of membrane potential, middle is the acinar cell volume and lower is the luminal osmotic pressuer.

れると考えられている。さらに重炭酸輸送は腺腔側膜にある CFTR-Cl コンダクタンスの変化によって調節されるという仮説がある。

この膵腺導管上皮組織での重炭酸分泌は Sohma らによる回路網熱力学を用いた数学的モデルでシミュレートされている [51]。すなわち CFTR-Cl コンダクタンスによる重炭酸分泌の調節をシミュレートできた。またラットなどの比較的低濃度 (70 mM) の重炭酸分泌をよく説明できた。このシミュレーションから、人やモルモットの膵液にみられる高濃度 (150 mM) の重炭酸分泌には、重炭酸によって CFTR-Cl チャンネルが阻害されることが必要な条件となるが、この予測はその後の実験で確かめることができた [52]。

以上の回路網熱力学によるモデル化とシミュレー

ションは膜輸送機構の解明についての妥当性と予想性を示したものと考えている。これは今後も新しい知識を求め、修正改善しなければならないが、知識を求め修正する場合にも、回路網熱力学は有効な手段となると期待できる。

第5章 「上皮膜輸送のシミュレーション」 のまとめ

一般に生体膜は環境との障壁として機能し、かつ物質輸送の機能を持つ。膜には各種の輸送機構がモザイク的に並列に埋め込まれている。上皮膜組織は表面に位置する膜状の組織で、内界と外界を仕切る障壁の機能を持ち、同時に吸収または分泌といった成分輸送機能を持つ。これは上皮膜細胞の表層膜と基底側膜で機構を異にし、細胞内の代謝系からパ

ワーを供給されて機能している複雑なシステムであるからであり、まさにシステムとして認識し、またシステムとして統合する対象にふさわしい。

今回上皮膜について現在持っている実験的知識から、回路網熱力学のモデル化とそのシミュレーションをする手段について述べてきた。その結果少なくとも「そのモデルは十分にありうるモデルである」、または「そのモデルはありえないモデルである」の判定が可能となる。今回の膜輸送モデルはいずれも作業仮説として十分にありうるモデルであって、多くの実験事実を説明し、かつ組織のエネルギー代謝とも一致することが示された。今回のシミュレーションにおいて実験結果の多くが再現できかつ説明できたことは、回路網熱力学が益々複雑化する各種の生理学的対象に対しても分析と統合の手段となりうることを示すものと考えらる。

文 献

- 41) KEDEM, O. and KATCHALSKY, A. (1963) Permeability of composite membranes. Part II. Parallel elements. *Trans. Faraday Soc.* **59**, 1931-1940
- 42) MIWA, Y. and IMAI, Y. Simulation of spike-burst generation and Ca^{2+} oscillation in pancreatic β -cells. (in preparation), 日本生物物理学会第35回年会(1997)講演予稿集, S 197
- 43) KITASATO, H., KAI, R., DING, W. AND OMATU-KANBE, M. (1996) The intrinsic rhythmicity of spike-burst generation in pancreatic β -cells and intercellular interaction within an islet. *Jpn. J. Physiol.* **46**, 363-373
- 44) IMAI, Y. (1990) : Graded modelling of exocrine secretion using network thermodynamics. in "Epithelial Secretion of Water and Electrolytes" (Eds. J. A. Young and P. Y. Wong), Springer-Verlag Berlin, pp 129-139
- 45) USSING, H. H. and LEAF, A. (1978) : in "Membrane Transport in Biology III" (eds. Giebisch, Tosteson, Ussing), pp 1-26. Springer-Verlag, Berlin.
- 46) TANAKA, H. and IMAI, Y. (1989) Passive trans-epithelial cationic fluxes across the frog skin under short-circuit condition. *Jpn. J. Physiol.* **39**, 43-50
- 47) 今井雄介(1991)蛙皮におけるNa能動輸送の実験, 「新・生理学実習書」南江堂, 東京, pp 1-6
- 48) IMAI, Y., NISHIKAWA, H., YOSHIZAKI, K. and WATARI, H. (1973) Evidence for the osmotic flow across dog submaxillary gland epithelia as a cause of salivary secretion. *Jpn. J. Physiol.* **23**, 635-644
- 49) YOUNG, J. A. and VAN LENNEP, E. W. (1979) Transport in Salivary and Salt Glands, in "Membrane Transport in Biology IV B" (eds. Giebisch, Tosteson, Ussing) pp 563-692. Springer-Verlag, Berlin.
- 50) PAULAIS, M. and TURNER, R. J. (1992) Activation of the $Na^+ - K^+ - 2Cl^-$ cotransporter in rat parotid acinar cells by aluminum fluoride and phosphate inhibitors. *J. Biol. Chem.* **267**, 21558-21563
- 51) SOHMA, Y., GRAY, M. A., IMAI, Y., ARGENT, B. E. (1996) A mathematical model of the pancreatic ductal epithelium. *J. Membrane Biol.* **154**, 53-67
- 52) ARGENT, B. E., WINPENNY, J. P., SOHMA, Y., IMAI, Y., GRAY, M. A. (1997) The role of the ductal cell in CF pancreatic disease. *Pediatric Pulmonology. suppl.* **14**, 112-113



神経活動によって発現変化する遺伝子のクローニング法

児 島 伸 彦*・井ノ口 馨**

(*生理学研究所 神経化学研究部門・

**三菱化学生命科学研究所 プロジェクト研究センター)

はじめに

成熟した神経細胞ではその後分裂、分化は行われないことは周知のとおりであるが、近年、分化後の神経細胞も外的な要因に応答して非常に動的に遺伝子発現制御を行っていることが明らかになってきた。神経伝達物質、ホルモン、栄養因子、ストレスなど様々な外的刺激が細胞内のタンパク質リン酸化反応を含む情報伝達系のカスケードを介して核内に伝わり、多様な遺伝子発現パターンの変化が引き起こされる。

これらの応答として最初に誘導されてくる遺伝子群は「最初期遺伝子(immediate early gene, 以下 IEG)」と呼ばれている。現在までに神経細胞も含め、多種類の細胞で発現誘導される IEG が報告されている(Ref. 1)。その中には遺伝子発現を制御する転写調節因子、ある種の細胞栄養因子、細胞骨格系タンパク質などが含まれている。その発現がタンパク質合成に非依存的事であること(すなわち、遺伝子発現変化に関して一次的である。), 発現の増加が一過性であるという点でこれらの遺伝子は共通している。IEG の中で最も古くから知られ、その発現の分子機構が明らかとされているものは癌遺伝子のホモログのひとつ、c-fos であろう。神経細胞においては、脱分極刺激、神経栄養因子、神経伝達物質やホルモン、ストレスなど神経活動を活性化させる様々な刺激が c-fos の発現を引き起こすので、その発現は神経活動の良い指標となっている(Ref. 2)。c-fos 遺伝子のコードするタンパク質 Fos は他の IEG 産物である Jun と二量体を形成して、DNA の AP-1 結合部位に結合し、その下流の遺伝子発現を誘導する。こ

れら IEG が神経細胞でどのような働きをするのかについては必ずしも明らかではないが、とりわけ脳においてこれらの発現が重要であると考えられる理由の一つは、長期記憶の形成にこれら新たに発現誘導されるタンパク質が関わっている可能性があることである。長期の記憶の成立には神経回路の特定シナプスの伝達効率の強化だけでなく、シナプス結合の安定化、シナプスの分枝、さらには回路のつなぎ替えが必要であると考えられており、このような構造変化は新たに発現誘導されるタンパク質によって制御されていると考えられている。実際に、可塑性あるいは学習・記憶の実験モデル系として良く研究されているシナプス伝達の長期増強(LTP)の維持やキンドリングの成立にはタンパク質合成が必要であることが知られており(Ref. 3)、またこれらの現象に際して様々な遺伝子発現が誘導されることも報告されている(Ref. 4)。したがってここで新たに合成される遺伝子産物は「可塑性分子」あるいは「記憶分子」としての機能が期待されている。しかしながら最も活発に研究されている海馬の LTP でさえ、核内における分子反応や遺伝子調節、更には、シナプス結合の安定化や新生における発現遺伝子産物の働きなどについては不明である。複雑で多様な神経系の遺伝子発現変化を調節する転写調節因子はまだ未知のものが多く存在すると考えられ、またそれらの下流に位置し、記憶の固定化に伴う神経細胞の形態変化に関与するであろう後期遺伝子群についての知見はほとんどないといってよい。そこで長期記憶を分子レベルで理解するためには、記憶の形成時に誘導され記憶の保持に関わる遺伝子群を同定

し、それらの機能を明らかにする必要がある。近年これらの遺伝子を単離する試みが世界中の研究室で始まっている(Ref. 5)。本稿では、神経活動、あるいはキンドリング、LTP に代表される長期可塑性変化に伴って発現が誘導される遺伝子、あるいはある生理的条件見出すために有効な分子生物学的手法をご紹介します。

現在、異なる組織、細胞間、異なる発生段階での発現の異なる遺伝子を同定する、あるいはある処理後に発現量が変化するものを同定する方法がいくつか確立している。これらには、未同定の cDNA を検索する方法はライブラリーから 2 種類の cDNA プローブを用いて単離する方法、cDNA のうちあらかじめ共通成分を差し引く方法などがある。また最近 RT-PCR の手法を発展させて、複数のサンプル中の mRNA をシークエンスゲル上に展開して表示する differential display 法が確立されてきた。それぞれには一長一短があるので、目的に応じて方法を選ぶとよい。

I. differential スクリーニング法(プラスマイナス法)

最も簡単に A、B 両組織間において発現量の異なる cDNA クローンを単離する方法は、A、B それぞれの mRNA を鋳型として ^{32}P 標識した cDNA プローブを用いて同一の cDNA ライブラリーを differential にスクリーニングする方法である。図 1 にその概略を示した。以下は、遺伝子発現誘導した組織 A と無処理の組織 B 間で発現量の異なる cDNA クローン単離の手順の実際である。

スクリーニング用ナイロン膜の作成

スクリーニングに用いる cDNA ライブラリーは組織 A 由来のもので、 λ ファージベクターに挿入されているものがよい。これを適当な宿主菌に感染させて寒天プレートにまく。このときの密度はその後のスクリーニングの際に重要であるので、あらかじめファージ懸濁液のタイターを調べておく必要がある。個々のプ

ラークが単離されている程度の密度(1,000~2,000 プラーク/150 mm 径)がよい。個々のプラークの直径が 1 mm 程度に成長したら、プレートを 4℃ で冷やす。その後、一枚のプレートから 2 枚のナイロン膜のレプリカを取る。この際にあとでプレートと膜の位置関係がわかるように、周辺の方対称な 3 箇所注射針などで穴を開けておく。2 枚目の穴は一枚目に開けた穴と重なるように開けておくスクリーニングの操作がたやすい。プラークを転写後 UV 照射によって DNA を膜に固定する。寒天プレートはスクリーニングの時まで乾燥やかびや雑菌などによるコンタミを避けるためにビニール袋に密封して 4℃ で保存する。

cDNA プローブの作成

組織 A、B から調製した poly (A) RNA を鋳型として [α - ^{32}P] dCTP 存在下で逆転写酵素(MMLV 逆転写酵素)によって cDNA を合成する。poly (A) RNA は、なるべく同時に同じ方法で調製したものを用いたい。具体的な調製方法は別稿にゆずる。

1. 組織 A、B から調製した poly (A) RNA 1 μg に oligo dT プライマーあるいはランダムヘキサマー (1 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$) 10 μl を加えて 70℃ で 5 分間加熱し、氷中で急冷する。
2. 以下の試薬を加える。

RNase inhibitor (50 U/ μl)	0.5 μl
10 x buffer	3 μl
dATP, GTP, TTP (それぞれ 10 mM)	2 μl
100 μM dCTP	2 μl
[^{32}P]dCTP (3,000 Ci/mmol, 10 mCi/ml)	10 μl
MMLV 逆転写酵素 (200 U/ μl)	1 μl
	30 μl

37℃ で 1 時間インキュベートする。

- 10 x buffer 組成
- 0.5 M Tris-Cl (pH 7.6)
- 20 mM DTT
- 50 mM MgCl_2

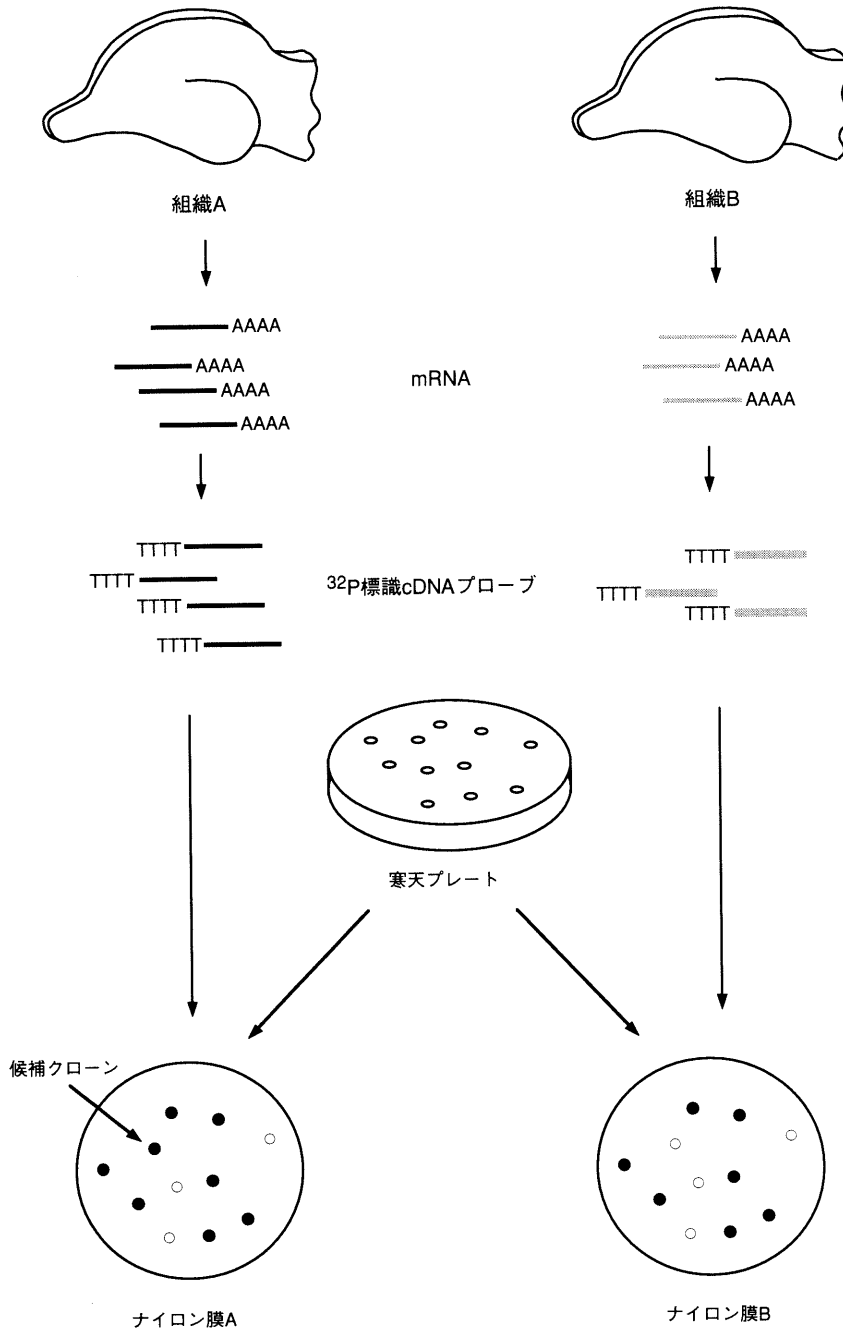


図1. differential スクリーニング法 適当な密度でライブラリーをまいた寒天プレートから2枚のナイロン膜のレプリカを作成し、それぞれに異なる組織から作成したcDNA プローブを反応させる。オートラジオグラフィーのパターンを比較して一方のプロープとのみ反応するクローンを単離する。

0.4 M KCl

3. 0.5 μ l の 0.2 M EDTA を加えて反応を止める.
4. 2 μ l の 5 N NaOH を反応液に加え, 68°C で30分間加熱し, RNA を加水分解する.
5. 10 μ l の 1 M Tris-Cl (pH7.4) と 5 μ l の 1 N HCl を加える. TE で全量を 100 μ l とし, フェノール抽出する.
6. 放射活性をモニターしながら, Sephadex G-50 カラム (ニックカラム, Pharmacia) で cDNA の画分 (400 μ l の画分で通常 3 ~ 5 番目の画分に回収される.) を回収し未反応の [³²P]dCTP を除く. およそ30%の [³²P]dCTP が cDNA 画分に回収される.

ハイブリダイゼーション

1. cDNA ライブラリーを転写したナイロン膜のプレハイブリダイゼーションを行う. 65°C で1時間以上.
2. 2枚を A, B それぞれの cDNA プローブ 1×10^7 cpm 存在下で68°Cで一晩ハイブリダイゼーションを行う.

3. ナイロン膜を $2 \times$ SSC, 0.1% SDS で洗う (55°Cで30分, 3回).

4. オートラジオグラフィーでシグナルを検出する.

候補クローンの単離

同一プレートから取ったナイロン膜2枚のオートラジオグラムを3つの針穴を指標としてライトボックス上で合わせてA, BそれぞれのcDNAプローブのハイブリダイゼーションパターンを比較する(図2). クローンのシグナルの強さが組織中に含まれる mRNA 量を反映しているならば, 共通に存在するクローンはA, Bで同じ強度で検出されるはずであり, どちらか一方でのみ検出されるクローンは mRNA の存在量がA, B間で異なると考えられる.

これらの候補が実際に両組織間で発現量に差のあるものであるかどうかについては慎重に検討する必要がある.

方法の利点と欠点

この方法で前提となる条件は, cDNA ライブ

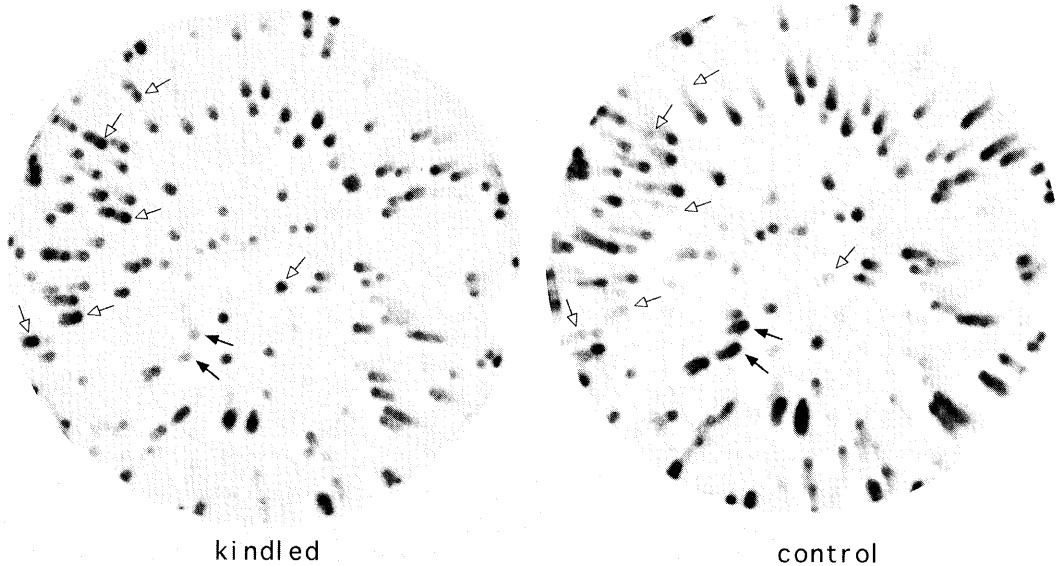


図2. differential スクリーニングの実際 キンドリング脳で作成した cDNA ライブラリーから作成した2枚の膜をキンドリング脳 cDNA プローブ(kindled)とコントロール脳 cDNA プローブ(control)と反応させた. 白ぬきの矢印は kindled cDNA プローブに強く反応するクローンで, 黒矢印は control cDNA プローブに強く反応するクローンである.

ライリーの各クローンの存在比と標識する cDNA プローブが生体中の mRNA の存在比を十分反映していることである。また、ハイブリダイゼーションに用いる A, B 両 cDNA プローブの放射活性が同じ程度であることが重要である。他の方法に比べて操作は簡便であり、実験操作過程で加わるバイアスが比較的少ないので、得られる候補クローンが真に A, B 間で発現量の異なるものである期待が高い。また、発現が誘導されるものと、逆に抑制されるものの両方を一度にみることができ、スクリーニングするプレートの数にもよるが、10,000から30,000程度を一度にスクリーニングすることができる。一方で、全 RNA を標識したものをプローブとするので、当然ながらコピー数の多いものは放射活性が高く、少ないものは低い。通常の動物細胞には10,000種以上の mRNA が含まれている(神経細胞ではその2~3倍多いとされている。)ので、コピー数の少ないものの放射活性は非常に低い。この方法で得られる mRNA は全 mRNA 中の0.05%以上の abundance を持つものとされ、それ以下のものは検出が困難である。

II. サブトラクション法

A, B間で共通に存在する成分を差し引いて残ったものをライブラリーのスクリーニングの際のプローブとしたり、それらをベクターにつなげてライブラリーを作成する方法がある。この方法によれば差のある mRNA (あるいは cDNA) の存在比があがるため、検出感度は向上する。組織 A の cDNA (テスター) に対して過剰量の組織 B の mRNA (ドライバー) をハイブリダイズさせて、両者に共通して発現している cDNA と mRNA とでハイブリッド分子を形成させる。組織 A に特異的あるいは極端に多い cDNA は一本鎖で存在することになる。したがって cDNA と mRNA とのハイブリッド分子を選択的に除去することができれば組織 A に特異的に存在する cDNA が単離できる(図3)。共通成分を除去する方法には、従来一本鎖と二本鎖で親和性の異なるハイドロキシアパタイト

カラムを用いる方法(Ref.6)や、あらかじめドライバー mRNA をフォトビオチン標識しておき、cDNA : mRNA ハイブリッド分子をストレプトアビジンとの複合体としてフェノール抽出によって除去する方法(subtractorTM, Invitrogen), あるいは oligo (dT) ラテックス粒子(OligotexTM-dT 30, 日本ロッシュ)上でドライバー cDNA を合成し、固相法でテスター mRNA 中の共通成分を除去する方法(Ref.7)など様々な工夫が考案されているが、最近 PCR の手法を用いたサブトラクション法が開発されてきた(Ref.8)。この方法は出発する mRNA 量が少なくてもよいこと、比較的効率の良いなどの利点があるので、以下にこの原理と実際の手順について記す。

PCR を用いたサブトラクション法の概略

方法の概略を図4に示す。まず対象となる組織 A と共通成分を含む組織 B それぞれの poly (A) RNA から二本鎖 cDNA を合成する。これを平滑末端を生ずる 4 塩基認識の制限酵素 RsaI で切断する。次に A 由来の cDNA を半分に分け、それぞれの 5' 末端に異なる配列のアダプターを結合する。5' 末端にアダプターを結合した A 由来の cDNA に対して過剰量のドライバー cDNA を加えて、両者を変性後ハイブリダイズさせる。その結果図4 a-d に示すようなハイブリッド分子が生ずる。この際 A 特異的に存在する cDNA は a, c どちらかの形態をとると予想される。また abundance の高いものはそれだけ速やかにハイブリッド分子を形成するので、abundance の高低はこの過程で平均化される。次に2つの反応物を混合して再度過剰量のドライバー cDNA とハイブリダイズを行う。この結果 A 特異的に存在する cDNA で異なるアダプターを末端に持つ e という分子が生ずる。両末端を埋めて両アダプターの配列に相補的な配列をプライマーとして PCR を行うと、両端に異なるアダプターが連結された分子 e のみが指数関数的に増幅される。分子 c すなわち一方のアダプター分子しか持たないものの

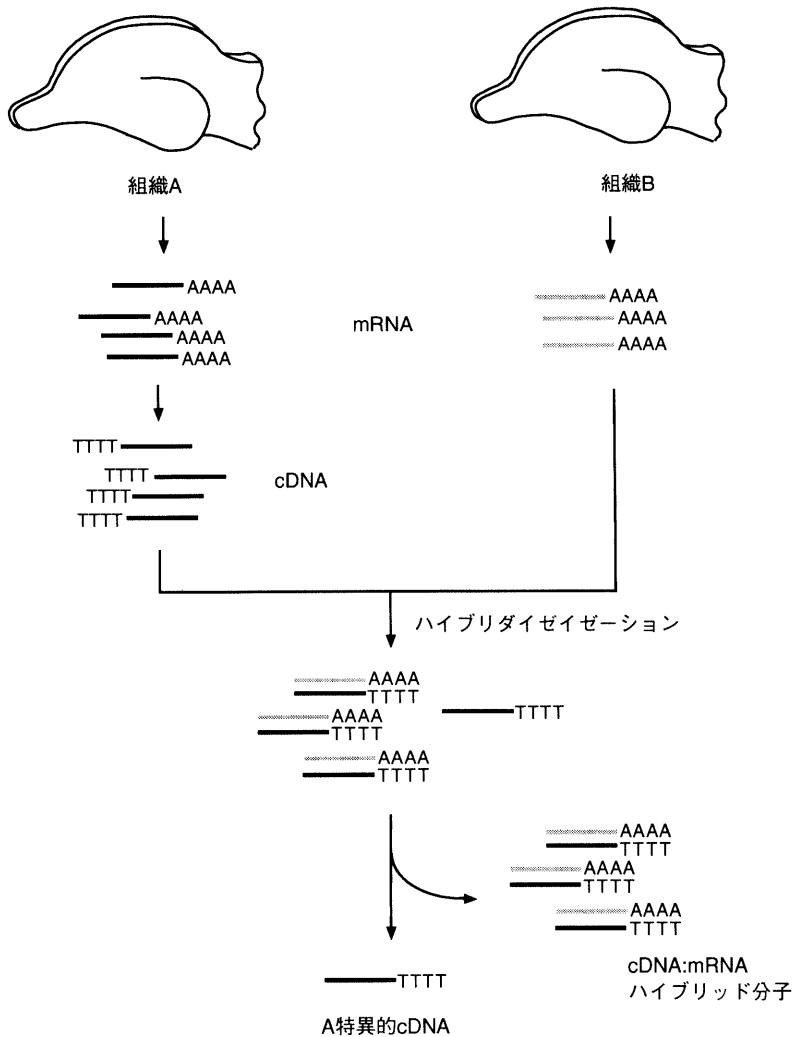


図3. サブトラクション法 組織 A cDNA(テスター)を、過剰量の組織 B mRNA(ドライバー)とハイブリダイズさせて、共通成分を cDNA:mRNA のハイブリッド分子として除去し、組織A特異的 cDNA を単離する。ハイブリッド分子を除去するための方法は様々である(本文参照)。

増幅は直線的にすぎず、その他のものは増幅されない。分子 a すなわち両端に同じアダプターが連結したものはアニーリングの過程でヘアピン構造を取り増幅が効率良く起こらない(サブプレッション PCR)。次に PCR 産物を両アダプターの 3' 側の配列に相補的なプライマーを用いて再度 PCR を行い、非特異的な産物を減らす。こうして得られた PCR 産物には A 特異的に存在する cDNA が濃縮されている。これを

プローブとして cDNA ライブラリーをスクリーニングする。あるいはこれをプラスミドベクターにサブクローニングして、直接解析することもできる。なお、このサブトラクションのために必要な試薬はセットで clontech 社から入手できる(PCR-SELECT™ cDNA サブトラクションキット)。以下に、実際のサブトラクション法の手順を述べる。

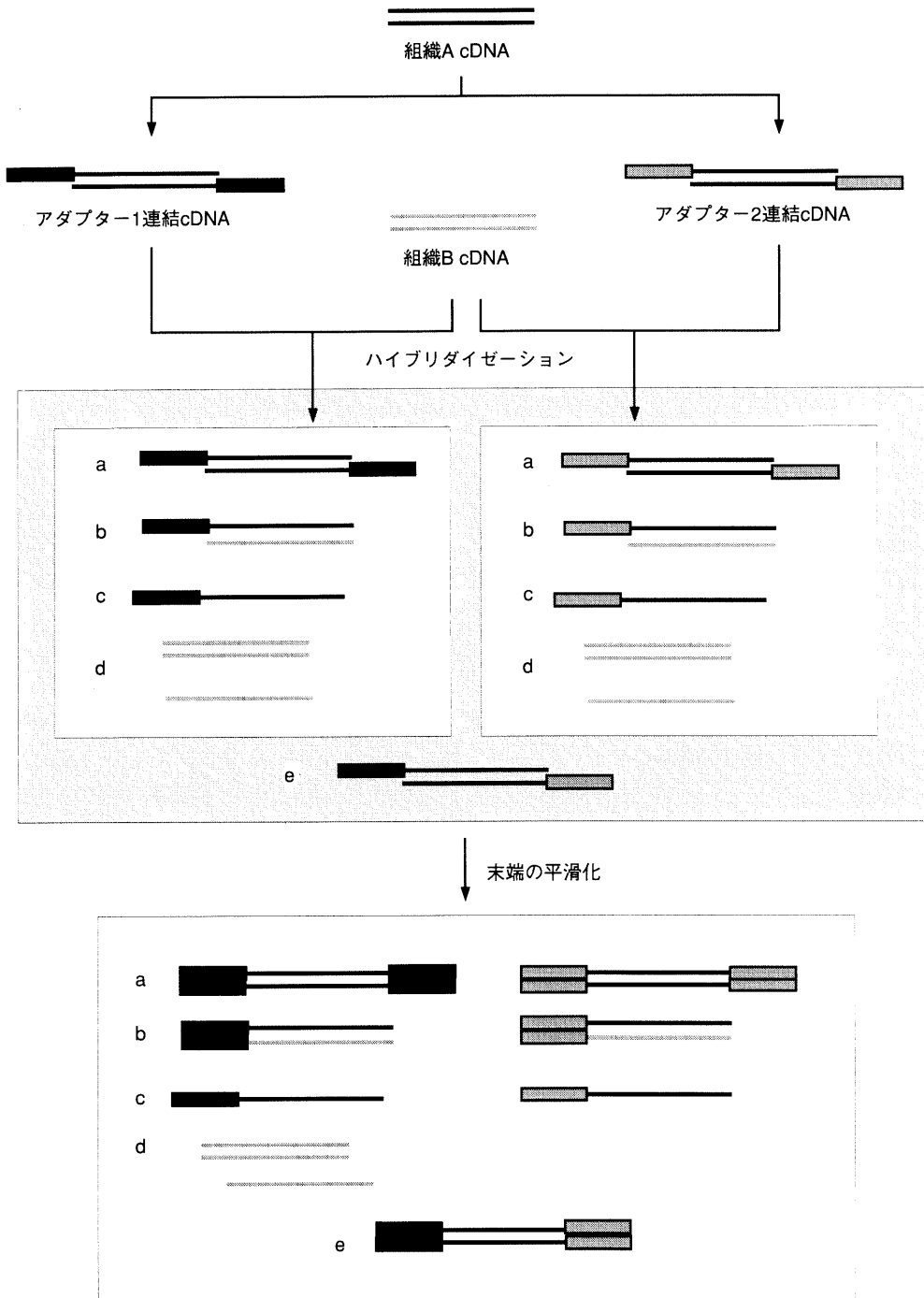


図4. PCRによるサブトラクション法(本文参照).

cDNA 合成

1. テスター, ドライバーそれぞれの poly (A) RNA 2 μg を別々に滅菌した 0.5-ml チューブに取り, 1 μl の oligodT プライマー (10 μM) と混合し, 滅菌水で全量を 5 μl とする.
2. 70°C で 15 分間加熱し, 氷上で 2 分間冷却する.

3. 以下の試薬を加える.

5 x 1st strand buffer	2 μl
10 mM dNTP mix	1 μl
滅菌水	1 μl
MMLV 逆転写酵素 (200U/ μl)	1 μl
	10 μl

5 x 1 st strand buffer 組成
 250 mM Tris-Cl (pH 8.3)
 30 mM MgCl₂
 375 mM KCl

* 必須ではないが, この反応に 1 μl の [α -³²P] dCTP (3,000 Ci/mmol, 10 mCi/ml) を加えておくと cDNA 合成率, その後の操作での cDNA の回収をモニターすることができる.

4. 42°C で 1.5 時間反応させる.
5. 次の試薬を反応液に加える.

滅菌水	40.4 μl
5 x 2 nd strand buffer	16.0 μl
10 mM dNTP mix	1.6 μl
DNA polymerase I (6 U/ μl)	4 μl
RNaseH (0.2 U/ μl)	4 μl
E. coli DNA polymerase (1.2 U/ μl)	4 μl
	80 μl

- 5 x 2 nd strand buffer 組成
 100 mM Tris-Cl (pH 7.5)
 500 mM KCl
 50 mM 硫酸アンモニウム
 25 mM MgCl₂
 0.75 mM β -NAD
 0.25 mg/ml BSA
6. 16°C で 2 hr 反応させる.
 7. 2 μl の T4 DNA polymease (5U/ μl) を加えて更に 16°C で 30 分間反応させる.

8. 0.2 M EDTA を 4 μl 加えて反応を止め, フェノール抽出する.
9. 水層を別のチューブに移しクロロホルム抽出する.
10. 水層に 2 M 酢酸アンモニウム存在下でエタノール沈殿させる.
11. 遠心 (14,000 rpm, 20 分間) により DNA を沈殿させ, 80% エタノールによってリンスし, 再度遠心によって上清を除く.
12. 沈殿を風乾後, 10 μl の滅菌水に溶かす.

RsaI 消化, アダプターの連結

1. 以下の試薬を混合する.

cDNA	9 μl
10 x Rsa I buffer	5 μl
滅菌水	33.5 μl
Rsa I (10 U/ μl)	1.5 μl
	50 μl

2. 37°C で 2 hr 反応させる.
3. 反応液 5 μl を取り, 消化前の cDNA と電気泳動して分子量サイズを比較する. RsaI 消化後分子量サイズは 0.5~10 kb から 0.1~2 kb くらいに小さくなっていることを確認する. もしサイズがあまり変わらないのであれば消化が不十分であるので再度フェノール抽出, エタノール沈殿からやり直す.
4. 2.5 μl の 0.2 M EDTA を加えて反応を止め, フェノール抽出する.
5. 水層を別のチューブに移し, クロロホルム抽出後, 2 M 酢酸アンモニウム存在下でエタノール沈殿する.
6. 沈殿を遠心 (14,000 rpm, 20 分間) によって回収し, 80% エタノールによってリンスする.
7. 再度の遠心によって上清を除く.
8. 沈殿を風乾後, 5.5 μl の滅菌水に溶かす.
9. ドライバー cDNA はこれで完成である. セクションのハイブリダイズのステップまで -20°C で保存する. テスター cDNA は以下の操作によってアダプターを連結する.
10. テスター cDNA 1 μl に滅菌水 5 μl で希釈し, そのうちの 2 μl を 2 本のチューブに取り

り、以下のようにそれぞれに異なるアダプターを加える。

	チューブ#1 (μl)	チューブ#2 (μl)
テスター cDNA	2	2
アダプター-1 (10 μM)	2	—
アダプター-2 (10 μM)	—	2
滅菌水	3	3
5 x ligation buffer	2	2
T4 DNA ligase (400 U/μl)	1	1
	10	10

5 x ligation buffer 組成
 250 mM Tris-Cl (pH 7.8)
 50 mM MgCl₂
 10 mM DTT
 0.25 mg/ml BSA

アダプター 1 および 2

40塩基程度の配列にその 3' 側相補鎖10塩基を対とした, 5' 脱リン酸化アダプターを2種類用意する。配列は GC contents が極端に低く(40%以下)なければ何でもよい。配列中に適当な制限酵素認識部位を含めたものをデザインすれば, その後のサブクローニングが容易である。
 *後述のサブトラクション効率チェックのためにチューブ#3として, アダプター 1 と 2 両方を連結するものも用意しておく。

11. 16℃で一晩反応させる。
12. 1 μl の 0.2 M EDTA を加えて反応を止め, 72℃で5分間加熱する。
13. 反応液を-20℃で保存する。

ハイブリダイゼーション

1. 以下のようにアダプターを連結したそれぞれの cDNA に過剰量のドライバー cDNA を加える。

	チューブ#1 (μl)	チューブ#2 (μl)
アダプター-1 連結 cDNA	1.5	—
アダプター-2 連結 cDNA	—	1.5
ドライバー cDNA	1.5	1.5
4 x hybridization buffer	1	1
	4	4

2. ミネラルオイルを一滴重層し, 98℃で1.5分間加熱する。
3. 68℃で8時間以上反応させる。
4. ドライバー cDNA 1 μl を別のチューブに入れ, ミネラルオイルを一滴重層し, 98℃で1.5分間加熱する。
5. 68℃までチューブを冷やし, 1のチューブ#1と2の反応液を加えて混合する。
6. 68℃で8時間以上反応させる。
7. 200 μl の TE buffer で希釈し, -20℃で保存する。

PCR による増幅

1. ハイブリダイゼーション後のサンプル 1 μl に以下の試薬を混合する。

滅菌水	18.5 μl
10 x PCR buffer	2.5 μl
dNTP mix (10 mM)	0.5 μl
PCR プライマー 1 (10 μM)	1 μl
PCR プライマー 2 (10 μM)	1 μl
50 x Taq polymerase mix	0.5 μl
	25 μl

10 x PCR buffer 組成
 100 mM Tris-Cl (pH 8.3)
 500 mM KCl
 15 mM MgCl₂
 0.01%ゼラチン

PCR プライマー 1 (アダプター 1 の 5' 側1/2の配列)

PCR プライマー 2 (アダプター 2 の 5' 側1/2の配列)

50 x Taq polymerase mix
 AmpliTaq DNA polymerase
 (5U/μl, Perkin-Elmer) 15 μl
 TaqStart antibody (1.1 mg/ml, Clontech) 15 μl

2. 50 μl のミネラルオイルを重層し, 75℃で5分間加熱することにより, アダプター配列の相補鎖を埋める。

3. 以下の条件で PCR を行う.

94℃ 30秒
68℃ 30秒
72℃ 2.5分
30サイクル

4. PCR 産物を TE により10倍希釈しその 1 μ l に以下の試薬を混合する.

滅菌水	18.5 μ l
10 x PCR buffer	2.5 μ l
dNTP mix (10 mM)	0.5 μ l
PCR プライマー 3 (10 μ M)	1 μ l
PCR プライマー 4 (10 μ M)	1 μ l
50 x Taq polymerase mix	0.5 μ l
25 μ l	

PCR プライマー 3 (アダプター 1 の 3' 側1/2 の配列)

PCR プライマー 4 (アダプター 2 の 3' 側1/2 の配列)

2. 50 μ l のミネラルオイルを重層し, 再度同じ条件で PCR を行う.

3. -20℃で保存する.

このようにしてできた PCR 産物中にはテスターとして用いた組織に発現誘導されている cDNA が多く含まれ, 共通して存在するものは少なくなっていることが期待される. 実際にそのようになっているかどうかをキンドリングけいれん直後の脳から調製した poly (A) RNA をテスター, コントロール脳から調製した poly (A) RNA をドライバーとして行ったサブトラクションを例として, 発現誘導される cDNA として c-fos, 共通成分として発現量の変動がないハウスキーピング遺伝子 G3PDH (グリセルアルデヒド-3-リン酸デヒドロゲナーゼ) について以下のように検討した.

サブトラクションの効率のチェック

1. サブトラク前と後の PCR 産物を滅菌水で1/10に希釈する.

2. 以下の試薬を混合する.

PCR 産物	1 μ l
滅菌水	18.5 μ l

10 x PCR buffer	2.5 μ l
dNTP mix (10 mM)	0.5 μ l
5' PCR プライマー (10 μ M)	1 μ l
3' PCR プライマー (10 μ M)	1 μ l
Taq polymerase mix	0.5 μ l
25 μ l	

3. 50 μ l のミネラルオイルを重層し, 以下の条件で PCR を行う.

94℃ 30秒
68℃ 30秒
72℃ 2.5分

4. 18~20回目まで反応を一時停止し, 5 μ l を別のチューブに移す. 残りを再度 PCR にかける.5. その後5回サイクルが終了するごとに5 μ l の反応液を取る.

6. それぞれの反応液をアガロースゲル電気泳動し, PCR 産物を検出する.

c-fos と G3PDH, それぞれの PCR の結果を図5に示した. サブトラクション前の試料では23サイクルで G3PDH に特異的な産物が検出されるのに対して, サブトラクション後の試料では, 32サイクルの PCR によっても G3PDH は検出されなかった. 一方, c-fos の PCR 産物はサブトラクション前の試料では30サイクル以上の PCR が必要だったのに対して, サブトラクション後では25サイクルで検出できた. PCR のサイクル数5回の差は少なくとも10倍程度の量的な差があるとすれば, 共通成分である G3PDH は1/100以下にまで除去され, c-fos は10倍以上濃縮されたことになる.

この PCR 産物をプローブとしてテスター由来の cDNA ライブラリーをスクリーニングして候補クローンを単離する. プローブにはなお共通成分が混在している可能性があるため, これによって単離された cDNA クローンが実際に発現誘導されているかどうかについては, Northern blot 解析やリボスクレアーゼプロテクションアッセイなどによって, mRNA を定量比較して確認する必要がある.

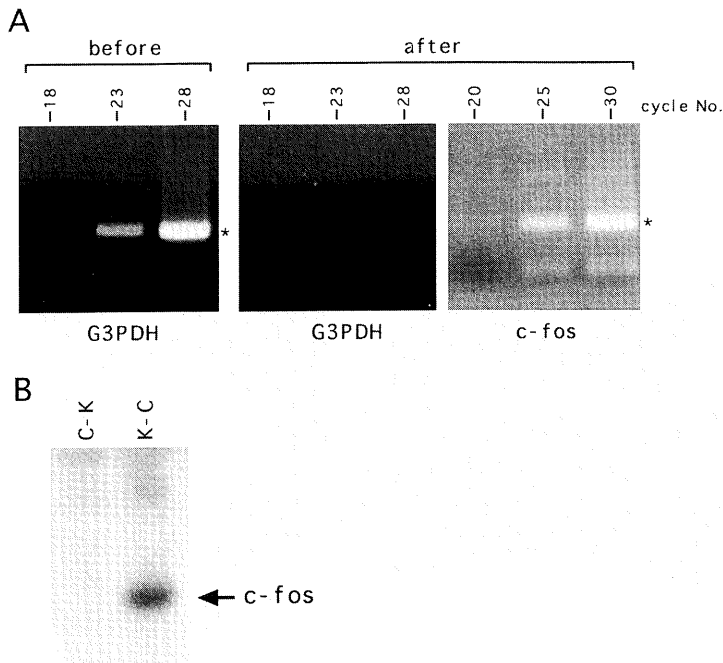


図5. PCRによるサブトラクションの実際 (A)サブトラクションを行う前(before)と後(after)のキンドリング刺激後の脳 cDNA から、G3PDH と c-fos に特異的な PCR を行った。共通成分である G3PDH はサブトラクション前には23サイクルの PCR で検出が十分だったが、サブトラクション後では28サイクル以上の PCR によっても検出ができなかった。逆に c-fos の検出には30サイクル以上の PCR が必要であったが(ここではデータを示していない)、サブトラクション後では25サイクルで十分検出できた。(B)サブトラクション後の cDNA を電気泳動して c-fos の cDNA プローブとハイブリダイズした。C-K:コントロール-キンドリングのサブトラクション, K-C:キンドリング-コントロールのサブトラクション。

Ⅲ. mRNA differential display (DD)法

DD 法の原理

DD 法は reverse transcription-polymelase chain reaction 法 (RT-PCR 法) を応用し、あるサブセットの mRNA に由来した cDNA の一部分を PCR で増幅して、電気泳動上に表示する方法である。組織特異的に発現する遺伝子、あるいは何らかの刺激にともない発現変化する遺伝子などを単離するのに優れた方法である。1992年に Liang と Pardee (Ref.9) によって報告されて以来さまざまな変法が考えられてきたが、基本的な原理はいずれも同じである(図5)。

ポイントは、巧妙にデザインされた2つのプライマーを用いることである。1つはアンカー

プライマーと呼ばれるもので mRNA の 3' 端に存在する poly(A) 部位に結合する。このプライマーは oligo(dT) の 3' 端に2つ余分な塩基を付している。例えばプライマー T₁₂MA (MはA, C, G の mixture) は、poly(A) のすぐ上流に 5'-TC, 5'-TG, 5'-TT のいずれかの配列をもっているサブセットの mRNA 分子に結合し、このクラスの mRNA のみを cDNA に逆転写する。アンカープライマーには、T₁₂MA, T₁₂MC, T₁₂MG, T₁₂MT の4種類を使うが、各反応にはそのうちの1種類のみを使用し、各プライマーに特異的なサブセットの cDNA を合成する。

もう一つは 10-mer 程度の任意の短い配列を持った arbitrary プライマーで、たまたまこの

配列を持っている mRNA サブセットに特異的に結合する。当然のことながら arbitrary プライマーは mRNA 分子種ごとに poly (A) 部位から異なる距離のところに結合する。このためこれらのプライマーを用いた RT-PCR 産物のサイズは mRNA ごとに異なり、電気泳動上それぞれのバンドは一つの mRNA を表わすことになる。プライマーの組み合わせは、100~150程度の cDNA 断片が表示されるように設計する。この程度のバンドの数が、電気泳動上に表示する上で至適である。PCR 反応の基質にアイソトープ標識した dNTP を用いれば、電気泳動後オートラジオグラフやイメージアナライザー上に結果を表示できる。

以下に我々が用いている方法を簡単に記す。逆転写と PCR 反応は、Liang と Pardee の原報 (Ref. 9,10) に従っている。

<ポイント> DD 法では疑似シグナルが多数検出される。これらを除外するため、スクリーニングには必ず同じ条件の細胞や組織から独立に調製した2セットの RNA を用意し、どちらを用いて DD を行なっても発現量の変化に再現性のあるバンドのみをポジティブなものとして捨てる。3セット用いると確実である。我々の経験では、3回再現性のあったバンドは、ほとんどのクローンについて Northern blot や in situ hybridization で発現変化を確認することができた。「DD 法で得られた cDNA クローンは Northern など他の方法で発現の変化が確認できないことが多いので、DD 法は信頼性に欠ける」と言っている例は、DD 法によるスクリーニングの際に再現性をしっかりと確認していない場合がほとんどのようである。cDNA 断片のクローン化などあとあとの手間を考えると、最初の DD の段階の手間など大したことはない。

Total cellular RNA の調製

RNA の質が DD 法の正否を決定する。我々は acid-guanidinium-phenol-chloroform 法 (Ref. 11) で total cellular RNA を調製している。分

解していない RNA を得ることと、ゲノム DNA の挟雑をなるべく避けることが重要である。RNA の扱いには細心の注意を払う。RNA の操作中は決してしゃべらないこと(おしゃべりな人はマスクをして実験するとよい。また他人が飛ばす唾液も強敵なので、背中に「話しかけないでください」と書いた紙を貼り RNA 実験中であることがわかるようにする)、プラスチックグローブをはめて実験することは常識である。要は、Northern blot や cDNA ライブラリーの作製に使用できる程度の純度をもった RNA が取ればよい。Poly (A) RNA を調製する必要はない。むしろ poly (A) RNA は調製時に使う oligo (dT) の挟雑のためバックグラウンドが高くなりかえって良くないと報告されている (Ref. 10)。

ゲノム DNA の挟雑はバックグラウンドを高くするので、得られた total RNA を RNasin (Promega) 存在下で DNase I (RNase free のものを使う) 処理を行なってゲノム DNA を除く。反応後、フェノール/クロロホルム (3:1) 抽出を一回、エーテル抽出を一回行なう。酢酸ナトリウム (0.3 M, pH 5.2) の存在下でエタノール沈殿を行ない RNA を回収する。冷えたエタノールで洗ったあと、speed-vac で乾燥する。RNA は最終濃度が $0.25 \mu\text{g}/\mu\text{l}$ になるように dH_2O に溶解する。

我々は各 RNA 毎に逆転写酵素を入れずに処理したコントロールサンプルを PCR、電気泳動まで行い、ゲノム DNA 由来のシグナルがないことを確認している。

逆転写反応

1. RNA ($0.5 \mu\text{g}$) 溶液を 70°C 、5 分間処理し、直ちに氷上で冷やす。
2. 最終濃度が以下のようにになるように、泡がでないように注意しながらストック溶液を加え $20 \mu\text{l}$ にする。
 $0.5 \mu\text{g}$ RNA
 $1 \times$ 逆転写反応 buffer (酵素についているものでよい)

2.5 μ M アンカープライマー (T12MN)
 20 μ M dNTP mixture
 10 mM DTT
 40 U RNasin

10分間室温に放置する。

3. 300 U MMLV 逆転写酵素を加えて35°Cで1時間反応する。
4. 95°Cで5分間処理し、酵素を失活させる。この溶液のうち2 μ lを以下のPCR反応に用いる。多数のプライマーを用いてDDを行なうときは、逆転写反応をスケールアップする。

PCR 反応

1. 氷中で冷やしたチューブに以下の最終濃度の溶液(4.5 μ l)を作製する。

1 x PCR buffer (酵素についているものでよい)

1.0 μ M T₁₂MN

0.5 μ M arbitrary プライマー

2 μ M dNTP mix

0.5 μ M [α -³³P] dCTP (1,200 Ci/m mol)

Ampli-Taq DNA ポリメラーゼ

2. 逆転写反応の溶液(0.5 μ l)を加え、直ちにPCRマシンにかける。この際、チューブの数が多きときは、氷中で冷やす。
3. プライミング反応(94°C, 3分;40°C, 5分;72°C, 5分)を1サイクル行なう。
4. 以下の条件でPCRを35サイクル行なう。

94°C, 30秒;40°C, 2分;72°C, 30秒

*この条件では、30サイクルから40サイクルの間では結果に差がない。25サイクル以下になると検出できるバンドの数が激減する。

5. 最後に、72°C, 5分間伸長反応を行なう。

*逆転写からPCRまでが行なえるDD法のキットが、宝酒造やGene hunter社などから市販されている。筆者らはこれらのキットを使用したことがないので再現性のよい結果が得られるかどうかかわからないが、分子生物学的な手法に慣れていない方には一度試してみる価値があると思う。10-merのarbitraryプライマーは

色々な配列のものがOperon社から販売されている。

電気泳動

DNA塩基配列決定用の6%ポリアクリルアミドゲルで電気泳動する。ゲルを乾燥後、オートラジオグラフかイメージアナライザーでバンドを検出する。再現性よく発現量に変化を示すものを選択する。

目的のバンドのクローン化

電気泳動上は1本のバンドに見えても、実は複数のcDNAからなることがよくある。このためPCRで増幅したDNA断片をそのまま次の解析に使用しないほうがよい。必ずベクターにクローニングし純化してから使用する。得られた複数のcDNAクローンのうちどれが本物であるのかを調べなければならない。我々は、以下の方法で検定している。目的のバンドをゲルから回収後ラジオアイソトープ抜きでPCR増幅し、TAクローニングなどで適当なベクターに入れる。大腸菌にトランスフォームして得られたコロニーをランダムに拾う。溶菌後、DDに使用したのと同じ組み合わせのプライマーでPCRを行ない、DDの時と同じサイズを示すものを選ぶ。プラスミドDNAを調製し、スロットプロットを行なう。プローブはアイソトープ標識したDD産物を用いる。

DD法の長所と短所

この方法の一番の利点は、網羅的に遺伝子探索をすることが可能な点である。前述のdifferentialスクリーニングや従来のサブトラクション法ではその原理上、比較的発現量の多いmRNA分子種の同定は容易であり、むしろ同一mRNAが重複して単離されてくるが、発現量の少ない遺伝子の単離は難しかった。DD法では個々のmRNAが表示される確率は、プライマーの配列を個々のmRNAが持っているかどうかによるため、この確率は発現量の多寡にかかわらず等しい。従ってある数のプライ

マーの組み合わせを用いて DD を行った場合に何%の mRNA が表示されたかは、理論的に次の式で表わされる。

$$P = 1 - (1 - S/H)^n$$

従って、 $n = \log(1 - P) / \log(1 - S/H)$

$P = DD$ で表示される mRNA の割合

$n = DD$ の反応数(プライマーの組み合わせの数)

$H =$ 注目している細胞群で発現している mRNA の種類

$S = DD$ の各反応毎に検出されるシグナル数(電気泳動で1つのレーンに表示されるバンド数)

例えば、50,000種類の異なる mRNA が発現していると予想される組織を用い、各反応で150バンドが電気泳動上に表示される条件の場合、100組のプライマーの組み合わせで DD を行うと、

$$P = 1 - (1 - 150/50000)^{100} = 0.26$$

つまり26%の mRNA が表示される計算になる。この条件では500組のプライマーを用いると92%が表示可能であり、ある条件で発現している遺伝子のカタログを作成することが可能である。

第2の利点は、PCRを応用しているため、少量の RNA 試料で解析できることである。小さな組織や調製するのに手間のかかるサンプルを扱うときに有用である。筆者らは一匹のラット海馬から調製した RNA を用いて、400組以上のプライマー反応を行なっている。同様の理由で細胞あたりの発現量の低い mRNA を同定することも可能である。また poly(A) RNA を必要とせず、total RNA で充分であることから試料が少量ですむ。poly(A) RNA は調製時に使う oligo(dT)の挟雑のためバックグラウンドが高くなりかえって良くないと報告されている(Ref. 10)。

3番目に、複数の条件下のサンプルを同時に

比較できることが挙げられる。多くの組織間での比較や、刺激後の発現の経時変化を一度に表示できる。また発現が増大する遺伝子のみでなく、減少するものを単離することも可能である。

一方 DD 法にも短所がないわけではない。DD 法を行なった多くの人が変化を示すバンドに再現性が乏しいことを指摘している。この原因の一つは、上述したように DD スクリーニングの際に再現性をしっかりと確認していない場合である。もう一つのそしてより重要な問題は、見かけ上一本に見えるバンドでも実際には複数の cDNA 断片からなることがままあることである。この場合個々の cDNA 断片をクローニングし、目的のものを探し出さなければならない。実際にやってみるとよく解るが、この段階に非常に時間がかかることがある。また増幅した cDNA 断片のサイズが小さいので、これをプローブに cDNA ライブラリーをスクリーニングして長いものをもってから構造解析を行なわないと得られた cDNA が何であるかわからない。

DD 法の実際：LTP の成立にともない発現誘導される遺伝子のカタログ化

我々は、海馬 LTP の持続に関わる遺伝子群の全体像を明らかにする目的で、in vivo 歯状回の LTP に伴い発現調節される遺伝子群の網羅的探索を行なった(R. Matsuo, A. Kato, Y. Sakaki, and K. Inokuchi 論文作成中)。In vivo で歯状回の LTP を誘発した海馬から経時的に調製した RNA を、459組のプライマーセットを用い RT-PCR で増幅した(図6)。1次スクリーニングには、独立に調製した2セットの RNA を用いた。電気泳動の各レーンには平均約150本のバンドが表示された。海馬で発現している mRNA の種類を30,000と仮定するとそのうちの90%、50,000と仮定すると75%の mRNA 分子種に相当する約75,000本のバンドを電気泳動上に表示した。1次スクリーニングでは、LTP にともない再現性よく発現変化を

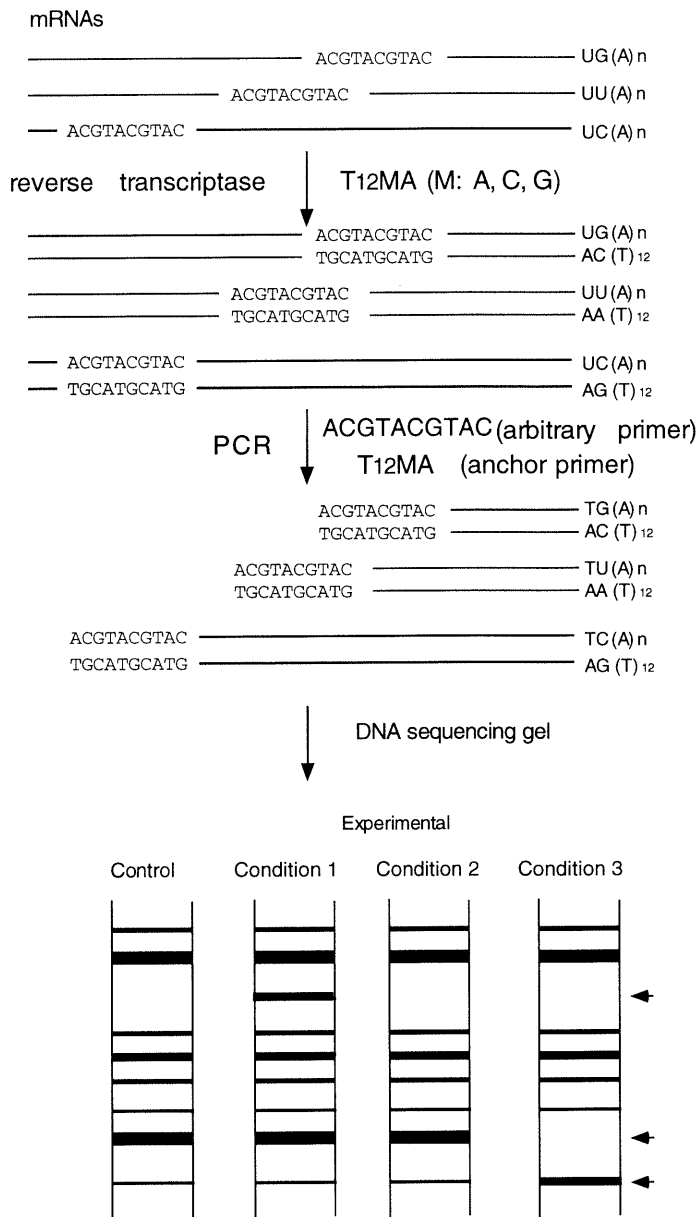


図6. differential display 法 mRNA を T₁₂MA, T₁₂MC, T₁₂MG, T₁₂MT いずれかのアンカープライマーによって cDNA に転換し (図では T₁₂MA), その後任意の 10-mer プライマー (arbitrary プライマー) とアンカープライマーで PCR を行い, 増幅された PCR 産物をシークエンス用ゲルにて展開する. 異なるサンプル間でオートラジオグラフィのパターンを比較して異なるバンド (矢印) を見出す.

示したのは216バンドであった. これらについて, 第3の RNA セットを用いて2次スクリーニングを行なった. その結果, 80本のバンドについて大きな発現変化を確認した. コントロー

ル, LTP 誘発後45分, 3時間の3つの状態での発現量の変化を分類すると, a) 45分で一過的に発現が上昇するもの (初期遺伝子群, タイプ1), b) 45分, 3時間の両方で上昇するも

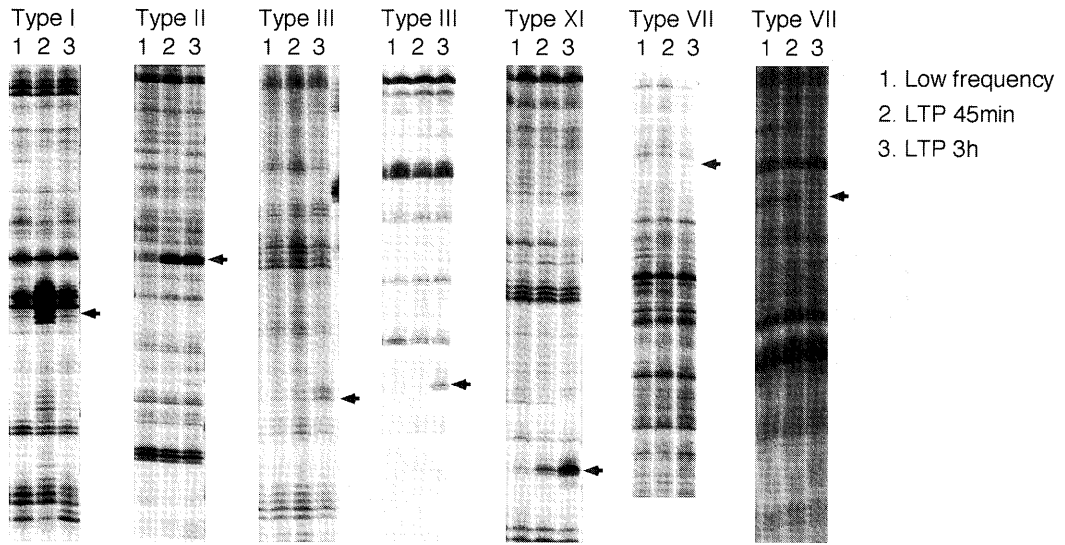


図7. differential display 法の実際 in vivo で歯状回の LTP 誘導後に発現変化する mRNA を DD 法によって検索した. LTP を誘導しない低頻度刺激後をコントロール (レーン 1) として, LTP 誘導後45分 (レーン 2), 3 時間 (レーン 3) で増幅量の変化するバンドを矢印で示した.

の(タイプ2), および, c) 3 時間でのみ上昇するもの(後期遺伝子群, タイプ3)が多くを占めたが, その他の変化パターンを示すものも見出された(図7). これらの遺伝子の発現の経時変化には種々のパターンがあり, LTP の維持, 更には長期記憶を支える分子群の働きに複雑な階層性があることが示唆される.

今後の展望

DD 法はその原理から, 網羅的な遺伝子探索に向いている. DD 法による組織特異的な発現を示す遺伝子のカタログ化やある生理的条件下で発現が誘導される遺伝子のカタログ化は筆者の知る限り未だ報告されていないが, 今後増えてくるものと思われる. 特にゲノムプロジェクトの完成が現実のものとなった現在, いろいろな条件下において発現している cDNA のカタログ化の有用性は言うまでもない. ここでは触れなかったが, 蛍光標識したプライマーを用いて反応を行ない, auto-sequencer で解析する FDD (fluoro DD) 法なども今後大いに使用されると思われる.

Expression profiles of LTP-induced genes

Type	Control	LTP 45 min	LTP 3 h	Number of signals
I	---	—	---	27
II	---	—	—	20
III	---	---	—	14
IV	---	—	---	6
V	---	---	—	4
VI	—	—	---	7
VII	—	---	---	1
VIII	—	---	---	1

図8. 歯状回の LTP 誘導後に発現変化する mRNA 群 DD 法による検索で得られた80本のバンドの発現量の変化のパターンを分類した. バンドの太さは実際のオートラジオグラフィーのバンドの濃さを模式的に示したものである(詳しくは本文参照).

おわりに

以上, ある種の生理条件下で発現変化するような遺伝子を単離する方法の代表3つをご紹介した. この手法では他の系ですでに単離, 同定されたものも含めて様々な遺伝子産物が得られ

る。これらの遺伝子の発現がある生理条件下で制御されているからには、それらがその後の生体反応に密接に関わっていると考えたい。しかしながら一般的に未同定の遺伝子産物の生理機能を解明することは困難であり、その発現と生理学的変化の因果関係を明かにすることは容易ではない。これら新たに同定された遺伝子産物の生理機能を調べる方法に王道はないが、例えば、細胞あるいは動物個体で過剰発現させたり、またその逆に mRNA に対するアンチセンス鎖の導入や、遺伝子をノックアウトする方法で発現を抑えて、その効果を調べる試みが生理機能解明の糸口となった例もある。いずれにしてもこれらの遺伝子の単離は生理研究の出発点に過ぎず、生理学への貢献はその後の地道な研究にあるだろう。また、生体内の現象は一つ二つの分子で説明されることは少なくむしろ複数の産物の複雑な相互作用でなされていることを考えれば、得られた遺伝子産物がどのような系の中でどのようなタンパク質との協調で働いているかを調べることも重要な課題となろう。

謝 辞

ここに述べた研究成果は筆者らの研究室で得られたものである。特に後半の DD 法に関しては、小澤史子、加藤明彦、松尾亮太の各氏に感謝したい。

文 献

- 1) Sheng M & Greenberg M. E (1990) *Neuron* **4**: 477-485.
- 2) Morgan J. I. & Curran T (1991) *Ann. Rev. Neurosci.* **14**: 421-451.
- 3) Frey U., Krug M., Reymann K. & Matthies H (1988) *Brain Res.* **452**: 57-65.
Frey U., Huang Y.-Y. & Kandel E. R. (1993) *Science* **260**: 1661-1664.
Huang Y.-Y., Li X. X. & Kandel E. R. (1994) *Cell* **79**: 69-79.
Nguyen P. V., Abel T & Kandel E. R. (1994) *Science* **265**: 1104-1107.
- Jonec V. & Wasterlain C. G. (1979) *Exp. Neurol.* **66**: 324-332.
- Cain D. P., Corcoran M. E. & Staines W. A. (1980) *Exp. Neurol.* **68**: 409-419.
- 4) Dragunow M., Currie R. W., Faull R. L. M. et al. (1989) *Neurosci. Biobehav. Rev.* **13**: 301-323.
Wisden W., Errington M. L., Williams S., Dunnett S. B., Waters C., Hitchcock D., Evan G., Bliss T. V. P. & Hunt S. P. (1990) *Neuron* **4**: 603-614.
Ernfors P., Bengzon J., Kokaia Z., et al. (1991) *Neuron* **7**: 165-176.
Qian, Z., Gilbert, M. E., Colicos, M. A., Kandel, E. R. & Kuhl, D. (1993) *Nature*, **361**, 453-457.
Worley P. F., Bhat R. V., Baraban J. M., Erickson C. A., McNaughton B. L. & Barnes C. A. (1993) *J. Neurosci.* **13**: 4776-4786.
- 5) Nedivi, E., Hevroni, D., Israeli, D. & Citri, Y. *Nature*, **363**, 718 (1993).
Yamagata, K., Andreasson, K. I., Kaufmann, W. E., Barnes, C. A. & Worley, P. F., *Neuron*, **11**, 371-386 (1993).
Lyford, G. L., Yamagata, K., Kaufmann, W. E., Barnes, C. A., Sanders, L. K., Copeland, N. G., Gilbert, D. J., Jenkins, N. A., Lanahan, A. A. & Worley, P. F., *Neuron*, **14**, 433-445 (1995).
Link, W., Konietzko, U., Kauselmann, G., Krug, M., Schwanke, B., Frey, U. & Kuhl, D., *Proc Natl Acad Sci USA*, **92**, 5734-5738 (1995).
Inokuchi, K., Kato, A., Hirai, K., Hishinuma, F., Inoue, M. & Ozawa, F. (1996) *FEBS Letters* **382**: 48-52.
Inokuchi, K., Murayama, A. & Ozawa, F. (1996) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **221**: 430-436.
- 6) Sambrook J., Fritsch E. F. & Maniatis T. (1989) *Molecular cloning: A laboratory manual* 2nd Ed. Cold Spring Harbor Laboratory Press New York.
- 7) Kuribayashi K., Hikata M., Hiraoka O., Miyamoto C. & Furuichi Y. (1988) *Nucleic Acids Res. Symposium Series* **19**: 61-64.
- 8) Hubank M. & Schatz D. G. (1994) *Nucleic Acids Res.* **22**: 5640-5648.
- 9) Liang P. & Pardee A. B. (1992) *Science* **257**: 967-971.
- 10) Liang P., Averboukh L. & Pardee A. B. (1993) *Nucleic Acids Res.*, **21**: 3269-3275.
- 11) Chomczynski P. & Sacchi N. (1987) *Anal. Biochem.* **162**: 156-159.



ウイルスベクターを用いた遺伝子導入

小泉克久・池 中 一 裕

(岡崎国立共同研究機構・生理学研究所神経情報部門)

I. はじめに

遺伝子治療が我が国においても実際に臨床応用され、その効果が期待されている。遺伝子治療においては遺伝子を生体に導入し、疾患を治療する訳であり、効率の高い遺伝子導入法が求められる。ウイルスは進化の過程で効率良く自分自身のゲノムを宿主細胞に挿入できるように種々工夫を凝らしているため、これらの系をうまく遺伝子導入に応用したのがウイルスベクターである。現在良く使われているウイルスベクターには 1) レトロウイルスベクター、2) アデノウイルスベクター、3) アデノ随伴ウイルスベクター (AAV)、4) ヘルペスウイルスベクターがある。これらの他にワクシニアウイルスベクターや昆虫細胞への遺伝子導入のためのバキュロウイルスベクターがあるが、遺伝子治療に使われるより、大量に組み換え蛋白質を得るのに使われる。上記の4つのベクターはそれぞれに特徴があり、時と場合により使い分けることが望まれる。レトロウイルスベクターは分裂している細胞にしか遺伝子導入できず、しかも力価はあまり高くない。しかし、ベクター調製方法が容易であり、直ちに染色体に組み込まれるため、宿主細胞の分裂により導入遺伝子が失われることがない。アデノウイルスは力価の高いウイルス溶液を調製でき、導入効率は最も高い。しかし、組み換えベクターの調製が煩雑であり、細胞毒性の出ることがある。AAVベクターは安定なウイルスベクターであり、高度に精製することが容易であるが、組み込める遺伝子のサイズが小さく(2 kb 程度)また調製にアデノウイルスの共感染が必要である。この点については改良されつつある。ヘルペスウ

ルスは大きなサイズの遺伝子を神経系で発現させるのに適しているが、やはり調製が煩雑であり、まだあまり頻繁に使われることがないので、本総説では解説しない。

このように、ウイルスベクターはそれぞれに長所、短所があるので、目的に応じてどのベクターを使用するか考慮する必要がある。

II. レトロウイルスベクター

レトロウイルスベクターは開発されて以来、遺伝子治療において欠かせないものとなっているベクターであるが、その理由として遺伝子導入に感染という手段を用いるため、細胞毒性が極めて低い点が挙げられる。また、感染後、ただちに染色体 DNA に1コピー組み込まれるため安定に導入遺伝子が維持され、細胞分裂後もベクターが希釈されず、長期に安定した遺伝子の発現が期待されるからである。しかし、レトロウイルスのもう一つの大きな特徴、すなわち分裂している細胞の染色体にしか組み込まれないという性質は同時に大きな欠点でもある。なぜなら、ほとんどの体細胞は成熟後分裂していないため、レトロウイルスを使って遺伝子導入できないからである。そのため、治療を目的とした場合には遺伝子導入しようという細胞を体外に取り出し、分裂を促進するように条件を設定した後、組み換えレトロウイルスを感染させ、再び体内に戻すという方法をとらなければならない。また、レトロウイルスは染色体上にランダムに挿入されるので、このことが細胞にどのような影響を及ぼすか予想もつかない。しかも、自律複製可能なウイルス (RCR) の出現、ウイルス力価が他の組み換えウイルスと比較して低く、ベクターの構造が複雑になるとさらに低く

なる。また、組み換えアデノウイルスのように濃縮しようとしても、不安定であるためなかなか高力価にすることができないなど、現在いくつかの課題が残されている。これらの諸問題に対して、われわれや他のグループにより、高力価で、しかも安全な遺伝子導入法が開発されつつあるので現況について述べたい。

1) 組み換えレトロウイルスの調製

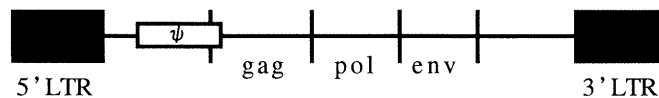
野生型レトロウイルスは、1本鎖のRNAからなるゲノムがウイルス粒子に包まれた構造をしている。ウイルス粒子は gag, pol, env と呼ばれるレトロウイルス由来の3つの遺伝子にコードされている蛋白質で構成されている(図1)。ウイルスが細胞に感染するとゲノムRNAはウイルス由来の逆転写酵素によってDNAに変換され、宿主細胞の染色体に挿入される。このように組み込まれたレトロウイルス遺伝子から再び感染性のレトロウイルスが産生されて細胞外に放出される。

実際に、レトロウイルスを遺伝子導入に用いるには、レトロウイルス由来の3つの遺伝子を目的遺伝子に置換するため、そのままではウイルス粒子が形成できなくなる。そこで通常、パッケージング細胞と呼ばれている特別な細胞を用いて組み換えレトロウイルスを調製する。パッケージング細胞は、レトロウイルスの gag, pol,

env 遺伝子を導入した細胞であるが、これらの遺伝子より作られるウイルス粒子に、ウイルスゲノムが包まれるために必要な領域(パッケージングシグナル)を欠失させた遺伝子を利用している。したがって、この細胞ではウイルスゲノムが産生されず、ウイルス粒子を構成している蛋白質だけが作られている。このパッケージング細胞に、プロウイルスの両端に存在しているレトロウイルスの形成に必要な LTR(long terminal repeats)配列およびパッケージングシグナルを含むプラスミドを導入すれば、その培養上清中に組み換えレトロウイルスが産生される。このプラスミドの両 LTR の間に目的遺伝子を挿入しておけば、組み換えレトロウイルスの感染により標的細胞へ目的遺伝子を導入することが可能となる(図2)。

ほとんどのレトロウイルスベクターは MoMLV(Moloney Murine Leukemia Virus)を基礎にして作成されている。組み換えレトロウイルスベクターの基本構造は、MoMLV の LTR 間に目的遺伝子の他、薬剤耐性遺伝子(neo, hyg)などを持ち、2つまたはそれ以上の遺伝子を発現させるため内部プロモーターまたは、IRES(internal ribosomal entry site)などを挿入し構築に色々な工夫が凝らされている(図1)。

Wild Type Provirus



Retrovirus Vector

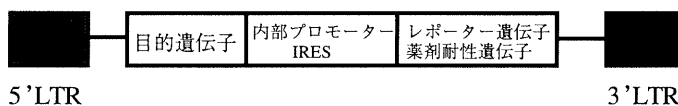


図1. 野生型レトロウイルスとレトロウイルスベクターの構造

LTR : Long Terminal Repeat

IRES : Internal Ribosomal Entry Site

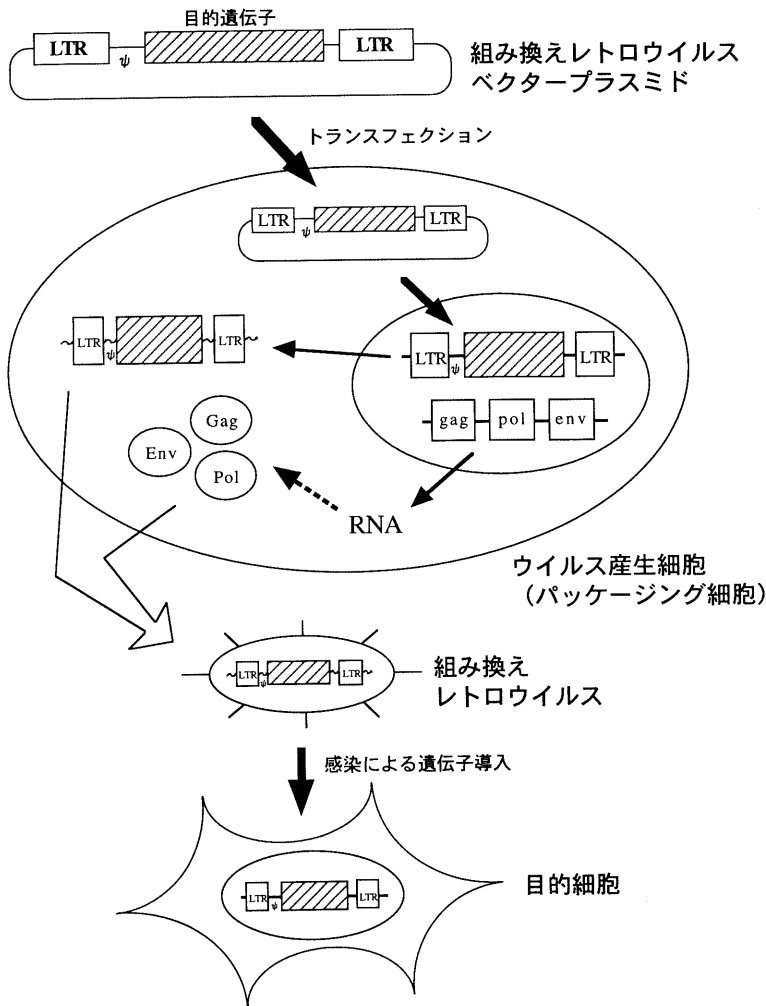


図2. 組み換えレトロウイルスの調製法

2) 力価の高いベクターの調製

レトロウイルスによる遺伝子導入の欠点として、感染効率があまり高くないことがあり、これが *in vivo* の遺伝子導入において問題となっている。そのため遺伝子導入効率の向上のため、ベクターの改良による組み換えウイルス産生量の増加や、ウイルス液の濃縮法、採取法の改良が行われている。

ベクターの改良については、組み換えレトロウイルスの作成の際、ウイルスゲノム RNA がウイルス粒子に組み込まれるためには 5'LTR の下流の Psi と呼ばれるパッケージングシグナ

ル領域を持つことが必要であるが、さらに下流の Gag 遺伝子領域の一部まで含めた長い領域 (Psi⁺) を持つとパッケージング効率が上昇することが Miller ら [1] により明らかとされた。われわれもこの Psi⁺ 領域を含む組み換えベクターを作成し従来のベクターと比較すると約10倍ウイルスの力価の上昇が得られた(図3)。また、組み換えベクターをパッケージング細胞に導入した際、通常は細胞内に入ったベクターのコピー数は増えないが、これにポリオーマウイルスの初期領域を含んでいると導入された組み換えベクターが多コピーに増え、結果的に組み

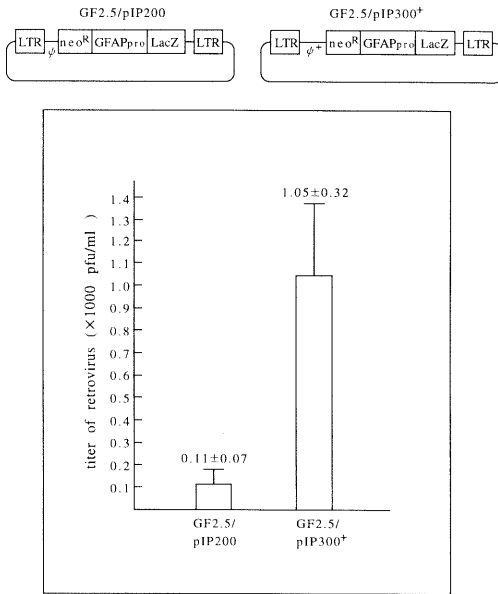


図3. Psi⁺領域によるウイルス力価の上昇

換えウイルスの産生量が增大することが示された[2]. われわれの実験でもこの方法により約10倍の力価の上昇を得ることができた(図4). さらに1991年頃より Emi ら[3]により MoMLV由来のゲノムをもち, envelopeとして vesicular stomatitis virus (VSV)由来の G proteinをもつ pseudotype virus が作成された. 当時は力価は低かった ($10^2 \sim 10^3$ CFU/ml)が, VSVの宿主域が広いためにハムスターやゼブラフィッシュにも感染可能という利点があった. 近年 Burns ら[4]はさらに改良を加え, 濃縮も行って 10^9 CFU/mlのウイルスを調製することに成功している.

ウイルスの濃縮による力価の向上については, 以前より超遠心による方法が行われていた. この方法で我々も数十倍程度の力価の向上を得ていたが, Kotani ら[5]は32℃でウイルス産生細胞を培養することにより, 10倍程度力価を向上させ, さらに限外濾過による濃縮で 10^7 オーダーの力価とすることに成功した. レトロウイルス粒子は安定性が悪く様々な状況で失活するが, 32℃においては37℃におけるのと比べ培養液中ではるかに安定であり, そのために高力価

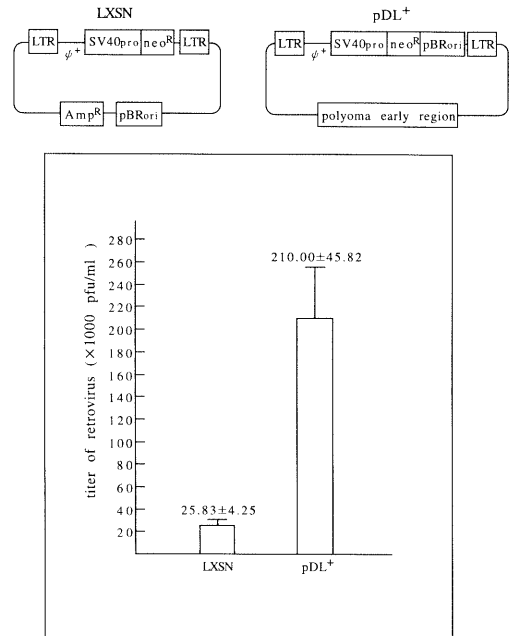


図4. ポリオーマ初期領域によるウイルス力価の上昇

のウイルス液を回収できるようである. 我々も2種類のベクターについて比較を行ったところ有意に32℃でのウイルス力価が高いという結果が得られた.

これらの改良は実験室レベルで比較的容易に行うことができ, これにより $10^6 \sim 10^7$ CFU/ml レベルの組み換えレトロウイルスの調製は十分に可能である. また, 最近では Flow-Through Transduction method などの新しい遺伝子導入法の研究が行われている[6]. しかし, in vivoの遺伝子導入の効率化のためにはさらなる力価の向上が望まれる.

3) 組織特異的遺伝子導入および発現

レトロウイルスが細胞に感染するには, まず最初にウイルス外被蛋白(Env)と細胞のレセプターが結合しなければならない. ウイルスの種類によってその Env が異なるため, 組み換えウイルスが感染可能な宿主は, レセプターを細胞表面に発現しているものに限定される. このリガンド—レセプター—相互作用を利用するこ

とで、細胞のターゲティングを行うことが以前より考えられおり、シュードタイプを用いた実験で、宿主域が変わることが報告されている。Kasahara ら [7] はレトロウイルスベクターの Env にポリペプチドホルモンであるエリスロポエチン (EPO) を連結することにより、EPO レセプターを持つ細胞に効率よく遺伝子導入出来ることを示した。このキメラエンベロープを持つことにより、EPO レセプターを持つ細胞 (主に赤血球) への選択的導入の可能性が示された。また Valsesia-Wittmann ら [8] によっても、インテグリンレセプターをターゲットとした実験で同様な結果が得られている。このようにレトロウイルスが感染できる細胞種を限定できれば、飛躍的にその安全性が増す。

Shimada ら [9,10] は、ヒトのレトロウイルスである human immunodeficiency virus (HIV) を基礎とした新しいベクターの開発を行っている。HIV ベクターは細胞表面の CD4 をレセプターとするためヘルパー T 細胞に特異的に感染する。ウイルスベクターが標的細胞の DNA に組み込まれた (プロウイルス) 後に、初期蛋白質と呼ばれる tat 遺伝子産物 Tat が産生される。HIV ベクターのプロモーターは Tat の存在しない細胞においてその活性が抑制されるため、挿入変異や内部プロモーターとの転写干渉を起こしにくく、MoMLV ベクターと比し優れた点も多い。また逆に、HIV の LTR は Tat の存在下では強力なプロモーター活性 (100倍以上) を示すため、HIV の LTR の 1 部 (HIV-TAR) を MoMLV ベクターの LTR に組み込みプロモ-

ーター活性を増強させる研究も行われている。また、MoMLV を基礎とした組み換えレトロウイルスとは異なり非分裂細胞にも遺伝子導入ができるため、神経細胞や骨髄幹細胞などへの遺伝子導入にも今後用いられる可能性がある [11]。

一般に、組み換えレトロウイルスは導入された遺伝子の発現に関して組織特異性に乏しいという欠点があるが、内部プロモーターを変更することでその発現に特異性を持たせることができる。われわれは従来、脳特異的に発現する遺伝子の発現機構について研究を進めてきた。その際、遺伝子プロモーター活性を脳細胞初代培養系で測定するため、図 5 に示すようなレトロウイルスベクターを構築した。このプロモーター活性測定系を用いて、われわれはグリオーマ特異的な発現を行うプロモーターを検索した。脳特異的に発現するプロモーターのうちグリア系の細胞特異性を示す MBP (Myelin Basic Protein), PLP (Myelin Proteolipid Protein), GFAP (Glial Fibrillary Acidic Protein) 遺伝子プロモーターを調べたところ、MBP プロモーターがグリオーマにおいては非常に活性が強く、他の細胞 (NIH3T3 fibroblast, A20-2J B lymphoma) ではほとんど発現しなかったため、グリオーマ特異的に発現させるには MBP プロモーターが最適であることが明らかとなった [12]。また、ヘパトーマ細胞にアルブミンのプロモーター/エンハンサーを用いた際にも同様の結果が得られた [13]。

さらに LTR プロモーターを改変することによる細胞種選択的発現も研究されている。現在

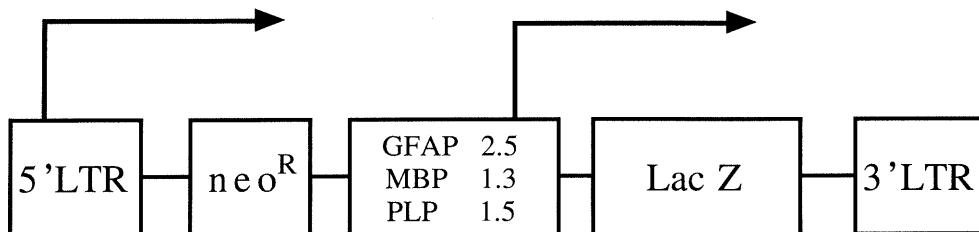


図 5. 組み換えレトロウイルスベクターへの各種内部プロモーターの挿入

GFAP : Glial Fibrillary Acidic Protein

MBP : Myelin Basic Protein

PLP : Myelin Proteolipid Protein

用いられているレトロウイルスベクターの基本構造は、MoMLV プロウイルスからなり、ウイルスゲノムとして必要な LTR、パッケージングシグナルなどのシスエレメントが含まれている。LTR はさらに U3, R そして U5 の 3ヶ所の領域に分けられており、目的遺伝子の発現場所や発現量はプロモーター領域の U3 の性質に依存している。Couture ら [14] は、MoMLV の U3 の位置に他のレトロウイルスのプロモーターを組み込んで、その特異性や発現量を調べた。その結果、ヒトリンパ球由来細胞の JURKAT 細胞や TJF-2 細胞において SL3-3 由来の U3 プロモーターが MoMLV の LTR と比較して 4～5 倍の転写活性を示した。また、ヒトヘパトーマ由来細胞株 HepG2 細胞では、MPSV (myeloproliferative sarcoma virus) 由来 U3 プロモーターで 2 倍程度の転写活性の増加が見られた。

これまでに様々なウイルスベクターが開発されているが、レトロウイルスベクターは現在もなおアメリカで認可されている遺伝子治療の中心的存在である。組織特異的な外来性遺伝子の導入または発現、*in vivo* における補体による不活化など改良の余地が残されているが、今後も益々応用が期待されるベクターである。

Ⅲ. アデノウイルスベクター

アデノウイルスベクターは、非常に高い力価のベクター作成が可能で(感染力価は $10^8 \sim 10^9$ pfu/ml と高い)、非増殖細胞にも遺伝子導入(*in vivo* 遺伝子導入)が可能であり、遺伝子導入効率が非常に良い(血球系の一部の細胞を除き 100% 近くの標的細胞に導入可能)。さらにウイルス粒子は構造的に安定なため、塩化セシウムステップ密度勾配遠心で 10^{10} pfu/ml の精製ウイルス液とすることも可能であるという特徴を持つ [15]。感染後のウイルスゲノムはレトロウイルスと異なり標的細胞の染色体に組み込まれないが、染色体外にあって複製しないにもかかわらず 2 週間～2 ヶ月間も核内に存在しその発現はかなりの期間持続するとの報告もある。し

かし、その発現は一過性であり、細胞分裂により希釈されるため持続的な発現のためには組み換えウイルスの反復投与が必要となるが、生体のウイルス中和抗体産生により 2 回目以降はウイルスの不活化による感染効率低下と免疫反応がみられる。さらにウイルス粒子による直接の副反応(細胞傷害性)も重大な問題である。組み換えアデノウイルスの *in vivo* への適用に当たっては、染色体への積極的な組み込みを行わないことから、従来遺伝子導入が困難とされていた神経、筋肉や気道上皮細胞などの非増殖性細胞への遺伝子導入に適している。また、レトロウイルスよりも大きい遺伝子(～7.5 Kb まで)を導入することができる点も魅力である。

1) アデノウイルスベクターの調製

アデノウイルスは約 36 Kb の 2 本鎖直線状 DNA を持ち、その両端に自身がコードする末端蛋白が共有結合している(図 6)。ヒトアデノウイルス自体はほぼ全ての動物細胞に感染できるが、感染後増殖できるのはヒト細胞に限られ、感染ヒト細胞内では核内で 2, 3 日以内に数千～数万コピーに増殖し、感染細胞は死滅する。ウイルス遺伝子は E1A, E1B, E2 等の後期遺伝子の発現を制御する初期遺伝子と、L1, L2 などの後期遺伝子に分けられる。初期遺伝子は転写調節因子や DNA 複製に関与する蛋白をコードし、とくに E1A 遺伝子産物はアデノウイルスの他のすべての遺伝子発現に必要である [16]。後期遺伝子はすべてのウイルス粒子の構成蛋白をコードする。DNA 両端に 103～163 bp の逆向き反復配列(ITR)があり、両末端から 50 bp はアデノウイルス間でよく保存され複製のオリジンともなっている [17]。とくに両末端より 9～22 番目の塩基はヒトアデノウイルスすべてに共通で、ここに DNA-polymerase と末端蛋白前駆体による複合体が結合しゲノムの複製が開始される [18]。

遺伝子導入に使用されるアデノウイルスベクターは初期遺伝子のうち E1 領域(E1A と E1B 両方)を欠損しており、E1 を安定に発現してい

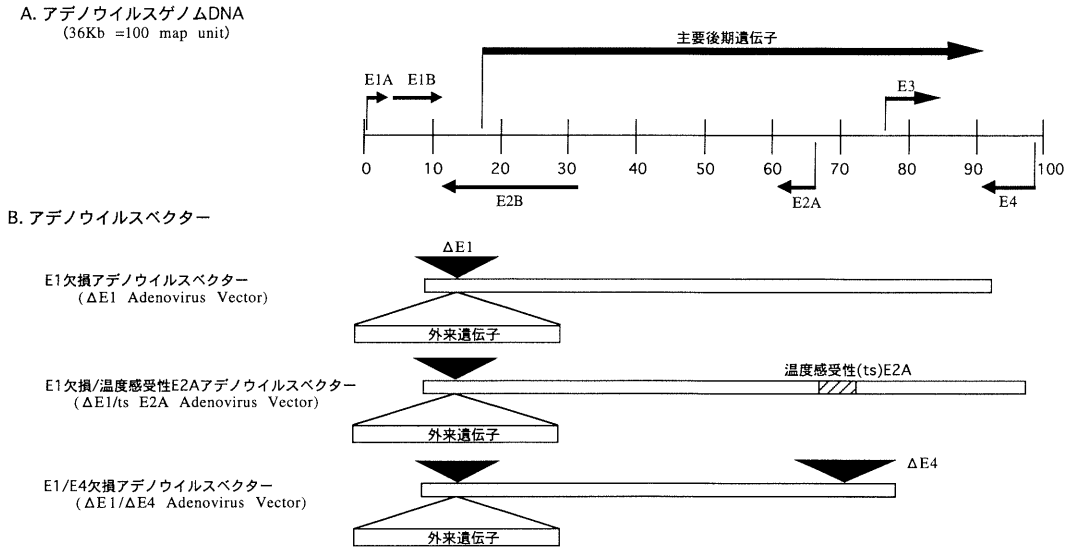


図6. アデノウイルスのゲノム DNA とアデノウイルスベクターの構造

る293細胞(ヒト胎児腎細胞由来)以外では増殖できないようになっている(E1 欠損非増殖型アデノウイルスベクター)。したがって、目的遺伝子を E1 欠損アデノウイルスベクターに組み込んだ後、293細胞内で増幅させることにより組み換えアデノウイルスの産生が可能となる(図7)。こうして作成した組み換えウイルスは、他の培養細胞や動物細胞に容易に感染する。この組み換えウイルスは E1 遺伝子を持たないので、感染後増殖することなく生活環は停止し、外来プロモーターから転写される目的遺伝子のみ発現されることとなる。その発現については、ヒト、サル、ネコ、マウス、ハムスターなどの付着細胞株で100%可能であったという(ただし齧歯類は霊長類に比べ発現が1/10程度)。

2) 組み換えアデノウイルスによる遺伝子導入

アデノウイルスベクターには、目的遺伝子の発現プロモーターが他のウイルスベクターと比較して自由に選択できるという大きな特徴がある。強力なプロモーターを用いることで目的遺伝子の発現量を増加させることができれば、ウイルス量を減らして炎症などの副作用を減少さ

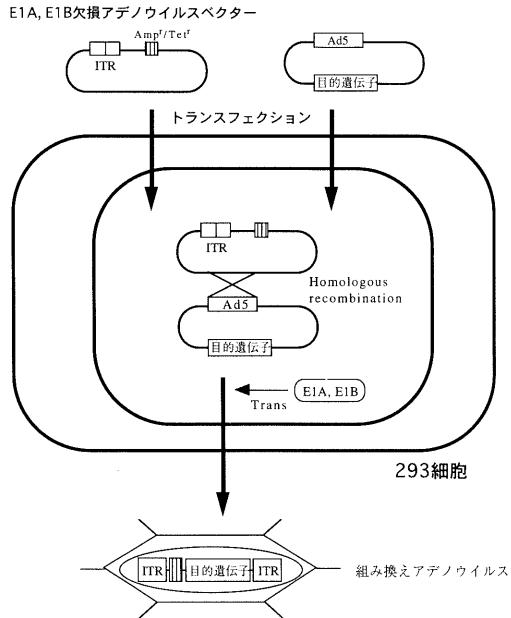


図7. 相同性組み換えによるアデノウイルスベクターの作成
ITR : Inverted Terminal Repeat
Ad5 : Homologous recombination sequence
Amp^r/Tet^r : 薬剤耐性遺伝子

せることが期待される。現在までに多くのプロモーターが多種類の細胞で用いられているが、ここでは中枢神経系における実験の成果につい

て述べたい。

ラウス肉腫ウイルス由来のプロモーターを利用した研究で、Le Gal La Salle ら [19] はラット海馬、黒質 への *in vivo* 投与にて、導入遺伝子 (β -galactosidase) の2カ月にわたる発現をマイクログリア、アストロサイト、ニューロンで確認した。Akli ら [20] はラットへの 3×10^5 pfu/10 μ l の同様の組み換えウイルス投与にて、アストロサイト、ニューロン、脳室上衣細胞で45日間にわたる導入遺伝子発現を認めた。しかも彼らは全く細胞傷害性を認めていない。Bajocchi ら [21] はプロモーターの下流に α 1-アンチトリプシン遺伝子をもつ組み換えウイルスを側脳室内に注入し、側脳室壁の上衣細胞での発現および脳脊髄液中への α 1-アンチトリプシンの分泌を確認した。神経系腫瘍に対しても導入が試みられており、Chen ら [22] はラット脳内に移植した C6 グリオーマに対して、プロモーターの下流に HTK 遺伝子を連結した組み換えウイルスを *in vivo* で投与し高い治療成績を得ている。

また、サイトメガロウイルス由来プロモーターを用いた Davidson ら [23] はプロモーターの下流に β -Gal をもつ組み換えウイルスを尾状核に注入し、ニューロン、オリゴデンドロサイトおよび有髄軸索に発現を認めた。Jones ら [24] は同様の組み換えウイルスをマウス網膜細胞に *in vitro*, *in vivo* で導入した。*in vitro* では、網膜細胞はニューロン、グリア細胞と同様に感染4日後でも十分な導入遺伝子の発現を示した。また *in vivo* では眼球内への注入により24時間後、網膜色素上皮とガングリオン細胞に導入遺伝子の発現を認めている。

3) アデノウイルスベクターの改良

今まで述べてきた、いわゆる第一世代アデノウイルスベクターの最大の問題は、細胞毒性・免疫反応であったが、その欠点を補うべく E1 欠失に加えて他の初期遺伝子に変異や欠失を加えた第2世代ベクターが工夫されつつある。E1A 遺伝子産物はアデノウイルスの他のすべて

の遺伝子発現に必要であると上述したが、実際には E1A タンパクがなくとも僅かながら E2A タンパクが発現しており、それを宿主の免疫系が認識しウイルス感染細胞を攻撃することによって炎症が生じることが明らかとなった。そこで非許容条件 non-permissive condition (39°C) では E2A 遺伝子も発現しない温度感受性 E2A 遺伝子を有するベクターが開発された [25]。また、E4 タンパクが宿主細胞のタンパク合成を遮断することで細胞毒性が発現することから、E4 領域の open reading frame 6 以外の遺伝子を除去して細胞毒性の発現を抑制したベクターなどの報告もされているが、実用化には至っていないのが現状である。

アデノウイルスベクターは、その高い遺伝子導入効率や非分裂細胞への遺伝子導入が可能な点などを考えると、今後もさらに広い分野でますます使用されていくであろう。また最近では、Cre/loxP 系 [26] を用いて単なる発現ベクターだけでなく、遺伝子操作ベクターとしても応用されてきており、さらなる改良によって副作用の少ない新世代ベクターが開発されることが望まれている。

IV. アデノ随伴ウイルス (adeno-associated virus : AAV)

最近、細胞傷害性の少なさや安定な染色体内への組み込みといった、レトロウイルスの特性を有し、レトロウイルスでは感染できない非増殖性細胞にも感染することができ、ウイルス粒子が安定で *in vivo* 遺伝子導入ができる新しいウイルスベクターとして、AAV ベクターが注目されてきている。AAV はヒト、マウスをはじめ多くの動物細胞に感染可能であるが、ヒトへの病原性を持たず、ヒト染色体への組み込みが第19染色体長腕上の特定の領域に限られ [27]、挿入変異の心配がないことから、最も安全なベクターと考えられる。上述のごとく AAV は MoMLV 型のレトロウイルスと異なり、筋細胞などの非増殖性細胞にも感染可能であるが、このことは AAV が遺伝子導入ベク

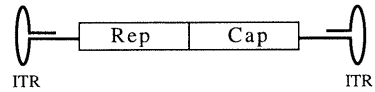
ターとしてより多種類の細胞に遺伝子導入しうる可能性を持つことを意味している。しかしながら、アデノウイルスほどの大きな遺伝子を入れることはできず、約 4.5 Kb までの遺伝子しか AAV ベクターには導入できない。さらに組み換え AAV の作成にはアデノウイルスの共感染が必要で、産生された組み換え AAV は分泌されず核内に蓄積するため、細胞を破壊してウイルスを精製しなければならない。その後、共感染しているアデノウイルスを除去または不活化する操作があり、大量生産が難しいうえ、組み換えウイルスの力価が低いという欠点がある。

1) 組み換え AAV の調製

AAV はパルボウイルスの 1 種の 1 本鎖 DNA ウイルスで、単独で全ての種、組織の細胞への侵入が可能だが、自己増殖ができないため複製にはヘルパーウイルスとして働くアデノウイルスの共感染が必須である [28]。アデノウイルスが存在しない場合、AAV ゲノムは宿主細胞の染色体に組み込まれた状態を維持するが、アデノウイルスが共感染すると AAV ゲノムは染色体より切り出されて、複製を開始する。AAV ゲノムは非構造蛋白質(Rep)とカプシド蛋白質(Cap)をコードしており、その両端に 145 bp の ITR (inverted terminal repeat) と呼ばれる T 型のヘアピン構造を持っている (図 8)。この ITR は DNA 合成の primer として作用するほか、パッケージングや宿主染色体への挿入にも必要とされる。AAV ゲノムの染色体への組み込みが、ヒト第 19 染色体長腕 (q13.4-ter) の特定領域に選択的に起こることが知られている。この領域選択的な組み込みに関しては、あまり知見が得られていないが、Rep タンパクが必要であることが知られている。

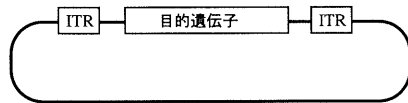
AAV ベクターの産生は、野生型 AAV ゲノムの両端の ITR を残しその間に導入遺伝子を挿入したベクタープラスミドと、野生型 AAV より両端の ITR を取り除いたパッケージングプラスミドを同時に細胞にトランスフェクシ

Wild Type AAV



AAV Vector

a) vector plasmid



b) packaging plasmid

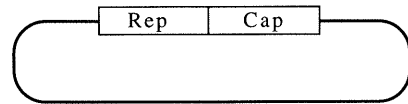


図 8. 野生型 AAV と AAV ベクターの構造
ITR: Inverted Terminal Repeat

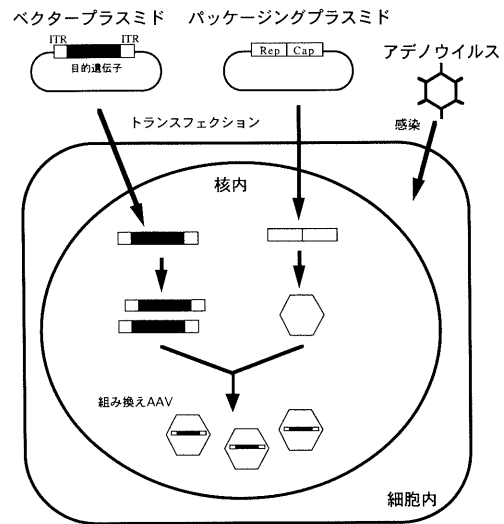


図 9. AAV ベクターの作成
作成された組み換え AAV は核内に蓄積する

ンし、さらにアデノウイルスを感染させることにより行われる (図 9)。このようにして作成した組み換え AAV は病原性もなく広範囲の細胞株に感染可能で、また物理化学的にも安定であり、導入された目的遺伝子は染色体に組み込ま

れる。ただしベクタープラスミド作成の際の条件として、効率良くパッケージングできる DNA の大きさが 2.5~4.5 Kb ぐらいに制限されるということや、組み換えウイルスの調製がやや煩雑で効率が良くないことが難点である。さらに AAV ベクターには Rep タンパクがないため、AAV の特徴である第19染色体長腕への領域選択的な組み込みはなくなり別の場所にも挿入される。

2) 組み換え AAV による遺伝子導入

組み換え AAV が血球系細胞に対する遺伝子導入に有用であるという報告がされている。Walsh ら [29] は、 β -グロビン遺伝子群の約 20 Kb 上流に同定された locus control region (LCR) のコア配列を持つヒト- γ -グロビン遺伝子の組み換え AAV を K562 細胞へ導入し、グロビンの高い発現が得られ、さらに内在性グロビン遺伝子と同様、ヘミンによって発現が調節されたと報告している。ほかにもヒト臍帯血中の造血幹細胞 [30] やヒト末梢血リンパ球への neoR 遺伝子の導入 [31] や CEM や K562 細胞へのアンチセンス遺伝子の導入 [32] などが報告されている。

神経系細胞に対しても報告されていて、Tanenbaum ら [33] はアストロサイトーマ細胞株やヒトオリゴデンドログリオーマ初代培養細胞に AAV とアデノウイルスを共感染し、高い AAV ゲノムの複製を認めたことから、グリア細胞系への導入手段としても有望視している。また Wu ら [34] は AAV 内部プロモーターを用いた組み換え AAV をリポソーム法でニューロblastoma 細胞に導入し、その導入遺伝子産物を検討しニューロンなどへの応用に期待している。

ヒトへの臨床応用としては、現在のところ先天性遺伝子疾患である CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) の組み換え AAV による遺伝子治療プロトコルが米国で承認されている。

3) AAV ベクターの改良

AAV ベクター作成上の問題点として、組み換え AAV 調製液中には感染性のアデノウイルスが含まれているため、熱処理にてアデノウイルスを失活させることが必要である。しかし、組み換え AAV をアデノウイルスから精製しても、感染性のアデノウイルスやアデノウイルス由来の蛋白質が混入する可能性は否定できない。この欠点を克服すべく AAV の複製に必要なと思われるアデノウイルス初期遺伝子をベクタープラスミドと同時に細胞にトランスフェクションすることにより、アデノウイルスの感染を必要としない AAV ベクター作成法も考案されている [35]。この方法により、組み換え AAV 液に含まれるアデノウイルスによる感染や投与局所の炎症などの副作用が解決されることが期待される。

腫瘍細胞への遺伝子導入を行う場合、組み換えレトロウイルスを用いる場合には増殖性を持つ腫瘍細胞にしか感染しないことが好都合であったが、組み換え AAV を用いる場合には正常細胞を含む全ての細胞に感染する可能性があるため、癌組織特異的プロモーターによる組織特異的発現を行うことが必要である。最近、Su ら [36] は AFP 陽性肝癌細胞に対する AFP プロモーターやエンハンサーを用いて、肝癌細胞特異的な遺伝子発現を報告している。

現在まで、レトロウイルスやアデノウイルスと比較して、AAV に関する基礎的研究は十分になされていないため未知な点が多い。そのため広く普及するには今しばらくの時間が必要と思われるが、AAV ベクターはレトロウイルスとアデノウイルスの長所を合わせ持った性質を有していると考えられることから、その一刻も早い実用化が待たれる。

参 考 文 献

- 1) Miller AD & Rosman GJ: Improved retroviral vectors for gene transfer and expression. *Biotechniques* **7**: 980-990, 1989
- 2) Korman AJ, Frantz JD & Mulligan RC: Expression of human class II major histocompatibility

- complex antigens using retrovirus vectors. Proc Natl Acad Sci USA **84**: 2150-2154, 1987
- 3) Emi N, Friedmann T & Yee JK.: Pseudotype formation of murine leukemia virus with the G protein of vesicular stomatitis virus. J Virol **65**: 1202-1207, 1991
 - 4) Burns JC, Friedmann T & Yee JK.: Vesicular stomatitis virus G glycoprotein pseudotyped retroviral vectors: Concentration to very high titer and efficient gene transfer into mammalian and nonmammalian cells. Proc Natl Acad Sci USA **90**: 8033-8037, 1993
 - 5) Kotani H, Newton PB 3rd & McGarrity GJ.: Improved methods of retroviral vector transduction and production for gene therapy. Hum Gene Ther **5**: 19-28, 1994
 - 6) Chuck AS & Palsson BO.: Consistent and high rates of gene transfer can be obtained using flow-through transduction over a wide range of retroviral titers. Hum Gene Ther **7**: 743-750, 1996
 - 7) Kasahara N, Dozy AM & Kan YW.: Tissue-specific targeting of retroviral vectors through ligand-receptor interaction. Science **266**: 1373-1376, 1994
 - 8) Valsesia-Wittmann S, Drynda A & Cosset FL.: Modification in the binding domain of avian retrovirus envelope protein to redirect the host range of retroviral vectors. J Virol **68**: 4609-4619, 1994
 - 9) Obaru K, Shimada T & Takatsuki K.: Gene therapy for adult T cell leukemia using human immunodeficiency virus vector carrying the thymidine kinase gene of herpes simplex virus type 1. Hum Gene Ther **7**: 2203-2208, 1996
 - 10) Shimada T, Fujii H & Nienhuis AW.: Targeted and highly efficient gene transfer into CD4⁺ cells by a recombinant human immunodeficiency virus retroviral vector. J Clin Invest **88**: 1043-1047, 1991
 - 11) Miyake K, Tohyama T & Shimada T.: Two-step gene transfer using an adenoviral vector carrying the CD4 gene and human immunodeficiency viral vectors. Hum Gene Ther **7**: 2281-2286, 1996
 - 12) Miyao Y, Shimizu, K & Ikenaka K.: Selective expression of foreign genes in glioma cells: Use of the mouse myelin basic protein gene promoter to direct toxic gene expression. J Neurosci Res **36**: 472-479, 1993
 - 13) Kuriyama S, Yoshikawa M & Mikoshiba K.: A potential approach for gene therapy targeting hepatoma using a liver-specific promoter on a retroviral vector. Cell Struct Funct **16**: 503-510, 1991
 - 14) Couture LA, Mullen CA & Morgan RA.: Retroviral vectors containing chimeric promoter/enhancer elements exhibit cell-type-specific gene expression. Hum Gene Ther **5**: 667-677, 1994
 - 15) 鐘ヶ江裕美, 徳田千賀志, 斎藤 泉: アデノウイルスベクターと遺伝子治療. 実験医学 **12**: 316-322, 1994
 - 16) Berk AJ.: Adenovirus promoters and E1A transactivation. Annu Rev Genet **20**: 45-79, 1986
 - 17) Challberg MD & Kelly TJ.: Animal virus DNA replication. Annu Rev Biochem **58**: 671-717, 1989
 - 18) Chen M, Mermod N & Horwitz MS.: Protein-protein interactions between adenovirus DNA polymerase and nuclear factor I mediate formation of the DNA replication preinitiation complex. J Biol Chem **265**: 18634-18642, 1990
 - 19) Le Gal La Salle G, Robert JJ & Mallet J.: An adenovirus vector for gene transfer into neurons and glia in the brain. Science **259**: 988-990, 1993
 - 20) Akli S, Caillaud C & Peschanski MR.: Transfer of a foreign gene into the brain using adenovirus vectors. Nature Genet **3**: 224-228
 - 21) Bajocchi G, Feldman, SH & Mastrangeli A.: Direct in vivo gene transfer to ependymal cells in the central nervous system using recombinant adenovirus vectors. Nature Genet **3**: 229-234, 1993
 - 22) Chen SH, Shine HD & Woo SL.: Gene therapy for brain tumors: regression of experimental gliomas by adenovirus-mediated gene transfer in vivo. Proc Natl Acad Sci USA **91**: 3054-3057, 1994
 - 23) Davidson BL, Allen ED & Roessler BJ.: A model system for in vivo gene transfer into the central nervous system using an adenoviral vector. Nature Genet **3**: 219-223, 1993
 - 24) Jomary C, Piper TA & Jones SE.: Adenovirus-mediated gene transfer to murine retinal cells in vitro and in vivo. FEBS Lett **347**: 117-122, 1994
 - 25) Engelhardt JF, Yang Y & Wilson JM.: Direct gene transfer of human CFTR into human bronchial epithelia of xenografts with E1-deleted adenoviruses. Nature Genet **4**: 27-34, 1993
 - 26) Barinaga M.: Knockout mice: round two. Science **265**: 26-28, 1994
 - 27) Samulski RJ, Zhu X & Hunter LA.: Targeted integration of adeno-associated virus (AAV) into human chromosome 19. EMBO J **10**: 3941-3950, 1991
 - 28) Muzyczka N.: Use of adeno-associated virus as a general transduction vector for mammalian cells. Curr Top Microbiol Immunol **158**: 97-129, 1992
 - 29) Walsh CE, Liu JM & Samulski RJ.: Regulated high level expression of a human gamma-globin gene introduced into erythroid cells by an adeno-associated virus vector. Proc Natl Acad Sci USA **89**: 7257-7261, 1992
 - 30) Zhou SZ, Cooper S & Broxmeyer HE.: Adeno-associated virus 2-mediated high efficiency gene transfer into immature and mature subsets of

- hematopoietic progenitor cells in human umbilical cord blood. *J Exp Med* **179**: 1867-1875, 1994
- 31) Muro-Cacho CA, Samulski RJ & Kaplan D: Gene transfer in human lymphocytes using a vector based on adeno-associated virus. *J Immunother* **11**: 231-237, 1992
- 32) Chatterjee S, Johnson PR & Wong KK Jr: Dual-target inhibition of HIV-1 in vitro by means of an adeno-associated virus antisense vector. *Science* **258**: 1485-1488, 1992
- 33) Tanenbaum L, Darling JL & Hooghe-Peters E: Adeno-associated virus (AAV) as a vector for gene transfer into glial cells of the human central nervous system. *Gene Ther* **1**: S80, 1994
- 34) Wu P, Ziska D & Meyer EM: Differential neuropeptide Y gene expression in post-mitotic versus dividing neuroblastoma cells driven by an adeno-associated virus vector. *Mol Brain Res* **24**: 27-33, 1994
- 35) Colosi P, Elliger S & Kurtzman GJ: AAV vectors can be efficiently produced without helper virus. 第2回日本遺伝子治療学会要旨集 (#008), 1996
- 36) Su H, Chang JC & Kan YW: Selective killing of AFP-positive hepatocellular carcinoma cells by adeno-associated virus transfer of the herpes simplex virus thymidine kinase gene. *Hum Gene Ther* **7**: 463-470, 1996

パソコンによるニューロン活動の記録と解析

伊藤 憲一・金子 健也・加藤 宏司

(山形大学・医学部・生理学第二講座)

電気生理学の分野において、生体から記録される信号は脳波をはじめとし心電図、筋電図などほとんどがアナログ信号である。コンピュータが導入されるまでは、これらのデータを記録・解析するためにペンレコーダあるいはポリグラフと呼ばれるアナログ式の記録装置が用いられてきた。しかし、1980年代始め頃から比較的入手しやすくかつ安価なパソコンが一般に普及し始め、この研究分野でも徐々に利用されるようになった。20年近く経った現在、コンピュータは生理学の研究に不可欠の道具となっている。我々の研究室では、脳の海馬薄切標本からニューロンの電気的活動を記録し、これをコンピュータに取り込んで解析を行っている。最近では、ニューロンの電気的活動を記録・解析するためのソフトウェアが数社から市販されているが、我々は経済的理由と余分な機能がない研究目的志向のシステムを構築したいとの理由から、比較的入手し易い市販の A/D ボードとコンピュータを組み合わせ、これに適合したアプリケーションソフトウェアを作製して実験に用いている。データ収録のための一般論は他の著書[1]に譲ることにし、本稿においては我々の研究室で実際に使用しているシステムの製作過程の具体例を示し、今後読者で類似したシステムを構築するときの参考になればと考えている。

1. システムの概要

このシステムでは、ニューロンの電位変動を細胞外に設置したガラス電極で記録し、前置増幅器で増幅した後、A/D コンバータ (Analog/Digital Converter) を介してコンピュータのメモリーに読み込む。そして、その電位波形をコン

ピュータのディスプレイに表示し、ハードディスク (大容量外部記録装置) にファイルとして保存する。波形の記録と同時に波形の高さあるいは傾きを計測し、その値を画面上 (ディスプレイ) にプロットして時間経過を観察する (実時間処理)。保存した波形ファイルは、実験後に呼び出し解析したり、出力装置 (プリンター、プロッター) に打ち出す。この条件を満たすハードウェアおよびソフトウェア (オペレーティング・システムや言語) を選択し、プログラムを作成してシステムを構築する。

2. ハードウェアの構成

図1に全体のシステムのブロックダイアグラムを示す。図1の『ガラス電極 (R_{ELE})—前置増幅器 (P-Amp)—中間増幅器 (IM-Amp)—オシロスコープおよびコンピュータ』の構成が信号記録系で、『コンピュータ—電気刺激装置 (Stim)—アイソレーター—刺激電極 (S_{ELE})』の部分が電気刺激系である。コンピュータには外部機器との信号のやり取りをするために2枚のインターフェースカードが付属している。

はじめに検討すべきことは、記録する電位波形の大きさと時間スケールである。細胞の電位活動を記録するには、専用の記録電極と前置増幅器が必要である。その原理と実際の回路については、実験生物学講座に詳細に記載されているので、本稿では簡単に述べることにする[2]。ニューロンの細胞外電位 (フィールドポテンシャル) の大きさは、0.1 mV ~ 20 mV (平均10 mV) で、時間スケールは 5 ~ 20 ms である。一般に前置増幅器は、インピーダンス変換とフィルタリングの機能を持っているが、増幅機能はないのでニューロンが発生した電位がそのまま

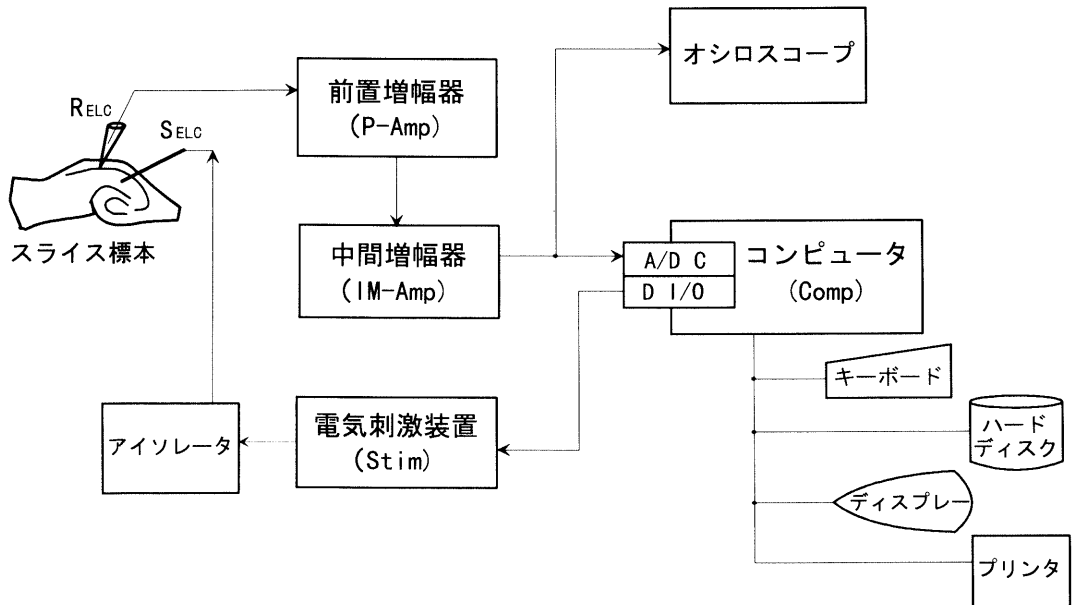


図1. ブロックダイアグラム

矢印が、信号の流れを示す。A/D C は A/D コンバータ、D I/O はデジタル入出力カード、 R_{ELC} は記録用ガラス電極、 S_{ELC} は刺激用金属電極。

の大きさで前置増幅器から出力される。ところが、コンピュータで読み込める最大電圧は 5V なので、信号の最大値が 5V になるように増幅する必要がある。これが中間増幅器で、250倍から1000倍までステップ的に可変できる増幅機能を備えていれば良い。

2.1 アナログ・デジタル(A/D)コンバータ

中間増幅器からの信号をコンピュータに取り込むには、アナログ信号をデジタル信号に変換する必要がある。このデータの変換装置が A/D コンバータ (Analog to Digital Converter, A/D C) である。この A/D コンバータを選択する場合、以下のいくつかの条件を満たしている必要がある。一つは入力電圧から計算される最小量子化幅とダイナミックレンジで、もう一つは入力信号に含まれる最大周波数をもらさず記録するためのサンプリング時間である。

入力信号として雑音と分離したい最小の電位 (分解能) を V_{min} 、最大反応の電位を V_{max} とするとダイナミックレンジ (D) は、 $D = \log_2$

(V_{max} / V_{min}) で表される。実際のニューロンのフィールドポテンシャルの記録から V_{min} は $10 \mu V$ 、 V_{max} は 20 mV 程度なので、ダイナミックレンジ: $D = 11.0$ となり、12ビットの A/D コンバータが必要となる。この時の量子化による誤差 (e) は、 $0 \leq e \leq V_{min}$ の条件が成り立つので、 $10 \mu V$ 以下となる。

次に、横軸の量子化を行うサンプリング時間を求める場合は、元の波形情報が失われないようにするためにサンプリング定理を適用してサンプリング時間を決定する。時系列データのサンプリング定理によれば『波形データの含む最大周波数を f_c (Hz) とすると、サンプリング時間 Δt が $\Delta t \leq 1/(2 \cdot f_c)$ の条件を満たせば、波形情報を全て得ることができる。』従って、フィールドポテンシャルの最大周波数は 10 KHz 程度なので、サンプリング時間は $1/(2 \cdot 10 \text{ KHz}) = 50 \mu \text{sec}$ 以下であれば良いことになる。

さらに A/D コンバータを選択する場合、これら以外の検討すべき機能としてはサンプル・アンド・ホールド機能である。これは複数のチャンネルから信号を同時に記録する場合、A/D

ボードには A/D コンバータの IC チップが一個しか装備されていないので、マルチプレクササーでチャンネルを切り替えてデータの変換を行なう必要がある。そのため、同時サンプリングしようとしても、物理的制約として1チャンネルの A/D 変換時間とマルチプレクササーのチャンネルの切り替え時間分だけチャンネル間で遅れが生じてしまう。これを解決してくれるのがサンプル・アンド・ホールド機能で、A/D 変換の開始信号を受け取ると全チャンネル同時にアナログ信号を読み取り、それを A/D 変換されるまでその電圧を保持する回路である。

2.2 デジタル入出力(D I/O)

D I/O カードは、コンピュータと外部機器を接続するもう一つのインターフェースカードである。これは、プログラムによってコンピュータ内部で発生した信号で電気刺激装置を駆動し、ニューロンに電気刺激を加えるものである。D I/O カードにはたくさんの入出力用のチャンネルがあるが、刺激装置をトリガーするには1チャンネルの出力信号があれば良い。出力信号のレベルには TTL (Transister-Transister-Logic) レベル、リレー出力、オープンコレクタレベルなどいくつか用意されているので、刺激装置の外部トリガー入力の条件にあったものを選ばなければならない。一般的には TTL レベル(0~5 V)の入出力端子をもった機器が多い。デジタル出力信号の遅延時間は、プログラムの実行から実際にコンピュータから信号が出力されるまで約 1~2 μ sec と極めて短いので、システム設計上はほとんど問題にはならない。

2.3 コンピュータ

コンピュータの選択に関してはいろいろ議論もあるが、安価でコンピュータ内部が公開されており、かつその情報に関する書籍もたくさん出版されているという点から DOS/V 機を選択した。コンピュータの速度は、インテル社の CPU チップで 80486, 33MHz 相当以上の能力のあるコンピュータであれば、この計測システ

ムには十分である。メモリー容量は、走らせるオペレーティング・システム(OS)と接続する周辺機器によるが、MS-DOS であれば 16 MB 以上、Windows 95 なら 24 MB 以上であれば良い。

3. ソフトウェアの構成

ハードウェアの準備ができたら、次はソフトウェアの構築である。プログラミングを開始する前にどんなオペレーティング・システム(OS)上で計測プログラムを開発するかを決めなければならない。OS を選択する際、A/D および D I/O ボードのメーカーがこれらの OS に対応したドライバーソフトウェアを供給しているかが重要なポイントである。何故ならドライバーソフトウェアとは、実際のボードと OS にあってデータをやり取りするソフトウェアで、もしメーカーから提供されていなければアセンブリ言語を使ってドライバーに相当するプログラムを書くことになるが、これはプログラムの専門家でなければかなり困難であるからである。OS の選択の要点はこの他にもいくつかあるが、例えば、記録したデータの2次処理にどのようなアプリケーション・ソフトウェアを用いるか、どんなプログラミング言語を使って計測プログラムを開発するか、などである。

一般的にオペレーティング・システムにはシングル・タスク形式とマルチ・タスク形式の2つがある。前者の代表例として DOS (Disk Operating System) があり、後者の例として Windows 3.1 や Windows 95 が挙げられる。前者のシングルタスク形式は、同時に実行できるプログラムは一つだけであるのに対し、マルチタスクは多数のプログラムを同時に実行できる環境をもつ OS である。従って、シングルタスク形式の OS のほうがシステムとしては単純であり、マルチタスク形式のように計測プログラムが他のアプリケーションと競合することがないので計測プログラムの動作が安定している。しかしながら、DOS は時代の流れからすると徐々に過去の遺物となりつつあることは否

めない。しかしながら、データ計測という性質から考えて動作の安定性が最も重要であり、我々は、この計測システムの OS としてシングルタスク形式の DOS を選んだ。

次に、プログラミング言語の選択である。プログラミング言語にはたくさんの種類があるが、その中でも FORTRAN は、技術計測用プログラミング言語として過去何年にもわたってその代表的存在であった。最近は構造化言語という新しいプログラミング言語がいろいろなアプリケーションの開発に用いられるようになってきた。この言語はプログラムの作成と保守が容易なことから、プログラムの生産性を格段に向上させた。現在は、OS をはじめとし多くのアプリケーションは、この構造化プログラミング言語によって開発されている。それは、構造化プログラミング言語の処理の流れが『連結、反復、選択』の3つの基本構造のみで表現される単純な技法だからである。この構造化プログラミング言語として、ALGOL, PASCAL, C, QUICK-BASIC などがある。QUICK-BASIC は、初級者向けに開発された BASIC の手軽さ(インタープリタ方式)と高級水準言語である構造化プログラミング言語の2つの特長を併せ持った言語で、プログラムの経験のないパソコンユーザでも比較的抵抗なくプログラムを作成することができる。従って、今回の計測プログラムの開発には QUICK BASIC 言語を用いることにした。

ここまで選択したプログラム開発環境をハード、ソフトの両面からまとめると

- インテル社の80486, 33 MHz 相当以上の CPU チップを載せた DOS/V 機,
- メモリー容量は 16 MB 以上,
- 12ビットの分解能と最小サンプリング時間が 50 μ sec 以下の A/D コンバータ,
- TTL レベルで 1 ビット以上の出力をもつ D I/O ボード,
- インターフェースのドライバーが用意されているシングルタスク形式の DOS,
- 構造化プログラミング言語の仕様を備えた

QUICK-BASIC 言語,
となる。

以上の開発環境で作成するプログラムは、プログラムを実行するメモリー領域の物理的制限から、フィールド・ポテンシャルの読み込み、保存用の計測プログラムとオフライン解析プログラムの2本立てで構成される。

3.1 計測プログラム

このプログラムでは、予め設定された時間間隔で刺激装置をトリガーしてニューロンに刺激を与える。それと同時にガラス電極で記録される電位を A/D コンバータで読み込み、その波形を画面に表示する。計測モードになっていれば波高値ならびに波形の傾きを自動的に計測し、画面にプロットする。さらに、波形保存モード(ストアモード)になっていれば、ファイル名を日付とスライス番号とセル番号から自動的に構築して、そのファイル名で波形をハードディスク上に保存する。計測プログラムの操作は、キーボードからのコマンド入力によって操作する。その際、操作に必要なコマンドはディスプレイ画面にメニュー形式で表示する。さらに、画面には計測した波形とその波形の計測値を常時モニターできるように表示する。

以上の条件に基づいて設計した画面が図2である。プログラムのフローチャート設計と画面設計が、システムを構築する際の作業工程の約1/3に相当する。さらに1/3はプログラムをフローチャートに基づいてプログラミング言語の文法に従ってコンピュータに入力してゆくコーディング(Coding)の作業で、残り1/3は通常“虫取り”と呼ばれるプログラムの修正作業であるデバッグ(Debugging)である。

図2のAにはフィールドポテンシャルの波形を読み込む毎に表示し、常に新しい波形に更新してゆく。縦軸、横軸の値は軸範囲変更コマンドで変更する。横軸の変更は、サンプリング時間とサンプリング数によって行なう。通常、波形は2チャンネルで記録するので、もう一つの波形を表示させるにはコマンドで波形窓を切り替

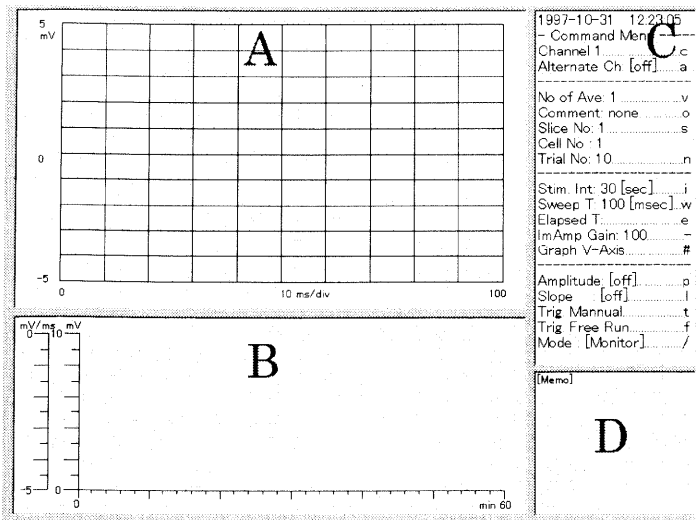


図2. 画面構成

A: 波形表示 B: 波形計測値 C: コマンドメニュー D: メモボード

えて行なう。また、ある部分の波形を詳細に観察するために時間軸方向の拡大ができる。

図2のBは、波形の波高値と傾きの時間経過を観察するためのデータをプロットした散布図である。この散布図の軸の範囲もコマンドによって変更することができる。また、波形記録中に薬物の灌流などを行なったときのイベントをマークするために、ラインをグラフ上に引くことができる。

コマンドメニュー画面(図2C)で、カーソルキーあるいはショートカットキーでコマンドの選択を行なう。最上段には日時と時間が1秒毎に表示されるので、実験中のプロトコルを記録するときの役に立つ。3、4段目はチャンネルの切り替えに関するコマンドである。5段目は、S/N比を稼ぐために行なう加算の回数の設定で、波形は加算されたものが表示され、ファイルにも加算された波形が保存される。6～8段目は波形と一緒に記録しておく簡単なメモ設定で20文字以内ならば自由に書くことができる。次の Trial No は、刺激回数を示し、この実験を通して何回刺激を加えたかを示している。10段目は刺激間隔時間の設定で、何秒毎に刺激を繰り返すかを設定するためのコマンドである。11～14段目までが波形とプロット画面の縦・横

軸の範囲の変更コマンドである。次の2つは計測モードの設定コマンドで、これが設定されていなければ波形を読み込んでも波高値等の測定は行なわない。『Trig. Manual』が単発波形の読み込みコマンドで、『Trig. Free Run』は一定の時間間隔で連続的に波形を読み込むコマンドである。最後の段は、波形をファイルとして保存するかどうかを切り替えるコマンドで、『ストアモード』と『モニターモード』のトグル・スイッチになっている。メニューには表示されていないが、この他にも隠れコマンドがある。図2Dは、メモボードで設定値の入力やファイル名の表示などに用いられる。

波形および波高値と傾きのデータをファイルに記録する際、そのファイルの構成についても設計しておく必要がある。波形に関しては、記録したときの日時・時間、サンプリング条件、コメントなどのメモ、中間アンプのゲイン、波形を画面上に表示するためのスケールファクターなどその時の波形記録に関係する情報をひとまとめにしてファイルヘッダーとして定義し、各波形ファイルの先頭に波形データと一緒に記録する。これは、オフラインで波形を解析する際に必要な情報である。プロットデータのファイルについても同様にファイルヘッダーを

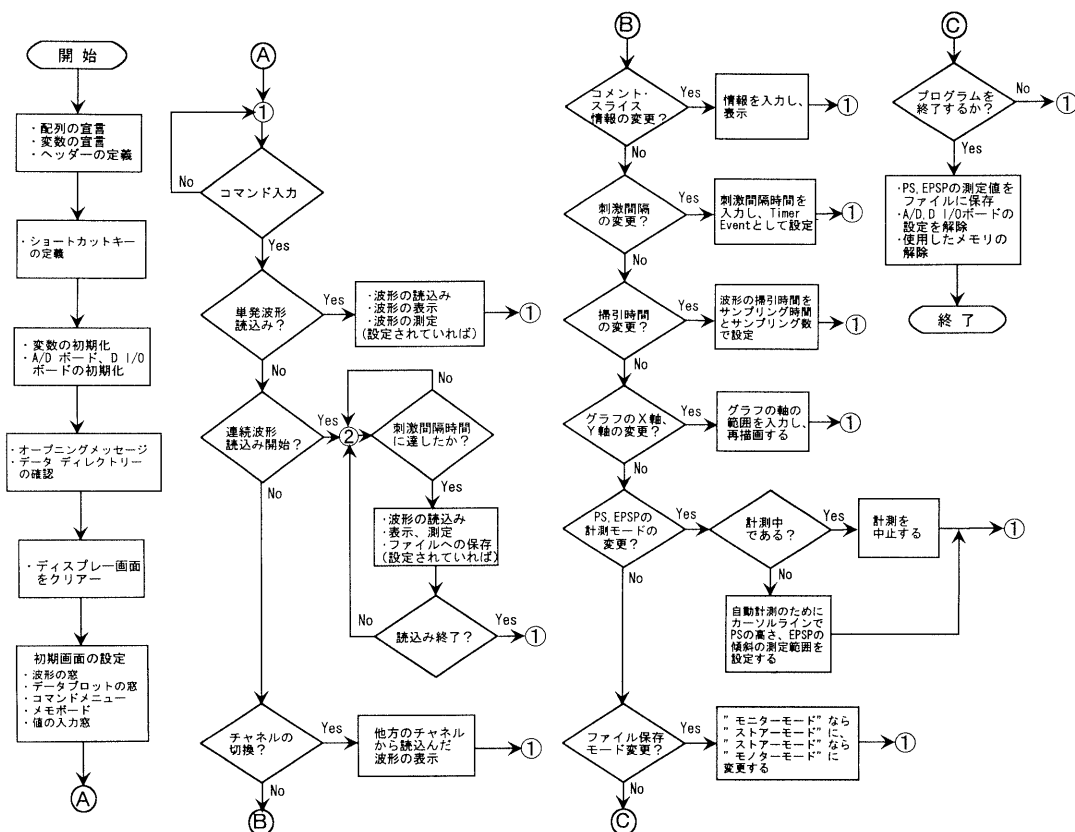


図3. 計測プログラムのフローチャート

データの先頭に載せて記録する。

プログラム全体の処理の流れを示したのが図3のフローチャートである。この計測プログラムは、1) コマンド実行に必要なメモリー領域の確保と変数の設定などを行う初期化セクション、2) キーボード・イベントによるコマンド実行セクション、3) プログラム終了セクション、の3つの部分から構成されている。

3. 1. 1 初期化セクション

このプログラムは多数のプロセッジャー(単機能のブロック)から構成されている。これはプログラミングのテクニカルなことになるが、プログラムをコーディングする場合、できるだけたくさんのプロセッジャーに分割して、それをレゴ・ブロックのように積み上げて大きなプログラムを構築する方法が効率の良いプログラム作成法とされている。従って、最初にこのプ

ログラム内で呼び出されるプロセッジャーを宣言する必要がある。次に、波形データを一時的に格納しておくメモリー領域の確保、プロセッジャー間で共通してアクセスする変数の定義、ファイルヘッダーのように性質の異なる変数の集まりを定義するために新たなユーザ型変数の定義、および定数の定義を行なう。インターフェース・ボードも初期化コマンドを使って初期状態にリセットしておく必要がある。そして、実験者とコンピュータのインターフェースにあたる計測用の初期画面を設定する。

3. 1. 2 コマンド実行セクション

このセッションでは、コマンドカーソルあるいはショートカットキーで指定されたコマンドを、機能ごとに振り分けて、それを実行させる。例えば、キーボードから『t』が入力されると、D I/O ボードからパルスを出力して刺激装置を

駆動し、すぐに A/D ボードの 1 チャンネルから電位を読み取り、次に 2 チャンネルから電位を読み取る。この交互の処理をサンプリング数だけ繰り返し、A/D コンバータからの読み込みを終了後に波形を画面上に描き出す。計測モードが設定されていれば波形を計測し、ストアモードが設定されていればファイル名を自動的に発生し、ヘッダーと共にハードディスク上に書き込む。連続波形の読み込みコマンド『f』がタイプインされると、次に示すタイマーイベントのステートメントが実行される。

```

...
TIMER ON
ON TIMER (StimInterval) GOSUB ADConversion
...
    
```

このステートメントは StimInterval によって設定された時間になると、現在行なっている処理を一時中断して『ADConversion』というプロセッサにコントロールを移し、データの読み込みを優先的に行ない、この処理が終了すると再び中断していた処理を継続する。A/D コンバータから読み込むためのステートメント

```

は：
Dim Wave% (8000)
...
...
err%=Lab. ISCAN. Op (board%, Num.
    Channel%, LabPCGain%, Wave% ( ), 2*
    SampleNo%, Sample. Rate#, 0, Final.
    Order% ( )
    
```

(ここで使用しているパラメータの意味は下記のとおり)

- board% : A/D ボードを複数使用しているときのボードの識別のための番号,
- Num. Channel% : 16のチャンネルのうち使用するチャンネル数,
- LabPCGain% : A/D ボードのもっている増幅機能のゲインの指定,
- Wave% () : 波形データを格納するメモリー領域,
- SampleNo% : サンプルする点数,
- Sample. Rate# : A/D 変換時間,
- Final. Order% () : 16チャンネル中のサンプリングして行く順序.)

である。Lab. ISCAN の実行形式のオブジェク

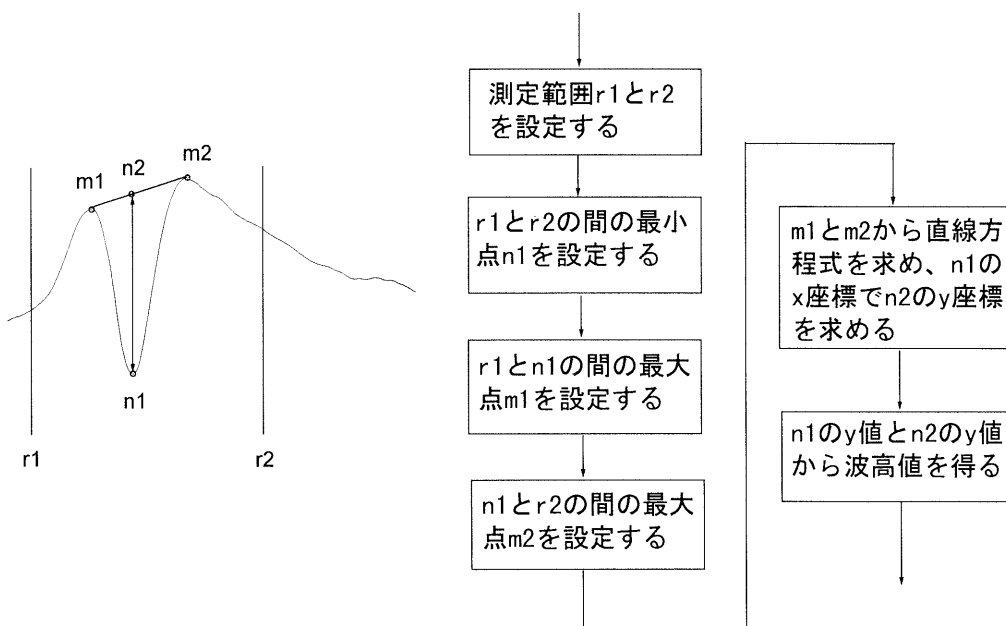


図4. 波高値を自動計測するアルゴリズム

トは、A/D ボードのメーカーがサポートするライブラリーに登録されているので、計測プログラムをコンパイルして実行形式のプログラムを作成する際、サポート・ライブラリーをリンクする必要がある。これが、このプログラムの中枢である。

その他の機能として、チャンネルの切り替え、コメント・スライス番号・セル番号の入力、軸の変更、測定モードの設定、波形保存モードの設定、波形の時間軸拡大表示、イベント・ラインの挿入、刺激間隔時間の変更、終了時の処理などがある。これら機能の中でこのプログラムために開発したアルゴリズムは、波高値の自動計測である。その実際の計測概念とフローチャートを図4に示す。そして、その実際のコードは、

```
...
Call SetRange (r1, r2)
Call Min (r1, r2, n1x, n1y)
Call Max (r1, n1x, m1x, m1y)
Call Max (n1, r2, m2x, m2y)
Slope = (m2y - m1y) / (m2x - m1x)
Offset = m1y - Slope * m1x
n2y = Slope * m1x + Offset
Amplitude = n2y - n1y
...
```

となり、設定した範囲内で波高値 (Amplitude) を計算することができる。『SetRange』は計測範囲の x 座標を決定するプロセッジャー、『Min』と『Max』は指定された範囲内の最大／最小値の x, y 座標を与えるプロセッジャーである。

3. 1. 3 終了セクション

プログラムを終了するときには、計測データの確保と使用したメモリーの解放とインターフェースカードの設定解除を行わなければならない。実験中、波形を記録しながらその波高値と傾きを計測しているため、必要ならばそのデータをファイルとしてハードディスクに保存する。波形データの一時的格納領域として確保したメモリーエリアを、プログラム終了時には開放しなければならない。また、A/D コンバー

タと D I/O ボードは次の使用のために設定値を解除する。

この計測プログラムは、ひとつのメイン・プロセッジャーと62個のサブ・プロセッジャーから構成されている。ステートメント数にすると約2,000行になり、ひとつのプログラムとして扱えば、プログラムの修正段階 (Debugging Process) でかなり時間がかかると予想される。しかしながら、今回のプログラミングでは機能単位にプロセッジャーを設定したので、ひとつのプロセッジャーが約30行程度の短いサブ・プロセッジャーとなり、デバックの作業も効率よく行なえた。さらに、QUICK BASIC 言語では各プロセッジャーの変数の独立性が保たれているので、偶然に同一の変数名を設定してしまうなどの変数の設定によるプロセッジャー間で発生するトラブルを最小限にすることができるのも、効率の良いプログラム作成に寄与していると思われる。

3. 2 解析プログラム

解析プログラムでは、ファイルに保存してある波形／グラフを読み出し、印刷したりあるいは波形の比較などを行なう。研究者がどのように解析を進めるかによってまったく異なり、ほとんどが研究者に依存するプログラムである。その意味でこの部分を計測プログラムのように詳しく述べることはせず、参考程度に簡単に紹介する。

図5は我々が使用している解析プログラムのフローチャートである。ハードディスクに保存してある波形ファイルを読み出し、その波形を詳細に検討するために波形を拡大したり、縮小して画面上で観察するための機能や、ノイズ成分が大きく S/N 比が悪いときにはいくつかの波形を加算したり、あるいは2つの波形の差分をとって変化分を観察したりする機能が盛り込まれている。そして、それらの波形をプリンターに打ち出して紙面上で2次の解析を行なう。また、オンライン中に測定した波高値／傾きの再評価が必要と思われる波形について再度測定

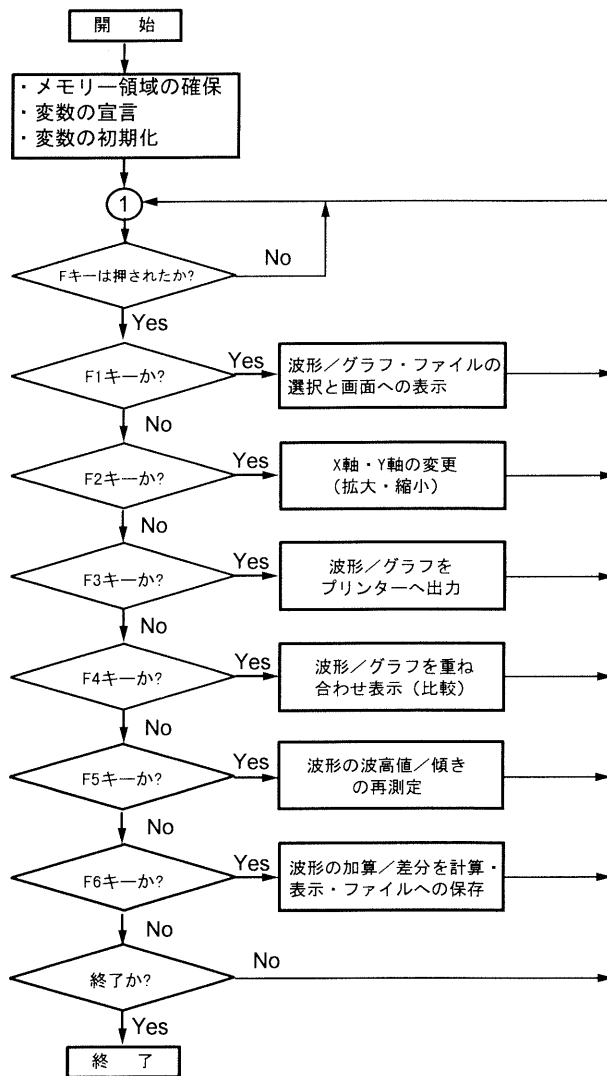


図5. 波形解析のフローチャート

し直す。また、フローチャートには載せていないが、他のアプリケーションでスライド作成などのためにファイルのデータ変換(バイナリデータからアスキーデータへの変換)を行なう機能や Paired Pulse Facilitation を評価するプログラムといった極めて特殊な解析などもこれには含まれている。これらの解析プログラムは、その時々々のプロジェクトによって必要とされる新たな解析方法を加えてゆくのだから流動的である。

以上が我々の研究室で実際に使用している計測・解析プログラムの概要である。しかしながら、コンピュータ/インターフェースカードが日々進歩するにあわせて、このプログラムも効率の良いものに更新されている。従って、実際のコードはすぐに陳腐化してしまうので本稿ではその考え方だけを記述した。

参 考 書

- 1) 科学計測のための波形データ処理(計測システム

- におけるマイコン(パソコン活用技術), 南 茂
夫編者, CQ 出版社, 1986年.
- 2) 実験生物学講座 5 電氣的測定法, 平本幸男, 竹
中敏文編者, 丸善, 1982年.
- 3) Microsoft Quick BASIC Programming Guide, マ
イクロソフト社, 1990年.

皮膚冷却による皮膚温の減少速度差が運動単位の閾値張力に及ぼす影響

与那正栄¹⁾・室増男²⁾

只野千茅²⁾・関博之³⁾

(¹⁾東京薬科大学・薬学部・体育学研究室)

(²⁾東邦大学・医学部・運動生理学研究室)

(³⁾新潟経営大学・運動機能情報学研究室)

要 旨

被験者5名を用いて、皮膚温が25℃まで低下するスピード皮膚冷却勾配と運動単位の閾値張力関係を検討した。その結果、高閾値運動単位(HT-MUs)は皮膚冷却勾配に関係なく閾値張力を減少させたが、低閾値運動単位(LT-MUs)は皮膚冷却勾配が大きくなると、閾値張力を増大させた。この皮膚冷却勾配は皮膚冷受容器の反応を増加させることになるので、HT-MUsのMNsは温度依存性に、LT-MUsのMNsは冷却速度依存性に影響されているものと考えられた。これらの結果は、LT-MUsを支配するMNsとHT-MUsのMNsでは異なるシナプス結合を持っていることが関係しているものと推察される。

キーワード：皮膚冷却神経刺激、皮膚温低下スピード、低閾値運動単位、高閾値運動単位

I. はじめに

皮膚を冷却すると各運動単位(motor units, MUs)の活動パターンに変化を生じさせることがGrimby and Hannerz [1]やClendenin等[2]によって報告されている。その機構は、皮膚の局所的冷却によって冷受容器が刺激され、多シナプス結合によるMUsの活動様式が変化を受けると考えられている。そしてMUsのrecruitment orderの逆転現象にもそれらの機構が関与しているとの指摘もある。しかし、従来の冷却実験は熱伝導率の大きい冷却水やアイスパックを皮膚に直接接触させるため、実験筋内部の生理的環境が急激に変化する影響から神経コネクションの関係を独立に推論することに無理があった。筋内部の変化は神経筋接合部や筋膜の応答変化に現れて、MUsの同定に用いられる形状は大きな影響を受ける。そのため、MUsの活動パターンから神経の制御機構を詳細に調べるMUsの形状的同定が不明確になってしまう[3~5]。したがって、皮膚冷却刺激による神経コネクションの影響を調べるには、皮膚冷却法による筋内部の生理的応答変化を最小限に抑えることが必要である。与那ら[6,7]は

皮膚に直接接触させない、しかも熱伝導率の小さい冷気(-10℃)を冷却箱に引き込んで、上腕屈筋表面全部を自然冷却皮膚刺激した。そして、等尺性ランブ収縮時のMUs活動パターンは皮膚温の低下に伴って各運動単位の閾値張力が特徴的に変化することを証明した。すなわち冷却箱の温度を-10℃にしたときの皮膚温の自然な低下は、皮膚冷却刺激として閾値張力の低いMUs(low threshold motor units, LT-MUs)よりも閾値張力の高いMUs(high threshold motor units, HT-MUs)に強く作用することがわかった。そのHT-MUsの閾値張力の低下は皮膚冷却刺激によって、選択的であった。しかし、その実験結果は冷却箱内の定常温度(-10℃)に対する皮膚温の低下時に引き起こされる皮膚冷却刺激のための運動神経細胞の反応であって、皮膚温の低下スピードとMUsの活動パターン変化との関係は考慮されていない。多くの先行研究[1,2,6,7]は皮膚温の低下スピードとMUsの活動パターンについて詳細に検討していない。そこで皮膚温の低下スピードが変化したとき、MUsの活動パターンに影響が及ぶものと考えられるが、それについて検討した報告は皆無に等しい。そこで本研究は、-10℃の任意の

被験者共通環境温における皮膚温の自然低下に対する MUs 活動様式の変化[7]ではなく、被験者個々の特有な環境温によって皮膚温を低下させた時、閾値張力の異なる MUs 間に活動パターンの変化が生じるかを検討する狙いである。

II. 方 法

被験者は、右利きの健常男子 5 名 (mean \pm SD : 37.2 ± 8.4 year, 168.6 ± 5.4 cm, 63.4 ± 7.6 Kg) を用いた。被験者の実験姿勢は、椅座位で肘関節を 90 度とし、低温装置内で前腕を回内中間位にとり、回転しないように支持板を用いて固定し、さらに上腕は肩と平行になるように両サイドを支持板で固定した。

上腕二頭筋による等尺性張力は、手関節部にはめたレーザーバンドに剛鉄棒 ($\phi 6$) を接続し、その先端部に接続された張力センサーから導出した。発揮された張力はオシロスコープを用いて被験者に視覚フィードバックし、張力発揮の目標とした。MUs の誘導電極は $100 \mu\text{m}$ のタンゲステンワイヤー電極 (カシューコーティング・高インピーダンス) を用い、EMG 増幅器 (NEC Sanei 126) の使用条件は時定数 10 ms とハイカット周波数 30 kHz を用いて、上腕二頭筋短頭の筋腹にワイヤー電極を双極誘導 (電極間距離 2 mm) で、約 2~2.5 cm の深さまで刺入した[7]。不関電極は同側の肩峰に置いた。それらの導出信号は、すべて FM データレコーダ (SONY A-47) に同時収録した。

実験筋上の皮膚温は、 $\pm 0.1^\circ\text{C}$ の精度で計測可能なデジタル温度計 (Kanomax-9313) を用いて、ワイヤー電極付近の上腕二頭筋の筋腹より測定した。実験前に測定した被験者 5 人の平均的な皮膚温は $34.1 \pm 0.6^\circ\text{C}$ (control condition, T_c) であった。冷却実験は、 $-10^\circ\text{C} \sim -20^\circ\text{C}$ の冷風 (風量 $2.3 \sim 1.9 \text{ m}^3/\text{min}$, 静圧 $21.0 \sim 20.0 \text{ mmH}_2\text{O} \cdot 2.6 \sim 196 \text{ Pa}$) を cooling box 内に引込み、皮膚温が 25°C (T_{25}) まで低下する冷却スピードを被験者ごとに変えておこなった。そして、その冷却勾配は皮膚冷却実験後に回帰直線式か

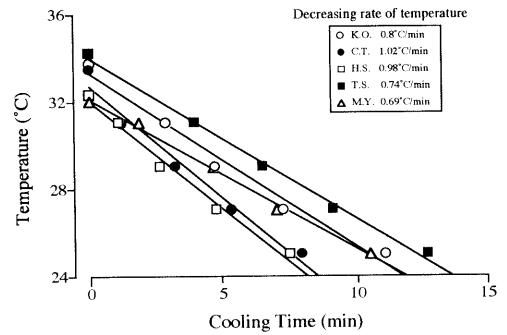


図 1. 皮膚温をコントロール (T_c) から 25°C (T_{25}) まで低下させたときの被験者間の低下スピード比較
各被験者毎に回帰直線の勾配から 1 分あたりの皮膚温低下スピードを計算した。

ら求めた (図 1)。

実験のプロトコルは、実験を実施する前にワイヤー電極の刺入なしで最大等尺性随意収縮 (Maximal voluntary contraction: MVC) を 2 回測定し、その後、3 秒間の 30% MVC ランプ (R_{30}) を視覚フィードバックしながら 2 週間学習 (4 回/週以上) させた。 R_{30} の張力勾配は、3 秒間で $2.31 \pm 0.289 \text{ kg/s}$ の増加であった。そして 2 週間の学習後、皮膚が T_c と T_{25} における R_{30} を 5 分間の休息をはさんでそれぞれ 2 回測定した (図 2)。

MUs の信号処理は、コンピュータによって MU の形状 (振幅、形、持続時間) を同定した。個々の MUs の振幅と持続時間の形状測定は、コントロール値に対して $\pm 2\%$ 以内の変化と規

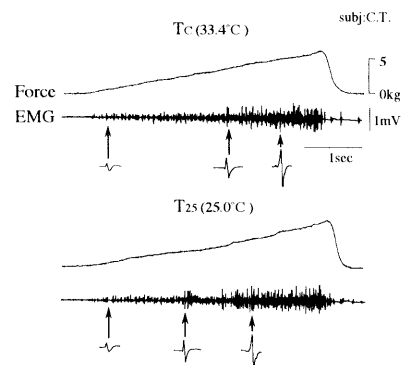


図 2. 被験者一人の 30% 最大随意ランブ収縮 (R_{30}) 中の T_c と T_{25} における運動単位活動 (MUs) パターン比較

定し、それを越える形状変化のあった MUs は測定対象から除外した。MUs の閾値張力は Tc 時の閾値張力を基準とした [8]。Tc における R₃₀ 実施時の 5%~30%MVC 時点 で同定された MUs を閾値張力順に 6 群 (MU₁~MU₆) に分けた。そして、与那 [7] の分類方法により (mean ± SD), MU₁ (218 ± 116 μV, 1.36 ± 0.157 kg), MU₂ (438 ± 173 μV, 2.76 ± 0.3 kg), MU₃ (622 ± 220 μV, 3.98 ± 0.25 kg) を LT-MUs (平均 426 ± 249 μV, 2.57 ± 1.31 kg) に, MU₄ (846 ± 256 μV, 5.12 ± 0.38 kg), MU₅ (1,188 ± 321 μV, 6.56 ± 0.47 kg), MU₆ (1,645 ± 568 μV, 7.80 ± 0.61 kg) を HT-MUs (平均 1,226 ± 539 μV, 6.49 ± 1.53 kg) に分類した。そして、被験間の閾値張力の異なる MUs を標準化するために, R₃₀ での 30%MVC 付近で参画した閾値張力の最も高い最大振幅値の MUs を基準に, 5~25%MVC の 5 段階で出現した低い振幅値を相対値で表すことにした。全被験者の 6 MUs の振幅値と閾値張力の関係は図 3 のようになっている。本研究は同定されたそれぞれの LT-MUs と HT-MUs の皮膚冷却勾配に対する影響を検討した。統計的処理は Student's t test と ANOVA test を用いた (信頼度は P < 0.05 以下)。

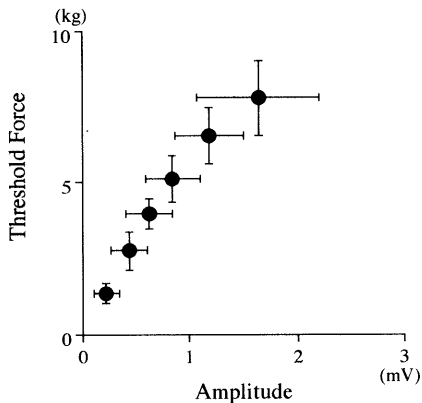


図 3. 30%MVC の 5%MVC 毎における全被験者の 6 MUs の振幅値と閾値張力の関係

横軸は全被験者の 30%MVC 中の 5%MVC 毎に参画した MUs 振幅値の mean ± SD を, 縦軸は閾値張力の mean ± SD を示してある。%MVC が増加するに従い, 振幅値と閾値張力は直線的な増加を示した。

III. 結 果

MUs の閾値張力は, 皮膚温の低下を生じる冷風環境温の皮膚冷却刺激によって影響を受ける。いろいろな皮膚温の低下スピードで皮膚温が 25°C (T₂₅) に達したときの Tc に対する全 MUs の閾値張力変化分 (Δthreshold force, ΔTF) は, 閾値張力の異なる MUs 間で特徴的な違いを示した (図 4)。横軸は, 30%MVC 付近で参

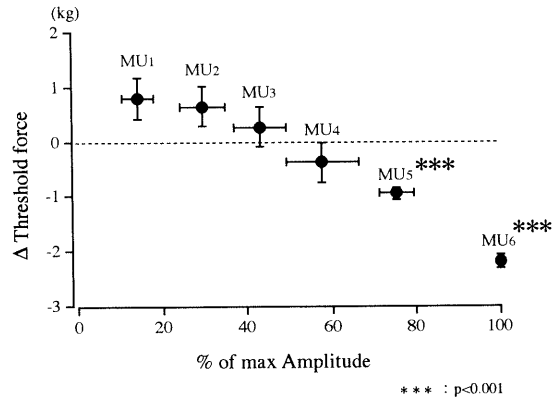


図 4. 皮膚温 25°C (T₂₅) 時点における各 MUs の閾値張力の変化 (T₂₅-Tc)

横軸は 30%MVC 付近で参画した閾値張力の最も高い最大振幅値の MU (MU₆) を 100% として各 MU 1~MU 5 を相対値で示してある。縦軸は, Tc と T₂₅ の閾値張力の差を示してある。

画した閾値張力の最も高い最大振幅値の MU (MU₆) を 100% として, 各 MU 1~MU 5 までを相対値で示してある。縦軸は, Tc と 25°C 時の各 MUs の閾値張力の差 (Tc-T₂₅) を示している。Tc の閾値張力 (0 レベル) に対して LT-MUs 群である MU₁, MU₂, MU₃ はわずかに増加しているが, 統計的な有意差は見られなかった (t = 2.615, p > 0.05; t = -1.452, p > 0.05; t = -0.587, p > 0.05)。一方, HT-MUs 群である MU₄, MU₅, MU₆ の閾値張力は減少を示した。特に MU₅, MU₆ の閾値張力は, T₂₅ に対し大きな影響を受けた。そして, 閾値張力は統計的に有意な差を示した (t = 10.352, p < 0.001; t = 11.962, p < 0.001)。皮膚冷却刺激に対して LT-MUs ほど ΔTF は大きく変化せ

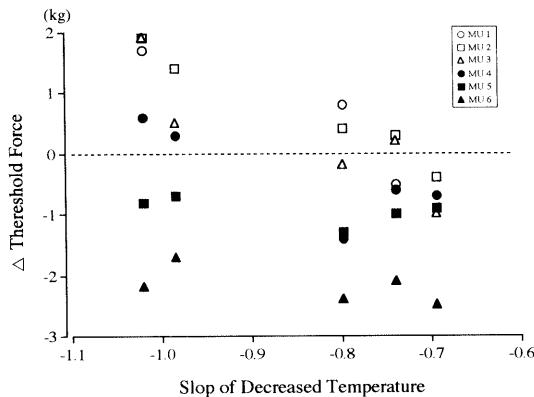


図5. 各被験者の皮膚温低下スピードと各 MU_s の閾値張力変化分の関係

横軸は図1に示した1分あたりの皮膚温低下スピードを示しており、縦軸は T_c と T₂₅ の閾値張力の差を示してある。

ず、HT-MU_s ほど ΔTF は大きく減少する傾向であった。これらの結果は、T₂₅ 到達時の閾値張力の変化を示したものである。

そこで、本研究の目的である皮膚冷却勾配に対する ΔTF について示したものが図5である。横軸は、図1に示した1分あたりの皮膚温低下スピードを示している。縦軸は、T_c と25℃時の各 MU_s の閾値張力の差を示している。この冷却勾配は、皮膚冷却刺激の強さを調べるのに有効な方法である[6,7,9]。これは被験者ごとに異なった皮膚冷却勾配に対する ΔTF を5人について示している。MU₁ と MU₂ は皮膚冷却勾配が約 -1.0℃/min になると、ΔTF の増加を示している ($t = -5.019, P < 0.05$; $t = -8.729, P < 0.01$)。MU₃ と MU₄ はわずかな増加を示すが、MU₁ と MU₂ ほどの変化はない ($t = -2.937, P > 0.05$; $t = -2.410, P > 0.01$)。皮膚冷却勾配が小さいと ΔTF に影響を及ぼさないが、皮膚冷却勾配を大きくすると ΔTF が増加するのは、閾値張力を上昇される方向に皮膚冷却刺激が作用するものである。一方、MU₅ と MU₆ は、皮膚冷却勾配が変化してもほぼ一定の ΔTF を示している ($t = -1.153, P > 0.05$; $t = -1.367, P > 0.05$)。

以上の結果は、LT-MU_s である MU₁ から MU₃ において皮膚温冷却勾配に影響されるが

($t = -5.019, P < 0.01$; $t = -8.729, P < 0.01$; $t = -3.137, P < 0.05$)、一方、HT-MU_s である MU₅ と MU₆ においては皮膚冷却勾配に関係なかった ($t = -1.153, P > 0.05$; $t = -1.1367, P > 0.05$)。従って、LT-MU_s は皮膚冷却勾配に影響を受けやすいが、HT-MU_s は皮膚冷却勾配にさほど影響を受けず、皮膚温の T₂₅ への強い影響を受けることが示された。

IV. 考 察

本研究の目的は、皮膚温の低下スピードによって低閾値運動単位(LT-MU_s)と高閾値運動単位(HT-MU_s)のいずれの MU_s が強く影響を受けるのか検討することである。それによって皮膚冷却刺激に対する神経コネクションと選択的 MU_s の制御機構が明かにされると思われる[7]。

先行研究では、筋表面から深部2cmの筋温を3~8℃に局部冷却(cold packs, 30分間)すると、LT-MU_s から HT-MU_s の動員順序(recruitment order)を逆転させることが知られている。その結果は筋内の求心性神経を局部麻酔やリドカイン(lidocain)でブロックしても、同様な傾向を示すことから、その効果に固有感覚系の作用機構が関与していることを報告している[1]。それによると、MU_s の動員順序の逆転機構は冷却のため固有感覚神経活動の減少によって、脊髓中枢に求心性情報が流入しなくなるためと説明している。しかし、それらは筋温を3~8℃まで低温にすると、神経だけでなく筋線維自体の生理的条件も大きく変化してしまうので[3~5]、運動制御要素全体が変化している中の MU_s 活動パターンを観察していることになり、いくつかの問題を含んでいる。そのため運動制御要素全体が大きく変化しない状態で、皮膚の冷受容器の活動を惹起させて、MU_s に対する求心性効果を MU_s の活動パターンから検討することが必要であった。本実験では皮膚に直接接させない方法[6]で、上腕屈筋表面全部を自然冷却したときに観察される等尺性ランプ収縮時の MU_s の活動パターン

を詳細に観察することができる。

皮膚冷却勾配を被験者ごとに違えて、約34℃(通常皮膚温, T_c)から25℃(最終冷却皮膚温, T_{25})まで低下させると、 T_{25} 時点でのMUsの閾値張力が低下するものと、増加するものとの両極端なMUsが観察された(図5)。HT-MUsは皮膚冷却勾配に関係なく低下し、LT-MUsは皮膚冷却勾配を大きくすると増加する。それらの現象は、皮膚感覚神経刺激の影響を受けて変動するものと考えられている[1,2,6,7,10-14]が、全ての α -MN cells (MNs)に同一の効果をもたらすものでないことが考えられる[1,7,12,15-17]。したがって、その変動をもたらす要因は、急速な皮膚冷却によって冷受容器の活動を高めたことにあるものと考えられる。

与那ら[6,7]は、ほぼ一定の皮膚冷却スピード(平均0.8℃/min)を用いて、 T_c から T_{25} まで連続的に皮膚温を低下させたとき、その影響が選択的にHT-MUsに及ぶことを観察した[6,7]。そしてもっとも影響を受ける皮膚温は、皮膚冷却によって生じる T_{25} であることを指摘した。冷却受容器は10℃~35℃の広い応答範囲をもっているが、その受容器の活動は25℃付近でもっとも高くなる[18,19]。与那は、HT-MUsの閾値張力を低下させるのもその機構が関与しているものと推定した[7]。これは持続性冷受容器(tonic cold-receptors, TCRs)の応答特性に類似するものと思われる。

Burkeら[20]は、ネコを用いた皮膚腓腹神経の電気刺激によって、腓腹筋を支配する速筋 α -運動神経細胞(fast-twitch motorneurons, FT-MNs)には優位な興奮性シナプス後電位(EPSP)が、遅筋 α -運動神経細胞(slow-twitch motorneurons, ST-MNs)は優位な抑制性シナプス後電位(IPSP)が生じることを報告している。本実験におけるHT-MUsの閾値張力は皮膚温低下勾配に関係なく減少したが、これも冷感覚受容器を介する皮膚感覚神経のHT-MUsのMNsに選択的興奮性作用が及んだ結果と考えられる[10,12-17,20]。一方、LT-MUsが皮膚冷却勾配に関係して閾値張力を変化させた結

果は、末梢求心性での各MUsにおける異なるシナプス結合を持っていることによるものであることが示唆される[12,13,17,21]。先行研究において、皮膚温を低下させたとき、LT-MUsにほとんど影響を示さないことを観察した[7]。Masakadoら[13]は、電気刺激による皮膚感覚系からのMUsへの影響が5%MVC以下で参画したMUsのうち、2MUsが閾値張力を増加させ、1MUsが閾値張力を減少させ、3MUsはほとんど変化しないこと報告し、それは低い張力で参画したMUsが一定の変化を示さないことを示すものである。一方、高い張力で参画されるMUsは優位に興奮性を示す。しかし、1分間の皮膚温低下スピードを増大させるとLT-MUsの閾値張力が増加した。これはLT-MUsを支配するMNsが刺激強度の増加により抑制された結果として見ることができる。LaBellaら[21]はネコの皮膚腓腹神経枝を電気刺激すると、腓腹筋外側頭(LG)、腓腹筋内側頭(MG)、ヒラメ筋(SOL)の運動神経細胞(MNs)に特徴的なシナプス後電位変化の生じることを報告した。それによると、腓腹神経の刺激強度が2倍と5倍とではSOL-MNsとLG-MNsにおけるIPSPの増強が刺激強度を5倍にした方が大きく、MG-MNsにおいてはIPSPの増強がないことを示した。本実験においても、冷却勾配が大きい場合に上腕二頭筋短頭のLT-MUsで閾値張力の変化が大きいのは、感覚神経刺激がSOL-MNsに強い抑制効果をもたらしたLaBellaら[21]の報告に一致しているものと考えられる。一方、HT-MUsで閾値張力の低下が大きく現われたのは、LaBellaら[21]の報告したMG-MNsの興奮作用に一致しているものと考えられる。

本結果におけるHT-MUsの閾値張力に見られる変化は、皮膚冷却刺激の強さ(冷却勾配)に関係なく減少していることである。冷却勾配による感覚神経刺激が冷受容器を介する刺激であれば、HT-MUsを支配するMNsには興奮性効果が生じ、LT-MUsを支配するMNsには抑制性効果が生じると推測される[10,12-17,20]。

また、HT-MUs は皮膚冷却勾配に関係なく閾値張力を変化させたが、LT-MUs は皮膚冷却勾配を大きくしないと閾値張力に変化を引き起こさない。これは LT-MUs を支配する MNs と HT-MUs の MNs では異なるシナプス結合を持っていることが関係しているものと推察される[12,13,15,17,21]。また、皮膚冷却神経刺激に対する MNs の応答は、HT-MUs の MNs に対して温度依存性に、LT-MUs の MNs に対して冷却速度依存性に影響を及ぼすものと考えられる。しかし、今回の研究は皮膚冷却温度が 25℃までの MU の振るまいについてであったが、それ以下の皮膚冷却温度についてはどのような様相を示すのかわからない。

V. ま と め

本研究は上腕二頭筋の皮膚温低下スピードが、上腕二頭筋短頭の MU 閾値張力に及ぼす影響について検討した。結果は以下の通りであった。

1. 30% MVC の等尺性ランプ張力を 3 秒間で発揮する間に出現した MU の中から、平均 1.36 kg~7.8 kg の閾値張力を持った 6 個の MU を任意に 5 人の被験者それぞれについて選んだ。
2. 6 群の MU を判別分析によって、低閾値張力 (LT-MUs) と高閾値張力 (HT-MUs) に分類した。
3. 皮膚温が 25℃になった時点 (T_{25}) の閾値張力は、LT-MUs 群でわずかに増加したが、統計的有意差は認められなかった。一方、HT-MUs 群では減少傾向を示し、統計的有意差を認めた。
4. 皮膚冷却勾配の大小は、LT-MUs の閾値張力に影響を及ぼした。皮膚冷却勾配が小さいときには閾値張力に大きな影響を及ぼさないが、それが大きくなると閾値張力を増加させた。しかし、HT-MUs では皮膚冷却勾配に関係なく、 T_{25} ですべて閾値張力の減少を認めた。

参 考 文 献

- [1] Grimby L & Hannerz J: Disturbances in voluntary recruitment order of low and high frequency motor units on blockades of proprioceptive afferent activity. *Acta Physiol Scand* **96**: 207-216, 1976
- [2] Clendenin M A & Szumski A J: Influence of cutaneous ice application on single motor units in humans. *Physical Therapy* **51** (2): 166-175, 1971
- [3] Ranaunga K W: Temperature dependence of shortening velocity and rate of isometric tension development in rat skeletal muscle. *J Physiol* **329**: 465-483, 1982
- [4] Ranaunga K W & Whlie S R: Temperature-dependent transitions in isometric contractions of rat muscle. *J Physiol* **339**: 87-95, 1983
- [5] Buller A J, Kean C J C, Ranatunga K W & Smith J M: Temperature dependence of isometric contractions of cat fast and slow skeletal muscles. *J Physiol* **355**: 25-31, 1984
- [6] Yona M, Muro M, Seki H, Tadano C, Nagata A & Sunamoto H: Relation between temperature and the recruitment order of motor units during isometric voluntary contractions. XIV ISB-Proceedings: 1498-1499, 1993
- [7] Yona M: Effects of cold stimulation of human skin on the motor unit activity. *Jpn J Physiol* **47** (4): 341-348, 1997
- [8] Freund H J, Budingen H J & Dietz V: Activity of single motor units from human forearm muscles during voluntary isometric contractions. *J Neurophysiol* **38**: 933-946, 1975
- [9] Hensel H & Zotterman Y: The response of mechanoreceptors to thermal stimulation. *J Physiol* **115**: 16-24, 1951a
- [10] Garnett R & Stephens J A: Changes in the recruitment threshold of motor units produced by cutaneous stimulation in man. *J Physiol* **311**: 463-473, 1981
- [11] Grimby L & Hannerz J: Recruitment order of motor units on voluntary contraction: changes induced by proprioceptive afferent activity. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat* **31**: 565-573, 1968
- [12] Kanda K, Burke R E & Walmsley B: Differential control of fast and slow twitch motor units in the decerebrate cat. *Exp Brain Res* **29**: 57-74, 1977
- [13] Masakado Y, Kamen G & DeLuca C J: Effects of percutaneous stimulation on motor unit firing behavior in man. *Exp Brain Res* **86**: 426-432, 1991
- [14] Stephens J A, Garnett R & Bulli N P: Reversal of recruitment order of single motor units produced by cutaneous stimulation during voluntary muscle contraction in man. *Nature*

- (Lond) **272**: 362-364, 1978
- [15] Burke R E: Firing patterns of gastrocnemius motor units in the decerebrate cat. *J Physiol* **196**: 631-654, 1968
- [16] Burke R E: On the central nervous system control of fast and slow twitch motor units. In: Desmedt J E (ed) *New developments in electromyography and clinical neurophysiology 3*, Karger Basel: 69-94, 1973
- [17] Burke R E, Rymer W Z & Walsh J V: Relative strength of synaptic input from short-latency pathways to motor units of defined type in cat medial gastrocnemius. *J Neurophysiol* **39**: 447-458, 1976
- [18] Darian-Smith I, Johnson K O & Dykes R W: 'Cold' fiber population innervating palmar and digital skin of the monkey: responses to cooling pulses. *J Neurophysiol* **36**: 325-346, 1973
- [19] Kenshalo D R & Duclaux R: Response characteristics of cutaneous cold receptors in the monkey. *J Neurophysiol* **40**: 319-332, 1977
- [20] Burke R E, Jankowska E & Bruggencate G: A comparison of peripheral and rubrospinal synaptic input to slow and fast twitch motor units of triceps surae. *J Physiol* **207**: 709-732, 1970
- [21] LaBella L A, Kehler J P & McCrea D A: A differential synaptic input to the motor nuclei of triceps surae from the caudal and lateral cutaneous sural nerves. *J Neurophysiol* **61** (2): 291-301, 1989



編集後記

金沢で皆様にお目にかかったのがついこの間だと思っておりましたのに、もう来年の日本生理学会大会第二報をお届けする時期になりました。本号には金沢での大会の記録が写真とともに載っております。大会幹事の方々のご苦勞が手に取るように分かり、ご苦勞に深く感謝いたします。大会は日本生理学会の中心的な活動でありますから、今後大会をどのようにしたら良いのか皆様からも積極的なご提案をいただきたいと思ひます。

ちょうど参議院議員選挙の前ごろでしたか、急に「動物の保護および管理に関する法律」(略称「動管法」)改正の動きがあるというニュースが飛び込んできました。自民党の議員立法により「動管法」の改正へ向けて党の環境部に委員会が設けられ検討が始まったということです。そもその発端は昨年神戸で起こった少年殺害事件だそうです。青少年の健全育成のため動物愛護の精神を計る目的で現行法を改正しようというのがこの動きのきっかけでした。この委員会に対し、動物の愛護・福祉を考え動物実験に批判的な諸団体が「動物の法律を考える連絡会」を結成し、法律の改正案を提案しました。自民党の委員会ではこの提案をか

なり考慮しているようで、そうなる動物実験がかなり制限される恐れがあります。同委員会ではこれまでに動物愛護団体、畜産、動物園、獣医団体、ペット業界、関係諸官庁など関係諸団体へのヒヤリングを行ってきました。動物実験に関係する団体として実験動物学会に対するヒヤリングが予定されております。

動物の法律を考える連絡会が提案している内容はヨーロッパ諸国における動物実験に対する規制に近い案で、国、あるいは地方公共団体が組織する委員会が個々の動物実験計画を審査し、実験を行うものはライセンスを必要とするものです。この委員会は必要に応じて個々の施設、実験を視察したり、実験に対する許可を取り消すことも出来ます。しかし、このような厳しい規制の下では動物実験を必要とする生理学の研究遂行に支障をきたす恐れがあります。日本生理学会動物実験委員会では日本神経科学学会の動物実験委員会と協力してこの事態に対する対応を準備しておりますが、会員各位におかれましても事態を十分理解されとともに深刻に受け止め、適切な対応を取られますよう希望しております。詳細な情報につきましては随時日誌上等でお知らせいたしますが、とりあえずこの欄をお借りしてお伝えする次第です。

(金子章道)

編集委員

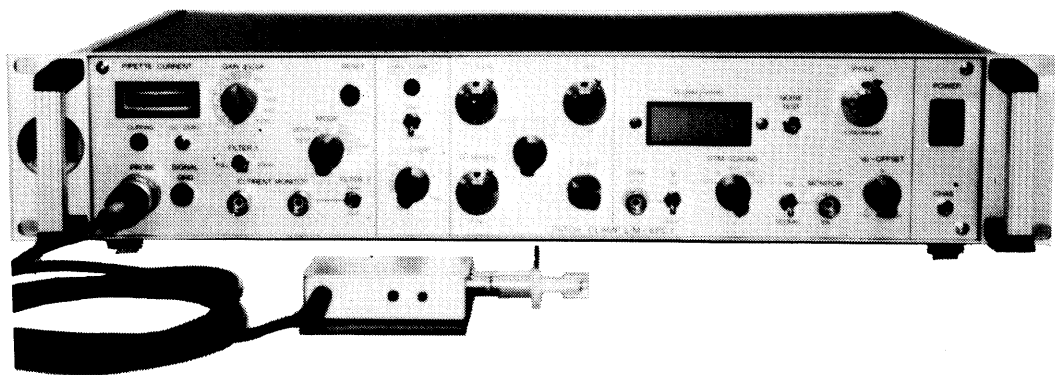
金子章道(幹事)	野村正彦	野崎修一
中島祥夫	佐々木成人	高松研
小山なつ	青木藩(北海道)	土居勝彦(東北)
工藤典雄(関東)	小野田法彦(中部)	福田淳(近畿)
日地康武(中・四国)	河南洋(九州)	



実績 No.1!! F.J. Sigworth, E. Neher のオリジナル

西独リスト社

パッチクランプシステム *EPC-7*



■ 主な性能

- ノイズレベル (rms) : 0.05pA 1KHz, 0.30pA 3KHz
- 電流レンジ : 200pA (50G Ω), 20nA (500M Ω)
- 周波数応答 : 100KHz (500M Ω)
- 電位増幅度 : X10
- 測定モード : VC, CC, CC+COMM
- Rs補償 : 1-100M Ω
- 容量補償 : 0-10pF (First)
: 0.2-10pF, 2-100pF (Slow)
- ホールド電位 : ± 200 mV
- オフセット電位 : ± 50 mV
- コマンドレベル : 0, .1, .05, .001, -.1, -.05

日本総代理店 / 西日本地区発売元



ショーシンEM株式会社

〒444-02 愛知県岡崎市赤浜町蔵西1番地14ショーシンビル
TEL (0564) 54-1231(代) FAX (0564) 54-3207

東日本地区発売元

(Physio-Tech)

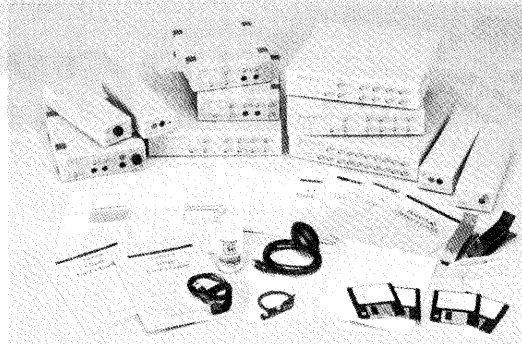
株式会社 フィジオテック

〒101-0047 東京都千代田区内神田2丁目6番11号 若松ビル2F
TEL (03) 3258-1641(代)

データ収録・解析システム

MacLabから PowerLabへ

名称が変更になりました!



PowerLabファミリー

PowerLabはMacLabの機能を全て引き継ぎさらにマルチプラットフォーム化を実現、MacOSにもPC Windowsにも対応します。長年ご愛顧頂きましたMacLabの名称は今後PowerLabに引き継がれます。ハード的にもソフト上でも次々と強力にアップグレードされます。ご期待下さい。

<標準PowerLab Eシリーズ>

PowerLab/200	標準	2ch入力
PowerLab/400	標準	4ch入力
PowerLab/800	標準	8ch入力

PowerLab Eシリーズのサンプリング速度			
使用チャンネル数	最大サンプリング	Scope	Chart
1	100KHz	○	バースト
2	40KHz	○	—
	1KHz	○	連続
4	1KHz	—	連続
8	1KHz	—	連続

<高速PowerLab Sシリーズ>

PowerLab/4s 高速 4ch入力 PowerLab/8s 高速8ch入力
PowerLab/16s 高速 16ch入力

使用チャンネル数	最大サンプリング	Scope	Chart
1	100KHz	○	連続
2	40KHz	○	連続
3	20KHz	—	連続
4	20KHz	—	連続
5	10KHz	—	連続
6	10KHz	—	連続
7	10KHz	—	連続
8	10KHz	—	連続

注：20KHzは、チャートスピード1,000cm/秒に相当します。

ON-LINE FUNCTIONS

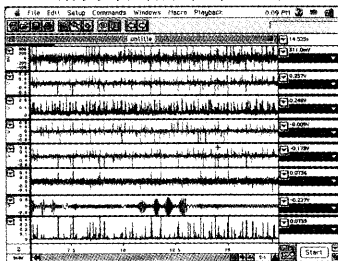
Raw data	Cyclic Maximum
Ratemeter	Envelope Minimum
Frequency	Envelope Maximum
Counter	Differential
Cyclic Mean	Integral

OFF-LINE EXTENSIONS

Arithmetic Functions
Normalise
Differential
Events
Cyclic Variables
Peak Histogram
In Preparation
Dose Response Suite
Hemodynamics Suite
Cardiology Suite

Chart

マルチチャンネルチャートレコーダ



Scope

デジタルオシロスコープ

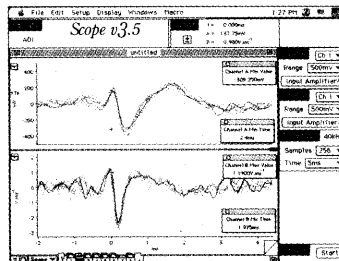


Chart for Windows

マルチチャンネルチャートレコーダ

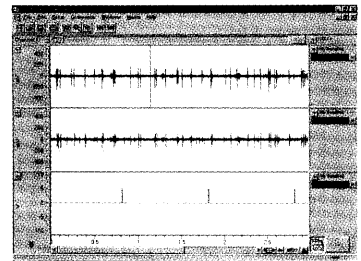
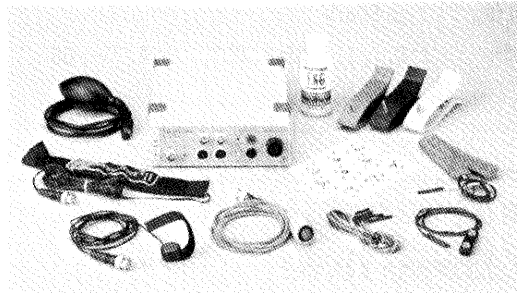


Chart for Windowsのユーザには1年間の無償バージョンアップサービスが受けられますので、必ずユーザ登録して下さい。その間にMac版Chart & Scopeと同等の機能にアップグレードします。

PowerLab/410
基礎医学実習システム

PowerLab/410には2chのバイオアンプ、2chのブリッジアンプ、1chの刺激アイソレータが組み込まれた記録装置です。

特に基礎医学系の学生実習用として大変経済的で機能的なパッケージです。
●トランスジューサ入力2ch●刺激アイソレータ出力1ch●ECG、EEG、EMG等バイオアンプ入力2ch●生体実習マニュアルが付いたPowerLabリソースキットを発売中



BRC バイオリサーチセンター株式会社

本社 〒461-0001 名古屋市東区泉二丁目28番24号ヨコタビル
TEL (052) - 932-6421 FAX (052) - 932-6755
東京支店 〒101-0032 東京都千代田区岩本町二丁目10番1号オカジマビル
TEL (03) - 3861-7021 FAX (03) - 3861-7022
東京第二営業所 〒286-0134 千葉県成田市東和田555番地5
TEL (0476) - 20-1766 FAX (0476) - 22-8625
E-mail: brc@po.iijnet.or.jp http://www.adi-japan.com/brc

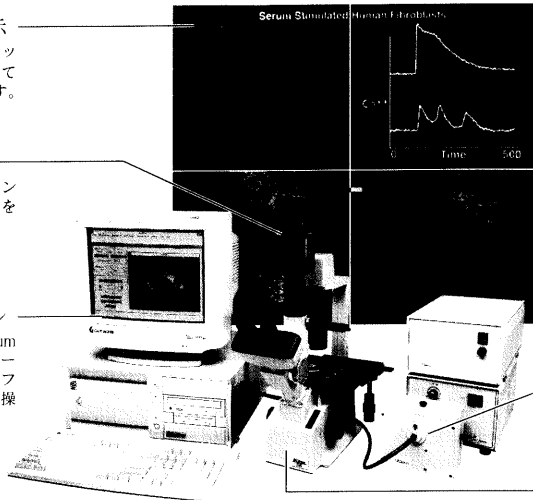
コストパフォーマンスを追求したパーソナルタイプです。

InCyt Im™ “蛍光画像処理システム”

画像とデータの表示
 PCのモニター・グラフィックソフトウェアを使用して簡単にデータを表示します。

カメラ
 低光量、低ノイズイメージング用のCCDビデオカメラを採用。

画像収集と解析用ワークステーション
 32ビット画像処理用のPentium Pro PCとWindows NT、ユーザーフレンドリーなインターフェイスによりスムーズな操作で実験可能。



- 個別の解析用に視野内を最高50エリアまで設定できます。
- 実験中のデータ解析、あるいは解析後に画像を保存します。
- ノイズを減少させるための画像アベレーシング処理します。
- グレースケールからカラーへ変換するためのパレットをカスタムデザインできます。
- InCytモニターとソフトウェア機能で、簡単に結果を表示します。又、スプレッドシートや別のプレゼンテーションパッケージへTIFFやASCIIファイルでエクスポートします。
- 画像は動画で再生できます。
- シングル又はデュアル波長測定ができます。
- 驚くほど低価格設定です。

イルミネーションシステム
 信頼性の高いXenon光源をコンピュータ制御のフィルターチェンジャーで二波長の切り換えを高速で実行します。

顕微鏡
 開発のGroony™蛍光モジュールを搭載したNikonTMS-F倒立顕微鏡。

定価 ¥6,980,000
 (顕微鏡・コンピュータを含む)

日本総発売元



バイオリサーチセンター株式会社

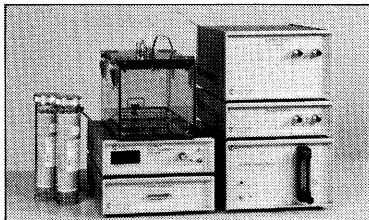
本社 名古屋市中区泉2-28-24(ヨコタビル4F) ☎052(932)6421 FAX052(932)6755
 東京 東京都千代田区若本町2-10-1(オカジマビル) ☎03(3861)7021 FAX03(3861)7022

実験動物用薬理関連機器

VO₂/VCO₂呼吸代謝モニター

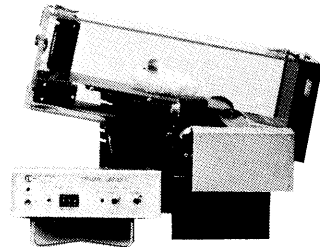
小〜大動物の長期間のモニターが可能です。

- 酸素消費量
- CO₂発生量
- 呼吸置換比
- コンピュータ制御
- トレッドミルとの併用可



ラット・マウス用トレッドミル

- 1〜4レーン
- ベルト速度可変
- 走行傾斜角度可変
- エアーバフ刺激可
- 電流刺激可
- 逃避センサー付き
- 代謝用チャンパー可
- コンピュータ制御可



動物用呼気CO₂モニター CAPSTAR-100

(小〜中・大動物まで)

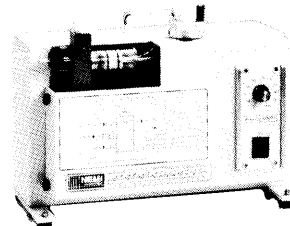
呼気CO₂モニター CAPSTAR-100は、赤外線シングルビームにより正確且つ連続的にラットから各種動物の呼気ガスを応答性良く、最小限のサンプル量で、長期間安定してモニターします。



- 分析原理 赤外線シングルビーム
- 測定レンジ 0〜100%
- 応答時間 (T₁₀ - T₉₀) 130ms (50ml/min. Sample)
 (T₁₀ - T₉₀) 150ms (10ml/min. Sample)
- 測定呼気流量 10〜100ml/min.

動物用人工呼吸器

軽量設計された、苛酷な長期間の使用にも安心して使用出来るように設計されており、小動物から大動物まで全ての動物用に各種モデルを揃えています。



- Model: 131 シリンダー容量 5ml 10ml (モルモット・ラット用)
- Model: 141 シリンダー容量 10ml 30ml (ラット用)
- Model: 121 シリンダー容量 30ml 70ml (ネコ・ウサギ用)
- Model: 101 シリンダー容量 750ml (イヌ用)

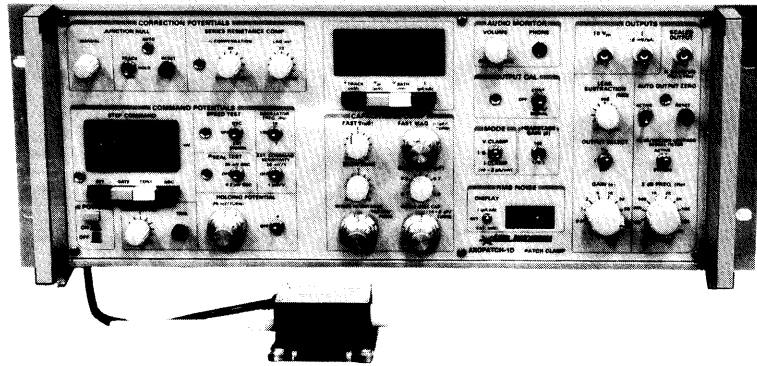
日本総代理店



バイオリサーチセンター株式会社

本社 名古屋市中区泉2-28-24(ヨコタビル4F) ☎052(932)6421 FAX052(932)6755
 東京 東京都千代田区若本町2-10-1(オカジマビル) ☎03(3861)7021 FAX03(3861)7022

AXOPATCH-1D PATCH CLAMP



低ノイズ ハイスピード 安定性と信頼性

AXOPATCH-1Dは single-channel パッチクランプと whole-cell クランプするために開発された増幅器です。極めて低いノイズレベルと素早い応答力を特徴としています。重要な部分はハイブリッド化により完全シールドされています。

AXOPATCH-1D はボルテージクランプと同様にカレントクランプ・モードでも作動します。フィードバック抵抗は同じセルから single-channel 電流と whole-cell 電流を記録するため、リモート・コントロールができます。

CV4 ヘッドステージは下記の3種類があります。

AXOPATCH-1Dの特徴

- 使いやすい容量補償
- ラグ・コントロールつき直列抵抗補償
- コマンド電位発生器
- 接合電位除去
- RMS ノイズモニター
- ZAP (パッチ膜破壊)
- 可変出力ゲイン
- DC オフセット除去
- 可変低域通過ベッセルフィルター
- シールテスト
- オーディオモニター
- 漏れ電流除去

AXOPATCH-1Dのヘッドステージ

CV4 1/100 whole-cell クランプ (20 nA まで) と single-channel 電流を記録するためのものです。50 G Ω と 500 M Ω のフィードバック抵抗があります。

CV4 0.1/100 大きなセル (200 nA; >> 100 pF) の whole-cell クランプと single-channel 電流を記録するためのものです。50 G Ω と 50 M Ω のフィードバック抵抗があります。

CV4B 0.1/100 人工膜から single-channel 電流を記録する為の特別なヘッドステージです。大きなコマンド電圧の間、サチレーションを防ぐために外部から 50 G Ω と 50 M Ω のフィードバック抵抗でコントロールできます。(大きなセルのヘッドステージと同型です)

西日本地区発売元



INTER MEDICAL CO., LTD.

株式会社 インターメディカル

本社/〒461 名古屋市東区葵一丁目25番1号
TEL (052) 937-7060/FAX (052) 937-5423
TLX 444-3603 WDMC J

東京支社/〒157 東京都世田谷区粕谷三丁目32番16号
製造課 阿比タシオン千歳島1102号
TEL (03) 5384-6387 FAX (03) 5384-6487

東日本地区発売元

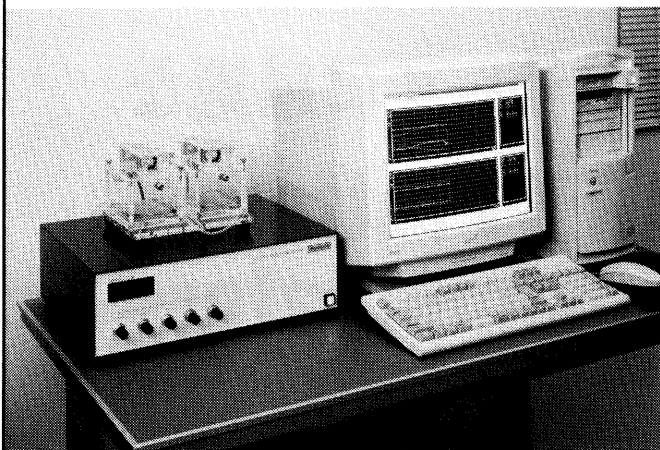
(Physio-Tech)

株式会社 フィジオテック

〒101 東京都千代田区内神田2丁目6番11号
若松ビル2F

TEL (03) 3258-1641 (代)

小動物用代謝計測システム MODEL MK-5000



本システムは、エアータイトチャンバーを用いたO₂/CO₂ガスによる代謝計測システムです。本システムを使用することにより、従来は困難であったラット・マウス等の小動物のリアルタイム呼吸代謝モニターを実現することができます。

■主な特長

- 高精度O₂/CO₂センサーの採用により正確にモニターできます。
- チャンバー内のガスは小型ファンにより偏向なくミキシングされます。
- コンピュータによる全自動サンプリング。
- 各チャンバーは独立して計測を行うことができます。
- トレッドミル(オプション)を併用することにより運動時の代謝計測を行うこともできます。

Muromachi

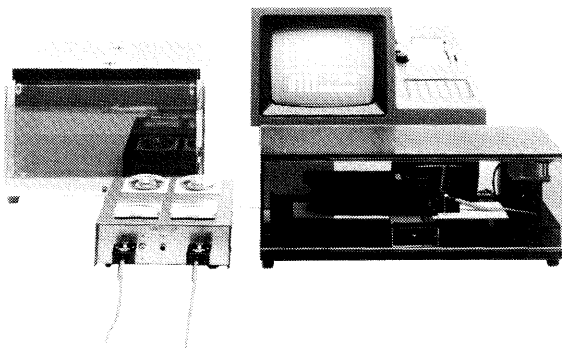
総発売元 **室町機械株式会社**

本社 東京都中央区日本橋室町4-2-1 大辻ビル
〒103-0022 TEL 03(3241)2444 FAX 03(3241)2940
大阪営業所 大阪市淀川区木川東4-5-3 オバル新大阪ビル
〒532-0012 TEL 06 (302)1277 FAX 06 (302)5026
URL : <http://www.muromachi.com>

ラット・マウス用 非観血式血圧測定装置

MODEL MK-1100

- * 収縮期血圧 /
- * 平均血圧 /
- * 拡張期血圧(計算値) /
- * 脈拍数 / の安定した測定に



■特長

- 脈拍信号を音で聞くことができます。(音量の調節可)
- 連続測定機能及び高速測定機能の追加により測定時間が大幅に短縮。
- 400mmHg迄加圧可能ですのでSHRSPも測定できます。
- 高速印字機能 / 全ての測定データは、音の静かな高速一マルプリンタにより約1秒間で打ち出されます。また、平均値の他にSD値も打ち出されます。
- タイムスタンプ機能 / テータ印字の際に計測時の時間も印字されます。
- 画面コピー機能 / 付属のプリンタで画面のハードコピーを行なえます。
- マーマセットやスunksの測定を行なうこともできます。
- R232C出力が標準装備されています。
- センサーの感度はMK-1000型と比較して約5倍アップしています。

Muromachi

総発売元

室町機械株式会社

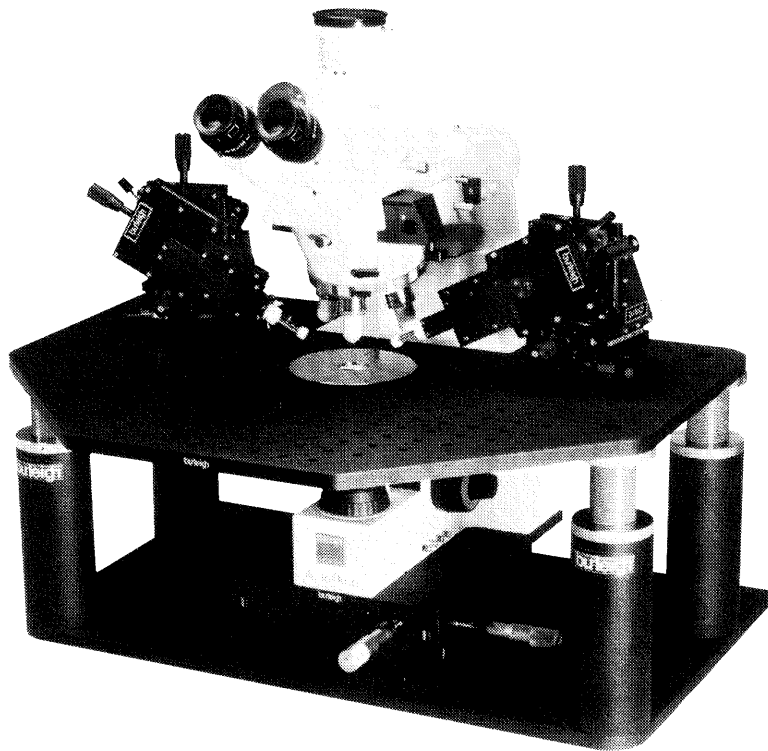
本社 東京都中央区日本橋室町4-2-1 大辻ビル
〒103-0022 TEL 03(3241)2444 FAX 03(3241)2940
大阪営業所 大阪市淀川区木川東4-5-3 オバル新大阪ビル
〒532-0012 TEL 06 (302)1277 FAX 06 (302)5026

URL : <http://www.muromachi.com>

burleigh

The Power of Precision
in Life Science.

スライスパッチリサーチに最適な
**GIBRALTAR™ Platforms
& Micromanipulators**



写真は: GIBRALTAR™プラットフォームと新型 Piezoelectric micromanipulator PCS-5400 型

◆詳しい資料をご請求下さい

バーレイ社 日本代理店:
ショーシン EM 株式会社

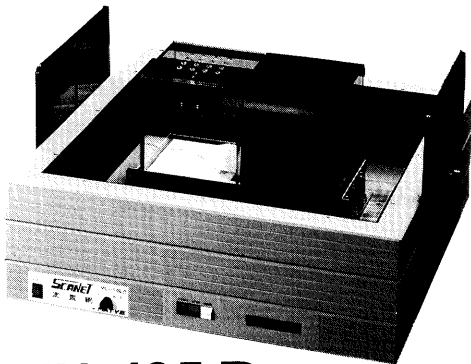
〒444-02 愛知県岡崎市赤浜町蔵西1番地14
Tel.0564-54-1231 Fax.0564-54-3207

小動物行動測定の世界

SCANETのTOYO

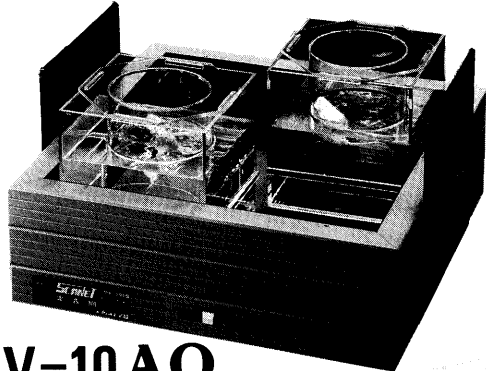
《スキャネットシリーズ》

● 薬物依存測定

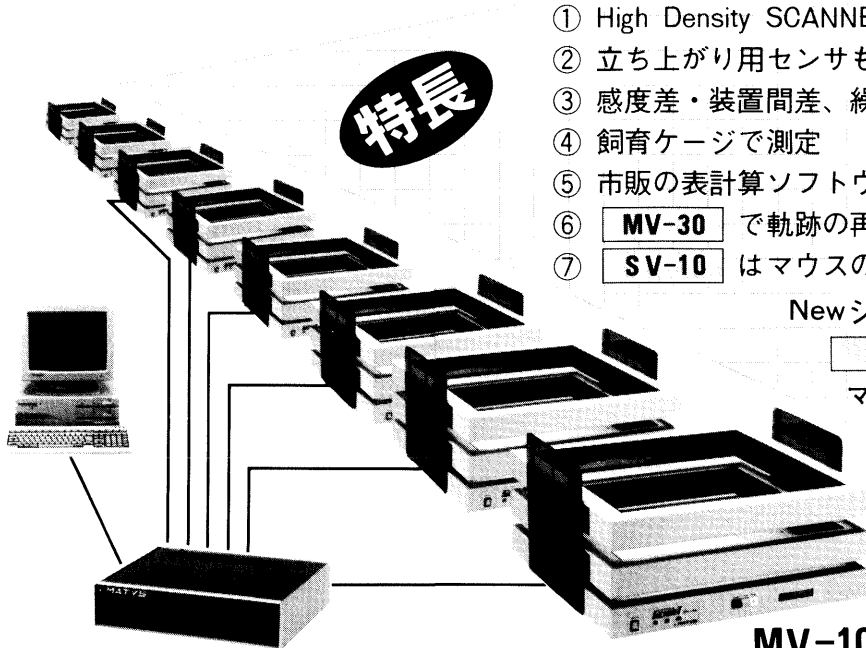


MV-10LD

● 抗うつスクリーニング測定



MV-10AQ



- ① High Density SCANNER
- ② 立ち上がり用センサも高密度配置
- ③ 感度差・装置間差、繰り返し誤差なし
- ④ 飼育ケージで測定
- ⑤ 市販の表計算ソフトウェア使用可能
- ⑥ **MV-30** で軌跡の再現
- ⑦ **SV-10** はマウスの測定に最適

Newシステム

MV-10 MT

マルチタイプは
最高です。

MV-10 システム



MATYS

メイティス

製造元 **東洋産業株式会社**
医用機器事業部

本社・工場/〒930-02 富山県中新川郡舟橋村舟橋415
TEL (0764)62-1881代・FAX (0764)64-1500
(医用機器事業部直通)

TEL (0764)64-1577 ・FAX (0764)64-1477

● 東京営業所 / TEL (03)3401-6596 ・FAX (03)3478-5369

● 大阪営業所 / TEL (06)309-1231 ・FAX (06)309-1250

新鮮切片作製装置

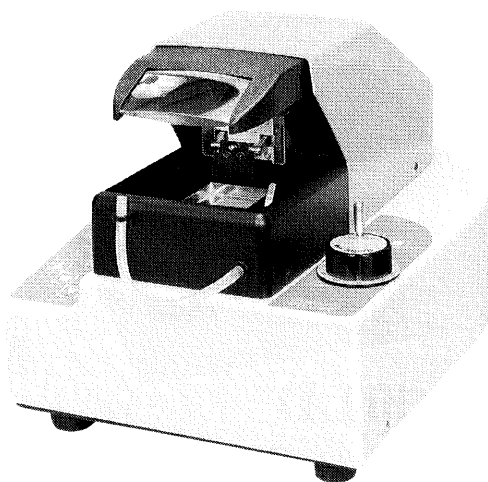
NEW

DSKマイクロスライサー® DTK-1000

さらなる進化！ より薄く、よりダメージの少ない新鮮切片を

●旧タイプとの違い

- ①ポアティーを樹脂で覆ったことにより生理食塩水、バッファ等の浸透を防ぎポアティーを腐食させることがなくフレームを強化し強震をより少なくしました。
- ②刃ホルダーは波の立たない静かな形状により切断面のダメージが著しく少なく、また刃角度調整に手間取らないワンタッチ方式を採用しました。
- ③刃の作動部の改良により振動を抑え持久性を高めました。
- ④試料台が最大20mmまで上下作動するようになりました。
- ⑤蛍光灯付拡大鏡が収納式になりました。



■仕様

電源	AC100V 1A 50/60Hz
照明	4W蛍光灯・ルーベ付
試料サイズ	W30×D30×H20mmまで
切片の厚み	10~500 μ m(固定した試料を含む)
刃の往復数	0~15サイクル/sec 可変式
刃の前進速度	0~5mm/sec 可変式
外寸	W300×D430×H295mm
重量	24kg

主な研究用途

- 生理学・薬理学
電位差測定、電極位置確認
- 脳神経外科学
- 組織化学・細胞学
特に電顕レベルの酵素組織化学
- 植物組織学

* 詳しい資料・文献・デモンストレーションは下記までご請求ください。

DOSAKA EM CO., LTD.

D.S.K 堂阪イーエム株式会社

〒601-11 京都市左京区静海市原町1032-3
TEL. 075-741-3069 FAX. 075-741-3026

Thermo-Plate

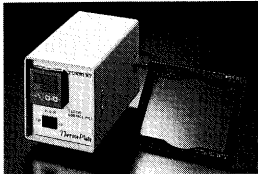
サーモプレート MATS-Uシリーズ
MATSシリーズ PAT.P
TOKAI HIT

顕微鏡ステージ自動温度制御システム

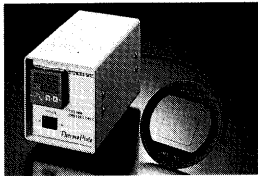
更なる品質・性能の向上を目指し「**UL規格取得・CE適合シリーズ：MATS-Uシリーズ**」を拡充
豊富なラインアップでバイオテクノロジーをサポートします。

MATS-Uシリーズ：UL規格・CEマーク適合

温度設定(室温～50℃)



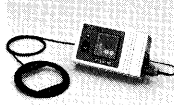
型式：MATS-U55S
汎用タイプのプレート
Sタイプ(平型フラット)
をワールドワイドなコ
ントローラーで制御す
るUL規格・CEマーク
適合機種。



型式：MATS-U55R30
(ホフマン対応)
倒立顕微鏡用で、ホフ
マンモジュールシ
ョン対応のプレートR30
タイプ(丸型)をワ
ールドワイドなコ
ントローラーで制
御するUL規格・
CEマーク適合機種。

MATSシリーズ：スタンダード・ハイクレード・ノイズレス

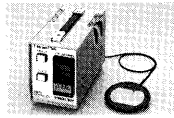
温度設定(室温～50℃)



スタンダード(温度精度:±0.3℃)
薄型でコンパクトな省スペース設計。
しかもPID制御と無接点リレーを
採用したコントローラー。
プレートは倒立・正立・実体顕微鏡
用と各種取り揃えています。



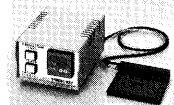
ハイクレード(温度精度:±0.1℃)
シリーズレギュレーター方式電源
により連続的な温度制御を行う高
精度なコントローラー。
プレートは倒立・正立顕微鏡用と各
種取り揃えています。



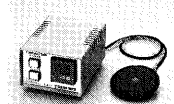
ノイズレス(温度精度:±0.1℃)シ
ールド機構を組み込むことにより、
ノイズを軽減した直流タイプの高
精度なタイプ。
パッチクランプ・膜電位測定時の換
体の温度管理に。

冷却・加温兼用・冷却専用プレート

温度設定(3～50℃)(室温～3℃)



STタイプ(正立・実体顕微鏡用)
MATS-555ST(3～50℃)
MATS-500ST(室温～3℃)



RTタイプ(倒立顕微鏡用)
MATS-555RT(3～50℃)
MATS-500RT(室温～3℃)

Nikon：株式会社 ニコン インステック **OLYMPUS**：オリンパス販売株式会社 にもお取り扱い頂いて居ります。

製造・販売元

(詳しくは弊社宛お問い合わせ頂けますようお願いいたします。)

TOKAI HIT 株式会社 東海ヒット

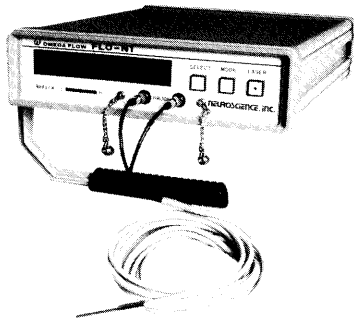
〒418 静岡県富士宮市源道寺町306-1 TEL.0544-24-6699 FAX.0544-24-6641

OMEGA FLOW

非接触型レーザー血流計

FLO-N1

組織血流量が測定部位に
触れることなく測定できます。



承認番号：07日第0805号

接触型FLO-O1も用意しています。

【特徴】

- ★非接触
- ★広範囲
- ★再現性
- ★アーチファクト
- ★軽減回路
- ★豊富な出力
- ★接触用
- ★コンピュータ
- ★使い易さ
- 3cm程度離して測定可能
- 最大直径15mm程度円内のサンプルボリューム
- 接触の影響が無く、広範囲に平均化された再現性を実現
- 被測定部の微妙な動きによる影響を軽減
- FLOW, MASS, VELOCITY, REFLEX
- 接触用プローブも接続可能
- NEC製98NOTE又はディスクトップに接続(オプション)
- 標準プローブが小型、ガイド光付き、専用固定器有り

【用途】

- ★脳
- ★神経、脊髄
- ★目(兎、ラット)
- ★皮膚
- ★消化器系臓器
- ★口腔内
- ★その他
- 骨の上から測定ができます。
- ローズベンガル血栓作成時に光の干渉を受けずに測定できます。
- 深部の特定部位に小型センサーを埋め込んで、無麻酔下で測定が可能です。(接触型)
- 接触すること自体問題が有る部位でも簡単に測定できます。
- 眼球の外から網膜の血流測定が可能です。
- 軟骨を塗る、薬液をたらず等の今まで困難であった処置ができます。
- 経日的変化の測定も可能です。
- 粘膜に触ること無く測定ができます。
- 水面の上からでも測定が可能です。
- 圧迫の影響無く測定ができます。
- 筋肉、内耳、鼻腔内、骨(骨髄)等の測定が可能です。

製造元

日本総代理店

オメガウエーブ

株式会社
ニューロサイエンス

本社 ■〒110 東京都台東区台東2-29-12 サンクエホワイトビル4F
TEL.(03)5688-1061 FAX.(03)5688-1065
大阪支店 ■〒532 大阪市淀川区西中島6-1-19
TEL.(06)307-7311 FAX.(06)307-7727
福岡支店 ■〒812 福岡市博多区博多駅南4-3-9 アバンタム86
TEL.(092)414-0251 FAX.(092)414-0125

パーソナルコンピュータベースの研究システム 基礎医学研究用システム

Biomedical Research System / **LEG-1000**

多岐にわたる基礎医学の研究に、
先進の技術でデータ収集・処理・解析・レポートの
作成までをトータルにサポートする、
パーソナルコンピュータベースの
研究用システムです。

フレキシブルなシステム構成

各種カプラ・プラグインタイプの小型ヘッドアンプ・システム本体・アナライザで構成されています。またソフトウェアで用意された各種VI (仮想計測器) とカスタマイズ機能により、実験目的に合わせたシステム構築に柔軟に対応します。

高精度ヘッドアンプ・カプラ群

アイソレーション方式を採用し、電気的安全性が大幅に向上、デジタル化により外部雑音除去能力も向上。

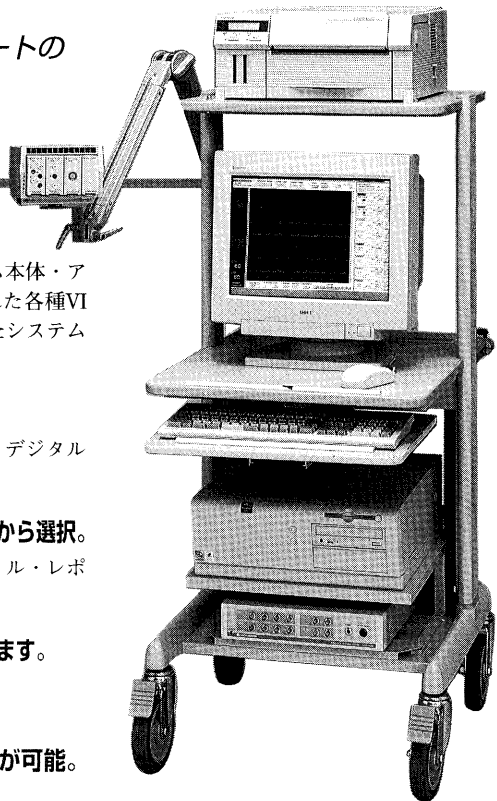
ノートタイプ、デスクトップタイプのパーソナルコンピュータから選択。

動作環境は MS Windows95、測定データの解析・データファイル・レポート作成が容易。

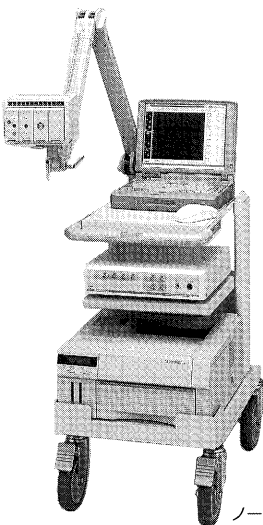
アンプはソフトウェアで管理、長期間安心してご使用いただけます。

16チャンネルまでの信号の同時計測・処理が可能。

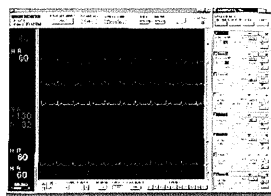
ポリグラフ等、既存装置からのアナログ信号の取り込みが可能。



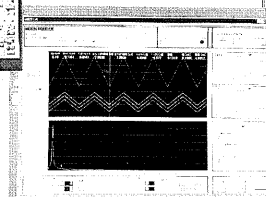
デスクトップ型パソコン構成



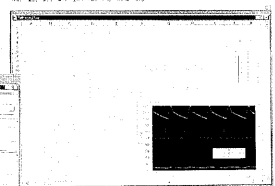
ノート型パソコン構成



POLY計測画面



VC計測画面



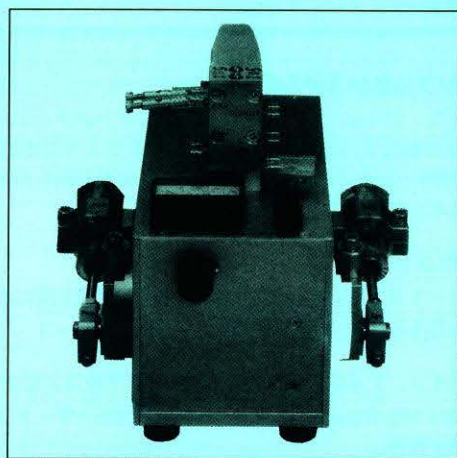
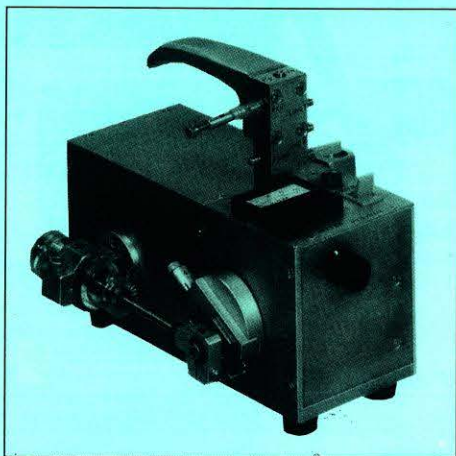
エクセル画面

日本光電

〒161-8560 東京都新宿区西落合1-31-4
☎03(5996)8028

カタログをご希望の方は当社までご請求下さい。

KN-55 KN式 小動物人工呼吸器



特長

- 従来のものより小型でコンパクトに設計された呼吸器です。
- スピードコントロールモーターの採用で呼吸回数は、無段階に連続可変が行なえます。
- タイミング弁の採用で、呼吸気量を正確に設定できます。
- 4種類のシリンダーを交換することにより、呼吸気量を更に精密に設定できます。
（標準器には希望シリンダー1本付、他はオプション）
- シリンダーが1連式と2連式の2機種があります。

仕様

シリンダーサイズ	内寸×長さ	容量
L	φ 24×L57mm	約25ml用
M	φ 20×L57mm	約17ml用
S	φ 14×L57mm	約 8ml用
SS	φ 10×L57mm	約 4ml用

本体寸法

W95×D215×H120mm

※実用容量はストローク20mmです
ので異なります。

理化学器械・基礎医学器械・実験動物飼育機械器具・薬学研究器械・医科器械一般



株式会社

夏目製作所

〒113-8551 東京都文京区湯島2丁目18番6号
電話 03(3813)3251 FAX 03(3815)2002
千里技術開発室(千里ライフサイエンスセンタービル11F)
〒565-0082 大阪府豊中市新千里東町1-4-2
電話 06(873)3251 FAX 06(873)2045

編集兼
発行人

金 子 章 道
東京都文京区本郷三丁目一〇
布施ビル(四階)日本生理学会

印刷者

鶴岡印刷株式会社
〒997-0028 山形県鶴岡市山王町一四一四

発行者

日本生理学会
〒113-0033 東京都文京区本郷三丁目一〇
布施ビル(四階)

振替口座
A X 話
〇〇三三
〇〇三三
五六一一
一八四一
一六二二
千六四三
円三九九